

第22回 未承認薬使用問題検討会議 議事次第

平成22年10月1日(木)14:00～16:00

はあといん乃木坂 フルール

議 事

1. 未承認薬の開発支援について
2. その他

配付資料一覧

- 資料 1 未承認薬等開発支援事業について
- 資料 2 未承認薬の開発支援品目の選定について
- 資料 3-1~13 未承認薬開発支援希望意向調査結果について

資料番号	医薬品名	対象疾病
3-1	ストレプトゾシン	膵島細胞癌
3-2	クロファラビン	小児急性リンパ性白血病
3-3	ペグアスパラガーゼ	L-アスパラギナーゼに過敏症の急性リンパ芽球性白血病
3-4	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症
3-5	アレムツズマブ	B細胞性慢性リンパ性白血病
3-6	タルク	悪性胸水
3-7	スチリピントール	乳児重症ミオクロニーてんかん
3-8	ルフィナマイド	レノックス・ガストー症候群
3-9	メサドン	がん性疼痛
3-10	ヒトヘミン	ポリフィリン症
3-11	テトラベナジン	ハンチントン病
3-12	システアミン	シスチノーシス(シスチン蓄積症)
3-13	経口リン酸塩製剤	原発性低リン血症性クル病

参考資料 1~11 ワーキンググループ検討報告書

参考資料番号	ワーキンググループ検討結果報告書
1	ストレプトゾシン
2	クロファラビン
3	ペグアスパラガーゼ
4	フェニル酪酸ナトリウム
5	アレムツズマブ
6	タルク
7	スチリピントール
8	ルフィナマイド
9	メサドン
10	ヒトヘミン
11	テトラベナジン

未承認薬等開発支援事業について

1. 経緯

これまで、国内患者数が少ない希少疾病の治療薬の開発支援施策として、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）開発支援制度等により、開発を支援してきた。また、海外では承認されているものの、我が国で承認されていない「未承認薬」については、未承認薬使用問題検討会議における検討や医師主導治験等の枠組みにより対応してきたところであるが、本年4月1日現在、14品目については開発が進んでいない状況にあった。

このように既存の枠組みでは開発が進まない未承認薬及び対応できなかった適応外薬（他の効能でのみ承認されている医薬品）の開発支援を行うための方策として、本年5月29日、平成21年度補正予算事業（未承認薬等開発支援事業）が認められた。

当該事業は、開発支援が必要な品目の開発に要する治験等の開発に係る経費を支援することをもって行う。

2. 事業の概要

(1) 予算額
753 億円

(2) 目的

がんや小児用の医薬品など、海外では承認されているが、日本では未承認の医薬品や新しい効能に関して承認されていない医薬品など、製薬企業の自主的な開発に任せていたのでは開発が進まない医薬品について、開発企業等への治験実施費用の助成を行うほか、治験のとりまとめにあたる医療機関が行う治験・臨床研究支援機能の強化に必用な経費を補助して医薬品の実用化を促進させる。

具体的には、厚生労働大臣の指定する医薬品の治験等に対して助成を行うため基金を造成し、当該基金を活用する。

3. 基金管理団体

(社) 未承認薬等開発支援センター

未承認薬の開発支援品目の選定について

1. 未承認薬等開発支援事業

従来の支援制度では処理できなかった未承認医薬品・適応外医薬品（以下、「未承認薬等」という）について、開発支援を行うべき品目を選定し、治験等の開発経費を補助する事業として、平成21年度補正予算事業「未承認薬等開発支援事業」（以下、「開発支援事業」という）が認められた（資料1参照）。

2. 開発支援候補品目の範囲

開発支援候補品目は内容で大別し、①未承認薬と②適応外薬に分類される。このうち開発支援事業による開発支援候補となりうる範囲は以下の通り。

① 未承認薬

未承認薬使用問題検討会議において検討された44品目のうち、平成21年4月1日現在、開発者（社）が決まっていない3品目を含む、開発（治験）に着手されていない14品目。

② 適応外薬

平成21年6月18日付けで厚生労働省のHPでの募集に応じて、同年8月17日までに提出された適応外医薬品。

① 未承認薬

- I 平成17年4月以降に欧米4か国（米・英・独・仏）のいずれかの国で承認されたもの
- II 過去5年間に学会・患者団体から要望があり、かつ、平成17年3月以前に欧米4か国のいずれかの国で承認されたもの
- III 学会・患者団体からの要望はないが、過去2年間に欧米4か国のいずれかの国で承認され、かつ医療上の有用性が高いと考えられるもの

② 適応外薬

要望の対象となる適応（効能・効果、用法・用量の両方又はいずれかが異なるもの）について、国内未承認の医薬品であって、欧米4か国（米・英・独・仏）のいずれかの国で承認された適応（欧米4か国のいずれかの国の公的医療保険制度の下で償還対象となる適応を含む）であって、医療上その必要性が高いもの

3. 開発支援品目の選定方法（案）

開発支援候補品目の中から、選定基準に基づいて有識者会議において選定する。未承認薬：別紙1、適応外薬：今後検討。

以上

(別紙 1)

未承認薬の開発支援品目の選定基準 (案)

1. 開発支援候補品目の範囲

平成 21 年 4 月 1 日現在、未承認薬使用問題検討会で検討された 44 品目中、既に開発が終了したもの、及び既存の支援制度の下で開発が進行している品目を除く以下の 14 品目。

	医薬品名	対象疾病
1	ストレプトゾシン	脾島細胞癌
2	クロファラビン	小児急性リンパ性白血病
3	ペグアスパラガーゼ	Ｌ-アスパラギナーゼに過敏症の急性リンパ芽球性白血病
4	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症
5	アレムツズマブ	B細胞性慢性リンパ性白血病
6	タルク	悪性胸水
7	ステリペントール	乳児重症ミオクロニーてんかん
8	ルフィナマイド	レノックス・ガストー症候群
9	メサドン	がん性疼痛
10	ヒトヘミン	ポリフィリン症
11	テトラベナジン	ハンチントン病
12	システアミン	シスチノーシス(シスチン蓄積症)
13	ベタイン	ホモシスチン尿症
14	経口リン酸塩製剤	原発性低リン血症性クル病

2. 開発支援品目の選定基準 (案)

開発支援候補品目のうち、開発支援事業により、開発支援すべき品目のいずれに該当するかを以下の観点から評価を行う。

1) 開発者 (社) が決まっている場合

現時点で開発者 (社) が決まっている品目については、開発者 (社) による支援の希望の調査結果に基づき、有識者会議において支援品目の妥当性 (開発の必要性、開発必要経費と見込み収益のバランス等) を評価する。

2) 開発者 (社) が決まっていない場合

平成 21 年 4 月 1 日現在、開発者 (社) が未定の品目については、開発予定者の目処が立った段階で前項 1) と同様の扱いとする。

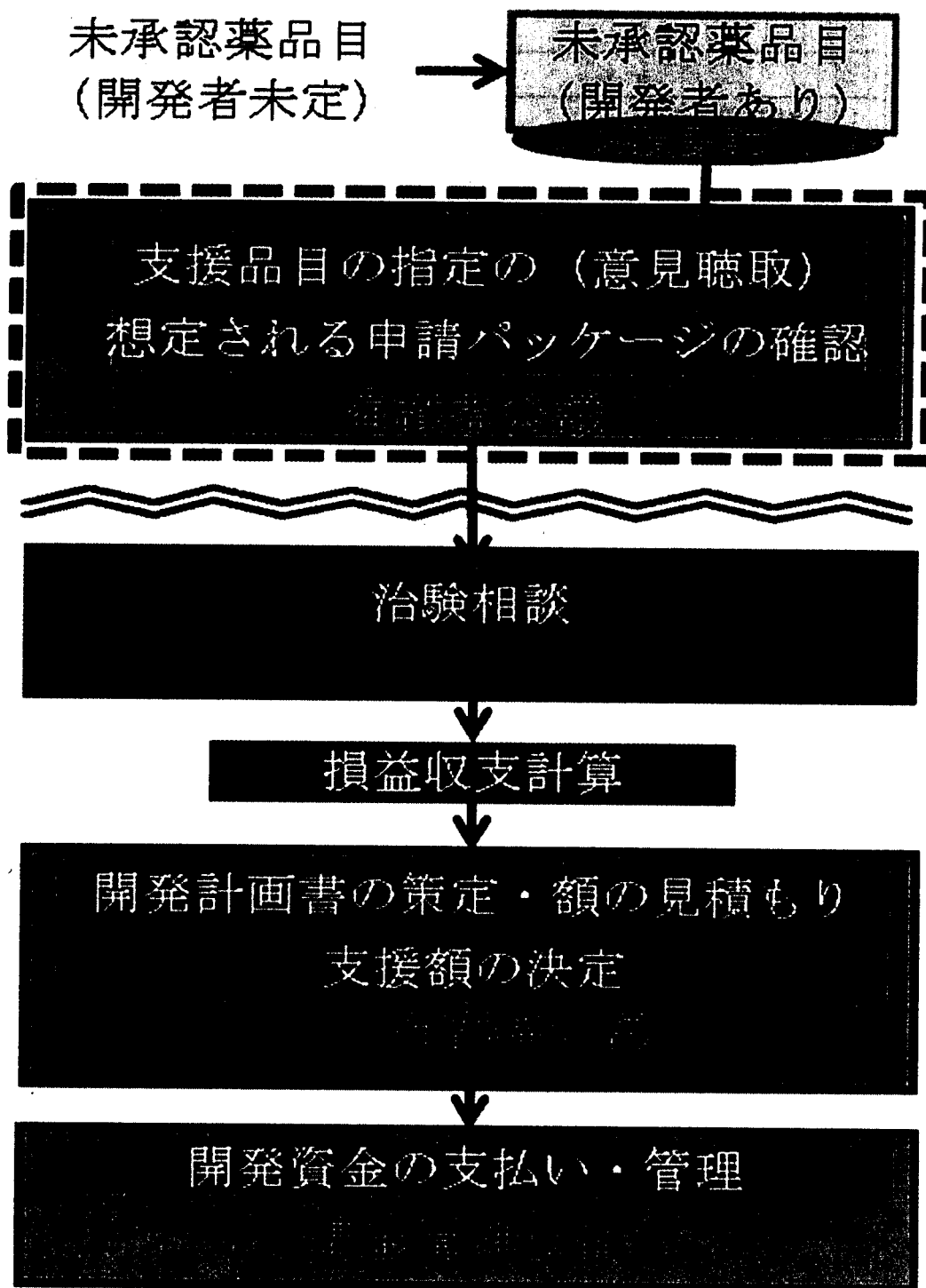
3. 開発支援品目の申請パッケージの確認

有識者会議において、開発支援事業により開発支援すべき品目とされた品目については、開発者 (社) の希望調査結果に基づき、選定に合わせて有識者会議において、薬事申請に想定されている申請パッケージの確認を行う。

以上

(参考)

未承認薬の開発支援の流れ (イメージ)



ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 7 月 22 日

医薬品名	ストレプトゾシン (欧米での販売名 : Zanosar)
概要	抗悪性腫瘍剤 (注射剤)
対象疾病	膵島細胞癌
外国承認状況	米 (転移性の膵島細胞癌)、仏 (転移性の膵島細胞癌)
<p>[対象疾病について]</p> <p>膵島細胞癌はまれな疾患で、膵癌のうちの 2%程度といわれている (膵癌の罹患率は人口 10 万人に対して男 12.8 人、女 7.4 人 (H10 年)、年間死亡数は 19,397 人 (H13))。本疾患では、ホルモンの過剰分泌が証明される機能的腫瘍が約 6 割と言われており、分泌するホルモンにより様々な内分泌症状を示す。また、腫瘍の悪性度も良性で経過観察が可能な症例から増殖能力が非常に高く予後不良なものまで、その臨床像は多彩である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>切除不能の膵島細胞癌で、臨床症状を有する症例や、増殖速度の速い症例には全身化学療法が適応となる。このような膵島細胞癌に対しては、ストレプトゾシン+ドキシソルビシンの併用療法が第一選択の治療法として国際的に認められている。しかし、ストレプトゾシンはわが国では未承認であり、保険診療では標準治療が行えないのが現状である。このため全身化学療法が適応となる膵島細胞癌患者に対しては、有効性が確認されていない薬剤が投与されるか、無治療で経過を見られているのが現状である。非常にまれな疾患のため、必要に応じて個人輸入でストレプトゾシンが使用されている状況にある。</p> <p>ストレプトゾシンは <i>Streptomyces achromogenes</i> より分離されたアルキル化剤のニトロソウレア系に属する抗癌剤である。膵ランゲルハンス島を選択的に破壊し、基礎実験では、マウスやラットで 1 型糖尿病モデルを作成する際の誘発剤として用いられていることが多い。膵島細胞癌に対する全身化学療法においてはストレプトゾシンが単剤で奏効割合 50%が報告されており、Key drug とされている。Moertel CG らは 105 例の膵内分泌腫瘍患者を対象に、ストレプトゾシン+ドキシソルビシンの併用療法とストレプトゾシン+5-FU の併用療法、クロロゾトシン単剤療法の前向き比較試験を行い、奏効割合 69%、45%、30%、生存期間中央値 2.2 年、1.4 年、1.5 年 (P<0.03) といった成績を報告した (N Engl J Med 1992;326(8):519-23)。本治療法に関してはその後の他施設での検討では治療成績に関し否定的なものもあるが、いずれもレトロスペクティブな検討であり、主要な教科書やガイドラインではどれも先の比較試験の結果を踏まえてストレプトゾシン+ドキシソルビシンが第一選択とされている (Cancer Principles & Practice of Oncology 7th Edition, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors)。</p> <p>[検討結果]</p> <p>以上より、本剤は膵島細胞癌の治療に不可欠であり、その作用機序や安全性を考えると、将来的にも本剤を Key drug として併用療法の治療開発が行われていく可</p>	

能性が十分にある。本剤の適用対象となる患者数は非常に少ないという状況も考慮した上で、国内で腓島細胞癌を対象とした本剤の治験が早急に行われるよう検討すべきである。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 10 月 31 日

医薬品名	クロファラビン (欧米での販売名: Clolar)
概要	抗悪性腫瘍剤 (注射剤)
対象疾病	小児急性リンパ性白血病
外国承認状況	米国 (再発、難治性の小児急性リンパ性白血病)
<p>[対象疾病について]</p> <p>小児急性リンパ性白血病 (以下「小児 ALL」) は小児期発症の悪性腫瘍 (以下「小児がん」) の中で最多の病型であり、小児がん全体の約 4 分の 1 を占め、我が国の各種登録データから年間 450-600 例が発生すると見込まれる。治療の進歩により 5 年無病生存率は 70-80% と向上したが、これは既存薬剤の使用方法の改善等によるものであり、過去 30 年間に目立った新薬開発は行われていない。一方、再発・難治性小児 ALL の治療では、アントラサイクリン系、ビンカルカロイド系、代謝拮抗剤などの既存薬剤を併用した寛解導入療法では奏効率は約 40% に留まる。非寛解の状態では、造血幹細胞移植を併用したとしてもその治療成績は生存率 10% 未満と予後は絶望的である。また、初回から強力な化学療法を施行された再発患者では臓器障害等の副作用出現の危険性が高いため、安全かつ有効な新規薬剤の開発が強く望まれている。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>クロファラビンはプリンヌクレオシドアナログ系という新しいタイプの薬剤であり、リボヌクレオチド還元酵素と DNA ポリメラーゼを共に阻害するという、既存の抗腫瘍剤とは異なる作用機作により抗腫瘍効果を発揮する。米国で難治性小児 ALL 66 例を登録して行われた第 I 相用量設定試験では、用量規制毒性は可逆性のビリルビン上昇、肝酵素値の上昇、発疹であり、至適投与量は 52mg/m²/日 × 5 日間 (静注) と決定された。この投与量を採用した第 II 相試験では再発、難治性小児 ALL 49 例に対し、奏効率 30.6% (完全寛解率 20.4%、部分寛解率 10.2%) と優れた有効性を示した (www.fda.gov/cder/foi/label/2004/021673lbl.pdf)。小児白血病患者 96 例における主な有害事象 (NCI-CTC v2 に基づく; 因果関係に関わらない集計) は、消化管 (悪心 75%、嘔吐 53% 等、下痢 53%)、血液/骨髄 (好中球減少 10%)、感染/発熱性好中球減少 (発熱性好中球減少 53%、菌血症 10%、敗血症 15% 等)、肝 (Grade 3,4 の ALT 上昇 44%、Grade 3,4 のビリルビン上昇 15%)、腎尿路 (Grade 3,4 のクレアチニン上昇 6%) であり、いずれも臨床的に管理可能であった。心血管系の有害事象も報告されており、頻脈 34% (ただし治療前で 27.4%)、心嚢液貯留 35% (いずれも軽度) が主なものである。また因果関係は不明とされているが、左心収縮機能不全 27% が報告されている。稀な副作用として systemic inflammatory response syndrome/ capillary leak syndrome (SIRS) が 4 例に報告されているが、ステロイド剤の前投薬によって予防可能とされている。これらの臨床試験の結果を受け、2004 年 12 月 28 日に、1 歳~21 歳の再発または難治性小児 ALL を適応症として米国 FDA で承認され、米国での発売が開始された。</p> <p>現在、クロファラビンは米国において成人の急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、慢性骨髄性白血病の急性転化期に対して臨床試験が進行</p>	

中であり、小児 ALL のみならず、全ての白血病に対して効果を発揮し得る有望な抗腫瘍剤と考えられている。

[検討結果]

本剤は、米国では再発、難治性の小児 ALL に対して第一選択薬として使用されるようになってきている一方、国内への導入は未だ検討されていないために、再発、難治性の小児 ALL 患者の多くは、再度寛解を得ることなく不幸な転帰にいたっているのが現状である。このような現状を改善するため、本剤に関する我が国での治験が早期に開始されるよう検討すべきである。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 1 月 19 日

医薬品名	ペグアスパラガーゼ (米での販売名 : Oncaspar)
概要	抗悪性腫瘍剤 (注射剤)
対象疾病	急性リンパ芽球性白血病
外国承認状況	米国及び独 (L-アスパラギナーゼに過敏症の急性リンパ性白血病)

[対象疾病について]

急性リンパ性白血病 (ALL) は成人及び小児の代表的な血液悪性疾患であり、成人では毎年約 6000~7000 例、小児では約 450~600 例の発生が見られる。小児では成人に比較して、ビンクリスチン、プレドニゾン、L-アスパラギナーゼを中心に治療強度を高めた化学療法を行うことで 5 年無病生存率を 70~80% まで向上させたが、寛解導入療法及び強化療法において極めて重要な薬剤である L-アスパラギナーゼが、過敏反応のために使用できない症例が 16~33% 存在し、無病生存率の有意な低下が見られるため問題となっている。このため過敏反応のある症例においても治療の継続を可能にする安全かつ有効なアスパラギナーゼの開発が強く望まれている。

[本剤の医療上の有用性について]

L-アスパラギナーゼは、血清中のアスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに加水分解することでアスパラギンを枯渇させ、アスパラギン合成酵素を持たないリンパ芽球の蛋白及び核酸の合成を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。L-アスパラギナーゼは ALL の寛解導入療法に必須の薬剤であるが、細菌由来の異種蛋白質であるため、継続投与においてアナフィラキシーショックなどのアレルギー反応の問題がある。ペグアスパラガーゼは非免疫原性合成高分子ポリエチレングリコールで L-アスパラギナーゼを化学修飾することで抗原性を取り除いてアレルギー反応を起りにくくするとともに、長い血中半減期により未修飾の L-アスパラギナーゼに比較して長時間安定した抗腫瘍効果を発揮する。

米国の添付文書によると、5 つの臨床試験に登録された 174 例の内、L-アスパラギナーゼに過敏反応を示した 62 例中、本剤にも過敏反応を示したのは 20 例(32%) のみであった (Enzon Pharmaceuticals, Inc)。臨床試験成績では、米国で 31 例の再発白血病症例に登録して行われた第 I 相試験において、用量規制毒性となるアレルギー反応の発生はなく、至適投与量は 2000-2500 U/m²、14 日間隔と決定された (Drug Metab Dispos 14:349-352, 1986)。この投与量を採用した第 II 相試験では、再発した思春期、小児 ALL 21 人に対し単剤で奏効率 22% (完全寛解 16.7%、部分寛解率 5.6%) と優れた有効性を示した (Cancer 75:1176-1181, 1995)。一方、成人を含む 42 例の L-アスパラギナーゼ過敏性再発白血病患者 (うち 39 例が ALL) に対して、本剤を含む併用療法を評価した第 II 相試験では、奏効率 50% (完全寛解 36%、部分寛解率 14%) であった (Enzon Pharmaceuticals, Inc)。添付文書に記載されている 5 つの臨床試験に登録された 174 例の主な有害事象 (5% 以上の頻度) は、アレルギー反応、血清 GPT 上昇、嘔気・嘔吐、発熱、疲労であった (Enzon Pharmaceuticals, Inc)。これら臨床試験の結果を受け 1994 年 2 月 1 日に、L-アスパラギナーゼに過敏症の急性リンパ芽球性白血病を適応症として米国 FDA で承認

され、米国での発売が開始された。

〔検討結果〕

本剤は 1994 年 2 月 1 日に、米国で FDA 承認を受け L-アスパラギナーゼ過敏症の ALL に対する標準治療として使用されている一方、本邦への導入は未だ検討されていないため、L-アスパラギナーゼに過敏反応を示す ALL 患者の多くは十分な治療強度を有する化学療法を受けることができず、このことが再発率の増加から生存率を低下させる一因となっている。このような現状を打開するため、本剤について早期に治験が開始されるよう、迅速かつ適切な対策が強く望まれる。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 1 月 19 日

医 薬 品 名	フェニル酪酸ナトリウム (米での販売名 : Buphenyl)
概 要	尿素サイクル異常症用薬 (経口剤)
対象疾病	尿素サイクル異常症
外国承認状況	米国及び EU (尿素サイクル異常症患者の長期管理における補助療法)
<p>[対象疾病について]</p> <p>尿素サイクル異常症とはアンモニアを尿素に変換する尿素サイクル内の酵素の遺伝的欠損であり、日本での発症頻度は 46000 例に 1 例とされている (Am J. Med Genet; 1991;39:228-229)。疾患としてはカルバモイルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症、アルギナーゼ欠損症があり、高アンモニア血症により中枢神経障害を呈し、死亡に至ることも多い。進行で分けた病型には新生児発症型と遅発型がある。新生児発症型は、出生後数日以内に発症し急激に病状が進行する。重症で、腹膜透析、必須アミノ酸投与、蛋白制限等の治療を行ってもその多くが 1 年以内に死亡する。1978 年から 1995 年末までの本邦の 5 年生存率は 22% と報告されており、長期生存例でもその多くに中等度から重度の中枢神経障害が認められる。遅発型は、幼児期から成人期までに脳症様の症状で発症するが、感染症等による発熱、飢餓、疲労が要因で高アンモニア血症を引き起こし、迅速な治療を行わなければ、脳浮腫等が進行し死亡する。1978 年から 1995 年末までの本邦の 5 年生存率は 41% である。</p> <p>必須アミノ酸投与、蛋白制限に加える薬物療法としてはアルギニン製剤、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウムがある。アルギニン製剤は既に本邦でも承認されているが、必ずしも十分な評価はなされておらず、またアルギナーゼ欠損症や、リジン尿性蛋白不耐症でアルギニンの吸収障害が大きい患者に対しては禁忌である。安息香酸ナトリウムは尿素サイクル以外の窒素排泄系を利用する治療法であるが、医薬品として承認されていない。フェニル酪酸ナトリウムも代替の窒素排泄系を利用する治療薬であるが承認されていない上に、覚せい剤原料でもあり、入手手続きおよび管理が煩雑である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>フェニル酪酸ナトリウムはプロドラッグであり、β酸化によりフェニル酪酸ナトリウムとなり、グルタミンと結合してフェニルアセチルグルタミンとなって尿中に排泄し、残余窒素を減らす。フェニル酪酸ナトリウムは 1 モルで 2 モルの残余窒素を排泄することが出来る。</p> <p>欧米でのピボタルな試験は、米国で 1985 年 3 月 27 日から 1994 年 6 月 1 日までの投与プログラム及び承認申請以降 1996 年 2 月までの追加投与プログラムに登録された 208 例を対象とした第 II/III 相のオープン試験である。有効性評価対象となった 148 症例のうち 118 例(80%)が生存したが、そのうち遅発型が 69 例、新生児発症型が 49 例であった。米国の添付文書によると、本剤開発前の新生児型の生存率は極めて低かったが、本剤等の代替の窒素排泄系を利用した薬剤、血液透析、</p>	

蛋白摂取制限等の併用により、新生児型の80%が生存可能となったとされている。そのうち妊娠中に診断された症例については、生存率は100%であった。遅発型については、高アンモニア血性脳症から回復し、その後に慢性的に本剤投与と蛋白摂取制限を受けた患者群での生存率は98%であった。GCP 準拠の試験ではなく、本剤摂取や蛋白制限についてのコンプライアンスがどの程度であったか等の詳細も解らないために、精神発達遅滞や脳症再発に対してどの程度の効果があるかは評価できなかったとされている。

183 例中 102 例(55.7%)から 1 件以上の有害事象が報告されている。有害事象としては、1 回以上の高アンモニア血症が評価可能症例 173 例中 119 例、死亡が 18 例であり、その他頻度が高かったのは、神経系(発作、多動症、言語障害、精神発達遅滞、頭痛、失神等：36.3%)、全身(感染、腹痛、体臭等：15.7%)、消化器系(食欲減退、嘔吐、便秘等：12.5%)、泌尿生殖器系(無月経、月経周期異常等：12.1%)、貧血、代謝性アシドーシス、アルカローシス、アルカリフォスファターゼ増加、アルブミン低下などであった。本剤に起因すると考えられる重篤な有害事象は認められていない。

1996 年以降の米国及び 1999 年以降の EU において、市販後約 1000 例の患者に投与されている。死亡症例の報告もあるが本薬との因果関係が明らかな重篤な有害事象の報告はない。また本邦では医師の個人輸入により 4 例での使用経験があるが、医師が本剤に起因すると判断した有害事象は認められていない。

[検討結果]

本剤は、1996 年に米国で、1999 年に EU で承認されている。疾患が重篤であること、有効性が高いこと、個人輸入の薬剤費が高額(米国で年間、成人約 5 万ドル、乳幼児約 4～6 千ドル)であることから、我が国での早期開発が必要な医薬品であると判断する。疾患が重篤な上に症例数が著しく少なく、新たな治験の実施にはかなりの期間がかかることから、欧米での臨床試験データや国内での使用症例に関するデータを利用した早期の承認申請がなされるとともに、承認までの間に国内治験データを収集する等の対応を検討すべきである。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 19 年 1 月 22 日

医薬品名	アレムツズマブ (米国での販売名 : Campath)
概要	抗悪性腫瘍剤 (注射剤)
対象疾病	B 細胞性慢性リンパ性白血病
外国承認状況	米国 (B 細胞性慢性リンパ性白血病 (アルキル化剤による治療経験がありフルダラビンによる治療に失敗した患者))
<p>[対象疾病について]</p> <p>慢性リンパ性白血病は、本邦では全白血病に占める割合は 3% であり極めて希少な疾患である。緩徐な経過をたどり、病期によっては治療を控えるべきであるが、治療を行っても不応となることも多く、Richter 症候群と呼ばれるび慢性大細胞型リンパ腫への移行も 10% 程度に認められる。また、続発性免疫不全による易感染性及び二次性悪性腫瘍の出現もあり、重篤な疾病である。</p> <p>根本的な治癒は期待できないとされており、対症療法としての抗悪性腫瘍剤の使用が行われる。欧米ではクロラムブチル、フルダラビンが使用されているが、本邦では前者は未承認であり代用として同じアルキル化剤であるシクロフォスファミドが使用され、また、後者は貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病の適応にて承認されている。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>CD52 は、正常 T 細胞リンパ球、B 細胞リンパ球、単球、マクロファージ、精管上皮、精子、腫瘍化 T 及び B 細胞性腫瘍に存在する。機能不明の糖タンパクであり、ヒト型抗 CD52 抗体である本剤は、抗体依存性細胞障害、補体依存性細胞障害によってこれらの陽性細胞に殺細胞効果をもたらす。したがってほぼリンパ球特異的と考えられ、造血器毒性及び全身反応が用量規制因子である。欧米では、第 II 相試験がアルキル化剤既使用でかつフルダラビンに対して難反応、再発例であった 93 症例を対象に行われた (Blood 99: 3554, 2002)。NCI criteria で 33% の奏効率が得られており、臨床上のベネフィットも症状消失、脾腫の消失、貧血改善が約半数で認められた。さらに二つの既治療例を対象とした第 II 相試験でも結果が再現されたため、FDA ではアルキル化剤、フルダラビン耐性の慢性リンパ性白血病に対して迅速承認が行われた。承認後に行われた第 III 相試験の結果は 2006 年に一部報告され (Proc ASCO 24:339s, 2006 abstr 6511)、対照群であるアルキル化剤であるクロラムブチルと比べて有効率では明らかに勝っていた (奏効率 : 本剤群 82.6%、対照群 54.7%、完全奏効率 : 本剤群 22.1%、対照群 2.0%)。安全性については、骨髄毒性で白血球、好中球減少がより高度であったが、感染症発症率はサイトメガロウイルス感染が本剤群が多かったことを除けばほぼ同等であった。また、一過性の infusion reaction が本剤群で生じているが管理可能であった。</p> <p>なお、本剤は T-cell prolymphocytic leukemia、T-cell large granular lymphocytic leukemia、ATL、皮膚 T 細胞リンパ腫、peripheral T-cell lymphoma といった T 細胞性腫瘍に対しても散発的に使用されて有効例が報告されている (Seminars in Oncol (Suppl 5)33:S44, 2006)。また、リンパ球を抑制するため、移植片拒絶と GVHD の双方の抑制が造血幹細胞移植の際の予防、治療薬剤として期待される (Blood 96: 2419, 2000)。</p>	

[検討結果]

本剤は、フルダラビンと全く異なった作用機序の薬剤であり、交叉耐性がなく、その無効例でも有効性が報告されている。安全性に関して注目すべきは *infusion reaction* と免疫不全に帰する感染症であるが、いずれも予防法が確立してきており、難治難反応性の慢性リンパ性白血病に対して臨床上のベネフィットはあると考えられる。本剤については、国内では、同種造血幹細胞移植療法に関する医師主導治験が行われているが、慢性リンパ性白血病に関する臨床開発は行なわれていないことから、B細胞性慢性リンパ性白血病に対する治験が早期に開始されることが望まれる。

なお、本剤は、将来的には、本邦においては諸外国に比してことに多いT細胞性リンパ腫に対しての評価も行われるべきと考えられる。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 19 年 1 月 22 日

医薬品名	タルク（米国での販売名：Sterile Talc Powder, Sclerosol、EU 主要国での販売名：Steritalc）
概要	胸膜癒着剤
対象疾病	悪性胸水
外国承認状況	米国（症状のある患者における悪性胸水の再発減少）、EU 主要国（慢性胸膜炎（主に悪性）、自然気胸）
<p>[対象疾病について]</p> <p>癌性胸膜炎（悪性胸水）は、悪性腫瘍でしばしば認められ、その原因疾患としては肺癌が半数近くを占め一番多く、乳癌が 1/4 程度、次いでリンパ腫、卵巣癌が挙げられる。また、近年アスベスト関連で問題視されている悪性胸膜中皮腫における重要な合併症でもある。患者数について、米国では年間約 10 万人が悪性胸水と診断されると報告されている（Hematol Oncol Clin North Am 1997; 11, 253）。本邦での処置を要する悪性胸水の患者数は、肺癌の年間死亡 62,058 人（2005 年）などから年間 2 万人程度と推計される。悪性胸水が増加すると、呼吸困難、胸痛などをきたし、日常生活を阻害する大きな要因となる。胸水の貯留は、悪性腫瘍の進行期を意味し、予後も短期間である。治療としては、胸膜を癒着することで悪性胸水の貯留を防止し、呼吸困難の悪化を抑制することが、緩和治療の一環として重要である。</p> <p>本邦では、OK-432（販売名「ピシバニール」：奏効率 69%～88%；Luh KT et al. Cancer 69: 674, 1992; Saka H et al. Proc ASCO 11:389, 1992）が頻用されているが、胸膜刺激痛や発熱が強く、苦痛を伴う。また、有効成分は溶連菌の乾燥菌体であり、添加されているペニシリンによるアナフィラキシーのリスクもある。近年、米国や欧州では有害事象の少ない調整滅菌タルクが標準的に用いられているが、本邦では体腔への投与を目的とした製剤は販売されていない。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>タルクは、化学的に不活性で安定な特性を有する物質であり、日本薬局方に収載され、錠剤等の賦形剤、滑沢剤等として使用されているが、治療目的で体腔へ投与することは承認されていない。</p> <p>近年、粒子の大きさを調整した滅菌タルクが、欧州に続いて、米国でも 2003 年 12 月に FDA により、無作為化比較試験（5 報、評価可能例数：89 例、奏効率：89%、範囲：79～100%）、第Ⅱ相試験（13 報、評価可能例数：322 例、奏効率：75～100%）の既存文献データ等に基づき、悪性胸水の再発減少を適応症とする薬剤として承認された。欧米では、標準薬であったテトラサイクリンが製造中止となった後、代替薬のひとつとしてブレオマイシンが用いられたが、無作為化比較試験で、タルクは、30、90、180 日後の胸水無再発率（奏効率）が、各々 87%、87%、87%と、各々ブレオマイシンの 59%、49%、35%に比べ有意に優れていた（Am J Respir Crit Care Med 2000; 162, 1445）。また、現在まで、比較試験でタルクに勝る奏効率を示した薬剤は無い。</p> <p>本邦では、輸入した滅菌タルク製剤を用いての 20 例の使用経験において、高い癒着効果（4 週以内胸水再穿刺：0/19 例）が得られ、安全性に関しては、ARDS（急性呼吸窮迫症候群）の発症が 1 例に認められたものの、投与時の痛みがほとんど無</p>	

く、発熱の頻度・程度も軽微であったと報告されている(日本呼吸器学会雑誌 2005; 43, 285)。また、10 μ m 以下の粒子を除去した調整タルクでは、通常のタルクより炎症反応が低く、肺胞での酸素交換能が保たれ、有害事象の発生が抑制されたとの報告もある (Am J Respir Crit Care Med 2004; 170, 377)。

[検討結果]

調整滅菌タルクは、悪性胸水の治療に用いる薬剤として、従来用いられてきた薬剤に比べて奏効率が高く、有害事象も軽度である。欧米では、既に標準的に用いられており、臨床試験のエビデンスも多く、一般臨床で安全性が認められている。本剤を導入することで、従来よりも悪性胸水の制御が向上し、有害事象が少なく進行癌患者の緩和ケアが行えるようになり、本邦の標準治療が転換することが予想されることから、本剤について、国内での治験が早期に開始されるべきと考えられる。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 19 年 7 月 30 日

医薬品名	ステイリペントール（販売名：Diacomit）
概要	抗てんかん薬（経口剤）
対象疾病	乳児重症ミオクロニーてんかん
外国承認状況	EU（乳児重症ミオクロニーてんかん）
<p>〔対象疾患について〕</p> <p>乳児重症ミオクロニーてんかん（Dravet 症候群、SMEI）は、原因不明のてんかん症候群であり、発症頻度は 2-4 万人に一人とされ、小児てんかんの中でも極めて難治である。発症は 1 歳未満であり、典型的には発熱を引き金とする、しばしば遷延性の、両側性あるいは一側性の間代性痙攣発作を初回発作とする。発作は次第に頻回となり、無熱時にも起きるようになり、ミオクロニー発作や欠伸発作等もみられるようになる。1 歳を過ぎると発達遅滞、知的障害が現れ、また失調、錐体外路症状が出現する症例も多い。死亡率は 16-18%とされ、けいれん重積、突然死、溺死、ステロイド使用時の感染症などが死因とされる。発熱や入浴などでも発作が誘発され、容易にけいれん重積状態となるために、頻回の入院を必要とし、重篤な病態から家族や福祉施設への依存が不可避である。</p> <p>〔本剤の医療上の有用性について〕</p> <p>本剤は EMEA により 2001 年 5 月に乳児重症ミオクロニーてんかんに対する希少疾病医薬品に指定され、2007 年 1 月に承認された。有効性についてのピボタル試験 STICLO-France 試験では、クロバザムとバルプロ酸の併用下において、プラセボ群の 2 ヶ月投与の有効例が 20 例中 1 例（5%、95%CI: 0.0-14.6%）であったのに対して、ステイリペントール投与群では 21 例中 15 例（71%、95%CI: 52.1-90.7%）と有意に（$p < 0.0001$）高く、またこの追試的試験である STICLO-Italy 試験では、プラセボ群の有効例が 11 例中 1 例（9.1%、95%CI: 0.0-41.3%）に対してステイリペントール投与群では 12 例中 8 例（頻度 66.7%、95%CI: 34.9-90.2%）であった。また STICLO-France 試験では、プラセボ群では間代性強直性痙攣が 1 ヶ月時で 11.3 +/- 54.7%、2 ヶ月時に 7.37 +/- 37.6% 増加したのに対して、ステイリペントール 50 mg/kg/日群では 1 ヶ月時で 83 +/- 28%、2 ヶ月時に 68.6 +/- 41.9% と減少した。STICLO-Italy 試験でも同様の結果が得られた。</p> <p>安全性については、これらピボタル試験、その他の試験、またフランスでの 2003 年 1 月から 2004 年 6 月までのコンパッションエートユースによる安全性データも評価された。有害事象としては、眠気などの中枢神経症状や食欲減少、体重減少、吐き気・嘔吐などの消化器症状などが比較的多く、時に重篤であるが、そのほとんどは併用薬の投与量の調節等により改善すると評価されている。CYP2C9 等を阻害するため併用薬やその活性代謝物の血中濃度が上昇することが知られており、それらが有効性や副作用の発現に影響している可能性が指摘されている。</p> <p>EMEA では本剤のデータは限られているが、対象疾患が他に有効な薬剤のない重篤な SMEI であることを考慮すると、本剤のベネフィットは認められると考え、承認後の臨床試験や製造販売後調査の実施を条件として暫定的な承認を与えており、今後得られた結果を踏まえ 1 年ごとに本剤のベネフィットとリスクが評価されることとなっている。</p>	

[検討結果]

EMEAから指摘されているように、間代性強直性痙攣の減少が主に評価されている、至適用量の設定が十分に行われていない、併用薬剤の選択根拠が弱い等の問題はあつたものの、SMEI に対して、クロバザムとバルプロ酸の併用下で本剤の有効性はある程度認められていると考えられる。有効な既存治療がない重篤な疾患に対する薬剤であることを勘案すると、最大限に海外データを活用すべきであるが、EUで承認後に実施中の、1) プラセボ群においてクロバザムとバルプロ酸の投与量を可能な限り増量し、12週間の有効性を比較するランダム化二重盲検比較試験、2) 500mgのカプセル及び分包(末)の生物学的同等性試験、3) 小児におけるポピュレーションファーマコキネティクス試験、4) *in vitro*における薬物相互作用の評価、5) EU全体での *failure to thrive*、白血球減少、肝毒性の可能性、精神運動発達や行動への影響、についての製造販売後調査、等の結果にも十分に留意する必要がある。従つて、今後得られる海外の試験結果とあわせて評価することができるよう、早期に国内における治験が開始されるべきである。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 19 年 10 月 15 日

医薬品名	ルフィナマイド (欧州での販売名 : Inovelon)
概要	抗てんかん薬 (経口剤)
対象疾病	レノックス・ガストー症候群
外国承認状況	EU (レノックス・ガストー症候群に伴う発作の治療における補助療法 (4 歳以上))
<p>[対象疾病について]</p> <p>レノックス・ガストー症候群 (LGS) は小児のてんかん症候群の中でも最も重篤なもののひとつであり、約半数では脳症など何らかの脳の器質的障害が原因とされる。頻度は全小児てんかんの 1-10%と推定されている。通常 1-8 歳程度で発症し、成人期まで生存する症例も多いが、その予後は不良であり、多くの症例は、発達遅滞もしくは学習障害も合併する。強直・脱力発作 (しばしば転倒し外傷を負う)、非定形欠神発作、その他の複数の型の発作を呈し、脳波上はびまん性の遅棘徐波複合 (slow spike-and-wave complexes) を特徴とする。発作のコントロールは極めて困難であり、外傷や、高用量の抗てんかん薬の複数併用により、さらに症状は修飾される。このように LGS は、既存の抗てんかん薬では効果が不十分な、極めて難治性のてんかん症候群である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤は既存の抗てんかん薬とは類似性のないトリアゾール誘導体である。小児及び成人の LGS を対象としたピボタル試験 (Study 022) は、4-30 歳の 1-3 剤の抗てんかん薬を投与されながらコントロール不良の LGS 症例 138 例を対象に、ルフィナマイド (74 例) もしくはプラセボ (64 例) を 12 週間併用した、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験である。ルフィナマイドの投与量は 45mg/kg/日 (最大投与量は体重当たりの最大推奨量) を目標とされた。この試験において、1) 28 日あたりの総発作頻度の減少率 (中間値 : 32.7% vs 11.7%)、2) 28 日あたりの強直・脱力発作の頻度の変化率 (中間値 : 42.5%減少 vs 1.4%増加)、3) Global Evaluation of patient's condition のてんかん重症度サブスケール (改善率 : 53.4% vs 30.6%)、4) 28 日あたりの強直・脱力発作の頻度が 50%以上減少した患者の割合 (42.5% vs 16.7%) のいずれにおいてもルフィナマイドの有効性が示された。さらに 124 症例については、実薬への変更期間 (実薬の場合はそのままの量を投与) を経て、非盲検の長期投与試験 022E で、販売まで評価された。効果不十分で試験中止した症例が 51 症例あり、試験を完了したのは 42 症例にすぎなかったが、経時的にみた総発作頻度の減少率等から、有効性は 18 カ月以上は持続すると判断された。</p> <p>主な有害事象は、神経症状 (頭痛、嗜眠、眩暈、倦怠)、嘔吐・下痢などであった。さらに製造販売後に、体重、身長、思春期を含む一般的発育、認識、等への影響についての調査が行われることになっている。</p> <p>[検討結果]</p> <p>ピボタル試験及びその他の臨床試験の結果より、本剤は 4 歳以上の LGS 患者に対する、てんかん治療の併用薬として有効性が明らかな、既存薬と構造的に非類似の抗てんかん薬である。疾患の重篤性を踏まえ、国内において早急に治験を開始するとともに、海外データの活用も積極的に検討するべきである。</p>	

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 19 年 10 月 15 日

医薬品名	メサドン (欧米での販売名 : Dolophine)
概要	オピオイド鎮痛薬
対象疾病	がん性疼痛
外国承認状況	中等度から高度の疼痛 (非麻薬性鎮痛薬に応答しないもの) オピオイド中毒
<p>[対象疾病について]</p> <p>がん患者に現れる身体症状の内、痛みの出現頻度は高く、がんと診断された時点で 30%、進行がんにおいては 60~70%、末期がんにおいては 75%と報告されている。WHO 方式がん疼痛治療法によりがん性疼痛の 80~90%は改善するといわれているが、10~20%は WHO 方式がん疼痛治療法によっても十分に緩和されない難治性疼痛である。オピオイドの効きにくい難治性の神経障害性疼痛に対しても有効とされ、海外での使用頻度の高いメサドンへの期待は高い。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>メサドンは他の μ 受容体アゴニストとの交差耐性が不完全なため、モルヒネや他のオピオイドで鎮痛が得られない症例やオピオイドで耐性を発現した症例に対しても効果が期待できると考えられている¹⁾。メサドンは、未変化体として腎臓から排泄される割合は約 21%であり²⁾、ほとんどが肝臓で代謝され、その代謝物は不活性であり腎排泄か糞便中に排泄される³⁾。そのため、メサドンはモルヒネと異なり、腎機能低下患者においても安全に使用できる可能性がある。</p> <p>メサドンと他のオピオイドを比較した臨床試験の報告において、Rosario らは、鎮痛コントロール不良あるいは副作用の理由でフェンタニルパッチから経口メサドンに変換した 17 名のがん疼痛患者の症例集計研究の結果、体性痛については 80%は完全に 20%は部分的に改善し、神経障害性疼痛については切り替え前後で変化はなかったと報告している⁴⁾。さらに、ランダムに割り付けられた 103 例のがん疼痛患者でメサドン群 49 例、モルヒネ群 54 例の効果および副作用を比較した検討において、メサドン投与群とモルヒネ投与群では、効果および副作用ともに有意差はなく同等であったと報告している⁵⁾。また、ランダムに割り付けられた 40 例がん疼痛患者でメサドン投与群とモルヒネ投与群の効果および副作用を比較した検討では、鎮痛効果は同等であったが、初期投与量と最大投与量の幅はモルヒネ投与群で大きく、メサドン投与群では、小さかったと報告している⁶⁾。さらに、ランダムに割り付けられた 54 例のがん疼痛患者でメサドン群 27 例、モルヒネ群 27 例の効果および副作用を比較した検討では、口渇がモルヒネで有意に多かったが、その他の副作用 (傾眠、嘔気、嘔吐、便秘等) には差は認められず、鎮痛もほぼ同等であり、メサドンはモルヒネの有効な代替薬であると結論づけている⁷⁾。オピオイドの反応が悪い患者 31 例に対して、フェンタニルパッチからメサドン、またはその逆への切り替えでの臨床効果を前向きに検討した結果、切り替えに失敗したのは 6 症例であり、その他の症例は、切り替え前後で有意に鎮痛効果が増強していたと報告している⁸⁾。さらに、神経障害性疼痛に対して、メサドンを使用した 13 例を対象とし、アンケート調査を行った検討では、43%に痛みの改善、47%に生活の質の改善および 30%に睡眠の改善を認め、効果的であったと報告している⁹⁾。メサドンは NMDA 受容体阻害作用を有することが報告されており¹⁰⁾、神経障害性疼痛</p>	

に対しても有効である可能性が示唆されている。

〔検討結果〕

以上のことから、メサドンは、他のオピオイドと同等の効果および副作用を有すると考えられ、腎機能障害患者においても安全に使用できる可能性があり、さらに神経障害性疼痛にも有効である可能性が示唆されている。また、メサドンは他のオピオイドで耐性を生じた場合にも有効であることが示唆され、がん疼痛治療において必要性が高い薬であると考えられる。さらに、低価格であることから患者への経済的な負担も軽減できると考えられる。しかしながら、FDAより平成18年11月、メサドンの過剰投与、薬物相互作用、心毒性（QT延長）から生じると考えられる副作用として、呼吸抑制障害、不整脈が生じ、死亡する例もあることが注意喚起されている。以上を踏まえ、本剤の国内開発が早急に行われるよう検討すべきと考える。

参考文献

- 1) Ivarsson M et al, *Pharmacol Toxicol*, **65**, 1989, 368-372
- 2) Beckett AH et al, *J Pharm Pharmacol.*, **20(10)**, 1968, 754-62
- 3) Inturrisi CE et al, *Clin Pharmacol Ther*, **41**, 1987, 392-401
- 4) Rosario B et al, *Cancer*, **101**, 2004, 2866-2873
- 5) Eduardo Bruera et al, *J Clin Oncol*, **22**, 2004, 185-192
- 6) Sebastiano Mercadante et al, *J Clin Oncol*, **16**, 1998, 3656-3661
- 7) V. Ventafridda et al, *J Pain Symptom Manag*, **1**, 1986, 203-207
- 8) Sebastiano Mercadante et al, *J Clin Oncol*, **23**, 2005, 5229-5234
- 9) Nadege Altier et al, *Clin J Pain*, **21**, 2005, 364-369
- 10) Gorman AI et al, *Neurosci Lett*, **223**, 1997,5-8

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 20 年 3 月 26 日

医薬品名	ヒトヘミン (販売名: Normosang)
概要	ヒトヘム含有製剤 (注射剤)
対象疾病	ポルフィリン症
外国承認状況	仏国 (1995 年承認) を含む欧州各国で承認
<p>[対象疾病について]</p> <p>ポルフィリン症は、ヘム合成系の 7 つの酵素いずれかの活性が遺伝的に低下あるいは欠損することにより起こる代謝異常症である。主な障害部位は肝臓 (肝細胞) と骨髄 (赤芽球) であるため、本症は肝性および赤芽球性に分類される。</p> <p>わが国では、1920 年に先天性赤芽球性ポルフィリン症の 1 症例が初めて報告され、その後、2002 年末までに 827 例 (男性 463 例、女性 358 例、不明 6 例) のポルフィリン症患者が報告されている。しかし、実際にはこの数倍に相当する患者が存在すると推測され、遺伝的キャリアについてはその数十倍存在すると推測されている。</p> <p>8 病型のポルフィリン症のうち、急性間欠性ポルフィリン症 (acute intermittent porphyria, AIP)、多様性ポルフィリン症 (variegate porphyria, VP)、遺伝性コプロポルフィリン症 (hereditary coproporphria, HCP) および ALAD 欠損性ポルフィリン症 (δ-aminolevulinatase deficiency porphyria, ADP) は、急性肝性ポルフィリン症に分類される。本剤は急性肝性ポルフィリン症の治療薬として、欧州でも臨床使用されている。</p> <p>急性肝性ポルフィリン症は、腹痛、嘔吐、下痢などの腹部症状、運動麻痺、知覚障害、痙攣などの神経症状を起こし、適切な診断および治療なしでは致命的な状態に陥る場合もある重篤な疾患である。また、しばしば急性腹症と診断され、不必要な開腹手術を受けることもある。急性肝性ポルフィリン症の中では急性間欠性ポルフィリン症が最も頻度が高く、我が国では 10 万人に 1 人が遺伝素因を有するといわれている。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤の作用機序は、ポルフィリン-ヘム合成系の律速酵素である δ-アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS) に対して負のフィードバックをかけることによる、ALA 以降のポルフィリン中間代謝産物の生成抑制である。本症は極めてまれな疾患であるため、本剤の有用性に関するエビデンスは症例報告や小規模な臨床試験が主なものである。しかし、それらのほとんどの報告において本剤の臨床的な有用性が示唆されている。比較的大規模な臨床研究においては 22 例の急性ポルフィリン症患者 (急性発症期) に本剤が投与され、全例で効果が認められている (Arch Intern Med 1993; 153: 2004)。また、プラセボ対照無作為化二重盲検臨床試験が 1 件のみ報告されている。その結果では、尿中のポルフォビリノゲン量の減少および臨床症状の改善傾向が示されている (Lancet 1989; 333: 1295)。</p> <p>米国では、Ovation Pharmaceuticals 社のヘミン製剤 (販売名: Panhematin) が FDA で認可されている。本剤は 1983 年に認可されていたが、2000 年に認可が取り消され、再審査が行われた結果、2001 年に有用性が認められ、再認可されている。再審査時の成績では、111 例の急性ポルフィリン症患者 (急性発症期) に本剤が投与され、81 例 (73%) において有効性が認められている。また、再発を繰り返</p>	

返す患者に対する本剤の予防投与についても、68%の患者で有効性が認められている（Am J Med 2006; 119: e19）。

近年、米国の Porphyria Foundation の支援により、本疾患の専門家が過去の文献および臨床経験にもとづいてまとめた、急性ポルフィリン症の診断および治療に関する勧告が報告されている（Ann Intern Med 2005; 142: 439）。その勧告では、急性発症期の治療としてヘミン製剤が最も有効な治療法であり、できる限り早く投与すべきであるとしている。

〔検討結果〕

我が国においては、急性ポルフィリン症の急性発症期に対する治療としてはグルコース大量輸液が一般的である。しかしながら、グルコース大量療法は本剤に比し有効性が低く、特に重篤例の治療法としては不十分である。したがって、我が国においても急性発症期の重篤例に対して有効性が認められる唯一の薬剤である本剤の国内開発が早急に行われるよう検討すべきと考える。また、本剤は再発を繰り返す患者に対する予防的効果も認められており、その様な患者に対しても有用な薬剤であると考ええる。ただし、予防投与については投与量、投与間隔、投与期間などが確立されておらず、その適応に関しては慎重に検討する必要がある。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 20 年 12 月 5 日

医薬品名	テトラベナジン (米での販売名 : Xenazine)
概要	神経末端のモノアミン枯渇作用 (選択的ヒトモノアミン小胞トランスポーターtype2 阻害)
対象疾病	ハンチントン舞踏病
外国承認状況	米国 (ハンチントン舞踏病)、他にヨーロッパ、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど9カ国
<p>[対象疾病について]</p> <p>ハンチントン舞踏病 (ハンチントン病) は、常染色体優性遺伝の家族性神経変性疾患で、人口 10 万人当たりの有病率は、欧米では 4~8 人と比較的多いが、我が国ではその約 1/10 の稀な疾患で、全国で約 600 人の患者がいると推定されている。本疾患の最も目立つ症状は、その名称の由来となった舞踏様不随意運動で、比較的速いヒョコヒョコと踊るような動きが手足・首・表情に出現するために、静止や歩行、日常動作が困難になる。通常、このような動きは、青年期から老年期にまで出現するが、30~50 歳にピークがあると考えられている。進行するにつれて、認知症、性格変化、問題行動などが出現するようになり、数年から数十年の経過で四肢固縮や動作困難、パーキンソニズムが加わり、寝たきりになって死亡するという経過をたどる。また、抑うつ症状の頻度が高く、自殺も多いと言われている。</p> <p>根本的治療法は現在のところなく、対症療法として、不随意運動に対しては、抗精神病薬でドパミン受容体遮断薬 (ハロペリドール、ペルフェナジン、スルピリド、チアプリドなど)、全身性モノアミン枯渇薬 (レセルピン) が用いられているが、いずれも適応外での使用であり、また、ある程度の軽減効果が認められるが、副作用として過鎮静、パーキンソニズム、うつ状態あるいは血圧低下 (レセルピン) が知られており、十分な治療は困難な状況である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>テトラベナジン (本剤) は、中枢神経系の vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) に選択的に結合して、モノアミンとセロトニンのシナプス前小胞体への移送を阻害することにより、神経終末のモノアミンとセロトニンを枯渇させることにより、効果を発現すると考えられている。本剤は、尾状核、被殻、側座核への結合活性が高く、当該部位は、ハンチントン舞踏病で最も病変が強い部位と考えられている。この結合は可逆的で数時間続き、本剤の長期使用においても結合活性に変化は認められていない。一方、現在市販されているモノアミン枯渇薬のレセルピンは、中枢の VMAT2 だけでなく末梢の VMAT1 にも結合し、その結合は非可逆的で数日から数週間続くため、重症の抑うつ状態、血圧低下などの他、多様な副作用が発現しやすく、服用中止後の回復も遅れることが懸念されている。</p> <p>本剤は米国において、84 例の患者 (本剤 54 例、プラセボ 30 例) を対象に 12 週間投与による多施設共同無作為化二重盲検比較試験が実施されている。試験における用法・用量は、本剤 12.5mg/日から開始し、適宜漸増し、通常は 50mg/日以下、最高 100mg/日まで増量にて行なった。不随意運動は本剤群で 1 週目から減少し、主要評価項目である UHDRS (統一ハンチントン病評価スケール) における Total Chorea Score の投与 9 週および 12 週後における投与前からの平均変化量は、プラセボ群で -1.5 に対し本剤群では -5.0 であり、統計学的に有意な改善が認められた (p</p>	

≤0.001、ANCOVA 共分散分析)。また投与後 12 週における 3 点以上スコア改善した症例の割合はプラセボ群で 23 %、実薬群で 69 %であり、プラセボ群に比して本剤群で有意な改善が認められた (p<0.001、Fisher's Exact Test)。なお、この効果は本剤投与中止後 1 週間で消失することが認められている。有害事象発現率は、本剤群で 91 % (49/54 例)、プラセボ群で 70 % (21/30 例) で認められた。主な有害事象の発現率は、鎮静/眠気 (本剤群 31%、プラセボ群 3%)、不眠症 (本剤群 22%、プラセボ群 0%)、疲労 (本剤群 22%、プラセボ群 13%)、抑うつ (本剤群 19%、プラセボ群 0%)、アカシジア (本剤群 19%、プラセボ群 0%) であった。本剤群での重篤な有害事象は 4 例 5 件であり、うつによる自殺、転倒による脳出血、不穏と減薬後のうつ状態、治験開始後の乳がん発見が 1 件ずつであった。なお、プラセボ群で重篤な有害事象は認められなかった。血液、生化学等の検査に特記すべき異常は認められなかった。

以上より、本剤は安全性について注意が必要ではあるものの、ハンチントン舞踏病の不随意運動に対する有効性が示されていると考えられた。なお、本試験において、抑うつ状態のある患者と自殺未遂の既往のある患者は、投与対象から除外されていた。

[検討結果]

テトラベナジンは、既に欧米 10 カ国で使用されており、患者の ADL と QOL の向上に役立っている。現時点で、我が国においてハンチントン舞踏病の不随意運動に対して承認されている薬剤はない。本剤の国内における臨床使用経験は承知しておらず、今後、本剤の有効性及び安全性が日本においても確認されれば、その臨床的意義は非常に大きいと考えられるので、国内での治験が早期に開始されるべきと考える。

添付資料：UHDRS'99 ハンチントン病統一評価尺度 99 年度版日本語訳 (長谷川担当)

<検討者>

葛原茂樹 国立精神・神経センター病院長
貫名信行 理化学研究所・脳科学総合研究センター 病因遺伝子研究グループ・ディレクター
長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科医長
村田美穂 国立精神・神経センター部長 神経内科

(註) 第 19 回未承認薬使用問題検討会議 (平成 20 年 12 月 24 日) における検討等を踏まえ、当日の配付資料から一部修正しております。