

第8回 未承認薬使用問題検討会議 議事次第

平成18年4月27日(木)14:00～16:00
はあといん乃木坂「フルール」

議 事

1. 検討する必要がある未承認薬について
2. その他

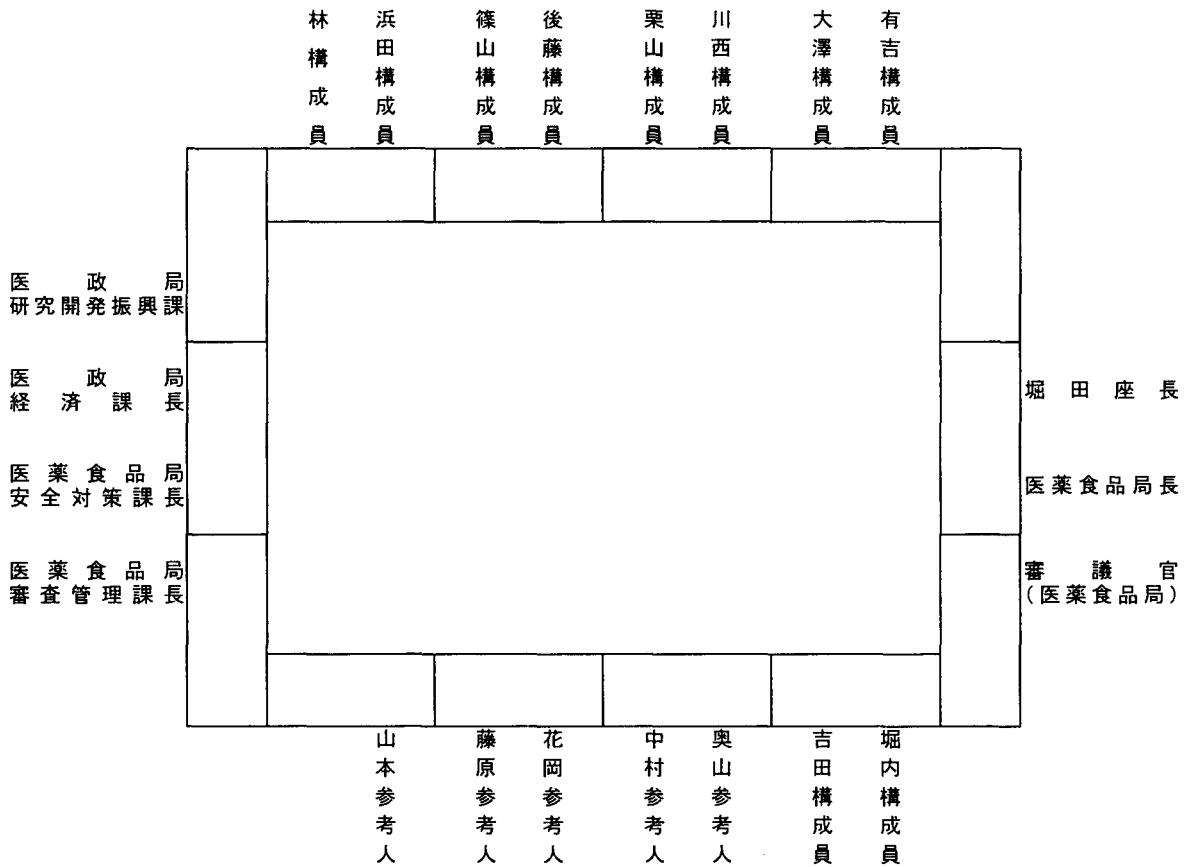
第 8 回 未 承 認 薬 使 用 問 題 検 討 会 議

平成18年 4月 27日 (木)
14:00 ~ 16:00
はあといん乃木坂「フルール」

【 座 席 表 】

速 記

傍聴席



事 務 局

入口

配付資料一覧

- 資料 1 前回検討会議での結論に基づきワーキンググループで検討が行われた医薬品
学会・患者団体から追加で検討要望があった医薬品
- 資料 2-1 ワーキンググループ検討結果報告書（ポサコナゾール）
- 資料 2-2 ワーキンググループ検討結果報告書（アバタセプト）
- 資料 2-3 ワーキンググループ検討結果報告書（レナリドミド）
- 資料 2-4 ワーキンググループ検討結果報告書（コニバプタン）
- 資料 2-5 ワーキンググループ検討結果報告書（ニチシノン）
- 資料 2-6 ワーキンググループ検討結果報告書（アルグルコシダーゼ アルファ）
- 資料 3 平成18年1月～3月に欧米4カ国のいずれかの国で新たに承認された医薬品（類型Ⅰ）
- 資料 4 未承認薬使用問題検討会議 ワーキンググループ専門家リスト
- 参考資料 1 「未承認薬使用問題検討会議」開催要綱
- 参考資料 2 「未承認薬使用問題検討会議」構成員
- 参考資料 3 「未承認薬使用問題検討会議」における対象医薬品
- 参考資料 4 未承認薬を治験対象とする場合の考え方
- 参考資料 5 ワーキンググループの設置について

前回検討会議での結論に基づきワーキンググループで検討が行われた医薬品
学会・患者団体から追加で検討要望があった医薬品

No.	成分名	販売名	効能・効果等	備考（欧米4カ国での承認状況等）
1	ポサコナゾール	Noxafil	侵襲性真菌感染症	EU:2005年10月25日承認
2	アバタセプト	Orencia	中等度・重度の活動性関節リウマチ	米国:2005年12月28日承認
3	レナリドミド	Revlimid	骨髄異形成症候群による貧血	米国:2005年12月28日承認
4	コニバプタン	Vaprisol	低ナトリウム血症	米国:2005年12月29日承認
5	ニチシノン	Orfadin	遺伝性高チロシン血症 I 型	学会からの検討要望あり 米(2002年)、EU(2005年)で既承認
6	アルグルコシダーゼ アルファ	Myozyme	糖原病 II 型(ポンペ病)	患者団体からの検討要望あり EU:2006年3月29日承認

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 4 月 27 日

医薬品名	ポサコナゾール (EU での販売名 : Noxafil)
概要	トリアゾール系抗真菌薬 (経口剤)
対象疾病	侵襲性真菌感染症
外国承認状況	EU (アムホテリシン B、イトラコナゾールに耐性・不耐容の次の侵襲性真菌感染症 : 侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、クロモブラストミコーシス、マイセトーマ (足菌腫)、コクシジオイデス症)
<p>[対象疾病について]</p> <p>抗がん剤や免疫抑制剤の使用やHIV感染症などによる免疫低下患者の増加に伴い、真菌感染症患者が増加している。これらの疾患は早期に強力な治療が行われないと予後不良となる場合も多い。本邦には数種の抗真菌薬が存在しており、現在は既存の抗真菌薬による治療が行われているが、抗菌スペクトルが狭い、入手可能な剤型が限定されている、副作用が多くしばしば投与を中断せざるを得ない等、種々の問題が存在している。本剤は、フルコナゾール、イトラコナゾール同様アゾール系抗真菌薬に属するが、これらの同系統薬より広域な抗菌スペクトルを有する。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤の特徴としては、他のアゾール系抗真菌薬と比較し、①腎機能障害のある患者においても用量調節の必要がない、②抗菌力が優れているという点が挙げられる。</p> <p>臨床試験成績としては、アムホテリシンBまたはイトラコナゾールに耐性もしくは不耐容な侵襲性アスペルギルス症患者を対象として、本剤 400 mg BID (1日2回) 経口投与時の有効性を検討するための非対照試験が実施された結果、42% (45/107例) が有効(complete or partial resolution)とされた。なお、参考として、この試験成績は、retrospectiveに診療録等から特定された既存抗真菌薬治療群における有効率26% (22/86例) と比較されている。他の適応症については、フサリウム症については24例中11例、クロモブラストミコーシス/マイセトーマについては11例中9例、コクシジオイデスについては16例中11例に有効であったとされている。主な副作用は消化器障害であった。(EMA, European Public Assessment Report. http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/noxafil/noxafil.htm)</p> <p>本剤は、上記のような特徴を有するものの、現在、真菌感染症治療薬としては、従来のアゾール系抗真菌薬、アムホテリシン B に加え、ボリコナゾールやキャンディン系抗真菌薬 (本邦ではミカファンギン) が登場し、使用されている。EU 規制当局における審査の過程で、prospective study のない本剤においては、そのベネフィット/リスクの判断は困難であるため追加の臨床試験が求められた。その結果、アムホテリシン B またはイトラコナゾールに耐性もしくは不耐容な侵襲性アスペルギルス症患者を対象としたキャンディン系抗真菌薬 (casprofungin) 対照の比較臨床試験が実施されることとなっている。</p> <p>[検討結果]</p> <p>本剤は、他のアゾール系薬剤より優れた抗菌力 (<i>in vitro</i> データ) を有する等の</p>	

特徴は有しているものの、本剤以外にもアゾール耐性菌に抗菌力を有し、かつ、腎機能障害患者において用量調節の必要がない薬剤として、本邦においては既にミカファンギン（キャンディン系抗真菌薬）が上市されている。EUにおいても、キャンディン系抗真菌薬を対照とした比較臨床試験が実施されることとなっており、その状況も見つつ、また、重篤な真菌感染症に対する薬剤の選択肢を増やすという観点からも、本剤の開発が検討されることが適切であると考えられる。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 4 月 27 日

医薬品名	アバタセプト（米国での販売名：Orencia）
概要	抗リウマチ薬（注射剤）
対象疾病	中等度又は重度の活動性の関節リウマチ
外国承認状況	米国（1つ以上の DMARDs ^{注1} ）又は TNF ^{注2} 拮抗薬に十分に反応しない中等度又は重度の活動性の関節リウマチ） （注1：Disease Modifying Antirheumatic Drugs、注2：Tumor Necrosis Factor）
<p>〔対象疾病について〕</p> <p>関節リウマチとは、主に関節滑膜を炎症の主座とし、関節の疼痛、腫脹から、関節の変形および破壊を生じる疾患であり、リウマチ関連疾患（膠原病あるいは自己免疫疾患）の代表的な疾患である。疾患の原因として、免疫異常が関わっているとされるものの原因は解明されていない。関節炎は手指および手首、肘、肩、膝、股、頸椎など全身の関節に及び、関節炎による軟骨・骨破壊の進行の結果、生活の質の低下をもたらす。更に、関節外症状として、呼吸器、循環器、皮膚にも症状が出現することもある。対象となる患者数は70万から100万人といわれ、男女比は1対4、発症年齢は30-50歳代が中心である。関節破壊は発症後1年以内の進行が最も早いという観察結果より、米国リウマチ学会のガイドラインでは、発症3ヶ月以内に抗リウマチ薬を開始し、無効ならばメトトレキサート（MTX）（リウマトレックス）を中心とした強力な抗リウマチ薬の投与が推奨されている。本邦でもMTXが関節リウマチの標準治療薬として位置づけられている。さらに、MTX等に治療抵抗性の場合には生物学的製剤が使用されている。</p> <p>〔本剤の医療上の有用性について〕</p> <p>最近使用されている生物学的製剤には、抗腫瘍壊死因子-α（tumor necrosis factor-α：TNF-α）作用を有する関節リウマチ治療薬としてインフリキシマブ（レミケード）やエタネルセプト（エンブレル）がある。また、この他に本邦発の生物学的製剤である抗インターロイキン6（IL-6）作用を有するトシリズマブの開発も進んでいる。これらの生物学的製剤は、MTX抵抗性の関節リウマチに対し有効であり、関節破壊の進展阻止、生活の質の改善などに優れた効果を示している。しかし、一方でインフリキシマブの有効性（アメリカリウマチ学会判定基準で20%改善率：ACR20）はおおよそ40-60%であり必ずしも全ての患者さんに有効ではなく、治療抵抗性の場合の新たな治療方法が必要とされている。</p> <p>本剤は、細胞傷害性Tリンパ球抗原4免疫グロブリン融合蛋白（CTLA4Ig）ともいわれ、主にT細胞のシグナルを抑制する作用をし、前述の生物学的製剤が、TNFαやIL-6などのサイトカインに作用することとは異なる作用機序を有する薬剤であり、既存の生物学的製剤に治療抵抗性の関節リウマチへの新たな治療方法として期待されている。</p> <p>本剤は、ヒトCTLA4の細胞外ドメインとヒトIgGのFcドメインから構成されており、抗原提示細胞（Antigen-presenting cells：APCs）のCD80やCD86に結合し、CD80やCD86がT細胞上のCD28と結合することを阻害する。通常、T細胞レセプター（T cell receptor：TCR）が抗原提示細胞上の主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex：MHC）に提示された抗原ペプチドを認</p>	

識しそこから T 細胞にシグナルが伝わる。さらに、CD80 や CD86 と CD28 を介した共刺激シグナルによる T 細胞の活性化が生じるのだが、本剤により共刺激シグナルを阻害することにより、T 細胞の活性化を抑制するとともに、免疫応答下流の炎症性サイトカイン (TNF- α など) の産生を抑制し、疾患活動性を抑える。

米国の添付文書によると、本剤の有効性を示す主要な臨床試験として Study I から V のプラセボ対照二重盲検比較臨床試験の結果が示されている。特筆すべき事項は Study III (MTX に対し効果不十分であった活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験) において有効性の主要評価項目である ACR50 は本剤群 12 ヶ月で 48%、プラセボ群 18% と有意差を示すとともに、びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア、シャープスコアなどの副次的評価項目では、関節破壊の進行が本剤群においてプラセボ群 (MTX 単剤) と比較し抑制されたことが示された。さらに、Study IV では抗 TNF α 治療薬に対し効果不十分であった関節リウマチ患者に対する本剤の有効性が示されている。

一方、安全性については、感染症、悪性腫瘍、投与時反応、過敏性反応などが報告されている。特に本剤と抗 TNF α 治療薬の併用に関しては重篤な感染症の発生する可能性があるため併用すべきでなく、薬剤を抗 TNF α 治療薬から本剤へ変更する時には感染症に関して十分な監視が必要であるとされている。

[検討結果]

本剤の米国における適応疾患は、一つあるいは複数の抗リウマチ薬つまり MTX や抗 TNF α 治療薬に対し効果不十分の中等度以上の活動性関節リウマチである。抗 TNF α 治療薬に対し効果不十分の活動性関節リウマチに対し、本剤の臨床的な期待は高いものの、一方で安全性に関しては十分な検討が必要であると考えられる。現在、国内で承認申請に向けた治験が進行中であり、その円滑な実施とともに、国内外のデータの厳密な評価を通じた有効性と安全性の確認が必要と考えられ、当面は国内で進行中の治験を見守ることが適当である。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 4 月 27 日

医薬品名	レナリドミド (米国での販売名 : Revlimid)
概要	抗悪性腫瘍薬 (経口剤)
対象疾病	骨髄異形成症候群
外国承認状況	米国 (低又は中等度リスクの骨髄異形成症候群による輸血依存性の貧血)
<p>[対象疾病について]</p> <p>骨髄異形成症候群 (以下、MDS) は、単クローン性の骨髄幹細胞の異常により起こり、無効造血を特徴とする多彩な疾患群の総称である。主に高齢者に発生し、本邦での発症年齢の中央値は 70 歳代で、年間発生率は 10 万人あたり約 7 人と近年増加傾向にある。全体の約 25~40%が急性骨髄性白血病に移行するが、一般に MDS に対する化学療法の効果は一時的で、短期間で再発し、また高齢者では治療関連毒性が高頻度に発生することから同種造血幹細胞移植を行ったとしても予後は非常に悪く、白血化した場合の生存期間中央値は 1 年に満たない。そして白血化しない例でも多くは感染症、出血などの骨髄不全症状によって死に至る。そのため、より安全で有害事象の少ない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>レナリドミドはサリドマイドの誘導體で、血管新生抑制作用、抗サイトカイン作用を含む多様な免疫修飾作用を持つ分子標的治療薬であるが、サリドマイドのような神経毒性や催奇形性は報告されていない。米国で 43 例の症候性貧血または輸血依存性の MDS を登録して行われた第 I/II 相試験では、レナリドミド 25mg 連日投与、10mg 連日投与、10mg を 21 日間 28 日毎投与の 3 群に分け、全体で 56% が輸血非依存性となり、55% が細胞遺伝学的寛解を得た。Grade III、IV の有害事象は好中球減少 (28 例、65%)、血小板減少 (23 例、53%)、下痢 (1 例)、倦怠感 (2 例)、肺炎 (3 例) であった (List A, N Engl J Med 352:549-557, 2005)。続いて行われた del5q を有する輸血依存性の MDS 146 例に対する第 II 相試験でも、64% が輸血非依存性となったと報告されている (List A, Proc ASCO, Abstract No.5)。これら臨床試験の結果を受けて、低または中等度リスクの骨髄異形成症候群による輸血依存性の貧血を対象として 2005 年 12 月 28 日に米国 FDA で承認され、発売が開始された。</p> <p>なお初発の多発性骨髄腫に対しては、サリドマイド (当該適応は欧米でも未承認) とデキサメタゾンの併用療法が現在標準治療となっているが、レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法の有効性を確かめる第 II 相試験も行われ、奏効率 90% という極めて高い有効性が報告されており、今後の開発に期待が持たれる状況にあると言われている (Rajkumar SV, Blood 106:4050-4053, 2005)。</p> <p>[検討結果]</p> <p>現在、本邦において標準治療が確立しておらず、また根治が極めて困難である MDS の患者にとって、本薬剤は生活の質の改善を含め、多大な利益をもたらすことが期待される。我が国における早期の治験開始が強く望まれる。その際、米国では、本剤がサリドマイドと構造が類似していることから、妊婦及び妊娠可能な女性には禁忌とされ、特別に制限された供給プログラムの下でのみ使用が可能となっており、我が国における治験実施に当たっても留意する必要がある。</p>	

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 4 月 27 日

医薬品名	コニバプタン（米国での販売名：Vaprisol）
概要	アルギニン・バソプレシン受容体拮抗薬（注射剤）
対象疾病	低ナトリウム血症
外国承認状況	米国（体液正常型の低ナトリウム血症（入院患者））

〔対象疾病について〕

「体液正常型の低ナトリウム血症」は、脱水や浮腫といった細胞外液量の異常が臨床的に認められない状況における低ナトリウム血症全般を示す。原因疾患としては、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、甲状腺機能低下症、Addison病、糖質コルチコイド欠乏症に加え、抗利尿ホルモン（ADH）分泌あるいは作用を増強させる薬剤（ニコチン、バルビツール、SSRIを含む各種抗精神病薬など）の影響による場合などがある。さらにSIADHの原因疾患として、肺癌を初めとする悪性腫瘍（特に肺小細胞癌のようなADH分泌性腫瘍）、頭蓋内病変（腫瘍、出血、炎症など）などが知られているが、特発性のSIADHもみられることがある。すなわち、原因疾患は多岐に渡り、臨床現場では比較的良好に観察される病態といえる。なお、わが国では塩酸モザバプタン（大塚製薬）が平成13年8月に「バソプレシン分泌不適切症候群における低ナトリウム血症の改善」を効能効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、特発性のSIADHについては希少疾病と考えて良いと思われる。

「体液正常型の低ナトリウム血症」の治療の基本は原疾患の治療もしくは原因と思われる薬剤の除去である。また、無症状の低ナトリウム血症は飲水制限、利尿薬投与、食塩摂取で治療可能なことが多い。但し、血清ナトリウム濃度が115mEq/L以下になると痙攣、昏睡等の中樞神経症状を起し、適切に治療されないと死に至る場合もあることから、中樞神経症状を伴う重篤あるいは急激な血清ナトリウムの低下を認める場合は、速やかな補正が必要である。

一方、血清ナトリウムの補正にも危険が伴う。血清ナトリウム濃度の急速な上昇(>12mEq/L)はcentral pontine myelolysis（橋中央ミエリン融解）を引き起こし、重篤な神経後遺症を起すことが報告されている。

〔本剤の医療上の有用性について〕

本剤は抗利尿ホルモンであるバソプレシンのV1AおよびV2受容体のアンタゴニストである。現在、わが国で低ナトリウム血症を効能効果として上市されている医薬品はない。なお、前述の塩酸モザバプタンは非ペプチド性のバソプレシンV2受容体拮抗薬であり、本剤の同種同効薬といえる。

米国添付文書によると、海外で実施されたプラセボ対照二重盲検試験は、悪性腫瘍、高血圧、急性心筋梗塞等様々な疾患などの種々の基礎疾患による、あるいは原因不明の体液正常型の低ナトリウム血症患者56名に対して実施された。治療前血清Naは115～130 mEq/L（平均値124 mEq/L）であった。被験者はプラセボ群（21名）、本剤40mg/day（18名）、本剤80mg/day（17名）の3群に割り付けられ、それぞれ4日間投与された。本剤40mg/day群では52%が、プラセボ群では28%がそれぞれ血清ナトリウム濃度4mEq/L以上の上昇を示し、本剤40mg/day

群における治療2日目および4日目の血清ナトリウム濃度の上昇はプラセボ群に比べて有意に高かった。また、本剤 20mg/day と 40mg/day のオープンラベル比較試験が実施されたが、20mg/day 群が 11 名に対して 40mg/day 群が 93 群であり、統計解析結果は示されていない。

治験中の有害事象として、投与部位の疼痛、静脈炎等が 15～20%報告された。また、本剤 20～40mg/day を投薬された患者の約 9%に急速な血清ナトリウム濃度の急激な上昇 (>12mEq/L) が認められた(神経症状の出現はみられず)。肝機能障害、腎機能障害および高齢者で血中濃度が上昇する可能性が指摘されている。また本剤と CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤およびジゴキシンとの相互作用が指摘されている。

なお、本剤のうっ血性心不全患者に対する有効性及び安全性は確立されなかったとの記載が米国添付文書にみられるが、その根拠となるべき詳細データは示されていない。

[検討結果]

本剤は非常に重篤な中枢神経症状を有する体液正常型の低ナトリウム血症の患者に対してナトリウム補正のために短期間(海外治験では4日間)投与する目的で開発、承認された。わが国においては同種同効薬である塩酸モザバプタン(経口剤)が近い将来に承認される見込みであり、本剤とは剤型が異なるものの、臨床現場のニーズはある程度塩酸モザバプタンによって満たされる可能性がある。但し、注射剤である本剤は意識障害等のある患者等にも投与できるという利点があることから、わが国における有効性、安全性を注意深く検討しつつ開発を進めるべきと考える。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 4 月 27 日

医薬品名	ニチシノン (欧米での販売名: Orfadin)
概要	先天性代謝異常症用薬 (経口剤)
対象疾病	遺伝性高チロシン血症 I 型
外国承認状況	米国 (遺伝性高チロシン血症 I 型の治療におけるチロシン及びフェニルアラニン摂取制限の補助)、EU (チロシン及びフェニルアラニン摂取制限との併用による遺伝性高チロシン血症 I 型の治療)

[対象疾病について]

遺伝性高チロシン血症 I 型 (HT-1) は、チロシン分解酵素のひとつであるフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ (FAH) の先天的欠損により、中間代謝産物であるフマリルアセト酢酸やその分解産物であるサクシニルアセトン等の体内濃度が上昇し、肝障害、腎尿細管障害を引き起こす。またサクシニルアセトンがポルフィリン合成酵素の活性を阻害し、ポルフィリン症を呈する原因になる。最も一般的な経過 (全 HT-1 の 80% を占める) は、肝不全の徴候が生後数週から数ヶ月で生じ、2-8 ヶ月でその多くが肝不全で死亡する。2 ヶ月以前で発症した症例の 1 年死亡率は 60% とされている (Hepatology 20:1187, 1994)。また、生存例では、2 歳以降までには肝硬変を呈し、さらに肝細胞癌も合併する場合がある (2 歳以上での合併率は Weinberg 等によると 37%、van Sprosen 等によると 18%)。その他、症状の進行が緩徐な症例もあるが、大部分の症例は、生命予後不良で、肝移植の適応となる。これまでにわが国で本症と診断された症例はわずか 6 例である (特殊ミルク情報 41:11, 2005)。

[本剤の医療上の有用性について]

本剤は、チロシンの分解に必要な 4 ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素の阻害剤である。この酵素は、チロシン分解酵素カスケードで、HT-1 の欠損酵素であるフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ (FAH) より上流に位置するため、本剤を投与することにより HT-1 の肝腎障害の原因となるフマリルアセト酢酸 (FAH の基質) の産生が抑制され治療効果を示す。しかし、本剤の投与では、チロシンの体内濃度を下げることにはできないので、チロシン・フェニルアラニンの摂取制限を併用する必要がある。本剤は、チロシン・フェニルアラニンの摂取制限との併用により HT-1 の治療薬として米国で 2002 年、EU で 2005 年にそれぞれ承認されている。

評価の対象とされた臨床試験は、スウェーデンの Sahlgrenska 大学病院の医師らを調整医師とするコンパッショネートユースに基づく国際オープン試験 (NTBC Study) であり GCP 準拠ではない。1991 年にニチシノン 0.6 mg/kg/day で開始されたが、1993 年からは、1.0 mg/kg/day を開始用量として適宜増量、と投与量が変更された。1991 年 2 月 23 日から 1997 年 8 月 21 日に組み入れられた 207 症例のデータが主な有効性の解析対象であり、開始投与量の増量が各研究者に勧告された後の 1993 年 7 月 1 日から 2000 年 3 月 28 日までに組み入れられた 250 名の患者のデータが補足的解析の対象とされた。

主要解析における 2 年及び 4 年生存率は 96% (N=95)、93% (N=35) であった。試験終了後の追跡調査による 5 年生存率を 1994 年に van Sprosen らが行った食事療法単独の HT-1 患者の生存率調査 (Hepatology 20:1187, 1994) と比較したとこ

る、治療開始時の年齢が2ヶ月未満の群では摂取制限群28%に対して82%、2-6ヶ月の群では51%に対して95%と高かった。慢性型が中心と考えられる6ヶ月以降に治療開始された群では5年生存率にはさほど差がないものの、10年生存率は86%と摂取制限群の59%より高かった。また肝不全等による死亡率も摂取制限群より低かった。

補足的解析では、主に生化学的指標について検討された。90%以上の症例では治療開始1週以内に尿中サクシニルアセトン値が正常値に下がり、1ヶ月以内に全例で正常化したほか、血漿サクシニルアセトン、赤血球ポルフィビリノゲン合成酵素、尿中5-アミノレブリン酸、 α -フェトプロテイン (AFP)、等の値も治療により大幅に改善した。

EMEAにおける審査の際には、ニチシノンの安全性評価は、NTBC study 以外に、PSUR (市販後の安全性定期報告) のデータ等を含めて評価された。NTBC Study のピボタルな試験 207 症例において認められた有害事象のうち、重篤な事象 49 件の多くは疾患の自然経過に関連し、肝細胞癌、肝不全、肝移植、多臓器不全であり、因果関係を否定出来ない重篤な有害事象は一過性の血小板減少症 3 例のみであった。1991年2月以降2003年12月31日までの製造販売後を含む治療症例 566 名では、肝不全、悪性腫瘍と肝移植以外の重篤な有害事象は 29 症例で認められた。そのうち2症例以上で認められたものは、痙攣 (6 件)、貧血 (2 件)、原因不明の死 (4 件)、消化管出血 (2 件)、感染症 (2 件)、敗血症 (2 件)、血小板減少症 (3 件) およびポルフィリン症 (3 件) であった。痙攣の原因は、発熱 (2 件)、低血糖 (1 件)、特発性 (2 件)、特定不能 (1 件) であり、EMEA は痙攣の件数が少ないために因果関係の意義ある評価は出来ないとしている。非重篤の有害事象 145 件のうち多かったのは視覚障害 (角膜混濁、角膜症/角膜炎、眼痛、結膜炎など) 83 件と血液系の事象 (顆粒球減少症、白血球減少症など) 17 件であった。これら非重篤の視覚障害もしくは血液系有害事象が理由で治療が中断された症例はなかった。視覚障害は、血中チロシン高値からの二次的現象と考えられており、自然にあるいはチロシン・フェニルアラニンの摂取制限の強化により消失した。

国内では個人輸入により、2 例の日本人 HT-1 患者に対する使用経験が報告されているが、何れも有効とされ、明らかな副作用も報告されていない (特殊ミルク情報 41,23-26,2005 および 41,27-30,2005)。

[検討結果]

本剤は、HT-1 の臨床症状を改善するのみならず、肝障害の進行をおさえ、生命予後も劇的に改善する。HT-1 に対する他の有効な治療法は肝移植だけであり、ニチシノンは米国・EU で承認されているのみならず、教科書的にも第一選択の非常に有効な治療法となってきた (Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. p402, 2004 等)。

現在、同薬剤の対象となる国内症例は1例と国内症例が極端に少ないことを考慮し、欧米での臨床試験データを持って承認申請を認め、承認後は長期にわたる製造販売後調査などで可能な限り国内情報を収集することが望ましいと考える。製薬企業にとっても収益を出しにくいこのような極めてまれな疾患を対象とした薬剤の開発については、海外の小企業が積極的に国内での申請を行えるような対策 (たとえば英文の海外承認申請データをそのまま承認申請に使用することを認めるなど) を考慮すべきであると考えられる。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 4 月 27 日

医薬品名	アルグルコシダーゼ アルファ (欧州での販売名: Myozyme)
概要	酵素製剤 (注射剤) (H18.2.10 に希少疾病用医薬品に指定)
対象疾病	糖原病Ⅱ型 (ポンペ病)
外国承認状況	EU (糖原病Ⅱ型)
<p>[対象疾病について]</p> <p>糖原病Ⅱ型 (ポンペ病) は、酸性α-グルコシダーゼ (GAA) の先天的な欠損で、ライソゾーム内のグリコーゲン分解が阻害され、グリコーゲンが過剰に蓄積し、細胞・組織の機能障害が惹起される致命的な希少遺伝病である。海外での発症率は 1 例/40,000-50,000 出生程度、また衛藤らによる厚労特定疾患対策研究事業の平成 14 年 2 月の疫学調査(回答施設 259 施設、回答率 29.8%)によると、29 例の患者が報告されている。その障害は、心筋、呼吸筋および骨格筋で顕著であり、全身のミオパチー、呼吸不全、心不全を呈する。ポンペ病の発症年齢および病態の進行の程度はさまざま、典型的乳児型、非典型的乳児型、小児型、成人型などのサブタイプに分類されるが、相互の重複も多い (The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease 8 ed. 3390-3420, 2004)。典型的乳児型は、生後 12 か月までに症状が出現し、心筋および骨格筋の筋力低下が急速に進行し、心不全・呼吸不全により、ほとんどの患者が生後 1 年以内に死亡する。その他、発症年齢が遅く、症状の進行が緩徐な症例もある。現在のところ、本剤以外に有効な治療法はなく対症的に治療されているが、実質的な効果は期待できない。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤は遺伝子組換え技術により作られたヒト型酸性α-グルコシダーゼ (rhGAA) である。本剤により、ライソゾーム内に GAA が供給され、ライソゾーム機能が回復し、症状を改善する。</p> <p>臨床試験は、米国と EU で同時に行われ、本年 3 月に EU で承認された。乳児型に対する治療の比較対照は、本剤の投与を受けていない 168 症例のコホート研究 (AGLU-004-00) の症例から選択された。ピボタル試験 (AGLU01602) は、初回投与時が生後 6 ヶ月以下の 18 例に対する無作為化多施設オープンⅡ/Ⅲ相 PK/PD 試験で、9 例に 20mg/kg、他の 9 例には 40mg/kg 相当量を隔週で 52 週投与され、ヒストリカル対照群 42 症例と比較された。生後 18 か月時の対照群での生存率は 1 例/42 例であったのに対し、本剤投与群の生存率は 100%であった。また、侵襲的な人工呼吸補助なしの生存率は、18 か月時で 83.3% (20mg/kg 投与群で 88.9%、40mg/kg 投与群で 77.8%) であった。治療開始後 52 週における治療群の生存率は、無治療のヒストリカル対照群に比べて延長していた。</p> <p>多施設オープン第Ⅱ相 PK/PD 試験 (AGLU01702) は、発症時 12 か月以下で、初回投与時月齢が 6 から 36 か月の非典型的乳児型を主とした 21 例を対象としたもので、20mg/kg の隔週投与が行われた。投与開始 52 週後の生存率は 73%で、ヒストリカル対照群 86 例の生存率は 37%であった。87%の症例で左室心筋容量の低下が認められるなど、心筋機能の改善も認められた。成長の改善/維持も多くの患者で認められ、40%の患者では、運動機能の改善も認められた。EMA (欧州医薬</p>	

品庁)の報告書によると、乳児型ポンペ病に対する本剤の有効性は明らかであるが、より遅発の症例に対する有効性のデータは限られており、ジェンザイム社は無作為化プラセボ対照二重盲検試験等を実施するとしている。

安全性についての評価は、2005年3月までに登録された61例について行われた。大半の患者で、1件以上の有害事象が出現したが、ほとんどは本剤と関連がないと判定された。本剤と関連があると判定された有害事象の多くは軽症から中等症で、82%は投与に関連した反応とみなされた。投与中に9例が死亡したが、本剤との関連はなしと判定された。また、有害事象により治療を中止した患者はなかった。最も頻度の高い有害事象は発熱であるが、そのうち本剤との関連性があると判断されたものは静注投与時の発熱で、一過性であった。静注投与時あるいはその直後におきる皮膚の発赤、蕁麻疹、発熱、発疹等は *Infusion associated reactions*

(IARs) と呼ばれ、AGLU01602/01702の39症例中18症例におきるなど、高頻度であるが、投与スピードの減速や中断により対応可能であり、IARsにより投与量の減少や中止が必要な症例はなかった。重篤な有害事象としては、呼吸不全(9例、23件)、肺炎(7例、9件)、カテーテル関連の感染(7例、9件)、呼吸窮迫(7例、9件)、発熱(5例、6件)、嚥下性肺炎(4例、15件)、細気管支炎(4例、5件)、酸素飽和度低下(4例、4件)があった。これらのうち70%は軽度から中等度で、重度の有害事象15例62件は本剤との因果関係はないと判定された。

GAAに対する抗体(anti-rhGAA)は、本剤投与開始後3か月以内にほとんどの症例で認められた。中和抗体の出現(2例)や免疫複合体形成による腎障害発生の報告(1例、製造法が異なる)もあり、十分なモニタリングが必要と考えられる。

乳児型ポンペ病日本人患者のうち1名は、英国でのAGLU01702の臨床試験に参加し、帰国後もコンパッションエートユースとして本剤の投与を継続的に受けている。

[検討結果]

本剤は、これまで有効な治療法の無かったポンペ病の進行を抑制できる唯一の治療法である。安全性は比較的高く、その効果は生命予後を大きく改善するのみならず、心筋機能/運動機能の改善等にも効果がある。人工呼吸器装着が不要になることにより、生活の質にも劇的な改善をもたらす。このように臨床的重要性のきわめて高い希少疾病用医薬品であることを踏まえ、日本人患者のデータを含む欧米での臨床試験データをもって申請を認め、承認後は長期にわたる製造販売後調査などで可能な限り国内情報を収集することが望ましいと考える。本疾患は重篤であるのみならず、早期の治療開始が予後を大きく左右するため、迅速な審査による早期の承認を期待する。また、製薬企業に対しては、人道的倫理的見地から、本剤の審査期間中、国内患者に対する本剤のコンパッションエートユース的な供給を希望したい。さらに、治療にあたる医師においては、関連学会等で研究班を組織し、本剤の治療経過を科学的に分析し学術誌等に報告することが望ましいと考える。

平成18年1月～3月に欧米4カ国のいずれかの国で
新たに承認された医薬品（類型I）

1. 成分名： スニチニブ (sunitinib)
販売名： Sutent
承認国： 米国（2006年1月26日承認）
会社名： Pfizer Inc
剤形・規格： 経口剤・12.5mg、25mg 又は 50mg 1カプセル
効能・効果： 消化管間質腫瘍（イマチニブによる治療によっても進行した又はイマチニブに不耐容）、進行性腎細胞癌
用法・用量： 50mg を1日1回経口投与（4週間投与後、2週間休薬）
作用機序等： チロシンキナーゼ阻害薬

- 適応疾病の重篤性について：
重篤な疾病である
- 医療上の有用性について：
消化管間質腫瘍： プラセボ群に比し無増悪期間を有意に延長
進行性腎細胞癌： 生存期間等を評価したデータはない
- 学会・患者団体からの要望：
なし
- 国内状況：
治験実施中

2. 成分名： ラノラジン (ranolazine)
販売名： Ranexa
承認国： 米国（2006年1月27日承認）
会社名： CV Therapeutics, Inc.
剤形・規格： 経口剤（徐放性）・500mg 1錠
効能・効果： 慢性狭心症（QT間隔を延長するため、他の抗狭心症薬で十分な反応が得られない場合に限る）
用法・用量： 500mg を1日2回経口投与、必要に応じ1000mg を1日2回に増量
作用機序等： 抗狭心・抗虚血作用（作用機序は不明）

- 適応疾病の重篤性について：
重篤な疾病である。
- 医療上の有用性について：
同種同効薬あり
- 学会・患者団体からの要望：
なし
- 国内状況：
開発なし（平成12年に開発中止）

3. 成分名： ルビプロストン (lubiprostone)
販売名： Amitiza
承認国： 米国 (2006年1月31日承認)
会社名： Sucampo Pharmaceuticals, Inc.
剤形・規格： 経口剤 (ソフトカプセル剤)・24mcg 1カプセル
効能・効果： 慢性特発性便秘
用法・用量： 24mcg を1日2回経口投与
作用機序等： 塩素チャネルの局所的な活性化作用

- 適応疾病の重篤性について：
重篤とはいえない。
- 医療上の有用性について：
代替薬あり
- 学会・患者団体からの要望：
なし
- 国内状況：
開発なし

4. 成分名： ロチゴチン (rotigotine)
販売名： Neupro
承認国： EU (2006年2月15日承認)
会社名： Schwarz Pharma Ltd.
剤形・規格： 貼付剤・4.5mg/10cm² (24時間にロチゴチン 2、4、6 又は 8mg を放出)
効能・効果： 早期の特発性パーキンソン病の症候の治療
用法・用量： 1日2mg から開始し、必要に応じ増量 (最大8mg/日)
作用機序等： D₃/D₂/D₁ ドパミン作動薬 (非エルゴリン系)

- 適応疾病の重篤性について：
重篤な疾病である。
- 医療上の有用性について：
同種同効薬あり
- 学会・患者団体からの要望：
なし
- 国内状況：
治験実施中

5. 成分名 : アニデュラファンギン (anidulafungin)
販売名 : Eraxis
承認国 : 米国 (2006年2月17日承認)
会社名 : Pfizer Inc
剤形・規格 : 注射剤・50mg 1瓶
効能・効果 : カンジダ性敗血症、食道カンジダ症等の真菌感染症
用法・用量 : (カンジダ性敗血症) 初日に200mg、その後1日100mgを点滴静注
(食道カンジダ症) 初日に100mg、その後1日50mgを点滴静注
作用機序等 : 1,3-β-D-glucanの合成阻害

○適応疾病の重篤性について :
重篤な疾病である。

○医療上の有用性について :
同種同効薬あり

○学会・患者団体からの要望 :
なし

○国内状況 :
開発検討中

6. 成分名 : アルグルコシダーゼ アルファ (alglucosidase alfa)
販売名 : Myozyme
承認国 : EU (2006年3月29日承認)
会社名 : Gemzyme
剤形・規格 : 注射剤・50mg 1瓶
効能・効果 : 糖原病Ⅱ型 (ポンペ病)
用法・用量 : 20mg/kgを2週間に1回点滴静注
作用機序等 : 欠損酵素の補充

○適応疾病の重篤性について :
重篤な疾病である。

○医療上の有用性について :
これまでの治療法は対症療法のみであり、本酵素補充療法は、現状では有用な治療法であるといえる。

○学会・患者団体からの要望 :
患者団体より検討要望あり

○国内状況 :
開発準備中 (2006年2月10日に希少疾病用医薬品に指定)

未承認薬使用問題検討会議

ワーキンググループ専門家リスト

- 安藤 正志 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 医師
- 奥山 虎之 国立成育医療センター 遺伝診療科医長
- 島田 安博 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 胃科医長
- 中村 秀文 国立成育医療センター 治験管理室長
- 花岡 英紀 国立大学法人千葉大学医学部附属病院 助手
- 藤原 康弘 国立がんセンター中央病院 通院治療センター医長
- 山本 晴子 国立循環器病センター 臨床研究開発部 臨床試験室長

(50音順、敬称略)

「未承認薬使用問題検討会議」開催要綱

1. 目的

- 欧米諸国で承認されているが、国内では未承認の医薬品（以下「未承認薬」という。）について、
 - ・ 欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、
 - ・ 臨床上の必要性と使用の妥当性を科学的に検証する
- とともに、
- ・ 当該未承認薬について確実な治験実施につなげる
- ことにより、その使用機会の提供と安全確保を図ることを目的とする。

2. 検討事項

- (1) 欧米諸国での承認状況の定期的な把握
- (2) 学会及び患者の要望の定期的な把握
- (3) 未承認薬の臨床上の必要性と使用の妥当性に関する科学的検証
- (4) 「企業依頼」及び「医師主導」の治験への振り分けと確実な実施
- (5) 安全性確認試験の確実な実施 等

3. 構成員

- 検討会議の構成員は、がんや循環器等の重篤な疾患領域における薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者で構成する。
- 検討会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。

4. 運営

- 検討会議は、年4回定期的に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。
- 検討会議は、知的財産権等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成・公表する。
- 検討会議は、必要に応じて、個別検討事項に係る専門家からなる専門作業班を招集することができる。

5. 庶務

- 検討会議の庶務は医薬食品局で行い、医政局及び保険局がこれに協力する。

「未承認薬使用問題検討会議」

構 成 員

- 有吉 寛 愛知県がんセンター愛知病院名誉院長
- 岩砂 和雄 日本医師会治験促進センター長
- 大澤 真木子 東京女子医科大学医学部教授
- 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長
- 栗山 喬之 千葉大学医学部教授
- 後藤 元 杏林大学医学部教授
- 篠山 重威 同志社大学心臓バイオメカニクスセンター教授
- 浜田 知久馬 東京理科大学工学部助教授
- 林 昌洋 虎の門病院薬剤部長
- 堀田 知光 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター院長
- 堀内 龍也 群馬大学医学部附属病院薬剤部長
- 吉田 茂昭 国立がんセンター東病院長

(※ 他の専門分野は、必要に応じて適宜参考人として出席を要請。)

「未承認薬使用問題検討会議」における対象医薬品

類型	概要
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・患者団体からの要望があり、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

未承認薬を治験対象とする場合の考え方

医療上特に必要性が高いと認められるもの

考え方

適応疾病の重篤性と医療上の有用性とを総合的に評価して選定

(1) 適応疾病の重篤性

以下に分類

- ① 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- ② 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 等

(2) 医療上の有用性

- ① 既存の治療法・予防法がない
- ② 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている
- ③ 欧米において標準的治療法に位置付けられている 等

ワーキンググループの設置について

- ・ ワーキンググループは、がん、小児、循環器の3領域の専門家で構成し、その他の領域(例:精神・神経、臓器移植など)については、品目に応じて、随時専門家を選定する。
- ・ ワーキンググループの専門家は、各領域における医薬品の研究開発及び治験制度に精通した者を座長が指名し、検討会議に報告する。
- ・ メンバーは、検討品目に関して関与又は特別の利害関係を有する場合は座長に申し出ることとし、関与等がある場合は、当該品目について発言することができない。

第8回未承認薬使用問題検討会議
各医薬品の添付文書の掲載ウェブサイトアドレス

- ・ ポサコナゾール (Posaconazole)
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/noxafil/noxafil.htm>
- ・ アバタセプト (Abatacept)
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/125118lbl.pdf>
- ・ レナリドミド (Lenalidomide)
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021880lbl.pdf>
- ・ コニバプタン (Conivaptan)
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021697lbl.pdf>
- ・ ニチシノン (Nitisinone)
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21232lbl.pdf>
- ・ アルグルコシダーゼ (Alglucosidase alfa)
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/myozyme/myozyme.htm>
- ・ スニチニブ (Sunitinib)
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021968lbl.pdf>
- ・ ラノラジン (Ranolazine)
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021526s000lbl.pdf>
- ・ ルビプロストン (Lubiprostone)
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021908s000lbl.pdf>
- ・ ロチゴチン (Rotigotine)
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/neupro/neupro.htm>
- ・ アニデュラファンギン (Anidulafungin)
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021632s000,021948s000lbl.pdf>

上記のウェブサイトアドレスには PDF ファイルも含まれており、PDF ファイルの閲覧には Adobe Reader 等のソフトウェアが必要となります。