

平成 20 年 4 月 4 日

厚生労働省医薬食品局審査管理課長 様



コニバプタンの国内開発に関する検討結果報告

平成 20 年 2 月 13 日付け薬食審査発第 0213002 号にてお問い合わせいただきました「未承認薬使用問題検討会議の検討品目に関する取組みについて」以下のようにご回答申し上げます。

記

コニバプタン注射剤は国内において急性心不全の適応取得を目指して臨床試験を実施しておりましたが、十分な効果がみられなかったため、平成 12 年に国内での臨床試験を中断しておりました。その後、平成 17 年 12 月の米国での体液正常型低ナトリウム血症での承認取得、および、平成 18 年 4 月の未承認薬使用問題検討会議での勧告を受け、改めて本邦での低ナトリウム血症治療薬としての開発の可能性について検討を開始いたしました。しかしながら、専門家への意見聴取の結果、注射剤の低ナトリウム血症治療の国内での医療ニーズは極めて低いと考えられたため、国内での開発を断念するに至りました。

検討経緯の詳細について以下に述べさせていただきます。

- 平成 18 年 4 月に未承認薬使用問題検討会議から以下の勧告を受けた。
  - ✓ 「臨床現場のニーズはある程度、近い将来承認される見込みである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。」
- 平成 17 年 12 月の米国での体液正常型低ナトリウム血症での承認取得、ならびに、平成 18 年 1 月に 4 月の未承認薬使用問題検討会議に本剤が諮る旨の連絡を受けたことにより、国内開発の可能性を検討すべく、循環領域及び内分泌領域の国内専門家（実地医家）に低ナトリウム血症の治療の現況及び医療ニーズに関する意見調査を実施した。その際に聴取した意見は以下の通りで

あった。

- ✓ 血漿ナトリウム濃度が 135mEq/L 以下に低下する低ナトリウム血症の患者は日本でもある程度存在する。
- ✓ しかし、心不全末期の患者にみられる低ナトリウム血症では、血漿ナトリウム濃度の低下はせいぜい 130mEq/L 程度であり、入院下に静脈内投与での治療を要するような重症の低ナトリウム血症の患者は非常に少ない。
- ✓ また、腎不全患者の内、2-3%にみられる低ナトリウム血症の患者の中でも入院治療の対象となるのは 1/10 以下で、意識障害が見られるような重症例はほとんどない。
- ✓ 内分泌領域の患者においても、低ナトリウム血症は軽度であり、投与の簡便な経口投与の薬剤の方が好ましい。本剤のように入院下に短期間の治療に限定されると、投与対象となる患者はほとんどいない。
- ✓ 低ナトリウム血症に対してほとんどの症例では経過観察にて対応しており、治療が必要な時には利尿剤投与と生理食塩水の点滴を行っている。

以上の意見聴取結果より、内分泌領域でのニーズはほとんどなく、心不全あるいは腎不全患者で低ナトリウム血症を併発し治療が必要な本邦の総患者数を、最大で2万人～4万人/年程度と見積もった。

- 平成 18 年 4 月の未承認薬使用問題検討会議からの勧告受領後、同年 7 月に経口バソプレシン拮抗剤である塩酸モザバプタン（フィズリン錠 30mg）が承認された。仮に低ナトリウム血症治療に対するバソプレシン拮抗剤の現場のニーズが高ければ、SIADH に対する治療のみならず他の低ナトリウム血症に対しても既存療法からフィズリン錠 30mg への切り替えが起ると予想された。従って、フィズリン錠 30mg の使用実績よりバソプレシン拮抗剤のニーズがある程度推測できると考え、上記の医師への意見聴取に加えて、フィズリン錠 30mg の処方動向を調査した。  
フィズリン錠 30mg の処方動向を以下に示す。
  - ✓ 2006 年中のフィズリン錠 30mg の販売物量は月当たり 10 錠前後であった。
  - ✓ その後の推移においても大きな増加は無く、直近 1 年間の売上物量は 193 錠であった。
  - ✓ また、発売後から 2008 年 2 月までの累計発売物量も 214 錠であった。
- 以上のように、フィズリン錠 30mg の販売物量は極めて少ないことから、SIADH を含めてもバソプレシン拮抗剤による低ナトリウム血症の治療はほとんど行われていないと推定された。このことより、本邦では低ナトリウム

血症に対しては経過観察あるいは既存療法にて対応しており、バソプレシン拮抗剤などの新規療法へのニーズは極めて低いと考えられた。

- フィズリン錠 30mg が承認された現状では、未承認薬使用問題検討会議の勧告の中でも述べられていたように、本剤の潜在的ニーズは入院患者、特に意識障害等を有する内服不能患者にほぼ限定されると考えられる。しかしながら、専門家への意見聴取結果より、経口投与のできない一部の重症患者を対象とする本剤への医療ニーズは極めて少ないと判断した。
- 以上のように、本邦では注射剤である本剤への医療ニーズは極めて小さいと考えざるを得ず、本邦での開発は困難と結論した。

平成 18 年 4 月の未承認薬使用問題検討会議では、フィズリン錠 30mg（経口剤）承認が見込まれる中で注射剤による低ナトリウム血症治療のニーズも確認すべきとのワーキンググループの答申を受け、コニバプタン注射剤について本邦での開発に関する取組み促進の勧告をいただきました。

しかしながら、前述致しましたようにフィズリン錠 30mg の使用実績より、日本の低ナトリウム血症患者の大部分は経過観察あるいは既存療法で対応されており、バソプレシン拮抗剤へのニーズは低いと推測されたこと、更には、本剤の適応となる経口投与に適さないような重症の低ナトリウム血症の発症はさらに少ないことより、コニバプタン注射剤の医療ニーズは高いとは言い難いと結論いたしました。

また加えて、入院を要するような重症の低ナトリウム血症の患者の数が少ないことより、このような患者を対象とした臨床開発は困難であると考えられることから、弊社としては開発を実施しないことといたしました。

ただし、上記結論は現時点での判断であり、今後の医療環境の変化などにより、医療現場から強い要望があげられてきた場合には再検討させていただく可能性もあることを申し添えて回答とさせていただきます。

以上

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））
<p>[対象疾病について]</p> <p>「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。</p> <p>「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、昏睡等の中枢神経症状を起こし、適切に治療されないと死に至る場合もあることから、中枢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。</p> <p>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 (&gt;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こすことが報告されている。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>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。</p> <p>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</p>	

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、本剤のうつ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。



平成 20 年 6 月 26 日

厚生労働省医薬食品局  
審査管理課長  
中垣 俊郎 様

未承認薬使用問題検討会議 検討品目ニチシノンに関する取り組みについて  
(成分名:ニチシノン・対象疾患:遺伝性高チロシン血症 I 型)

拝啓 平素はお世話になり厚く御礼申し上げます。

弊本社、Swedish Orphan International AB (Stockholm, Sweden)は平成 20 年 7 月 31 日をもって、スウェーデン・オーファン・インターナショナル株式会社の東京事務所を閉鎖することになりました。

つきましては、薬食審査発第 0213003 号にてお問い合わせがあり、弊社が平成 20 年 3 月 21 日付け書面にてご報告した掲題の件が、本年 7 月末の弊東京事務所閉鎖という事態と関わり、今後どのような方向に進展するのか概略を取りまとめましたのでご報告いたします

敬具

スウェーデン・オーファン  
インターナショナル 株式会社  
代表取締役 前田 雅行

〒106-0032

東京都港区六本木 1-10-3-901

スウェーデン大使館ビル内

電話: 03-3560-3181

Fax: 03-3560-3182

Email: masa.maeda@swedishorphan.com



別紙

## ニチシノンの取り組みの経緯 (Sweden Orphan International AB)

### <国内の遺伝性高チロシン血症I型の患者について>

1. 対象疾患である遺伝性高チロシン血症I型の正確な疫学データが存在しない中、日本先天代謝異常学会の専門医の意見を聴取し、当初今後10数年間におよそ10名前後の小児が当疾患に罹患すると推測した。

ところが、平成15年以降今日まで新規患者の報告は無く、この間4大学病院から新生児4症例が当疾患の症状を呈しているとのことで、本剤ニチシノンの緊急提供が弊社に求められた。しかし、いずれの症例も鑑別診断の結果本剤が対象となる遺伝性高チロシン血症I型ではなかったと報告された。したがって、未承認薬使用問題検討委員会の検討結果報告書にあるように、現在も国内症例は未だ1例のみである。

### <承認申請に必要な製造販売業者について>

2. 未承認薬使用問題検討委員会の検討結果報告を受けて、スウェーデン・オーファン・インターナショナル株式会社(本店東京、以下、日本法人)が製造販売業者の認可を取得し、本剤の承認申請を行う可能性を検討した。しかし弊本社が保有する製品リストには、ニチシノンと共に日本で「承認申請」が可能な製品が無く、日本法人が製造販売業者の許可を得ることを断念した。

その後昨年平成19年2月頃まで、日本における「承認申請」のパートナーの候補となる国内製造販売業者の数社と、本剤ニチシノンの導出および承認申請等に関して協議し、当該製造販売業者の意向を本社に報告した。これら国内製造販売業者との協議の中で、対象疾患である遺伝性高チロシン血症I型の日本国内の既存患者数(潜在患者数も含めて)が問題になった。現在患者数が1名のみであり、且つ潜在患者数も少なく、本疾患が日本において極めて稀な疾患であることが提携協議の進展がはかばかしくなかった背景と考えられる。本社は、日本の医薬品会社とライセンス・イン/アウトの提携交渉の過程で、ニチシノンの導出先を選定したいという意向を示したがその経過は捗々しくなかった。

### <現在ニチシノンで治療している患者について>

3. 現在国立香川小児病院にてニチシノンによる治療を受けている男児は、本剤無償提供による治療期間が10年を経過し、本剤は有効で且つ有害事象の報告もなく主治医および患者・家族ともニチシノンによる薬物療法の継続を希望している。しかし、今後何らかの事由により「生体肝移植」により薬物治療から離脱する可能性を否定することはできない。現況を考察すると、日本における本剤の市場性等が極めて不透明であることは多言を要しない。

尚、本年4月弊本社が当該無償提供を今後有償提供に変更したい旨、主治医に申し入れたところ本剤の購入は全く不可能との回答があった。日本法人は、「当該患者にはニチシノン療法を将来的にも継続したいが、無償提供されない場合は、生体肝移植の施行を検討する」との主治医の意向を受けて、弊本社と協議した。弊本社は、将来の「承認申請および保険薬価基準収載」に可能性があるならば、それまでの期間は本剤の無償提供を継続することに同意した。



<今後の取り組みについて>

4. 弊社は、欧米における発症率(10万新生児に約1症例)と比べて極めて少ない日本国内の遺伝性高チロシン血症I型の患者の発症動向を注視し、近い将来広範な新生児のマス・スクリーニングによって本症の見落が無くなることを期待している。また、本剤の「承認申請」に関わる国内の製造販売業者の選定および提携については今後とも努力し、可能性がある提携交渉には積極的に対応する所存である。

<弊東京事務所閉鎖後の Sweden Orphan International AB への連絡先>

<メディカル部門責任者>

**Peter Myrenfors M.D.**  
Director  
Medical Business Services  
SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL AB  
Drottninggatan 98  
SE-111 60 Stockholm, Sweden  
Phone main: +46(0)8 412 98 00  
Fax: +46(0)8 412 98 99  
Email Address: [peter.myrenfors@swedishorphan.com](mailto:peter.myrenfors@swedishorphan.com)

<事業開発部門責任者>

**Peder Walberg, MD**  
Business Development Manager  
SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL AB  
Drottninggatan 98  
SE-111 60 Stockholm, Sweden  
Phone main: +46(0)8 412 98 00  
Fax: +46(0)8 412 98 99  
Email Address: [peder.walberg@swedishorphan.com](mailto:peder.walberg@swedishorphan.com)

<社長 兼 CEO>

**Bo Jesper Hansen MD PhD**  
President, CEO  
SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL  
Drottninggatan 98  
111 60 Stockholm, Sweden  
Phone: +46-8 412 9800  
Fax: +46-8 412 98 99  
Email Address: [boJesper.hansen@swedishorphan.com](mailto:boJesper.hansen@swedishorphan.com)

弊社 Web Site: [www.swedishorphan.com](http://www.swedishorphan.com)

以上



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ォビリノゲ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ができないので、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ン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

ろ、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、赤血球ポルフィリン合成酵素、尿中5-アミノレブリン酸、 $\alpha$ -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。

EMA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、EMA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HT1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、HT1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。HT1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。