

膵嚢胞線維症の新規および未承認薬の現況

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

石黒 洋（名古屋大学総合保健体育科学センター）、山本明子（名古屋大学総合保健体育科学センター健康栄養医学）
吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）、正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学）
下瀬川徹（東北大学病院）

【研究要旨】

今年度までに膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症 CF）の新しい治療薬として高力価のリパーゼ製剤，ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認されたので，主治医への情報提供に努めた．年末に市販開始後の使用状況を調査し，新薬の情報が患者に行き渡っていることが確認できた．新たに汗試験の診断装置の輸入販売が承認された．今後，CF の早期診断のための対策を進めるとともに，治療薬の効果の検証と適切な使用方法の研究を進める必要がある．これらの対策により生命予後の改善が予想されており，成人の CF を医療費助成特定疾患治療研究事業の対象疾患に加えることが望ましい．

A. 研究目的

膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症 CF）は cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）と命名されたクロライドイオンチャネルの遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である¹⁾．CFTR は全身の外分泌腺におけるクロライドイオンの分泌ならびに水分泌を調節している．CFTR 遺伝子変異により CFTR の機能が著しく障害されると，分泌液が極めて粘稠なるため，消化管，膵管や気管支線の導管が閉塞する．新生児では粘調な胎便により腸閉塞がおこる．膵導管は閉塞により嚢胞状に拡張し，膵外分泌不全となる．脂肪などの消化吸收障害が起きるため脂肪便が生じる．その結果，患者は栄養障害となる．気道では，反復する慢性気管支炎，細気管支炎や副鼻腔炎がおきる．肺感染症による呼吸不全のため，わが国の患者の平均生存期間は約19年である²⁾．

CF はわが国では極めて稀な疾患である．本研究班による全国調査では CF の発症頻度は150～200万人に1人，年間生存罹患者数は15名程度であると推計されている²⁾．一方，欧米では CF は最も頻度の高い遺伝疾患である．このため様々な治療法が開発されており，患者の

生存期間の期待値の中央値は37.4歳に達している³⁾．わが国に比べて生存期間が着実に長くなった理由として，米国では高力価のリパーゼ製剤により膵外分泌不全に起因する消化不良が著しく改善され，栄養状態が良くなったことがある．また，1994年には気管支分泌液の粘性を低下させるドルナーゼアルファが導入された結果，呼吸機能が改善されるようになった．更に，1997年にはトブラマイシンの定期的吸入療法が導入され，緑膿菌による気道感染症のコントロールが改善されたことなどが考えられている⁴⁾．

わが国でも医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議⁵⁾の検討結果を受けて，海外での治験の結果やわが国での使用例の治療成績などの調査に基づいて，製造販売申請を行うことが可能となった．ここでは平成24年度までに新たに承認された CF 治療薬の現況と研究班として CF 患者の診断と治療に貢献してきた活動状況を報告する．

B. 研究方法

調査の対象期間は平成24年4月から12月までの10ヶ月間である．対象は平成23年に販売

開始となったパンクレアチン製剤(リパクレオン[®], アボット ジャパン), 平成24年に販売承認になったドルナーゼアルファ(プルモザイム[®], 中外製薬株式会社)およびトブラマイシン吸入用製剤(トービー[®], ノバルティスファーマ)の製造販売を行った3社と, CFの診断に必要な汗試験に必要な汗試験用イオン導入装置(Webster 汗誘発装置, Macroduct 汗収集システム, Sweat・CheckTM 汗伝導度アナライザー)の医療機器製造販売届出を行った1社(フェニックスサイエンス株式会社)である。面談および電子メールにて進捗状況を確認した。(倫理面への配慮)

本調査はみよし市民病院倫理委員会で承認されている。患者に関する調査内容は, 使用薬剤ごとの年齢, 性および主治医の所属施設名のみであるので患者の匿名性は守られている。また製薬会社を含めた研究班の会議(平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議)に関しては, 東北大学利益相反マネージメント委員会により承認を受け, 会議の参加者は承認された実施条件を遵守することに同意している。

C. 研究結果

製造販売申請および審査状況(表1)

平成23年に高力価のリパーゼを含有するパンクレアチン製剤(リパクレオン[®]), 平成24年に遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ(プルモザイム[®])とトブラマイシン吸入用製剤(トービー[®])の製造販売が承認された。

表1 新規および未承認CF治療薬の承認状況

(2012.12.30)

| 治療薬 | 販売名 | 製造販売申請 | 承認日 |
|------------|--------|---------|-----------|
| パンクレアチン | リパクレオン | 2010.12 | 2011.4.22 |
| ドルナーゼ アルファ | プルモザイム | 2011.07 | 2012.3.30 |
| トブラマイシン吸入薬 | トービー | 2011.08 | 2012.9.28 |

表2 新規CF治療薬の販売使用状況

(2013.01.09)

| 治療薬 | 販売名 | 発売日 | 使用患者数 | 副作用報告 |
|------------|--------|-----------|-------|-------|
| パンクレアチン | リパクレオン | 2011.8.31 | 11 | 0 |
| ドルナーゼ アルファ | プルモザイム | 2012.6.8 | 12 | 0 |
| トブラマイシン吸入薬 | トービー | 2013.1.9 | 0 | 0 |

新規承認薬の市販後の使用患者数

表2に新規承認薬の発売日と平成24年末の使用状況を示す。パンクレアチンおよびドルナーゼアルファは10名以上に使用され, 重篤な副作用報告はない。またトブラマイシン吸入用製剤は平成25年1月に発売開始された。

汗試験用イオン導入装置

膵嚢胞線維症の診断には, 汗中のクロライド濃度の異常高値を示すことが必須条件である⁶⁾。ピロカルピンイオン導入法が標準法であるが, これまで汗試験用イオン導入装置の輸入販売が承認されていないため診断が困難であった。今回, 研究班からの要請によりフェニックスサイエンス株式会社から医療機器製造販売届出(平成24年5月18日)が提出され, 国内での輸入販売が承認された。

平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議

新規CF治療薬の製造販売申請と承認の進捗状況に対応して, 難治性膵疾患に関する調査研究班の班長(下瀬川徹)が膵嚢胞線維症分担研究者および製薬会社の代表を招集し, 平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議(平成24年4月28日)を開催した。会議では新規および未承認薬の申請, 承認, 販売状況が報告され, (1)すべての患者に必要な薬を提供すること, (2)副作用に速やかに対応すること, (3)効果(予後)を検証することが検討された。これらの目的を達成するために患者の主治医を班員として受け入れたチームを結成し(統括者: 石黒 洋), 患者の個

人情報は研究班が責任をもって管理保護し、研究班と製薬会社の間で利益相反がおきないようにすることを決めた。

D. 考察

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議⁵⁾の結果を受けて、今年度までに高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認された。応募のなかったコリスチンを除いて申請のあった全ての薬が本年より使用可能となり、1997年の米国と同じ状況になった。今後の課題は、まず全てのCF患者に必要とされる薬を提供することである。難治性膵疾患に関する調査研究班としては、製薬会社の代表も参加した膵嚢胞線維症に関する会議を平成24年4月に開催し、患者への速やかな薬剤の情報提供を求めた。本症は年間生存罹患患者数が15名程度と極めて稀な疾患であることから、主治医も研究班に参加の上、本症の診断および治療に関する情報を共有してもらうことになった。この会議の結論をふまえて、主治医も参加した平成24年度膵嚢胞線維症登録制度に関する会議が7月に開催された。今後は主治医の登録制度を中心に患者および主治医への薬剤に関する情報提供を進める予定である。

今回の調査では市販後、リパクレオン[®]およびプルモザイム[®]は10名以上に使用されていた。平成24年末の段階で当研究班が把握しているCF症例は17例(死亡2例も含む)である。新規症例で適応があるか確認中の症例もあるので、主治医が適応ありと判断した症例に関しては、新薬の情報はほぼ行き渡っていると考えられる。

平成24年末までに報告のあった有害事象はCFそのものに起因した事象と推定されており、重篤な副作用はない。わが国では患者数が少なすぎて治験が行えないため、主として海外での治療成績と国内の少数の使用経験にて申請が承認された。第二の課題として副作用など有害事象が生じた時の対応がある。今回販売となった三薬はいずれも海外では安全性が確立した薬であるが、使用経験が少ないため不適切な使

用法などによる問題が起こる可能性も否定できない。副作用の問題は市販後の特定使用成績調査を行う製薬会社の責任ではあるが、研究班としても主治医と協力の上、独自に調査研究を進める予定である。

高力価のリパーゼ活性をもつ消化酵素製剤により、少量の内服で十分な消化が得られることになった。適切な栄養管理⁷⁾を行えば、全国疫学調査で報告された脂肪便や高度の成長障害や栄養障害⁸⁾は改善していくことが期待できる。また、ドルナーゼアルファは痰の粘稠性を改善することにより72%のCF患者に認められる呼吸困難の症状²⁾の改善と肺機能低下の進行を遅らせることが期待できる^{9~11)}。気道感染は約90%のCF患者に認められ、起因菌は黄色ブドウ球菌や緑膿菌が多い¹⁾。わが国のCFの死因の約60%は呼吸器感染であり²⁾、その制御の良否が患者の予後を左右する。平成25年より可能になったトブラマイシンの吸入療法では、高濃度のトブラマイシンを気道内に直接もたらすことにより緑膿菌感染の改善が期待できる^{10~13)}。

今後、これまでに承認された新薬が日本人のCF患者にどの程度の効果があるか検証していく必要がある。本研究班では平成24年7月に「膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)の重症度ステージ分類の再評価」に関するプロジェクトを立ち上げた(図1)。CFは抜本的治療薬がない多臓器が障害される進行性疾患であるので、主治医を含め基礎研究(CFTR遺伝子と機能の研究、治療薬の開発研究)、難病政策(成人例への対策)、小児科学、消化器病学、呼吸器病学、感染症学、栄養学およびその他の関連領域(臓器移植、不妊症)

CFは多臓器が障害される進行性疾患である

- CF研究会(主治医)
- 難病政策(成人例への対策)
- 基礎研究(CFTR遺伝子と機能、治療薬)
- 小児科学
- 消化器病学
- 呼吸器病学
- 感染症学
- 栄養学
- その他の関連領域(臓器移植、不妊症)

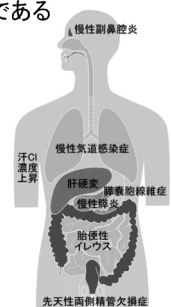


図1 複数の領域の専門家による膵嚢胞線維症(CF)調査項目と重症度分類の再評価

表3 CFにおける呼吸器障害と栄養障害の判定基準(追加項目案)

| |
|----------------------------|
| 1. 呼吸障害 |
| 肺機能検査 |
| 胸部 X 線(CT 検査) |
| 2. 栄養障害 |
| 身体測定:身長, 体重, BMI |
| 血液検査:総タンパク, アルブミン, ヘモグロビン, |
| 総コレステロール, 中性脂肪, ビタミン D |

器移植, 不妊症)の専門家による評価項目の見直しを行っている所である。新薬の効果判定のために肺機能, 肺 CT, 栄養状態など新しい評価項目(表3)を加えた改訂調査用紙を含めた「登録制度を利用した腭嚢胞線維症の調査研究」が東北大学の倫理委員会にて承認(平成25年1月17日)されたので, 次年度より新薬の効果を検証していく予定である。

現在, 18歳未満のCF患者は小児慢性特定疾患の対象であり, 医療費の公費負担がある。今後, 新たな治療により生存期間が延長することが期待されており, 成人例が増加することが予想される。今回承認された標準的な治療を受ける場合, 薬剤費だけで年間約700万円を要する。成人患者の自己負担額は年間約210万円に達すると予想される。この対策として, 成人の腭嚢胞線維症を医療費助成特定疾患治療研究事業の対象疾患に含めるように研究班班長から要望書(平成24年7月24日)を提出した。

CFを疑った主治医より研究班への最も多い相談は, CFTR 遺伝子診断と汗中のクロライド濃度の測定である。国際的にはピロカルピンイオン導入法が標準法であるが¹⁴⁾, これまで装置の輸入販売が承認されていないため診断が困難であった。私たちは代替法として自然発汗を利用した指先クロール試験を使用してきた^{15,16)}。しかし, この方法では微量のクロライド濃度を測定するために高感度のクロライド電極が必要のため¹⁷⁾, 研究機関以外での施行は困難な状況が続いていた。この問題も平成24年5月に汗誘発装置, 汗収集システムおよび汗伝導度アナライザーの輸入販売が認められて国内で測定可能となった。本年度に導入した施設はみよし市民病院だけであるが, 今後, 全国の小児医療専門施設に導入されることが期待さ

れる。そのためには汗のクロライド濃度の測定が保険診療の中で認められるようにする必要がある。

E. 結論

わが国でも腭嚢胞線維症(CF)の標準的治療薬と診断装置の使用が可能となり, 臨床的使用が順調に増えている。今後, これらの薬剤の効果の検証と適切な使用方法に関する研究を進める必要がある。CFの早期診断と治療のためには汗のクロライド濃度の測定装置の普及を進める必要がある。これらの対策によりCF患者の生命予後の改善が予想されており, 成人例に対して医療費助成特定疾患治療研究事業の対象疾患に加えることが望ましい。

F. 参考文献

1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究班. 腭嚢胞線維症の診療の手引き(大槻 眞, 成瀬 達編). アークメディア 2008.
2. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 辻一郎, 栗山進一, 正宗 淳, 菊田和宏, 下瀬川徹 第4回腭嚢胞線維症全国調査 二次調査の解析 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成23年度総括・分担研究報告書 2012; 341-354.
3. What is the life expectancy for people who have CF in the United States? Cystic Fibrosis Foundation-Frequently Asked Questions (<http://www.cff.org/AboutCF/Faqs/>)
4. SM ロウ, JP クランシー, EJ ソーシャー 嚢胞性線維症に光, 日本における嚢胞性線維症(石黒 洋, 成瀬 達) 日経サイエンス 41; 2011: 88-95.
5. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議. 厚生労働省関係審議会議事録等その他(医薬食品局) (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0427-12.html>)
6. 成瀬 達. 腭嚢胞線維症の診断基準. 腭嚢胞線維症の診療の手引き(大槻 眞, 成瀬 達編). アークメディア 2008; 18-19.

7. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108: 832-839.
 8. 石黒 洋, 成瀬 達, 山本明子, 吉村邦彦, 辻一郎, 栗山進一, 菊田和宏, 下瀬川徹. 膵嚢胞線維症患者の栄養障害の実態と治療の現況. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成23年度総括・分担研究報告書 2012; 359-364.
 9. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW; Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001; 139: 813-820.
 10. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 957-969.
 11. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G; consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros.* 2009; 8: 295-315.
 12. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 23-30.
 13. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2002; 121: 55-63.
 14. 吉村邦彦. ピロカルピンイオン導入法. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻 眞, 成瀬 達 編). *アークメディア* 2008; 20-21.
 15. 中莖みゆき, 石黒 洋. 指先クロール試験. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻 眞, 成瀬 達 編). *アークメディア* 2008; 22-23.
 16. Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, Fujiki K, Ko SB, et al. A finger sweat chloride test for the detection of a high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2004; 28: e80-85.
 17. Naruse S, Ishiguro H, Shirota K, Nakakuki M, Yamamoto A, Kondo T. Sweat chloride measurement with a highly sensitive electrode. *Pancreas.* 2006; 33: 100.
- G. 研究発表**
1. 論文発表 該当なし
 2. 学会発表 該当なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし