

腽囊胞線維症（囊胞性線維症 CF）の新規承認薬の現況（共同研究）

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

柴田時宗，近藤啓彰（みよし市民病院）

石黒 洋，山本明子（名古屋大学総合保健体育科学センター）

吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）

下瀬川徹，正宗 淳（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

今年度までに腽囊胞線維症（囊胞性線維症 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。CF 登録制度のもとで主治医への情報提供に努めた。平成25年5月と11月に市販開始後の使用状況を調査し，新薬が必要とする患者に行き渡っていることが確認できた。平成24年に輸入販売が承認された汗試験の診断装置の病院への導入実績は，これまでに1台と進んでいなかった。今後，CF の早期診断のためには汗試験が保険診療で認められる必要がある。治療薬の効果の検証と適切な使用方法の研究を進めている途中であるが，これらの対策により生命予後の改善が予想されている。今回，医療費負担が高額なため新薬を中止した2例が報告されており，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

腽囊胞線維症（囊胞性線維症 CF）はわが国では極めて稀な疾患である。本研究班による第4回全国調査では，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¹⁾。本症は 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²⁾。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，腽管や気管支線の導管細胞が閉塞する。その結果，胎便性イレウス，腽外分泌不全による消化吸収障害と栄養障害となり，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¹⁾。

欧米ではCF は最も頻度の高い遺伝性疾患であ

るため，各種治療法が開発されてきた³⁾。わが国では患者数が少ないので治験が施行できず，これらの治療法を活用できなかった。しかし，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議⁴⁾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く製造販売申請が可能となった。その結果，2011年8月に腽外分泌不全に起因する消化不良を改善する高力価のリパーゼ製剤が，2012年6月に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，2013年1月に緑膿菌による気道感染症を制御するトブラマイシンの定期的吸入療法が発売となった。今後，これらの新薬によりわが国のCF 患者の生存期間が米国の値（中央値は37.4歳⁵⁾）に達することが期待されている³⁾。

CF の診断には，汗試験を施行して，汗中のクロライドイオン濃度を測定することにより，CFTR 機能を評価する必要がある⁶⁾。国際的にはピロカルピンイオン導入法⁷⁾により汗を採取して，汗のクロライドイオン濃度を測定するこ

とになっている。この標準法に従った汗の採取装置とクロライドイオン濃度を測定する装置が2012年5月に輸入販売承認された。本年度は、これまでに承認されたCF治療薬および診断装置の現況を調査して問題点を明らかにした。

B. 研究方法

調査の対象期間は平成25年1月から11月までの11ヶ月間である。対象はパンクレアチン製剤(リパクレオン®、アボット ジャパン)、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(トービイ®, ノバルティスファーマ)の製造販売を行った3社と、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・Check™ 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平成25年5月末と11月末に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。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て開催された平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議において、調査対象となった製薬会社の同意を得た。

C. 研究結果

(1) 新薬の発売状況(表1)

現在、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®)、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

表1 新規および未承認CF治療薬の承認状況
(2013.11.30)

治療薬	販売名	承認日	発売日
パンクレアチン	リパクレオン	2011.4.22	2011.8.31
ドルナーゼアルファ	プルモザイム	2012.3.30	2012.6.8
トブラマイシン吸入薬	トービイ	2012.9.28	2013.1.9

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(トービイ®)の製造販売が承認されている。

(2) 新規承認薬の市販後の使用患者数(表2)

表2に新規承認薬の発売日と平成25年11月末の使用状況を示す。高力価のパンクレアチンは12名に使用され、患者の死亡により1名が中止となった。ドルナーゼアルファは17例に使用されたが、医療費負担が大きいため成人2例において使用中止となっていた。副作用報告が1例あるが、原疾患に起因するものと推定された。トブラマイシン吸入用薬は8名に使用された。3名が中止となった。中止理由は、症状の改善が1名、医療費負担の大きいことが1名、病状の悪化による入院が1名であり、副作用によるものはなかった。副作用は吸入後の喉の痛み1例、フェイスマスク使用時の口唇の周囲炎が1例あったが、吸入法により改善した。

(3) 汗試験の施行状況(表3)

CFの診断には、汗のクロライド濃度が異常高値であることを示す汗試験が必要である⁶⁾。汗試験はピロカルピンイオン導入法が国際的標準法であるが、これまで検査装置はわが国では販売されていなかった。研究班からの要請によ

表2 新規CF治療薬の販売使用状況
(2013.11.30)

治療薬	販売名	登録患者数	中止数	副作用報告
パンクレアチン	リパクレオン	12	1(死亡)	0
ドルナーゼアルファ	プルモザイム	17	2	1
トブラマイシン吸入薬	トービイ	8	3	2

表3 2013年度の汗試験(みよし市民病院)

患者年齢	性	出身	クロライド mmol/L*	診断	対応
11歳	女	愛知	117	CF	来院
30歳	女	福岡	46	CF 疑い	来院
38歳	女	石川	47	CF 疑い	派遣(酸素療法中)
1歳	女	愛知	58	CF 疑い	派遣(酸素療法中)
3歳	女	愛媛	120	CF	来院

* 異常高値 > 60 mmol/L, 境界 40-60 mmol/L, 正常 < 40 mmol/L

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が提出され、国内での輸入販売が承認された(平成24年5月18日)。平成25年11月末までに2台が販売されたが、医療機関での購入は当院の1台であった。表3に2013年度みよし市民病院における汗試験の施行状況を示す。5名の紹介を受け、2名の汗中クロライド濃度が60 mmol/L以上でCF 確診、3名が境界領域の値(40-60 mmol/L)を示した。出身地は愛知県が2名であったが、石川、愛媛、福岡からの依頼もあった。呼吸不全のため酸素吸入療法を受けている2名は、当院から検査技師を派遣して施行した。

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⁴⁾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³⁾になった。販売後の最初の課題は、全てのCF患者に必要とされる薬を提供することである。難治性腭疾患に関する調査研究班では、新薬を製造販売する製薬会社の代表も参加した腭嚥胞線維症に関する会議を平成24年4月に開催した。その場で各社にすべての患者に必要な薬を提供することと、副作用に速やかに対応することを依頼した。本調査は、この会議の合意を基に各社の協力を得て行ったものである。

市販後27ヶ月が経過した(平成25年11月末)リパクレオン[®]は12例に使用された。本剤は腭外分泌不全に適応があり、呼吸器症状と腭外分泌不全を伴う古典的CF症例が少なくとも12例いると推定できる。この内1名は病気の悪化により死亡した。市販後16ヶ月が経過したブルモザイム[®]は17例に使用されていた。市販後11ヶ月が経過したトービー[®]は8例で使用開始となっていた。腭嚥胞線維症(嚥胞性線維症CF)登録制度⁸⁾の登録患者の内、平成25年11月時点で便中エラスターゼ測定に関して主治医から返答のあった症例は17例であった。従っ

て、主治医が適応ありと判断した症例に関しては、新薬はほぼ行き渡っていると考えられる。

現在市販されている三薬は、いずれも海外では安全性が確立した薬である。しかし、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おきる可能性も否定できない。平成25年11月末までに有害事象報告は3件であったが、重篤な副作用はなかった。トブラマイシン吸入薬による喉頭痛(1例)およびフェイスマスク使用時の口唇の周囲炎(1例)は、予期された副作用であり、使用法の変更により改善された。尚、CF登録制度からの情報で、市販後副作用調査の契約がなされていない症例があることが判明したので、CF登録制度事務局より主治医に協力を要請した。

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⁹⁾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¹⁰⁾は改善していくことが期待できる。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¹⁾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^{11~15)}。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²⁾。わが国のCFの死因の約60%は呼吸器感染であり¹⁾、その制御の良否が患者の予後を左右する。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^{12~15)}。

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。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)の専門家により評価項目の見直しを行った。肺機能、肺CT、栄養状態など新しい評価項目を加えた改訂調査用紙を含めた「登録制度を利用した腭嚥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、本年度より新薬の効果を検証する調査研究を開始された。

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。今回の調査でも、成人例においてドルナーゼアルファは2例、トブラマイシン吸入用薬は1名において医療費負担が大きいため使用中止となっていた。今回承認された新薬を含む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。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)を提出されている。

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⁷⁾、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。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。これまでに汗試験を導入した医療機関はみよし市民病院だけであり、平成25年度には5名の施行依頼があった。この内、2例が汗試験によりCFと確診された。他の3例では汗中クロライド濃度は診断基準上、境界領域にあり、今後、遺伝子検査や臨床症状の経過から診断を進めることとなった。愛知だけでなく、石川、愛媛、福岡など当院から遠隔県に在住の患者もいた。呼吸状態が悪く酸素吸入療法を必要とするため、当院の技師を派遣した症例も2例あり、今後、全国の小児医療専門施設に汗試験装置が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り、現在、準備を進めている所である。

E. 結論

わが国でも腭嚢胞線維症(CF)の標準的治療薬と汗試験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。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。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予定である。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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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>)
5. 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/>)
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. 吉村邦彦. ピロカルピンイオン導入法. 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: 20-21.
8. 石黒 洋, 山本明子, 中茎みゆき, 成瀬 達,

- 吉村邦彦, 辻 一郎, 栗山進一, 正宗 淳, 菊田和宏, 下瀬川徹, 新井勝大, 泉川公一, 今井博則, 影山さち子, 加藤忠明, 漢人直尚, 慶長直人, 洪 繁, 小島大英, 坂本 修, 佐藤陽子, 真田幸弘, 清水直樹, 小路誠一, 相馬義郎, 東馬智子, 藤木理代, 柳元孝介. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度. 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24年度総括・分担研究報告書 2013: 225-247.
9. 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: 832-9.
10. 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.
11. 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: 813-20.
12. 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: 957-69.
13. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Doring 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.
14. 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.
15. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2002; 121: 55-63.
- 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