

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	エクリズマブ（米での販売名：Soliris）
概要	ヒト補体 C5 成分に対するヒト化モノクローナル抗体
対象疾病	発作性夜間血色素尿症
外国承認状況	米国（発作性夜間血色素尿症）
<p>[対象疾病について]</p> <p>発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）は、<i>PIG-A</i> 遺伝子に後天的変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体による血管内容血を主徴とする造血幹細胞疾患である。再生不良性貧血を代表とする造血不全疾患としばしば合併・相互移行する。臨床所見としては、貧血、黄疸のほかヘモグロビン尿（淡赤色尿～暗褐色尿）を認める。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。厚生労働省の平成 10 年度疫学調査班（大野班）の層化無作為抽出法によるアンケート調査によると、わが国における PNH の推定有病者数は 430 人である。</p> <p>PNH に対する主な治療法としては蛋白同化ホルモン、副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤、造血幹細胞移植である。薬物療法については、いずれもその効果は十分ではなく、また長期投与による副作用が大きな問題である。同種造血幹細胞移植は根本的治療法であるが、本症の平均生存期間（32.1 年）を考慮すると、治療関連死が高率である移植の適応については慎重に判断すべきである。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤は補体 C5 を認識するヒト化モノクローナル抗体である。C5 に結合することによって、C5 転換酵素の作用を阻害し、炎症性メディエータである C5a の放出を阻害すると共に、C5b の引き続く膜攻撃型補体複合体（C5b-9）の形成を阻止する。その結果、本症における補体による血管内容血を抑制する効果を有する。本剤は C5 特異的で補体前期成分を抑制しないため、オプソニン作用や免疫複合体の除去などには影響しない。</p> <p>本剤は PNH の治療薬として米国 FDA および欧州委員会にてそれぞれ 2007 年 3 月、6 月に承認された。本剤の PNH に対する有用性については 2 つの国際多施設共同第Ⅲ相試験が行われている。米国、カナダ、欧州、オーストラリアの 34 施設で行われたプラセボ対照二重盲検無作為化第Ⅲ相試験（TRIUMPH）の結果は 2006 年 9 月に発表された。本試験は 18 歳以上で少なくとも 12 か月以内に 4 回の輸血歴のある PNH 患者 87 例（男性 34 人、女性 52 人）を対象としている。本剤の投与は、はじめの 4 週間は週 1 回 600mg、その後は隔週 900mg を静脈内投与し、計 26 週間投与された。その結果、ヘモグロビン値の安定化が本剤投与群で 49%（43 例中 21 例）に認められたが、プラセボ投与群では全くみられなかった（44 例中 0 例）。臨床試験中の輸血量に関しては、本剤投与群では赤血球輸血総量（患者一人あたり）の中央値は 0 単位、プラセボ群では 10 単位であった（$p<0.001$）。試験期間中輸血非依存性となった症例は本剤投与群では 51%（43 例中 22 例）、プラセボ投与群では 0%であった（$p<0.001$）。溶血量を血清 LDH 値を指標として算出すると、本剤投与群ではプラセボ投与群に比し、86%の溶血抑制効果が認められた（$p<0.001$）。FACIT-Fatigue と EORTC QOL-C30 による QOL 評価においても顕著な改善が認められた。有害事象としては頭痛、鼻咽頭炎、背部痛、悪心などがみ</p>	

られたが、プラセボ群と比べて、有意に高い副作用はみられなかった。

本剤の安全性と有効性を評価するために、血小板減少症例（3万/ μ lまで）を含み、また過去2年間に1回以上の輸血歴を有するPNH患者97例を対象とした国際多施設共同によるプラセボ対照なしオープンラベル第Ⅲ相臨床試験（SHEPHERD）が行われた。本剤の投与法は、前述の試験（TRIUMPH）と同様である。主な有害事象は頭痛（53%）、鼻咽頭炎（32%）、上気道感染症（30%）でいずれも軽症で、重大な副作用はみられなかった。溶血は有意に抑制され、LDH（基準値103～223 U/L）も治療前2051から269と著減し、患者あたり年赤血球輸血量は平均12単位（中央値8）から平均6単位（中央値0）と減少し、約半数が輸血非依存性になった。また、QOLも著明に改善した。以上より、本剤は血小板減少症合併患者を含む多くのPNH患者に対して安全かつ長期投与が可能であることが明らかにされている。

〔検討結果〕

本剤はPNHに対する初めての特異的治療薬である。国際的な臨床試験の結果では、期待された血管内溶血の著明な抑制とそれに基づく貧血の改善、輸血からの離脱、QOLの改善が認められている。また、有害事象としても重大なものは認められていない。本症に対する治療の画期的薬剤と位置づけてよいと思われる。ただし、本剤は生涯にわたる投与が必要であると考えられるので、有害事象に関しては引き続き長期間の経過観察が必要である。また、血栓症の発症を抑制する効果があるかについても今後の検討課題である。本症の臨床像は人種間の差異があり、わが国の症例では欧米症例に比し、造血不全を反映する血球減少が多くみられ、血栓症の頻度が低いことが知られている。したがって、わが国において本剤の臨床試験を行うことは極めて重要であり、患者のベネフィットを考えると速やかな臨床試験の施行が望まれる。