

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 20 年 3 月 26 日

医薬品名	ヒトヘミン（販売名：Normosang）
概要	ヒトヘム含有製剤（注射剤）
対象疾病	ポルフィリン症
外国承認状況	仏国（1995年承認）を含む欧州各国で承認
<p>[対象疾病について]</p> <p>ポルフィリン症は、ヘム合成系の7つの酵素いずれかの活性が遺伝的に低下あるいは欠損することにより起こる代謝異常症である。主な障害部位は肝臓（肝細胞）と骨髄（赤芽球）であるため、本症は肝性および赤芽球性に分類される。</p> <p>わが国では、1920年に先天性赤芽球性ポルフィリン症の1症例が初めて報告され、その後、2002年末までに827例（男性463例、女性358例、不明6例）のポルフィリン症患者が報告されている。しかし、実際にはこの数倍に相当する患者が存在すると推測され、遺伝的キャリアについてはその数十倍存在すると推測されている。</p> <p>8病型のポルフィリン症のうち、急性間欠性ポルフィリン症（acute intermittent porphyria, AIP）、多様性ポルフィリン症（variegate porphyria, VP）、遺伝性コプロポルフィリン症（hereditary coproporphryia, HCP）およびALAD欠損性ポルフィリン症（δ-aminolevulinatase deficiency porphyria, ADP）は、急性肝性ポルフィリン症に分類される。本剤は急性肝性ポルフィリン症の治療薬として、欧州でも臨床使用されている。</p> <p>急性肝性ポルフィリン症は、腹痛、嘔吐、下痢などの腹部症状、運動麻痺、知覚障害、痙攣などの神経症状を起こし、適切な診断および治療なしでは致命的な状態に陥る場合もある重篤な疾患である。また、しばしば急性腹症と診断され、不必要な開腹手術を受けることもある。急性肝性ポルフィリン症の中では急性間欠性ポルフィリン症が最も頻度が高く、我が国では10万人に1人が遺伝素因を有するといわれている。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤の作用機序は、ポルフィリン-ヘム生合成系の律速酵素であるδ-アミノレブリン酸合成酵素（ALAS）に対して負のフィードバックをかけることによる、ALA以降のポルフィリン中間代謝産物の生成抑制である。本症は極めてまれな疾患であるため、本剤の有用性に関するエビデンスは症例報告や小規模な臨床試験が主なものである。しかし、それらのほとんどの報告において本剤の臨床的な有用性が示唆されている。比較的大規模な臨床研究においては22例の急性ポルフィリン症患者（急性発症期）に本剤が投与され、全例で効果が認められている（Arch Intern Med 1993; 153: 2004）。また、プラセボ対照無作為化二重盲検臨床試験が1件のみ報告されている。その結果では、尿中のポルフォビリノゲン量の減少および臨床症状の改善傾向が示されている（Lancet 1989; 333: 1295）。</p> <p>米国では、Ovation Pharmaceuticals社のヘミン製剤（販売名：Panhematin）がFDAで認可されている。本剤は1983年に認可されていたが、2000年に認可が取り消され、再審査が行われた結果、2001年に有用性が認められ、再認可されている。再審査時の成績では、111例の急性ポルフィリン症患者（急性発症期）に本剤が投与され、81例(73%)において有効性が認められている。また、再発を繰り返</p>	

返す患者に対する本剤の予防投与についても、68%の患者で有効性が認められている（Am J Med 2006; 119: e19）。

近年、米国の Porphyrria Foundation の支援により、本疾患の専門家が過去の文献および臨床経験にもとづいてまとめた、急性ポルフィリン症の診断および治療に関する勧告が報告されている（Ann Intern Med 2005; 142; 439）。その勧告では、急性発症期の治療としてヘミン製剤が最も有効な治療法であり、できる限り早く投与すべきであるとしている。

〔検討結果〕

我が国においては、急性ポルフィリン症の急性発症期に対する治療としてはグルコース大量輸液が一般的である。しかしながら、グルコース大量療法は本剤に比し有効性が低く、特に重篤例の治療法としては不十分である。したがって、我が国においても急性発症期の重篤例に対して有効性が認められる唯一の薬剤である本剤の国内開発が早急に行われるよう検討すべきと考える。また、本剤は再発を繰り返す患者に対する予防的効果も認められており、その様な患者に対しても有用な薬剤であると考え。ただし、予防投与については投与量、投与間隔、投与期間などが確立されておらず、その適応に関しては慎重に検討する必要がある。