

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：精神症状を伴う更年期障害患者を対象としたピリドキサミン療法

2022年5月10日

所属・氏名：東京医科歯科大学病院 周産・女性診療科

寺内 公一

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

(説明同意文書について)

1. 更年期障害について、ホルモン補充療法が有効だとありますが、ホルモン補充療法ではなく、今回の治療を試す理由がよくわかりません。「副作用の危惧」とありますが、副作用はあるにせよ、そちらを選択することで、更年期障害が治療でき、うつ病等が発症しないのであれば、そちらを勧めないで、今回この治療を行う理由を明記する必要があります。

【回答】

更年期障害に対するホルモン補充療法の有効性は、ホットフラッシュ等の血管運動神経症状に関しては十分に、うつ等の精神症状についてはある程度、立証されています。一方で長期使用により乳癌発症リスクを高める等の副作用を否定することはできず、実臨床でこの治療法を躊躇なく選択される患者は少ないのが現状であり、そのため例えば血管運動神経症状に対する非ホルモン製剤の開発が現在世界的に進められています。うつ症状および血管運動神経症状を同時に軽減し、かつ副作用の恐れのない薬剤が開発されれば、患者にとっては非常に大きい意味を持ちます。若干の補足を行いました。

2. 今回の治療は、うつ病の発症を抑えることなのか、重症化を防ぐことなのか、ホットフラッシュなどの症状を防ぐことなのか、よくわかりません。今回の治療の目的について明確に記載してください。もしかしたら、重症化によりうつ病等が発症するので、重症化を防ぐことで、うつ病の発症を防ぐ、というのが今回の治療の目的なのでしょうか。

【回答】

更年期障害は、ホットフラッシュ等の血管運動神経症状やうつ等の精神症状、その他の多様な症状により日常生活に支障を来す疾患です。1種類の症状のみで苦しむ方は少なく、多彩な症状を同時に呈することが特徴です。それらの中で、特にうつ症状が全体的な重症度を最も左右することを私たちはこれまで明らかにしてきました(Terauchi et al. BMC Women's Health 14:148, 2014)。治療の最終的な目的は「うつ病の発症を抑える」「重症化を防ぐ」ことではなく、更年期障害に伴う、うつ・不安症状および血管運動神経症状を同時に緩和することです。若干の補足を行いました。

3. ホットフラッシュなどに効果があるビタミン B6 は、ピリドキサミンが含まれているものなのでしょうか。もしピリドキサミンのないビタミン B6 で十分なら、ピリドキサミンを投与することによって、ホットフラッシュの抑制はピリドキサミンのないビタミン B6 と同じだけ期待できるのでしょうか。その点についても明確に記載してください。

【回答】

ビタミン B6 は 6 種類のサブタイプの総称ですが、食品由来のビタミン B6 摂取量は総体としてしか把握できないため、その中で特定のサブタイプに効果があるかどうかは不明です。6 種類のサブタイプの中でピリドキサミンは唯一アミノメチル基を有することにより、活性酸素種を消去して酸化ストレスを抑制するだけでなく、アマドリ化合物(化合物)と反応して糖化最終産物(AGEs)生成を抑制し、さら反応性カルボニル化合物を消去してカルボニルストレスを抑制するという作用を有するため、うつ・不安症状の改善を図るうえで特に有用ではないかと考えています。若干の補足を行いました。

4. 「1. はじめに」について、ビタミン B6 に関する説明文章の言葉が難しすぎるのでわかりやすくしてください。また、今回ビタミン B6 の中でもピリドキサミンを使用するのであれば、ほかのビタミン B6 についての説明は必要ないのではないのでしょうか。説明が必要だと考えた理由を教えてください。

【回答】

ビタミン B6 の説明を修正しました。

ビタミン B6 とは

ビタミン B6 は水に溶けるビタミンでピリドキシン(図 1)、ピリドキサーール(図 2)、ピリドキサミン(図 3)とそのリン酸化物の総称で、たんぱく質の合成や分解、神経伝達物質の生合成に関与する補酵素(非たんぱく質)です。6 種類のビタミン B6 の中で、ピリドキサミンはアミノメチル基(赤丸の部分)を有することにより、他のビタミン B6 にはない特殊な作用を示します。

ピリドキサミンがビタミン B6 群の 1 種でありながら特異的な作用を示すこと、ピリドキサミンのみを大量に投与することにより単にビタミン B6 群を食品より摂取すること以上の効果が期待できることをご理解いただくために、あえてビタミン B6 群全体についての説明を追加しました。

5. 「2. この研究の目的」ですが、この研究の目的は、ピリドキサミンを含むビタミン B6 を大量投与(どのくらいかも明記してください)することによって、照会回答 1-2 で明らかにした目的を達成することだとすれば、それを簡潔に記載してください。

【回答】

大量投与量、目的を修正しました。

ビタミン B6 の食品からの摂取量は 1 日 1~2mg と考えられます。ビタミン B6 を構成する 6 種類の化合物のうち、ピリドキサミンは唯一アミノメチル基を有するため、酸化ストレス抑制・糖化最終産物生成抑制・カルボニルストレス抑制という作用を有しており、その大量投与(1 日 1200mg~1500mg)には薬理学的作用が期待できるため、近年、統合失調症・自閉症・PMS(月経前症候群)/PMDD(月経前不快気分障害)等精神疾患への臨床応用が進められています。

ピリドキサミンは我々が過去に行った観察研究の結果と知見とを併せて、更年期障害、特にうつ・不安などの精神症状および血管運動神経症状を改善できる可能性があります。一方でピリドキサミンはビタミン B6 の 1 種として食品からも摂取されており、また様々な臨床試験において使用されており、十分に安全性を確認しながら進めます。

更年期障害は、ホットフラッシュ等の血管運動神経症状やうつ等の精神症状、その他の多様な症状により日常生活に支障を来す疾患です。1 種類の症状のみで苦しむ方は少なく、多彩な症状を同時に呈することが特徴です。

本研究の治療の目的は「うつ病の発症を抑える」「重症化を防ぐ」ことではなく、更年期障害に伴う、うつ・不安症状および血管運動神経症状を同時に緩和することです。

6. 「2. この研究の目的」に記載の観察研究とは、誰が行った研究でしょうか。「1. はじめに」に記載の研究を指すということでしょうか。それとも抗うつ・不安とは別の精神症状に関する研究のことを指すのでしょうか。抗うつに効果があるということは、この例示では明確になっていないと思いますので、明確にしてください。

【回答】

「1. はじめに」に記載した観察研究、すなわち「ビタミン B6 の摂取量が更年期のホットフラッシュと負に相関すること」(Odai et al. Climacteric 22:617, 2019)、および「ビタミン B6 の摂取量が更年期のうつ症状と負に相関すること」(Odai et al. Nutrients 12:3437, 2020)のことになります。これらの研究から、ビタミン B6 群の摂取により更年期のうつ症状・ホットフラッシュが同時に緩和される可能性が示唆されました。

7. なぜ薬事承認がされていない薬剤を使うのか。その理由を明確に説明してください。

【回答】

上述の様に、更年期障害はホットフラッシュ等の血管運動神経症状、うつ・不安などの精神症状、その他の多彩な症状により生活に支障を来す疾患です。これらに対してある程度の有効性が実証されているホルモン補充療法は乳癌などの副作用への恐れからなかなか普及が進まず、症状に苦しみながら適切な治療法を選択できない女性が多く存在するのが現状です。この状況を打開するために、副作用の少ない非ホルモン製剤の開発が世界的に進められています。若干の補足を行いました。

8. 「4. 研究の方法」について、まず知りたいのは、何をどのくらい服用するのかです。そちらをはじめに記載してください。

【回答】

追記しました。

本登録後、ピリドキサミン(ビタミン B6)を4カプセル(1200mg)/日 :朝2カプセル、夕2カプセルを6週間内服します。

なおウェルニッケ脳症予防のため、同時にアリナミン F 糖衣錠(ビタミン B1)1カプセル/日 (朝 or 夕)を内服します。

9. ホットフラッシュスコアをつける意味ですが、本研究は、ホットフラッシュスコアをどのような評価項目として用いる予定なのでしょう。副次的な評価項目か、主要な評価項目なのか。照会回答1-2に関係しますが、本研究の目的と評価項目の関係を明確に記載してください。

【回答】

主要評価項目はうつ症状の改善度、副次的評価項目はホットフラッシュの改善度、不安症状の改善度です。その点が同意説明文章には記載されていなかったもので、追加しました。

10. なぜ併用薬のビタミン B1 製剤を摂取するのか、その理由がわかりづらいです。わかるように明記してください。

【回答】

ビタミン B1 の併用についてはウェルニッケ脳症予防のためであり、p10 に記載がありますが、若干の補足を行いました。

11. 今回使用する未承認の薬剤自体の危険性についての記述がありません。薬事承認されていないのに、安全である理由を明記してください。また、プラセボの内容物についての記載もありません。プラセボが何なのか、そしてその安全性について、きちんと説明をしてください。

【回答】

ビタミン B6 を構成する 6 種類の化合物の一種であり、食品からも摂取されていること、また過去の同薬を使用した試験において、ビタミン B1 を併用することにより重篤な有害事象が認められていないことから、十分に安全な薬剤であると考えております。若干の補足を行いました。

12. 照会回答1-2, 1-11と関係しますが、今回の研究は安全性ではなく、効果を見るものだと理解してよいでしょうか。ビタミンだから安全ということなら、その旨を記載してください。

【回答】

今回の研究は効果を見るものであり、基本的な安全性は確立していると考えていることは上述の通りです。

13. 「6. 予想される効果と起こるかもしれない副作用」のうち、重大な報告があった症状は、今回使用の薬剤によって生じたものでしょうか。今回 300mg であっても、生じる可能性があるのでしょうか。もしそうなら安全性についても問題があることになりませんか。その点についてもきちんと説明をしてください。

【回答】

重大な報告があった症状のうち、因果関係が想定されるウェルニッケ脳症については、上述のごとくビタミンB1を併用することによりその後は観察されていないため、十分に安全であると考えております。

14. 「6. 予想される効果と起こるかもしれない副作用」に記載の「なお、統合失調症患者に対する試験以降は、ビタミン B1 を試験薬と併用することにより、重篤な有害事象は認められておりません」という文章の意味が分かりません。本研究に、統合失調症の患者さんも含まれるための記載でしょうか。

【回答】

修正しました。

その試験を期にウェルニッケ脳症の予防対策で B1 の併用薬を開始したという意味です。

15. 「16. あなたの費用負担について」に記載の「ただし、先進医療にかかる費用として、併用する薬剤費として 302 円をご負担いただきます。」という文章の意味が分かりません。併用薬の分であれば、具体的な薬剤名を挙げてください。

【回答】

アリナミン F 糖衣錠を記載しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：精神症状を伴う更年期障害患者を対象としたピリドキサミン療法

2022年5月12日

所属・氏名：東京医科歯科大学病院 周産・女性診療科

寺内 公一

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 有害事象の予防のためにビタミン B1 製剤が併用されるが、プラセボ群に対しても併用されるのか。もし併用されるのであれば、ビタミン B6 非投与下での投与になるので、ビタミン B1 の過剰投与とならないか。

【回答】

プラセボ群にも併用薬を投与しなければ、割付けられた方は「プラセボ」群と分かってしまいます。また実薬投与群と同じ条件としなければ(B1 もプラセボにしたら)、ピリドキサミンの効果なのか「B1 のプラセボ」効果なのか不明となってしまいます。

B1 の投与量は、

当院で使用予定のアリナミンF糖衣錠(25mg)の添付文書には

「通常、成人には1日量1~4錠(フルスルチアミンとして25~100mg)を1日1~3回に分けて食後直ちに経口投与する。」と記載されております。

過剰投与に該当しません。

2. 症例数設計において、先行研究におけるホルモン補充療法開始3週後のCES-Dの変化量を参照しているが、この値をもって、本試験薬の投与6週後変化量の期待値を考えることは妥当か。

【回答】

先行研究(Schmidt et al. Am J Obstet Gynecol 183:414, 2000)では、うつ症状を有する更年期女性が前半の3週間はホルモン補充療法もしくはプラセボにランダム化され、後半の3週間は両群ともにホルモン補充療法を受けています。CES-Dスコアに関して、ホルモン補充療法群では最初の3週間でプラセボ群に比して有意な改善が認められましたが、後半3週間には有意な変化は認められませんでした。ホルモン補充療法の即効性を示すデータと考えられますが、試験期間全体で見ますと、最初の3週間の変化量が前後併せた6週間の変化量と等価であると考えられると思います。

3. 症例数設計の根拠であるプラセボ群のCES-Dの値が、先行研究の論文の数値と異なっているようにあるのでご確認いただきたい。

【回答】

上記先行論文における3週間時点でのCES-D変化量は、「ホルモン補充療法群で23.0+6.4から10.6+6.9、プラセボ群で22.0+7.8から20.3+7.3」の誤りでした。ご指摘ありがとうございました。

4. 主要評価項目の解析方法は、経時的データ解析手法であるMMRM法を用いることになっているが、症例数設計においてもMMRM法を用いることを前提として計算されているかどうか明らかではない。症例数設計の方法に関する根拠論文を示し、経時的測定データの相関構造など、症例数設計に必要な前提条件を明らかにしていただきたい。

【回答】

症例数設定の根拠は、質問2, 3でも触れておりますが、以下の通りになります。

ピリドキサミン投与によるCES-D減少度が、先行研究(Schmidt et al. Am J Obstet Gynecol 183:414; 2000)に示されたホルモン補充療法によるCES-D減少度の2/3であると仮定し、同先行研究におけるプラセボによる減少度と効果の標準偏差から算定した標準化効果量 $E/S=0.85$ および統計学的有意水準 $\alpha=0.05$ 、統計学的検出力 $1-\beta=0.80$ から算出した必要サンプル数は一群あたり $n=23$ となる。試験中の脱落を考慮し、一群あたり $n=25$ を組み入れ目標とする。

本研究では、t検定に基づく症例数設計を実施しております。

欠測がなければ、t検定とMMRMの結果は一致しますので、t検定に基づく症例数設計を実施し、約10%の脱落を見込み必要症例数を1群25例としています。

MMRMを主解析とする他の試験においても、このような方針で設計していることが多いと考えております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：精神症状を伴う更年期障害患者を対象としたピリドキサミン療法

2022年5月12日

所属・氏名：東京医科歯科大学病院 周産・女性診療科

寺内 公一

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明同意文書には、「日本で保険適用をされていないビタミン B6」とありますが、保険収載されている同種薬剤がないのか、また、保険収載されていない理由をご記載ください。また、ビタミン B6 から安全性には問題がないという旨の記載が不十分ですので、説明同意文書に明記していただければと思います。

【回答】

ご指摘の表現を追記しました。

現在保険収載されているビタミン B6 群の製剤には、ピリドキシン塩酸塩とピリドキサーリン酸エステルがあります。上述の通りピリドキサミンにはこれら他のビタミン B6 群の化合物にはない特異性があり、それが統合失調症・自閉症スペクトラム症・月経前症候群/月経前不快気分障害等の精神症状を改善する可能性があると考えられることから、現在これらの疾患に対するピリドキサミンの治療効果を見る治験が行われています。このような効果は他のビタミン B6 製剤では代替できないと考えております。これまでピリドキサミンが保険収載されていない理由は定かではありませんが、上述の様なピリドキサミンの特異性が近年初めて注目されるようになったため、と考えております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：精神症状を伴う更年期障害患者を対象としたピリドキサミン療法

2022年5月16日

所属・氏名：東京医科歯科大学病院 周産・女性診療科

寺内 公一

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

(この試験を実施するための科学的根拠 (scientific rationale)について)

1. 更年期のホットフラッシュ本剤を投与することにより、人で AGEs(糖化最終産物)生成が抑制され、反応性カルボニル化合物を消去してカルボニルストレスを抑制することと、更年期ホットフラッシュの軽減がどう関連しているのかを示す薬効薬理試験は存在しているのか。もしホットフラッシュに関連した *vivo* の評価系での薬効薬理データがあるのであれば、そのデータから薬効が期待できる暴露量(AUC や Cmax など)が推定されているのか。

【回答】

ヒトにおける AGEs 産生・カルボニルストレスと更年期のホットフラッシュとの関連を明確に示す研究はありません。更年期のホットフラッシュの発生機序は未だ完全には解明されておらず、うつ症状・不安症状と相関することが多くの研究により報告されている他、心理社会因子による多彩な修飾を受けることが知られています。本研究は、(1)更年期のホットフラッシュ・うつ症状・不安症状相互の関連性、(2)疫学研究によるホットフラッシュおよびうつ症状とビタミン B6 摂取量との逆相関、(3)女性における月経前症候群・月経前不快気分障害を含む、多彩な精神症状に対するピリドキサミンの有効性、等を科学的根拠としています。プラセボ効果が非常に高く出る領域において、臨床的効果の有無を確認するためにはこのような小規模な試験から開始する必要があると考えております。

2. 更年期のうつ症状本剤を投与することにより、人で AGEs(糖化最終産物)生成が抑制され、反応性カルボニル化合物を消去してカルボニルストレスを抑制することと、更年期のうつ症状(あるいは特定の疾患に限らずうつ症状全般)の軽減がどう関連しているのかを示す薬効薬理試験は存在しているのか。もしうつ状態に関連した *vivo* の評価系での薬効薬理データがあるのであれば、そのデータから薬効が期待できる暴露量(AUC や Cmax など)が推定されているのか。

【回答】

ヒトにおける AGEs 産生・カルボニルストレスと更年期のうつ症状との関連を明確に示す研究はありません。更年期のうつ症状の発生機序は未だ完全には解明されておらず、不安症状およびホットフラッシュと相関することが多くの研究により報告されている他、心理社会因子による多彩な修飾を受けることが知られています。本研究は、(1)更年期のホットフラッシュ・うつ症状・不安症状相互の関連性、(2)疫学研究

究によるホットフラッシュおよびうつ症状とビタミン B6 摂取量との逆相関、(3)女性における月経前症候群・月経前不快気分障害を含む、多彩な精神症状に対するピリドキサミンの有効性、等を科学的根拠としています。プラセボ効果が非常に高く出る領域において、臨床的効果の有無を確認するためにはこのような小規模な試験から開始する必要があると考えております。

3. トキシコキネティクス (Toxicokinetics: TK) について、毒性試験において全身暴露量の評価はなされているのか。もし TK が評価されているのであれば、各毒性試験での無毒性量 (NOAELs) での暴露量をお示し頂きたい。

【回答】

評価しております。

治験薬概要書(4. 2毒性)に記載されております。

恐れ入りますが、非公開で宜しくお願いします。

4. 臨床用量の設定根拠 1)2)と関連して、薬効が期待できる暴露量に到達するのに必要な臨床用量は推定されているのか。ほぼ同じ質問であるが、1200mg/day (600 mg bid)をこの試験の対象患者に投与した際に、薬効が期待できる暴露量に到達するのか。3)と関連して、無毒性量での全身暴露量と、今回の試験で到達すると考えられる臨床暴露量の間には、十分な安全マージンが存在しているのか。投与期間を6週間にした科学的根拠を薬効薬理学的に説明できるか。

【回答】

薬効が期待できる暴露量に到達するために必要な臨床用量は推定されています。

また、ピリドキサミンの薬事承認の「治験」の第 I 相試験(反復)の結果は、企業さんから共有されております。

進行中の第 II 相試験でピリドキサミンの用量比較試験(1200mg/日、1500mg/日)の情報共有もさせていただきます。

以下、プロトコルより

本薬剤は血液脳関門(BBB)を通過させ、脳内で作用させるためにある程度の高用量が必要と想定される。現在、用量設定試験「月経前症候群(PMS)に伴う精神症状 / 月経前不快気分障害(PMDD)を対象としたピリドキサミンの有効性及び安全性を検討する第 II 相医師主導治験」としてピリドキサミン 1200mg と 1500mg 投与試験が実施中である。

PMS の臨床試験「月経前症候群(PMS)及び月経前不快気分障害(PMDD)におけるピリドキサミンの有効性に関する検討(臨床研究)」で 1200mg の投与で有効性は8割以上の患者で確認されている。

本薬剤は腎排泄の薬剤であり、腎機能に強く影響を及ぼす。そのため更年期障害の方の年齢に伴う腎機能の生理的变化(低下)を鑑み 1200mg 投与を設定した。

また、うつ病に対する抗うつ薬の国内第 III 相試験(デュロキセチン等)および更年期障害に対する卵巣ホルモン製剤の国内第 III 相試験(エストラジオール等)の薬剤投与期間が 6~8 週であることから、本剤の投与期間を 6 週と設定した。

海外において、ピリドキサミンを6週間～24週間等の「長期投与」の試験で安全性を確認しております。4週間投与と6週間投与を比べて「薬効薬理学的」に設定したのではなく、長期投与の安全性は担保できているので、本疾患のホルモン療法と同等の「投与期間6～8週」より、治療薬のピリドキサミンを6週間投与で設定しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5追記

先進医療技術名：精神症状を伴う更年期障害患者を対象としたピリドキサミン療法

2022年5月18日

所属・氏名：東京医科歯科大学病院 周産・女性診療科

寺内 公一

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 選択基準として、「担当医に更年期障害と診断された患者」とありますが、なんらかの診断基準を満たすなどの基準に変更することは可能でしょうか。更年期障害に関連しないうつ病は除外されますが、それ以外にも、うつ状態を来す疾患は多数あるかと思えます。すくなくとも、認知症、パーキンソン病などの神経変性疾患、甲状腺機能低下症、薬物やアルコール依存、などは除外する必要があるかと思えますがいかがでしょうか（それ以外にもあるかもしれません）。
- 希死念慮あるいは自殺企図のみられた（あるいはあった）患者さんについては、積極的に除外する必要があるかと思えますがいかがでしょうか。

【回答】

現在国内外を問わず、「更年期障害」を的確に診断し、かつ関連する疾患を除外するための基準は存在していません。明らかに他の身体精神疾患が疑われる症例を除外した上で、年齢・月経周期の不規則性・身体精神症状のプロファイルを基に総合的に判断しているのが実情です。

委員のご指摘に従い、除外基準の(1)を「更年期障害に関連しないうつ病患者、およびうつ症状を来す他疾患の存在が明らかな患者」、(2)を「更年期障害のうつ症状であっても希死念慮・自殺企図の認められる患者」と致します。

2. 毒性試験では、様々な臓器（下垂体、甲状腺、肝臓など）に所見がみとめられます。早期開発に精通した臨床薬理専門医あるいは内科系医師を医学専門家としてコンサルト可能な研究体制を構築することは可能でしょうか。また、この試験では抑うつや不安を評価しようとしています。すくなくとも、精神科医に対してコンサルト可能な体制構築も必要かと思えますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘に従い、早期開発に精通した臨床薬理専門医・内科系医師・精神科医師にコンサルト可能な研究体制を構築いたします。

3. 利益相反について、「講座の研究費」の具体的な出どころはどちらでしょうか。試験実施計画書と同意説明書で明確にしてください。

【回答】

寄附金になります。寄附の主体は茨城県および茨城県厚生農業協同組合連合会です。

以上