

**先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B127）**

評価委員 主担当： 上村（尚）  
副担当： 後藤 副担当： 伊藤（陽） 技術専門委員： —

先進医療の名称	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
申請医療機関	東京医科歯科大学病院
医療技術の概要	<p>更年期障害に対する代表的な薬物療法としてエストロジェンを少量補充するホルモン補充療法があるが、有害事象に対する危惧などから日本での使用率は 2%程度に留まっている。ピリドキサミンがビタミン B6 の中で唯一アミノメチル基を有することから、ピリドキサミンの大量投与によって、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、アマドリ化合物と反応して糖化最終産物生成を抑制し、さらに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し、近年、精神疾患への臨床応用が進められている。本研究では、ランダム化比較試験において、プラセボもしくはピリドキサミンを、更年期障害と診断された二次登録者に 6 週間内服投与することにより、更年期症状の全体的な重症度に対する寄与が最も大きいうつ症状の改善度などを評価する。</p> <p>○主要評価項目： うつ症状の改善度（CES-D（うつ病自己評価尺度）点数のランダム化後 0 週から 6 週にかけての減少度）</p> <p>○副次評価項目： 1) ホットフラッシュの改善度（ホットフラッシュ重症度スコア（強度*回数）の 1 週間ごとの合計のランダム化後 0 週から 6 週にかけての減少度） 2) 不安症状の改善度（STAI-state（状態・特性不安検査）点数のランダム化後 0 週から 6 週にかけての減少度）</p> <p>○安全性評価項目 有害事象発生率</p> <p>○予定試験期間： 先進医療告示日～2024 年 9 月（登録期間：～2024 年 3 月）</p> <p>○目標症例数： 50 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 上村（尚）

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

更年期障害に対しての標準治療としては、女性ホルモン（エストロゲン）の少量補充によるホルモン療法があるが、申請者らも指摘するように有害事象への危惧などを背景として、我が国での使用率は2%程度にとどまっているのが現状である。医学的なニーズとしては、より安全に更年期障害の様々な症状を緩和できる治療法が望まれている。

申請者らは、更年期障害と診断された患者にビタミンB6の一種であるピリドキサミンを6週間投与することにより、うつ症状の改善（主要評価項目）、ホットフラッシュの改善（副次評価項目）、不安症状の改善（副次評価項目）が期待できると考え、プラセボを対照としたランダム化比較試験を提案している。

この提案は、プラセボとの比較試験となっており、新しいエビデンスを構築するという意味では大きな強みと言えるので、適切に実施されることを期待する。

しかしながら、この提案には数多くのリミテーションが存在しており、先進医療として実施を許可するか否かについて慎重な議論が必要であろう。最大の問題点は、この治療法を開始するための科学的根拠の薄さであろう。

申請者らは、更年期のうつ症状には、酸化ストレスが関与することをあげているが、そもそも提案する用法用量でピリドキサミンを人に投与した際に酸化ストレスが軽減するというデータは存在しない。すなわち、humanレベルでのtarget engagement（創薬ターゲットとなっているメカニズムを確実に捉えているという証拠）が確認されていないので、臨床開発のテーマとしては、極めてprematureである。同様に、糖化最終産物(AGEs)生成を抑制し、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作用機序を提案しているが、そもそも提案する用法用量でピリドキサミンを人に投与した際にそのような薬力学的反応が得られるというtarget engagementについても十分な検討がなく、さらに、そのようなメカニズムが更年期障害でのうつ症状とどのように関連しているのか説明されていない。

臨床試験を開始する上で必須ではないが、うつ病のモデル動物も更年期モデル動物も存在する中で、いわゆる薬効薬理試験が実施されていない。したがってピリドキサミンの薬物動態と薬効の関係性は明らかでない。よって臨床的に必要とされる暴露量やそれを達成するための臨床用量の推定 (human PK prediction) も検討された形跡がない。

申請者らは、過去の観察研究の結果から精神症状を伴う更年期障害に対して有効であることを解明したと述べているが、引用されている論文は、cross sectional な研究により、ホットフラッシュやうつ症状に関して、ビタミン B6 の摂取との逆相関を示しているに過ぎず、かならずしも因果関係を証明したものではない。また、オッズ比も、いずれの症状に対しても 0.9 前後、信頼区間の上限も 1.0 をぎりぎり下回っているに過ぎない。臨床上的エビデンスレベルとしては高くはない。前向きの試験としては、カルボニルストレスを有する統合失調症患者を対象とした第 2 相臨床試験があるが、試験デザインのリミテーション、すなわちオープンラベルの用量漸増試験デザインであったこともあり、ピリドキサミンの臨床的有効性は示されていないと考える（論文の論調とは異なる個人意見）。

非臨床試験での安全性の検討については、比較的リッチな毒性試験のパッケージとなっており、臨床試験を開始するための充足性という意味では十分に検討されているように見える。一方で、それぞれの毒性試験におけるトキシコキネティックデータの具体的な数字は開示されておらず、今回の臨床試験で到達する予定の臨床暴露量との間の安全マージンについて議論することができない。このことは、大きな懸念点である。

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た。また、統合失調症の臨床試験においては、10 名の患者にピリドキサミンが投与され、4 例に 9 件の重篤な有害事象（てんかん及び昏迷 1 例各 1 件、てんかん及びウェルニッケ脳症 1 例、てんかん、ウェルニッケ脳症、亜イレウス及び意識消失 1 例各 1 件および肺炎 1 例）が出現している。また、I 型又は II 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症患者を対象とした第 2 相試験（海外）においても、実薬投与群（全体で 57 例）のうち 3 例が死亡している。とくに糖尿病性ケトアシドーシスとそれに続く心停止、昏睡、気管支肺炎については、“明らかに関連あり”と評価されている。（ちなみに、この死亡例の事象については、同意説明文書の中では一切触れられていない。）

臨床試験を実施するためには、非臨床試験およびこれまでの臨床試験のデータからすでに明らかになったリスク、あるいは想定されるリスクを同定し、例えば、患者の組み入れ基準、あるいは除外基準が医学的に適切かどうか、仮に有害事象がでた場合の体制は十分であるかなど考慮したリスクマネジメントプランが必須となる。実施体制の面でも、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も重要である。また、この試験では抑うつや不安を評価しようとしており、自殺念慮、自殺企図の評価もふくめて精神科医に対してコンサルト可能な体制構築も必要であろう。申請者らは、「効果判定評価委員会」や CRB の委員に専門家が配置されていると回答しているが、安全性の問題が発生した際に迅速に対応するためには、少なくとも、研究組織の中にリアルタイムで内科的あるいは精神的な相談ができる体制を作るべきであろう。大学病院でそれができないはずがないので、安全性についてはしっ

かりとした考え方で臨んでいただきたい。

以上をまとめると、現時点では、医療技術の有用性という点では、十分なデータが示されておらず、“将来的な保険導入のための評価を行うものとして、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術等”には該当せず、またリスクマネジメントの面からももう一歩進んだ対応が必要と考え、先進医療としての実施については一旦不適とした。有効性や安全性について不確かな部分が多く、より慎重な評価が必要な早期開発テーマであり、まずは治験や、特定臨床研究などでの探索的な評価をお勧めしたいが、部会としてどう考えるかについては最終的な議論が必要と考える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

用量用法について、有効性と安全性の点から、設定根拠を示すこと。具体的には、患者で予測される薬物動態学的暴露量が、薬理作用からみて必要とされる暴露量を超えるのか、また、安全性からみて非臨床試験での得られた NOEL との間で安全マージンが確保できるのか、十分な検討を行うこと。

非臨床毒性試験及び臨床試験で得られた安全性情報にもとづいたリスクマネジメントを行うこと。具体的には、毒性試験で様々な臓器（下垂体、甲状腺、肝臓など）に所見がみとめられたことや、臨床試験においてみられた有害事象、とくに死亡を含む重篤な有害事象について同意説明文書に記載した上で、適切なリスク管理を行うこと。てんかんや、うつ病、自殺念慮、自殺企図の既往、内分泌系疾患、特にⅠ型またはⅡ型糖尿病、下垂体機能異常、甲状腺低下症の既往などを積極的に除外すること。内分泌系、中枢神経系の有害事象のモニタリング方法や、事象発生時に専門の医師（早期開発に精通した臨床薬理または内科系医師、および精神科医師）に速やかにコンサルトできる体制を確立すること。

この試験の費用は、寄付講座に対して寄付金を使用されるようなので、その出どころについて明らかにし、同意説明文書にも記載すること。

【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 同意文書の記載に一部不十分な点があったが、やり取りを行うことで適切に反映されたことにより、適とした。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 伊藤（陽）

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 誤記、記載不十分な点がありましたが、照会事項に対して適切に回答されたので、問題ないと思われます。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	50 例	予定試験期間	先進医療告示日 ～2024 年 9 月 (登録期間：～2024 年 3 月)	
<p>実施条件：</p> <p>本試験を実施を支持する十分な科学的根拠 (scientific rationale) を示すこと。</p> <p>有効性を期待できる暴露量推定し、臨床用量を決定すること。また、選択された臨床用量で到達するであろう臨床暴露量と、非臨床試験で得られた (TK 暴露量ベースの) NOAELs との間に十分な安全マージンがあることを確認すること。</p> <p>これまでの非臨床試験や臨床試験の結果から本試験で想定される安全性のリスク同定をした上で、患者選択、安全性モニタリング、実施体制の点からみて十分なリスクマネジメントを行うこと。</p>				
<p>コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)</p> <p>(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)</p> <p>本研究は、早期探索的な臨床開発ステージであり、先進医療として実施する段階には至っていないと考える。</p>				