

(別添様式 1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input checked="" type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ブリモニジン酒石酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>MIRVASO (brimonidine) topical gel, 0.33%</p>
	<p>会社名</p>	<p>ガルデルマ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本皮膚科学会 (選定理由) 皮膚疾患を適応症とした医薬品であるため。</p>
<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降にFDAまたはEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療 B にて実施され結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの	
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>酒さに伴う顔面の紅斑 (赤ら顔)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>1日1回、顔面に適量塗布</p>

	備 考 (該当する場合は チェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用 医薬品の該 当性 (推定対 象患者数、推定 方法について も記載する。)	約 _____ 人 <推定方法> 該当せず	
国内の承認 内容 (適応外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 該当せず	
「医療上の 必要性に係 る基準」への 該当性 (該当するも のにチェック し、該当すると 考えた根拠に ついて記載す る。)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 酒さによる赤ら顔は患者にとって整容上の大きな問題であり、対 人を伴う日常の社会生活を送る上で著しい障害となるから。 2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比 べて明らかに優れている ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医 <input type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると 考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) 酒さを適応症として国内で承認されている医薬品はイオウ・カンフルロ ーションなどの限られたものしかないうえ、それらは丘疹・膿疱を主症 状とするタイプの酒さ (酒さ性ざ瘡) を対象としている。紅斑性酒さを ターゲットとし有効性が認められた療法は、国内外を含めて本医薬品以 外に存在しない。	
備考	特記すべきことなし。	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
米国	販売名 (企業名)	<u>MIRVASO (Galderma Laboratories)</u>
	効能・効果	<u>酒さによる持続性の紅斑</u>
	用法・用量	<u>1 日 1 回、顔面に薄く塗布</u>
	備考	<u>18 歳以上</u>
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
米国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量	

記載する。）		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン	

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 検索エンジン：PubMed、検索式：brimonidine and rosacea、検索時期：2003-2013、検索結果：計 4 件、選定：3 - (2) に記載した総説を除く 2 件が臨床試験論文に該当するため、以下に記載。

<海外における臨床試験等>

1) Fowler J Jr, Jackson M, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, Steinhoff M, Rudisill D, Leoni M. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* 2013 Jun 1;12(6):650-6.

概要：米国で実施の第Ⅲ相試験で、無作為化二重盲検プラセボ比較試験。酒さによる中程度から重度の紅斑を患う被験者を、無作為に 1:1 で 2

群に分け、ブリモニジン酒石酸塩ゲル 0.5% (ブリモニジン 0.33% に相当) もしくはプラセボゲルを 1 日 1 回 4 週間顔面に塗布し、その後 4 週間の後観察を行った。担当医および被験者自身による紅斑の程度の評価と有害事象発生の記録を行った。その結果、塗布開始日、第 15 日、第 29 日のいずれにおいても、塗布後 12 時間の評価時間中は常に、ブリモニジン酒石酸塩ゲル 0.5% はプラセボゲルに比べて統計学的に有意に優れた有効性を示した ($P < 0.001$)。また、この有意差は塗布開始日の塗布後 30 分からすでにみられた。脱感作、リバウンドや他の症状の悪化はみられなかった。ブリモニジン酒石酸塩ゲル 0.5% 群では、プラセボゲル群に比較して有害事象発生の確率が若干高かったが、ほとんどの有害事象は皮膚関連で軽症かつ一時的であった。ブリモニジン酒石酸塩ゲル 0.5% の 1 日 1 回塗布療法は、酒さによる中程度から重度の紅斑に対して、良好な安全性を有するとともにプラセボゲルよりも有意に優れた効果を有し、またその有効性は塗布後 30 分からすでにみられる、と結論付けられた。

- 2) Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, Liu Y, Leoni M; Brimonidine Phase II Study Group. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol.* 2012 Mar;166(3):633-41.

概要：米国で実施の用量設定第 II 相試験で、無作為化二重盲検プラセボ比較試験。試験 A においては 122 名の被験者が無作為に 4 群にわけられ、ブリモニジン酒石酸塩ゲル 0.07%、0.18%、0.5%、およびプラセボゲルのいずれかを単回塗布された。試験 B においては、269 名の被験者が無作為にグループ化され、ブリモニジン酒石酸塩ゲル 0.5% 1 日 1 回塗布、0.18% 1 日 1 回塗布、0.18% 1 日 2 回塗布、プラセボゲル 1 日 1 回塗布、プラセボゲル 1 日 2 回塗布のいずれかを 4 週間施行し、その後 4 週間の後観察を行った。担当医および被験者自身による紅斑の程度の評価、クロマメーターを用いた紅斑抑制の評価、および有害事象の記録を行った。その結果、試験 A においては、ブリモニジン酒石酸塩ゲルの単回塗布は用量依存性に紅斑を抑制することが示された。クロマメーターを用いた紅斑抑制の評価では、0.5% ゲルとプラセボゲルとの統計学的有意差は塗布後 30 分から 12 時間までみられた。試験 B においては、ブリモニジン酒石酸塩ゲル 0.5% 1 日 1 回塗布群がプラセボ群に比較して、塗布開始日、第 15 日、第 29 日のいずれにおいても塗布後 12 時間にわたり有意に優れた有効性を示した。脱感作、リバウンド、他の症状（毛細血管拡張、炎症性皮疹など）の悪化はみられなかった。どの実薬群も、有害事象発生は少なく、安全で良好な忍容性を有することが示された。酒さによる

中程度から重度の紅斑に対して、ブリモニジン酒石酸塩ゲル 0.5%の 1日 1回塗布療法は、忍容性が良好で、プラセボゲルよりも優れた有効性を有する、と結論付けられた。

<日本における臨床試験等*>

1) 該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Schöfer H. [Topical therapy of rosacea]. Hautarzt. 2013 Jul;64(7):494-9. (German)

概要：メトロニダゾールとアゼライン酸のみが酒さの外用治療薬として承認されている（ドイツにおいて）。酒さや酒さの特殊型に対する他のすべての外用療法は適応外使用である。外用ステロイドは酒さには適用されないが、それは様々な副作用（ステロイド酒さの発症、顔面皮膚の菲薄化、治療中止後のリバウンド）が理由である。外用および全身性のステロイド療法は、急性型の酒さ（電撃性酒さなど）の初期・短期治療にのみ使用が許される。丘疹・膿疱型の酒さが外用治療の主な適応症となっている。腺増生型酒さにおける皮脂腺や結合織の過形成や、紅斑性酒さにおける紅斑は、既存の外用療法にあまり反応しない。新しい有効成分で、 $\alpha 2$ アドレナリン受容性作動薬であるブリモニジンは、酒さの紅斑に対する外用療法としてもうすぐ承認されるようである。すべての重症型の酒さは、初期は外用と内服の併用療法で治療されるべきで、症状の改善とともに外用療法単独でコントロールできるようになるのが通常である。

2) Fallen RS, Gooderham M. Rosacea: update on management and emerging therapies. Skin Therapy Lett. 2012 Dec;17(10):1-4.

概要：酒さは比較的ありふれた慢性の皮膚疾患で、罹患する者の自尊心や生活の質に与える影響は大きい。自然免疫反応の異常があって生じる炎症性病態として理解されており、今日使用される外用および全身療法はどれも、皮膚のホメオスターシスを修復する免疫調整役である。治療の目的には、丘疹、膿疱、紅斑や身体的不快感の減少のみならず生活の質の改善も含まれる。他にも多くの薬物や療法が発表されているが、標準的な外用療法はメトロニダゾールとアゼライン酸である。抗菌作用量以下で、かつ抗炎症効果を有する低用量の経口ドキシサイクリン療法は、2006年に米国のFDAによって酒さの治療法として承認されたが、カナダ保健省にはようやく最近になって承認されたところである。新たに研究の関心が集まってきたことで、外用イベルメクチン、ブリモニジン、オキシメタゾリンといった他の治療法も出現しつつあり、酒さに苦しむ患者には朗報である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) なし

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) なし (上記 (3) と同様)

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 酒さにおける紅斑発症の基本メカニズム (=血管拡張) と、ブリモニジン酒石酸塩による紅斑抑制の基本メカニズム (=血管収縮) には、人種間の差異は考えにくく、上記 3-1)、2) の米国人対象の臨床試験で示された効能・効果は日本人にも外挿できると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 同じく、人種間の差異は考えにくく、上記 3-1)、2) の米国人対象の臨床試験で示された最適の用法・用量が日本人にも外挿できると思われるが、日本人対象の用量設定試験で確認すべきであろう。

<臨床的位置づけについて>

1) 紅斑性酒さに効能・効果を認める初の FDA 承認薬であり、本邦で承認された場合にも同様である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 米国人と日本人のブリッジングを想定し、日本人健常人対象の忍容性試験、薬物動態試験、および日本人患者対象の用量設定試験。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

1) 上記3 - (1)、(2) で挙げた計4件の文献

① Fowler J Jr, Jackson M, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, Steinhoff M, Rudisill D, Leoni M. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* 2013 Jun 1;12(6):650-6.

Abstract:

BACKGROUND:

Brimonidine tartrate, a highly selective α_2 -adrenergic receptor agonist with potent vasoconstrictive activity, was shown to reduce erythema of rosacea.

OBJECTIVE:

To assess the efficacy and safety of topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of erythema of rosacea.

METHODS:

Both studies were randomized, double-blind, and vehicle-controlled, with identical design. Subjects with moderate to severe erythema of rosacea were randomized 1:1 to apply topical brimonidine tartrate gel 0.5% or vehicle gel once-daily for 4 weeks, followed by a 4-week follow-up phase. Evaluations included severity of erythema based on Clinician's Erythema Assessment and Patient's Self-Assessment, as well as adverse events.

RESULTS:

Topical brimonidine tartrate gel 0.5% was significantly more efficacious than vehicle gel throughout 12 hours on days 1, 15, and 29, with significant difference observed as early as 30 minutes after the first application on day 1 (all $P < .001$). No tachyphylaxis, rebound or aggravation of other disease signs were observed. Slightly higher incidence of adverse events was observed for topical brimonidine tartrate gel 0.5% than for vehicle; however, most of the adverse events were dermatological, mild, and transient in nature.

LIMITATIONS:

These data generated in controlled trials may be different from those in

clinical practice.

CONCLUSIONS:

Once-daily brimonidine tartrate gel 0.5% has a good safety profile and provides significantly greater efficacy relative to vehicle gel for the treatment of moderate to severe erythema of rosacea, as early as 30 minutes after application.

②Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, Liu Y, Leoni M; Brimonidine Phase II Study Group. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol.* 2012 Mar;166(3):633-41.

Abstract:

BACKGROUND:

Erythema of rosacea is thought to result from abnormal cutaneous vasomotor activity. Brimonidine tartrate (BT) is a highly selective $\alpha(2)$ -adrenergic receptor agonist with vasoconstrictive activity.

OBJECTIVE:

To determine the optimal concentration and dose regimen of topical BT gel for the treatment of erythema of rosacea and to evaluate its efficacy and safety.

METHODS:

In study A, 122 subjects were randomized to receive a single application of BT 0.07%, 0.18%, 0.5% or vehicle. In study B (4-week treatment and 4-week follow-up), 269 subjects were randomized to receive BT 0.5% once daily, BT 0.18% once daily, vehicle once daily, BT 0.18% twice daily or vehicle twice daily. Evaluations included Clinician's Erythema Assessment (CEA), Patient's Self-Assessment (PSA), Chroma Meter measurements and adverse events.

RESULTS:

In study A, a single application of topical BT gel reduced facial erythema in a dose-dependent fashion. A significant difference between BT 0.5% and vehicle in Chroma Meter redness value was observed from 30min to 12h after application. In study B, BT 0.5% once daily had a statistically superior success profile (defined as a two-grade improvement on both CEA and PSA over 12h) compared with vehicle once daily on days 1, 15 and 29

(all $P < 0.001$). No tachyphylaxis, rebound of erythema or aggravation of other disease signs (telangiectasia, inflammatory lesions) was observed. All regimens were safe and well tolerated with similarly low incidence of adverse events.

CONCLUSIONS:

Once-daily BT gel 0.5% is well tolerated and provides significantly greater efficacy than vehicle gel for the treatment of moderate to severe erythema of rosacea.

③Schöfer H. [Topical therapy of rosacea]. *Hautarzt*. 2013 Jul;64(7):494-9. (German)

Abstract

Metronidazole and azelaic acid are the only topical medications approved for rosacea. All other topical treatments for rosacea and its special forms are used off-label. Topical steroids are not indicated in rosacea, because of their side effects (induction of steroid rosacea, high risk of facial skin atrophy, and high risk of rebound after cessation of therapy). Topical as well as systemic steroids are allowed only as initial and short term therapy for acute forms of rosacea (e.g. rosacea fulminans). Papular and pustular rosacea is the major indication for topical therapy. Sebaceous gland and connective tissue hyperplasia in glandular-hypertrophic rosacea as well as erythema in erythematous rosacea do not respond well to topical measures. A new active substance, the alpha-2-adrenoreceptor agonist brimonidine, will be approved soon for the topical treatment of erythema in rosacea. All severe forms of rosacea should initially be treated with a combination of topical and systemic agents. After improvement of the clinical symptoms, topical treatment alone is usually adequate to maintain the control.

④Fallen RS, Gooderham M. Rosacea: update on management and emerging therapies. *Skin Therapy Lett*. 2012 Dec;17(10):1-4.

Abstract

Rosacea is a common chronic skin disorder that has significant impact on the self-esteem and quality of life of affected individuals. Currently understood as an inflammatory condition that occurs in the context of an altered innate immune response, the available topical and systemic

therapies function as immunomodulators to restore cutaneous homeostasis. The goals of therapy include reduction of papules, pustules, erythema and physical discomfort with improvement in quality of life. Standard topical treatments include metronidazole and azelaic acid, although many other agents and regimens have been presented. Subantimicrobial/antiinflammatory dose oral doxycycline was US FDA approved in 2006 for the management of rosacea, but Health Canada clearance was only recently granted for this indication. Furthermore, renewed research interest has led to the development of other emerging therapies including topical ivermectin, brimonidine and oxymetazoline that hold promise for patients suffering from this condition.