

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	サノフィ・アベンティス株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-190.1、II-190.2
	成分名 (一般名)	Primaquine (INN)
	販売名	Premaquine Phosphate Tablets, USP (USA) Premaquine (Canada) Premacine Tablets (Australia)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	【未承認薬申請の適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【未承認薬申請の適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫（休眠体：ヒプノゾイト）を殺滅する根治療法（再発予防）。
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	【未承認薬使用申請の用法・用量】 ・通常、プリマキン塩基 0.25mg/kg（最大 15mg）を 1 日 1 回、14 日間服用する（標準療法）。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	パプアニューギニアなどのオセアニア地域、インドネシアなどの東南アジア地域における三日熱マラリアでは、プリマキンへの抵抗性が多く認められるため、0.5mg/kg（最大 30mg）を 1 日 1 回、14 日間の服用が勧められる。  ・標準療法で再発を繰り返す例では、プリマキン塩基 0.5mg/kg（最大 30mg）を 1 日 1 回、14 日間服用が勧められる。  ・G6PD 欠損症の者に使用する場合には、病態から使用適応を検討し、使用する場合には溶血などの副反応に十分に注意しながらプリマキン塩基 45mg を 1 週 1 回、8 週間服用する。  <input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 ( <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない ( <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし )	

	(特記事項等)
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由) 下欄の「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」にも記載しているが、マラリアは、本邦においては土着の流行は制圧され、海外渡航、滞在中に感染して、帰国後発病する、いわゆる輸入感染症となっている。そのため、どの地域で発現するかの予測ができず、また後述するように近年の発症数は総患者数で年 50 例程度、本剤の対象となる三日熱マラリアは年 10~20 例、卵形マラリアは年 1、2 例が報告されているのみで、小児の正確な発症数は把握できていないが、年間に数例の発症がみられるかどうかの極めて稀な発症数と予測され、臨床試験を実施することは実質できない状況であると考えられる。 このため、今後、新たな治験を実施して治験データの集積を進めても、既に熱帯病治療薬研究班が蓄積しているデータを越える情報を得るには相当の期間を要し、それは要望の趣旨に沿わないものと考えられる。したがって、要望に記載されているように、同研究班が蓄積した治療成績を後ろ向きに解析することで、日本人成人患者における有効性および安全性成績を参照し、使用実績から評価することが適当と考えられる。
「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、分類した根拠についてきさいする。)	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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) WHO の WORLD MALARIA REPORT 2010 によれば、2009 年には世界で 2 億 2500 万人がマラリアに罹患して、78 万 1 千人が死亡したとされる。適応疾患となる三日熱マラリアはマラリア原虫感染全体の 40%を占めるとされ、熱帯熱マラリアと比較すると致死率は低いものの、重症症例や死亡症例も数多く報告されている(Am J Trop Med Hyg. 2007;77(5):984.)。三日熱マラリア・卵形マラリアの根治療法を行わなかった場合の再発率は、地域によって異なるが東南アジアで 50-60%、インドネシアで 30%、インド亜大陸で 15-20%とされる(Guidelines for the treatment of malaria, second edition; WHO, 2010)。1 ヶ月から 1 年程度の期間を経て再発することが多く、疾患の特殊性から本邦では診断や治療が遅れ、重症化することも考えられる。  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 <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医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

	<input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 【日本での使用状況】 プリマキンは、三日熱マラリア・卵形マラリア感染者の再発予防（根治療法）に必要な薬剤であるが、国内では未承認薬であり、代替療法も存在しない。本邦では、厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」に関する研究班（略称：熱帯病治療薬研究班）を通じて、全国に 25 ヶ所ある薬剤使用機関で研究目的に使用することができるが、基本的には、一般の医療機関では同薬剤を使用できない状況である <sup>1)</sup> 。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 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 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を下線）	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	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記載する。）	<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を下線）		
	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 （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	
	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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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) 日本はマラリア発生国ではないが、三日熱マラリア・卵形マラリアに海外発生国で感染し帰国した患者で再発予防の必要がある場合に、有効な代替治療薬はなく、本剤の必要性は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) マラリア感染による治療後の再発予防に関し、外因性の民族差を考慮しなければならない要件はないと考えられる。内因性の民族差については本剤の日本人における薬物動態データがないため厳密な検討をすることは困難な状況にあるが、熱帯病治療薬研究班での治療実績に基づき要望された用法・用量であることを考慮すれば、妥当なものとする。

<臨床的位置づけについて>

1) 本剤は、国内未承認薬であるが、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、それらを必要とする症例に提供している。

また、同研究班が保管する未承認薬は、基本的には、同研究班に所属する 25 の薬剤使用機関のみにおいて使用できることとなっており、治療へのアクセスが容易であるという状況ではない。

なお、同研究班は、「寄生虫薬物治療の手引き」を刊行するなど、熱帯病・寄生虫症の診断・治療が適切に実施されるように情報の提供も行っており、承認薬、未承認薬に関わらず、薬剤に関する情報の提供も行っている。本剤についても三日熱、卵形マラリアの根治療法（再発予防）として、同研究班が用法・用量とともに推奨している<sup>1)</sup>。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

マラリアは、本邦においては土着の流行は制圧され、海外渡航、滞在中に感染して、帰国後発病する、いわゆる輸入感染症である。1999年4月より、「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)」が施行され、同感染症はその法律により、4類感染症に分類され、医師は同感染症患者又は無症状病原体保有者を診断した時は、最寄りの保健所長を通じて都道府県知事に届け出なければならないとされている。

国立感染症研究所 感染情報センターが公表している同法施行後の報告例数<sup>3)</sup>は、下表のようである。ただし、2010年の例数は、掲載がなかったため、三重県感染症センターに掲載されているもの<sup>4)</sup>を引用し、2011年の例数は2012年1月5日報告<sup>5)</sup>のものを引用した。また、2010年および2011年の数は速報値である。

年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
三日熱	52	57	39	35	40	34	25	21	25	18	14		
卵形	3	6	4	3	6	7	2	4	2	1	1		
その他	57	91	66	45	32	34	40	37	25	37	41		
合計	112	154	109	83	78	75	67	62	52	56	56	75	76

同法施行後は100例以上の報告があったが、その後、減少し、近年では総患者数で年50例程度、本剤の対象となる三日熱マラリアは年10~20例、卵形マラリアは年1、2例の発現が報告されているのみである。

熱帯病治療研究班は、2003~2010年にマラリアに対してプリマキンが使用された例数は、それぞれ、20例、34例、25例、22例(以上、詳細は不明)、17例(全例三日熱)、8例(三日熱7例、卵形1例)、13例(三日熱11例、卵形2例)および19例(三日熱15例、卵形4例)と報告している<sup>6~9)</sup>。これらの報告数は、国立感染症研究所 感染症情報センターの掲載例数より若干少ないが、再発の根治治療であることを考慮すると、よく一致していると判断される。

しかし、その中に小児が含まれていたかどうかについては情報がなく、年齢についての情報が判るのは国立感染症研究所 感染症情報センターの、2006年~2009年に報告した226例のマラリア感染者のうち、0~9歳が6例、10~19歳が3例であったという報告<sup>10)</sup>のみである。これらのことから、使用された例があったとしても極少数であったと考えられる。

上記のことから小児患者を対象とした治験を考慮すると、患者数は極めて少ない上に、また輸入感染症であるためにどの地域で発現するかも予測がつかないため、実施にはかなりの困難が伴うものと判断される。

一方、熱帯病治療薬研究班は、現在は厚生労働科学研究費補助金・創薬基盤推進

研究事業の1つとして2010年4月より活動しているが、1980年に厚生省研究事業による研究班として発足して以来、母体は異なるものの、熱帯病・寄生虫症の稀用薬の保管・供給体制を確立するとともに、関連する研究を行ってきた。研究班の保管薬剤を使用した研究については、担当医師より症例報告を求め、薬剤の治療効果や副作用を詳細に検討し、フィードバックするとともに、その治療経験を研究班として蓄積してきた。

したがって、要望に記載されているように、同研究班が蓄積した治療成績を後ろ向きに解析することで、日本人小児患者における有効性および安全性について評価することが適当と考えられる。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) 「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」に関する研究班 ホームページ 薬剤使用機関・使用責任者
- 2) 「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」に関する研究班 ホームページ 寄生虫症薬物治療の手引き 改訂7.0版 2010
- 3) 国立感染症研究所 感染症情報センター・感染症発生動向調査週報 年別報告数一覧
- 4) 三重県感染症情報センター・感染症トピックス 感染症別患者数エクセルベース 三重県・全国の全数把握感染症
- 5) 国立感染症研究所 感染症情報センター・感染症発生動向調査週報 週報・月報速報データ
- 6) 「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究 平成19年度研究報告書
- 7) 「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究 平成20年度研究報告書
- 8) 輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究 平成21年度研究報告書
- 9) 国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫病の最適な診療体制の確立 平成22年度 総括・分担研究報告書
- 10) 国立感染症研究所 感染症情報センター・疾患別情報 マラリア 2006～2009年