

(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	一般財団法人化学及血清療法研究所	
要望された医薬品	要望番号	II-67
	成分名 (一般名)	乾燥濃縮人アンチトロンビン III
	販売名	アンスロビン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。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" 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。)	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症 (Gestosis Index 6 以上の妊娠高血圧症候群に限る) の治療
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	本剤 1 日 3000 単位 (又は、60 単位/kg) を投与する。 なお、年齢、体状により適宜増減する。
	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)
現在の国内の開発状況	<p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input checked="" type="checkbox"/>承認審査中)</p> <p><input 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 type="checkbox"/>国内開発なし)</p> <p>(特記事項等) 要望内容は、要望内容と一部重複するものの、要望内容と完全に一致しない内容で現在国内開発中である。すなわち、現在国内開発中の治験対象は、「Gestosis Index 6 以上の純粋重症妊娠中毒症」であるが、現在の診断基準で読み替えると「Gestosis Index 6 以上の妊娠高血圧症候群」となる。しかし、本疾患に対して国内開発では本剤を補充療法剤ではなく治療剤としての有効性を検証していることから、投与前のアンチトロンビン活性が正常範囲 (80%-120%) 下限を超えた症例が含まれており、後天性アンチトロンビン欠乏でない症例が含まれている。一方、今回の学会要望では、後天性アンチトロンビン欠乏でかつ Gestosis Index 6 以上の妊娠高血圧症候群の患者に対する要望であることから、この点が要望内容と一致しない患者が一部含まれている点である。</p>	

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
<p>「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記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) ¹⁾⁻¹⁹⁾</p> <p>1) 本疾患による妊産婦死亡率[14.3%；厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業平成18年度総括・分担研究報告書（平成19年3月）「産科領域における医療事故の解析と予防対策」p.24（主任研究者：中林正雄）。また、「母子保健の主なる統計」（平成20年度刊行、2008年、p.80）によれば、1995年が22.4%、2000年が10.3%、2005年が8.1%、2006年が14.8%、2007年が17.1%と依然として高いこと。</p> <p>2) 本疾患は、周産期死亡率が高いこと。</p> <p>3) 本疾患では、胎児発育不全による低出生体重児出生の割合が高く、未熟性に起因する新生児合併症による新生児死亡が周産期死亡率を押し上げていること。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>妊娠高血圧症候群は、妊娠を契機に発病し、妊娠経過とともに増悪する病態である。その根本的治療は、妊娠を終了させることであるが、妊娠高血圧症候群における周産期死亡の主因が早産であるため、できるだけ妊娠を継続させ胎児が成熟するまでは母体への薬剤投与による待機的治療が行われる。一方、妊娠時は胎盤形成とともに、母体循環動態が変化（末梢血管抵抗の低下、心拍出量や心拍数の増加、圧受容器反射の低下など）するが、胎児を内蔵するため、各種薬剤の胎児への影響を考慮した妊娠時独自の降圧療法などが必要とされ、単純に内科領域の治療法をそのまま妊娠時に適応できない背景がある。さらに、降圧剤投与は、児の予後に逆効果である結果が出ている。また、妊娠高血圧症候群の管理の難し</p>

	<p>さは、母児の予後を考える上で一方を重視することが、他方の悪化につながるというジレンマにある。妊娠高血圧症候群の母体の臨床症状は、妊娠経過とともに増悪することから、薬物治療に対して治療抵抗性を示すと考えられ、劇的効果を求めて強力な薬物治療を施行すれば、母体の症状（特に高血圧）はそれなりに改善するであろうが、胎児環境の悪化、すなわち胎児・胎盤機能に悪影響を及ぼし、IUGR（胎児発育不全）や胎児状態を悪化させ、早期に妊娠のターミネーションを余儀なくされ周産期死亡率の上昇へと連動する。</p> <p>このような背景において、妊娠高血圧症候群の薬物治療に期待される点は、母体の臨床症状（浮腫、蛋白尿、高血圧）を改善し、症状の進展を防止すること、母体臨床症状の改善による母体循環の変動が胎児胎盤機能に悪影響を及ぼさず、胎児状態（Biophysical Profile Score; BPS など）の悪化や IUGR や胎児仮死の進展を防止すること、治療効果として可能ならば胎児の成熟が得られるまで在胎週数（日数）を延長することができ、児の発育の促進に寄与すること、低出生体重児出生を防止すること、などである。</p> <p>プラセボを対象とした実地臨床に近い形で実施された本剤の二重盲検比較試験結果において、本剤は次のような有効性を示している。²⁰⁾</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 本剤は、母体の臨床症状（浮腫、蛋白尿および高血圧）を改善する。 ② 本剤は、胎児状態の悪化防止、IUGR の進展防止と改善、胎児仮死発生を抑制する。 ③ 本剤は、在胎週数（日数）を延長し児の体重増加に寄与する。 ④ 本剤は、低出生体重児出生を減少させる。 <p>これらは、いずれも先に述べた妊娠高血圧症候群の薬物療法の期待に応えるものであり、従来薬物療法で置換することはできない臨床的メリットである。また、本剤は、組成が生体内物質で構成されているが故に、多くは合成の薬剤に認められるところの薬剤胎児危険性のある薬剤のように経胎盤的に胎児に移行し、例えば、催奇形作用や胎児体重増加抑制あるいは出血症状などの悪影響を胎児/新生児に出現させることはないと考えられる^{21, 22, 23)}。したがって、本剤は、母体の臨床症状を改善するばかりでなく、胎児状態の改善や IUGR の進展防止、及び早産、低出生体重児出生の防止が計れるという点で、母体・胎盤・胎児系というユニットとして、総合的な薬物療法を提供できるという臨床的意義を有している。</p> <p>以上のごとく、母体ならびに胎児の両方に有効な療法が、国内にはなく、本剤の効能・効果を従来薬物療法で置換することはできないこと、及び、本剤の臨床試験において有効性・安全性が既存の療法と比べて明らかに優れており、本剤の投与により、妊産婦死亡率の改善、胎児発育不全の改善、低出生体重児出生率の低減、及び低出生体重児の発育予後の改善が期待できることによる。</p>
備考	<p>現在、要望内容と一部重複するものの、要望内容と完全に一致しない内容で現在国内開発中でありかつ申請中である。要望内容と一致しない点は、現</p>

	<p>在国内開発中の治験時の適応対象が、「Gestosis Index 6 以上の純粹重症妊娠中毒症」であり、現在の診断基準で読み替えると「Gestosis Index 6 以上の妊娠高血圧症候群」となるが、後天性アンチトロンビン欠乏症でない患者が一部含まれている点のみであることから、要望されている効能効果及び安全性は、現在の申請資料にて基本的に包含担保されていると考える。したがって、要望効能・効果の有効性及び安全性の検討は、新たに治験を実施することなしに、現在までの国内治験データを後天性アンチトロンビン欠乏（アンチトロンビン活性：<80%）にて再解析することによって、補充療法としての本剤の効能・効果を確認することにより評価することが可能である。一方、既に本要望承認システムにてパルボウイルス B19 の感染リスクを考慮した上で、国内外の公知文献および市販後の調査データから有効性・安全性を説明し学会要望効能が承認された薬剤（抗D人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」）も存在することから、本件も同様の手法で要望効能・効果にて承認を得ることは可能と考えている。</p>
--	--

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

<p>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。)</p>	<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	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を</u> <u>記載する。）</u></p>	<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 >

I. 妊娠高血圧症候群の病態と背景¹⁾⁻¹⁶⁾

妊娠高血圧症候群は、罹患率が高い (約 10 数パーセント) こと、妊産婦死亡率が高い (出生 10,000 対 1.6) こと、及び胎盤機能不全による胎児発育不全 (IUGR) や周産期死亡が多く (全周産期死亡の約 10%)、また早産による未熟児出生が多くなることから、周産期医療において極めて重要な疾患と位置づけられている。中でも、妊娠高血圧症候群となるとこれらの頻度は数倍に上昇し、一度重症化すると妊娠の経過とともにさらに重症化し、もはや自然に治癒することはない。また、妊娠高血圧症候群は、母体側のリスクとして、子癇、脳出血、早剥、DIC、肺水腫、腎不全、肝出血、HELLP 症候群などの生命を脅かす (life-threatening) 合併症を発生させる基礎疾患である¹⁷⁾。

一方、この疾患の罹患により、胎児の発育環境は悪化し、重篤な IUGR や胎児仮死が高頻度に認められ、母体の危険性と胎児の危険性により、正期産に対してより早期に妊娠のターミネーションを施行せざるをえなくなり、低出生体重児出生を余儀なくされる¹⁸⁾。低出生体重児は、その未熟性に起因して新生児呼吸窮迫症候群、胎児新生児仮死、頭蓋内出血、低血糖症、多血症、胎便吸引症候群、先天異常などの合併症や感染症などの外的要因による影響を受け、周産期死亡率を押し上げる原因となっている¹⁹⁾。さらに、出生体重がより少ない症例は、一般的にその後の発育も遅いことが知られている²⁰⁾。これは、出生体重がより少ないほど未熟性が強く、先の新生児合併症や感染症を発生する頻度が高くなり、正期産児に比べて順調に大きくなれないためと考えられている²⁰⁾。また、低出生体重児は、神経学的合併症 (脳性麻痺、精神遅滞、心身障害など) の頻度が高く、神経学的合併症を認めない場合でも身体発育・精神運動発達は、正期産児と異なり社会性の欠如や不器用さ、認知障害などが認められている^{24,25)}。例えば、major handicap のない例の 6 歳での WPPSI 知能診断検査の結果は、出生体重と正の相関が認められている²⁴⁾。Lancet 誌の報告でも、妊娠 32 週未満で生まれた児は、全体的な知能の低下を示す可能性がかなり有ると結論している²⁶⁾。

このように、妊娠高血圧症候群になると母体のリスクとともに低出生体重児出生に起因する胎児側のリスクが存在する。

妊娠高血圧症候群の発症に関しては、これまでに多様な原因の関与が指摘されている²⁷⁾。そのなかで、以前から、妊娠高血圧症候群発症には血液凝固線溶系の異常が関与しているとの多くの報告がある²⁸⁻⁴⁰⁾。すなわち、妊娠高血圧症候群患者の腎糸球体には正常妊婦に存在しないフィブリンもしくはフィブリノイドの著しい蓄積が認められること、正常妊婦に比較して妊娠高血圧症候群では ATIII の低下、血清 FDP の上昇、フィブリンモノマーの増加が認められること、血液凝固反応過程の反応生成物である TAT、D-dimer、PIC が妊娠経過に伴って上昇し妊娠高血圧症候群では更に有意に上昇していること、さら

に、これらの血液凝固パラメータを用いた妊娠高血圧症候群の血液凝固亢進状態の程度と臨床症状は多変量解析により高い相関が存在することが明らかとなっている。また、Ballegeer⁴¹⁾らは妊娠高血圧症候群を発症した妊婦では、臨床症状発現の4週間前から血管内皮細胞障害が認められ、次いで、血液凝固系が活性化して臨床症状が発現することを示し、臨床症状発現に血管内皮細胞障害に関与した血液凝固系の亢進が関与していることを示唆し Roberts らが提示した「血管内皮細胞障害が妊娠高血圧症候群の最終的共通過程である」^{42,43)}とする概念は原因の1つとして今日広く支持されている⁴⁴⁾。

さらに、1998年の日本妊娠高血圧症候群学会の特別講演において、“純粋妊娠高血圧症候群の病態に迫る—血管攣縮・血管内皮／血液凝固活性化・自律神経系刺激の相互関係—”と題して、血管内皮障害、血管攣縮と血液凝固異常が妊娠高血圧症候群の病態と密接に関係していることが示された⁴⁵⁾。

すなわち、

- 1) 先天性の Thrombophilia において早発型妊娠高血圧症候群が発症する⁴⁶⁾。
- 2) 妊娠高血圧症候群では交感神経活性化状態であり血管の攣縮が認められる^{47,48)}。
- 3) 血管攣縮による虚血性変化が血管内皮細胞を障害し血流の停滞を惹起し、これが血液凝固系を活性化する^{49,50)}。
- 4) 血液凝固活性化によって生じるトロンビンは、血管内皮上でトロンビンレセプターに結合し血管収縮物質を産生し、これが血管周囲の平滑筋に作用して血管を収縮させる^{51,52)}。

ことなどが述べられ、血管攣縮、血管内皮障害、血液凝固系活性化及び自律神経系の活性化が相互に関与して悪循環に入ることにより妊娠高血圧症候群状が顕性化されると解説されており、学会等においても、妊娠高血圧症候群の発症原因として血液凝固系の活性化が関与することが報告され、広く認知されている。

このように、血液凝固系の活性化が妊娠高血圧症候群の発症または病態の進展に関与していることが臨床的に明らかにされてきている。

II. 治療の現状と薬物治療のニーズ

妊娠高血圧症候群の根本的治療は、妊娠を終了させることであるが、妊娠高血圧症候群における周産期死亡の主因が早産であるため、可能であれば妊娠を継続させ、児が成熟するまでは安静・食事療法ならびに母体への薬剤投与による待機的治療が行われる。薬物療法は、母体の表面的な症状改善を目標に行われている。この背景には、本症では胎児・胎盤系の機能低下すなわち胎盤機能不全が必発で、現在の降圧・利尿薬などの薬物はこれに対して無力であるばかりでなく、むしろ好ましくない影響の方が大きいとされている。すなわち、英国のコクレイン共同研究体 (The Cochrane Collaboration) による無作為対照試験の統計調査から得られた結論に基づいて産科臨床の治療指針を示した M. Enkin らによる妊娠・出産ケアガイド (A Guide to Effective Care in Pregnancy & Childbirth, Second Edition, 1997) によると、降圧剤の投与で、血圧の上昇は抑制することができるが、現在使用されている降圧剤による治療が、蛋白尿をともなう妊娠高血圧症候群や IUGR、周産期死亡、あるいは他の合併症の予防や減少に寄与するという十分な証明はなく、また、降圧剤が、特に児の発育という観点から安全かつ有用であるという証拠も

ないとされている。Lancet 誌⁵³⁾においても降圧剤による治療は胎児発育に逆効果とする結果が出ており、先の事を支持している。一方で降圧療法をやむを得ず施行する場合は、妊娠時は胎盤形成とともに、母体循環動態が変化（末梢血管抵抗の低下、心拍出量や心拍数の増加、圧受容器反射の低下など）するが、胎児を内蔵するため各種薬剤の胎児への影響を考慮した妊娠時独自の降圧療法などが必要と考えられ、単純に内科領域の治療法をそのまま妊娠時に適応できない背景がある。また、妊娠高血圧症候群の管理の難しさは、母児の予後を考える上で一方を重視することが、他方の病態の悪化につながるというジレンマにある。妊娠高血圧症候群の母体の臨床症状は、妊娠経過とともに増悪するので、薬物治療に対して抵抗性を示すことが多い。また、劇的効果を求めて強力な薬物治療を施行すれば、母体の症状（特に高血圧）はそれなりに改善されるが、胎児環境、すなわち胎児・胎盤機能に悪影響を及ぼし、IUGR の発症や胎児状態を悪化させ、早期にターミネーションを余儀なくされ周産期死亡率の上昇へと連動する。

このように、妊娠高血圧症候群の薬物療法としては、母体・胎盤・胎児系というユニットを総合的に治療する効果的薬物療法、すなわち母体症状を改善するばかりでなく、胎児状態の改善や IUGR の進行防止、及び早産、低出生体重児出生の防止を計れる薬物療法が現時点では最も適した薬物療法と考えられる。

要望効能・効果の対象疾患において母体ならびに胎児の両方に有効な治療法が、国内にはない。また、要望効能・効果のほとんどが対象に含まれる本剤の臨床試験において⁵⁴⁻⁵⁹⁾、いずれの比較試験成績からも本剤の有効性の結果に一貫性が認められ、有効性は、既存の療法と比べて明らかに優れていた。また、本剤の投与により、IUGR の改善、低出生体重児出生率の低減、及び低出生体重児の発育予後の改善が期待でき、これらの総合的有効性の結果から妊産婦死亡率の改善が期待できる。さらに、アンチトロンビン活性の低下と臨床症状は相関しており⁴⁰⁾、先天性アンチトロンビン欠乏症妊婦において妊娠高血圧症候群が発症することが報告されており⁶¹⁾、アンチトロンビン活性が低下すればするほど臨床症状が悪化することも報告されていることから⁶⁰⁾、要望効能・効果は、妥当であると考える。

< 要望用法・用量について >

本剤の要望用法・用量は、用量反応が検討された要望効能・効果を包含する比較試験成績およびその結果⁵⁹⁾を踏まえて 3000 単位/日の用量で実施されたプラセボ対照の要望効能・効果を包含する二重盲検並行群間比較試験成績⁵⁶⁾が示すように要望効能・効果に対する至適用量として妥当と考えられるが、要望効能・効果は、補充療法と考えられることから、投与前アンチトロンビン活性値を踏まえて、以下のような用法・用量を設定する必要があると考える。

「初回用量として ATIII 活性が 100%に上昇するように本剤 1 日 3000 単位（又は、60 単位/kg）を投与する。その後治療経過を通じて ATIII 活性を 80%に維持するように投与する。なお、投与前アンチトロンビン活性、年齢、体状により適宜増減する。」

< 臨床的位置づけについて >

既に述べたように^{1) -19)}、妊娠高血圧症候群は、罹患率が高いこと、妊産婦死亡率が高いこ

と、及び胎盤機能不全による胎児発育不全（IUGR）や周産期死亡に密接に関係し、早産による未熟児出生が多くなることから、周産期医療において極めて重要な疾患である。妊娠高血圧症候群となるとこれらの頻度は数倍に上昇し、一度重症化すると妊娠の経過とともにさらに重症化し、もはや自然に治癒することはないと考えられている。一方、疾患の進行につれて、胎児の発育環境は悪化し、IUGR や胎児仮死が高頻度に認められるようになる。その結果、母体の危険性と胎児の危険性により、正期産に対してより早期に妊娠のターミネーションを施行せざるをえなくなり、低出生体重児出生を余儀なくされる。低出生体重児で出生した児は、その未熟性に起因してさまざまな合併症や感染症などの外的要因による影響を受け、周産期死亡率を押し上げる原因となっているし、神経学的後遺障害の発生など、予後における問題も存在する。

妊娠高血圧症候群の根本的治療は、妊娠を終了させることだが、妊娠高血圧症候群における周産期死亡の主因が早産であるため、できるだけ妊娠を継続させ児が成熟するまでは母体への薬剤投与による待機的治療が現在行われている。薬物療法は、母体の表面的な症状改善を目標に行われており依然として対症療法の域を脱していないようであるが、本症では胎児・胎盤系の機能低下すなわち胎盤機能不全が必発であるので、現在の対照療法の代表格である降圧・利尿薬などの薬物はこれに対して無力であるばかりでなく、むしろ好ましくない影響の方が大きいとされている。すなわち、降圧剤を投与すると、血圧の上昇は抑制することができるが、現在使用されている降圧剤による治療が、尿蛋白をとともう妊娠高血圧症候群や IUGR、周産期死亡などあるいは合併症の予防や減少に寄与するという十分な証明はないようである¹⁾。また、降圧剤などが、特に児の発育という観点から安全かつ有用であるという証拠もないようである¹⁾。Lancet 誌の報告⁵³⁾においても降圧剤による治療は胎児発育に逆効果である結果が出ており、先の事実を支持する結果が得られている。一方、降圧療法をやむをえなく施行する場合は、妊娠時は胎盤形成とともに、母体循環動態が変化（末梢血管抵抗の低下、心拍出量や心拍数の増加、圧受容器反射の低下など）するが、胎児を内蔵するため、各種薬剤の胎児への影響を考慮した妊娠時独自の降圧療法などが必要と考えられ、単純に内科領域の治療法をそのまま妊娠時に適応できない背景がある。また、妊娠高血圧症候群の管理の難しさは、母児の予後を考える上で一方を重視することが、他方の悪化につながりやすいというジレンマにある。妊娠高血圧症候群の母体の臨床症状は、妊娠経過とともに増悪するので、一般的に薬物治療に対して治療抵抗性を示すと考えられる。また、劇的効果を求めて強力な薬物治療を施行すれば、母体の症状（特に高血圧）はそれなりに改善する可能性はあるが、胎児環境の悪化、すなわち胎児・胎盤機能に悪影響を及ぼし、IUGR や胎児状態を悪化させ、早期に妊娠のターミネーションを余儀なくされ周産期死亡率の上昇へと連動していくと考えられている。

このように、妊娠高血圧症候群の薬物療法を考える上で、母体・胎盤・胎児系というユニットとして総合的な立場の効果的薬物療法、すなわち母体症状を改善するばかりでなく、胎児状態の改善や IUGR の進行防止、及び早産、低出生体重児出生の防止が計れる薬物療法が現時点で最も適した薬物療法と考えられている。

したがって、薬物治療に期待される点は、①母体の臨床症状（浮腫、蛋白尿、高血圧）を改善し、症状の進展を防止すること、②母体臨床症状の改善による母体循環の変動が胎児胎盤機能に悪影響を及ぼさず、胎児状態の悪化や IUGR や胎児仮死の進展を防止すること、③治療効

果として可能ならば胎児の成熟が得られるまで在胎週数（日数）を延長することができ、児の発育の促進に寄与すること、④低出生体重児出生を防止すること、などである。

現在、ハード面で分娩を優先させる積極的体制が母体搬送という面も含めて全国共通して同じレベルで実施されているわけではないことから、待機的療法で有効性が証明された治療薬は、母児管理の安全性を考えると極めて高いニーズを持っていると考えられている。さらにその管理は、特に NICU 施設との連携で行わなければならない。しかしながら、現在、低出生体重児に対する NICU での医療コストは膨大である。このようなことから、NICU での医療コストを何らかの形で節約する方法も考えられますが、未熟性が故に発症する新生児疾患に対する予防医学の投資の方が、経済的にメリットが大きいと試算がありより一層の予防医学的見地にたった治療薬の開発が望まれている。

このような疾患背景を鑑みると、妊娠高血圧症候群の薬物治療に期待される点は、①母体の臨床症状（浮腫、蛋白尿、高血圧）を改善し、症状の進展を防止すること、②母体臨床症状の改善による母体循環の変動が胎児胎盤機能に悪影響を及ぼさず、胎児状態（BPS など）の悪化や IUGR や胎児仮死の進展を防止すること、③治療効果として可能ならば胎児の成熟が得られるまで在胎週数（日数）を延長することができ、児の発育の促進に寄与すること、④低出生体重児出生を防止すること、などである。

本剤は、プラセボを対象とした実地臨床に近い形で実施された本剤の二重盲検比較試験結果⁵⁶⁾から、本剤は次のような有効性を示している。

- ①本剤は、母体の臨床症状（浮腫、蛋白尿および高血圧）を改善する。
- ②本剤は、胎児状態の悪化防止、IUGR の進展防止と改善、胎児仮死発生を抑制する。
- ③本剤は、在胎週数（日数）を延長し児の体重増加に寄与する。
- ④本剤は、低出生体重児出生を減少させる。

これらは、いずれも先に述べた妊娠高血圧症候群の薬物療法の期待に応えるものであり、従来の薬物療法にない特徴です。特に胎児リスクの高く待機的治療が必要とされる妊娠 34 週以下、さらに妊娠 32 週以下でも有効性が認められること⁵⁷⁾は、現在の医療ニーズを満たすもので、臨床的ベネフィットは十分有るものと考えられる。

また、このような本剤の効能・効果は、従来の薬物療法、すなわち安価な降圧剤等や他の抗血栓剤（ヘパリン、低分子ヘパリン等）で置換することはできない。

このように本剤の有効性、有用性、ならびに安全性は、公知の文献等から専門医ならびに学会において認知されており、先に述べた妊娠高血圧症候群の薬物療法に期待される事項をすべて満足しており既存の薬剤にない効能を有する本剤の治療適応は、医療現場から強く希望されているところである。

一方、海外の後天性アンチトロンビン欠乏における血栓塞栓性疾患としての妊娠高血圧症候群への本剤の使用状況は、内部調査により市販されている欧州において年間 2,000～3,000 例に使用されていると推定されている。また、本疾患の治療において、本邦の医療環境は Peer Review 誌に記載されている内容⁶²⁾⁻⁶⁴⁾と変わりはないことから海外の医療環境と日本の医療環境に差異はないと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

既に本要望承認システムにてパルボウイルス B19 の感染リスクを考慮した上で、国内外の公知文献および市販後の調査データから有効性・安全性を説明し学会要望効能が承認された薬剤（抗D人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」）が存在している。本剤の要望効能・効果は、現在、要望内容と一部重複するものの、要望内容と完全に一致しない内容で現在国内開発中でありかつ申請中である。要望内容と一致しない点は、現在国内開発中の治験時の適応対象が、「Gestosis Index 6 以上の純粋重症妊娠中毒症」であり、現在の診断基準で読み替えると「Gestosis Index 6 以上の妊娠高血圧症候群」となるが、後天性アンチトロンビン欠乏症でない患者が一部含まれている点のみであることから、要望されている効能効果及び安全性は、現在の申請資料にて基本的に包含担保されていると考える。したがって、要望効能・効果の有効性及び安全性の検討は、新たに治験を実施することなしに、現在までの国内治験データを後天性アンチトロンビン欠乏（アンチトロンビン活性：<80%）にて再解析することによって、補充療法としての本剤の効能・効果を確認することにより評価することが可能と考えており、要望効能・効果に対する有効性・安全性を検討した追加解析資料を評価資料として提出することを予定している。

5. 備考

<その他>

1) 特にない。

6. 参考文献一覧

- 1) 北井 啓勝 監訳：妊娠・出産ケアガイド,医学書院 MYW, p.58 (1997)
- 2) 西村 敏雄 編：産婦人科シリーズ No.28、後期妊娠中毒症, 南江堂, p.20 (1980)
- 3) 唯 正一、他：産婦人科の実際、41, 2039 (1992)
- 4) 本多 洋：産婦人科治療, 53, 43(1986)
- 5) 貝原 学：産婦人科治療, 60, 656(1990)
- 6) 三宅 良明：臨床婦人科産科, 51, 275(1997)
- 7) 藤森 敬也、他：臨床婦人科産科, 51, 278(1997)
- 8) 松本 隆史、他：産婦人科の実際, 40, 831(1991)
- 9) 池ノ上 克、他：産婦人科治療, 61, 1126(1990)
- 10) 雪竹 浩、他：産婦人科治療, 61, 1175(1990)
- 11) 安永 昌子、他：周産期学シンポジウム、No.7, メディカルビュー社, pp.155(1989)
- 12) 茨 聡：NICU, 2, 410(1989)
- 13) 日本産科婦人科学会妊娠高血圧症候群問題委員会報告(中山道男、他)：日本産科婦人科学会雑誌、42, 769(1990)
- 14) 山崎 峰夫：産婦人科の実際, 40, 173(1991)
- 15) 望月 真人：産婦人科の実際、40, 199(1991)
- 16) 安水 洗彦、他：産婦人科治療, 53, 50(1986)
- 17) Witlin, AG. and Sibai, BM.: Annu.Rev.Med. 48, 115(1997)

- 18) 松本隆史、他: 産婦人科の実際 40, 831(1991)
- 19) 茨 聡: NICU 2, 16(1990)
- 20) Maki M, et al.: Thromb Haemost 84,583(2000)
- 21) 田端 滋、他 : 応用薬理., 30, 607(1985)
- 22) Maki, M. : Haemostasis and Thrombosis in Obstetrics and Gynecology, Die Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, pp. 200(1991)
- 23) Andrew, M., et al. : Proc. Soci. Exp. Biol. Med., 173, 495(1983)
- 24) 三科 潤 : 小児科 39, 435(1998)
- 25) 奈良隆寛、他 : 小児科 39, 459(1998)
- 26) Skuse, D.: Lancet 354, 354(1999)
- 27) Ness, RB. and Roberts, JM.: Am J Obstet Gynecol, 175, 1365(1996)
- 28) Wardle,EN., et al. Br. Med. J., 2, 625(1969)
- 29) Henderson, AH., et al. Br. Med. J., 3, 545(1970)
- 30) Bonnar, J., et al. Br. Med. J., 2, 12(1971)
- 31) Davidson, EC., et al. Am. J. Obstet. Gynecol., 113, 905(1972)
- 32) Reid, DE., et al. Am. J. Obstet. Gynecol., 111, 493(1971)
- 33) Mckay, DG. Contr. Nephrol., 25, 108(1981)
- 34) Maki, M , Biol. Res. Pregnancy Perinatol., 4, 152(1983)
- 35) Hayakawa, M., et al. Gynecol. Obstet. Invest.,26, 181(1988)
- 36) Vassalli, P., et al. J. Exp. Med., 118, 467(1963)
- 37) Teitel, JM., et al. Blood, 59, 1086(1982)
- 38) Kobayashi, T., et al. Gynecol. Obstet. Invest., 24, 170(1987)
- 39) Ales, KL., et al. Clin. Exp. Hypertens., B5, 203(1986)
- 40) 寺尾 俊彦. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会報, 48, 35(1988)
- 41) Ballegeer, V.C., et al.:Am J Obstet Gynecol, 166, 629(1992)
- 42) Roberts, J.M., et al.: Am J Obstet Gynecol, 161, 1200(1989)
- 43) Roberts, J.M. and Redman, C.W.: Lancet, 341, 1447(1993)
- 44) Roberts, J.M.: Lancet, 352(Suppl. IV), 22(1998)
- 45) 寺尾俊彦:日本妊娠中毒症学会雑誌 6, 26(1998)
- 46) Dekker, G.A., et al.: Am J Obstet Gynecol, 173, 1042(1995)
- 47) Zuspan, F.P.: Am J Obstet Gynecol, 131, 591(1978)
- 48) Schobel, H.P., et al.: N Eng J Med, 335, 1480(1996)
- 49) Halim, A., et al.: Thromb Res, 72, 203(1993)
- 50) Khatun, S., et al.: Thromb Haemost, 81, 449(1999)
- 51) Vu, TK., et al.: Nature 353, 674(1991)
- 52) Rabiet, M.J., et al.:Br Med Bull, 50, 936(1994)
- 53) von Dadelszen, P., et al.: Lancet 355, 87(2000)
- 54) Paternoster DM, et al.: Thromb Haemost 91, 283(2004)
- 55) Kobayashi T, et al.: Semin Thromb Haemost 29, 645(2003)

- 56) Maki M, et al.: *Thromb Haemost* 84, 583(2000)
- 57) Sameshima H, et al.: *J Obstet and Gynaecol Res* 34, 34(2008)
- 58) Terao T, et al: *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 15, 25(1989)
- 59) 真木正博、他 : 診療と新薬 33、27 (1996)
- 60) Weiner, C.P., et al.: *Am. J. Obstet. Gynecol* 142, 275(1982)
- 61) Massignon, D., et al.: *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 15, 299(1986)
- 62) Paternoster DM, et al.: *Expert Opin Pharmacother* 5, 2233(2004)
- 63) Sibai BM.: *JAMA* 298, 1566(2007)
- 64) D'Angelo A and Valsecchi L.: *Haematologica reports* 1, 34(2005)