

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本皮膚科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	4位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ボセンタン
	販売名	トラクリア錠 62.5mg
	会社名	アクテリオン
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人には1回 62.5mg を1日2回朝夕食後に4週間経口投与する。5週目からは、1回 125mg を1日2回朝夕食後に投与する。
	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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当す	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 (致命的な疾患) <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) 強皮症の潰瘍は、指の切断に至ったり、半年以上の長期入院や年に	

<p>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。)</p>	<p>2回以上の入院が必要になる症例もあり、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>2つの良質な無作為比較試験などの結果から、欧州のリウマチ学会では、ガイドラインにおいて最高の推奨度がつけられている。世界的にも標準的治療となっており、国内でも有用性が期待できる。本邦の症例の潰瘍が軽症であるとか、本邦にだけ他の有用な潰瘍治療法が存在する訳ではない。このため、欧州などと同様に、国内でも標準的な強皮症の皮膚潰瘍治療薬に位置づけられるべきと考えられる。</p>
<p>備考</p>	

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>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Tracleer 62.5mg tablet (アクテリオン)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td><u>強皮症の皮膚潰瘍の予防</u></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>通常、成人には1回 62.5mg を1日2回朝夕食後に4週間経口投与する。5日目からは、1回 125mg を1日2回朝夕食後に投与する。</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>EU加盟国で承認</td> </tr> <tr> <td>独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Tracleer 62.5mg tablet (アクテリオン)</td> </tr> </tbody> </table>		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)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	Tracleer 62.5mg tablet (アクテリオン)	効能・効果	<u>強皮症の皮膚潰瘍の予防</u>	用法・用量	通常、成人には1回 62.5mg を1日2回朝夕食後に4週間経口投与する。5日目からは、1回 125mg を1日2回朝夕食後に投与する。	備考	EU加盟国で承認	独国	販売名 (企業名)	Tracleer 62.5mg tablet (アクテリオン)
	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)	承認なし																							
	効能・効果																								
	用法・用量																								
	備考																								
英国	販売名 (企業名)	Tracleer 62.5mg tablet (アクテリオン)																							
	効能・効果	<u>強皮症の皮膚潰瘍の予防</u>																							
	用法・用量	通常、成人には1回 62.5mg を1日2回朝夕食後に4週間経口投与する。5日目からは、1回 125mg を1日2回朝夕食後に投与する。																							
	備考	EU加盟国で承認																							
独国	販売名 (企業名)	Tracleer 62.5mg tablet (アクテリオン)																							

		効能・効果	強皮症の皮膚潰瘍の予防	
		用法・用量	通常、成人には1回 62.5mg を1日2回朝夕食後に4週間経口投与する。5週目からは、1回 125mg を1日2回朝夕食後に投与する。	
		備考	EU 加盟国で承認	
	仏国	販売名（企業名）	Tracleer 62.5mg tablet (アクテリオン)	
		効能・効果	強皮症の皮膚潰瘍の予防	
		用法・用量	通常、成人には1回 62.5mg を1日2回朝夕食後に4週間経口投与する。5週目からは、1回 125mg を1日2回朝夕食後に投与する。	
		備考	EU 加盟国で承認	
	加国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	承認なし	
		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。)

米国 英国 独国 仏国 加国 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) Pubmed で “systemic sclerosis ” x “ulcer” で 2011 年 8 月 25 日まで検索して選定。

<海外における臨床試験等>

1) Korn JH, et al. Arthritis Rheum 50:3985-93, 2004

北米と欧州の 17 施設、強皮症 122 症例における 16 週間のランダム化前向き二重盲検試験。ボセンタン投与を受けていた症例は、受けていない症例に比べて指の潰瘍の新生が 53%減少した。

2) Matucci-Cerinic M, et al. Ann Rheum Dis 70:32-38, 2011

北米と欧州の 41 施設、強皮症 188 症例における 24 週間のランダム化二重盲検試験。ボセンタン投与を受けていた症例は、受けていない症例に比べて指の潰瘍の新生が 30%減少し、特に開始時に皮膚潰瘍の多かった症例で有効であった。

<日本における臨床試験等>

1) なし

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

1) なし

(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) 不明

<日本における教科書等>

1) 保険適応がないので、標準的治療としての教科書への記載はない。

(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) EULAR (欧州リウマチ学会)において、推奨度 A

Kowal-Bielecka, O et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009 68(5):620-8. に記載あり。ボセンタンは、2つの質の高いランダム化試験で指の潰瘍の新生を抑制、特に潰瘍の多い症例で抑制したというエビデンスを有する。ボセンタンは、既存の治療が無効な強皮症に伴う多発性の指の潰瘍治療薬として考慮すべきである。推奨度はA~Dのうちの最高であるA（行うよう強く勧められる）である。

1) <日本におけるガイドライン等> 全身性強皮症：診療ガイドライン（2010）において推奨度 B

全身性強皮症診療ガイドライン（全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会）に記載あり。ボセンタンは血管病変に有用か？という質問に対し、皮膚潰瘍新生予防に有用であるが、適応を慎重に考慮する必要があると回答が示されている。推奨度はB（科学的根拠があり、行うよう勧められる）と記載されている。エビデンスから有効と考えられるが、肝障害などの副作用、薬価が高く、本邦では肺動脈性肺高血圧症にしか適応がないことから、適応を慎重に考慮すべきとされている。

(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) 単一施設での観察試験や症例報告で有効だったとの報告が散見される。

Nagai Y, et al. J Dermatol, Epub ahead of print. 6例中5例に有効。3例は肝機能異常出現。

Funauchi M, et al. Rheumatology Int 2009; 29:769. 強皮症などの膠原病に伴う指の潰瘍に対して、8例全例で有効であった。

Taniguchi T, et al. Br J Dermatol, Epub ahead of print. 指以外の皮膚潰瘍

にも強皮症 5 例中 3 例に有効であった。

(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) 海外の良質な 2 つの無作為化比較試験の結果から、ボセンタンの強皮症の皮膚潰瘍に対する予防効果は科学的に実証されている。本邦でも、単一施設での使用で有効とする報告が散見され、同様の有用性が見込まれる。

<要望用法・用量について>

1) 効果の証明されている海外の 2 つの無作為化比較試験と同じ容量を要望する。これは、現在適応のある肺高血圧症に対するのと同じ容量である。

<臨床的位置づけについて>

1) 既存治療としては承認された強皮症の皮膚潰瘍予防薬はなく、本症状の第一選択薬となりうる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 検証試験 (第 III 相試験)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Korn JH, et al. Arthritis Rheum 50:3985-93, 2004
- 2) Matucci-Cerinic M, et al. Ann Rheum Dis 70:32-38, 2011
- 3) Kowal-Bielecka O, et al. Ann Rheum Dis 68:620-628, 2009
- 4) Funachi M, et al. Rheumatol Int 29:769-775, 2009