

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部
薬品事第一次部
議事

1. 開会

2. 審議事項

〔非公開案件〕

- 議題1 医薬品ベリキューボ錠2.5 mg、同錠5 mg及び同錠10 mgの生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定及び毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品アロキシ静注0.75 mg及び同点滴静注バッグ0.75 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 エクリズマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題4 amifampridineを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題5 バルドキソロンメチルを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題6 エンレスト錠50mg、同錠100mg及び同錠200mgの再審査期間延長の可否について

3. 報告事項

- 議題1 医療用医薬品の承認条件について
(アデムパス錠0.5 mg、同錠1.0 mg及び同錠2.5 mg)
- 議題2 医療用医薬品の再審査結果について
(アロキシ静注0.75 mg及び同点滴静注バッグ0.75 mg)
(ベタニス錠25 mg及び同錠50 mg)

4. 閉会

令和3年4月28日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	バリキューボ錠2.5 mg 同 錠5 mg 同 錠10 mg	バイエル薬品(株)	製販 製販	承認 承認	ベルイシグアト	慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。 を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体：劇薬 (指定予定) 製剤：非該当
2	審議	アロキシ静注0.75 mg 同 点滴静注バッグ0.75 mg	大鵬薬品工業(株)	製販 製販	一変 一変	パロノセトロン 塩酸塩	抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)(遅発期を含む)を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品	-	4年	原体：劇薬 (指定済み) 製剤：劇薬 (指定済み)

申請者	販売名	新規／一部変更
バイエル薬品(株)	ベリキューボ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg	新規
一般名	ベルイシグアト	
効能・効果	<p>慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。 (〔効能又は効果に関連する注意〕について、以下の内容を記載予定。)</p> <ul style="list-style-type: none"> 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本薬の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(前治療、左室駆出率、収縮期血圧等)を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。 	
用法・用量	通常、成人にはベルイシグアトとして、1回 2.5 mg を1日1回食後経口投与から開始し、2週間間隔で1回投与量を 5 mg 及び 10 mg に段階的に増量する。 なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	・承認申請(令和2年6月5日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

- 心不全は、心臓に器質的又は機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難、倦怠感及び浮腫があらわれ、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群と定義され、急性心不全が発症した後、代償化され慢性心不全に移行する。
- 対象患者数は年間約 10.2 万人と推定される。
- 治療法について、左室駆出率(以下、「LVEF」)の低下した心不全患者に対しては ACE 阻害薬(忍容性のない場合は ARB)及びβ遮断薬の使用が推奨されている。ループ利尿薬、ACE 阻害薬が既に投与されている NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の患者に対しては、抗アルドステロン薬の使用が推奨されている。

【開発の経緯】

- ベルイシグアト(以下、「本薬」)は、今般、LVEF の低下した慢性心不全患者を対象とした試験成績等に基づき、医薬品製造販売承認申請がなされた。

【作用機序・特徴】

- 本薬は、可溶性グアニル酸シクラーゼ(以下、「sGC」)刺激薬であり、環状グアノシンーリン酸(cGMP)産生を増加させることにより血管を拡張させ、血圧低下作用等の血行動態の改善をもたらす。心負荷を軽減することで、慢性心不全の病態を改善すると考えられている。
- 慢性心不全領域においては新規の作用機序の薬剤となる。

【類薬】〔製剤名(一般名)〕

sGC 刺激薬

- アデムパス錠(リオシグアト)(ただし、承認効能・効果は「外科的治療不適応又は外科的治

療後に残存・再発した慢性血栓栓性肺高血圧症」、「肺動脈性肺高血圧症」)

【海外の開発状況】

- 2021年3月時点において、慢性心不全に関連する効能・効果で米国において承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
大鵬薬品工業 (株)	アロキシ静注 0.75 mg、同点滴静注バッグ 0.75 mg	一部変更
一般名	パロノセトロン塩酸塩	
効能・効果	抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む） (変更なし)	
用法・用量	通常、成人にはパロノセトロンとして 0.75 mg を 1 日 1 回静注又は点滴静注する。 ただし、18 歳以下の患者には、通常、パロノセトロンとして 20 µg/kg を 1 日 1 回静注又は点滴静注することとし、投与量の上限は 1.5 mg とする。 (取消線部削除、下線部追加)	
申請区分	医療用医薬品（6）新用量医薬品	
再審査期間	4 年	
審査等経過	・承認申請（令和 2 年 6 月 15 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

- がん化学療法誘発性悪心・嘔吐（CINV）は抗悪性腫瘍剤の種類等により発現頻度が異なり、また、発現時期により、急性 CINV、遅発性 CINV 及び予期性 CINV に分類される。特に、遅発期に発現する CINV は、外来で化学療法を受ける患者や退院後の患者にも発現する場合があります。しばしば CINV 治療のための来院を余儀なくされるケースがあるとの問題点が挙げられている。
- CINV の主な発現機序は、抗悪性腫瘍剤投与により消化管粘膜の腸クロマフィン細胞からセロトニン（5-HT）が分泌され、消化管の 5-HT₃ 受容体を介して求心性の迷走神経から直接又は化学受容器引金帯（CTZ）を経て嘔吐中枢に伝達される経路、又は抗悪性腫瘍剤投与により CTZ が直接刺激され、その刺激が 5-HT₃ 受容体を介して嘔吐中枢に伝達される経路が関与している。
- 小児がんの年間罹患患者数は約 2,000～2,500 人とされている。

【開発の経緯】

- 本剤は、成人に対して「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）」の効能・効果で 2010 年 1 月にバイアル製剤が、2012 年 8 月にバッグ製剤がそれぞれ承認されている。
- 申請者は、小児悪性腫瘍患者を対象とした国内臨床試験において、小児の CINV に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

【作用機序・特徴】

- 本剤の有効成分であるパロノセトロン塩酸塩は、5-HT₃ 受容体拮抗薬である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

小児適応を有する 5-HT₃ 受容体拮抗薬

- オンダンセトロン注射液（オンダンセトロン塩酸塩水和物）
- カイトリル注（グラニセトロン塩酸塩）

【海外の開発状況】

- 海外において本剤は、2020年7月現在、成人のCINVに係る効能・効果では80以上の国又は地域で、小児のCINVに係る効能・効果では50以上の国又は地域で承認されている。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	エクリズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	アレクシオンファーマ合同会社
予定される効能・効果	ギラン・バレー症候群
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> • ギラン・バレー症候群（以下「GBS」という。）多くの場合先行感染後に免疫介在性の多発ニューロパチーを来す急性疾患。 • 根治治療がなく、神経学的な後遺障害を残す例は約 20%。 • 後遺症は不可逆的であり、約 5%は致死的状态に重篤化するとの報告。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> • 本邦における年間発生率は 1993～1998 年の厚生省免疫性神経疾患調査研究班の全国調査では人口 10 万人あたり 1.15 人であった。 <p>以上より、5 万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> • GBS に対する標準治療は血漿交換と経静脈的免疫グロブリン療法であるが、急性期にこれらの治療を行った場合であっても、人工呼吸器の装着を必要とする患者は 16.4～23.1%、合併症により死に至る患者は 4.1～6.3%である。また、回復には数カ月～数年を要し、発症後 1 年で独歩不能な患者は 13.7～16.7%であり、予後の更なる改善のために新たな治療方法が求められている。 • 本邦で GBS を適応症として承認を有する薬剤は副腎皮質ステロイド薬及び経静脈的免疫グロブリンであるが、効果不十分な場合がある。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<p>現在、本邦の GBS 患者を対象とした本剤の安全性及び有効性を評価するプラセボ対照第Ⅲ相試験を実施中である。</p> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	amifampridine
申 請 者	Catalyst Pharmaceuticals, Inc.
予定される効能・効果	ランバート・イートン筋無力症候群による筋力低下の改善
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> ランバート・イートン筋無力症候群（以下「LEMS」という。）は極めてまれで重度な衰弱性の神経筋障害であり、肩甲帯よりも通常股関節部の近位筋力低下、易疲労感、筋肉痛及び自律神経機能障害等が認められる。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 医療上、特に必要性が高いこと。 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> 難治性疾患等政策研究事業の「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」に基づく、全ての LEMS 患者に適切な診断が行われたと仮定した場合、2017 年の LEMS の推定受療患者数は 348 人で、有病率は人口 10 万人あたり 0.27 人であった。 <p>以上より、5 万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> 本邦では、LEMS の効能・効果で承認されている医薬品は存在しない。 病因により、化学療法、マルチキナーゼ阻害薬による抗腫瘍治療、免疫抑制剤による免疫学的治療等が行われているが、リスク・ベネフィットの観点から課題がある。 本剤は、第 4 回医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する精神・神経専門作業班の検討結果において、本基準に該当すると評価されている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> 今後、国内臨床試験を実施する予定。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	バルドキソロンメチル
申 請 者	協和キリン株式会社
予定される効能・効果	アルポート症候群における腎機能の改善
疾 病 の 概 要	アルポート症候群（以下、「AS」という。）は IV 型コラーゲン α 3 鎖、 α 4 鎖、 α 5 鎖のいずれかの遺伝子変異に起因する腎症とされ、変異遺伝子の遺伝様式により、X 染色体連鎖型 AS (XLAS)、常染色体劣性型 AS (ARAS) 及び常染色体優性型 AS (ADAS) の 3 種類に分類される。AS 患者では思春期以降に徐々に腎機能が低下し、最終的に末期腎不全に至ることが多く、男性 XLAS 患者では 10 代後半から 30 代、ARAS では性別にかかわらず 10～20 代と、他の腎疾患と比較して若年で末期腎不全へと進行する。
○希少疾病用医薬品の指定条件	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ AS は指定難病である。 ・ 厚生労働省による「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究」班の平成 24～25 年度研究により、本邦における AS の受診患者数は、約 1,200 例と推計されている。 <p>以上より、5 万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦において AS に関連する効能・効果を有する既承認医薬品は無く、対症療法として、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の投与が行われている。 ・ 本剤は、抗酸化・抗炎症性タンパクの発現を誘導する Nrf2 を活性化させる作用を有する低分子化合物であり、複数の腎疾患及び腎障害モデル動物において、腎保護作用を示したことから、AS 患者に対する有効性が期待される。 ・ AS 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CARDINAL 試験) が実施中である。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 申請者は、CARDINAL 試験等の成績を踏まえ、本邦において承認申請予定である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

品目の概要

申請者名	品 目 名
ノバルティスファーマ株式会社	エンレスト錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg
成分・分量	1 錠中にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物をサクビトリルバルサルタンとして 50 mg、100 mg 又は 200 mg 含有
効能・効果	慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
用法・用量	通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200 mg まで増量する。1 回投与量は 50 mg、100 mg 又は 200 mg とし、いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。
初回承認日	令和 2 年 6 月 29 日
再審査期間	8 年間
再審査延長案	慢性心不全に関する承認から 10 年間（令和 12 年 6 月 28 日まで）： 当初から 2 年間の延長
根拠	小児に対する適応拡大を目指して開発するため、小児に対する有効性、安全性及び忍容性を検討する治験を計画している。

令和3年4月28日 医薬品第一部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件(今回対象となるもの)	承認年月日	審査結果
1	アデムバス錠 0.5mg、同錠 1.0mg、同錠2.5mg	バイエル薬品株式会社	リオシグアト	外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧肺動脈性肺高血圧症	用量調節期 通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0 mg 1日3 回経口投与から開始する。 2 週間継続して収縮期血圧が95mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95 mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1 回用量を0.5 mg ずつ減量する。 用量維持期 用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5 mg ずつ減量する。	<外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症> > 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	平成26年1月17日	機構は、提出された資料から、本剤の効能又は効果「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」に係る承認条件である使用成績調査が実施され、患者背景、安全性及び有効性に関する情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることが確認されたことから、左記の承認条件は対応されたものと判断した。

令和3年4月28日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	① アロキシ静注0.75 mg ② アロキシ点滴静注バッグ0.75 mg	大鵬薬品工業株式会社	パロノセトロン塩酸塩	抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）	① 平成22年1月20日 ② 平成24年8月16日（剤形追加及び用法・用量の変更※1）	① 10年 ② ①の残余期間（平成24年8月16日～令和2年1月19日）	カテゴリー1	—
2	①ベタニス錠25 mg ②ベタニス錠50 mg	アステラス製薬株式会社	ミラベグロン	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	平成23年7月1日	8年	カテゴリー1	—