

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部
薬品事第一次部会第

1. 開会

2. 審議事項

〔非公開案件〕

- 議題1 医薬品メプセヴィ点滴静注液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 医薬品レイボー錠50 mg及び同錠100 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3 医薬品ジャディアンス錠10 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4 医薬品エフィエント錠2.5 mg及び同錠3.75 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5 Pegvaliase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

3. 報告事項

- 議題1 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて
(乾燥スルホ化人免疫グロブリン)
- 議題2 医療用医薬品の再審査結果について
(ドボベツ軟膏及びドボベツゲル)
(イーケプラ錠250 mg、同錠500 mg及び同ドライシロップ50%)
(イーケプラ点滴静注500 mg)
(プロピック軟膏0.03%小児用)
(スイニー錠100 mg)
(イニシンク配合錠)

4. 閉会

令和3年11月5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	メプセヴィ点滴静注液10 mg	アマカス・セラピューティクス(株)	製販	承認	ベストロニダーゼアルファ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症VII型を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
2	審議	レイボー錠50 mg 同 錠100 mg	日本イーライリリー(株)	製販	承認	ラスミジタンコハク酸塩	片頭痛を効能・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:劇薬(指定予定)
3	審議	ジャディアンス錠10 mg	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	製販	一変	エンバグリフロジン	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・効果とする新効能・新用量医薬品	-	4年	原体:非該当 製剤:非該当
4	審議	エフィエント錠2.5 mg 同 錠3.75 mg	第一三共(株)	製販	一変	プラスグレル塩酸塩	虚血性脳血管障害(大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う)後の再発抑制(脳梗塞発症リスクが高い場合に限る)を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	-	4年	原体:非該当 製剤:非該当

申請者	販売名	新規／一部変更
アミカス・セラ ピューティクス (株)	メブセヴィ点滴静注液 10 mg	新規
一般名	ベストロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)	
効能・効果	ムコ多糖症 VII 型	
用法・用量	通常、ベストロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 4 mg を隔週点滴静注する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10 年	
審査等経過	承認申請 (令和 2 年 3 月 26 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品 (令和 2 年 3 月 17 日付け薬生薬審発 0317 第 1 号) 未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目	

概 要

【対象疾患】

- ・ ムコ多糖症 VII 型 (以下、「MPS VII」)
- ・ MPS VII は、細胞内に取り込まれたグリコサミノグリカン (GAG) の代謝を担うリソソーム酵素である β -グルクロニダーゼの活性低下に起因し、GAG に含まれるデルマトン硫酸 (DS)、コンドロイチン硫酸 (CS) 及びヘパラン硫酸 (HS) がリソソーム内に過剰蓄積することが原因とされる常染色体劣性遺伝性疾患である。
- ・ MPS VII では、症状は多臓器に及び、その臨床所見、重症度及び疾患進行は多様であるが、主な臨床所見として、特異顔貌、肺障害、心血管合併症、肝脾腫、関節拘縮、低身長、認知障害、多発性異骨症を含む骨格疾患等がある。多くの MPS VII 患者は、心血管系又は呼吸器系の合併症により 10 代又は若年期に死亡に至るが、胎児水腫のために生後 1 年以内の早期に死亡することもある (J Med Genet. 2016; 53: 403-18)。
- ・ MPS VII に対する治療薬は本邦では承認されていない。
- ・ MPS VII は国内外ともに極めて稀な疾患であり、推定有病率は 100 万人当たり 1 人と報告されており (Orphanet Report Series; 2019: p48)、本邦では現時点で 5 例が確認されている。

【開発の経緯】

- ・ 本剤は、遺伝子組換えヒト β -グルクロニダーゼ (hGUS) であるベストロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を有効成分とする注射剤である。
- ・ 今般、申請者は、医師主導治験 (SDG001 試験) 等の結果により本剤の MPS VII に対する有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

【作用機序・特徴】

- ・ 本薬は、遺伝子組換え hGUS であり、マンノース-6-リン酸 (M6P) 受容体を介して細胞内に取り込まれた後、リソソーム内において β -グルクロニダーゼ活性を示すことが期待される酵素補充療法薬である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- ・ MPS VII を効能・効果とする既承認の医薬品は存在しない。

【海外の開発状況】

- ・ 2021 年 8 月現在、欧米を含む 35 の国又は地域で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
日本イーライリリー（株）	レイボー錠 50 mg、同錠 100 mg	新規
一般名	ラスミジタンコハク酸塩	
効能・効果	片頭痛	
用法・用量	通常、成人にはラスミジタンとして1回100 mgを片頭痛発作時に経口投与する。ただし、患者の状態に応じて50 mg又は200 mgを投与することができる。頭痛の消失後に再発した片頭痛発作に対し、本剤を再投与することができるが、24時間以内の総投与量は200 mg以内とすること。	
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11月9日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概 要

【対象疾患】

- ・片頭痛は、片側性で拍動性の中等度から重度の頭痛発作が繰返し生じ、発作は4～72時間持続する特徴を有する一次性頭痛であり、頭痛に加えて、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏等を伴うことも多く、日常動作で頭痛が増悪するため日常生活や社会活動に大きな支障をきたす疾患である。
- ・片頭痛治療は、発作を速やかに消失させる急性期治療と発作の発症を抑制する予防療法に大別される。急性期治療薬としてアセトアミノフェン、NSAIDs、トリプタン系薬剤等があり、片頭痛の重症度に応じた治療が推奨されている。また、トリプタン系薬剤等による急性期治療で頭痛発作が軽減しない患者、又は痛みは改善するが頻回の頭痛発作のために日常生活に支障をきたす患者は、予防療法の適応となる。

【開発の経緯】

- ・ラスミジタンコハク酸塩（以下、「本薬」）は、2019年に米国で「前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療」の効能又は効果で承認された。
- ・本邦においては、2019年から日本イーライリリー株式会社により本薬の臨床開発が開始され、今般、国内外の臨床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】

- ・本薬は初の5-HT_{1F}受容体選択的作動薬であり、中枢及び末梢の三叉神経系神経細胞に発現する5-HT_{1F}受容体に結合することにより、血管を収縮させずに、三叉神経からの神経伝達物質（CGRP）の放出を抑制することで片頭痛の症状を軽減する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

5-HT_{1B/1D}受容体作動作用を有する薬剤

- ・アマージ錠（ナラトリプタン塩酸塩）、イミグラン錠（スマトリプタンコハク酸塩）等

【海外の開発状況】

- ・ 2021年7月現在、「片頭痛」に係る効能・効果で米国を含む3カ国で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	ジャディアンス錠 10 mg	一部変更
一般名	エンパグリフロジン	
効能・効果	2型糖尿病 <u>慢性心不全</u> (下線部追加) (「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。」に変更予定)	
用法・用量	<u><2型糖尿病></u> 通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25 mg1 日 1 回に増量することができる。 <u><慢性心不全></u> 通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。 (下線部追加)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (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 11 月 27 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 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阻害薬又はARB及びβ遮断薬、これらにMRAを追加した基本治療薬が推奨されている。効果不十分な場合には、ACE阻害薬又はARBからサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物への切替え、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物の初期導入の考慮、さらに、糖尿病の有無に関わらずSGLT2阻害薬の導入の考慮、利尿薬の臓器うっ血に応じた用量調整、基本治療薬による治療を行っても症候性で、洞調律かつ75拍/分以上の心拍数の場合、イブブラジン塩酸塩の導入の考慮等が推奨されている。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> エンパグリフロジン (以下、「本薬」) は、本邦では 2014 年 12 月に「2 型糖尿病」の効能・効果で承認されている。 今般、国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づき、医薬品製造販売承認申請一部変更承認申請がなさ

れた。

【作用機序・特徴】

- ・ 本薬の心不全進展抑制に関与する作用機序は明らかではないが、申請者の説明によると、体液量調節を介した血行動態に対する作用等（浸透圧利尿等による前負荷軽減等）、血糖降下作用とは別の本薬の作用が心不全の改善に寄与する可能性が示唆されている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

SGLT2 阻害薬

フォシーガ錠（ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物）（ただし、承認効能・効果は「2型糖尿病」、「1型糖尿病」、「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。」）

【海外の開発状況】

- ・ 慢性心不全に係る効能・効果について、欧州では2021年6月、米国では2021年8月時点で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
第一三共（株）	エフィエント錠 2.5 mg、同錠 3.75 mg	一部変更
一般名	プラスグレル塩酸塩	
効能・効果	<p>経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞 虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>	
用法・用量	<p><経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患> 通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75 mg を経口投与する。</p> <p><虚血性脳血管障害患者（アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）での再発抑制> 通常、成人には、プラスグレルとして 3.75 mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>	
申請区分	1-（4）新効能医薬品、1-（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 12 月 15 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概 要

【対象疾患】

- 虚血性脳血管障害（脳梗塞及び一過性脳虚血発作（以下、「TIA」））は、主に血栓による血管の閉塞を成因として発生する。発生原因等により、心原性と非心原性に大別され、そのうち非心原性脳梗塞は、動脈のアテローム病変の破綻による血小板の活性化等を原因とする血小板由来の血栓が主な原因であり、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、病因不明の脳梗塞等に分類される。
- 非心原性脳梗塞の再発抑制には抗血小板薬（アスピリン、クロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」）、シロスタゾール）の投与が強く勧められている。
- 新規脳梗塞患者は年間 22.2 万人であり（脳卒中後の管理と再発・重症化予防 第 1 版. 日本医事新報社; 2019. p2、脳卒中データバンク 2021 第 1 版. 中山書店; 2021. p21）、このうち脳梗塞発症のリスク因子を 1 つ以上有するアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者は 12.7 万人と想定される（脳卒中データバンク 2021 第 1 版. 中山書店; 2021. p21）。

【開発の経緯】

- プラスグレル塩酸塩（以下、「本薬」）は、本邦では 2014 年 3 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」の効能・効果で承認された。

・本邦では 2006 年より第一三共株式会社により本薬の虚血性脳血管障害を対象とした臨床開発が開始され、今般、国内臨床試験の成績を根拠として承認申請がなされた。

【作用機序・特徴】

・本薬はチエノピリジン骨格を有する経口の ADP 受容体拮抗薬であり、活性代謝物に変換された後、血小板膜上の ADP 受容体 P2Y₁₂ を選択的かつ非可逆的に阻害し、血小板凝集を抑制する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

虚血性脳血管障害に係る効能・効果を有する抗血小板薬

（作用機序が同じ抗血小板薬）

・プラビックス等（クロピドグレル）、パナルジン等（チクロピジン塩酸塩）

（作用機序が異なる抗血小板薬）

・バイアスピリン等（アスピリン）、プレタール等（シロスタゾール）

【海外の開発状況】

・海外では、米国 Eli Lilly 社と第一三共株式会社によって共同開発が行われ、2009 年 2 月に欧州で「PCI 施行予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞及び ST 上昇心筋梗塞）患者におけるアテローム血栓性イベントの予防」、2009 年 7 月に米国で「PCI 施行予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞及び ST 上昇心筋梗塞）患者における血栓性心血管系イベント（ステント血栓症を含む）の抑制」の効能・効果で承認されている。なお、承認用量は、海外（初回負荷用量 60 mg、維持用量 10 mg）と国内（初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 mg）で異なる。

・海外では、急性冠症候群に係る承認審査の結果、脳卒中又は TIA の既往歴のある患者は禁忌とされたこと等から、虚血性脳血管障害を対象とした臨床開発は行われておらず、2021 年 7 月現在、虚血性脳血管障害に関連する効能・効果で承認されている国又は地域はない。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	Pegvaliase
申 請 者	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
予定される効能・効果	フェニルケトン尿症
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> • フェニルケトン尿症（PKU）はフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）をコードする遺伝子の突然変異が原因でアミノ酸のフェニルアラニン（Phe）を体内で分解できない遺伝性疾患で、日本において指定難病とされている • PKUの病態生理としては、Phe 濃度の上昇が脳細胞に直接毒性を及ぼしてタンパク質合成を阻害することで、 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 髄鞘を構成するタンパク質の正常な形態に影響を与える ➢ 大脳皮質における樹状突起やシナプスの発達を停止・遅延させるなどが報告され、PKU 及び血中 Phe 濃度上昇の最も重度な臨床転帰は小児での精神遅滞である。
<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"> • フェニルケトン尿症（PKU）は指定難病である。
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> • 現在、PKU 患者に対する主要治療選択肢は Phe 制限医学的栄養療法（MNT）である。 • MNT を厳密に守れば、血中 Phe 濃度を下げることができ、血中 Phe 濃度が高いことによって生じる重症の神経障害を予防し得る。 • しかしながら、天然タンパク質の生涯にわたる制限や MNT 遵守は負担が大きく、患者のほとんどが厳密には遵守できていない。 • また、PKU に係る治療薬として、Phe 水酸化酵素の補因子であるサプロプテリン塩酸塩が唯一承認されているものの、PAH 活性がない患者（PAH 無発現等）では、サプロプテリンによるベネフィットを期待することができない。 • 本剤は、米国で 2018 年 5 月 24 日、EU で 2019 年 5 月 6 日に承認されている。 • 18 歳以上の日本人 PKU 患者を対象とした非盲検多施設共同第 III 相試験を実施中である。 <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"> • 今後、上記の臨床試験を基に承認申請される予定である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第一部会】

	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(26薬)第328号	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	顕微鏡的多発血管炎における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）	①帝人ファーマ株式会社 ②KMバイオロジクス株式会社	①平成26年2月26日 ②平成30年7月2日

令和3年11月5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ドボベツ軟膏 ②ドボベツゲル	レオファーマ株式会社	カルシボトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	尋常性乾癬	① 平成26年7月4日 ② 平成30年2月16日	① 6年 ② ①の残余期間（平成30年2月16日～令和2年7月3日）	カテゴリー1	—
2	① イーケブラ錠250mg ② イーケブラ錠500mg ③ イーケブラドライシロップ50%	ユーシービージャパン株式会社	レベチラセタム	○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	1. 平成22年7月23日（①②：抗てんかん薬との併用療法に係る承認） 2. 平成25年5月31日（①②：小児用量の追加に係る一部変更承認） 3. 平成25年6月28日（③：ドライシロップの剤型追加承認） 4. 平成27年2月20日（①②③：単剤投与の効能追加に係る一部変更承認） 5. 平成28年2月29日（①②③：強直間代発作に対する併用療法の効能追加に係る一部変更承認）	1. 10年 2. 1.の残余期間（平成25年5月31日～令和2年7月22日） 3. 1.の残余期間（平成25年6月28日～令和2年7月22日） 4. 1.の残余期間（平成27年2月20日～令和2年7月22日） 5. 1.の残余期間（平成28年2月29日～令和2年7月22日）	カテゴリー1	—
3	イーケブラ点滴静注500mg	ユーシービージャパン株式会社	レベチラセタム	一次的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	1. 平成26年7月4日（抗てんかん薬との併用療法に係る承認） 2. 平成27年2月20日（単剤投与の効能追加に係る一部変更承認） 3. 平成28年2月29日（強直間代発作に対する併用療法の効能追加に係る一部変更承認）	1. 6年 2. 1.の残余期間（平成27年2月20日～令和2年7月3日） 3. 1.の残余期間（平成28年2月29日～令和2年7月3日）	カテゴリー1	—
4	プロトピック軟膏0.03%小児用	マルホ株式会社	タクロリムス水和物	アトピー性皮膚炎	平成15年7月17日	10年	カテゴリー1	—
5	スイニー錠100mg	株式会社 三和化学研究所	アナグリプチン	2型糖尿病	1. 平成24年9月28日 2. 平成27年12月21日（効能・効果の変更）	1. 8年 2. 1.の残余期間（平成27年12月21日～令和2年9月27日）	カテゴリー1	—
6	イニシク配合錠	武田薬品工業株式会社	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。	平成28年9月28日	4年	カテゴリー1	—