

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
に関する専門作業班（WG）の評価

＜循環器 WG＞

目 次

＜循環器器官用薬分野＞	小児分野
【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】	との関係
本邦における適応外薬	
クロピドグレル（要望番号；112.2）……………	1
プロプラノロール塩酸塩（要望番号；274.1）……………	5 ○
＜生殖器官用薬分野＞	
【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】	
本邦における適応外薬	
メトホルミン塩酸塩（要望番号；310）……………	9
＜体内診断用薬分野＞	
【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】	
本邦における未承認薬	
Ioflupane I123 Injection（要望番号；12.2）……………	13

注) 「小児分野との関係」列の「○」について

要望内容に、小児に関連する内容が含まれるが、成人と小児に共通する疾患等であることから、各疾患分野のWGが主に担当する品目

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本心血管インターベンション治療学会		112.2
2)	要望された医薬品	一般名	クロピドグレル硫酸塩
		販売名	プラビックス錠 25mg 他
		会社名	サノフィ・アベンティス株式会社
3)	要望内容	効能・効果	以下のアテローム血栓症イベントの抑制 末梢動脈疾患の効能追加
		用法・用量	(米国添付文書より) 1日推奨用量は75mg、1日1回である。
		要望の分類 (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 (剤形追加も含む) [特記事項]
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 PCI施行後のステント血栓症発症は患者の予後に重大な影響を与える。また PAD 患者の 2 次イベントは心筋梗塞・脳梗塞が起こる場合が多く、非常に重篤である。これらのイベント予防薬としてクロピドグレルの価値は高い。</p> <p>2. 医療上の有用性 現在適応のあるチクロピジン塩酸塩には重篤な有害事象が発生する恐れがあり、警告も付与されている薬剤である。クロピドグレルは欧米においてその有害事象の減少が認められ、安全性の高い代替療法として現在標準治療薬の地位を占めている。本剤の適応追加は医療上の有用性が極めて高いと考えられる。</p>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国
		[特記事項]

7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>末梢動脈疾患の効能追加</p> <p>a) 適応疾患の重篤性</p> <p>末梢動脈疾患は下肢の動脈硬化症における血栓形成により血流の減少または閉塞をきたし、最悪の場合には下肢の切断を余儀なくされる疾患である。一方で、末梢動脈疾患は全身のアテローム血栓症であり、下肢虚血のみならず、脳血管疾患や冠動脈疾患をはじめとする全身の血管障害を高頻度に合併するため、末梢病変の血行再建だけでは生命予後は改善しない。アテローム血栓症患者および高リスク患者を対象とした国際前向き観察研究 REACH Registry での日本人末梢動脈疾患患者における 1 年間および 2 年間の血管性イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発現率はむしろ冠動脈疾患患者より高く、脳血管障害患者と同程度であった。虚血性イベントによる入院も含めた血管性イベント発現率は 2 年間で 23.1%であり、冠動脈疾患患者や脳血管障害患者よりはるかに高かった。また、末梢動脈疾患患者の死亡率は非末梢動脈疾患患者の 2~3 倍高く、さらに冠動脈疾患や脳卒中による死亡に限定すると、死亡率は 5~6 倍に上昇するとされている。</p> <p>以上のように、末梢動脈疾患は重篤で致命的である血管性イベントのハイリスク患者である。</p> <p>b) 医療上の有用性</p> <p>末梢動脈疾患を含むアテローム血栓症を対象とした海外大規模臨床試験 CAPRIE のサブ解析の結果、末梢動脈疾患患者における血管性イベントの年間発現率は、クロピドグレル群 3.71%、アスピリン群 4.86%であり、クロピドグレル投与により有意に減少した (p=0.003)。以上の状況を踏まえ、末梢動脈疾患患者の管理に関する国際的（日本を含む）ガイドライン TASC II では、クロピドグレルはアスピリンと並んで末梢動脈疾患に対する標準的治療法として位置づけられている。なお、上記ガイドラインでは、全ての症候性末梢動脈疾患患者に対して心血管合併症および死亡率のリスクを減少させるため、抗血小板薬を長期投与すべきと勧告しているが、本邦で</p>
----	-------------------------------	--

		は、末梢動脈疾患の適応を有する薬剤は多数存在するものの、それらは全て潰瘍、疼痛および冷感の改善を適応としており、いわゆる症状の改善を目的としたものである。アスピリンを含めて末梢動脈疾患患者における血管性イベントの抑制の適応を有する薬剤はない。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <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 〔特記事項〕
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <input 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 checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本小児循環器学会		274.1
2)	要望された医薬品	一般名	プロプラノロール塩酸塩
		販売名	インデラル錠 10mg、インデラル錠 20mg
		会社名	大日本住友製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	小児に関わる不整脈（期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防)
		用法・用量	不整脈：0.25-0.5mg/kg を 1日 3-4 回投与する。 (英国の製品名：Syprol の添付文書より)
		要望の分類 (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 (剤形追加も含む) [特記事項]
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 不整脈、特に心室頻拍発作は致命的となりうるため重篤性の高い疾患と考えられる。また、心房細動や洞性頻脈、心室性期外収縮については、重篤な疾患には該当しないものの、日常生活への影響がきわめて高い疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性 心室頻拍のように致命的となる不整脈を治療すること、さらに頻拍発作の予防を行なうことは医療上の有用性はきわめて高いと考えられる。 なお、本剤は不整脈治療に対し欧米において標準的療法に位置づけられている。</p>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企業 側の意見	<小児/不整脈> 発作性頻脈、頻拍性心房細動等による心不全の誘発あるいは頻脈性不整脈に伴う胸部症状のため、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当する。「医療上の有用性」は外国の教科書に記載されており、英国においては承認されていることから、「ウ 欧米において標準療法に位置づけられている」に該当する。
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕
10)	企業の開発 の意思 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する WG の評価	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" 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 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 〔特記事項〕
-----	---	--

	<p>(該当するものにチェックする)</p>	<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</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 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本内分泌学会		310
2)	要望された医薬品	一般名	メトホルミン塩酸塩
		販売名	① メトグルコ錠 250mg ② グリコラン錠 250mg
		会社名	① 大日本住友製薬 ② 日本新薬
3)	要望内容	効能・効果	多のう胞性卵巣症候群女性における排卵誘発補助
		用法・用量	経口投与、750 mg/day (国内)、海外では 1500 – 2250 mg/day 多のう胞性卵巣症候群女性における排卵誘発補助
		要望の分類 (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 (剤形追加も含む) [特記事項]
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>多のう胞性卵巣症候群は全女性の 3-5%で、また不妊症女性の 10-15%で認められる。本症候群は、クロミフェン単独では排卵に至らないあるいは妊娠に至らないケースも多く、ゴナドトロピン療法へと進むことも多い。ゴナドトロピン療法では、卵巣過剰刺激症候群を併発しやすく、生命に危機がおよぶ可能性も危惧されている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>本症候群ではその排卵障害の病態にインスリン抵抗性が関与していることが知られており、その改善薬であるメトホルミンは、副作用も少なくクロミフェンとの併用により明らかな排卵誘発効果をもたらすことが知られている。</p>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企業 側の意見	<p>PCOS は排卵障害による不妊症の一種であることから、</p> <p>1. 適応疾病の重篤性 「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」「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」「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」のいずれにも該当しないと考える。</p> <p>日本産科婦人科学会の報告では PCOS に対する薬剤による排卵誘発法は、第一選択薬としてクロミフェン療法が推奨されており、既存治療が存在する。また、国内外でインスリン抵抗性を認める PCOS 患者へのメトホルミン単独又は他剤併用療法の有用性の症例報告はあるものの、海外での比較試験では第一選択薬とされているクロミフェンと有効性に差は認められておらず、また、国内外ガイドラインではメトホルミンの使用は限定的であり推奨されない、とされている。</p> <p>2. 医療上の有用性 「ア 既存の療法が国内にない」「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」「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」のいずれにも該当しないと考える。</p>
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕
10)	企業の開発 の意思 (該当するも のにチェック する)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)

	する)	<p>本剤の PCOS に対する使用は、英国で公的保険の適応が確認されたが、米、英、仏、独で承認されておらず、また、(2) 医療上の有用性の「ア 既存の療法が国内にない」「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」「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」のいずれにも該当しないと考えられ、現時点で、医療上の必要性が高いとは判断できない。</p> <p>当該適応については、公知申請にも該当せず、臨床試験の実施も困難であり、開発は困難と考える。</p>
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</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 checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</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いる</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p>
13)	備 考	<p>循環器 WG は、本要望について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における開発要請対象には該当しなかったが、国内外の報告に基づいて国内でも適応外使用が広がっていることを考慮すると、適正使用の観点から、有効性、安全性及び適切な用法・用量の検討が必要な品目であると考えます。</p>

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	一般社団法人 日本核医学会 社団法人 日本医学放射線学会		12.2
2)	要望された 医薬品	一般名	Ioflupane I 123 Injection
		販売名	DaTSCAN
		会社名	日本メジフィジックス株式会社
3)	要望内容	効能・効果	レビー小体型認知症と推定される病態とアルツハイマー型認知症の識別診断。
		用法・用量	111~185MBq (3~5mCi) を投与し、投与3~6時間後に SPECT 画像検査を開始する。
		要望の分類 (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 (剤形追加も含む) 〔特記事項〕
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p><一般社団法人 日本核医学会> <社団法人 日本医学放射線学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 レビー小体型認知症に関して レビー小体型認知症は、日本ではアルツハイマー型認知症、血管性認知症とともに三大認知症と呼ばれ、日本では高齢者の認知症の約20%を占めると言われている。本疾患は臨床症状に基づいて診断されており、しばしばアルツハイマー型認知症などと誤診され、適切な治療を受けずにいることが少なくない。認知症がまだ目立たないうちに精神症状やパーキンソン症状を治療することが良好な予後につながるとされ、早期発見・早期治療が重要である。しかし中核症状としての認知機能の動揺はせん妄との区別が難しいことがあるし、中核症状の1つであるパーキンソニズムは DLB に必須ではなくほとんどみられない場合もある。</p> <p>2. 医療上の有用性 DaTSCAN は臨床診断を補助する。 - 臨床的な解釈を補助または反証する。 - ドーパミン欠損をより早期に、より正確に検出する。</p>	

		<p>- 不適切な治療を避ける。</p> <p>DaTSCAN はドーパミン欠損の客観的なマーカーとなる。</p> <p>- 症状を呈する患者のニューロンの過度の欠損を視覚的に評価できる。</p> <p>脳の少なくとも一方において、パーキンソン症候群の患者では >60%の欠損、レビー小体型認知症の患者では >30%の欠損を評価できる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>本剤の適応疾患 (PD 及び DLB) の重篤性について</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD は難治性疾患克服研究事業の対象疾患として難病に指定されている慢性進行性の神経変性疾患である。病気の進行に伴い、運動機能障害が重症化し日常生活にも影響を及ぼす。 • DLB は認知症の中で AD との鑑別診断が重要な進行性の神経変性疾患である。病期の進行に伴い、幻視等の精神症状やパーキンソンニズム等が出現し、日常生活にも影響を及ぼす。また、重症化により介護者の負担も増大する。
----	-------------------------------	---

		<p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、既存の画像診断法では得られない「線条体ドパミン作動性ニューロンの変性」に関する情報を提供しうる。 ・したがって本剤は、「線条体ドパミン作動性ニューロンの 変性」を伴う神経変性疾患（PD, DLB 等）と当該変性を伴わない疾患（ET, AD 等）を早期に鑑別する補助診断として極めて有用であり、海外の診断ガイドラインにも記載されている。 ・本剤の提供する画像という客観的な情報は、典型的な臨床症状が出揃わない、臨床診断が未確定な患者に対して、現在行われている「経過観察」や「薬剤反応性の確認」を避けること、より早期に適切な治療及び患者マネジメントを開始することに繋がる。 <p>以上の点から、本剤は医療上の必要性に係る判断基準の（1）及び（2）の両方に該当する.したがって、医療上の必要性が高い医薬品であると考ええる.</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項]
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input checked="" 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 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 [特記事項]
-----	---	--

		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</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 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p>
13)	備 考	