

「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 との関係 |
|------------------------------|--------------|
| 【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】 | |
| 本邦における適応外薬 | |
| クロピドグレル（要望番号；112.3）…………… | 1 |
| プロプラノロール塩酸塩（要望番号；274.2）…………… | 5 ○ |

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 | | 112.3 |
| 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 経皮的冠動脈インターベンション（PCI）が適用される ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）の効能追加 |
| | | 用法・用量 | （米国添付文書より） 1. 最近発症した心筋梗塞症、最近発症した脳卒中もしくは末梢動脈疾患 1日推奨用量は 75mg、1日1回である。 2. 急性冠症候群 非ST上昇急性冠症候群（不安定狭心症/非Q波心筋梗塞）患者には、PLAVIX300mgをローディングドーズとして初回単回投与し、その後75mgを1日1回継続投与する。アスピリン（75mg～325mg/日、1日1回）をPLAVIXと併用して投与開始・継続する。 <u>ST上昇型心筋梗塞患者にはPLAVIX75mgをアスピリンと併用して、血栓溶解剤とは併用あるいは併用せずに1日1回投与する。PLAVIXは投与開始時にローディングドーズを行ってもよい（CLARITY試験では300mgが用いられた）。</u> 下線部：要望に該当する部分 |
| | 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] なし | |

| | | |
|----|--------------------------------|---|
| 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>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。また末梢動脈疾患（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</p> <p>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] なし |
| 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] なし |

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. 適応疾患の重篤性</p> <p>ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）は、冠動脈プラーク破綻と血栓形成を基盤とする冠動脈閉塞疾患である。急性心筋虚血は酸素・エネルギー源が遮断され、心筋収縮能を消失させる。したがって、重篤な心筋虚血を呈する STEMI 患者では、発症早期に致死性不整脈〔心室細動（ventricular fibrillation； VF）〕を併発して死にいたることが知られている（STEMI 患者の 14%）。このように STEMI は心臓突然死などの虚血性イベントへの移行リスクが高いため、可及的速やかな再灌流治療が必要である。</p> <p>冠動脈の血行再建を図る PCI 治療は、心筋虚血の改善、心収縮力の温存に有効な虚血性心疾患の治療方法であるため、本邦において STEMI 早期再灌流治療の第一選択肢となっている。しかし、狭窄部</p> |
|----|-------------------------------|---|

| | | |
|-----|-----------------------------|--|
| | | <p>位をバルーンで拡張すると動脈硬化組織のみならず対側にある健全組織が伸展し、血管内膜や中膜に亀裂や断裂を生じる。この動脈壁の障害により、コラーゲンを含んだ血管内皮下組織が露呈されると血小板の凝集と粘着が促進される。また冠動脈内に留置されたステントは、その金属表面が内皮で覆われるまで血液と直接接触するため、ステント自体が異物として血栓形成を刺激する。</p> <p>この結果、冠動脈内で血小板血栓、凝固系、線溶系の3つの機序が複雑に関与し合い、血栓形成による血管閉塞を惹起して重篤な心筋虚血が生じることが知られている。特にステント留置時の急性及び亜急性血栓性閉塞、ならびに薬物溶出性ステント（DES）留置例に認められる遠隔期血栓性閉塞は、死亡や心筋梗塞を高頻度に発症して致命的な転帰に至ることから、PCI 施行前から血小板凝集作用を強力に抑制することが心筋梗塞の治療として重要である。</p> <p>以上のように、ST 上昇型心筋梗塞は重篤な心筋虚血を呈する疾患であるとともに、PCI によって再灌流を得た後も重篤で致命的な転帰に至る血栓性閉塞のハイリスク患者である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>欧米の虚血性心疾患の PCI ガイドライン及び本邦の急性心筋梗塞（ST 上昇型）の診療に関するガイドラインで、クロピドグレルは PCI 治療の補助療法としての抗血栓薬でクラス I に分類され、その使用が推奨されている。同様にクラス I に分類されているチクロピジンには安全性に大きな問題があるのに加え、抗血小板作用の立ち上がりも遅いため、実際の臨床現場では STEMI に対してもクロピドグレルが多く使われている。しかし、STEMI に対しては適応外使用に該当するため、その使用には限界があり、実臨床の現場では非常に大きな問題と認識されている。</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] なし |
| 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 type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) 検討中 ただし、臨床試験の実施に関しては、以下の理由から極めて困難である。 ・本邦においては、臨床試験成績に基づいて本適応症を取得した抗 |

| | | |
|-----|-----|--|
| | | <p>血小板薬はない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 同様の薬効を有する薬剤として過去にはチクロピジンが使用されていたが、既に多くの医療機関において適応外使用ではあるがクロピドグレルが使用されている。 早期再灌流が必要な STEMI 患者に PCI を適用するためには早急な抗血小板作用が必須である。したがって、臨床試験においてローディングドーズ投与ができないチクロピジンを急性期 PCI 治療で使用することは倫理的に困難であり、対照薬として使用できない。また、協力を医療機関より得ることは極めて困難であることが予想される。 |
| 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> <ul style="list-style-type: none"> <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 <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 <p>〔特記事項〕 なし</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 |
| | 日本小児循環器学会 | | 274.2 |
| 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 | 小児に関わる片頭痛の予防効能追加 |
| | | 用法・用量 | [小児] (英国の製品名: Syprol の添付文書より) 12歳未満: 20mg を1日2~3回投与する。 12歳以上: 40mg を1日2~3回投与から開始し、 80-160mg/日を投与する。 |
| | | 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] なし |
| 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 片頭痛については、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 片頭痛については、3~7歳の小児では3%、11歳以上の小児では23%に発現するといわれ、日常生活への影響が極めて高い疾患である。本剤投与の目的は、発作及び発作への不安により生じる日常生活への支障を軽減することであり、小児の QOL を高めるために必要な薬剤である。</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] なし |
|----|--------------------------|--|

| | | |
|----|---|---|
| 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〕 なし |
|----|---|---|

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 | 片頭痛は日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であり、「適応疾病の重篤性」は「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。厚生労働省研究班および日本頭痛学会の「慢性頭痛の診療ガイドライン（2006）」において片頭痛の予防療法として推奨グレード A とされる薬剤バルプロ酸、アミトリプチン、プロプラノロールはいずれも本邦未承認（成人、小児共）である。したがって、「医療上の有用性」は「ア 既存の療法が国内にない」のカテゴリーに該当する。また、欧州のガイドラインにおいて推奨する治療として位置づけられているため、「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〕 なし |
| 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) | (1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし |
|-----|--|--|

| | | |
|-----|-----|---|
| | する) | <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〕 なし</p> |
| 13) | 備 考 | |