

## 「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

### ＜精神・神経 WG＞

#### 目 次

＜精神・神経用薬分野＞	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	
フルボキサミンマレイン酸塩（要望番号；268）……………	1 ○
モルヒネ塩酸塩水和物（要望番号；327）……………	23
【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	
ケタミン塩酸塩（要望番号；119）……………	31

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
	日本小児心身医学会		268
2)	要望された 医薬品	一般名	フルボキサミンマレイン酸塩
		販売名	デプロメール錠（明治製菓）、ルボックス錠（アボット ジャパン）
		会社名	明治製菓株式会社 アボット ジャパン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	①小児におけるうつ病・うつ状態 ②小児における強迫性障害
		用法・用量	<p>&lt;米国&gt; <u>強迫性障害</u> 小児及び青年期（8-17歳）： 推奨初期用量は25mgで、就寝時に投与する。増量は、忍容性に基つき4-7日毎に25mg単位で、治療による有益性が最大となるまで行うが、200mg/day（8-11歳）あるいは300mg/day（12-17歳）を超えてはならない。1日用量が50mgを超える場合は、分割して投与すること。</p> <p>&lt;英国、独国、仏国&gt; <u>強迫性障害</u> 小児/未成年： 8歳以上の小児及び青年期の患者に対し、10週間に100mg（1日2回）まで増量したいくつかのデータがある。初期用量は25mg/dayであり、有効用量に達するまで忍容性を見て25mgの増加量で4-7日毎に漸増する。小児における最高用量は200mg/dayを越えないこととする。50mg/dayを超える場合は、2回に分けて服用するとよい。</p>

		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>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患          強迫性障害 (OCD) は適切な治療がなされない場合には強迫観念や行動により、日常生活が著しく妨げられ、外出困難や二次的なうつ症状、直接死にいたらなくとも QOL を低下させ、二次的な精神疾患を引き起こす重篤な疾患である。しかし本邦では小児の強迫性障害に対して承認された有効な薬剤がない。フルボキサミンは強迫性障害において欧米諸国で最もよく用いられる薬剤の一つである。本邦でもすでに適応外使用として小児精神心身領域の専門家による 1 か月の平均処方患者数は 10 人を超えており<sup>1)</sup>、迅速な適応拡大による OCD 患者の利は大きい。</p> <p>1) 石崎優子、他. 15 歳未満小児の心身・精神領域の問題に対する向精神薬の適応外処方の実態. 日本小児科学会雑誌 112(6), p981-990, 2008</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>ア 既存の療法が国内にない          ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている          小児の強迫性障害に対して確実な効果を有する治療法は他に確立されていない。</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] ・小児におけるうつ病・うつ状態 (要望①) については、米国、英国、独国及び仏国で承認されていない。
----	--------------------------	---

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] ・小児におけるうつ病・うつ状態(要望①)については、米国、英国、独国及び仏国で公的医療保険の適応が確認できなかった。
----	---	---

### 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>&lt;明治製菓、アボット ジャパン&gt;</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性に関する意見</p> <p>小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障害は、間接的ではあるが、生命に重大な影響があると考えられる(判断基準(1)-アに該当)。すなわち、うつ病は器質的要因によって生命に重大な影響をもたらす疾患ではないものの、自責感や絶望感から自殺につながる可能性が高いことは良く知られている。ほとんどの自殺行動を起こす例ではうつ状態が存在しているとも言われている。小児におけるうつ病は、成人のうつ病とやや病態を異にするとの考え方もあるが、自殺につながる可能性は否定できないと考えられる。更に、小児期の大うつ病罹患率における20年後の予後調査の結果、大うつ病の再発率が60%以上、他のうつ病性障害を含めると70%以上の再発率で、自殺率が約2.5%で、約44%が自殺企図を1度は経験していたとの報告がある(傳田健三. <i>子どものうつ病 見逃されてきた重大な疾患</i>. 金剛出版. 2002 ; p.76-77)。長期的視点においても、生命への重大な影響が懸念され、小児期の適切な治療が重要と考えられる。また、強迫性障害患者ではうつ病との関連が報告されており(Padmal de Silva, Stanley Rachman. (著). 貝谷久宣(訳). <i>強迫性障害</i>. ライフ・サイエンス. 2002 ; p.32-33)、小児患者においてもうつ状態に陥る結果、自殺に至るリスクは否定できないと考えられる。</p> <p>また、小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障害は、日常生活に著しい影響を及ぼす(判断基準(1)-ウに該当)。うつ病患者では日常活動が大きく阻害されることが知られており、小児の場合も登校や周囲との交わりができない状況が持続する。また、強迫性障害は、不合理な観念に囚われる強迫観念や、過剰に繰り返す強迫行為に多くの時間を費やすが、それらに家族も巻き込まれることが多いとされる。したがって、本人ばかりか家族の日常活動も大きく阻害されることになる(Padmal de Silva, Stanley Rachman. (著). 貝谷久宣(訳). <i>強迫性障害</i>. ライフ・サイエンス.</p>
----	-------------------------------	--

		<p>2002 ; p.70-74)。また、小児の強迫性障害には、発達障害が合併することも多く、両親の生活も大きく影響されることが知られている。</p> <p>(2) 医療上の有用性に関する意見</p> <p>小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障害については、以下の理由により、既存の療法が国内にないと考え（判断基準 (2) - アに該当）。</p> <p>現在、国内において、小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障害に対して、本格的な臨床試験により、用法及び用量に関する情報が得られている薬剤はない。また、精神疾患に対する治療には認知行動療法などの精神療法もあるが、小児におけるエビデンスはいずれの療法においても得られておらず、さらに精神療法は施行者の経験にも効果が左右される可能性があるとされている。薬物療法がそれのみで治療の決め手になるとはいえないが、必要な薬剤が適切に使用し得る状況が整えられている状況が確保できていることは、きわめて重要であると考えられる。</p>
9)	<p>国内開発の状況 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input 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</p> <p><input type="checkbox"/> 国内開発なし   <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2004 年から厚生労働省と協議の上、小児に対するより適切な情報を得るために製造販売後小児臨床試験を実施することとなり、うつ病 (MDD) を対象とする試験 (S114.3.117) 及び強迫性障害 (OCD) を対象とする試験 (S114.3.118) の 2 試験の実施に至った。試験方法としては、PMDA との協議により、小児対象試験では国内初となるプラセボ対照二重盲検並行群間試験として行った。</li> <li>しかし、フルボキサミンは国内小児患者に最も多く使用されている状況であるため、本試験の選択基準である「本剤の服用経験がない症例」を見出すことが極めて困難であった。また、プラセボ投与の可能性を伴う本試験への参加について、保護者及び本人の同意を得ることにも困難を伴った。その結果、試験開始から 3 年を経ても、MDD 試験では 90 症例、OCD 試験では 20 例の症例獲得にとどまり、両試験とも計画した症例数 (各 130 例) は獲得できなかったが、PMDA の了解を得て、平成 22 年 3 月で両試験を終了し、結果を取りまとめることとなった。</li> </ul>

10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p>&lt;明治製菓&gt;</p> <p><input type="checkbox"/> あり                      <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>今後更なる臨床試験を実施し、承認事項一部変更承認申請を行うことは、以下の理由から困難と考えられ、企業として開発の意思について「あり」とすることには躊躇せざるを得ず「なし」と修正した。</p> <p>しかしながら、米国等で小児適応の承認を持っている強迫性障害に関し、海外臨床成績（以下の「11）備考」項参照）による公知申請もしくはそれに準じるような対応であれば、企業としても十分に協議させていただきたい。</p> <p>&lt;アボット ジャパン&gt;</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> あり                      <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>なお、今後更なる臨床試験を実施し、承認事項一部変更承認申請を行うことは、以下の理由から試験の実施が困難なため、企業としては考えていない。</p> <p><b>【開発が困難な理由】</b></p> <p>&lt;明治製菓、アボット ジャパン&gt;</p> <p>フルボキサミンマレイン酸塩（以下、フルボキサミン）については、日本小児心身医学会から医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬に該当するとして、小児におけるうつ病・うつ状態、ならびに小児における強迫性障害の要望が提出されているところである。しかしながら、要望を受けた企業（明治製菓、アボット ジャパン）では、今回の要望を受ける以前から、「うつ病・うつ状態」ならびに「強迫性障害」の小児を対象に製造販売後臨床試験として、2006年6月～2009年8月に2つのプラセボ比較試験（S114.3.117 試験、S114.3.118 試験）を実施していた（試験結果等に関しては、以下の「11）備考」項を参照）。</p> <p>現在、これらの試験結果をまとめ、再審査申請資料の一部として提出を済ませている。</p> <p>これまで提出していた未承認薬等の要望に対する企業見解には、この製造販売後臨床試験と再審査申請の事実に基づき、追加の臨</p>

床試験を実施することなく要望には対応済みであると考え、企業として開発の意思「あり」と記載してきたところであり、2010年3月5日の厚生労働省審査管理課での面談（個別ヒアリング）においても説明している。

#### 小児うつ病・うつ状態：

フルボキサミンに関しては、過去に国内外で、小児うつ病・うつ状態の臨床試験が実施されたことはなく、今回実施した製造販売後臨床試験が唯一の試験である。以下の「11) 備考」の「各試験の終了理由」項に記載したとおり、症例エントリーに困難が伴い、中間解析の結果により中止となり、中止時点の解析では有効性の証明はできなかった。したがって、海外において承認を取得している国が無く、またエビデンスとなるデータがまったく存在しない状況であり、企業として開発意思を明らかにする以前に、医療上の必要性に基づく開発要請が検討される対象に当たらないと理解する。

#### 小児強迫性障害：

小児強迫性障害に関しては、米国において実施されたプラセボ対照試験で有効性が認められたことにより、米国、英国、ドイツ、フランスで小児強迫性障害の承認が得られている。国内製造販売後臨床試験は、症例エントリーが極めて困難で、目標症例数獲得に遠く及ばない状況で中止となったが、中止時点の結果解析において、フルボキサミンはプラセボに対して有意に優る有効性を示した。この試験の経験に鑑み、仮に少数例で同様の試験を繰り返しても、同意獲得の困難さには変わりがなく、完了までかなりの長期間を要することが明らかである。また、有効性を確認する代替試験の一つとして、既にフルボキサミンを投与し、有効性が得られていると考えられる症例について、改めてプラセボと実薬に切り替えて効果の維持・消失を確認する再発再燃試験も考えられる。しかしながらこのような試験は、家族をはじめ周囲の人々も巻き込まれることの多い強迫性障害では、効果が認められている状態からプラセボに振り分けられる結果、再発再燃する恐れに伴う試験に、同意の得られる可能性は極めて小さく、症例獲得が困難な状況には変わりなく、加えて、国内外を含め、小児強迫性障害において再発再燃試験が行われた例はないので、症例数の設定上参考となるデータも存在しない。

また、強迫性障害の小児患者を対象とした検証試験（プラセボ

対照二重盲検比較試験)の実施可能性を考察するために、先に実施した S114.3.118 試験の有効性の評価結果を参考に症例数を算出したところ、予定除外症例を含めて各群 24 例 (合計 48 例) となった。これは、前回の試験が 20 例収集するために、3 年以上を必要としたことを考えると、新たな試験は、優に 6 年以上掛かることとなり、臨床試験として成り立たないものである。

**症例数設定の根拠：**

フルボキサミンの強迫性障害の小児患者を対象とした検証試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験) を行うにあたり、邦国で実施された S114.3.118 試験の有効性の評価結果を参考に症例数を算出した。試験期間は 52 週間であり、プラセボ群及びフルボキサミン群のエンドポイントに対するハザード率は、それぞれ 0.700 及び 0.125 であった。

検証試験においても同様な結果が得られると仮定した場合、必要症例数は両側有意水準 5%、検出力 90% で各群 18 例となった。また、S114.3.118 試験の除外症例 (未評価症例) は約 10% であったことから、各群 20 例 (合計 40 例) となった。

S114.3.118 試験の各群の被験者背景は表 1 のとおり、フルボキサミン群の年齢構成はプラセボ群に比べ「8-11 歳」の被験者数が 2 例 (22.2%) と少ない結果であった (全体の症例数が少ないため有意な差は認められていない  $p=0.374$ )。次回の検証試験においても無作為に被験者割り付けを行い同様な被験者構成になることは通常困難である。以上のことからフルボキサミン群の「8-11 歳」は、「12-18 歳」と同様と仮定して再度必要症例数を算出した結果、各群 21 例、予定除外症例を含めて各群 24 例 (合計 48 例) となった。

表 1 Demographics (Full Analysis subject sample)

	Statistic	Fluvoxamine N = 9	Placebo N = 11
<b>Age Categories</b>			
Children (8 years to 11 years old)	n (%)	2 (22.2)	5 (45.5)
Adolescents (12 years to 18 years old)	n (%)	7 (77.8)	6 (54.5)
<b>Gender</b>			
Male	n (%)	4 (44.4)	6 (54.5)
Female	n (%)	5 (55.6)	5 (45.5)

なお、米国等で小児適応の承認を持っている強迫性障害に関し、

		海外臨床成績（以下の「11）備考」項参照）による公知申請の可能性について、当局側と検討する余地はあると考える。
11)	備 考	<p>フルボキサミンの使用実態下における市販後調査（使用成績調査）においても、実施医療機関に小児科や小児神経内科等が含まれていないにもかかわらず、約 2.2%の頻度で 18 歳未満の小児の症例に使用されていた。</p> <p>こうした現状を鑑みて、本剤の小児に対する使用実態下における安全性と有効性を明らかにすることは急務であると考え、小児における未知の副作用の有無、副作用の発生状況、ならびに安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因を把握する目的で、本剤の市販後調査として、小児に対する特別調査を計画実施した。</p> <p>その結果、小児のうつ病・うつ状態及び強迫性障害患者（7 歳以上 16 歳以下）を対象に集積された 172 症例から、小児に対する有効性及び安全性は成人と大差はなく、小児に特有な安全性上の問題も認められなかった（齊藤万比古，他．マレイン酸フルボキサミン（デプロメール錠 25・50）の小児のうつ病および強迫性障害に対する特別調査．小児の精神と神経．43(3・4)；213-230，2003.)。</p> <p>また、本邦でもすでに適応外使用として小児精神心身領域の専門家による 1 か月の平均処方患者数は 10 人を超えているとの報告がある（石崎優子，他．15 歳未満小児の心身・精神領域の問題に対する向精神薬の適応外処方の実態．日本小児科学会雑誌．112(6)；981-990，2008)。</p> <p>本邦において、うつ病・うつ状態及び強迫性障害の小児適応を有する薬剤はなく、日本小児神経学会および日本小児心身医学会より、フルボキサミンの強迫性障害に関する適応拡大の要望が出されている。このような中、小児特別調査において、うつ病・うつ状態及び強迫性障害の小児患者で有効である可能性が示されたことから、本邦においてフルボキサミンのうつ病及びうつ状態ならびに強迫性障害における小児適応を開発する意義は高いと判断した。</p> <p>2004 年から厚生労働省と協議の上、小児に対するより適切な情報を得るために製造販売後小児臨床試験を実施することとなり、うつ病（MDD）を対象とする試験（S114.3.117 試験）及び強迫性障害（OCD）を対象とする試験（S114.3.118 試験）の 2 試験の実施に至った。試験方法としては、PMDA との協議により、小児対象試験では国内初となるプラセボ対照二重盲検並行群間試験として行った。なお、両試験では中間解析は第三者の解析機関において実施され、試験に関与していない第三者委員で構成された独立モニタリング委員会がその結果に基づいて勧告を行う流れであった。</p>

目標症例数およびその設定根拠（試験実施計画書からの抜粋）：

① **SME3110（マレイン酸フルボキサミン）のうつ病およびうつ状態の小児患者（8歳～18歳）を対象とした市販後臨床試験【プラセボ対照二重盲検比較試験】**

1. 目標症例数

130例（フルボキサミン群：65例、プラセボ群：65例）

2. 症例数設定の根拠

海外で行われたフルオキセチンの小児うつ病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験<sup>i)</sup>を参考として症例数を算出した。フルオキセチン群及びプラセボ群の改善率は、それぞれ33.9%及び16.8%と約20%程度の差が認められている。フルオキセチンとフルボキサミンは同程度の効果が認められ<sup>ii)</sup>、本試験も同様な結果が得られると仮定した場合、 $\alpha=0.05$ （両側）、1群65例（計130例）で検出力は80.2%となった。

なお、1群35例（計70例）の時点で中間解析を行う症例数設定の根拠としては、本邦で行われたフルボキサミンの成人のうつ病及びうつ状態の患者に対する二重盲検比較試験<sup>iii)</sup>の結果を採用した。うつ病及びうつ状態患者におけるフルボキサミンの改善率は52.6%であった。本試験においても同様の結果が得られると仮定した場合、 $\alpha=0.01$ （両側）、1群35例（計70例）で検出力は80.0%となった。

② **SME3110（マレイン酸フルボキサミン）の強迫性障害の小児患者（8歳～18歳）を対象とした市販後臨床試験【プラセボ対照二重盲検比較試験】**

1. 目標症例数

130例（フルボキサミン群：65例、プラセボ群：65例）

2. 症例数設定の根拠

フルボキサミン群及びプラセボ群における治療前後のYale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（JY-BOCS）総スコアが25%以上減少した症例を「改善例」とし、その改善率を推定した結果、それぞれ51.5%及び26.5%であり、約20%程度の差が推定された。本試

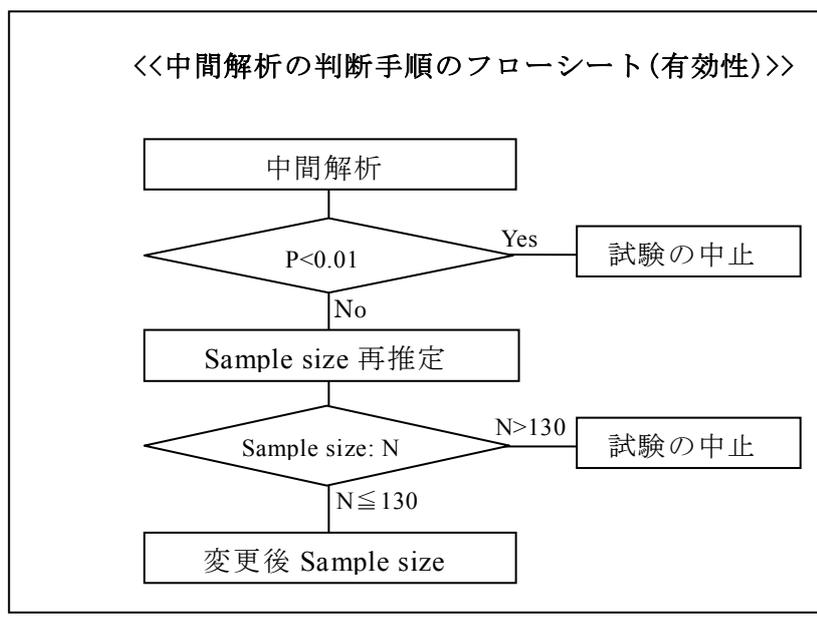
		<p>験も同様な結果が得られると仮定した場合、<math>\alpha=0.05</math> (両側)、1群 65 例 (計 130 例) で検出力は 86.8%となった。</p> <p>なお、1群 35 例 (計 70 例) の時点で中間解析を行う症例数設定の根拠としては、本邦で行われた成人の強迫性障害に対するプラセボ対照二重盲検比較試験<sup>iv)</sup>の結果を採用した。強迫性障害の患者におけるフルボキサミン及びプラセボの改善率は、それぞれ 51.5%及び 18.2%であった。本試験においても同様の結果が得られると仮定した場合、<math>\alpha=0.01</math> (両側)、1群 35 例 (計 70 例) で検出力は 72.3%となった。</p> <p>i) Graham J. Emslie, MD, et al.: Fluoxetine for Acute Treatment of Depression in Children and Adolescents: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY, 41(10): 1205-1215, 2002.</p> <p>ii) Daley J and Honig A: Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode a double-blind randomized comparison. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 18:379-384, 2003</p> <p>iii) 村崎光邦、他：選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110 (Fluvoxamine maleate) のうつ病、うつ状態に対する臨床評価－塩酸アミトリプチリンとの二重盲検比較試験－。臨床医薬, 12 (4) : 619-649, 1996.</p> <p>iv) 中嶋照夫 他：選択的セロトニン再取り込み阻害薬 Fluvoxamine maleate (SME3110) の強迫性障害に対する後期臨床第二相試験－プラセボ対照二重盲検試験による用量ならびに有効性の検証－。臨床医薬, 14 (3) : 589-616, 1998</p>
		<p><b>中間解析の流れ (両試験共通) :</b></p> <p><b>中間解析の実施方法</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 1群 35 例のデータが固定された時点にて、固定したデータを独立データモニタリング委員会に提出する。</li> <li>2) 中間解析は、独立データモニタリング委員会事務局が行う。</li> <li>3) 有効性データを評価する。試験全体の<math>\alpha</math>を両側 5%に保つために、中間解析と最終解析 (開鍵後の解析) における検定の<math>\alpha</math>を調整する。中間解析時の<math>\alpha</math>消費を両側 1%とする。</li> <li>4) フルボキサミン群の改善度がプラセボ群より上回り、p 値が規定された水準より下回った場合、統計学的に有意と判断し、試験を中止する。</li> <li>5) 本試験の中止がされない場合は、非盲検下で必要サンプルサイズを再度推定する。</li> <li>6) 独立データモニタリング委員会は、再設定されたサ</li> </ol>

ンプルサイズを症例登録センターのみに報告する。

- 7) 特異的な有害事象がないことを確認するために安全性データの集計を行う。
- 8) 中間解析の手順及び解析手法等の詳細は、別途作成する中間解析計画書に記述する。

#### 中間解析の判定基準（有効性）

次のフローシートに従って本試験の中止の有無及び Sample size を推定する。



しかし、フルボキサミンは国内小児患者に最も多く使用されている状況であるため、本試験の選択基準である「本剤の服用経験がない症例」を見出すことが極めて困難であった。また、プラセボ投与の可能性を伴う本試験への参加について、保護者及び本人の同意を得ることにも困難を伴った。その結果、試験開始から3年を経ても、うつ病（MDD）試験では90症例、強迫性障害（OCD）試験では20例の症例獲得にとどまり、両試験とも計画した症例数（各130例）は獲得できなかったが、PMDAの了解を得て、平成22年3月で両試験を終了し、結果を取りまとめることとなった。

#### 【各試験の終了理由】

うつ病およびうつ状態：

独立データモニタリング委員会による中間解析が行われ

た結果、安全性の問題は認められなかったが、有効性については試験実施計画書で設定した 130 例を超える症例数が必要であり、試験の中止を勧告されたことから、90 例の登録で本試験を終了することとした。

強迫性障害：

目標症例数 130 例に対して 20 例しか登録されておらず、これ以上の症例集積は困難と判断した為、試験を終了することとした。

両試験の結果の概略は次のとおりであった。

◆ うつ病 (MDD) 試験 (S114.3.117 試験) について

うつ病 (MDD) 試験 (S114.3.117 試験) では、フルボキサミン群は約 60%の有効率を示した、抗うつ薬による臨床試験の有効率としては低いとはいえない結果であったが、プラセボ効果が高かったため、有意差が認められなかった。小児うつ病の場合、その精神病理学的要因が特異的であるため、他の不安障害等よりもプラセボ反応率が高く出てしまうとの、メタアナリシスによる研究結果が公表されており、本試験の結果はそのとおりのものであった。なお、二次的な解析では、本剤の有効性を伺わせる結果もみられた。一方、安全性評価においては、本試験で特に注目した自殺関連有害事象の発現はプラセボ群に多く、フルボキサミン投与による自殺リスクの増加はうかがわれなかった。その他の安全性所見上、小児に特異的な副作用等は認められなかった。

**試験結果概要 (うつ病およびうつ状態)**

**有効性結果：**

主要評価項目に関して、FAS 対象集団における JSIGH-D (17 項目) の総スコアがベースラインから 50%以上減少した症例を改善例として、改善までの日数の Kaplan-Meier plot を行った (図 1)。改善が最初に認められるまでの日数の中央値はフルボキサミン群で 38.5 日、プラセボ群で 37.0 日であり、両群間に有意差は認められなかった (p=0.768) (表 2)。

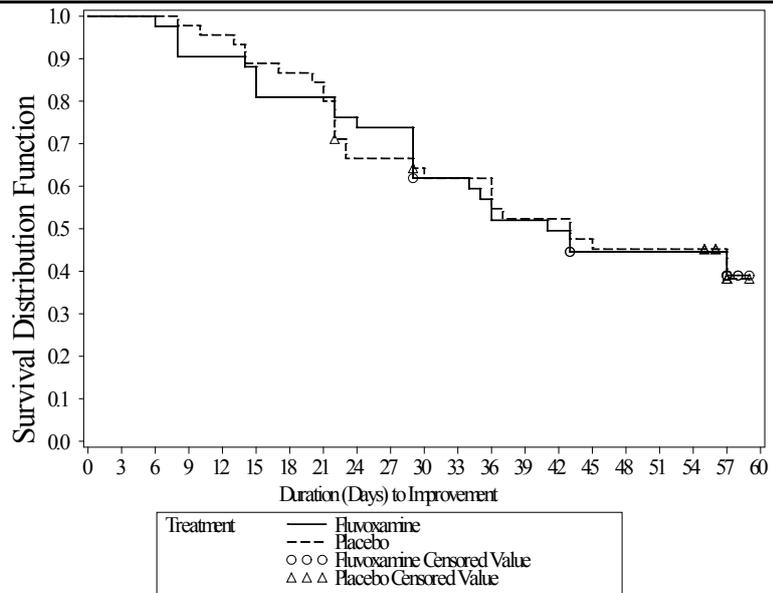


図 1 JSIGH-D (17 項目) 総スコア改善期間 : Kaplan-Meier plot

表 2 JSIGH-D (17 項目) 総スコアの改善

項目	フルボキサミン群 (N = 44)		プラセボ群 (N = 45)	
	例数	%	例数	%
改善	25	59.5	26	57.8
非改善	17	40.5	19	42.2
欠側	2	-	0	-
改善までの日数 (中央値)	38.5		37.0	
p 値*	0.768			

\*年齢と性別の因子で調整した一般化 Wilcoxon 検定

JSIGH-D (17 項目) の総スコアがベースラインから 50%以上減少した改善例は、フルボキサミン群 25 例 (59.5%)、プラセボ群 26 例 (57.8%) であり、両群の割合は同等であった。

治療終了時点における JSIGH-D (17 項目) の総スコア、JSIGH-D (17 項目) の症状項目のスコア及び Clinical Global Impression (CGI) について、両群間に有意差は認められなかった。

小児のうつ病においては、自尊心、自己愛、その他の喪失経験から自分自身に対する否定的な見方をしているという特異的な精神病理学的要因が認められる。このため、臨床試験における臨床医の介入自体が、うつ病の小児の自尊心や自己愛の回復に役立つ、意図的ではない心理療法の効果をもたらし、抗うつ薬が十分な効果を発揮しても、プラセボ効果によってマスクされる結果になるとの研究結果が公表 (Cohen D, Deniau E, et al ; PLoS ONE; 2008, Vol 3, Issue 7, e2632, 1-8) されており、本試験の有効性結果

		<p>はそのとおりのものであった。</p> <p>追加解析においては、JSIGH-D (17 項目) の総スコアが正常範囲 (7 点以下) となった症例を正常化例とした。治療期間中に JSIGH-D スコアが正常化した症例の割合は、プラセボ群 37.8% (17 / 45 例) に対しフルボキサミン群が 50.0% (21 / 42 例) であった。</p> <p>投与 6 週後の維持用量 (75 mg/日) 投与時の平均血中濃度は 31.72 ng/mL であり、投与 8 週後は 23.47 ng/mL であった。これらの値は、日本人の健常人における反復投与試験と同様であった。</p> <p><b>安全性結果：</b></p> <p>本試験中に死亡例はなかった。2 例に重篤な有害事象が認められ、1 例はフルボキサミン群の症例 3301-00602 に試験薬投与終了後の追跡調査期間中にうつ病のため入院し、もう 1 例はプラセボ群の症例 5201-01403 に試験薬投与期間中に靭帯損傷及び半月板障害が発現した。いずれも試験薬と因果関係無と判定された。また、有害事象により試験薬の投与を中止した症例は 1 例に認められ、フルボキサミン群の症例 2311-08-06 に異常行動及び精神運動亢進が発現した。</p> <p>重度の有害事象はプラセボ群の症例 5201-01403 の 1 例のみであった。副作用はプラセボ群よりフルボキサミン群の方が多かった。</p> <p>多く認められた有害事象は鼻咽頭炎、悪心及び傾眠であった。副作用に関して多く認められた事象は以下の通りであった；悪心 (フルボキサミン群 7 例 (15.6%)、プラセボ群 7 例 (15.6%) )、口渇 (フルボキサミン群 5 例 (11.1%)、プラセボ群 1 例 (2.2%) )、傾眠 (フルボキサミン群 5 例 (11.1%)、プラセボ群 4 例 (8.9%) ) 及び頭痛 (フルボキサミン群 4 例 (8.9%)、プラセボ群 1 例 (2.2%) )。</p> <p>自殺関連の有害事象は、フルボキサミン群 45 例中 3 例 (6.71%)、プラセボ群 45 例中 9 例 (20.0%) に認められ、プラセボ群の発現率の方が高かった。</p> <p>血液学的及び生化学的検査項目において、経時的な傾向や両群間での傾向は認められなかった。著明な臨床検査異常値を認めた割合は両群で同等であった。ほとんどの血液学的評価項目及び生化学的評価項目で、ベースラインの正常値から治療終了時点の異常高値又は低値への変化は認められなかった。臨床的に意義がある臨床検査値の異常変動は、フルボキサミン群 2 例及びプラセボ群 4 例に認められた。</p> <p>両群ともにほとんどの症例で著明なバイタルサインの異常所見は認められなかった。また、臨床的に意義のあるバイタルサインの異常値は認められなかった。</p> <p>両群に心電図異常が認められたが、プラセボ群の 1 例を除き、臨床的に意義のある異常は認められなかった。</p>
--	--	--

**結論：**

- 本試験は目標症例 130 例に対し 90 例で終了せざるを得なかった。理由としては、独立データモニタリング委員会による勧告に加え、本試験で対象としたうつ病及びうつ状態が既承認の適応症であること、また小児患者を対象としたプラセボ対照比較試験参加の同意取得が困難であったことがあげられる。
- 本試験の有効性評価では、フルボキサミンは約 60% の改善率を示した。しかし、プラセボ効果が高かったため、両群間に有意差は認められなかった。
- 本試験で設定した用法・用量、すなわち初期用量を 25mg/日とし、最大用量 150mg/日までの範囲で投与した場合、有害事象の発現率、バイタルサイン、臨床検査などでも、両群間に問題となる違いはみられなかった。
- 本試験で特に注目した、自殺関連事象の有害事象発現率はフルボキサミン群よりプラセボ群の方が高かった。
- 以上の結果、フルボキサミンは、小児のうつ病・うつ状態においては、初期用量として 25mg/日を就寝前に内服し、その後 25mg/日ずつ漸増し、最高 150mg/日までの用量範囲で使用することが安全であると考えられる。

◆ 強迫性障害 (OCD) 試験 (S114.3.118 試験) について

強迫性障害 (OCD) 試験 (S114.3.118 試験) では、症例数が合計 20 例と少数であったが、フルボキサミンはプラセボに対して有意な改善効果を示した ( $p\text{-value} = 0.022$ )。小児の OCD については、米国で行われた試験があり、プラセボに対して有意の効果が得られたのと同様の結果であった。本試験においても、小児に特異的な安全性上の所見は認められなかった。

**試験結果概要 (強迫性障害)：**

**有効性結果：**

ここに示す有効性の結果は、計画された有効性解析に基づくものであるが、本試験は目標症例数 130 例に対し、実際の症例数は 20 例で終了となっている。

主要評価項目に関して、FAS 対象集団における JCY-BOCS (10 項目) の総スコアがベースラインから 25% 以上減少した症例を改善例として、改善までの日数の Kaplan-Meier plot を行った (図 2)。改善が最初に認められるまでの日数の中央値はプラセボ群で 44.5 日、フルボキサミン群で 22.5 日であり、フルボキサミン群

の方がより短期間で総スコアを改善させ、両群間に有意差が認められた ( $p = 0.032$ ) (表 3)。

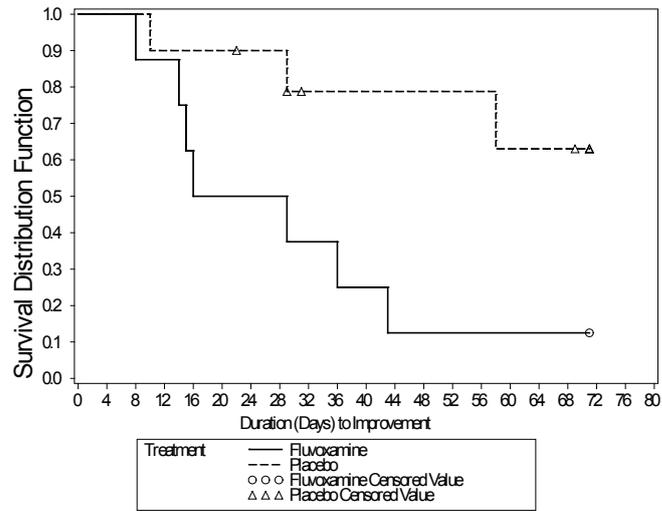


図 2 JCY-BOCS (10 項目) 総スコア改善期間 : Kaplan-Meier plot

表 3 JCY-BOCS (10 項目) 総スコアの改善

項目	フルボキサミン群 (N = 9)		プラセボ群 (N = 11)	
	例数	%	例数	%
改善	7	87.5	3	30.0
非改善	1	12.5	7	70.0
欠側	1	-	1	-
改善までの日数 (中央値)	22.5		44.5	
p 値*	0.022			
p 値**	0.032			

\* 年齢と性別の因子で調整した一般化 Wilcoxon 検定

\*\* 年齢と性別の因子で未調整の一般化 Wilcoxon 検定

治療終了時点での JCY-BOCS (10 項目) の総スコアのベースラインからの変化量は、フルボキサミン群で  $-11.84$ 、プラセボ群で  $-2.77$  であり、両群間に有意差が認められた ( $p = 0.005$ )。

Clinical Global Improvement (CGI) に関して、改善 (非常に良くなった、良くなった) に分類された症例は、フルボキサミン群の 7 例 (77.8%)、プラセボ群の 2 例 (18.2%) であり、両群間に有意差が認められた ( $p = 0.022$ )。

#### 安全性結果 :

本試験中に死亡例はなかった。プラセボ群の 1 例に重篤な有害事象 (気胸) が報告され、試験薬の投与を中止した。また、プラ

		<p>セボ群の別の1例は強迫性障害及び自殺念慮の発現により試験薬の投与を中止した。</p> <p>報告された有害事象のほとんどが軽度であった。</p> <p>多く認められた有害事象は鼻咽頭炎及び悪心であった。</p> <p>血液学的及び生化学的検査項目において、経時的な傾向や両群間での傾向は認められなかった。</p> <p>臨床的に意義のある臨床検査値の異常変動は、フルボキサミン群1例に認められた。</p> <p>両群ともにほとんどの症例で著明なバイタルサインの異常所見は認められなかった。また、臨床的に意義のあるバイタルサインの異常値は認められなかった。</p> <p>両群に心電図異常が認められたが、臨床的に意義のある異常は認められなかった。</p> <p><b>結論：</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 本試験で対象とした強迫性障害が既承認の適応症であり、既にフルボキサミンの投与を受けている小児患者が多いこと、及びプラセボ対照比較試験である本試験への参加の同意獲得が困難であったことから、目標症例数を組み入れることができずに終了せざるを得なかった。</li><li>● JCY-BOCS(10項目)の総スコアがベースラインから25%以上減少した改善までの日数は、プラセボ群と比較し、フルボキサミン群の方がより短期間で総スコアを改善させ、両群間に有意差が認められた。JCY-BOCS(10項目)の総スコアの変化について、プラセボ群と比較し、フルボキサミン群に有意な改善が認められた。CGIに関して、プラセボ群と比較し、フルボキサミン群に有意な改善が認められた。CGIの結果は、JCY-BOCS(10項目)の総スコアで認められた結果を裏付けるものであった。</li><li>● 今回得られた結果は、症例数が少ないためにバイアスがある可能性があるものの、強迫性障害の小児患者に対するフルボキサミンの治療が有効であるとする海外の臨床試験結果と一致するものであった。</li><li>● 本試験で設定した用法・用量、すなわち初期用量を25mg/日とし、最大用量150mg/日までの範囲で投与した場合、有害事象の発現率、バイタルサイン、臨床検査などでも、両群間に問題となる違いはみられなかった。</li><li>● 以上の結果、フルボキサミンは、小児の強迫性障害にも有効であり、初期用量として25mg/日を就寝前に内服し、その後25mg/日ずつ漸増し、最高150mg/日までの用量範囲で使用することが適切であると考えられる。</li></ul>
--	--	---

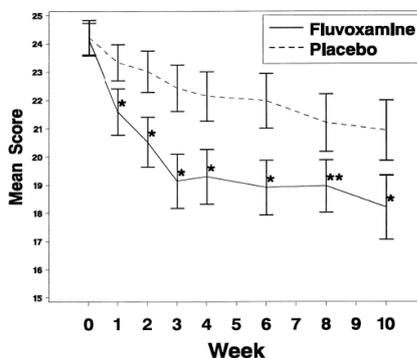
なお、米国において 1991 年より 1994 年にかけて、小児の強迫性障害のプラセボ対照二重盲検比較試験ならびに本試験に継続する 1 年間の長期投与試験が実施され、計 120 例の症例が得られた。以下にその結果の要約を示す。

**試験番号：RH-114.02.01<米国試験>**

患者数はフルボキサミン群 57 例、プラセボ群 63 例の計 120 例であった。脱落はプラセボ群に多く、効果不十分のための脱落がフルボキサミン群 9 例（16%）に対し、プラセボ群では 22 例（35%）であった。

CY-BOCS（10 項目）の総スコアの推移を以下に示す。フルボキサミン群はプラセボ群に比し、有意に CY-BOCS スコアを減少させた。スコアの合計点はフルボキサミン群で投与前 24.2 点から投与 10 週時（または終了時を含む LOCF 解析）18.2 点、プラセボ群では投与前 24.2 点から投与 10 週時（または終了時を含む）20.9 点に減少し、フルボキサミン群はプラセボ群に比し、有意に減少した（ $p < 0.05$ ）。

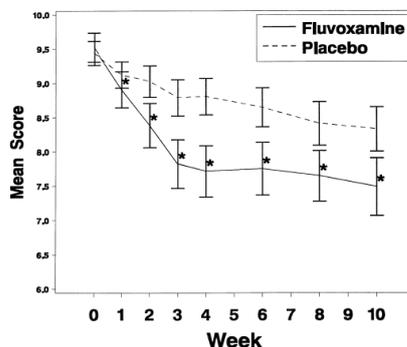
FIGURE 1.  
C-YBOCS 10-Item Total  
LOCF Mean Scores Over Time



Study RH.114.02.01 – Intent-to-Treat Efficacy Patient Sample  
Error bars consist of plus and minus one standard error.  
\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.10$  (change from baseline)

NIMH-OC の推移を以下に示す。フルボキサミン群はプラセボ群に比し、有意に NIMH-OC を減少させた。

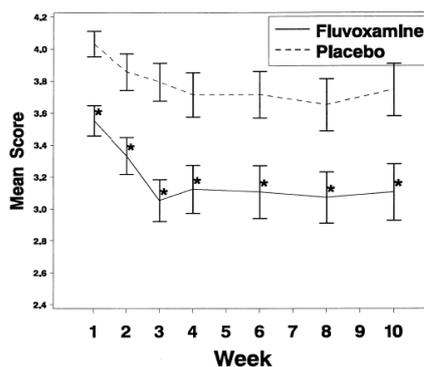
FIGURE 2.  
NIMH OC Global Scale  
LOCF Mean Scores Over Time



Study RH.114.02.01 - Intent-to-Treat Efficacy Patient Sample  
Error bars consist of plus and minus one standard error.  
\* p < 0.05, \*\* p < 0.10 (change from baseline)

CGI の推移を以下に示す。フルボキサミン群はプラセボ群に比し、有意に改善した。

FIGURE 3.  
CGI-Global Improvement Item  
LOCF Mean Scores Over Time



Study RH.114.02.01 - Intent-to-Treat Efficacy Patient Sample  
Error bars consist of plus and minus one standard error.  
\* p < 0.05, \*\* p < 0.10

安全性について、副作用発現率はフルボキサミン群 57.9% (33 / 57 例)、プラセボ群 25.4% (16 / 63 例) であった。副作用の中で、フルボキサミン群として多かったものは不眠症 (22.8%)、無力症 (22.8%)、頭痛 (14.0%)、悪心 (14.0%)、激越 (12.3%)、運動過多 (12.3%) などが多かった。これらのプラセボ群での割合は各々、不眠症 (6.3%)、無力症 (9.5%)、頭痛 (17.5%)、悪心 (7.9%)、激越 (3.2%)、運動過多 (3.2%) であった。

どちらの群にも重篤な有害事象ならびに死亡例は出現しなかった。

		<p><b>試験番号：RH-114.02.01 (E) &lt;米国試験&gt;</b></p> <p>99 例が本試験に参加した。安全性評価対象例は 99 例、有効性評価対象例は 98 例であった。</p> <p>25 mg/日より開始し、最終平均投与量は 160 mg/日であった。CY-BOCS スコアの合計点は投与前 19.4 点から投与終了時 13.9 点へ有意に減少した (p&lt;0.001)。</p> <p>年齢により層別した場合も両層ともに有意に CY-BOCS 合計点は減少した。</p> <p>NIMH-OC 及び CGI も CY-BOCS と同様に有意に減少した。</p> <p>副作用としては不眠症 (40%)、無力症 (39%)、悪心 (26%)、運動過多 (20%)、神経過敏 (11%) などが多かった。重篤な有害事象は 4 例に認められた。そのうち、1 例はフルボキサミンとの因果関係が否定できなかった。</p> <p>生理学的検査、臨床検査、ECG では臨床的に意味ある異常は認められなかった。</p>
--	--	---

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)	<p>「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>	<p>&lt;小児における強迫性障害 (要望②) について&gt;</p> <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 checked="" 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 type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</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> <p>フルボキサミンは、欧米の「小児における強迫性障害」の標準的薬物療法の一つに挙げられている。</p>
-----	---	--

		<p>しかしながら、精神・神経 WG は、(1) 精神・神経用薬では欧米で承認されていたとしても民族的要因等のために日本人対象の臨床試験において有効性等が検証できなかった事例も存在すること、(2) 一般的に成人と小児では本剤の有効性及び安全性が必ずしも同様であるとは限らないこと、(3) 海外で実施された臨床試験成績より、抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があること等から、本邦において小児における用法・用量を設定するためには、日本人小児を対象とした臨床試験において、本剤の有効性を検証し、安全性についても確認することが重要と考える。</p> <p>本剤については、既に日本人小児の強迫性障害患者を対象として、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施されたが、目標症例数 130 例に対し実際の登録症例数は 3 年間で 20 例しか集積されず、途中中止されており、企業側も述べているように、当該試験成績についてはバイアスの可能性が否定できず、現時点までに提出された資料より、強迫性障害の日本人小児における本剤の用法・用量が適切に設定されたと結論づけることはできないと考える。</p> <p>したがって、精神・神経 WG は、今後、本邦で小児強迫性障害患者の用量に係る承認申請を行う場合には、再度臨床試験を実施し、日本人小児強迫性障害に対する有効性を検証し、安全性についても確認することが必要と考える。</p> <p>精神・神経 WG は、今後実施する臨床試験の実施可能性についても検討した。途中中止された日本人小児の強迫性障害患者を対象とした臨床試験成績が再現されると仮定すると、今後実施する臨床試験に必要な症例数は 2 群で計 48 例以上（企業側試算）と推定されており、途中中止された試験での目標症例数（2 群で計 130 例）に比べると少数例であった。しかしながら、途中中止された試験は、3 年間で 20 例の集積のみであったことを勘案すると、48 例であってもその試験の実施可能性は低く、再試験を実施するためには、実施環境の整備等も含めた多くの課題が残されていると考える。また、症例設計に当たっては、途中中止された試験成績を本当に再現できるのかについても、海外臨床試験等を含めてより慎重に検討する必要がある。</p> <p>したがって、以上を踏まえ、精神・神経 WG は、本邦の小児における強迫性障害に対する治療薬の開発が望まれる点については理解するが、日本人小児の強迫性障害患者において、評価可能なデータを集積するためには、円滑な臨床試験の組入れ環境を関連学会等と協力しながら構築する必要があり、このような環境が整った段階で本剤の開発について検討することが適切と考える。</p>
--	--	---

13)	備 考	<p>また、精神・神経 WG は、うつ病・うつ状態の日本人小児患者を対象とした本剤のプラセボ対照二重盲検比較試験（S114.3.117 試験）において、独立データモニタリング委員会による中間解析の結果から、本剤の有効性はプラセボと同様であることが明らかとなり試験が中止されたことは、日本人成人と日本人小児とで本剤の効果が異なる可能性を示唆するものであり、このことは強迫性障害の日本人小児における本剤の臨床試験成績の必要性を示しているものとする（なお、小児におけるうつ病・うつ状態（要望①）については、欧米 4 か国（米国、英国、独国、仏国）において承認及び公的医療保険の適応が確認されなかったことから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討の条件を満たしていない。）</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
	日本定位・機能神経外科学会 日本ニューロモデュレーション学会 国立がんセンター研究所・東京女子医科大学合同髄腔内薬物 投与疼痛治療チーム (NCCIR/TWMU ITPain Team) 長崎緩和医療創薬開発・利用促進連携グループ (Innovative Nagasaki-KANWA Group)		327
2)	要望された 医薬品	一 般 名	モルヒネ塩酸塩水和物
		販 売 名	モルヒネ塩酸塩 1%注射液 (第一三共) アンペック 1%注射液 (大日本住友製薬) 塩酸モルヒネ 1%注射液 (塩野義製薬、田辺三菱製 薬、武田薬品工業)
		会 社 名	武田薬品工業株式会社 第一三共株式会社 塩野義製薬株式会社 大日本住友製薬株式会社 田辺三菱製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	下記疾患 (①～③) における体内植え込み型薬剤投 与とポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与 ①激しい疼痛時における鎮痛 ②中等度から高度の疼痛をともなう各種癌にお ける鎮痛 ③難治性慢性疼痛に対する鎮痛
		用法・用量	<米国> オピオイドに対して耐性のない患者に対する推 奨される最初の腰椎髄腔濃度は1日あたり 0.2-1 mg である。オピオイド耐性のある患者につい ては1日あたり 1-10 mg と幅がある。1日あたり の上限は個人個人の患者で設定すべきである。

		<p>&lt;英国、独国、仏国&gt;</p> <p>硬膜外、髄膜腔経由については</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 保存剤なしで使用しなければならない</li> <li>- 使用の前に 0.22µm のフィルターでろ過しなければならない (穿刺腔閉鎖後のコンタミネーションを防ぐため)</li> </ul>
		<p>要望の分類 (該当するものにチェックする)</p> <p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む)</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
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>がん性、非癌性を問わず、難治性疼痛は進行が不可逆的で、日常生活に著しい悪影響を及ぼすものである。これによる経済的損失も莫大であることが知られている。このような疼痛を効果的に緩和することは医療上必要性が非常に高い。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>植込み型ポンプを用いた髄腔内モルヒネ慢性投与は欧米において標準的療法に位置づけられており、効果的な疼痛緩和とともにモルヒネの全身性副作用を大幅に軽減できるものである。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ことが示されており、植込み型ポンプを用いる慢性投与による疼痛の治療という観点から既存の療法は国内にない。このような意味で国内での医療上での有用性は明らかであり、導入は急務であると考ええる。</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)	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 米国においては、モルヒネ塩酸塩製剤でのポンプを用いた髄腔内持続投与については承認されていない。(モルヒネ硫酸塩製剤としては承認されている)</li> </ul>
----	-----------------------	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 欧州において、モルヒネ塩酸塩製剤でのポンプを用いた髄腔内持続投与についてはモルヒネ硫酸塩に加え、モルヒネ塩酸塩製剤も使用されている。なお、欧州の医療機器の承認制度においては、欧州指令（CE Directive）に適合していることを第三者認証機関の書類審査により立証し、製品に CE マークを貼付することで流通することが可能であるため、ポンプを用いた髄腔内持続投与に関する専用製剤の承認は必要とされない。そのため、医薬品についても承認が必要となる本邦と欧州では制度上の違いがあり、欧州における根拠データも自社で担保資料を整備し保有するに留まる。（モルヒネ塩酸塩製剤に関しては、体内埋込み型薬剤投与ポンプを本邦で市販している日本メドトロニック社を介し、pH 安定性に関する簡易な自社担保資料＜用時調製を必要とする pH4.5 付近でのモルヒネ塩酸塩を使用したもの＞を確認できたが、その他 pH3 以下を禁忌として設定するに至った詳細な情報については現時点で不明である。）        ≪参考資料：能動型埋め込み式機器に関する EU 指令（AIMD）90/385/EEC≫  <a href="http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:EN:HTML">http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:EN:HTML</a> </li> </ul>
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	学会要望書で提示された教科書、ガイドライン等の記載から、判断基準における（1）ア、イ、及び（2）イ、ウに該当すると考えられ、患者の QOL が向上するなど、医療上の必要性は高い。
----	-------------------------------	---

9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input 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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) 以下に示したように、既存の製剤での機器とのコンパティビリティの問題など、現状では様々な克服すべき課題があり、既存の製剤による現時点での開発着手は困難である。  日本メドトロニック社より、ポンプ内における注入液の pH が 3 以下及びピロ亜硫酸ナトリウム（別名亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム又は酸性亜硫酸ソーダ）等の防腐剤入り薬液は不具合の原因となり、禁忌である旨の連絡があった。一方、現在の局方で定められているモルヒネ塩酸塩は pH2.5-5.0 と幅があることから、日本メドトロニック社より入手した公開情報を元に既存製剤のポンプへの適用について検討を行った。 その結果、現在販売されている各社モルヒネ塩酸塩製剤は、局方の範囲内で pH 実測値は pH2.7-3.3 の幅を有しており、pH3.0 を割り込んでいる場合が多かった。従って、既存のモルヒネ塩酸塩を使用するには、①規格値や既存の製造方法及び製造ラインを変更して恒常的に pH3 を超える製剤にする方法、②製剤はそのままとし、ポンプに注入する前に医療機関で溶媒を加えて調節する方法、③ポンプの仕様を変更するなどの方法が考えられる。 ▶ 上記の①の pH3 を超える製剤への変更については、(ア) 一般的に pH の上昇に伴い、安定性が落ちること、(イ) pH3.5 以上では溶液の着色化など物性が変わる可能性があることから、極めて狭い幅での pH 管理が求められ、技術的に容易ではない点に加え、品質管理上、好ましくないと考える。つまり、今回の要望された効能を適応とする患者集団は、現行のモルヒネ塩酸塩製剤を処方される患者集団と比較して非常に限られていることが想定されていることから、仮にポンプ注入にも使用するため市場に出ているモルヒネ製剤の pH をすべて変更するとして、極めて狭い幅での pH 管理が技術的に可能となった場合でも、本剤は麻薬製剤であり、より適正な管理が求められることから、モルヒネ全体としての品質管理上の問

		<p>題（品質保証期間（現況 5 年）の短縮化や着色によるクレーム等）が出てくると考えている。また、既存のポンプ用他剤の添付文書も参考とすると、適正使用の観点からも、既存のモルヒネ塩酸塩とポンプ用モルヒネ塩酸塩は異なる対応が必要と考えられる。したがって、今後 PMDA との協議が必要だが、現時点では既存のモルヒネ塩酸塩製剤の効能追加ではなく、pH3 を超える新たな製剤を開発したうえで、ポンプに用いる薬剤としての承認申請の可能性が高いと考えている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 上記の②の方法については、海外ではポンプに注入する前に医療機関で溶媒を加えて pH4.5 とする用時調整が行われているが、医療機関で調整するとなると、万一髄膜炎などの医療事故が起こった場合の責任の所在（医療機関側若しくは企業側）が曖昧になることから、国内では医療機関側が受け入れにくいと考える。</li> <li>➤ 上記の③の方法については、ポンプ部品の材質変更などについて Medtronic 社での検討が必要であるが、聴取した範囲では実現化の目処は立っていない模様である。</li> </ul> <p>よって、(1) 現在本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤は pH2.7-3.3 の幅を有しているが、投与ポンプは「Drug formulations with pH ≤3 are known to damage the SynchroMed Infusion System and are contraindicated.」（Medtronic SYNCROMED® ISOMED®, Information for prescribers）とされていること等から、本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤をそのまま投与ポンプに用いることは困難であると考えられること、(2) 本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤を医療現場にて溶媒を加え pH 調整を行うことは、髄膜炎等の感染症のリスクを伴うこと等を勘案すると、本邦で市販されている現行のモルヒネ塩酸塩製剤を用いて開発を行うことは難しいものとする。また、これらのことから、本要望に対する開発の可能性としてはポンプ専用のモルヒネ塩酸塩製剤を開発することが可能性として最も高いと考える。しかし、上述したように pH を 3.1～3.4 という極めて狭い範囲でコントロールする製剤の開発の可能性は極めて難しい現状である。</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

<p>12)</p>	<p>「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>	<p>&lt;「中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛（要望②）」及び「難治性慢性疼痛に対する鎮痛（要望③）」について&gt;</p> <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 checked="" 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 type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</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> <p>なし</p>
<p>13)</p>	<p>備 考</p>	<p>「激しい疼痛時における鎮痛（要望①）」は「中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛（要望②）」及び「難治性慢性疼痛に対する鎮痛（要望③）」に集約されると考えられることから、「中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛（要望②）」及び「難治性慢性疼痛に対する鎮痛（要望③）」に対して、「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する評価を行った。</p> <p>また、精神・神経 WG は、上記の「10) 企業の開発の意思」項に記載されているように、(1) 現在本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤は pH2.7-3.3 の幅を有しているが、投与ポンプは「Drug formulations with pH ≤3 are known to damage the SynchroMed Infusion System and are contraindicated.」(Medtronic SYNCROMED® ISOMED®, Information for prescribers) とされていること等から、本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤をそのまま投与ポンプに用いることは困難であると考えられること、(2) 本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤を医療現場にて溶媒を加え pH 調整を行うことは、髄膜炎等の感染症のリスクを伴うこと等を勘案すると、本邦で市販されている現行のモルヒネ塩酸塩製剤を用いて開発を行うことは難しい</p>

		もの考える。
--	--	--------



『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
	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会		119
2)	要望された 医薬品	一般名	ケタミン塩酸塩
		販売名	ケタラール静注用
		会社名	第一三共株式会社
3)	要望内容	効能・効果	オピオイド抵抗性のがん性疼痛の効能追加
		用法・用量	欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、ケタミンは「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」に関連する効能・効果で承認されていない。
		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 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>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 既存の療法が国内にない (NMDA 受容体の拮抗薬、つまり、同様の作用機序を示す適応症の承認薬がない)</li> <li>● オピオイド抵抗性の神経障害性疼痛をはじめとするがん性疼痛に対し、侵害受容体性疼痛抑制作用と NMDA 受容体の活性化を抑制するケタミンを併用することで、オピオイドの投与量を減らすことが可能である。副作用を最小限に抑えつつ、鎮痛の質をあげることにより、多くのがん患者の QOL 向上をはかることが見込まれる。</li> </ul>	
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] <ul style="list-style-type: none"> <li>● 欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、ケタミンは「がん性疼痛」に関連する効能・効果で承認されていない。</li> <li>● 米国では先発品は既に承認整理されており、後発品の「Ketalar」（販売 JHP Pharmaceuticals 社）が「麻酔剤」として承認されている。</li> </ul>
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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国  [特記事項] <ul style="list-style-type: none"> <li>● Clinical Pharmacology (Gold Standard) に「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」に関する記載があるため、米国で保険償還されている可能性は否定できない。</li> <li>➢ Clinical Pharmacology (Gold Standard) には、既にモルヒネが投与されたがん性疼痛を有する患者に対し、「1回量としてケタミン 0.25mg/kg 又は 0.5mg/kg の投与が有効」との記載がある。</li> </ul>

## 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>「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当。        がんは「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」、「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」に該当するが、疼痛は原疾患に続く二次的なものであるため、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>「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」及び「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る。</p> <p>オピオイド抵抗性のがん性疼痛のうち、ケタミンが使用される</p>
----	-------------------------------	--

		<p>例は、神経障害性疼痛に該当すると考えられる。使用割合は医師の専門領域により差異はあるものの、入院患者に限定されることもあり、オピオイド抵抗性がん性疼痛患者の 5～10%と推測される。</p> <p>神経障害性疼痛に対する治療薬としては、プレガバリンが 2010 年に国内で承認されており、薬剤以外では、神経ブロック、脊髄鎮痛法等があるため、ケタミンが採用されていない医療機関では、これらにより治療がなされている。したがって、「A 既存の療法が国内にない」には該当しない。</p> <p>また、欧米において、既存療法と有効性・安全性を比較した臨床試験は報告されていないため、「I 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」にも該当しない。</p> <p>さらに、Clinical Pharmacology (Gold Standard) にケタミンに関する記載があることから米国で保険適用されているものの、「既にモルヒネが投与されたがん及び神経因性疼痛患者に 1 回ケタミン 0.25mg/kg 又は 0.5mg/kg の投与が有効である。」旨の記載のみで明確な用法・用量が記載されておらず、標準療法としての用法・用量は定まっていないと考えられる。欧米のガイドラインに関しては以下に示すとおりであり、ケタミンに関する記述はないか、あっても明確な用法・用量は示されていないことから、「U 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ASCO (American Society of Clinical Oncology) ガイドライン：がん性疼痛に関するガイドラインはない。</li> <li>● NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドライン (ver.1.2011)：Adult Cancer Pain 及び Palliative Care にケタミンに関する記載はない。</li> <li>● ACCP (American College of Chest Physicians) ガイドライン (肺癌に対する緩和ケア)<sup>1)</sup>：「ケタミンの少量投与は特にオピオイドに耐性のある患者に鎮痛効果をもたらす」との記載はあるが、用法・用量に関する記載はない。</li> <li>● ESMO (European Society for Medical Oncology) ガイドライン (がん性疼痛)<sup>2)</sup>：「ケタミンの少量投与は十分ではないがある程度の根拠がある」との記載はあるが、用法・用量に関する記載はない。</li> <li>● 国際疼痛学会ガイドライン (Pain, 2007, 132; 237-51)：3<sup>rd</sup> line 治療として NMDA 受容体拮抗薬 (デキストロメトルファン、メマンチン) の記載があるが、ケタミンについての記載はない。</li> </ul>
--	--	---

		<p>● WHO ガイドライン：ケタミンに関する記載はない。</p> <p>引用文献等</p> <p>1) Paul A. Kvale, Paul A. Selecky and Udaya B. S. Prakash. Palliative Care in Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). x;132; 368S-403S.</p> <p>2) L. Jost and F. Roila: Management of cancer pain: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines. <i>Ann Oncol</i> 21 (Suppl 5): v257-v260, 2010.</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input 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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) ガイドライン、総説、文献、教科書等の記載より、オピオイド抵抗性のがん性疼痛に対し、ケタミン投与は一定の有用性があるが、用法・用量は明確に示されておらず、標準療法としての用法・用量は定まっていないと考えられる。また、代替療法も存在し、患者が限定されているため、開発は困難と考える。
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)	<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 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 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 checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>精神・神経 WG は、欧米においてケタミンが「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」に使用されている可能性については否定しないが、</p> <p>(1) 米国、英国、独国、仏国のいずれにおいてもケタミンの「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」に対して承認が得られていないこと、(2) 「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」(神経障害性疼痛) に対する治療は、神経ブロック、脊髄鎮痛法等が存在すること、(3) 欧米において既存療法と有効性・安全性を比較した臨床試験成績については現時点で報告されていないこと、(4) 全米がん総合ネットワーク (National Comprehensive Care Network) のガイドライン (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Adult Cancer Pain, version1. 2011、Palliative Care, version1. 2011)、国際疼痛学会のガイドライン (Pain, 2007, 132; 237-51) 等にはケタミンの記載がなく、また、欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology) のガイドラインにおいて、ケタミンは「Limited evidence supports the use of subanaesthetic doses of ketamine, an N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist, in intractable pain.」と記載があるのみで具体的な推奨用法・用量等が提示されていないこと等から、現時点でケタミンの「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」が欧米の標準療法に必ずしも位置づけられているとは言えないこと、以上の (1) ~ (4) より、精神・神経 WG は、ケタミンの「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」は現時点において本邦において医療上の必要性が高いとまでは言えないと考える。</p>
13)	備 考	