

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	大日本住友製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-149.1、II-149.2
	成分名 (一般名)	ノルトリプチリン塩酸塩 (ノルトリプチリン)
	販売名	ノリトレン <sup>®</sup> 錠 10mg ノリトレン <sup>®</sup> 錠 25mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (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
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	神経障害性疼痛
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	ノルトリプチリン塩酸塩として、通常成人 1日 30～75mg を初期用量とし、1日 150mg まで漸増し、分割経口服用する
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</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 type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>神経障害性疼痛は糖尿病の他、外傷、化学療法などによって引き起こされ不可逆的であることが多い。神経障害性疼痛による QOL の低下が著明であることは国内外で既に広く報告されている。</p> <p>2. 医療上の有用性</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おり、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>現在、国内ではプレガバリンが末梢性神経障害性疼痛の効能・効果で承認されており、中枢性神経障害性疼痛に対する臨床試験が実施されている。ノルトリプチリンの神経障害性疼痛に対するエビデンスは少なく、有効性・安全性がアミトリプチリン、プレガバリン、ガバペンチン、デュロキセチンなどの既存の療法と比べて明らかに優れていることを示すデータはない。国際疼痛学会やヨーロッパ神経学会など欧米で最も権威ある学会による神経障害性疼痛薬物療法治療指針では、ノルトリプチリンを含む三環系抗うつ薬がプレガバリン、ガバペンチンなどと共に第一選択薬の一つとして推奨されているが、国際疼痛学会は三環系抗うつ薬よりもプレガバリン、ガバペンチン、デュロキセチンのほうが Therapeutic index (リスクとベネフィットを比較した指標) は高く、有用であるとしている。</p> <p>以上のことから、ノルトリプチリンの医療上の有用性は上記のア～ウの基準に該当せず、有用性が高いとは判断できない。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
米国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	要望に係る効能の承認はない
英国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	要望に係る効能の承認はない
独国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	要望に係る効能の承認はない
仏国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	ノルトリプチリンは承認されていない
加国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	要望に係る効能の承認はない
豪州	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	要望に係る効能の承認はない
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
米国	ガイドライ ン名	要望書記載内容に補足すべき事項はない
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	要望書記載内容に補足すべき事項はない

記載する。)		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		ガイドライン の根拠論文	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		備考	公的保険の適用は確認できなかった(確認資 料: CMS)
	英国	ガイドライ ン名	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		ガイドライン の根拠論文	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		備考	公的保険の適用は確認できなかった(確認資 料: MIMS)
	独国	ガイドライ ン名	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		ガイドライン の根拠論文	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		備考	公的保険の適用は確認できなかった(確認資 料: Rote Liste 2011)
	仏国	ガイドライ ン名	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	要望書記載内容に補足すべき事項はない

		ガイドラインの根拠論文	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		備考	公的保険の適用は確認できなかった（確認資料：Dictionnaire VIDAL 2011）
加国		ガイドライン名	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		ガイドラインの根拠論文	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		備考	公的保険の適用は確認できなかった（確認資料：Health Canada）
豪州		ガイドライン名	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		ガイドラインの根拠論文	要望書記載内容に補足すべき事項はない
		備考	公的保険の適用は確認できなかった（確認資料：TGA）

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) 国際疼痛学会 (IASP)、ヨーロッパ神経学会 (EFNS)、英国立医療技術評価機構 (NICE) のガイドラインから抜粋
- 2) 国内データベースを用いた調査
  - 使用したデータベース  
JSTPlus、JMEDPlus
  - 調査結果  
検索式：〔ノルトリプチリン同義語〕 AND 〔神経障害性疼痛同義語〕  
件数：42 件
  - 選定文献  
上述の文献の要約を参照したが、選択すべき文献はないと判断した。
- 3) 海外データベースを用いた調査
  - 使用したデータベース  
MEDLINE、EMBASE、Biosis Previews、PsycINFO
  - 調査結果  
検索式：〔ノルトリプチリン同義語〕 AND 〔神経障害性疼痛同義語〕 AND 〔メタ解析、二重盲検、ガイドライン等の関連語〕  
件数：48 件
  - 選定文献  
上述の文献の要約を参照したが、要望書記載の文献以外には選択すべき文献はないと判断した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Panerai AE, et al. A randomized, within-patient, cross-over, placebocontrolled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. Acta Neurol Scand. 1990; 82: 34-8. [企業 1, Nor.11]

(EFNS ガイドライン引用文献)

#### 【概要説明】

- 対象： 中心性疼痛（幻肢痛、帯状疱疹後神経痛、外傷性神経損傷後疼痛）の患者
- 試験デザイン： プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、各期 3 週間のラテン方格法（ノルトリプチリン vs クロミプラミン vs プラセボ）
- 用法・用量： ノルトリプチリン 25 mg/日、クロミプラミン 25 mg/日投与から開始して、最高投与量はいずれも 100 mg/日とする。
- 例数： ランダム化 39 名、評価例数 24 名

有効性： 主要評価項目は visual analogue scale (VAS) のベースラインからの変化量とした。  
プラセボに対してノルトリプチリン、クロミプラミンは有意に疼痛を改善した。また、クロミプラミンはノルトリプチリンに対して有意に改善を示した。

安全性： ノルトリプチリン、クロミプラミン投与による有害事象の発現頻度は同程度であり特記すべき事象は認められなかった。

2) Watson CPN, et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. Neurology. 1998; 51: 1166-71. [企業 2, Nor.5]

(IASP ガイドライン引用文献 126、NICE ガイドライン引用文献、EFNS ガイドライン引用文献)

【概要説明】

対象： 帯状疱疹後神経痛の患者

試験デザイン： ランダム化、二重盲検、各期 5 週間の 2 期クロスオーバー (ノルトリプチリン vs アミトリプチリン)

用法・用量： 65 歳未満は 20 mg/日、65 歳以上は 10 mg/日投与から開始して、開始後 3 週間は 3~5 日毎に 10 mg 増量、その後 2 週間は固定用量とする。

例数： ランダム化 33 名、完了例数： 31 名

有効性： 主要評価項目は visual analogue scale (VAS) のベースラインからの変化量。  
疼痛に対するアミトリプチリンとノルトリプチリンの効果は同程度であった。

安全性： 有害事象のうち患者が intolerable としたものはアミトリプチリンに多く見られた。両群で口渇、便秘、眠気が多かった。

3) Hammack JE, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. Pain. 2002; 98: 195-203. [企業 3, Nor.3]

(IASP ガイドライン引用文献 45、EFNS ガイドライン引用文献)

【概要説明】

対象： シス-ジアンミンジクロロ白金 (CDDP) 治療による神経障害患者

試験デザイン： プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、各期 4 週間の 2 期クロスオーバー

用法・用量： ノルトリプチリン 25 mg/日投与から開始して 1 週間毎に 25 mg 増量、最高投与量は 100 mg/日

例数： ランダム化 57 名、評価例数 51 名

有効性： 主要評価項目は categorical pain score 及び pain affect daily life のベー

スラインからの変化量、副次評価項目は VAS pain score、QOL score、睡眠時間のベースラインからの変化量、治療満足度とした。知覚障害や疼痛に対するノルトリプチリンの効果を示す強いエビデンスを証明することはできなかった。

安全性： ノルトリプチリン投与による重大な事象はみられなかったが、プラセボ投与と比較して口渇、めまい、便秘が多かった。

- 4) Chandra K, et al. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial-the GONIP trial. Intl J Clin Pharmacol Therapeu. 2006; 44: 358-63. [企業 4, Nor.8]

(NICE ガイドライン引用文献)

**【概要説明】**

対象： 帯状疱疹後神経痛の患者

試験デザイン： ランダム化、二重盲検、並行群間比較

用法・用量： ノルトリプチリン 50 mg/日、ガバペンチン 900 mg/日の 2 週間投与から開始してそれぞれ 75 mg/日、1800 mg/日を 2 週間、150 mg/日、2700 mg/日を 4 週間投与する。

例数： ランダム化 76 名、評価例数 70 名

有効性： 主要評価項目は 11-point Likert scale のベースラインからの変化量とした。

疼痛に対するノルトリプチリンとガバペンチンの効果は同程度であった。

安全性： ノルトリプチリン投与はガバペンチン投与と比較して口渇、便秘、姿勢障害が多かった。

- 5) Khoromi S, et al. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. Pain. 2007; 130:66-75. [企業 5, Nor.6]

(IASP ガイドライン引用文献 60、NICE ガイドライン引用文献)

**【概要説明】**

対象： 腰椎神経根障害の患者

試験デザイン： プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、各期 9 週間の 4 期クロスオーバー [徐放性モルヒネ単剤 vs ノルトリプチリン単剤 vs 併用 vs ベンゾトロピン (active placebo)]

用法・用量： 徐放性モルヒネ 15 mg/日、ノルトリプチリン 25 mg/日、併用 (徐放性モルヒネ 15 mg/日、ノルトリプチリン 25 mg/日)、ベンゾトロピンは 0.25 mg/日投与から開始して、最高投与量は徐放性モルヒネ 90 mg/日、ノルトリプチリン 100 mg/日、ベンゾトロピン 1.00 mg/日とする。



例数： ランダム化 55 名、評価例数 28 名  
有効性： 主要評価項目は投与開始後 6～7 週間における daily leg pain score のベースラインからの変化量  
疼痛に対する徐放性モルヒネ、ノルトリプチリン及びそれらの併用の効果を示すことはできなかった。  
安全性： ノルトリプチリン投与による重大な事象はみられなかったが、口渇、便秘が多かった。

6) Gilron I, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. Lancet. 2009; 374: 1252-61. [企業 6, Nor.7]

(NICE ガイドライン引用文献)

【概要説明】

対象： 帯状疱疹後神経痛の患者、及び有痛性糖尿病性ニューロパチーの患者  
試験デザイン： ランダム化、二重盲検、各期 6 週間の 3 期クロスオーバー（ノルトリプチリン単剤 vs ガバペンチン単剤 vs 併用）  
用法・用量： ノルトリプチリン 20 mg/日、ガバペンチン 1200 mg/日、併用（ノルトリプチリン 20 mg/日及びガバペンチン 1200 mg/日）投与から開始して、最高投与量はそれぞれ 100 mg/日、3600 mg/日、100 mg/日と 3600 mg/日とする。  
例数： ランダム化 56 名、有効性評価例数 47 名  
有効性： 主要評価項目は numerical rating scale (NRS) のベースラインからの変化量とする。  
併用群は単剤投与群に対して有意に疼痛を改善した。  
安全性： いずれの群も重篤な事象はみられなかったが、ノルトリプチリン群と併用群はガバペンチン群と比較して口渇が多かった。

<日本における臨床試験等>

- 1) 本邦での臨床使用実態については、国内ガイドラインの記載又は成書の記載のみで、実際に日本人患者に投与した際の有効性及び安全性に関する情報が確認できなかった（公表文献等から裏付けられなかった）。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Finnerup NB, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence-based proposal. Pain. 2005; 118: 289-305. [企業 7, Nor.2]

MEDLINE (1996～2005 年)、EMBASE (1974～2005 年) で確認し得る、神経障害性

疼痛患者（N≥10）を対象とした、プラセボ対照二重盲検比較試験の報告（105 試験）から、各治療薬の Numbers need to treat（NNT）及び Numbers need to harm（NNH）を算出することにより有効性、安全性を比較し治療アルゴリズムを策定した。末梢性神経障害性疼痛（帯状疱疹後神経痛及び局所的神経障害を除く）に対しては三環系抗うつ薬が第一選択薬として推奨され、三環系抗うつ薬が禁忌の場合はガバペンチン/プレガバリンが推奨される。

- 2) Finnerup NB, et al. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010; 150: 573-81. [企業 8, Nor.12]

1) のレビュー結果に、MEDLINE（2005～2010 年）、EMBASE（2005～2010 年）で検索された最近 5 年間の 69 試験を追加して、計 174 試験をレビューした。エビデンスは大きく変化しておらず、治療アルゴリズムも前回と同様と考えられた。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書など>

- 1) Watson CPN. Antidepressant analgesics in the management of chronic pain. In: Lynch ME, Craig KD, Peng PWH, editors, *Clinical pain management: a practical guide*, 1st edition. Wiley-Blackwell; 2011. p114-20. [企業 9, Nor.14]

神経障害性疼痛の治療アルゴリズムで、第一選択薬として三環系抗うつ薬（アミトリプチリン、ノルトリプチリン）、ガバペンチン及びプレガバリンが位置付けられる。

- 2) Bennett MI. Drug synergy and sequencing. In: Bennett MI, editor. *Neuropathic pain (Oxford Pain Management Library Series)*, second edition. Oxford University Press; 2010. p173-9. [企業 10, Nor.13]

神経障害性疼痛の治療アルゴリズムの第一選択薬として、単剤では抗うつ薬（例：アミトリプチリン又はデュロキセチン）及び抗てんかん薬（例：プレガバリン又はガバペンチン）、併用では低用量の抗うつ薬と抗てんかん薬の組み合わせが推奨される。

#### <日本における教科書等>

- 薬物療法. In: 小河節郎 編. *神経障害性疼痛診療ガイドブック*. 南山堂; 2010. [企業 11]

神経障害性疼痛の治療アルゴリズムの第一選択薬として、プレガバリン、ガバペンチン、三環系抗うつ薬が位置付けられる。これらの薬剤の鎮痛効果には臨床的に大きな差はないが、プレガバリン、ガバペンチンの方が三環系抗うつ薬に比べて明らかに副作用が少なく、相互作用を起こしにくいいため投与しやすい。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### <海外におけるガイドライン等>

###### 1) 国際疼痛学会 (IASP) ガイドライン

Dworkin RH, et al. Pharmacologic management of Neuropathic pain: Evidence-based recommendation. (International Association for the Study of Pain) Pain. 2007; 132: 237-51.

[企業 12, Nor.9]

国際疼痛学会の治療指針では、2 級アミン三環系抗うつ薬（ノルトリプチリン、デシプラミン）、選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（デュロキセチン、ベンラファキシン）、カルシウム  $\alpha 2$ - $\delta$  リガンド（ガバペンチン、プレガバリン）などが第一選択薬として推奨されている。しかし、リスクとベネフィットを比較した Therapeutic index は、三環系抗うつ薬は、デュロキセチン、ガバペンチン、プレガバリンより低い。三環系抗うつ薬は、がん性疼痛及び脊髄損傷等に伴う疼痛を対象にした比較試験でプラセボに比較して有意な差が見られなかったとの報告も示されている。

###### 2) ヨーロッパ神経学会 (EFNS) ガイドライン

Attal N, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology. 2010; 17: 1113-23. [企業 13]

ヨーロッパ神経学会が発行している神経障害性疼痛の薬物療法治療指針では、第一選択薬として、糖尿病性ニューロパチーに対してデュロキセチン、ガバペンチン、プレガバリン、三環系抗うつ薬及びベンラファキシンが推奨されている。帯状疱疹後神経痛ではガバペンチン、プレガバリン及び三環系抗うつ薬が推奨されている。また、中枢性神経障害性疼痛ではガバペンチン、プレガバリン及び三環系抗うつ薬が推奨されている。

###### 3) 英国立医療技術評価機構 (NICE) ガイドライン

NICE clinical guideline 96, Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings, March 2010. [企業 14, Nor.4]

イギリス当局と臨床医が共同で作成している NICE のガイドラインでは、神経障害性疼痛（糖尿病性ニューロパチーを除く）の治療にはアミトリプチリン及びプレガバリンが第一選択薬と位置付けられている。糖尿病性ニューロパチーの治療にはデュロキセチンが第一選択薬と位置付けられており、デュロキセチンが禁忌の場合はアミトリプチリンが推奨されている。なお、アミトリプチリンの忍容性により満足な除痛効果が得られない場合にはノルトリプチリン、イミプラミンを使用することが推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本ペインクリニック学会. 神経障害性疼痛 薬物療法ガイドライン. 真興交易 (株) 医書出版部; 2011. [企業 15, Nor.15]

日本ペインクリニック学会が発行している神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインでは、第一選択薬として三環系抗うつ薬（ノルトリプチリン、アミトリプチリン、イミプラミン）及びカルシウム  $\alpha 2$ - $\delta$  リガンド（プレガバリン、ガバペンチン）が推奨されている。三環系抗うつ薬の用法・用量は、就寝時に 25 mg/日投与から開始して、忍容性が認められる場合には 3~7 日ごとに 1 日 25 mg ずつ増量、最高投与量は 150 mg/日とされている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

- 1) 特になし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

海外及び国内のガイドラインで、三環系抗うつ薬は神経障害性疼痛に対する第一選択薬の一つとして推奨されているものの、神経障害性疼痛に対するノルトリプチリンの国内臨床試験は実施されていないことから、現時点で要望効能・効果の妥当性を判断することは困難である。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は、国内でうつ病を適応症として承認された用法・用量と同じであるものの、神経障害性疼痛に対するノルトリプチリンの国内臨床試験は実施されていないことから、現時点で要望用法・用量の妥当性を判断することは困難である。

<臨床的位置づけについて>

海外及び国内のガイドラインで、ノルトリプチリンやアミトリプチリンを含む三環系抗うつ薬は、プレガバリン、デュロキセチン、ガバペンチンと共に、神経障害性疼痛に対する第一選択薬の一つとして推奨されている。しかし、プレガバリンは国内及び海外で、デュロキセチン、ガバペンチン、アミトリプチリンは海外で、各種疼痛に係る効能・効果が承認されているものの、ノルトリプチリンは米国・英国・独国・仏国・加国・豪州及び国内で疼痛に係る効能・効果が承認されていない。

国内でも神経障害性疼痛治療の選択機会を増やすことが求められており、プレガバリン、デュロキセチンは、各種疼痛を適応症として国内開発が進んでいる（プレガバリンの国内での効能・効果は末梢性神経障害性疼痛であり、現在、線維筋痛症及び中枢性神経障害性疼痛を適応症として開発中とされている）。また、プレガバリン、デュロキセチンは、

国際疼痛学会の治療指針でも三環系抗うつ薬と比較して忍容性に優れ、有用と認められている。

以上、国内外の承認状況、開発状況及びガイドラインを勘案すると、プレガバリン、デュロキセチンの医療上の有用性が高いことから、ノルトリプチリンの必要性が高いとは判断できない。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

神経障害性疼痛の適応取得には、複数の疼痛疾患を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験による用量設定試験（第Ⅱ相試験）及び検証試験（第Ⅲ相試験）を実施する必要があると考えられる。しかし、ノルトリプチリンの神経障害性疼痛に対する国内臨床試験の報告はなく、海外でのプラセボ対照比較試験も小規模かつ試験数が限られていることから、現時点で臨床試験のデザイン並びに規模を見積もることは困難である。

#### 5. 備考

<その他>  
特になし

#### 6. 参考文献一覧

- 企業1) Panerai AE, et al. A randomized, within-patient, cross-over, placebocontrolled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. *Acta Neurol Scand.* 1990; 82: 34-8. [Nor.11 番目]
- 企業2) Watson CPN, et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology.* 1998; 51: 1166-71. [Nor.5 番目]
- 企業3) Hammack JE, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain.* 2002; 98: 195-203. [Nor.3 番目]
- 企業4) Chandra K, et al. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial-the GONIP trial. *Intl J Clin Pharmacol Therapeu.* 2006; 44: 358-63. [Nor.8 番目]
- 企業5) Khoromi S, et al. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain.* 2007; 130:66-75. [Nor.6 番目]
- 企業6) Gilron I, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet.* 2009; 374: 1252-61. [Nor.7 番目]
- 企業7) Finnerup NB, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence-based proposal. *Pain.* 2005; 118: 289-305. [Nor.2 番目]

- 企業8) Finnerup NB, et al. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010; 150: 573-81. [Nor.12 番目]
- 企業9) Watson CPN. Antidepressant analgesics in the management of chronic pain. In:Lynch ME, Craig KD, Peng PWH, editors, *Clinical pain management: a practical guide*, 1st edition. Wiley-Blackwell; 2011. p114-20. [Nor.14 番目]
- 企業10) Bennett MI. Drug synergy and sequencing. In: Bennett MI, editor. *Neuropathic pain (Oxford Pain Management Library Series)*, second edition. Oxford University Press; 2010. p173-9. [Nor.13 番目]
- 企業11) 薬物療法. In : 小河節郎 編. *神経障害性疼痛診療ガイドブック*. 南山堂; 2010.
- 企業12) Dworkin RH, et al. Pharmacologic management of Neuropathic pain: Evidence-based recommendation. (*International Association for the Study of Pain*) *Pain*. 2007; 132: 237-51. 【要望者提出】 [Nor.9 番目]
- 企業13) Attal N, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology*. 2010; 17: 1113-23.
- 企業14) NICE clinical guideline 96, Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings, March 2010. 【要望者提出】 [Nor.4 番目]
- 企業15) 日本ペインクリニック学会. *神経障害性疼痛 薬物療法ガイドライン*. 真興交易 (株) 医書出版部; 2011. [Nor.15 番目]