

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 厚生労働省がん性疼痛 H21-3 次がん一般-011 研究班 (学会名 ; ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
優先順位	3 位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ノルトリプチリン塩酸塩
	販売名	ノリトレン
	会社名	ノバルティスファーマ
	国内関連学会	日本ペインクリニック学会、日本疼痛学会、日本麻酔科学会  (選定理由) 慢性疼痛疾患を広く扱う学会であるため
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	神経障害性疼痛
	用法・用量 (要望する用法・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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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 欧米等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>ウ 欧米等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"/> 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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からの神経障害性疼痛薬物療法治療指針で推奨されているため。神経障害性疼痛の発症機序については欧米と本邦の人種差を考慮する必要がないため。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>不明</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>不明</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>不明</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>不明</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	不明	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	不明	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	不明	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	不明	効能・効果	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																			
米国	販売名 (企業名)	不明																																		
	効能・効果																																			
	用法・用量																																			
	備考																																			
英国	販売名 (企業名)	不明																																		
	効能・効果																																			
	用法・用量																																			
	備考																																			
独国	販売名 (企業名)	不明																																		
	効能・効果																																			
	用法・用量																																			
	備考																																			
仏国	販売名 (企業名)	不明																																		
	効能・効果																																			

		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）	不明	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	不明	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（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記載する。）</u></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 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
		<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>		
米国		ガイドライン名	<p>Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update (Mayo Clin Proc 2010;85s3-14)</p>	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p>神経障害性疼痛</p>	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<p>ノリトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日25mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。</p>	
		ガイドラインの根拠論文	<p>1) Finnerup N, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence-based proposal. Pain 2005; 118: 289-305            2) Hammack JE, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. Pain 2002; 98: 195-203</p>	
		備考		
英国		ガイドライン名	<p>Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings (NICE clinical guideline 69)</p>	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p>神経障害性疼痛</p>	
		用法・用量 （または用法・	<p>1日1回10mg投与から開始し、必要に応じて1日150mg(分割等よ)まで漸増。上限を1日600mg</p>	

		用量に関連のある記載箇所)	とする。
		ガイドラインの根拠論文	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Watson CP, et al. (1998) Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. Neurology 51: 1166-71.</li> <li>2) Khoromi S, et al. (2007) Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. Pain 130: 66-75</li> <li>3) Gilron I, et al. (2009) Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled cross-over trial. Lancet 374: 1252-61</li> <li>4) Chandra K, et al. (2006) Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial-the GONIP trial. Intl J Clin Pharmacol Therapeu 44: 358-63</li> </ol>
		備考	
	独国	ガイドライン名	Pharmacologic management of neuropathic pain: an evidence-based recommendations. (International Association for the Study of Pain) (Pain 2007; 132: 237-51)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	神経障害性疼痛
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ノリトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日25mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。
		ガイドラインの根拠論文	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Watson CP, et al. (1998) Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. Neurology 51: 1166-71.</li> <li>2) Chandra K, et al. (2006) Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial-the GONIP trial. Intl J Clin Pharmacol Therapeu 44: 358-63</li> <li>3) Hammack JE, et al. (2002) Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. Pain 98: 195-203</li> </ol>

		備考	
仏国	ガイドライ ン名		EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain (European Federation of Neurological Societies) Eur J Neurol 2008;13:1153-69
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		神経障害性疼痛
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		ノリトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日25mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。
	ガイドライ ンの根拠論文		1) Paneral AE, et al. (1990) A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. Acta Neurol Scand 82: 34-8 2) Watson CP, et al. (1998) Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. Neurology 51: 1166-71. 3) Hammack JE, et al. (2002) Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. Pain 98: 195-203
	備考		
加国	ガイドライ ン名		同上 (IASP)
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)		
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)		
	ガイドライ ンの根拠論文		

		文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	同上 (IASP)
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

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) 欧米のガイドラインから抜粋

<海外における臨床試験等>

- 1) Watson CP, et al. (1998) Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. Neurology 51: 1166-71.
- 2) Khoromi S, et al. (2007) Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. Pain 130: 66-75
- 3) Gilron I, et al. (2009) Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled cross-over trial. Lancet 374: 1252-61
- 4) Chandra K, et al. (2006) Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial-the GONIP trial. Intl J Clin Pharmacol Therapeu 44: 358-63
- 5) Paneral AE, et al. (1990) A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. Acta Neurol Scand 82: 34-8

<日本における臨床試験等>

1)

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

- 1) Pharmacologic management of neuropathic pain: an evidence-based recommendations. Pain 2007; 132: 237-51
- 2) The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain 2010; 150: 573-81
- 3) Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence-based proposal. Pain 2005; 118: 289-305

(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等>

- 1) 1) Neuropathic pain. p173-9
- 2) Clinical pain magement: a practical guide. p117-23

<日本における教科書等>

1)

(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) EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain (European Federation of Neurological Societies) Eur J Neurol 2008;13:1153-69

<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薬物療法ガイドライン

(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)

(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>

1) 神経障害性疼痛は、現在、プレガバリン（リリカ®）に対する適応病名として認められており、病名として妥当である。

<要望用法・用量について>

1) 海外のガイドラインに準じており、既に本邦でもうつ病に対して一般的に用いられており安全性の面でも問題はない。

<臨床的位置づけについて>

1) QOL を著しく損なう神経障害性疼痛に対する第1選択薬であり、本薬剤の普及により多くの患者にとって福音となる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Watson CP, et al. (1998) Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 51: 1166-71.
- 2) Khoromi S, et al. (2007) Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 130: 66-75
- 3) Gilron I, et al. (2009) Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled cross-over trial. *Lancet* 374: 1252-61
- 4) Chandra K, et al. (2006) Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial-the GONIP trial. *Intl J Clin Pharmacol Therapeu* 44: 358-63
- 5) Paneral AE, et al. (1990) A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. *Acta Neurol Scand* 82: 34-8