

第 51 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
議事次第

令和 4 年 6 月 8 日(水)
オンライン会議
(フクラシア東京ステーション)

議 事

1. 第Ⅰ～Ⅲ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況等について
2. 第Ⅳ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況等について
3. 要望品目の医療上の必要性について
4. 開発要請品目の公知申請への該当性について
5. 企業から提出された開発工程表等について
6. その他

配付資料一覧

検討会議の概要

資料 1 検討会議における検討の進め方

専門作業班（WG）の検討状況の概要等

資料 2-1 第Ⅰ～Ⅲ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

資料 2-2 第Ⅳ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価

資料 3 抗がんWG

公知申請への該当性に係る報告書（案）

資料 4-1 メピバカイン塩酸塩

資料 4-2 レベチラセタム

資料 4-3 アセトアミノフェン（関節リウマチ）

資料 4-4 アセトアミノフェン（術後疼痛）

開発要請・開発企業の募集を行った品目の進捗状況

資料 5-1 企業から提出された開発工程表について

資料 5-2 企業から提出された開発工程表における進捗について

資料 5-3 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅰ回要望）

資料 5-4 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅱ回要望）

資料 5-5 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅲ回要望）

資料 5-6 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅳ回要望）

資料 6 開発企業の募集を行った医薬品のリスト

資料 7 Rilonacept の要望について

資料 8 リファンピシンの要望について

資料 9 過去に開発要請を行った医薬品に関する医療上の必要性の再検討について

参考資料 1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

参考資料 2 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員

参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について

参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー

参考資料 4-1 医療上の必要性の評価の基準について

参考資料 4-2 開発要請先企業の指定の考え方について

参考資料 5 人道的見地から実施される治験の制度該当性基準について

参考資料 6 特定用途医薬品への該当性の基準について

参考資料 7 執行部に所属している学会について

以上

検討会議における検討の進め方

- ・医療上必要な医薬品や適応（未承認薬等）を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。
- ・未承認薬・適応外薬に係る要望を公募（第Ⅰ回 2009.6.18～8.17、第Ⅱ回 2011.8.2～9.30、第Ⅲ回（第一期 2013.8.1～12.27、第二期 2013.12.28～2014.6.1、第三期 2014.6.2～2014.12.31、第四期 2015.1.1～2015.6.30））
- ・現在は、随時募集で要望を募集している（第Ⅳ回 2015.7.1～）。

○未承認薬

欧米等6ヶ国（米、英、独、仏、加、豪）のいずれかの国で承認されている医薬品。

○適応外薬

欧米等6ヶ国（米、英、独、仏、加、豪）のいずれかの国で承認（一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む）されている医薬品。

○未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

欧米等6ヶ国（米、英、独、仏、加、豪）のいずれの国でも未承認であるが、一定の要件を満たしている医薬品。

医療上の必要性の評価基準

次の（１）及び（２）の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

（１）適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

- ア 生命の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

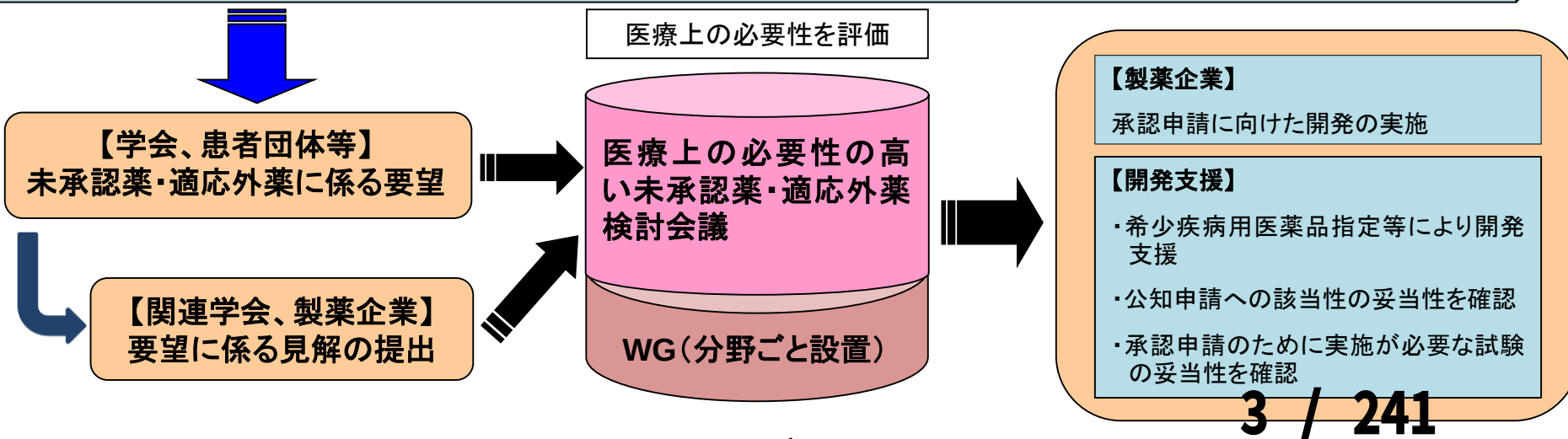
（２）医療上の有用性が次のいずれかの場合

＜未承認薬、適応外薬＞

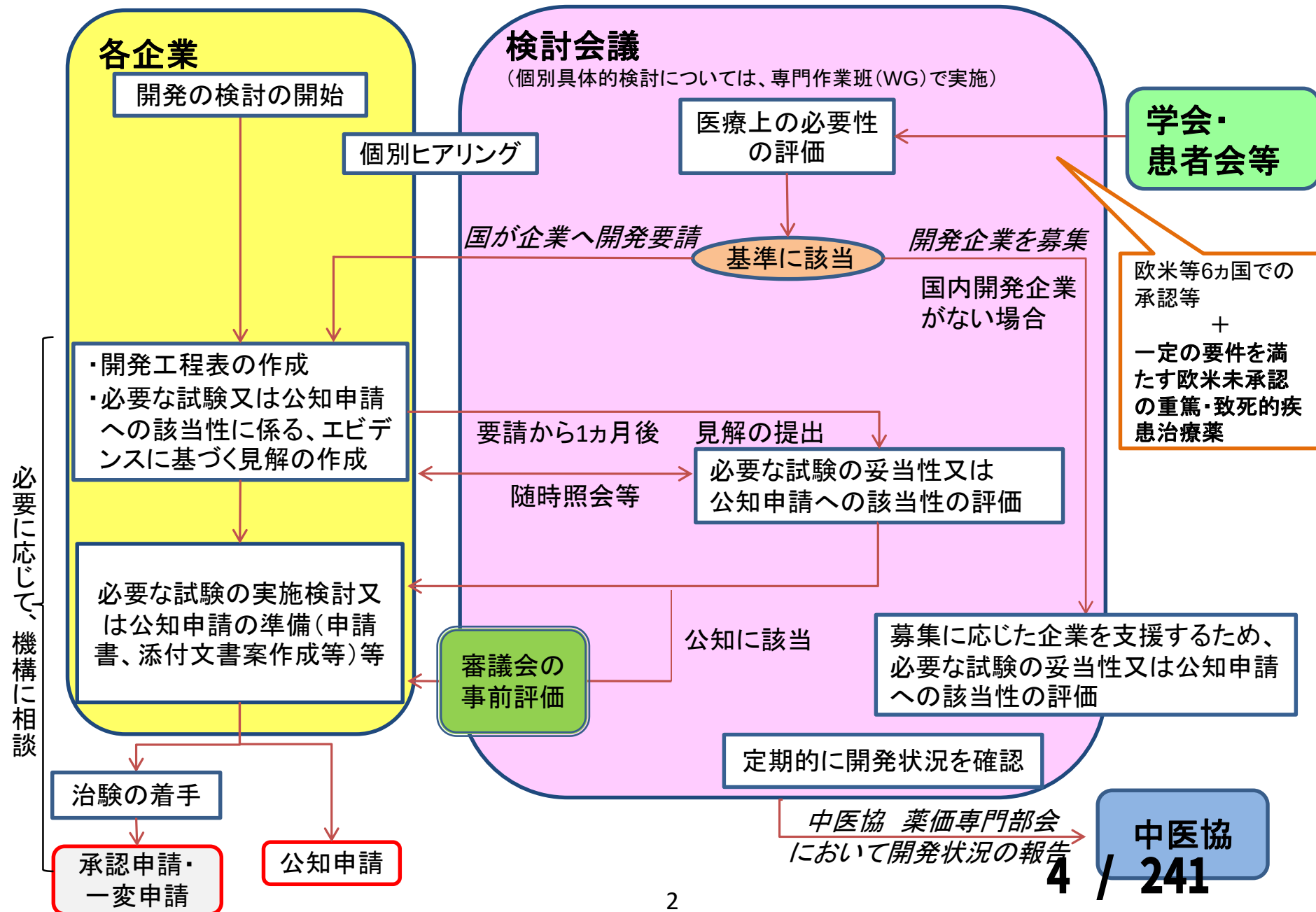
- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

＜未承認薬迅速実用化スキーム対象品目＞

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 国内外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



検討会議における検討の進め方



第Ⅰ～Ⅲ回要望に係るWGの検討状況(医療上の必要性)

第50回会議(1/26)前

要望数			832件
WG	検討中		11件
	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件



第50回会議後(5/30)

要望数			832件
WG	検討中		11件
	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件



今回会議(6/8)前

要望数			832件
WG	検討中		11件
	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件

<WGで検討中の11品目の内訳(6/8時点)>

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	0	0	0	0
適応外	4 (2)	0	0	5 (5)	1 (1)	1

※ 括弧内は小児WG検討対象品目
 ※ 詳細は別添1を参照

第Ⅰ～Ⅲ回要望に係るWGの検討状況(公知該当性)

第50回会議(1/26)前

医療上の必要性が高い とされた要望			345件 /832件
開発 要請※1	WG	公知該当性等を WGで検討中	8件
		公知申請が妥当	124件
		治験開始済み	166件
開発企業を公募※2			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本 会 議	公知申請が妥当	124件

第50回会議後(5/30)

医療上の必要性が高い とされた要望			345件 /832件
開発 要請※1	WG	公知該当性等を WGで検討中	8件
		公知申請が妥当	124件
		治験開始済み	166件
開発企業を公募※2			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本 会 議	公知申請が妥当	124件

今回会議(6/8)前

医療上の必要性が高い とされた要望			345件 /832件
開発 要請	WG	公知該当性等を WGで検討中	7 件
		公知申請が妥当	125件
		治験開始済み	166件
開発企業を公募			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本 会 議	公知申請が妥当	124件

※1 開発企業公募後に開発要請したものを含む。

※2 開発要請後に開発企業を公募したものを含む。

WGにおいて1件の要望が公知申請が妥当と判断
⇒今回審議予定

＜WGで検討中の7品目の内訳（6/8時点）＞

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	0	0	0	0
適応外	1	1 (1)	0	4 (2)	1	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目

※ 詳細は別添2を参照

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
＜代謝・その他WG＞									
1	Ⅲ-①-49	バシリキシマブ (遺伝子組換え)	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	通常、成人にはバシリキシマブ(遺伝子組換え)として40mgを総用量とし、20mgずつ2回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前2時間以内に、2回目の投与は移植術4日後に行う。	日本移植学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬		企業見解確定 今後の方針を検討中
2	Ⅲ-①-50	バシリキシマブ (遺伝子組換え)	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	通常、幼児・小児にはバシリキシマブ(遺伝子組換え)として20mgを総用量とし、10mgずつ2回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前2時間以内に、2回目の投与は移植術4日後に行う。	日本移植学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬	○	企業見解確定 今後の方針を検討中
3	Ⅲ-④-17	抗ヒト胸腺細胞ウ サギ免疫グロブリン	腎移植の急性拒絶反応の抑制	サイモグロブリン 1.0～1.5 mg/kg/日を3～7 日間投与する。	日本移植学会	サノフィ株式会社	適応外薬		要望者が要望の範囲を検討中
4	Ⅲ-④-18	抗ヒト胸腺細胞ウ サギ免疫グロブリン	小児腎移植の急性拒絶反応の抑制	サイモグロブリン 1.0～1.5 mg/kg/日を3～7 日間投与する。	日本移植学会	サノフィ株式会社	適応外薬	○	要望者が要望の範囲を検討中
＜抗菌・抗炎症WG＞									
5	Ⅲ-④-12	メトロニダゾール	成人における既承認効能・効果に対する小児に関する要望 1. 嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 ＜適応症＞ ・敗血症・深在性皮膚感染症・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染・骨髄炎・肺炎、肺膿瘍、膿胸・骨盤内炎症性疾患・腹膜炎、腹腔内膿瘍・胆嚢炎、肝膿瘍・化膿性髄膜炎・脳膿瘍 2. 感染性腸炎 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル ＜適応症＞ 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む) 3. アメーバ赤痢	7.5mg/kgを8時間おきに20分以上かけて点滴静注する。最大投与量は成人の最大投与量を超えない。	日本小児感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬	○	抗菌・抗炎症WG(小児WG) 今後の方針を検討中
6	Ⅲ-④-13	メトロニダゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	小児(12歳以上)にはメトロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリンとし1回25mg/kg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
7	Ⅲ-④-14	ラベプラゾールナトリウム	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ラベプラゾール(RPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>30kg未満はRPZ5mg、30kg以上はRPZ10mgで成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	エーザイ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
8	Ⅲ-④-15	オメプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	オメプラゾール(OMP)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満はOMP10mg、30-40kg未満はOMP20mg、40kg以上は成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
9	Ⅲ-④-16	ランソプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ランソプラゾール(LPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満はLPZ15mg、30-40kg未満はLPZ30mg、40kg以上は成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	武田薬品工業株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
＜抗がんWG＞									
10	Ⅲ-①-73	リツキシマブ(遺伝子組換え)	小児のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(バーキットリンパ腫、前駆Bリンパ球性リンパ腫を含む)	通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 (下線部を削除)	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	使用実態調査中 抗がんWG(小児WG)
＜生物WG＞									
11	Ⅲ-①-29.1	乾燥人フィブリノゲン	大量出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症の出血傾向の改善	注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3gを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。	日本麻酔科学会	一般社団法人 日本血液製剤機構	適応外薬		要望者と要望内容について検討中。
	Ⅲ-①-29.2				日本外傷学会				
	Ⅲ-①-29.3				日本血栓止血学会				

未承認薬	0
適応外薬	11
合計	11

専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
<代謝・その他WG>									
1	Ⅲ-①-78	リツキシマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分なループス腎炎	一般社団法人日本 リウマチ学会	全薬工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解の更新中
<循環器WG>									
2	Ⅱ-17	アドレナリン	0.01%注射液の剤形追加 心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	小児救急医学会	第一三共株式会社	適応外薬	○		プレフィルドシリンジの要望について、要望者と対応協議中 学会のレジストリ結果公表待ち
<精神・神経WG>									
無し									
<抗菌・抗炎症WG>									
4	Ⅱ-45	エタンプトール塩酸塩	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾患学会	サンド株式会社 科研製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	リファンピシンとの併用剤 申請準備中
5	Ⅱ-72	クリンダマイシンリン酸エステル 及びクリンダマイシン塩酸塩	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン(Ⅱ-111)を含む 併用療法で用いられる 各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
6	Ⅱ-223	ホリナートカルシウム	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン(Ⅱ-111)を含む 併用療法で用いられる 各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
7	Ⅱ-272.1	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾患学会	第一三共株式会社 サンド株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	リファンピシンの小児製剤(DS製剤)を導入 予定 申請準備中
	Ⅱ-272.2			日本感染症学会					

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
＜抗がんWG＞									
8	Ⅲ-②-2	三酸化ヒ素	初発を含む急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	日本新薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	

注)提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	0
適応外薬	7
合計	7

第Ⅳ回要望に係るWGの検討状況(医療上の必要性)

第50回会議(1/26)前

要望数			176件
WG	検討中		63件
	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	10件
対象外	既開発中		7件
	取下げ等		24件
本会議	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	9件

第50回会議後(5/30)

要望数			182件
WG	検討中		56件
	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	10件
対象外	既開発中		8件
	取下げ等		36件
本会議	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	10件

今回会議(6/8)前

要望数			182件
WG	検討中		55件
	検討済	必要性高い	73件
		必要性高くない	10件
対象外	既開発中		8件
	取下げ等		36件
本会議	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	10件

第50回会議で1件の要望を医療上の必要性が高くないと評価
新規要望を6件を受理(1/26~5/30)
取下げ12件、申請1件

WGで1件の要望について医療上の必要性が高いと評価
⇒本日審議予定

<WGで検討中の55品目の内訳(6/8時点)>

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	1 (1)	1 (1)	0	0	2	0
適応外	4 (2)	12 (2)	2 (1)	11 (4)	17 (2)	0
迅速実用化	1 (1)	1	2 (1)	0	1	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目 ※ 詳細は別添1を参照

第IV回要望に係るWGの検討状況(公知該当性)

第50回会議(1/26)前

医療上の必要性が高い とされた要望			72件 /176件
開発 要請※1	WG	公知該当性等を WGで検討中	22件
		公知申請が妥当	27件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募※2			12件
検討対象外：取下げ等			0件
	本 会 議	公知申請が妥当	19件

第50回会議後(5/30)

医療上の必要性が高い とされた要望			72件 /182件
開発 要請	WG	公知該当性等を WGで検討中	21件
		公知申請が妥当	27件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募			12件
検討対象外：取下げ等			1件
	本 会 議	公知申請が妥当	27件

今回会議(6/8)前

医療上の必要性が高い とされた要望			72件 / 182件
開発 要請	WG	公知該当性等を WGで検討中	18件
		公知申請が妥当	30件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募			12件
検討対象外：取下げ等			1件
	本 会 議	公知申請が妥当	27件

第50回会議で8件の要望について公知申請が妥当と評価
WGで検討中の1件の要望が申請

WGで3件の要望が公知申請が妥当と評価
⇒本日審議

- ※1 開発企業公募後に開発要請したものを含む。
※2 開発要請後に開発企業を公募したものを含む。

＜WGで検討中の18品目の内訳（6/8時点）＞

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	0	0	1	0
適応外	0	5 (4)	0	1	10	0
迅速実用化	0	0	1	0	0	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目 ※ 詳細は別添1を参照

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
<代謝・その他WG>									
1	IVS-19	大建中湯	ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患患者における術後腸管麻痺、イレウス		日本小児外科学会	株式会社ツムラ 小太郎漢方製薬株式会社	迅速実用化	○	企業見解待ち
2	IV-94	シクロホスファミド水和物	同種造血細胞移植（HLA半合致移植）時の移植片対宿主病の抑制	シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、移植後3日目、4日目、または移植後3日目、5日目の2日間投与する。	日本造血・免疫細胞療法学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬		企業見解確定 今後の方針を検討中
3	IV-112	メトトレキサート	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	メトトレキサートとして、15mg/m ² を移植後1日目に、10mg/m ² を移植後3日目、6日目、11日目に投与する。HLA適合度、移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。	日本造血・免疫細胞療法学会	ファイザー株式会社	適応外薬		企業見解確定 今後の方針を検討中
4	IV-113	ロナファルニブ	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群の死亡リスクの減少、異常プロジェリン増加を伴うプロジェリア様ラミノパチーの治療	最初、115mg/m ² を1日2回に分け、朝夕食後内服 4カ月後、150mg/m ² 分2に増量	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者QOLを向上する全国研究」研究班	Eiger Biopharmaceuticals	未承認薬	○	学会見解確認中
5	IV-140	メトトレキサート	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	メトトレキサートとして、15mg/m ² を移植後1日目に、10mg/m ² を移植後3日目、6日目、11日目に静脈内に投与する。メトトレキサートによる毒性、HLA適合度、移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。	日本造血・免疫細胞療法学会	ファイザー株式会社	適応外薬	○	企業見解確定 今後の方針を検討中
6	IV-141	シクロホスファミド水和物	同種造血細胞移植（HLA半合致移植）時の移植片対宿主病の抑制	シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、移植後3日目、4日目、または移植後3日目、5日目の2日間投与する。	日本造血・免疫細胞療法学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬	○	企業見解確定 今後の方針を検討中
<循環器WG>									
7	IV-54	アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液	大腸CT検査の前処置における腸管内残渣の標識	通常、成人には本剤20-100mL（腸管洗浄剤の容量に対し本剤5%程度）を検査前に腸管洗浄剤とあわせて投与する。	日本消化器がん検診学会	バイエル薬品株式会社	適応外薬		
8	IV-72	魚油由来静脈注射用脂肪乳剤（精製魚油エマルジョン）	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給	体重1 kgあたり1日1 g（Omegavenとして10 mL）を8 時間～24時間かけて経静脈的に持続投与する（0.15g /kg/hrを越えない速度で投与する）	日本小児外科学会	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	未承認薬	○	

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
9	IV-95	ダルテパリン	1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 2.汎発性血管内血液凝固症(DIC) 3. 担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症	1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。 出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして15～20 国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5～10国 際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして10～15 国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5国際単 位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 2.汎発性血管内血液凝固症(DIC) 通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして1日量75国際単位/kgを24 時間かけて静脈内に持続投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。 3. 担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症 ①発症後30日間：200 IU/kg 1 日 1 回 皮下注。なお、一日投与 総量として18,000IUを超えないこと。 ②発症後2-6ヵ月：150 IU/kg 1 日 1 回 皮下注。なお、一日投与 総量として18,000IUを超えないこと。 <u>プレフィルドシリンジを使用する場合、下記の表に従った一日用 量で投与を行うこと。</u> <u>静脈血栓塞栓症発症後1か月間：</u> <u>体重（kg）：1日1回の用量（国際単位）</u> 56以下：10,000 IU 57-68：12,500 IU 69-82：15,000 IU 83以上：18,000 IU <u>静脈血栓塞栓症発症後2－6か月間：</u> <u>体重（kg）：1日1回の用量（国際単位）</u> 56以下：7,500 IU 57-68：10,000 IU 69-82：12,500 IU 83-98：15,000 IU 99以上：18,000 IU <u>使用上の注意への追記希望</u> ①<u>製剤は部分トロンボプラスチン時間(aPTT)検査のモニタリ ングは不要であり、十分な説明の上長期在宅自己投与が可能であ る。</u> ②<u>腎機能低下症例の注意点：重度の腎機能障害患者（Cockcroft- Gault式によるクレアチニンクリアランス< 30 mL/分）では、抗Xa 値をモニタリングして、適切なフラグミン用量を決定すること。</u> ③<u>減量規定：血小板数により下記の対応を行う。</u> 50000-100000/mm³：至適用量から2500IU/日あるいは1規格を減量 し投薬する。 （血小板数100000/mm³へ回復するまで）50000/mm³ 以下：休薬 （100000/mm³ 以上に回復するまで）	日本腫瘍循環器学会	ファイザー株式会社	適応外薬		企業見解確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
10	IV-98	ドロスピレノン、エチニルエストラジオール ベータデクス(24錠の実薬と4錠のプラセボ錠からなる)	月経困難症、 <u>月経前不快気分障害(PMDD)</u>	1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って(淡赤色錠から開始する)28日間連続経口投与する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。	公益社団法人日本産科婦人科学会	バイエル薬品	適応外薬		企業見解確認中
11	IV-103	リバーロキサバン	深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後3ヶ月までは15mgを1日1回食後に経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、10mgを1日1回経口投与に減量する事も考慮する*。 <u>*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合</u>	日本静脈学会	バイエル薬品	適応外薬		企業見解確認中
12	IVS-21	インドシアニングリーン	・肝機能検査(血漿消失率、血中停滞率及び肝血流量測定) ・肝疾患の診断、予後治癒の判定 ・循環機能検査(心拍出量、平均循環時間又は異常血流量の測定) ・心臓血管系疾患の診断 ・血管及び組織の血流評価 ・次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定(乳癌、悪性黒色腫) ・ <u>リンパ管、リンパ節のリンパ流状態観察(赤外線照射時の蛍光測定による)</u>	<u>2.5～5.0mg/ml (0.25～0.50%)ICG溶液を、1箇所あたり0.10～0.20mlを皮下または皮内注射する。(最大量で0.3mg/kg以下)</u>	日本形成外科学会、日本リンパ浮腫治療学会、日本脈管学会	第一三共株式会社	迅速実用化		企業見解確認中
13	IV-104	アピキサバン	静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後3ヶ月までは15mgを1日1回食後に経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、 <u>10mgを1日1回経口投与に減量する事も考慮する*。</u> <u>*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合</u>	日本静脈学会	ブリistol・マイヤーズ・スクイブ株式会社	適応外薬		企業見解確認中
16	IV-116	インドシアニングリーン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 <u>外陰がん</u>	外陰がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを 5 mLの注射用水で溶解し、通常 1 mLを悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
17	IV-117	インドシアニングリーン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 <u>子宮体がん</u>	子宮体がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを 5 mLの注射用水で溶解し、通常 5 mL以下を子宮腔部または子宮体部に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
18	IV-118	インドシアニングリーン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 <u>子宮頸がん</u>	子宮頸がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを 5 mLの注射用水で溶解し、通常 5 mL以下を子宮腔部に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
22	IV-142	一酸化窒素	肺移植周術期において認める肺高血圧の改善。肺移植手術期に認める低酸素血症の改善	・本剤は吸入濃度20ppmで吸入を開始する。 ・十分な効果が得られなかった場合、40ppmまで増量できる。 ・酸素化の改善に伴い、5ppmに減少し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。	日本呼吸器外科学会、日本胸部外科学会、日本移植学会、日本肺および心臓移植研究会	エア・ウォーター社	適応外薬		要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
23	IV-154	一酸化窒素	小児肺移植における周術期の肺高血圧の改善。小児肺移植に手術期に認める低酸素血症の改善	・本剤は吸入濃度20ppmで吸入を開始する。 ・十分な効果が得られなかった場合、40ppmまで増量できる。 ・酸素化の改善に伴い、5ppmに減少し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。	日本呼吸器外科学会、日本胸部外科学会、日本移植学会、日本肺および心臓移植研究会	エア・ウォーター社	適応外薬	○	要望書を確認中
24	IV-163	デクスラゾキサン	1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出 2) 小児悪性腫瘍患者におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用による心筋症発症抑制および重症化抑制	1) 通常、成人には、デクスラゾキサンとして、1日1回、投与1日目及び2日目は1000mg/m ² (体表面積)、3日目は500mg/m ² を1～2時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目及び2日目は各2000mg、3日目は1000mgを上限とする。 中等度及び高度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランス: 40mL/min未満)では投与量を通常の半量とする。 2) 心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法 <u>使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキサンを更に希釈して使用すること。</u> <u>ドキシソルビンあるいはエピルビン投与前15分かけてデクスラゾキサンを静脈内注入により投与する。ドキシソルビンあるいはエピルビンを以後も投与する場合はデクスラゾキサンの投与も継続する。ただし静注により投与しないこと。</u> <u>デクスラゾキサンのドキシソルビンあるいはエピルビンに対する推奨用法用量比率は10:1である(例えば、500mg/m² デクスラゾキサン: 50mg/m² ドキシソルビン、600mg/m² デクスラゾキサン: 60mg/m² エピルビン)。</u> <u>デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキシソルビンあるいはエピルビンを投与する。</u> 小児の場合 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療を受ける小児・思春期の心筋症発生抑制および重症化抑制。腫瘍制御を維持するためにドキシソルビンあるいはエピルビン等治療を継続する小児がん・肉腫において、ドキシソルビンあるいはエピルビン等投与に伴う心筋症の発現率および重症度を低下させる。	一般社団法人 日本腫瘍循環器学会	キッセイ薬品工業株式会社	適応外薬	○	要望書確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
25	IV-164	デクスラゾキサン	1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の 血管外漏出 2) 成人転移性乳癌患者におけるアント ラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心筋症 発症抑制	1) 通常、成人には、デクスラゾキサンとして、1日1回、投与1日 目及び2日目は1000mg/m ² (体表面積)、3日目は500mg/m ² を1～2 時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間 以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は 投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目 及び2日目は各2000mg、3日目は1000mgを上限とする。 中等度及び高度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアラ ンス: 40mL/min未満)では投与量を通常の半量とする。 2) 心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法 <u>使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキサンを更に希釈して使用する こと。</u> <u>ドキソルビンあるいはエピルビン投与前15分かけてデクスラゾキサ ンを静脈内注入により投与する。ドキソルビンあるいはエピルビンを 以後も投与する場合はデクスラゾキサンの投与も継続する。ただし静注 により投与しないこと。</u> <u>デクスラゾキサンのドキソルビンあるいはエピルビンに対する推奨 用法用量比率は10:1である(例えば、500mg/m² デクスラゾキサン: 50mg/m²ドキソルビン、600mg/m² デクスラゾキサン: 60mg/m²エピルビ ン)。</u> <u>デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキソルビンあるい はエピルビンを投与する。</u> <u>成人の場合: 累積ドキソルビン量300 mg/m²あるいは累積エピルビン 量540 mg/m²腫瘍制御を維持するためにドキソルビンあるいはエピ ルビン治療を継続する転移性乳がんにおいて、ドキソルビンあるい はエピルビン投与に伴う心筋症の発現率および重症度を低下させる。</u> <u>ドキソルビンあるいはエピルビン開始とともにデクスラゾキサンを使 用しないこと。</u>	一般社団法人 日本腫瘍 循環器学会	キッセイ薬品工業株式会社	適応外薬		要望書確認中
＜精神・神経WG＞									
27	IVS-16	glycyl-L-2- methylprolyl-L- glutamic acid (グリシル-L-2-メ チルプロリル-L- グルタミン酸) (trofinetide(トロ フィネチド)(開発 名: NNZ-2566))	レット症候群に起因する運動・神経系の 諸障害の改善および進行の停止	レット症候群患者に対してグリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸 として1日70 mg/kg 分2(成人(15歳超))を経口投与により使用する。	認定NPO法人 レット症 候群支援機構	Neuren Pharmaceuticals, Ltd. (豪)(ニューレン ファーマシューティカルズ リミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc. (米)(アカディア ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) Neuren Pharmaceuticals, Ltd. (豪)(ニューレン ファーマシューティカルズ リミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc. (米)(アカディア ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド)	迅速実用化		要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
28	IVS-17	glycyl-L-2-methylprolyl-L-glutamic acid (グリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸) (trofinetide(トロフィネチド)(開発名: NNZ-2566))	レット症候群に起因する運動・神経系の諸障害の改善および進行の停止	レット症候群患者に対してグリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸として1日200 mg/kg分2(小児(5-15歳))を経口投与により使用する。	認定NPO法人 レット症候群支援機構	Neuren Pharmaceuticals, Ltd. (豪)(ニューレンファーマシューティカルズリミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc. (米)(アカディアファーマシューティカルズインコーポレイテッド) Neuren Pharmaceuticals, Ltd. (豪)(ニューレンファーマシューティカルズリミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc. (米)(アカディアファーマシューティカルズインコーポレイテッド)	迅速実用化	○	要望書を確認中
29	IV-102	ロラゼパム	①急性興奮の鎮静 ②急性不安の鎮静	通常、成人にはロラゼパムとして4 mgを静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4 mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8 mgを超えないこと。 通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05 mg/kg(最大4 mg)を静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05 mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1 mg/kgを超えないこと。	公益社団法人日本精神神経学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
36	IV-157	レベチラセタム	てんかん重積	20-60mg/kg、最大用量3,000mg	日本小児神経学会、日本てんかん学会、日本てんかん協会	ユーシービージャパン株式会社	適応外薬	○	要望書を確認中
＜抗菌・抗炎症WG＞									
37	IV-3	クラリスロマイシン	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部が要望内容	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満は15mg/kg/日、30-40kg未満は15mg/kg/日、40kg以上は成人量と同様である。</u> ※下線部が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	大正製薬株式会社 アボット ジャパン株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中
38	IV-4	アモキシシリン	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部が要望内容	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満は50mg/kg/日、30-40kg未満は1500mg/日、40kg以上は成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	協和発酵キリン株式会社 アステラス製薬株式会社 武田薬品工業株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等															
39	IV-40	ミコフェノール酸 モフェチル	強皮症にともなう間質性肺疾患の増悪抑制、改善	通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。	日本呼吸器学会	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中															
40	IV-42	エソメプラゾール	下記における小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	エソメプラゾール、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1日量を1日2回で1週間経口投与する。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を下表の1日量を1日2回で1日2回1週間経口投与する。 <table><tr><td></td><td>15-30kg未満</td><td>30-40kg未満</td></tr><tr><td>エソメプラゾール</td><td>10mg/日</td><td>20mg/日</td></tr><tr><td>AMPC</td><td>50mg/kg/日</td><td>1500mg/日</td></tr><tr><td>CAM</td><td>15mg/kg/日</td><td>15mg/kg/日</td></tr><tr><td>MNZ</td><td>500mg/日 (25kg以上)</td><td>500mg/日</td></tr></table> 40kg以上に関しては、成人用量に準じる。通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、小児(12歳以上)にはアモキシシリン水和物として1回50mg/kg(力価)、メトロニダゾールとして1回250mg(力価)、及びエソメプラゾールとして1回10mg(15-30kg未満)または20mg(30-40kg未満)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。		15-30kg未満	30-40kg未満	エソメプラゾール	10mg/日	20mg/日	AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日	CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日	MNZ	500mg/日 (25kg以上)	500mg/日	日本ヘリコバクター学会 日本小児栄養消化器肝臓学会 日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
	15-30kg未満	30-40kg未満																						
エソメプラゾール	10mg/日	20mg/日																						
AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日																						
CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日																						
MNZ	500mg/日 (25kg以上)	500mg/日																						
41	IV-70	エムトリシタビン テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	HIV感染症の予防	通常、成人には1回1錠(エムトリシタビンとして200mg及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩として300mgを含有)を1日1回経口投与する。	日本エイズ学会	鳥居薬品株式会社 日本たばこ産業株式会社	適応外薬		更新情報を企業に確認中															
42	IV-86	ミコフェノール酸 モフェチル	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 ①全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症(旧Wegener肉芽腫症)、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧Churg-Strauss症候群)、高安動脈炎)、②全身性エリテマトーデス(SLE)、③多発性筋炎、皮膚筋炎、④強皮症、⑤混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患	成人 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。 小児 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回150～600mg/m2を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。	日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、厚生労働科学研究「自己免疫疾患に関する調査研究」研究班、厚生労働科学研究「難治性血管炎に関する調査研究」研究班	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中															
43	IV-88	ミコフェノール酸 モフェチル	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 ①全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症(旧Wegener肉芽腫症)、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧Churg-Strauss症候群)、高安動脈炎)、②全身性エリテマトーデス(SLE)、③多発性筋炎、皮膚筋炎、④強皮症、⑤混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患	成人 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。 小児 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回150～600mg/m2を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。	日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会	中外製薬株式会社	適応外薬	○	企業見解を確認中															

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
44	IV-90	トシリズマブ	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	体重：≥30kg: 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 体重：<30kg: 1回162mgを3週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	企業見解を確認中
45	IV-91	トシリズマブ	全身型若年性特発性関節炎	体重：≥30kg: 1回162mgを1週間間隔で皮下注する。 体重：<30kg: : 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	企業見解を確認中
46	IV-107	トシリズマブ	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善	通常、成人にはトシリズマブとして1回162mgを1週間隔で皮下注射する。	日本リウマチ学会 日本呼吸器学会	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
47	IV-155	アダリムマブ(遺伝子組換え)	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として40mgを2週に1回、皮下注射する。	日本脊椎関節炎学会、日本リウマチ学会、日本AS友の会	アッヴィ合同会社	適応外薬		要望書を確認中
＜抗がんWG＞									
50	IV-20	ビンブラスチン硫酸塩	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m ² とビンブラスチン硫酸塩6mg/m ² との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	日本化薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
51	IV-21	メトトレキサート	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m ² とビンブラスチン硫酸塩6mg/m ² との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
52	IV-75	イマチニブメシル酸塩	隆起性皮膚線維肉腫	通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。 なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg(400mgを1日2回)まで増量できる。	日本臨床腫瘍学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬		要望者に問合せ中
53	IV-83	アレムツズマブ	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病, T細胞性前リンパ球性白血病	通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本リンパ網内系学会	サノフィ株式会社	適応外薬		使用実態調査依頼中
54	IV-92	オキサリプラチン	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130 mg/m ² (体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。 C法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして100 mg/m ² (体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。	日本リンパ網内系学会	ヤクルト本社	適応外薬		企業見解を確認中
55	IV-99	エナシデニブ(IDH2阻害剤)	1. 再発又は難治性のIDH2変異陽性の急性骨髄性白血病 2. 通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH2変異陽性の急性骨髄性白血病	通常1日1回・100mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与	一般社団法人日本血液学会	Celgene	未承認薬		企業見解を確認中
56	IV-100	イボシデニブ(IDH1阻害剤)	1. 再発又は難治性のIDH1変異陽性の急性骨髄性白血病 2. 通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH1変異陽性の急性骨髄性白血病	通常一日一回・500mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与	一般社団法人日本血液学会	Agios Pharmaceuticals	未承認薬		企業見解を確認中
57	IV-106	レゴラフェニブ水和物	転移・再発・難治性骨肉腫	通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本サルコーマ治療研究学会	バイエル薬品	適応外薬		企業見解を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
58	IV-111	レゴラフェニブ水和物	転移・再発・難治性骨肉腫	通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160 mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>10歳未満もしくは体表面積1.3m²未満の小児にはレゴラフェニブとして1日1回下記用量を食後に3週間連日経口投与しその後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> 用量： 体表面積 0.6m²以上1.2m²未満 40mg 1.2m²以上1.8m²未満 80mg 1.8m²以上 120mg <u>10歳以上かつ体表面積1.3m²以上の小児にはレゴラフェニブとして1日1回160 mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>	小児血液・がん学会	バイエル薬品	適応外薬	○	企業見解を確認中
59	IV-122	ゲムシタビン塩酸塩	上咽頭癌(局所進行上咽頭癌に対する根治治療前後の補助化学療法、および再発または転移を有する上咽頭癌に対する化学療法)	① 局所進行上咽頭癌に対する補助化学療法 通常、シスプラチンとの併用療法として、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 ② 再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対する化学療法 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目を休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本頭頸部癌学会	日本イーライリリー	適応外薬		企業見解を確認中
60	IV-137	テモゾロミド	再発・難治性神経芽腫	○テモダールカプセル 20 mg、テモダールカプセル 100 mg、テモゾロミド錠 20 mg「NK」、テモゾロミド錠 100 mg「NK」 再発・難治性神経芽腫に対してトポイソメラーゼⅠ阻害剤などとの併用の一剤として、1回 100～150 mg/m²を 1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。これを 1コースとして、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。 ○テモダール点滴静注用 100 mg 下記のとおり本剤を 90分間かけて静脈内投与する。 再発・難治性神経芽腫に対してトポイソメラーゼⅠ阻害剤などとの併用の一剤として、1回100～ 150 mg/m²を1日1回連日 5日間、投与し、16日間以上休薬する。これを1コースとして、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。	日本小児血液・がん学会	MSD 株式会社 日本化薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
61	IV-138	エトパシド	造血幹細胞移植の前治療	同種造血幹細胞移植前治療として、1日15～30mg/kgを点滴静注し、2日間投与する。自己造血幹細胞移植前治療として、1日500mg/m ² を点滴静注し、3日間投与、もしくは1日400mg/m ² を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	適応外薬		企業見解待ち

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
62	IV-139	エトポシド	造血幹細胞移植の前治療	(小児) 同種造血幹細胞移植前治療として、 標準体重30kg未満:1日60 mg/kg、標準体重30kg以上:1日1800 mg/m2 (最大3000 mg)を点滴静注し、1日間投与する。 自己造血幹細胞移植前治療として、 1日200 mg/m2 を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	適応外薬	○	企業見解待ち
64	IV-156	ベムラフェニブ	BRAF V600変異を有するエルドハイム・チェスター病(Erdheim-Chester disease: ECD)	ベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する	日本血液学会	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
65	IV-158	テモゾロミド	下垂体癌、難治性下垂体腺腫	1. <u>**初発の悪性神経膠腫の場合、下垂体癌または難治性下垂体腺腫で放射線治療を併用する場合:放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回75mg/m2(体表面積)を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。</u> その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150mg/m2を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200mg/m2に増量することができる。 2. <u>**再発の悪性神経膠腫の場合、下垂体癌または難治性下垂体腺腫で放射線治療を併用しない場合:通常、成人ではテモゾロミドとして1回150mg/m2(体表面積)を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。</u> この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m2に増量することができる。 3. <u>**再発又は難治性のユーイング肉腫の場合:イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100mg/m2を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。</u> これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本間脳下垂体腫瘍学会	MSD株式会社 日本化薬	適応外薬		企業見解を確認中
66	IV-159	ドセタキセル水和物	乳癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m2(体表面積)を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。 <u>ただし、1回最高用量は100mg/m2とする。</u>	日本乳癌学会	サノフィ株式会社他	適応外薬		企業見解を確認中
67	IVS-25	メルファラン	網膜芽細胞腫	両側性網膜芽細胞腫: メルファランとして1眼あたり1日1回5mg/m2を眼動脈より投与する。 片側性網膜芽細胞腫: メルファランとして1眼あたり1日1回7.5mg/m2を眼動脈より投与する。	小児血液・がん学会	サンドファーマ株式会社	迅速実用化		企業見解を確認中
68	IV-160	メトトレキサート	中枢神経系原発リンパ腫	シタラビン、チオテパ、リツキシマブとの併用において、 <u>メトトレキサートとして1回3.5g/m2を点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う。メトトレキサートの投与間隔は3週間とする。</u>	日本リンパ網内系学会	ファイザー株式会社	適応外薬		企業見解待ち
69	IV-161	シタラビン	中枢神経系原発リンパ腫	メトトレキサート、チオテパ、リツキシマブとの併用において、シタラビンとして <u>1回2g/m2を1日2回、1時間かけて2日間(計4回)連日静脈内投与する。</u>	日本リンパ網内系学会	日本新薬株式会社	適応外薬		企業見解待ち

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
70	IV-162	リツキシマブ	中枢神経系原発リンパ腫	メトトレキサート、シタラビン、チオテパとの併用において、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375 mg/m2を併用する悪性腫瘍薬の投与間隔に合わせて、 <u>1サイクルあたり2回点滴静注する。</u>	日本リンパ網内系学会	全薬工業株式会社	適応外薬		企業見解待ち

未承認薬	4
適応外薬	46
迅速実用化	5
合計	55

専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
＜循環器WG＞									
1	IV-77	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	川崎病の急性期(静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例)	日本小児循環器学会, 日本川崎病学会<案>	ファイザー株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
2	IV-82	インドシアニングリーン	胆管の描出(赤外線照射時の蛍光測定による)	日本外科学会	第一三共株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
3	IV-84	エルトロンボパグ オラミン	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
4	IV-85	ロミプロスチム(遺伝子組換え)	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	協和キリン株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
5	IV-87	リツキシマブ(遺伝子組換え)	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
＜精神・神経WG＞									
22	IVS-8	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	放射線脳壊死に起因する脳浮腫	日本脳神経外科学会 日本放射線腫瘍学会 日本定位放射線治療学会	中外製薬株式会社	迅速実用化		公知申請を希望する。	画像診断に用いる製剤の開発状況を踏まえて検討中
＜抗菌・抗炎症WG＞									
23	IV-2	リツキシマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	日本リウマチ学会	全薬工業株式会社	適応外薬		治験の実施を検討する。	
＜抗がんWG＞									
26	IV-25	カペシタビン	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	中外製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
27	IV-26	テモゾロミド	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	MSD株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
31	IV-63	オキサリプラチン	胃癌	日本胃癌学会	株式会社ヤクルト本社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
32	IV-64	フルオロウラシル	胃癌	日本胃癌学会	協和発酵キリン株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
33	IV-65	レボホリナートカルシウム	胃癌	日本胃癌学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
34	IV-67	ドセタキセル水和物	悪性軟部腫瘍	日本整形外科学会 日本臨床腫瘍学会 日本産科婦人科学会	サノフィ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	提出された国内外の臨床試験成績(公表論文)からは、要望用法・用量であるゲムシタビン900 mg/m2とドセタキセル70 mg/m2との併用投与(以下、「G900/D70」)でもゲムシタビン900 mg/m2とドセタキセル100 mg/m2との併用投与と同様にゲムシタビン単独投与を上回る有効性が期待できるとの一定の根拠は提示されていたものの、当該データのみから確定的な判断を下すことは困難と考えることから、G900/D70の有効性の評価を行うための臨床試験の実施が必要と判断していたが、高リスク*の遠隔転移を有さない悪性軟部腫瘍を対象に、ゲムシタビンとドセタキセルとの併用投与の周術期化学療法としての有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ/Ⅲ相試験(以下、「JCOG1306試験」)の第Ⅲ相部分が実施中であったことから、当該試験結果を踏まえ、WG見解を再検討することとされていた。
35	IV-68	ゲムシタビン塩酸塩	悪性軟部腫瘍	日本整形外科学会 日本臨床腫瘍学会 日本産科婦人科学会	日本イーライリリー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	今般得られたJCOG1306試験の第Ⅲ相部分の下記中間解析結果、及び当該試験結果に基づき要望対象が「悪性軟部腫瘍」から「進行悪性軟部肉腫」へと変更されたことを踏まえ、進行悪性軟部肉腫患者を対象に、G900/D70の有効性を検討するための臨床試験を実施する必要があると判断した。 ・ JCOG1306試験において、対照薬とされたドキソルビシンとイホスファミドとの併用投与に対するゲムシタビンとドセタキセルとの併用投与の非劣性が示されなかったこと(2年OS及び2年PFSのハザード比[95%信頼区間]:それぞれ2.55[0.67, 9.78]及び2.32[1.22, 4.39])。 詳細な試験計画については、これまでに得られた情報を整理し、実施可能性も考慮した上で機構と治験相談等を実施することを推奨する。 *:組織学的悪性度Grade 2-3(FNCLCC system)かつT2bN0M0又はanyTN1M0(UICC/AJCC 7th edition)
36	IV-71	トレチノイン	急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	富士製薬工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
37	IV-62	ロムスチン(CCNU)	神経膠腫	日本脳腫瘍学会	medac Pharma	未承認薬		公知申請を希望する。	当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当し、承認申請において日本人における当該医薬品の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要があり、その際に日本人を対象とした臨床試験成績は必要である。 詳細な試験計画については、これまでに得られた情報を整理し、実施可能性も考慮した上で機構と治験相談等を実施することを推奨する。 なお、開発方針について、以下の点に留意すること。 ・要望書の内容、海外診療ガイドライン等を踏まえると、少なくとも①再発例におけるロムスチン単独投与及び②切除術等施行後の患者を対象としたロムスチンと他剤との併用投与の2つについて開発することが望ましいこと。 ・英国の承認内容のうち、120 mg/m ² の設定根拠となる臨床試験成績が、企業見解からは確認できないことから、当該用法・用量の適切性については英国での承認の経緯も含めて確認・検討する必要があること。
38	IV-39	チオテパ	中枢神経系リンパ腫(原発性およびその他のリンパ腫の中枢神経系浸潤を含む)	日本リンパ網内系学会	大日本住友製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
39	IV-69	サリドマイド	未治療多発性骨髄腫	日本骨髄腫学会	藤本製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中

注)提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	1
適応外薬	16
迅速実用化	1
合計	18

検討対象外の要望

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
＜循環器WG＞								
IV-114	インジゴカルミン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の 同定 <u>子宮体がん</u>	子宮体がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インジゴカルミン として20mg(5mL)以下を子宮腔部または子宮体部に適宜分割して投与 する。	日本婦人科腫瘍学会	アルフレッサ ファーマ株 式会社	適応外薬		要望取下げ
IV-115	インジゴカルミン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の 同定 <u>子宮頸がん</u>	子宮頸がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インジゴカルミン として20mg(5mL)以下を子宮腔部に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	アルフレッサ ファーマ株 式会社	適応外薬		要望取下げ
IV-119	テクネチウムスズコ ロイド	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の 同定 <u>外陰がん</u>	通常、成人にはテクネチウム-99mとして37～111MBqを、外陰がんにお いては悪性腫瘍近傍の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2時間後 以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、セン チネルリンパ節を同定する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被 検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。	日本婦人科腫瘍学会	日本メジフィジックス	適応外薬		要望取下げ
IV-120	テクネチウムスズコ ロイド	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の 同定 <u>子宮体がん</u>	通常、成人にはテクネチウム-99mとして37～111MBqを、子宮腔部の皮 下又は皮内に適宜分割して投与し、2時間後以降にガンマ線検出用のプ ローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。 また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像することによりリ ンパシンチグラムをとる。	日本婦人科腫瘍学会	日本メジフィジックス	適応外薬		要望取下げ
IV-121	テクネチウムスズコ ロイド	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の 同定 <u>子宮頸がん</u>	通常、成人にはテクネチウム-99mとして37～111MBqを、悪性腫瘍近傍 の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2時間後以降にガンマ線検出 用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定 する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像すること によりリンパシンチグラムをとる。	日本婦人科腫瘍学会	日本メジフィジックス	適応外薬		要望取下げ

IVS-26	ペルフルブタンマイクロバブル	超音波検査における下記造影 肝腫瘤性病変、乳房腫瘤性病変、 <u>腓腫 瘤性病変</u>	ペルフルブタンマイクロバブルとして16 μ L(1 バイアル)を添付の注射 用水 2 mLで懸濁し、通常、成人 1 回、懸濁液として0.015mL/kgを静脈 内投与する。	日本超音波医学会	GEヘルスケア ファー マ(株)	迅速実用化		要望取下げ
<精神・神経WG>								
IV-148	カンナビジオール	1歳以上の小児のドラベ症候群患者にお けるけいれん発作の軽減	経口摂取にて投与する。 開始用量は2.5mg/kg の1日2回(5mg/kg/日)。 投与開始の1週間後以降に、維持用量として1回5mg/kg、1日2回 (10mg/kg/日)まで増量することができる。 1回5mg/kg、1日2回(10mg/kg/日)の用量に忍容性を認め、発作の更な る軽減を要する患者は、1週間に1回2.5mg/kg、1日2回(5mg/kg/日)まで の増量速度で、最大推奨維持量1回10mg/kg、1日2回(20mg/kg/日)ま での範囲において、増量による発作軽減の利益があるかもしれない。	日本小児神経学会、日本 てんかん学会、ドラベ症候 群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てん かん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬	○	要望取り下げ
IV-149	カンナビジオール	成人のドラベ症候群患者におけるけい れん発作の軽減	経口摂取にて投与する。 開始用量は2.5mg/kg の1日2回(5mg/kg/日)。 投与開始の1週間後以降に、維持用量として1回5mg/kg、1日2回 (10mg/kg/日)まで増量することができる。 1回5mg/kg、1日2回(10mg/kg/日)の用量に忍容性を認め、発作の更な る軽減を要する患者は、1週間に1回2.5mg/kg、1日2回(5mg/kg/日)まで の増量速度で、最大推奨維持量1回10mg/kg、1日2回(20mg/kg/日)ま での範囲において、増量による発作軽減の利益があるかもしれない。	日本小児神経学会、日本 てんかん学会、ドラベ症候 群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てん かん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬		要望取り下げ

IV-150	カンナビジオール	2歳以上の小児のレノックス・ガストー症候群患者における失立発作の軽減	経口摂取にて投与する。 開始用量は2.5mg/kg の1日2回(5mg/kg/日)。 投与開始の1週間後以降に、維持用量として1回5mg/kg、1日2回(10mg/kg/日)まで増量することができる。 1回5mg/kg、1日2回(10mg/kg/日)の用量に忍容性を認め、発作の更なる軽減を要する患者は、1週間に1回2.5mg/kg、1日2回(5mg/kg/日)までの増量速度で、最大推奨維持量1回10mg/kg、1日2回(20mg/kg/日)までの範囲において、増量による発作軽減の利益があるかもしれない。	日本小児神経学会、日本てんかん学会、ドラベ症候群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てんかん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬	○	要望取り下げ																				
IV-151	カンナビジオール	成人のレノックス・ガストー症候群患者における失立発作の軽減	経口摂取にて投与する。 開始用量は2.5mg/kg の1日2回(5mg/kg/日)。 投与開始の1週間後以降に、維持用量として1回5mg/kg、1日2回(10mg/kg/日)まで増量することができる。 1回5mg/kg、1日2回(10mg/kg/日)の用量に忍容性を認め、発作の更なる軽減を要する患者は、1週間に1回2.5mg/kg、1日2回(5mg/kg/日)までの増量速度で、最大推奨維持量1回10mg/kg、1日2回(20mg/kg/日)までの範囲において、増量による発作軽減の利益があるかもしれない。	日本小児神経学会、日本てんかん学会、ドラベ症候群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てんかん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬		要望取り下げ																				
IV-152	カンナビジオール	1歳以上の小児の結節性硬化症患者におけるてんかん発作の軽減	経口にて投与する。 開始用量は1回2.5mg/kg の1日2回(5mg/kg/日)。 1週間に1回2.5mg/kg、1日2回(5mg/kg/日)までの増量速度で、忍容性が許せば最大推奨維持量1回12.5mg/kg、1日2回(25mg/kg/日)まで増量する。25mg/kg/日まで急いで増量する必要がある場合にも、増量間隔は2日以上とする。	日本小児神経学会、日本てんかん学会、ドラベ症候群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てんかん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬	○	要望取り下げ																				
IV-153	カンナビジオール	成人の結節性硬化症患者におけるてんかん発作の軽減	経口にて投与する。 開始用量は1回2.5mg/kg の1日2回(5mg/kg/日)。 1週間に1回2.5mg/kg、1日2回(5mg/kg/日)までの増量速度で、忍容性が許せば最大推奨維持量1回12.5mg/kg、1日2回(25mg/kg/日)まで増量する。25mg/kg/日まで急いで増量する必要がある場合にも、増量間隔は2日以上とする。	日本小児神経学会、日本てんかん学会、ドラベ症候群患者家族会 Dravet Syndrome JP、日本てんかん協会	GWファーマシューティカルズ	未承認薬		要望取り下げ																				
＜抗がんWG＞																												
IV-101	スニチニブ	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、腓神経内分泌腫瘍、切除不能な進行・再発の胸腺がん	1日1回50mgを4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	公益社団法人日本臨床腫瘍学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望取り下げ (第50回以前の会議で報告)																				
IV-105	サシツズマブゴビテカン	2種の標準療法により不応・不耐されたホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌	Sacituzumab Govitecan-hziyとして、10mg/kgを1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。	トリプルネガティブ乳がん患者会 ふくろうの会	Immunomedics, Inc. (Gilead Sciences, Inc)	未承認薬		要望取り下げ (第50回以前の会議で報告)																				
IVS-24	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	乳癌における術後補助化学療法	通常、成人には初回投与量(1回量)として体表面積及びクレアチンクリアランスによって規定された投与量(下表)を朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして、投与開始日から1年間、投与を繰り返す。クレアチンクリアランスが80mL/min以上の場合でも、前治療の影響が残っている症例、年齢又は全身状態等を考慮し、必要な場合には1段階減量して開始する。 <table><tr><td>クレアチンクリアランス</td><td>体表面積</td><td>1回投与量(テガフル相当量)</td></tr><tr><td rowspan="3">80mL/min以上</td><td>1.25m²未満</td><td>40mg/回</td></tr><tr><td>1.25m²以上～1.5m²未満</td><td>50mg/回</td></tr><tr><td>1.5m²以上</td><td>60mg/回</td></tr><tr><td>80mL/min未満</td><td rowspan="2">1.25m²未満</td><td>朝20mg/回</td></tr><tr><td>50mL/min以上</td><td>夕40mg/回</td></tr><tr><td rowspan="2"></td><td>1.25m²以上～1.5m²未満</td><td>40mg/回</td></tr><tr><td>1.5m²以上</td><td>50mg/回</td></tr></table>	クレアチンクリアランス	体表面積	1回投与量(テガフル相当量)	80mL/min以上	1.25m ² 未満	40mg/回	1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	50mg/回	1.5m ² 以上	60mg/回	80mL/min未満	1.25m ² 未満	朝20mg/回	50mL/min以上	夕40mg/回		1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	40mg/回	1.5m ² 以上	50mg/回	日本乳癌学会	大鵬薬品工業株式会社	迅速実用化		承認申請済み https://www.taiho.co.jp/release/2022/20220214.html
クレアチンクリアランス	体表面積	1回投与量(テガフル相当量)																										
80mL/min以上	1.25m ² 未満	40mg/回																										
	1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	50mg/回																										
	1.5m ² 以上	60mg/回																										
80mL/min未満	1.25m ² 未満	朝20mg/回																										
50mL/min以上		夕40mg/回																										
	1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	40mg/回																										
	1.5m ² 以上	50mg/回																										

＜抗菌・抗炎症WG＞								
IVS-22	Brincidofovir	造血幹細胞移植後の症候性アデノウイルスまたはBKウイルス感染症（小児）	今後の臨床試験で決定された用法・用量にて2時間以上かけて点滴静注する	日本造血・免疫細胞療法学会	シンバイオ製薬株式会社	迅速実用化	○	要望取り下げ （第50回以前の会議で報告）
IVS-23	Brincidofovir	造血幹細胞移植後の症候性アデノウイルスまたはBKウイルス感染症（成人）	今後の臨床試験で決定された用法・用量にて2時間以上かけて点滴静注する	日本造血・免疫細胞療法学会	シンバイオ製薬株式会社	迅速実用化		要望取り下げ （第50回以前の会議で報告）

「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

＜抗がん WG＞

目 次

＜抗がん剤分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

カルボプラチン（要望番号；Ⅳ-97）

1

要望番号	IV-97	要 望 者 名	日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一 般 名	カルボプラチン	
	会 社 名	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	
要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	子宮体癌	
	用 法 ・ 用 量	パクリタキセルまたはドセタキセル水和物との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400 mg/m ² （体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。	
「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 ア 〔特記事項〕 子宮体癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。 (2) 医療上の有用性についての該当性 ウ 〔特記事項〕 要望内容について欧米等6カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに国内外の臨床試験成績等から、①パクリタキセルとカルボプラチンとの併用投与及び②ドセタキセル水和物とカルボプラチンとの併用投与は、子宮体癌（進行・再発、術後再発高リスク等）患者に対して欧米等において標準的療法に位置付けられており、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。したがって、「ウ」に該当すると判断した。	
備 考			

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
メピバカイン塩酸塩
歯科領域における伝達麻酔

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メピバカイン塩酸塩	
	販売名：スキャンドネストカートリッジ 3%	
	会社名：日本歯科薬品株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本歯科麻酔学会	
要望内容	効能・効果	歯科領域における伝達麻酔
	用法・用量	成人に 1 管 1.8 mL（メピバカイン塩酸塩として 54 mg）を使用する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

（1）適応疾病の重篤性についての該当性

局所麻酔を要する歯科治療は、浸潤麻酔又は伝達麻酔下で実施することにより、疼痛を軽減し円滑に処置を行うことができるが、適切な麻酔下で実施されない場合、処置自体により耐え難い苦痛を生じ、処置を適切に行うことができないおそれがあり、患者の日常生活に著しい影響を及ぼすことが想定されることから、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

（2）医療上の有用性についての該当性

メピバカイン塩酸塩の「歯科領域における伝達麻酔」については、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州で承認され、いずれの国においても同様の用法・用量が定められている。

また、メピバカイン塩酸塩の麻酔持続時間はアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤と比較して短いものの、本邦で歯科領域における伝達麻酔の効能・効果で承認されているアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤等と同様の有効性が国内外の文献において示唆されていることから、歯科治療における伝達麻酔に用いる薬剤としてメピバカイン塩酸塩は有用であると考えられる。

さらに、現在国内において歯科領域における伝達麻酔の効能・効果で承認されている薬剤には、いずれも血管収縮薬を含有しているが、3%メピバカイン塩酸塩を有効成分とする要望製剤は血管収縮薬を含有しないため、既承認の薬剤に比べ循環器系へ及ぼす影響が小さいことが想定され、新たな選択肢になると考えられる。以上より、「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾																		
効能・効果	メピバカインは、成人及び小児患者の歯科治療における浸潤又は伝達麻酔による局所麻酔に適応される。																	
用法・用量	他の局所麻酔薬と同様に、用量は麻酔部位や組織の血管分布、耐容性、麻酔手技により異なる。麻酔効果を得るために必要な最低用量を投与すること。具体的な手技・手順は、標準的な歯科マニュアルや教科書を参照すること。 上顎又は下顎における浸潤及び伝達麻酔注射の場合、通常1管で十分である。 1管あたり1.7 mL (2%液で34 mg、3%液で51 mg) 含有する。 5.3管 (2%液で180 mg、3%液で270 mg) は、通常、口腔内全域を麻酔するのに十分な量である。特殊な術式等で、より多くの用量が必要と思われる場合は、患者の体重に応じて最大投与量を算出すること。体重1ポンドあたり最大3 mgまで投与することが可能である。成人において、1回の治療における総投与量は400 mgを超えないこと。 小児における最大投与量は慎重に算出すること。 小児患者に対する最大投与量＝(小児の体重(ポンド)／150) ×成人における最大推奨投与量(400 mg) 以下の概算表も参考とすることができる。下表では、小児患者の体重又は(2%メピバカインの場合) 算出された最大投与量にかかわらず、体重の大きな小児患者に対する1回の歯科治療の最大推奨投与量である5.3管(成人での最大推奨投与量)に基づいている。 最大許容投与量* <table border="1"> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="2">3%メピバカイン</th><th colspan="2">2%メピバカイン 1:20000 レボノルデフリン</th></tr> <tr> <th colspan="2">3 mg/ポンド (最大 270 mg)</th><th colspan="2">3 mg/ポンド (最大 180 mg)</th></tr> <tr> <td>体重 (ポンド)</td><td>mg</td><td>カートリッジ</td><td>mg</td><td>カートリッジ</td></tr> </table>					3%メピバカイン		2%メピバカイン 1:20000 レボノルデフリン		3 mg/ポンド (最大 270 mg)		3 mg/ポンド (最大 180 mg)		体重 (ポンド)	mg	カートリッジ	mg	カートリッジ
	3%メピバカイン		2%メピバカイン 1:20000 レボノルデフリン															
	3 mg/ポンド (最大 270 mg)		3 mg/ポンド (最大 180 mg)															
体重 (ポンド)	mg	カートリッジ	mg	カートリッジ														

			数		数
	20	60	1.2	60	1.8
	30	90	1.8	90	2.6
	40	120	2.3	120	3.5
	50	150	2.9	150	4.4
	60	180	3.5	180	5.3
	80	240	4.7	180	5.3
	100	270	5.3	180	5.3
	120	270	5.3	180	5.3
	* : Handbook of medical emergencies in the dental office 2nd ed. The C.V. Mosby; 1982 より引用				
浸潤又は伝達麻酔に使用する場合、頻回に吸引しながら緩徐に注射すること。					
カートリッジの未使用分は廃棄すること。					
非経口医薬品は、投与前に粒子状物質と変色がないか視覚的に検査すること。					
承認年月（または米国における開発の有無）	1984 年 10 月				
備考					
2) 英国 ²⁾					
効能・効果	Scandonest 3%（血管収縮薬非含有）注射用液は、成人、青年及び 4 歳（体重約 20 kg）以上の小児の歯科治療における浸潤又は伝達麻酔に適応される局所麻酔薬である。				
用法・用量	全身毒性の診断と治療に関して十分な訓練を受け、精通した歯科医、口腔病専門医又はその他臨床医により、又はその監督下で使用する。呼吸器及び心血管に関わる緊急事態に対して迅速に治療可能となるよう、局所麻酔薬による局所麻酔を導入する前に、適切な蘇生装置、治療薬、十分に訓練されたスタッフを準備することが推奨される。局所麻酔薬を投与する際には、患者の意識状態を監視すること。 痛みの感じ方は個々の患者によって異なるため、麻酔効果を得るために必要な最低用量を使用すること。特殊な術式等では、最大推奨投与量を超えない範囲で 1 つ又は複数のカートリッジが必要となる場合がある。 成人では、最大推奨投与量は 4.4 mg/kg であり、体重 70 kg を超える患者での最大推奨投与量は 300 mg（10 mL 溶液に相当）である。 また、最大投与量は患者の体重を考慮する。個々の患者で体重が異なるため、患者ごとにメピバカインの最大耐用量が異なる。さらに、作用発現時間と持続時間には大きな個人差がある。 下表に、最も一般的な麻酔手技における成人での最大許容量及びそれに相当するカートリッジ数を示す。				

	<table><tr><th>体重 (kg)</th><th>メピバカイン 塩酸塩 投与量 (mg)</th><th>容量 (mL)</th><th>相当するカー トリッジ数* (1.7 mL)</th><th>相当するカー トリッジ数* (2.2 mL)</th></tr><tr><td>50</td><td>220</td><td>7.3</td><td>4.0</td><td>3.0</td></tr><tr><td>60</td><td>264</td><td>8.8</td><td>5.0</td><td>4.0</td></tr><tr><td>≥70</td><td>300</td><td>10.0</td><td>5.5</td><td>4.5</td></tr></table> *：最も近いハーフカートリッジに近似	体重 (kg)	メピバカイン 塩酸塩 投与量 (mg)	容量 (mL)	相当するカー トリッジ数* (1.7 mL)	相当するカー トリッジ数* (2.2 mL)	50	220	7.3	4.0	3.0	60	264	8.8	5.0	4.0	≥70	300	10.0	5.5	4.5
	体重 (kg)	メピバカイン 塩酸塩 投与量 (mg)	容量 (mL)	相当するカー トリッジ数* (1.7 mL)	相当するカー トリッジ数* (2.2 mL)																
	50	220	7.3	4.0	3.0																
	60	264	8.8	5.0	4.0																
	≥70	300	10.0	5.5	4.5																
	小児																				
	Scandnest 3%は、4 歳（体重約 20 kg）未満の小児には禁忌である。																				
	推奨用量																				
	投与量は、年齢、体重及び手術の規模を考慮して決定すること。平均 投与量は 0.75 mg/kg＝体重 1 kg あたり 0.025 mL メピバカイン溶液で あり、20 kg の小児に対しては約 1/4 管（メピバカイン塩酸塩 15 mg） である。																				
	最大推奨用量																				
小児患者における最大推奨用量は、メピバカイン 3 mg/kg（メピバカ イン 0.1 mL/kg）である。																					
下表に、小児での最大許容量及びそれに相当するカートリッジ数を 示す。																					
<table><tr><th>体重 (kg)</th><th>メピバカイン 塩酸塩 投与量 (mg)</th><th>容量 (mL)</th><th>相当するカー トリッジ数* (1.7 mL)</th><th>相当するカー トリッジ数* (2.2 mL)</th></tr><tr><td>20</td><td>60</td><td>2</td><td>1.2</td><td>0.9</td></tr><tr><td>35</td><td>105</td><td>3.5</td><td>2.0</td><td>1.5</td></tr><tr><td>45</td><td>135</td><td>4.5</td><td>2.5</td><td>2.0</td></tr></table> *：最も近いハーフカートリッジに近似	体重 (kg)	メピバカイン 塩酸塩 投与量 (mg)	容量 (mL)	相当するカー トリッジ数* (1.7 mL)	相当するカー トリッジ数* (2.2 mL)	20	60	2	1.2	0.9	35	105	3.5	2.0	1.5	45	135	4.5	2.5	2.0	
体重 (kg)	メピバカイン 塩酸塩 投与量 (mg)	容量 (mL)	相当するカー トリッジ数* (1.7 mL)	相当するカー トリッジ数* (2.2 mL)																	
20	60	2	1.2	0.9																	
35	105	3.5	2.0	1.5																	
45	135	4.5	2.5	2.0																	
承認年月（または英 国における開発の 有無）	1987 年 11 月																				
備考																					
3）独国 ³⁾																					
効能・効果	英国と同様																				
用法・用量	英国と同様																				
承認年月（または独 国における開発の 有無）	1987 年 8 月																				
備考																					
4）仏国 ⁴⁾																					
効能・効果	英国と同様																				
用法・用量	英国と同様																				
承認年月（または仏	1995 年 7 月																				

国における開発の有無)	
備考	
5) 加国 ⁵⁾	
効能・効果	米国と同様
用法・用量	米国と同様
承認年月（または加国における開発の有無)	1980 年 12 月
備考	
6) 豪州 ⁶⁾	
効能・効果	SCANDONEST 3%は、通常の歯科治療及び口腔外科手術における浸潤及び伝達麻酔による局所麻酔に適応される。
用法・用量	1 つ又は複数のカートリッジは、治療の各過程において 1 名の患者に対し 1 回のみ使用する。カートリッジの一部のみを使用する場合、残った薬液は廃棄すること。 計画された治療に対して麻酔効果が得られる必要最低量を用いること。 用量は麻酔する口腔の面積、口腔組織の血管分布、麻酔手技により異なる。 毒性量は患者により大きく異なり、局所麻酔処置後に中毒が発現する可能性がある。 局所麻酔薬投与後は患者を注意深く観察すること。 成人： 通常、1 管 (2.2 mL) で十分である。3 管 (6.6 mL) を超えないこと。 14～17 歳の青年： 通常、1 管 (2.2 mL)。一般的な使用においては、2 管 (4.4 mL) を超えないこと。 6～14 歳の小児： 通常、1.35 mL。一般的な使用においては、2.7 mL を超えないこと。 3～6 歳の小児： 最大推奨用量である 1.8 mL を超えないこと。 3 歳未満の小児には使用しないこと。 メピバカイン塩酸塩は局所的に、また、歯神経幹の近くに投与される。急性又は慢性疾患を有する患者における安全な投与量は、健康な人での安全な投与量と比較してかなり低い可能性がある。

承認年月（または豪州における開発の有無）	1994 年 7 月
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容に関して、企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

- 1) Berberich G et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of the anesthetic efficacy of two percent lidocaine with 1:100,000 and 1:50,000 epinephrine and three percent mepivacaine in the intraoral, infraorbital nerve block. J Endod 2009; 35: 1498-504⁷⁾

40 例の健康成人を対象に、10 万倍又は 5 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤、及び 3%メピバカイン塩酸塩製剤の口腔内眼窩下神経ブロック（伝達麻酔）による麻酔効果を比較することを目的とした無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

各被験者に対して、10 万倍又は 5 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤、あるいは 3%メピバカイン塩酸塩製剤 1 管（1.7 mL）を口腔内眼窩下神経ブロック（伝達麻酔）によりそれぞれ 1 回ずつ、少なくとも 1 週間以上間隔をあけて投与した。上顎の注射側における中切歯、側切歯、犬歯、第一及び第二小臼歯並びに第一大臼歯の電気歯髄診を 4 分ごとに合計 60 分間実施し、麻酔効果が評価された。2 回連続で電気式歯髄診断器の最大出力（80）で刺激しても被験者の反応がない場合に麻酔成功と定義された。その結果、上顎の中切歯、側切歯及び第一大臼歯に歯髄麻酔を行う場合、いずれの製剤においても、口腔内眼窩下神経ブロック（伝達麻酔）の麻酔成功率は低かった（10～62%）。犬歯並びに第一及び第二小臼歯の歯髄麻酔では、10 万倍及び 5 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤の麻酔成功率は 75～92%、麻酔の作用持続時間は 60 分未満であり、3%メピバカイン塩酸塩製剤の麻酔成功率は 75～88%、麻酔の作用持続時間はリドカイン塩酸塩製剤と比べて短かった。なお、安全性に係る記載はない。

- 2) Mclean C et al. An evaluation of 4% prilocaine and 3% mepivacaine compared with 2% lidocaine (1:100,000 epinephrine) for inferior alveolar nerve block. J Endod 1993; 19: 146-50⁸⁾

30 例の健康成人を対象に、3%メピバカイン塩酸塩製剤、4%プリロカイン塩酸塩製剤及

び 10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤の下歯槽神経ブロック（下顎孔伝達麻酔）による麻酔効果を比較することを目的とした無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

各被験者に対して、3%メピバカイン塩酸塩製剤 1.8 mL、4%プリロカイン塩酸塩製剤又は 10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤 1.8 mL を下歯槽神経ブロック（下顎孔伝達麻酔）によりそれぞれ 1 回ずつ、少なくとも 1 週間以上間隔をあけて投与した。第一大臼歯、第一小臼歯及び側切歯の電気歯髄診を 3 分ごとに合計 50 分間実施し、麻酔効果が評価された。投与後 16 分以内に、2 回連続で電気式歯髄診断器の最大出力（80）まで刺激しても被験者の反応がないことを達成し、試験終了（投与後 50 分間）まで維持された場合に麻酔成功と定義された。その結果、第一大臼歯、第一小臼歯及び側切歯における麻酔成功率は、3%メピバカイン塩酸塩製剤で 30～57%、4%プリロカイン塩酸塩製剤で 37～57%、10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤で 30～63%であり、製剤間で麻酔成功率に差異は認められなかった。なお、安全性に係る記載はない。

3) Ezmek B et al. Comparison of hemodynamic effects of lidocaine, prilocaine and mepivacaine solutions without vasoconstrictors in hypertensive patients. J Appl Oral Sci 2010; 18: 354-9⁹⁾

拔牙を伴う歯科治療を行う高血圧症患者 60 例を対象に、血管収縮薬を含有していない 3%メピバカイン塩酸塩製剤、2%リドカイン塩酸塩製剤及び 2%プリロカイン塩酸塩製剤が血行動態に及ぼす影響を検討することを目的とした無作為化比較試験が実施された。

3%メピバカイン塩酸塩製剤、2%リドカイン塩酸塩製剤又は 2%プリロカイン塩酸塩製剤を下顎孔伝達麻酔で 1.5 mL 投与、頬神経ブロックで 0.5 mL 投与し、血行動態パラメータとして、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数、酸素飽和度、RPP（rate pressure product）及び PRQ（pressure rate quotient）が評価された。その結果、3%メピバカイン塩酸塩製剤、2%リドカイン塩酸塩製剤、及び 2%プリロカイン塩酸塩製剤における血行動態に及ぼす影響は同様であった。

<国内における報告>

4) 卯田 昭夫 他 3%塩酸メピバカインの拔牙における有用性－8 万倍アドレナリン含有 2%塩酸リドカインとの比較－ 日大口腔科学 2005; 31: 221-30¹⁰⁾

拔牙において浸潤又は伝達麻酔を必要とする 20 歳以上の患者 80 例を対象に、3%メピバカイン塩酸塩製剤の臨床的有用性を検討する、8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤を対照とした二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

用法・用量は、下顎埋伏智歯では、各薬剤 1.8 mL を下顎孔伝達麻酔、及び各薬剤 0.9 mL を浸潤麻酔により投与、萌出した下顎智歯、下顎大白歯及び上顎埋伏智歯では 1.8 mL を浸潤麻酔により投与、その他の部位では 0.9 mL を浸潤麻酔により投与することとされた。

有効性について、投与後に施行された歯科処置時の疼痛の有無に関する患者自身の判断を基に評価された有効度（“1：きわめて有効、2：有効、3：やや有効、4：無効”）が 1 又は

2 の被験者の割合（有効率）は、3%メピバカイン塩酸塩製剤群及び2%リドカイン塩酸塩製剤群でそれぞれ 82.5%（33/40 例）及び 90.0%（36/40 例）であった。

安全性について、出血に関して、3%メピバカイン塩酸塩製剤群及び2%リドカイン塩酸塩製剤群で、圧迫止血だけで対応できなかった出血はそれぞれ 6 例及び 2 例、抜歯窩が十分な血餅で満たされた症例はそれぞれ 25 例及び 16 例であった。また、術後疼痛は 3%メピバカイン塩酸塩製剤群及び2%リドカイン塩酸塩製剤群でそれぞれ 17 例及び 7 例に認められ、創傷治癒の遅延は 2%リドカイン塩酸塩製剤群で 2 例に認められたが、3%メピバカイン塩酸塩製剤群では認められなかった。

5) 嶋田 昌彦 他 浸潤麻酔、伝達麻酔における 3%塩酸メピバカイン（NSY-101）の臨床的有用性-エピネフリン配合（1:80,000）2%塩酸リドカイン製剤との多施設二重盲検群間比較試験- 日歯麻誌. 2002; 30: 48-61¹¹⁾

歯科領域の処置において浸潤麻酔又は伝達麻酔を必要とする 20 歳以上の患者 231 例を対象に、3%メピバカイン塩酸塩製剤の臨床的有用性を検討する、8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、1 回あたり各薬剤カートリッジ 1 管（1.8 mL）を浸潤麻酔又は伝達麻酔により投与することとされ、用量は麻酔部位、麻酔手技、手術術式等により適宜増減することとされた。各薬剤の追加投与は、歯科処置が開始された後に、麻酔効果が減弱し治療の継続が困難となった場合に限り行うこととされた。なお、1 症例における最大カートリッジ数は 3 管までとされた。

有効性について、各薬剤投与後に施行された歯科処置時の疼痛の有無に関する患者自身の判断を基に評価された有効度（“1：きわめて有効、2：有効、3：やや有効、4：無効”）が 1 又は 2 の被験者の割合（有効率）は、全体集団（浸潤麻酔単独例、浸潤麻酔及び伝達麻酔併用例）で 3%メピバカイン塩酸塩製剤群及び 8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤群でそれぞれ 95.7%（111/116 例）及び 98.1%（105/107 例）であり、浸潤麻酔及び伝達麻酔併用例ではそれぞれ 83.3%（5/6 例）及び 100%（7/7 例）であった。

安全性について、3%メピバカイン塩酸塩製剤群 1 例で注射部位周辺の疼痛、2%リドカイン塩酸塩製剤群 1 例で軽度の内出血が認められたが、いずれも安全性にほぼ問題なしと判定された。

6) 真鍋 庸三 他 3%メピバカインによる下顎孔伝達麻酔の効果-8 万倍希釈エピネフリン含有 2%リドカインとの比較- 日歯麻誌 2005; 33: 369-72¹²⁾

健康成人を対象に、3%メピバカイン塩酸塩製剤 1.35 mL 又は 8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン製剤 1.35 mL を下顎孔伝達麻酔により投与した際の麻酔効果がレトロスペクティブに比較検討された。

対象とされた 194 例のうち、麻酔成功率（左側下口唇、下顎歯牙及び歯肉に奏効し、か

つ 29 分以内に最大奏効した被験者の割合) は、3%メピバカイン塩酸塩製剤群 59.6% (59/99 例)、8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン製剤群 54.7% (52/95 例) であり、明確な差異は認められなかった。また、麻酔成功例における麻酔持続時間 (平均値) は 3%メピバカイン塩酸塩製剤で 215.9 分、8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン製剤で 246.0 分であり、8 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン製剤と比較すると、3%メピバカイン塩酸塩製剤の麻酔効果の消失は早かったものの、十分処置可能な長さと考えられた。

安全性について、各群 6 例で局所麻酔効果消失後に穿刺部痛が認められ、3%メピバカイン塩酸塩製剤群 2 例で投与後に開口障害が認められた。

7) 大内 謙太郎 他 フェリプレシン含有プロピトカインとメピバカインを下顎孔伝達麻酔に使用したときの有効性に関する無作為化比較試験 日歯麻誌 2008; 36: 263-8¹³⁾

健康成人 19 例を対象に、3%メピバカイン塩酸塩製剤 1.6 mL 又は 0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤 1.6 mL を下顎孔伝達麻酔により投与した際の麻酔効果を比較することを目的とした無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

その結果、麻酔成功率 (局所麻酔薬投与から 20 分以内に下唇麻痺が得られた被験者の割合) は 3%メピバカイン塩酸塩製剤群で 100% (17/17 例)、0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤群で 88.9% (16/18 例) であった。麻酔効果発現時間 (投与から麻酔側の下唇及び舌の感覚が消失するまでの時間) (平均値) は、3%メピバカイン塩酸塩群の下唇で 9.1 分、舌で 7.4 分、0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤群の下唇で 5.9 分、舌で 7.2 分であった。歯髄麻酔奏効率 (電気式歯髄診断器の最大出力 (80) で刺激しても疼痛がなかった被験者の割合) は、側切歯では投与 30 分後まで、小臼歯では投与 10 分後まで、3%メピバカイン塩酸塩製剤群と比較して 0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤群で統計学的に有意に高かったが、それ以降 (投与 60 分後まで) は両群で同様であった。大臼歯では測定されたほとんどの時点で、3%メピバカイン塩酸塩製剤群と比較して 0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤群で歯髄麻酔奏効率は統計学的に有意に高かったが、投与 60 分後においては、両群で同様の結果であった。麻酔効果持続時間 (被験者において麻酔側の下唇の感覚が消失してから非麻酔側の感覚と同一となったと認識するまでの時間) (平均値) は、3%メピバカイン塩酸塩製剤群で 229.7 分、0.03 単位フェリプレシン含有 3%プロピトカイン塩酸塩製剤群で 285.9 分であった。

なお、安全性に係る記載はない。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

- 1) Naichuan Su et al. Efficacy and safety of mepivacaine compared with lidocaine in local anaesthesia in dentistry: a meta-analysis of randomised controlled trials, International Dental Journal 2014; 64: 96-107¹⁴⁾

MEDLINE 等の各種データベースを用いた論文検索等（2013 年 7 月時点の検索）により、リドカイン塩酸塩製剤（5 万倍又は 10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤）とメピバカイン塩酸塩製剤（10 万倍希釈アドレナリン含有 2%メピバカイン塩酸塩製剤、3%メピバカイン塩酸塩製剤）の麻酔効果等を比較検討することを目的とした、計 28 件の無作為化比較試験のメタ・アナリシスが行われた。10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤と比較して、3%メピバカイン塩酸塩製剤の伝達麻酔による麻酔成功率に関する odds ratio（以下、「OR」）[95%信頼区間]は 0.78 [0.57, 1.05] であり、浸潤及び伝達麻酔による歯髄麻酔の作用発現までの時間は短く（薬剤間の差 [95%信頼区間]：-1.13 [-1.77, -0.49] 分）、心拍数増加の有害事象の発現は少なかった（OR [95%信頼区間]：0.01 [0.00, 0.09]）。また、5 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン塩酸塩製剤と比較して、3%メピバカイン塩酸塩製剤の浸潤及び伝達麻酔による麻酔成功率に関する OR [95%信頼区間]は 0.82 [0.58, 1.17] であり、歯髄麻酔の作用発現までの時間は短かった（薬剤間の差 [95%信頼区間]：-0.83 [-1.40, -0.26] 分）。心疾患患者には 3%メピバカイン塩酸塩製剤が適している。

- 2) Becker DE et al. Local anesthetics: review of pharmacological considerations, Anesth Prog 2012; 59: 90-102¹⁵⁾

3%メピバカイン塩酸塩について、最大用量は 6.6 mg/kg (400 mg)、消失半減期は 114 分、麻酔の持続時間は、歯髄では浸潤麻酔で 20～30 分、伝達麻酔で 45～65 分、軟部組織では 2～3 時間であった。

- 3) Moore PA et al. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. Dent Clin North Am 2010; 54: 587-99¹⁶⁾

メピバカイン塩酸塩は血管拡張作用が弱く、血管収縮薬を用いなくても麻酔効果が得られることから、歯科麻酔では重要な位置付けである。3%メピバカイン塩酸塩製剤の歯髄における作用持続時間は、アドレナリン含有 2%リドカイン製剤と比較して短いものの、軟部組織における作用持続時間はアドレナリン含有 2%リドカイン製剤と同程度である。3%メピバカイン塩酸塩製剤は血管収縮薬を含まないことから速やかに全身に移行し、また、製剤における有効成分の濃度が他製剤と比較して高いことが、有害事象の発現に関連している。なお、上顎浸潤麻酔後、3%メピバカイン塩酸塩製剤の血中濃度は、10 万倍希釈アドレナリン含有 2%リドカイン製剤と比較して、より速やかに上昇した。

過量投与による全身性の有害事象の発現を避けるため、患者の体重から用量を算出する。3%メピバカイン塩酸塩（30 mg/mL、54 mg/カートリッジ）について、成人の最大用量は 400 mg（2.6 mg/ポンド）、最大カートリッジ数は 7.4 管である。

- 4) Haas DA et al. An update on local anesthetics in dentistry. J Can Dent Assoc 2002; 68: 546-51¹⁷⁾

3%メピバカイン塩酸塩の作用時間は、上顎浸潤麻酔では歯髄で 25 分、軟部組織で 90 分、

下顎孔伝達麻酔では歯髄で 40 分、軟部組織で 165 分であり、最大推奨用量は 6.6 mg/kg（上限は 400 mg）である。3%メピバカイン塩酸塩は、血管収縮を必要としない下顎孔伝達麻酔を含む小処置において選択され得る。

5) Wahl MJ et al. Dentistry's wonder drugs: local anesthetics and vasoconstrictors. Gen Dent 2010; 58: 114-23¹⁸⁾

3%メピバカイン塩酸塩（54 mg/カートリッジ）の最大推奨用量は 400 mg（3.0 mg/ポンド）、最大カートリッジ数（体重 154 ポンドの成人）は 7.4 管である。

（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) Handbook of Local Anesthesia 7th ed. Elsevier; 2020, p66-9¹⁹⁾

メピバカイン塩酸塩について、以下のように記載されている。

弱い血管拡張作用を有するメピバカイン塩酸塩は、他の局所麻酔薬を血管収縮薬非併用下で投与する場合と比較して長時間の麻酔効果を示す。3%メピバカイン塩酸塩製剤における麻酔の持続時間は、歯髄麻酔では 20 分から 40 分（浸潤麻酔で 20 分、伝達麻酔で 40 分）、軟部組織麻酔では 2 時間から 3 時間である。

血管収縮薬を含まない 3%メピバカイン塩酸塩製剤は、血管収縮薬が投与できない患者や、長時間又は深い麻酔が必要でない歯科の小処置に使用することが推奨される。メピバカイン塩酸塩製剤は、小児が専門ではない一般開業医が小児患者を診療する場合に最も使用されている局所麻酔薬であり、また、高齢の患者の治療に適していることがある。

メピバカイン 3% 最大推奨用量（6.6 mg/kg）

体重 (kg)	用量 (mg)	カートリッジ数
10	66	1.0
20	132	2.5
30	198	3.5
40	264	4.5
50	330	6.0
60	396	7.0
70	400	7.5
80	400	7.5
90	400	7.5
100	400	7.5

＜日本における教科書等＞

2) 歯科麻酔学 第 8 版. 医歯薬出版株式会社; 2019, p122-30²⁰⁾

メピバカインについて、以下のように記載されている。

- ・ リドカインとほぼ同様の性質で、弱い血管収縮作用を有する。
- ・ 医科・歯科を問わず、浸潤麻酔、伝達麻酔、硬膜外麻酔等で使用されている。歯科用注射用製剤は 3%の濃度で血管収縮薬非含有のものが使用されている。効力はアドレナリン含有 2%リドカイン製剤と同等であるが、作用持続時間は約 30 分と短い。
- ・ 注射で使用した場合の基準最高用量は、血管収縮薬含有・非含有にかかわらず 500 mg

である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

国内外のガイドライン等において、本要望に関する記載はない。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

現時点で本邦において要望内容に係る開発は行われていない。なお、本邦における要望製剤の製造販売承認申請時の効能・効果には歯科領域における浸潤麻酔に加えて伝達麻酔も含まれていたが、当該申請にあたって提出された臨床試験成績では、伝達麻酔としての使用例は限られていたこと等から、効能・効果は浸潤麻酔のみとされた²¹⁾。

(2) 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について

<本邦での臨床試験成績>

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦においても、歯科領域におけるメピバカイン塩酸塩の伝達麻酔に関する臨床試験成績が複数報告されている。

<本邦での臨床使用実態>

一戸 達也 他 メピバカイン塩酸塩の歯科領域における伝達麻酔の使用実態調査 日歯麻誌 2021; 49: 71-80²²⁾

本邦におけるメピバカイン塩酸塩の歯科領域における伝達麻酔の使用実態調査が一般社団法人 日本歯科麻酔学会により行われ、結果は以下のとおりであった。

本調査には、過去にメピバカイン塩酸塩製剤を適応外使用として歯科の伝達麻酔に使用した経験がある 5 施設が参加した。

対象は 16～80 歳の歯科治療のために伝達麻酔が必要とされた患者 108 例（男性 45 例、女性 63 例）とされ、全例に伝達麻酔のためにメピバカイン塩酸塩が使用された。治療内容は抜歯 87 例、齲蝕治療 14 例、歯髄治療 5 例、歯周病治療 1 例、その他 1 例であり、伝達麻酔の種類は下顎孔が 106 例、上顎結節 1 例、切歯孔 1 例であった。

メピバカイン塩酸塩の投与量の平均値±標準偏差（最小値、最大値）は 1.69 ± 0.26 mL (0.5 mL、1.8 mL) であり、下表のとおり多くの症例がカートリッジ 1 本分である 1.8 mL の用量で投与された。

メピバカイン塩酸塩の投与量区分ごとの例数

	メピバカイン塩酸塩の投与量		
	1.0 mL 未満	1.0 mL 以上 1.8 mL 未満	1.8 mL
下顎孔伝達麻酔	4	20	82
上顎結節伝達麻酔	1	0	0
切歯孔伝達麻酔	1	0	0

例数

治療に際して伝達麻酔に浸潤麻酔を併用した症例は 90 例であった。下顎孔伝達麻酔が行われた症例 106 例のうち浸潤麻酔が併用された症例は 84 例であり、このうち浸潤麻酔のためアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤が使用された症例は 55 例、メピバカイン塩酸塩が使用された症例は 29 例であった。

作用発現時間の平均値±標準偏差（最小値、最大値）は 4.5 ± 1.9 分（1 分、12 分）であり、医師評価として「速い」が 15.7%（17/108 例）、「普通」が 83.3%（90/108 例）、「遅い」が 0.9%（1/108 例）であった。作用持続時間の平均値±標準偏差（最小値、最大値）は 164.1 ± 76.5 分（10 分、425 分）であり、医師評価として「長い」が 13.9%（15/108 例）、「適切」が 80.6%（87/108 例）、「短い」が 5.6%（6/108 例）であった。治療時の痛みは「無痛」63.0%（68/108 例）、「ごくわずかな痛み」21.3%（23/108 例）、「我慢できる痛み」13.9%（15/108 例）、「強い痛み」1.9%（2/108 例）であった。治療の継続に際して局所麻酔を追加した症例は 19.4%（21/108 例）であり、このうち 3 例でメピバカイン塩酸塩が追加投与され、うち 1 例ではメピバカイン塩酸塩とアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤が併用投与された。全体的な有効性の評価は「有効」92.6%（100/108 例）、「やや有効」4.6%（5/108 例）、「どちらともいえない」2.8%（3/108 例）であり、「無効」と評価された症例はいなかった。

全例において、メピバカイン塩酸塩を用いた伝達麻酔と因果関係のある有害事象は認められなかった。

全体的な有用性の評価は「有用」97.2%（105/108 例）、「どちらともいえない」2.8%（3/108 例）であり、「有用ではない」と評価された症例はいなかった。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用するときの有効性の概略は以下のとおりである。（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）

3%メピバカイン塩酸塩は、歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔に対して本邦で既に承認されている。歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に対する 3%メピバカイン塩酸塩の使用について、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州においては浸潤麻酔と共に承認されており、総説や海外の教科書においても歯科領域における伝達麻酔に使用されている旨が記載されていることから、欧米等においては歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔のみならず伝達麻酔にも使用可能な標準的な局所麻酔薬の一つに位置付けられていると考えられる。また、国内外において、本邦で歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に関する効能・効果で承認されているアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤等と有効性（麻酔成功率）を比較した臨床試験が複数実施されており、3%メピバカイン塩酸塩の有効性（麻酔成功率）はアドレナリン含有リドカイン塩酸塩製剤等と同様であることが報告されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、海外における承認状況、海外の教科書の記載内容、国内外の臨床試験成績等を踏まえ、3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用するときの有効性は、医学薬学上公知であると判断した。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に対して使用するときの安全性の概略は以下のとおりである。（「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「６．本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）

国内外の臨床試験成績及び本邦の臨床使用実態調査の結果において、3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用する際の特有の安全性上の懸念は示唆されていない。また、一般に局所麻酔薬を伝達麻酔に用いる場合は、特に神経の損傷、血管内への薬液の注入等に注意する必要があるものの、当該内容については、3%メピバカイン塩酸塩の添付文書において、既承認効能・効果である浸潤麻酔に対する注意喚起として既に記載がなされている。

以上より、検討会議は、3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用するときの安全性については、既承認効能・効果である浸潤麻酔に対する注意喚起と同様の注意喚起の下で使用することを前提とすれば許容可能であると判断した。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外における承認状況、海外の教科書の記載内容、国内外の臨床試験成績等を踏まえ、3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用するときの有効性は、医学薬学上公知であると判断する。

また、国内外の臨床試験成績及び本邦の臨床使用実態調査の結果等から、3%メピバカイン塩酸塩を歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に使用するときの安全性については、既承認効能・効果である浸潤麻酔に対する注意喚起と同様の注意喚起の下で使用することを前提とすれば許容可能であると判断する。

その上で、本邦で歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に対して承認されている局所麻酔薬はいずれも血管収縮薬を含有しているため循環器系に及ぼす影響が懸念されるが、3%メピバカイン塩酸塩を有効成分とする要望製剤は血管収縮薬を含有しないため、血管収縮薬の投与が適さない又は望ましくない患者に対して有用な選択肢になると考えられる。

以上より、検討会議は、歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に対する3%メピバカイン塩酸塩の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

８．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

効能・効果については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追加）

歯科・口腔外科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔

【設定の妥当性について】

歯科・口腔外科領域における伝達麻酔に対する 3%メピバカイン塩酸塩の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断することから（「7.（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、上記のとおり記載することが適切と判断した。なお、既承認効能・効果である浸潤麻酔に対しては、30 分以内の処置に適用する旨の注意喚起がなされているが、国内外の臨床試験成績、海外の教科書の記載内容等を踏まえると、伝達麻酔の作用持続時間は概ね 30 分を超えると考えられることから、伝達麻酔においては、30 分以内の処置に適用する旨の注意喚起は不要と考える。

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】

通常、成人には 1 管 1.8 mL（メピバカイン塩酸塩として 54 mg）を使用する。

なお、年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減するが、増量する場合には注意すること。

【設定の妥当性について】

以下の点を踏まえると、3%メピバカイン塩酸塩の用量は、通常 1.8 mL（メピバカイン塩酸塩として 54 mg）とすることが適切と考える。

- 海外での 3%メピバカイン塩酸塩製剤の歯科領域における局所麻酔薬としての承認用量について、米国、加国及び豪州では通常 1 管（1.7～2.2 mL、メピバカイン塩酸塩として 51～66 mg）で十分とされていること。
- 国内外の臨床試験成績において、3%メピバカイン塩酸塩 1.35～1.8 mL（メピバカイン塩酸塩として 40.5～54 mg）を伝達麻酔に使用した際に一定の麻酔効果が得られることが示されていること。
- 本邦の臨床使用実態調査の結果において、歯科領域における伝達麻酔に使用された 3%メピバカイン塩酸塩の投与量の多くが 1 管（1.8 mL）であり、その有用性も確認されていること。

また、一般的に伝達麻酔に必要な局所麻酔薬の投与量は患者の状態や麻酔部位等により異なること、海外において3%メピバカイン塩酸塩製剤の用量として1.8mL（メピバカイン塩酸塩として54mg）を超える用量も承認されていること、国内外の臨床試験成績及び本邦の臨床使用実態調査の結果等から安全性上の懸念も認められないこと等から、伝達麻酔に使用する用量は、既承認の浸潤麻酔と同様に、患者の状態や麻酔部位等により適宜増減とすることも許容可能と考える。なお、海外添付文書においては最大投与量が設定されているものの、本邦では既承認の浸潤麻酔でも最大投与量は規定されていないこと等を踏まえると、浸潤麻酔と同様に、用法・用量において増量する場合には注意する旨を記載するとともに、急性中毒が発現する可能性があるため、患者の全身状態の観察を十分に行い、投与量はできるだけ必要最小量にとどめる旨等を注意喚起することを前提とすれば、伝達麻酔に対する用法・用量においても最大投与量を規定する必要性は高くないと考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（１）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して追加すべき試験又は調査はないと考える。

（２）上記（１）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

（３）その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書

- 6) 豪州添付文書
- 7) Berberich G et al., A prospective, randomized, double-blind comparison of the anesthetic efficacy of two percent lidocaine with 1:100,000 and 1:50,000 epinephrine and three percent mepivacaine in the intraoral, infraorbital nerve block. J Endod 2009; 35: 1498-504
- 8) Mclean C et al. An evaluation of 4% prilocaine and 3% mepivacaine compared with 2% lidocaine (1:100,000 epinephrine) for inferior alveolar nerve block. J Endod 1993; 19: 146-50
- 9) Ezmek B et al. Comparison of hemodynamic effects of lidocaine, prilocaine and mepivacaine solutions without vasoconstrictors in hypertensive patients. J Appl Oral Sci 2010; 18: 354-9
- 10) 卯田 昭夫 他 3%塩酸メピバカインの抜歯における有用性ー8 万倍エピネフリン含有 2%塩酸リドカインとの比較ー 日大口腔科学 2005; 31: 221-30
- 11) 嶋田 昌彦 他 浸潤麻酔、伝達麻酔における 3%塩酸メピバカイン (NSY-101) の臨床的有用性ーエピネフリン配合 (1:80,000) 2%塩酸リドカイン製剤との多施設二重盲検群間比較試験ー 日歯麻誌. 2002; 30: 48-61
- 12) 真鍋 庸三 他 3%メピバカインによる下顎孔伝達麻酔の効果ー8 万倍希釈エピネフリン含有 2%リドカインとの比較ー 日歯麻誌 2005; 33: 369-72
- 13) 大内 謙太郎 他 フェリプレシン含有プロピトカインとメピバカインを下顎孔伝達麻酔に使用したときの有効性に関する無作為化比較試験 日歯麻誌 2008; 36: 263-8
- 14) Naichuan Su et al. Efficacy and safety of mepivacaine compared with lidocaine in local anaesthesia in dentistry: a meta-analysis of randomised controlled trials, International Dental Journal 2014; 64: 96-107
- 15) Becker DE et al. Local anesthetics: review of pharmacological considerations, Anesth Prog 2012; 59: 90-102
- 16) Moore PA et al. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. Dent Clin North Am 2010; 54: 587-99
- 17) Haas DA et al. An update on local anesthetics in dentistry. J Can Dent Assoc 2002; 68: 546-51
- 18) Wahl MJ et al. Dentistry's wonder drugs: local anesthetics and vasoconstrictors. Gen Dent 2010; 58: 114-23
- 19) Handbook of Local Anesthesia 7th ed. Elsevier; 2020, p66-9
- 20) 歯科麻酔学 第 8 版. 医歯薬出版株式会社; 2019, p122-30
- 21) スキャンドネストカートリッジ 3%審査報告書 平成 13 年 9 月 10 日付け衛研発第 3426 号
- 22) 一戸 達也 他 メピバカイン塩酸塩の歯科領域における伝達麻酔の使用実態調査 日歯麻誌 2021; 49: 71-80

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
レベチラセタム
てんかん重積状態

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：レベチラセタム	
	販売名：イーケプラ点滴静注 500 mg	
	会社名：ユーシービージャパン株式会社	
要望者名	日本救急医学会	
要望内容	効能・効果	てんかん重積状態
	用法・用量	成人の場合1回1000～3000 mgを静脈内投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

（1）適応疾病の重篤性についての該当性

てんかん重積状態は、てんかんの発作停止機構の破綻又は異常に遷延するてんかん発作を引き起こす機構が惹起された状態であり、けいれん発作の持続時間が5分以上続いた場合に治療を開始することが推奨されている^{1) 2)}。けいれん発作が30分以上持続すると脳機能障害等の後遺障害を残す可能性が指摘されており³⁾、日常生活に著しい影響を及ぼすことが想定されるため、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。

（2）医療上の有用性についての該当性

米国（Neurocritical Care Society⁴⁾等）、英国（NHS Foundation Trust⁵⁾等）、独国（欧州神経学会⁶⁾等）、仏国（フランス救急医療学会⁷⁾等）、加国（Emergency Medicine Cases⁸⁾等）及び豪州（Intern Med J⁹⁾等）の診療ガイドラインの記載内容、海外臨床試験成績（N Engl J Med 2019; 381: 2103-13¹⁰⁾、Lancet 2020; 395: 1217-24¹¹⁾等）において、レベチラセタム（以下、「本薬」）はホスフェニトイン又はバルプロ酸と同程度の有効性が示されており、同等以上の安全性が示されていると報告されていること等から、欧米等では、てんかん重積状態による緊急の場合等における標準的療法に位置づけられている。また、本邦においてもてんかん

重積状態に対して推奨されていること³⁾も踏まえると、国内における有用性が期待できると考えられるため、「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」に該当すると考える。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、米国の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、英国の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、独国の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。
4) 仏国	

効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、仏国の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。
5）加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、加国の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。
6）豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2022年3月28日現在）。 ただし、豪州の公的医療保険では保険償還の対象とされている（2022年3月28日現在）。

（２） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1）米国	
ガイドライン名	Neurocritical Care Society Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. ⁴⁾
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Status epilepticus
用法・用量 （または用法・用量に関	Levetiracetam 1,000 - 3,000 mg IV、Peds: 20-60 mg/kg IV

連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	• Epilepsy Behav 2009; 15: 467-9 ¹²⁾ • Epilepsia 2011; 52: 1292-6 ¹³⁾ • Seizure 2010; 19: 109-11 ¹⁴⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	NHS Foundation Trust "Guideline for the Management of Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults" ⁵⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Levetiracetam iv (60 mg/kg, max 4500 mg/dose, single dose)
ガイドラインの根拠論文	• Epilepsy Currents 2016; 16: 48-61 ¹⁵⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. ⁶⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Refractory complex partial status epilepticus
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Intravenous bolus of 1000 - 3000 mg administered over a period of 15 min
ガイドラインの根拠論文	• J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 588-9 ¹⁶⁾ • Epilepsia 2009; 50: 415-21 ¹⁷⁾
備考	欧州神経学会が公表したガイドライン (筆頭著者がドイツ所属)
4) 仏国	
ガイドライン名	Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit. ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Generalized tonic-clonic status epilepticus (état de mal épileptique tonico-clonique généralisé)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Levetiracetam: 30 - 60 mg/kg in 10 minutes, without exceeding 4000 mg

連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	—
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	Emergency Management of Status Epilepticus. Emergency Medicine Cases. ⁸⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Second line treatment for status epilepticus
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Levetiracetam 60 mg/kg IV, max 4500 mg
ガイドラインの根拠論文	—
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	Algorithm for the treatment of status epilepticus: an Australian perspective ⁹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Status epilepticus
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Levetiracetam iv 20 mg/kg
ガイドラインの根拠論文	• Cochrane Database Syst Rev 2014; CD003723¹⁸⁾ • Epilepsy Res 2015; 114: 13-22¹⁹⁾ • Epilepsia 2011; 52: 1292-6¹³⁾
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

1) Kapur J, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. N Engl J Med 2019; 381: 2103-13. ¹⁰⁾

2 歳以上（最終的に 1～94 歳）のベンゾジアゼピン無効のてんかん重積状態の患者を対象に、本薬（本薬群：145 例）、ホスフェニトイン（fPHT 群：118 例）、又はバルプロ酸（VPA 群：121 例）を投与したときの有効性及び安全性を比較する無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、本薬では 60 mg/kg（最大 4500 mg）、ホスフェニトインではフェニトイン相当で 20 mg/kg（最大 1500 mg）、バルプロ酸では 40 mg/kg（最大 3000 mg）とされた。

有効性の主要評価項目は、抗けいれん薬の追加投与なく、被験薬投与開始 60 分後までの意識レベルの回復を伴う臨床的に明らかなけいれん発作の消失であった。主要評価項目を満たした被験者の割合は、本薬群 47%（68/145 例）、fPHT 群 45%（53/118 例）、VPA 群 46%（56/121 例）であった。なお、本試験の被験者数は最大 795 例とされていたが、中間解析の結果において無効中止基準（各群の有効性に大きな差異がなく、最も有効又は無効な薬剤を検出できる可能性が低いと判断された場合）に該当したため早期に中止となった。

安全性について、一部の被験者では、被験薬投与開始から 60 分以内に致命的な低血圧（本薬群 1 例、fPHT 群 4 例、VPA 群 2 例、以下同順）、被験薬投与から 60 分以内に致死的な不整脈（1 例、0 例、0 例）、被験薬投与から 60 分以内に気管内挿管（30 例、33 例、21 例）、被験薬投与後 60 分から 12 時間以内にけいれん再発（16 例、14 例、14 例）、死亡（7 例、3 例、2 例）が認められたが、これらのイベントについて、いずれの群間においても大きな差は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群 42.7%、fPHT 群 45.6%、VPA 群 36.8%に認められ、被験薬投与後 60 分以内のけいれん再発（30 例、25 例、23 例）、意識レベル低下（15 例、12 例、9 例）、呼吸抑制（10 例、15 例、8 例）等が認められた。

2) Chamberlain JM, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. Lancet 2020; 395: 1217-24. ¹¹⁾

てんかん重積状態の患者を対象とした報告 1) の試験期間をさらに約 1 年間延長して本薬群、fPHT 群及び VPA 群を比較する無作為化試験の長期追跡観察が行われ、年齢層別（18 歳未満：229 例、18～65 歳：196 例、65 歳超：53 例、以下同順）の有効性と安全性を検討した。各群の被験者数の内訳は、本薬群 180 例（86 例、74 例、20 例）、fPHT 群 149 例（73 例、58 例、18 例）、VPA 群 149 例（70 例、64 例、15 例）であり、ほぼ均等であった。

年齢層別の有効性の主要評価項目（被験薬投与開始後 60 分以内に抗けいれん薬の追加投与がなく意識の回復を伴う臨床的に明らかなけいれん発作の消失）を満たした被験者の割合は、本薬群で 52%、44%、37%、fPHT 群で 49%、46%、35%、VPA 群で 52%、46%、47%であり、3 被験薬間及び年齢層別に違いはなかった。

安全性の主要評価項目（致死的な低血圧及び不整脈）を満たした被験者は、致死的な低血圧が本薬群では 0%、0%、5%、fPHT 群で 3%、3%、6%、VPA 群で 4%、0%、0%に認められ、また致死的な不整脈は本薬群で 0%、1%、0%、fPHT 群で 0%、0%、0%、VPA 群で 0%、0%、0%であり、3 被験薬間及び年齢層による違いは認められなかった。小児で気管内挿管が行われた被験者の割合は fPHT 群（33%）が、本薬群（8%）及び VPA 群（11%）よりも高かったが、それ以外の安全性に関しては 3 被験薬間及び年齢層別に違いはなかった。

3) Mundlamuri RC, et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam – Pilot study. *Epilepsy Research* 2015; 114: 52-8.²⁰⁾

てんかん重積状態に対する第二選択薬としてフェニトイン、バルプロ酸、本薬の有効性を比較する前方視的ランダム化比較試験が実施された。15～65 歳のてんかん重積状態の患者 150 例が、ロラゼパム投与後の第二選択薬として、フェニトイン（PHT）群、バルプロ酸（VPA）群、本薬群（各群 50 例）に無作為に割り付けられた。また、第二選択薬が無効な場合は、第三、第四選択薬として他剤を投与することとされた。用法・用量は、フェニトインは 20 mg/kg（800～1600 mg）を 20 分以上かけて、バルプロ酸は 30 mg/kg（1200～2400 mg）を 15 分以上かけて、本薬は 25 mg/kg（1000～2000 mg）を 15 分以上かけて投与することとされた。けいれん消失は薬剤投与から 30 分間にけいれんの再発がなく、24 時間に渡り大幅な意識の回復がみられた場合、あるいは意識の回復がなくても脳波で非けいれん性てんかん重積状態が否定された場合と定義した。

有効性について、第二選択薬としての各被験薬を投与した際のけいれん消失率は、PHT 群 68%（34/50 例）、VPA 群 68%（34/50 例）、本薬群 78%（39/50 例）であり、いずれの群間においても有意な差はなかった。

安全性について、急性期での主な副作用として、PHT 群で 1 例の心停止、2 例の低血圧が認められ、VPA 群では具体的な記載がなく、本薬群では 3 例に発作後精神病が認められた。治療 1 カ月時点での死亡例は PHT 群で 6 例、VPA 群で 4 例、本薬群で 5 例であった。

4) Gujjar AR, et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure* 2017; 49: 8-12.²¹⁾

16 歳以上のてんかん重積状態の患者 52 例が、ベンゾジアゼピン投与後の第二選択薬として、本薬群（22 例）、フェニトイン（PHT）群（30 例）に無作為に割り付けられた。用法・用量は、本薬は 30 mg/kg、フェニトインは 20 mg/kg をいずれも 30 分以上かけて持続投与された。主要評価項目としてけいれん消失率が評価され、けいれん消失の定義は、けいれんが停止し、意識の改善と 24 時間以内にけいれんの再発がないこととされた。

有効性について、けいれん消失率は本薬群で 82%（18/22 例）、PHT 群で 73%（22/30 例）であり、投与群間で有意差は認められなかった。

安全性について、有害事象として本薬群では、1例に一過性の血小板減少症、他の1例に一過性の興奮と不安が発現し、PHT群では2例に一過性の低血圧が認められた。死亡は本薬群で2例（9%）、PHT群では3例（10%）であり、いずれの死亡例も被験薬の副反応ではなく、原疾患の悪化によるものであった。

5) Chakravarthi S, et al. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. J Clin Neurosci 2015; 22: 959-63.²²⁾

14～75歳のてんかん重積状態の患者44例が、ロラゼパム静注後の第二選択薬として、本薬群（22例）、フェニトイン（PHT）群（22例）に無作為に割り付けられた。用法・用量は、フェニトインは20 mg/kgを最大50 mg/分の速度で、本薬は20 mg/kgを100 mg/分の速度で持続的に投与された。主要評価項目として薬剤投与開始後30分以内のけいれん消失率が評価された。

有効性について、けいれん消失率はPHT群で15/22例（68.2%）、本薬群は13/22例（59.1%）であり、群間で有意差はなかった。

安全性について、詳細な記述はないものの副作用ありと判定された例がPHT群で2例認められ、本薬群は認められなかった。換気補助を要した被験者の割合はPHT群で27.3%（6/22例）、本薬群は18.2%（4/22例）であり、死亡は両群ともに2例であった。

6) Lyttle MD, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet 2019; 393: 2125-34.²³⁾

2用量のベンゾジアゼピンが無効で、第二選択薬の投与が必要と判断された生後6カ月から18歳の小児てんかん重積状態の患者286例が、本薬群（152例）又はフェニトイン（PHT）群（134例）に無作為に割り付けられた。用法・用量は、本薬は40 mg/kg（最大投与量2.5 g）を5分間かけて、フェニトインは20 mg/kg（最大投与量2 g）を少なくとも20分以上かけて持続投与された。

有効性について、主要評価項目はランダム化から治療医の判断による全ての連続した律動的な間代運動が停止するまでの時間とされ、中央値は本薬群では35分、PHT群では45分だった。最終的にけいれんが消失した被験者の割合は、本薬群で70%、PHT群で64%であり、群間に有意差はなかった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬群で12%（16/132例）、PHT群で14%（18/130例）であり、主な事象は、本薬群では興奮（8%（11/132例））、PHT群では興奮及び血管外溢出（各3%（4/130例））であった。本薬投与後にフェニトインの投与を受けた1例が死亡したが被験薬との関連は否定された。被験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は、致死的な低血圧及び意識レベルの低下を伴う部分発作の増加がPHT群の1例に認められた。

7) Nalisetty S, et al. Clinical Effectiveness of Levetiracetam Compared to Fosphenytoin in the Treatment of Benzodiazepine Refractory Convulsive Status Epilepticus. Indian J Pediatr 2020; 87: 512-9.²⁴⁾

ロラゼパムの治療抵抗性を示す 2 カ月～18 歳のでんかん重積状態の患者 61 例が、本薬群 (32 例) 又はホスフェニトイン (fPHT) 群 (29 例) に無作為に割り付けられた。用法・用量は、本薬は 40 mg/kg (最大投与量 3 g) を、ホスフェニトインはフェニトイン換算量として 20 mg/kg (最大投与量 1 g) をいずれも 10 分間かけて投与された。

有効性について、臨床的な発作が消失するまでの時間は、本薬群 13.3±4.5 分、fPHT 群 16.2±7.8 分であり、群間で有意差はなかった。

安全性について、低血圧や不整脈等の被験薬投与 60 分以内の急性の有害事象は認められなかった。予後 (人工呼吸管理を要した例数、人工呼吸管理を要した期間、小児集中治療室等の入院日数、けいれんによる再入院を要した例数等) について、群間で差は認められなかった。

<国内における報告>

国内で実施された臨床試験はない。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Cock HR. Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT). Epilepsia 2011; 52: 50-2.²⁵⁾

てんかん重積状態に対する第二選択薬としての各薬剤の臨床試験におけるけいれん停止率について、ESETT グループの代表である著者が独自の基準で 2011 年 3 月の時点までに発表された全ての臨床試験 (RCT、後ろ向き研究含む) を対象として、有効性を判定し、まとめた。なお、当該検討において対象とした試験間で試験デザインやけいれん停止率の定義が異なっていたことから、有効性の推察には限界があることに留意する必要がある。検討対象の患者数は本薬 498 例、フェニトイン 315 例であり、著者がまとめた有効率の結果は、本薬 45～100% (平均 70%)、フェニトイン 43～100% (平均 70%) であり、両薬剤の有効性はほぼ同様と考えられた。一方で、フェニトインでは重篤な有害事象は血圧低下や発疹があるのに対し、本薬は重篤な副作用はないとしている。本薬の用法用量は各試験で様々であるが 60 mg/kg までを 10 分程度までで投与している。

2) Shih JJ, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. Epilepsy Behav 2017; 69: 186-222.²⁶⁾

救急外来で使用する場合において本薬は最も推奨する抗てんかん薬であると結論されている。

- 3) 久保田有一 他. 【てんかん診療-すべての医師のための診断・治療のコツ-】 てんかんの最新治療 レベチラセタム (解説/特集). 日本臨床 2018; 76: 952-8.²⁷⁾

てんかん重積状態に対する保険適応がないことに言及しつつ、安全性が期待でき実臨床では使用され選択肢となりうると記載されている。

(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) 2022 の UpToDate

Convulsive status epilepticus in adults: Treatment and prognosis Author: Frank W Drislane, MD
Section Editor: Paul Garcia, MD Deputy Editor: John F Dashe, MD, PhD

This topic last updated: Jan 10, 2022.²⁸⁾

てんかん重積状態の診療アルゴリズムにおいて、ベンゾジアゼピン系薬剤の治療開始と同時に、別の静脈投与ラインで非ベンゾジアゼピン系薬剤を投与することが推奨されており、本薬はホスフェニトインと同等に非ベンゾジアゼピン系薬剤の選択肢として記載されている。なお、用量は 60 mg/kg 又は 4500 mg までを推奨する旨が記載されている。

(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) Neurocritical Care Society Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus.⁴⁾

てんかん重積状態の緊急初期治療には、ベンゾジアゼピン（ロラゼパム、ミダゾラム、ジアゼパム等）の静注が第一選択薬である。発作が消失しない場合の第二選択薬として、一般的に使用される好ましい薬剤は、ホスフェニトイン/フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタール、本薬の静注又は持続注入ミダゾラムが推奨されている。なお、非けいれん性てんかん重積状態及びけいれん性てんかん重積状態に対する薬物療法に違いはない。

効能・効果： Status epilepticus

用法・用量： Levetiracetam 1,000-3,000 mg IV、Peds: 20-60 mg/kg IV、2-5 mg/kg/min

2) NHS Foundation Trust "Guideline for the Management of Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults"⁵⁾

けいれん性てんかん重積状態の治療で推奨されている薬剤は、第一選択薬としてミダゾラム口腔用液、ロラゼパム静注、ジアゼパム静注である。発作がコントロールできない場合は、第二選択薬としてフェニトインが、フェニトインが禁忌である場合はバルプロ酸ナトリウム静注、本薬静注、フェノバルビタール静注が推奨されている。非けいれん性てんかん重積状態は診断及び管理が異なるため、専門家へのコンサルタントが推奨されている。

効能・効果：Generalized Convulsive Status epilepticus

用法・用量：Levetiracetam iv (60 mg/kg, max 4500 mg/dose, single dose)

3) EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults.⁶⁾

けいれん性てんかん重積状態（GCSE）の治療は、ロラゼパム又はジアゼパムの静脈内投与とそれに続くフェニトインの投与であり、発作が 10 分以上続く場合にはロラゼパム又はジアゼパムの追加投与を行う。難治性 GCSE には、麻酔用量のバルビツール酸塩、ミダゾラム又はプロポフォールによって治療される。非けいれん性てんかん重積状態における初期治療は発作型及び原因によって異なる。複雑部分発作重積の初期治療は全般性けいれん性てんかん重積状態と同じ方法で行う。しかし、複雑部分発作重積が治療抵抗性であることが判明した場合は、麻酔薬の代わりに、本薬、フェノバルビタール、バルプロ酸等の非麻酔薬の静注を行う。軽微なてんかん重積状態の場合の多くは、麻酔薬の静注を要する。

効能・効果：benzodiazepine-refractory Complex partial Status Epilepticus

用法・用量：Intravenous bolus of 1000-3000 mg administered over a period of 15 min

4) Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit.⁷⁾

全般性強直間代発作（GTCSE）のてんかん重積状態に対して、第一選択薬としてベンゾジアゼピン（直接静脈内クロナゼパムまたは筋肉内ミダゾラム）の使用が推奨されている。臨床的に GTCSE が持続する場合は、クロナゼパム静注を 5 分後に繰り返し、この 2 回目の静注の 5 分後にさらに GTCSE が持続する場合は、第二選択薬としてバルプロ酸ナトリウム、（ホス-）フェニトイン、フェノバルビタール又は本薬を投与することが推奨されている。非けいれん性てんかん重積状態の診断及び治療の課題について、サポートするエビデンスが少ないが、けいれん性てんかん重積状態と比較して治療の緊急性は低いことが記載されている。

効能・効果：Generalized tonic-clonic status epilepticus (état de mal épileptique tonico-clonique généralisé)

用法・用量：Levetiracetam: 30 - 60 mg/kg in 10 minutes, without exceeding 4000 mg

5) Emergency Management of Status Epilepticus. Emergency Medicine Cases.⁸⁾

てんかん重積状態の第二選択薬として、本薬、ホスフェニトイン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウムの単回投与が推奨されている。

効能・効果：Second line treatment for status epilepticus

用法・用量：Levetiracetam 60 mg/kg IV, max 4500 mg

6) Algorithm for the treatment of status epilepticus: an Australian perspective⁹⁾

てんかん重積状態の治療のためのアルゴリズムに、第二選択薬として本薬が推奨されて

いる。

効能・効果：Status epilepticus

用法・用量：Levetiracetam iv 20mg/kg over 15 mins

<日本におけるガイドライン等>

7) 日本神経学会. てんかん診療ガイドライン 2018.³⁾

けいれん性てんかん重積状態の治療フローチャートにおいて、本薬がホスフェニトインと同等の第二選択薬として推奨されている。また、非けいれん性てんかん重積状態の治療もけいれん性てんかん重積状態に準じる旨が記載されている。

効能・効果：てんかん重積状態

用法・用量：成人の場合 1 回 1000～3000 mg を静脈内投与（投与速度は 2～5 mg/kg/分）

小児の場合 1 回 20～60 mg/kg を静脈内投与、最大 3000 mg

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での臨床試験成績は報告がないが、レトロスペクティブな検討による本薬の使用実態が 6 報²⁹⁻³⁴⁾あり、うち 2 報では、てんかん重積状態に対して、要望された用法・用量で本薬が投与された。また、既承認の効能効果を対象とした本薬の製造販売後調査における本要望内容の使用経験は、以下のとおりであった。

2020 年 10 月の再審査申請時点での調査票実収集症例数 2515 例のうち、本剤の使用理由に「重積」又は「NCSE (non-convulsive status epilepticus)」の文字を含む調査票の例数は 129 例（部分発作 122 例及び強直間代発作 10 例、3 例重複）であった。副作用が 10 例で報告され、重篤な副作用は 5 例（肝機能異常 2 例、播種性血管内凝固・ショック、貧血及び心房細動各 1 例）であった。また、非けいれん性てんかん重積に本剤が投与された症例は 4 例であり、うち 1 例で有害事象（白血球数増加）が認められた。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外で実施された無作為化比較試験において、本薬は他の第二選択薬（ホスフェニトイン、バルプロ酸）と同程度の有効性が示されており、欧米等では、てんかん重積状態にあ

る緊急の場合等での標準的療法に位置づけられている。また、国内において使用実態をまとめた報告が 6 報²⁹⁻³⁴⁾あり、国内の診療ガイドライン³⁾においても、本薬はてんかん重積状態に対して推奨されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、てんかん重積状態に対する本薬の有効性は期待できると考える。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外臨床試験において、本薬の安全性は他の第二選択薬（ホスフェニトイン、バルプロ酸）と同様であった。

国内における 4 件の文献では重篤な副作用の報告はなく、国内製造販売後調査において、てんかん重積状態に使用された 129 例において 10 例で副作用が報告され、主な副作用は肝機能異常 3 件、血小板数減少 3 件、貧血 2 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 件であった。

検討会議は以下のように考える。

上記のてんかん重積状態に対する本薬の安全性に関する内容は、本薬の既承認の効能・効果において添付文書で既に注意喚起されており、新たに問題となるような有害事象は認められていないことを確認した。したがって、てんかん重積状態に対して本薬を使用する場合には、既承認の効能・効果に対して行われている注意喚起に準じて使用することが妥当と考える。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の教科書及び診療ガイドライン、公表文献等から、本薬のてんかん重積状態に対する有効性が認められている（「7. （１）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

安全性について、国内外の公表文献等で認められた有害事象は、本薬の既承認の効能・効果において既知の事象であり、本薬の現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える（「7. （２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、てんかん重積状態に対する本薬の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追記）

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

てんかん重積状態

【効能・効果に関連する使用上の注意】（下線部追記）

〈てんかん重積状態〉

・診療ガイドラインを参考とし、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、本薬のてんかん重積状態に対する有用性は医学薬学上公知であると考えことから（「7.（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を設定することが妥当と判断した。

（2）用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（下線部追記）

レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。

レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000 mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20 mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。

成人：成人では1日最高投与量は3000 mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000 mg以下ずつ行う。

小児：4歳以上の小児では1日最高投与量は60 mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20 mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

〈てんかん重積状態〉

成人の場合1回1000～3000 mgを静脈内投与（投与速度は2～5 mg/kg/分で静脈内投与する）するが、1日最大投与量は3000 mgとする。

【設定の妥当性について】

本薬の1000～3000 mg投与は国内で使用されている用量であり、国内外の診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、当該用法・用量は医学薬学上公知であると考えことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該用法・用量を設定とすることが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（１）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、本薬のてんかん重積状態に対する有用性は医学薬学上公知であると考え。安全性について、国内外の公表文献等で認められたてんかん重積状態に対する本薬投与時の有害事象は、本薬の既承認の効能・効果において既知の事象であり、本薬の現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

（２）上記（１）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

（３）その他、製造販売後における留意点について

なし。

10. 備考

なし。

11. 参考文献一覧

- 1) Trinkaus E, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515-23.
- 2) Alldredge BK, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345: 631-7.
- 3) てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018.、てんかん診療ガイドライン 2018 追補版. https://neurology-jp.org/guidelinem/epgl/tenkan_2018_tuiho_cq8-2.pdf (最終確認日 : 2022 年 3 月)
- 4) Neurocritical Care Society Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/NEUROCRITICALCARE/b8b3b384-bfb9-42af-bb55-45973d5054a4/UploadedImages/Documents/Guidelines/SE_Guidelines_NCS_0412.pdf (最終確認日 : 2022 年 3 月)
- 5) NHS Foundation Trust "Guideline for the Management of Generalised Convulsive Status Epilepticus in Adults"
- 6) H Meierkord, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17: 348-55.
- 7) H Outin, et al. Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit. *Ann Fr Med Urgence* 2020; 10: 151-86.
- 8) Helman A, et al. Emergency Management of Status Epilepticus. *Emergency Medicine Cases*. December, 2019. <https://emergencymedicinecases.com/status-epilepticus>. (最終確認日 : 2022 年 3 月)
- 9) Jones CL, Koios J. Algorithm for the treatment of status epilepticus: an Australian perspective. *Intern Med J* 2016; 46: 500-3.
- 10) Kapur J, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019; 381: 2103-13.
- 11) Chamberlain JM, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1217-24.
- 12) Eue S, et al. Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 467-9.
- 13) Alvarez V, et al. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011; 52: 1292-6.
- 14) Tripathi M, et al. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a

- developing country. *Seizure* 2010; 19: 109-11.
- 15) Glauser T, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents* 2016; 16: 48-61.
 - 16) Knake S, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 588-9.
 - 17) Uges JW, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia* 2009; 50: 415-21.
 - 18) Prasad M, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD003723.
 - 19) Atmaca MM, et al. Intravenous levetiracetam treatment in status epilepticus: a prospective study. *Epilepsy Res* 2015; 114: 13-22.
 - 20) Mundlamuri RC, et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam – Pilot study. *Epilepsy Research* 2015; 114: 52-8.
 - 21) Gujjar AR, et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure* 2017; 49: 8-12.
 - 22) Chakravarthi S, et al. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 959-63.
 - 23) Lyttle MD, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 2125-34.
 - 24) Nalisetty S, et al. Clinical Effectiveness of Levetiracetam Compared to Fosphenytoin in the Treatment of Benzodiazepine Refractory Convulsive Status Epilepticus. *Indian J Pediatr* 2020; 87: 512-9.
 - 25) Cock HR. Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT). *Epilepsia* 2011; 52: 50-2.
 - 26) Shih JJ, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav* 2017; 69: 186-222.
 - 27) 久保田有一 他. 【てんかん診療-すべての医師のための診断・治療のコツ-】 てんかんの最新治療 レベチラセタム（解説/特集）. *日本臨床* 2018; 76: 952-8.
 - 28) UPTODATE (This topic last updated: Jan 10, 2022)
 - 29) Nakamura K, et al. Efficacy of levetiracetam versus fosphenytoin for the recurrence of seizures after status epilepticus. *Medicine* 2017; 96: 25(e7206).
 - 30) Nakamura K, et al. Changes in Real-world Practice Patterns of Antiepileptic Drugs for Status Epilepticus: A Nationwide Observational Study in Japan. *Neurol Med Chir* 2020; 60: 156-63.
 - 31) Nakamura K, et al. Levetiracetam vs. Fosphenytoin for Second-Line Treatment of Status

Epilepticus: Propensity Score Matching Analysis Using a Nationwide Inpatient Database. *Front Neurol* 2020; 615.

- 32) 美里周吾 他. 小児てんかん重積状態における levetiracetam 静注製剤および fosphenytoin 静注製剤の有効性の比較. *小児科臨床* 2020; 73: 189-93.
- 33) 松浦隆樹 他. 小児の頻発発作とてんかん重積状態に対する levetiracetam 静注療法の有効性と安全性. *てんかん研究* 2019; 36: 630-6.
- 34) Nagano M, et al. Blood concentration of levetiracetam after bolus administration in patients with status epilepticus. *Seizure: Eur J Epilepsy* 2021; 89: 41-4.

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 アセトアミノフェン
 関節リウマチ

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：アセトアミノフェン	
	販売名：カロナール原末、カロナール細粒 20%、カロナール細粒 50%、カロナール錠 200、カロナール錠 300、カロナール錠 500 アセトアミノフェン<ハチ>、アセトアミノフェン「ファイザー」原末、ピレチノール、アセトアミノフェン「ヨシダ」、アセトアミノフェン「JG」原末、アセトアミノフェン細粒 20%「JG」、アセトアミノフェン錠 200mg「JG」、アセトアミノフェン錠 300mg「JG」、アセトアミノフェン原末「マルイシ」、アセトアミノフェン細粒 20%「マルイシ」、アセトアミノフェン錠 200mg「マルイシ」、アセトアミノフェン錠 300mg「マルイシ」、アセトアミノフェン錠 500mg「マルイシ」、アセトアミノフェン細粒 20%「トーワ」、アセトアミノフェン錠 200mg「トーワ」、アセトアミノフェン細粒 20%(TYK)、アセトアミノフェン錠 200mg「タカタ」、アセトアミノフェン錠 200mg「武田テバ」、アセトアミノフェン錠 200mg「NP」、アセトアミノフェン錠 200mg「TCK」、アセトアミノフェン錠 200mg「三和」、アセトアミノフェン DS 40%「三和」	
	会社名：あゆみ製薬 東洋製薬化成、マイラン製薬、丸石製薬、岩城製薬、吉田製薬、長生堂製薬、辰巳化学、東和薬品、武田テバ薬品、高田製薬、武田テバファーマ、ニプロ、三和化学研究所	
要望者名	一般社団法人 日本リウマチ学会	
要望内容	効能・効果	下記の疾患並びに症状の鎮痛 関節リウマチ
	用法・用量	通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回 300～1000mg を経口投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

関節リウマチ（以下、RA）は関節炎を主徴とする慢性炎症性疾患であり、関節炎が遷延すれば関節が破壊されることにより重篤な機能障害を呈して、著しいQOL（quality of life：生活の質）の低下をきたす。近年の生物製剤等の抗リウマチ剤の開発により慢性炎症の改善・コントロールや関節破壊進行の遅延が可能となってきたものの、依然として慢性的な疼痛や関節破壊の進展が認められることから、「ウ．その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

アセトアミノフェン（以下、本薬）は、欧米において、一般用医薬品としてではあるもののリウマチ性疼痛又は関節炎の疼痛の適応で RA 患者における標準的な疼痛治療薬として汎用されており、欧米等の診療ガイドラインにおいても、RA の疼痛治療に本薬（1 日最大用量 4g）を用いることが推奨されている。本邦においても、本薬の 1 日投与量を最大 4g とすることが 2011 年 1 月に承認され、成書等において RA 患者に対する本薬の使用が記載されていること等も踏まえ、RA 患者に対し本薬を 1 日 4g までの用量で投与した実績が蓄積されてきている。以上のことから、「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	1. 風邪、頭痛、腰痛、関節痛、歯痛、筋肉痛、月経痛による軽度の痛みや疼痛の一時的な軽減 2. 解熱
用法・用量	(325mg 錠) 12 歳以上の小児及び成人：症状の続く限り、6 時間毎に 2 錠 (650mg) 服用する。医師の指示の無い限り、24 時間以内に 12 錠 (3900mg) を超えて服用しないこと。医師の指示の無い限り、10 日以上服用しないこと。 6～11 歳の小児：症状の続く限り、4～6 時間毎に 1 錠 (325mg) 服用する。24 時間以内に 5 錠 (1625mg) を超えて服用しないこと。 6 歳未満の小児：医師に問い合わせること。 (500mg 錠) 12 歳以上の小児及び成人：症状の続く限り、6 時間毎に 2 錠 (1000mg)

	服用する。医師の指示の無い限り、24 時間以内に 6 錠 (3000mg) を超えて服用しないこと。医師の指示の無い限り、10 日以上服用しないこと。 12 歳未満の小児：医師に問い合わせること。 (650mg 錠) 成人：8 時間毎に 2 錠 (1300mg) を水で服用する。服用時には錠剤を砕いたり、噛んだり、あるいは溶かすことなくそのまま飲み込むこと。24 時間以内に 6 錠 (3900mg) を超えて服用しないこと。医師の指示の無い限り、10 日以上服用しないこと。 18 歳未満：医師に問い合わせること。
承認年月 (または米国における開発の有無)	1955 年 (販売)
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：小児の解熱及び鎮痛
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	軽度～中等度の疼痛緩和 (頭痛、偏頭痛、神経痛、歯痛、喉の痛み、生理痛、リウマチ性疼痛及び筋肉痛、坐骨神経痛、結合組織炎、腰痛、関節の腫脹及びこわばり、など)。風邪及びインフルエンザの症状の緩和、並びに解熱。
用法・用量	16 歳以上の小児及び成人：必要に応じて 4～6 時間毎に 1～2 錠 (500～1000mg)。最大 8 錠 (4000mg) /24 時間 (4 回投与)。 12～15 歳の小児：必要に応じて 4～6 時間毎に 1～1.5 錠 (500～750mg)。最大 6 錠 (3000mg) /24 時間 (4 回投与)。 10～12 歳の小児：必要に応じて 4～6 時間毎に 1 錠 (500mg)。最大 4 錠 (2000mg) /24 時間 (4 回投与)。 6～10 歳の小児：必要に応じて 4～6 時間毎に半錠 (250mg)。最大 2 錠 (1000mg) /24 時間 (4 回投与)。 6 歳未満の小児には投与しないこと。 服用間隔は 4 時間以上あけること。 医師からの指示がない限り、3 日間以上服用しないこと。
承認年月 (または英国における開発の有無)	1956 年 (販売)
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：解熱及び鎮痛
3) 独国 ³⁾	
効能・効果	軽度から中程度の疼痛、発熱
用法・用量	43kg 以上 (12 歳以上の小児及び成人)：1 回 1～2 錠 (500～1000mg)、最大 8 錠 (4000mg) /24 時間。 33～43kg (11～12 歳の小児)：1 回 1 錠 (500mg)、最大 4 錠 (2000mg)

	/24 時間。 26~32kg (8~11 歳の小児) : 1 回 1/2 錠 (250mg)、最大 2 錠 (1000mg) /24 時間。例外的に、4 時間以上の間隔をあけ、最大 3 錠 (1500mg) /24 時間まで服用してもよい。 17~25kg (4~8 歳の小児) : 1 回 1/2 錠 (250mg)、最大 2 錠 (1000mg) /24 時間。 通常、単回投与として 10~15mg/kg、1 日総投与量として 60mg/kg を上限とする。 それぞれの投与間隔は、症状や 1 日の最大総投与量によって異なるが、6 時間以上あけることが望ましい。
承認年月 (または独国における開発の有無)	不明
備考	
4) 仏国 ⁴⁾	
効能・効果	軽度から中等度の疼痛、及び/又は発熱
用法・用量	50kg 超の小児 (15 歳以上) 及び成人 : 通常、500mg の錠剤を 1~2 錠/回で投与し、必要に応じて 4 時間以上の間隔をあけて追加で服用する。一般的に 1 日 3g (6 錠) を超える必要はないが、より強い痛みがある場合、1 日 4g (8 錠) まで増量することができる。 41~50kg の小児 (12~15 歳) : 1 錠 (500mg) /回。必要に応じ、4 時間以上の間隔をあけて追加で服用してもよいが、1 日あたりの服用量が 6 錠を超えないようにすること。 27~40kg の小児 (8~13 歳) : 1 錠 (500mg) /回。必要に応じ、6 時間以上の間隔をあけて追加で服用してもよいが、1 日あたりの服用量が 4 錠を超えないようにすること。
承認年月 (または仏国における開発の有無)	1980 年 (承認)
備考	承認時の効能・効果 : 不明
5) 加国 ⁵⁾	
効能・効果	筋骨格系の痛み、頭痛 (軽度から中等度の片頭痛及び緊張性頭痛を含む)、耳痛、腰痛、関節痛、月経困難症、筋痛症、神経痛症を含む様々な症状における軽度から中等度の疼痛の軽減及び解熱。 風邪、インフルエンザ、他のウイルス又は細菌感染による発熱。
用法・用量	(325mg 錠、カプレット又は軟カプセル) 12 歳以上の小児及び成人 : 4~6 時間毎に 325mg 服用する。痛みまたは発熱に対して 325mg で効果が認められない場合は、次回服用時に

	650mg を服用する。1 日に 3900mg を超えて服用しないこと。 (500mg 錠及びカプレット製剤) 12 歳以上の小児及び成人：500mg から 1000mg を必要に応じて 4~6 時間毎に服用する。1 回の服用量が 1000mg を超えず、また、24 時間の服用量が 4000mg を超えないようにすること。
承認年月（または加国における開発の有無）	1957 年（販売）
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：小児の解熱及び鎮痛
6) 豪州 ⁶⁾	
効能・効果	頭痛、片頭痛、副鼻腔痛、歯痛、歯科治療、腰痛、筋肉痛、関節炎、リウマチ性疾患、生理痛、喉の痛み、変形性関節症、風邪及びインフルエンザの症状などに伴う痛みや不快感の一時的な緩和 解熱
用法・用量	12 歳以上の小児及び成人：4~6 時間毎に 1~2 錠（500~1000mg）、最大 8 錠（4000mg）/24 時間を投与する。 7~12 歳の小児：4~6 時間毎に 1/2~1 錠、最大 4 錠（2000mg）/24 時間を投与する。
承認年月（または豪州における開発の有無）	1956 年（販売）
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：不明

（２） 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Juvenile Chronic Arthritis (2 nd Edition), American Pain Society 2002; p43-77. ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	疾患修飾性抗リウマチ薬（以下、DMARDs）で治療しても疼痛と炎症が継続する RA の疼痛
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	2~4g/24 時間を投与
ガイドラインの根拠論文	
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	
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) 独国	
ガイドライン名	
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	
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	
5) 加国	
ガイドライン名	Rheumatoid Arthritis Diagnosis, Management and Monitoring (developed by the Guidelines and Protocols Advisory Committee, approved by the British Columbia Medical Association, and adopted by the Medical Services Commission, 2012) ⁸⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	早期 RA 患者の疼痛
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis (Published by: The Royal Australian College of General Practitioners, August 2009) ⁹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	早期 RA における軽度～中等度の疼痛 (妊娠中、消化性潰瘍、心疾患、腎疾患などの合併症がある場合に選択される。)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1 日の最大用量を 4g とし、分割投与する。
ガイドラインの根拠論文	1) Wienecke T et al. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2004; Issue 1. ¹⁰⁾ 2) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of early rheumatoid arthritis: A national clinical guideline. SIGN Publication No. 48, 2000. ¹¹⁾
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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

1) 海外文献

➤ MEDLINE (検索実施日: 2017 年 3 月 8 日)

acetaminophen と rheumatoid arthritis を検索キーワードとして 1987～2017 年公表の英語文献を検索したところ、16 件の文献が得られた。

➤ EMBASE (検索実施日: 2017 年 3 月 8 日)

acetaminophen と rheumatoid arthritis を検索キーワードとして 1987～2017 年公表の英語文献を検索したところ、857 件の文献が得られた。

➤ PubMed (検索実施日: 2021 年 8 月 11 日)

(APAP OR acetaminophen OR paracetamol) AND (rheumatoid arthritis)を検索式として検索したところ、306 件の文献が得られた。

2) 国内文献

➤ 医中誌 WEB (検索実施日：2021 年 8 月 10 日)

検索式：

- #1 (Acetaminophen/TH or アセトアミノフェン/AL)
- #2 (Acetaminophen/TH or カロナール/AL)
- #3 (Acetaminophen/TH or パラセタモール/AL)
- #4 (Acetaminophen/TH or APAP/AL)
- #5 (Acetaminophen/TH or acetaminophen/AL)
- #6 (Acetaminophen/TH or paracetamol/AL)
- #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
- #8 (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL)
- #9 (関節リウマチ/TH or リウマチ性関節炎/AL)
- #10 ("関節リウマチ"/TH or "rheumatoid arthritis"/AL)
- #11 #8 or #9 or #10
- #12 #7 and #11 [100 件]

件数：100 件

➤ JAPICDOC (1983-)+JMEDPlus (1981-) (検索実施日：2018 年 2 月 14 日)

検索式：

- L9 (アセトアミノフェン+カロナール+パラセタモール+APAP)/ALE
- L11 (疼痛+痛み+ペイン+慢性痛+鎮痛+除痛)/ALE
- L12 (経口+内用+服用+内服+錠+外来+通院)/ALE
- L16 (関節リウマチ+リウマチ性関節炎)/ALE
- L18 L9 AND L11 AND L12 AND L16 54 件

件数：54 件

3) 学会等により公表されている情報

インターネットを使用して、関連学会のホームページ等に掲載されている文献及びガイドラインを検索した。

以上の検索で得られた中から、対象患者が RA に限定できないもの、小児に関するもの、主題が他疾患に関するもの、本薬を疼痛発生時のレスキュー或いはエスケープ用鎮痛薬として記載しているもの、本薬の配合剤に関するものは除外し、本要望（本薬経口剤による RA の鎮痛）の内容に合致する国内外の文献等を記載する。

＜海外における臨床試験等＞

1) Seideman P. Additive effect of combined naproxen and paracetamol in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1993; 32: 1077-1082. ¹²⁾

文献内容概略：

少なくとも6カ月以上のDMARDs治療を受けているRA患者（男性9例、女性11例、年齢35～73歳（平均52.4歳））20例を対象に無作為化、二重盲検、5期クロスオーバー試験を実施した。

用法・用量は、ナプロキセン500、1000又は1500mg/日の各単独投与、ナプロキセン500mg＋本薬4g/日又はナプロキセン1000mg＋本薬4g/日を併用投与、各投与期間は2週間とした。

臨床効果は、圧痛関節数（Ritchie 関節指数）、朝のこわばり、安静時及び運動時疼痛の視覚アナログスケール（以下、VAS）、機能評価質問表（日常生活動作（以下、ADL））及び総合評価で評価した。ナプロキセン単独投与時、血漿中ナプロキセン濃度と投与量には有意な相関が認められ、各評価項目において用量依存的に有意な改善が認められた。ナプロキセン500mg＋本薬併用時にはナプロキセン単独時に比し、患者全般評価、圧痛関節数及び疼痛に対する効果が有意に増加した。ナプロキセン1000mgに本薬を併用した際も、ADLを除く各評価項目で有意な効果が認められた。

本薬併用によるナプロキセンの有害事象（主として胃腸障害）増悪は認められなかった。ナプロキセン500mg＋本薬投与時の有害事象発生頻度はナプロキセン1000mg単独投与時に比し有意に低値であった。また、試験開始時と試験終了時の血液検査値に有意な差は認められなかった。

2) Seideman P et al., Equianalgesic effects of paracetamol and indomethacin in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1988; 27: 117-122. ¹³⁾

文献内容概略：

活動性RA患者17例を対象に、無作為化、二重盲検、2期クロスオーバー試験を実施した。

用法・用量は、インドメタシン150mg/日単独投与、又はインドメタシン50mg/日＋本薬4g/日併用投与、各投与期間は2週間とした。

臨床効果は、VAS、握力、圧痛関節数、関節径、関節疼痛、患者及び医師による総合評価で評価した。インドメタシン単剤投与時と本薬併用投与時の治療効果に有意差は認められなかった。

インドメタシン単剤投与時及び本薬併用投与時でそれぞれ6/17例及び3/17例が頭痛、倦怠感及び眩暈を訴え、また、それぞれ5/17例及び1/17例に食欲不振、胃腸障害及び嘔吐が認められた。インドメタシン単剤投与時と比較して本薬併用投与時で副作用が少なくかつ軽度であった。その他の有害事象や臨床検査値異常は認められなかった。

3) Bradley H, et al. Metabolism of low-dose paracetamol in patients with rheumatoid arthritis. Xenobiotica 1991; 21: 689-693. ¹⁴⁾

文献内容概略：

RA 患者 83 例、病院対照患者（関節疾患がなく薬物治療を受けていない外来患者） 49 例及び健康成人 46 例を対象とした、薬物動態試験を実施し、投与後 8 時間までの尿中本薬未変化体及び代謝物を評価した。

用法・用量は、一晩絶食後、本薬 500mg を 1 回投与とした。

RA 患者においてアセトアミノフェンの硫酸抱合体の排泄量が有意に低下した（病院対照患者 $10.6 \pm 5.9\%$ 、健康成人 $11.3 \pm 5.1\%$ 、RA 患者 $3.02 \pm 3.7\%$ [平均値±標準偏差]）。また、アセトアミノフェンの硫酸抱合体／アセトアミノフェンのグルクロン酸抱合体の平均排泄比は病院対照患者で 5.3 ± 10.7 、健康成人で 5.6 ± 12.1 であったが、RA 患者では 2.1 ± 2.7 であった。

<日本における臨床試験等>

なし

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

1) Wienecke T et al. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane database of systematic reviews. 2004; 1: CD003789. ¹⁰⁾

RA 患者における本薬と NSAIDs の効果及び副作用の比較。

〔方法〕 2002 年 9 月まで登録された MEDLINE 及び EMBASE から、本薬と NSAIDs を比較した無作為化二重盲検試験を検索した。1968～1982 年に発表された 4 件のクロスオーバー試験（RA 患者 121 例、4 種の NSAIDs を含む）を特定した。

〔結果〕 最も大規模の試験では 54 例中 20 例（37%）にイブプロフェン、7 例（13%）に本薬（2～6g/日）が使用されていた。また、別の試験では圧痛関節数（Ritchie 関節指数）、握力、関節周径への評価をもとに、35 例中 17 例にジクロフェナクが、5 例に本薬が使用されていた。

〔結論〕 試験が脆弱であったため、確固たる結論を導くことはできないが、効果と副作用のトレードオフ関係に鑑みて、RA に対して NSAIDs と本薬のどちらかが好ましいかは明らかでなかった。

2) McCormack PL et al. Celecoxib: A review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Drugs 2011; 71: 2457-2489. ¹⁵⁾

EU での適応疾患（変形性関節症（以下、OA）、RA、強直性脊椎炎）におけるセレコキシブ（シクロオキシゲナーゼ（以下、COX）-2 選択的阻害薬）の有効性と忍容性について MEDLINE と EMBASE を中心に 1996～2011 年の文献を対象としたレビュー。

〔結果〕 無作為化比較試験において、本薬は、セレコキシブと同等か若干弱い有効性を示した。また、メタ・アナリシス及び大規模安全性研究において本薬による上部消化管潰瘍の発生頻度はセレコキシブと同程度であり、非選択的 NSAIDs より低かったとの記載がある。

3) Hazlewood G et al. Paracetamol for the management of pain in inflammatory arthritis: a systematic literature review. J Rheumatol Suppl. 2012; 39: 11-16. ¹⁶⁾

炎症性関節炎患者（RA、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及び脊椎関節炎）の疼痛に対する本薬の有効性と安全性を検討した報告。

〔方法〕Cochrane Library (2010 年)、MEDLINE (1950 年～)、EMBASE (1980 年～)、2008/2009 年米国リウマチ学会・欧州リウマチ学会抄録を用いてシステマティックレビューを行い、最終的に、Population/対象患者（18 歳以上の炎症性関節炎患者）、Intervention/介入（本薬）、Comparator/比較対照（プラセボ又はは他の鎮痛薬/NSAID）及び Outcome/効果（疼痛評価）について基準を満たした臨床試験 12 件、観察研究 1 件を検討対象とした（全例、RA 患者を評価）。

〔結果〕評価期間が短い（1～2 週間が中心）ことや本薬の投与量が一定でない（0.65～7.5g/日）ことから結論にバイアスが入るリスクが大きく、エビデンスとしては弱い、全体として、本薬はプラセボよりやや高い有用性を示した。また、本薬と NSAID の併用により、軽度ではあるが上乗せ効果が認められた。NSAID 単独に対する本薬の有用性は不明である。限られた試験結果からは、安全性については比較対照と差は認められなかった。

4) Samuel L W et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. Rheumatology 2012; 51: 1416-1425. ¹⁷⁾

17 か国（オーストラリア/ニュージーランド、オーストリア、ベルギー/ルクセンブルグ、ブラジル、カナダ、コロンビア、デンマーク、ドイツ、アイルランド、イタリア、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、英国、ベネズエラ）のリウマチ専門医 453 名が参加した 2010 年の「3e イニシアチブ」において、MEDLINE、EMBASE、Cochrane CENTRAL 及び 2008-09 EULAR/ACR 抄録の文献システマティックレビューの結果と専門医の意見に基づき、エビデンスに基づいた薬物療法による RA を含む炎症性関節炎（以下、IA）の疼痛管理のための 11 の推奨事項が取りまとめられた。本薬については、推奨事項に以下の記載がある。なお、エビデンスレベル、推奨グレードは Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence に基づき判定された。

<推奨事項 2> RA を含む IA 患者の持続性疼痛の治療には本薬を推奨する [RA : エビデンスレベル 2b (1 個のコホート研究 (質の低い無作為化比較試験を含む : 例えば追跡率 80% 未満のもの)、推奨グレード C (レベル 4 の研究若しくはレベル 2、3 の試験の外挿))]

<推奨事項 10> 消化管疾患を有する IA 患者には本薬投与を最初に検討する [エビデンスレベル 5 (明確な批判的吟味のない専門家の意見、生物学的研究結果、最初の観察)、推奨グレード D (レベル 5 のエビデンス若しくはどのレベルであっても一貫性がない又は結論の出ていない研究)]。非選択的 NSAIDs+プロトンポンプ阻害薬 (以下、PPI)、又は COX-2 選択的阻害薬±PPI は慎重に投与すべきことがある [RA : エビデンスレベル 3 (ケースコ

ントロール研究のシステマティックレビュー及び個々のケースコントロール研究)、推奨グレード C]。肝疾患を有する患者には NSAIDs 及びその他の鎮痛剤の標準的な使用上の注意を適用する [エビデンスレベル 5、推奨グレード D]。

＜推奨事項 11＞ 高血圧、心血管系又は腎疾患を有する IA 患者には、本薬を最初に使用する [高血圧及び心血管系疾患が既存する RA：エビデンスレベル 2a (均質なコホート研究によるシステマティックレビュー)、推奨グレード C、腎疾患が既存する IA：エビデンスレベル 5、推奨グレード D]。COX-2 選択的阻害薬を含む NSAIDs は慎重に投与する。

また、「2010 3e イニシアチブ」参加リウマチ専門医への質問で、各推奨事項が「自分自身の治療と一致している」と回答した割合は、推奨事項 2 が 85.0%、推奨事項 10 が 91.7%、推奨事項 11 が 86.4%であり、RA を含む IA の疼痛管理のために本薬が臨床現場で使用されていることが示されている。

5) Tandon V et al. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Indian Journal of Medical Sciences 2006; 60: 334-344. ¹⁸⁾

Govt Medical College (インド) の Tandon らによる開業医向けの妊娠中の女性 RA 患者に対する疼痛マネジメントガイドライン。本薬について以下の記載がある。

本薬と低用量プレドニゾンは母体及び胎児に対してともに安全と考えられる。

6) Fries JF et al. Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2003; 30: 2226-2233. ¹⁹⁾

米国及びカナダの ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) から 12 グループのデータを使用し、RA 及び OA 患者を対象に低～中用量の NSAIDs による消化管障害発現リスクについて調査した Fries らの報告。調査した RA 患者 5692 人 (26142 人・年) (年齢 (平均値±標準誤差) 57±0.2 歳、女性患者割合 75%、罹病期間 (平均値±標準誤差) 16±0.2 年) のうち、2701 人 (5192 人・年) がフォローアップ期間 ((平均値±標準誤差) 4.7±0.1 年) 中に本薬を使用したことがあり、さらに 7%の患者は本薬を鎮痛薬として単独使用したことがあるとの記載がある。消化管障害の発生頻度は、本薬単独使用した患者 (4.0%) より本薬+コルチコステロイド等併用した患者 (8.7%) で高かった。また、コルチコステロイド等を併用した患者では、本薬用量が低いほど低かった。

7) Wolfe F et al. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. Arthritis & Rheumatism 2000; 43: 378-385. ²⁰⁾

リウマチ性疾患における本薬の有効性に関する議論やより安全性の高い NSAIDs の上市状況を踏まえて、米国で 1998 年に長期転帰試験 (1974 年から始まった databank studies) に参加しているリウマチ性疾患患者に質問票を郵送し、本薬と NSAIDs に対する選好につい

て調査した Wolfe らの報告。RA 患者（年齢（平均値±標準偏差）58.56±14.0 歳、男性患者割合 23%、罹病期間（平均値±標準偏差）8.01±9.6 年）825 人中の 492 人（59.6%）が本薬を使用しており、そのうち 38.5%が軽度有効、31.8%が中程度有効、5.9%が非常に有効と回答し、23.9%が有効ではないと回答した。他の NSAIDs と比較した本薬の有効性評価では、23.0%が同等、より有効又は非常に有効が 12.4%、いくらか又は非常に有効性が低い 64.7%であった。他の NSAIDs と比較した総合（有効性と副作用）満足度では、21.5%が同等、より満足又は非常に満足が 10.9%、いくらか又は非常に不満足が 67.6%であった。

結論として、安全性と費用が問題でないのであれば、患者の選好から NSAIDs より本薬を推奨する理由を考えるのは難しいが、安全性と費用が問題であれば、35%の RA 患者が NSAIDs と同等かより有効であると回答していることから、最初に本薬の使用を推奨することも正しいかもしれないとの記載がある。

（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）Atlas of Rheumatology (Third Edition) edited by Gene G. Hunder. (2002) ²¹⁾

図 1-113. 「RA の薬物療法（pharmacotherapeutic treatment for rheumatoid arthritis）」において、本薬のような鎮痛薬は、抗炎症作用は無いが、NSAIDs に忍容性の無い RA 患者に対して必要であろうとの記載がある（p32）。

２）Rheumatoid Arthritis New Frontiers pathogenesis and treatment, edited by GS Firestein et al. (2000) ²²⁾

22 章「NSAIDs and Analgesics（NSAIDs と鎮痛薬）」において、以下の記載がある（p308）。本薬は肝障害患者において肝毒性を生じうるという報告、及び高用量の投与でワルファリンカリウムの抗凝固作用を増強させるという報告があるが、わずかである。試験数は少ないが実臨床において、リウマチ性疾患患者に対して本薬を NSAIDs と併用投与することで NSAIDs の投与量を減少させることができるという報告がある。これにより、全体の鎮痛効果を減少させることなく、NSAIDs の上部消化管障害発生リスクを低減させることができる。

３）Inflammation and Rheumatic Diseases. The molecular basis of novel therapies. Stefan Laufer, Steffen Gay, Kay Brune (2003) ²³⁾

第 3 章「Drug Therapy Today」において、以下の記載がある（p80）。本薬の推奨される最大用量は 2～4g/日であり、この用量であれば副作用はほとんどない。適正用量でも長期間投与した場合まれに腎不全を生じることがある。発赤、重症過敏症を生じることが非常にまれである。しかしながら、本薬の適正治療用量域は狭く、4～7g/日以上の高用量では重度の肝障害を生じうる。腎障害患者では減量すべきであり、肝障害患者、慢性アルコール依存症患者には投与すべきでない。本薬は血小板凝集には関与しないが、ワルファリンカリウムと相互作用し、出血時間を延長させる可能性がある。また、第 5 章「Clinical Indications for Drug Therapy」において、高齢の RA 患者及び消化管潰瘍の履歴を有する RA 患者には、

NSAID から本薬とコルチコステロイドの併用療法に変更できるとの記載がある (p113)。

4) Yvonne Lee. IASP 2016 Global Year Against Pain in the Joints, Fact Sheet on Joint Pain No.10“Inflammatory Pain: Rheumatoid Arthritis Pain”. International Association for the Study of Pain (2016) (日本語版：三木健司訳.「炎症性疼痛：関節リウマチの痛み」)²⁴⁾

International Association for the Study of Pain (IASP、世界疼痛学会) が作成した「2016 年 “関節痛と戦う年” (<https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/JointPain>)」の資料に、RA の痛みの治療方法として「本薬及び NSAIDs は持続痛や RA の炎症の再燃時の治療薬として推薦される。そのどちらかの薬剤のみで痛みが治まらない時には、本薬及び NSAIDs の併用が検討される。」との記載がある。

5) Kelly & Firestein’s Textbook of Rheumatology, Tenth Edition by GS Firestein et al. (2017).²⁵⁾

パート 8 PHARMACOLOGY of ANTI-RHEUMATIC DRUGS の第 59 章「Biology and Therapeutic Targeting of Prostanoids」において、本薬は、「疼痛に対して効果があり、NSAIDs より安全性が高いため、ファーストラインとして広く用いられている」、「安全性と費用の理由から、軽度から中等度の痛みを伴う患者の最初の治療法として試すことができる薬剤である」との記載がある (p926、p928)。

<日本における教科書等>

1) リウマチ病学テキスト (編集：日本リウマチ学会 生涯教育委員会、日本リウマチ財団 教育研修委員会 2016 年発行)²⁶⁾

A リウマチ性疾患へのアプローチ、第 10 章「脊椎の痛みへのアプローチ」において、「高齢者などのリスクの高い RA 患者には抗炎症効果はないが、本薬を処方する」との記載がある。(p66)

2) 知っておくべき！ 整形外科医の関節リウマチ診療 ABC (責任編集：久保俊一 2016 年発行)²⁷⁾

第 2 章知っておくべき薬物治療のエッセンス、第 3 項リウマチ患者の痛みの管理 2)

「痛みの鎮痛薬の使い方のコツ」において、本薬は、「局所での COX 阻害作用は非常に弱く NSAIDs で認められるような副作用 (胃腸障害、腎障害、血小板凝集抑制、心血管症障害など) の危険性が低く安全性が高い薬剤である」、「大量服用すると肝細胞壊死・肝不全重篤な肝障害を引き起こしうる」、「RA のような慢性炎症性疾患では抗炎症作用のない本薬の効果は限定的である」との記載がある (p153-157)。

3) ケースでわかる膠原病診療ハンドブック (編集 荻野昇 2021 年発行)²⁸⁾

パート 3 ケース編 4 腎障害の RA 患者の治療の項に、本薬の推奨投与量について、Ccr10～50mL/分の場合は 650mg を 6 時間毎、Ccr<10 mL/分の場合は 650mg を 8 時間毎、

透析時の追加投与は不要であるとの記載がある (p391)。

4) 本音で語る！リウマチ膠原病治療薬の使い方 (編集 金城光代 2020 年発行) ²⁹⁾

第 4 章 Case Study 患者背景に応じた処方 4 妊娠希望の患者や妊婦・授乳婦への処方において、表 1「妊娠・授乳中の使用 (ステロイド・NSAIDs、鎮痛薬、抗凝固薬)」に、本薬が妊娠前、妊娠初期、妊娠中期・後期、授乳期、男性のすべてに使用できるとの記載がある (p252)。

(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) Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Juvenile Chronic Arthritis (2nd Edition), American Pain Society 2002; 43-77. ⁷⁾

米国疼痛学会の OA、RA 及び若年性特発性関節炎の疼痛マネジメントガイドライン。第 IV 章「OA 及び RA の疼痛マネジメント」において、図 9.「RA 疼痛のマネジメントのためのアルゴリズム」として、DMARDs で治療しても疼痛と炎症が継続する RA 患者に対して、それが mild pain (軽度な痛み) であれば本薬 2~4g/24 時間を投与し、Moderate to Severe Pain/Inflammation (中等度から重度の疼痛/炎症) であれば COX-2 選択的 NSAIDs を投与するとの記載がある。

2) Rheumatoid Arthritis Diagnosis, Management and Monitoring(developed by the Guidelines and Protocols Advisory Committee, approved by the British Columbia Medical Association, and adopted by the Medical Services Commission, 2012) ⁸⁾

カナダ ブリティッシュコロンビア州政府の諮問委員会である Guidelines and Protocols Advisory Committee (GPAC) が科学的エビデンスに基づき作成したガイドラインにおいて、成人 (16 歳以上) RA 患者の診断及び治療のための推奨事項がまとめられており、早期 RA 患者 (発症から 3 ヶ月以内) のマネジメントの項に、専門医受診前に最初に行うべき治療として、疼痛管理のために NSAIDs 及び本薬投与を開始するとの記載がある。

3) Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis (Published by: The Royal Australian College of General Practitioners, August 2009) ⁹⁾

オーストラリアの国立保健医療研究委員会 (The National Health and Medical Research Council (NHMRC)) が承認し、家庭医学会 (The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)) が出版した成人 (16 歳以上) の早期 RA (発症から 2 年未満) の診療ガイドライン。推奨事項 12 として「家庭医は早期 RA の疼痛緩和のためにはシンプルな鎮痛薬 (本薬など) の投与を検討すること (推奨グレード B)」との記載がある (Full guideline P12 アルゴリズム参照。推奨事項 12 の推奨グレードは、「Good evidence – body of evidence can be trusted to guide practice in most situations (良好なエビデンスーほとんどの状況で治療の指針として信頼できる)」。また、RA の慢性疼痛には本薬を最大用量 4g/日で分割して定期投与

すること、妊婦や合併症（消化性潰瘍、心血管系や腎臓などの著しい疾患）がある患者には本薬を優先的に使用することも推奨されとの記載、さらに、本薬は副作用がほとんどないが、潜在的な肝毒性のため、用量は制限されているとの記載がある。

4) NICE Guidance. Rheumatoid arthritis in adults: Management: Clinical guideline. (Published: 2018, Last updated: 2020) ³⁰⁾

英国立医療技術評価機構（The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)）による成人 RA に対する臨床ガイドライン。symptom control（症状のコントロール）において、「2009 年のガイドライン ³¹⁾では、疼痛コントロールのために NSAIDs 以外の鎮痛薬を推奨していた（痛みのコントロールが不十分な RA 患者に対して、NSAIDs 若しくは COX-2 阻害薬の長期使用を減らすべく、鎮痛薬（例えば本薬、コデインなど）を投与する、と記載されていた）。しかしながら、本薬に関するエビデンスは限られており、2009 年のガイドライン発表以降、本薬に関するさらなるエビデンスは確認されなかったことから、NSAIDs 以外の鎮痛薬に関し実践的な推奨（practice recommendation）ではなく研究勧告（research recommendation）とする」と記載されている。

5) American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons, Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc. 2009; 57: 1331-1346. ³²⁾

米国老年病学会委員会による老年者の持続性疼痛の薬理的マネジメントに関するガイドライン。Pharmacotherapy（薬物療法）の Nonopioid Analgesics（非オピオイド性鎮痛薬）の項の Table 3. Recommended Drugs for Persistent Pain in Older Adults（老年者の持続性疼痛に推奨される薬剤）において、本薬の推奨用量は 4 時間毎に 325～500mg 又は 6 時間毎に 500～1000mg、通常最大用量は 4g/日（ただし、肝障害又はアルコール乱用の履歴がある患者の最大用量は 50～70%に減量する）との記載がある（p1335）。また、「本薬は OA や腰痛の疼痛マネジメントに有効な薬剤であり、本薬の長期に亘る過剰量摂取による腎毒性の報告はあるものの、重篤な消化管出血や腎障害や心血管系毒性との関連性はない。したがって、本薬は、その NSAIDs に優る安全性により、疼痛治療におけるファーストラインとして推奨される。臨床医は強力な疼痛治療に移行する前にそれまでの本薬投与量が十分であったかどうかを確認すべきである。本薬を 1g まで増量すると時に強力な疼痛治療が不要となるまでの有効性がみられることがある。臨床医は患者に対して本薬の最大安全用量が 4g/24 時間であることをもっと教育すべきである。ただし、本薬は、RA のような慢性の炎症性疼痛に対する効果は NSAIDs に比較すると弱い。」との記載がある（p1334-1337）。

また、Guideline Recommendations（推奨ガイドライン）の nonopioids（非オピオイド）の項に、「持続性疼痛、特に筋骨格系の疼痛に対する初期及び継続治療としては、その検証された有効性及び良好な安全性プロファイルにより、本薬を考慮すべきである（高い質のエビデンスがあり強く推奨する）。ただし、肝不全患者には絶対禁忌、肝臓の不調や慢性的な

アルコールの乱用や依存がある患者には禁忌又は要注意、また、本薬を配合する薬剤の併用に留意して最大用量 4g/24 時間を超えないように注意すること」との記載がある (p1341)。なお、本論文において筋骨格系の疼痛とは脊椎変性や関節炎のような疾患に伴う疼痛であると定義されている。

6) BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II : analgesics and other drugs used in rheumatology practice. Rheumatology (Oxford). 2016; 55:1698-1702. ³³⁾³⁴⁾

英国リウマチ学会 (British Society for Rheumatology (BSR)) 及び英国リウマチ医療従事者協会 (British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)) の医療従事者向けの妊娠、授乳中の薬剤投与に関するガイドライン。本薬を含む、リウマチ性疾患の疼痛管理で一般的に使用されている多くの薬剤について、pregnancy、lactation、breastfeeding 各薬剤名 主要なリウマチ性疾患の名称で MEDLINE と EMBASE で文献検索し、PRISMA 声明に準拠したシステマティックレビューに基づき、本薬に関して以下の記載がある。エビデンスレベル、推奨グレードは SIGN (The Scottish Intercollegiate Guideline Network) のグレーディングシステム (Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323:3346.) に準拠。

Full Guideline P4

「表 1 妊娠期及び授乳期における各薬剤の使用可否」から抜粋

薬剤	受胎期	妊娠第 1 期	妊娠第 2/3 期	授乳期	父親の暴露
従来型鎮痛薬					
本薬	可	可 ^a	可 ^a	可	可 ^b

a 断続的な使用を推奨

b 該当する試験は同定されなかったが、母体に使用可能なので、父親に対しても有害ではないと考えられる。

Full Guideline P12

妊娠及び授乳中の本薬使用に関する推奨事項

(i) 本薬は受胎期及び妊娠全期間で使用可能である。(LOE 2+ (適切に実施された症例対照研究又はコホート研究で、交絡又はバイアスのリスクが低く、中等度の因果関係が存在する)、GOR C (2+と評価された研究を含む、対象集団に直接適用可能で結果が全体的に一貫していることを示すエビデンス、又は 2++と評価された研究から外挿されたエビデンス)、SOA 100%)

(ii) 可能であれば、妊娠中は断続的な使用とすることを勧める。妊娠中に本薬を長期服用すると喘鳴及び小児喘息のリスクがわずかに増加するという研究がいくつか報告されている。(LOE 2+、GOR C、SOA 99.5%)

(iii) 妊娠第 8～14 週は常用を避けること。停留睾丸のリスクが少し増加すると報告されて

いる。(LOE 2+、GOR C、SOA 99.5%)

(iv) 授乳中の母親の鎮痛及び解熱の選択肢として本薬は優れていると LactMed に記載されている。(LOE 4 (エキスパートオピニオン)、GOR D (エビデンスレベル 3 または 4、または 2+と評価された研究から外挿されたエビデンス)、SOA 100%)

(v) 父親の本薬への暴露に関するデータは存在しないが、母体に使用可能なので、父親に対しても有害ではないと考えられる。(LOE 4、GOR D、SOA 99.5%)

LOE (Level of Recommendation) : エビデンスレベル

GOR (Grade of Recommendation) : 推奨グレード

SOA (Strength of Agreement) : ガイドライン作業グループ 19 名中の賛成者の割合

7) National Library of Medicine LactMed³⁵⁾ : Acetaminophen

米国医学図書館 (National Library of Medicine (NLM)) が運営する、授乳中の母親が曝露する可能性のある化学物質のデータベース。「本薬は授乳中の母親の鎮痛及び解熱に適している。乳汁中に移行する本薬の量は乳児への通常の投与量よりもはるかに少なく、授乳した乳児での有害反応は非常に稀であると考えられる。」との記載がある。

<日本におけるガイドライン等>

なし

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内開発なし

(2) 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について

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」記載したとおり、日本で実施された臨床試験成績の報告はないが、レトロスペクティブな検討において RA に対する本薬の使用実態が報告されている。

1) 東京女子医科大学付属膠原病リウマチ痛風センターIORRA 委員会 IORRA (Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis) 調査結果³⁶⁾

RA 患者を対象に、カロナール 200mg 錠、300mg 錠、500mg 錠又は同種同効薬 (ロキソニン、セレコックス、ボルタレン SR カプセル) 等を使用した RA 患者人数の調査が行われた。下記に 2016 年 (第 32 回) ~2020 年 (第 41 回) までの調査結果を示す。なお、副作用に関する詳細な記載はなかった。

年	調査回	RA 患者 (例)	カロナール (例)	IORRA 内の割合 (%)	副作用申告
2016	32	5754	108	1.9	記載なし
2016	33	5720	101	1.8	1 件

2017	34	5451	114	2.1	記載なし
2017	35	5312	124	2.3	4 件
2018	36	3589	101	2.8	1 件
2018	37	3711	93	2.5	1 件
2019	38	3289	116	3.5	記載なし
2019	39	3308	117	3.5	1 件
2020	40	2817	176	6.2	記載なし
2020	41	3020	178	5.9	2 件

2) 京都大学医学部附属病院リウマチセンター アニュアルレポート ³⁷⁾

京都大学医学部附属病院リウマチセンターから各年度に発刊されているアニュアルレポートにおいて、通院 RA 患者における鎮痛薬を含む薬剤の使用頻度が報告されている。下記に 2015 年～2020 年度の受診件数と処方件数の一覧を示す。なお、用法用量、有効性、副作用等に関する記載はなかった。

年度	RA 患者 (件)	本薬 (件)	割合 (%)
2015	877	53	6.0
2016	820	79	9.6
2017	985	73	7.4
2018	956	110	11.5
2019	960	130	13.5
2020	974	119	12.2

3) Kazuki Ide et al. Influence of acetaminophen on renal function: a longitudinal descriptive study using a real-world database. Int Urol Nephrol. 2021;53:129-135. ³⁸⁾

本薬の長期使用が腎機能に与える影響を検討するために、本邦の 185 病院から収集した 2000 万人規模データを使用し、慢性疼痛の原因となる疾患を有する 65 歳以上の患者を対照群（本薬及び NSAID がともに 60 日/年未満処方された患者）、本薬群（本薬が 180 日/年以上処方され、NSAID が 60 日/年未満処方された患者）及び NSAID 群（NSAID が 180 日/年以上処方され、本薬が 60 日/年未満処方された患者）の 3 群に分けて調査が行われた。本調査において、RA 患者の 9419 名中 464 名（16.7%）に本薬が処方されていることが報告されている。なお、疾患別の副作用発生率や投与量並びに有効性に関するデータに関しては検討されていない。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本薬は、欧米等 6 カ国において、リウマチ性疼痛を含む疼痛緩和等の適応を有しており、RA 患者における標準的な疼痛治療薬として汎用されている。「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、海外では無作為化試験やレビューの報告が多数あり、欧米等の診療ガイドラインにおいて、RA の疼痛治療に本薬を 1 日最大用量 4g で用いることが推奨されている。

本邦においては、1 日最大用量は 4g として 2011 年に本剤の OA に係る効能・効果が承認

され、これまでに RA に対して本薬を投与した一定の実績が得られている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・検討会議（以下、「検討会議」）は、国内外の教科書、ガイドライン等の記載状況、使用実態調査報告から、RA に対する本剤の有効性は、医学薬学上公知と判断できると考える。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

欧米等の診療ガイドライン及び国内外の成書等において、本薬は消化管潰瘍や腎障害、血小板機能抑制などの副作用頻度が NSAIDs よりも低く、また高齢者や妊娠・授乳中の疼痛マネジメントに有用な比較的安全な薬剤とされており、国内においても RA 患者に対して本薬が処方されている実態が記載されている。

また、欧米等のガイドライン及び国内外の成書等において、本薬を高用量投与した場合に注意すべきと記載されている副作用は、現行の添付文書にて注意喚起されている既知の事象であったことを踏まえると、要望内容に係る本薬の安全性は、定期的な臨床検査や患者状態等の確認、用量調節等の既承認効能・効果と同様の安全対策を行うことで管理可能と考える。

以上より、検討会議は、RA に対して本剤を用いて治療を行うことの安全性は、許容可能と考える。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上述（１）及び（２）の内容、海外の承認状況、並びに海外の診療ガイドライン、公表文献及び国内外の教科書等の記載内容、並びに国内における使用実績等を踏まえ、日本人の RA 患者における本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

８．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

効能・効果については以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。

【効能又は効果】（下線部追記、取消線部削除）

1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛各種疾患及び症状における鎮痛

~~頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症~~

2) 下記疾患の解熱・鎮痛

急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）

3) 小児科領域における解熱・鎮痛

【設定の妥当性】

海外の承認状況、海外での臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、本薬の RA に対する有用性は医学薬学上公知であると考えことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、RA を「1) 下記疾患並びに症状の鎮痛」に追記することは可能と判断した。

ただし、「1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛」については、各種疾患・症状名の記載が多岐に亘っており、本薬は国際的に標準的な鎮痛薬と位置づけられていることに加え、同時期に検討を行った本薬の術後疼痛に関する要望（要望番号 IV-55）に対する検討結果（医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る企業見解 アセトアミノフェン 術後疼痛 参照）等を踏まえ、個別の疾患の列举は削除し、「各種疾患及び症状における鎮痛」と記載を整備することが適切と考える。

（2）用法・用量について

用法・用量については、以下の記載（既承認内容から変更なし）とすることが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～1000mg を経口投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

【設定の妥当性】

本薬の欧米等 6 か国における添付文書において、成人では 4～6 時間毎に 1～2 錠（500～1000mg）、最大 8 錠（4000mg）/24 時間とされており、海外の無作為化試験等でも、これらの用法・用量で RA 等の関節痛に対する有用性が報告されている。また、国内外において本薬は RA 等の関節痛の鎮痛を含め標準的な鎮痛薬として最大用量 4000mg/24 時間で広く使用されている。

要望されている用法・用量は国内における既承認の用法・用量と同一であり、欧米等 6 か国での既承認用量とも同様であること等から、本剤の用法・用量は医学薬学上公知であると考え（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該用法・用量を設定とすることが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Juvenile Chronic Arthritis (2nd Edition) American Pain Society 2002; p43-77.
- 8) Rheumatoid Arthritis Diagnosis, Management and Monitoring (developed by the Guidelines and Protocols Advisory Committee, approved by the British Columbia Medical Association, and adopted by the Medical Services Commission, 2012)
- 9) Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis (Published by: The Royal Australian College of General Practitioners, 2009)
- 10) Wienecke T et al. Cochrane Database Syst Rev 2004; Issue 1.
- 11) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN. Management of early rheumatoid arthritis: A national clinical guideline. SIGN Publication No. 48, 2000.
- 12) Seidman P. Br J Rheumatol 1993; 32: 1077-1082.
- 13) Seidman P et al. Br J Rheumatol 1988; 27: 117-122.
- 14) Bradley H et al. Xenobiotica 1991; 21: 689-693.
- 15) McCormack PL, et al. Drugs 2011; 71: 2457-2489.
- 16) Hazlewood G et al. J Rheumatol Suppl. 2012; 39: 11-16.
- 17) Samuel L W et al. Rheumatology 2012; 51: 1416-1425.

- 1 8) Tandon V et al. Indian Journal of Medical Sciences 2006; 60: 334-344.
- 1 9) Fries JF et al. J Rheumatol. 2003; 30: 2226-2233.
- 2 0) Wolfe F et al. Arthritis & Rheumatism 2000; 43: 378-385.
- 2 1) Atlas of Rheumatology (Third Edition) edited by Gene G. Hunder. (2002)
- 2 2) Rheumatoid Arthritis New Frontiers pathogenesis and treatment, edited by GS Firestein et al. (2000)
- 2 3) Inflammation and Rheumatic Diseases. The molecular basis of novel therapies. Stefan Laufer, Steffen Gay, Kay Brune (2003)
- 2 4) Yvonne Lee. IASP 2016 Global Year Against Pain in the Joints, Fact Sheet on Joint Pain No.10 “Inflammatory Pain: Rheumatoid Arthritis Pain”. International Association for the Study of Pain (2016) (日本語版：三木健司訳.「炎症性疼痛：関節リウマチの痛み」)
(<https://www.iasp-pain.org/Advocacy/GYAP2016Detail.aspx?ItemNumber=5492>)
- 2 5) Kelly & Firestein’s Textbook of Rheumatology, Tenth Edition by GS Firestein et al. (2017).
- 2 6) リウマチ病学テキスト改訂第2版(編集：日本リウマチ財団 教育研修委員会、日本リウマチ学会 生涯教育委員会 2016年発行)
- 2 7) 知っておくべき！整形外科医の関節リウマチ診療ABC(責任編集：久保俊一 2016年発行)
- 2 8) ケースでわかる膠原病診療ハンドブック(編集 荻野昇/編 2021年)
- 2 9) 本音で語る！リウマチ膠原病治療薬の使い方(編集 金城光代/編 2020年)
- 3 0) NICE Guidance. Rheumatoid arthritis in adults: Management: Clinical guideline. (Published: 2018)
- 3 1) NICE Guidance. Rheumatoid arthritis in adults: Management: Clinical guideline. (Published: 2009)
- 3 2) American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons, Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc. 2009; 57: 1331-1346.
- 3 3) BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group., BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II : analgesics and other drugs used in rheumatology practice. Rheumatology (Oxford). 2016; 55:1698-1702.
- 3 4) BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group., BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Full Guideline
(<https://academic.oup.com/rheumatology/article/55/9/1698/1744537#supplementary-data>)
- 3 5) National Library of Medicine. LactMed (<https://www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>)
- 3 6) 東京女子医科大学付属膠原病リウマチ痛風センターIORRA 委員会 IORRA (Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis) 調査結果
- 3 7) 京都大学医学部附属病院リウマチセンター アニュアルレポート
- 3 8) Kazuki Ide et al. Int Urol Nephrol. 2021; 53:129-135.

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
アセトアミノフェン
術後疼痛

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：アセトアミノフェン	
	販売名：カロナール原末、カロナール細粒 20%、カロナール細粒 50%、カロナール錠 200、カロナール錠 300、カロナール錠 500 アセトアミノフェン＜ハチ＞、アセトアミノフェン「ファイザー」原末、ピレチノール、アセトアミノフェン「ヨシダ」、アセトアミノフェン「JG」原末、アセトアミノフェン細粒 20%「JG」、アセトアミノフェン錠 200mg「JG」、アセトアミノフェン錠 300mg「JG」、アセトアミノフェン原末「マルイシ」、アセトアミノフェン細粒 20%「マルイシ」、アセトアミノフェン錠 200mg「マルイシ」、アセトアミノフェン錠 300mg「マルイシ」、アセトアミノフェン錠 500mg「マルイシ」、アセトアミノフェン細粒 20%「トーワ」、アセトアミノフェン錠 200mg「トーワ」、アセトアミノフェン細粒 20%(TYK)、アセトアミノフェン錠 200mg「タカタ」、アセトアミノフェン錠 200mg「武田テバ」、アセトアミノフェン錠 200mg「NP」、アセトアミノフェン錠 200mg「TCK」、アセトアミノフェン錠 200mg「三和」、アセトアミノフェン DS 40%「三和」	
	会社名：あゆみ製薬 東洋製薬化成、マイラン製薬、丸石製薬、岩城製薬、吉田製薬、長生堂製薬、辰巳化学、東和薬品、武田テバ薬品、高田製薬、武田テバファーマ、ニプロ、三和化学研究所	
要望者名	公益社団法人 日本麻酔科学会	
要望内容	効能・効果	下記の疾患並びに症状の鎮痛 術後疼痛
	用法・用量	通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回 300～1000mg を経口投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

術後疼痛そのものが患者のQOL（quality of life：生活の質）を低下させるだけでなく、以下の事例のように、術後疼痛で体動が制限され、術後の回復が遅れることによっても患者のQOLは大きく損なわれると考えられることから、「ウ．その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

- ・適切な術後疼痛管理が行われなければ離床遅延による深部静脈血栓症及び肺梗塞症等のリスクが増加する。
- ・体動時疼痛が緩和されずにリハビリテーションの実施が困難になると身体機能回復を促すことができず、そのまま運動機能が失われてしまう恐れがある。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧米では、術後疼痛管理において、呼吸抑制等の重大な副作用を有するオピオイドに過度に依存せず、バランスの取れた多様式鎮痛法（Multimodal analgesia）を図ることが推奨されており、既に多くの成書やガイドラインにおいて、多様式鎮痛法を成す鎮痛薬としてアセトアミノフェン（以下、本薬）経口剤が明記され、システマティックレビューにおいても術後疼痛管理における本薬経口剤の有用性が示されている。本邦においても、本薬の1日投与量を最大4gとすることが2011年1月に承認され、教科書等において、術後疼痛管理において使用が可能な本薬静注剤とともに、術後疼痛に用いられる薬剤として本薬経口剤が記載されていること等も踏まえ、術後疼痛管理において本薬経口剤を1日4gまでの用量で投与した実績が蓄積されてきている。本薬は、消化管障害等の副作用により非ステロイド系抗炎症薬（以下、NSAIDs）の使用に懸念がある患者に対しても有用であり、近年の高齢化社会では、副作用のリスクが低い安全な鎮痛薬を使用する必要がある患者層が増加していることに加え、手術の低侵襲化が進み日帰り手術や早期離床が一般化してきていることから、術後疼痛管理における本薬経口剤の有用性は今後ますます高まることが予想される。以上のことから、「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	1. 風邪、頭痛、腰痛、関節痛、歯痛、筋肉痛、月経痛による軽度の痛みや疼痛の一時的な軽減 2. 解熱
用法・用量	(325mg 錠) 12歳以上の小児及び成人：症状の続く限り、6時間毎に2錠(650mg)

	服用する。医師の指示の無い限り、24 時間以内に 12 錠（3900mg）を超えて服用しないこと。医師の指示の無い限り、10 日以上服用しないこと。 6～11 歳の小児：症状の続く限り、4～6 時間毎に 1 錠（325mg）服用する。24 時間以内に 5 錠（1625mg）を超えて服用しないこと。 6 歳未満の小児：医師に問い合わせること。 （500mg 錠） 12 歳以上の小児及び成人：症状の続く限り、6 時間毎に 2 錠（1000mg）服用する。医師の指示の無い限り、24 時間以内に 6 錠（3000mg）を超えて服用しないこと。医師の指示の無い限り、10 日以上服用しないこと。 12 歳未満の小児：医師に問い合わせること。 （650mg 錠） 成人：8 時間毎に 2 錠（1300mg）を水で服用する。服用時には錠剤を砕いたり、嚙んだり、あるいは溶かすことなくそのまま飲み込むこと。24 時間以内に 6 錠（3900mg）を超えて服用しないこと。医師の指示の無い限り、10 日以上服用しないこと。 18 歳未満：医師に問い合わせること。
承認年月（または米国における開発の有無）	1955 年（販売）
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：小児の解熱及び鎮痛
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	軽度～中等度の疼痛緩和（頭痛、偏頭痛、神経痛、歯痛、喉の痛み、生理痛、リウマチ性疼痛及び筋肉痛、坐骨神経痛、結合組織炎、腰痛、関節の腫脹及びこわばり、など）。風邪及びインフルエンザの症状の緩和、並びに解熱。
用法・用量	16 歳以上の小児及び成人：必要に応じて 4～6 時間毎に 1～2 錠（500～1000mg）。最大 8 錠（4000mg）/24 時間（4 回投与）。 12～15 歳の小児：必要に応じて 4～6 時間毎に 1～1.5 錠（500～750 mg）。最大 6 錠（3000mg）/24 時間（4 回投与）。 10～12 歳の小児：必要に応じて 4～6 時間毎に 1 錠（500mg）。最大 4 錠（2000mg）/24 時間（4 回投与）。 6～10 歳の小児：必要に応じて 4～6 時間毎に半錠（250mg）。最大 2 錠（1000mg）/24 時間（4 回投与）。 6 歳未満の小児には投与しないこと。 服用間隔は 4 時間以上あけること。 医師からの指示がない限り、3 日間以上服用しないこと。
承認年月（または英国	1956 年（販売）

における開発の有無)	
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：解熱及び鎮痛
3) 独国 ³⁾	
効能・効果	軽度から中程度の疼痛、発熱
用法・用量	43kg 以上（12 歳以上の小児及び成人）：1 回 1~2 錠（500~1000mg）、最大 8 錠（4000mg）/24 時間。 33~43kg（11~12 歳の小児）：1 回 1 錠（500mg）、最大 4 錠（2000mg）/24 時間。 26~32kg（8~11 歳の小児）：1 回 1/2 錠（250mg）、最大 2 錠（1000mg）/24 時間。例外的に、4 時間以上の間隔をあけ、最大 3 錠（1500mg）/24 時間まで服用してもよい。 17~25kg（4~8 歳の小児）：1 回 1/2 錠（250mg）、最大 2 錠（1000mg）/24 時間。 通常、単回投与として 10~15mg/kg、1 日総投与量として 60mg/kg を上限とする。 それぞれの投与間隔は、症状や 1 日の最大総投与量によって異なるが、6 時間以上あけることが望ましい。
承認年月（または独国における開発の有無）	不明
備考	
4) 仏国 ⁴⁾	
効能・効果	痛み、及び/又は発熱症状の軽減
用法・用量	50kg 超の小児（15 歳以上）及び成人：通常、500mg の錠剤を 1~2 錠/回で投与し、必要に応じて 4 時間以上の間隔をあけて追加で服用する。一般的に 1 日 3g（6 錠）を超える必要はないが、より強い痛みがある場合、1 日 4g（8 錠）まで増量することができる。 41~50kg の小児（12~15 歳）：1 錠（500mg）/回。必要に応じ、4 時間以上の間隔をあけて追加で服用してもよいが、1 日あたりの服用量が 6 錠を超えないようにすること。 27~40kg の小児（8~13 歳）：1 錠（500mg）/回。必要に応じ、6 時間以上の間隔をあけて追加で服用してもよいが、1 日あたりの服用量が 4 錠を超えないようにすること。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1980 年（承認）
備考	承認時の効能・効果：不明
5) 加国 ⁵⁾	

効能・効果	筋骨格系の痛み、頭痛（軽度から中等度の片頭痛及び緊張性頭痛を含む）、耳痛、腰痛、関節痛、月経困難症、筋痛症、神経痛症を含む様々な症状における軽度から中等度の疼痛の軽減及び解熱。 風邪、インフルエンザ、他のウイルス又は細菌感染による発熱。
用法・用量	（325mg 錠、カプレット又は軟カプセル） 12 歳以上の小児及び成人：4～6 時間毎に 325mg 服用する。痛みまたは発熱に対して 325mg で効果が認められない場合は、次回服用時に 650mg を服用する。1 日に 3900mg を超えて服用しないこと。 （500mg 錠及びカプレット製剤） 12 歳以上の小児及び成人：500mg から 1000mg を必要に応じて 4～6 時間毎に服用する。1 回の服用量が 1000mg を超えず、また、24 時間の服用量が 4000mg を超えないようにすること。
承認年月（または加国における開発の有無）	1957 年（販売）
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：小児の解熱及び鎮痛
6) 豪州 ⁶⁾	
効能・効果	頭痛、片頭痛、副鼻腔痛、歯痛、歯科治療、腰痛、筋肉痛、関節炎、リウマチ性疾患、生理痛、喉の痛み、変形性関節症、風邪及びインフルエンザの症状などに伴う痛みや不快感の一時的な緩和 解熱
用法・用量	12 歳以上の小児及び成人：4～6 時間毎に 1～2 錠（500～1000mg）、最大 8 錠（4000mg）/24 時間を投与する。 7～12 歳の小児：4～6 時間毎に 1/2～1 錠（250～500mg）、最大 4 錠（2000mg）/24 時間を投与する。
承認年月（または豪州における開発の有無）	1956 年（販売）
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：不明

（２） 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	1) Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Anesthesiology 2012; 116: 248-273.⁷⁾ 2) Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional

	Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016;17:131-157. ⁸⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	周術期疼痛
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	通常用量として 500～1000mg を 6 時間間隔で経口又は静脈内投与する。
ガイドラインの根拠論文	1) Schug SA et al., Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. Anesth Analg 1998; 87:368-372. ⁹⁾ 2) Elia N et al., Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Anesthesiology 2005; 103:1296-1304. ¹⁰⁾ 3) McDaid C et al., Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: A systematic review. Health Technol Assess 2010; 14:1-153. ¹¹⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	1) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH). Caesarean section. Clinical guideline (2011) ¹²⁾ 2) Caesarean birth NICE guideline Published: 31 March 2021 ¹³⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	帝王切開術後疼痛
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	軽度の帝王切開後疼痛に対しては本薬 1000mg を 4 回／日、中等度の疼痛に対しては co-codamol (コデインと本薬の配合剤) 1～2 錠を 4 回／日、重度の疼痛に対しては co-codamol にイブプロフェン 500mg を 2 回／日投与で併用すべきである。
ガイドラインの根拠論文	1) Glazener CM et al. Postnatal maternal morbidity: extent, causes, prevention and treatment. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102:282-287. ¹⁴⁾ 2) Thompson JF et al. Prevalence and persistence of health problems after childbirth: associations with parity and method of birth. Birth 2002; 29:83-94. ¹⁵⁾

	3) Bick D et al. Evidence and Guidelines for Management. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. ¹⁶⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	The French Society of Anaesthesia and Intensive Care (Société française d'anesthésie et de réanimation; Sfar). Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 403-409. ¹⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	中等度～重度疼痛と関連する手術
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	中等度～重度疼痛と関連する手術では、モルヒネと併用する非オピオイド鎮痛薬は本薬一剤だけにはしないこと。本薬は、経口投与が可能となった後は、静脈内投与するべきではない。
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	
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	

6) 豪州	
ガイドライン名	National Prescribing Service Limited. Acute postoperative pain management (2007) ¹⁸⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	多様式鎮痛法による疼痛管理
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	本薬を定期的に (1g を 4～6 時間おきに) 使用することで、オピオイドの必要量を 20～30%削減できる。 1 種類以上のアセトアミノフェンを含む製剤を処方する場合は、明確な指示を出すこと。 健康な成人には通常、1 日最大 4 g の投与が推奨される。 栄養不良や低体重の患者には投与量を減らす。 重度の肝機能障害がある場合は避ける。 経口投与が不適切な場合は、静脈内投与のみ (直腸内投与は避ける) を処方する。
ガイドラインの根拠論文	Schug SA et al. APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015), Acute Pain Management: Scientific Evidence (4th edition), ANZCA & FPM, Melbourne. ¹⁹⁾
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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

[PubMed による海外・国内文献検索]

1) 本薬経口剤による術後疼痛管理に関する文献の検索

検索実施日: 2021 年 7 月 28 日

検索式: (acetaminophen[Title/Abstract] OR paracetamol[Title/Abstract] OR APAP[Title/Abstract])

AND ("postoperative pain" OR "postsurgical pain") AND (oral OR orally OR outpatient OR tablet)

件数: 1155 件

2) 本薬経口剤による術後疼痛管理を検討した無作為化比較試験に関する文献の検索

検索実施日：2021 年 7 月 28 日

検索式：(acetaminophen[Title/Abstract] OR paracetamol[Title/Abstract] OR APAP[Title/Abstract]) AND ("postoperative pain" OR "postsurgical pain") AND (oral OR orally OR outpatient OR tablet) AND (randomized OR randomised OR RCT)

件数：719 件

[医中誌 WEB による国内文献検索]

検索実施日：2021 年 7 月 28 日

アセトアミノフェン及び術後疼痛をキーワードとした検索を行った結果、704 件の文献が得られた。

[J-STAGE による国内文献検索]

検索実施日：2021 年 8 月 2 日

アセトアミノフェン及び術後疼痛をキーワードとした検索を行った結果、163 件の文献が得られた。

以上の検索で得られた中から、配合剤、他剤との併用、小児等について報告した文献は除外し、本要望（本薬経口剤による成人の術後疼痛管理）の内容に合致する国内外の文献を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Hickman SR et al. Randomized trial of oral versus intravenous acetaminophen for postoperative pain control. Am J Health-Syst Pharm. 2018; 75: 367-375. ²⁰⁾

文献内容概略：

体重 50kg 以上かつ 18 歳以上の人工股関節全置換術（以下、THA）又は人工膝関節全置換術（以下、TKA）を施行した患者 515 例を対象に、二重盲検無作為化比較試験を実施した。

用法・用量は、経口本薬 1000mg 術前投与＋静注プラセボ術中投与（経口投与群）又は経口プラセボ術前投与＋静注本薬 1000mg 術中投与（静脈内投与群）とした。

術後 24 時間のオピオイド使用量、術後 24 時間までの視覚アナログスケール（以下、VAS）、術後最初のレスキュー薬投与までの時間、歩行開始までの時間、麻酔後ケアユニット滞在時間、入院期間、術後悪心及び術後嘔吐を比較したところ、経口投与群（241 例）と静脈内投与群（245 例）の間で有意な差は認められなかった。

2) Bhoja R et al. Intravenous vs oral acetaminophen in sinus surgery: A randomized clinical trial. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2020; 5: 348-353. ²¹⁾

文献内容概略：

内視鏡下副鼻腔手術を受けた成人患者 110 例を対象に、標準的な麻酔及び外科治療に加

えて、本薬の静脈内投与又は経口投与した際の効果を比較した前向き単盲検無作為化試験を実施した。

用法・用量は、本薬経口投与群には麻酔導入前の1時間以内に、本薬静脈内投与群には麻酔覚醒の1時間前にそれぞれ本薬 1000mg を経口又は静脈内投与とした。また、全患者に対し、麻酔導入前1時間以内にセレコキシブ 400mg を経口投与した。

主要評価項目である術後1時間のVASスコアは、本薬静脈投与群（50例）と経口投与群（51例）で有意な差は認められなかった。また、術後24時間のVASスコア、術後のオピオイド使用量、術後最初に鎮痛薬を必要とするまでの時間、悪心及び嘔吐の発生頻度も両群間に有意な差は認められなかった。

3) Lombardi TM et al. Preemptive Oral Compared With Intravenous Acetaminophen for Postoperative Pain After Robotic-Assisted Laparoscopic Hysterectomy: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2019; 134: 1293-1297. ²²⁾

文献内容概略：

良性疾患に対するロボット支援腹腔鏡下子宮摘出術を受ける18歳以上の女性77例を対象とし、術前に本薬を経口投与した場合と静脈内投与した場合の術後の痛みを比較した二重盲検無作為化試験を実施した。

用法・用量は、手術前に本薬 1g を経口投与した後生理食塩水 100mL を静脈内投与（経口投与群）又は手術前にプラセボを経口投与した後本薬 1g を静脈内投与（静脈内投与群）とした。

主要評価項目は、術後2時間の両群間のVASスコアの差とした。75例（経口投与群が38例、静脈内投与群が37例）が最終解析となり、経口投与群及び静脈内投与群の術後2時間の平均スコア（平均値±標準偏差）はそれぞれ 35 ± 2.7 mm 及び 36 ± 1.9 mm であり、術後2時間及びその他測定されたいずれの時点においても、両群間のVASスコアに統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.86$ ）。

経口投与群では38%、静脈投与群では19%の被験者に悪心が認められた（ $p=0.12$ ）。

4) Wilson SH et al. Intravenous vs Oral Acetaminophen for Analgesia After Cesarean Delivery: A Randomized Trial. *Pain Med.* 2019; 20: 1584-1591. ²³⁾

文献内容概略：

脊髄麻酔下での帝王切開分娩を予定している18歳以上の産婦141例を対象に、前向き非盲検無作為化比較試験を実施した。

用法・用量は、本薬 1g を8時間毎に3回静脈内投与（静脈内投与群）、本薬 1g を8時間毎に3回経口投与（経口投与群）、又は本薬非投与（非投与群）とし、麻酔後ケアユニット入室後に初回投与を開始し、投与期間は1日とした。全患者が標準的なオピオイド添加脊髄くも膜下麻酔を受け、術後には ketrolac（本邦未承認）30mg を静脈内投与した。

主要評価項目である術後24時間のオピオイド消費量のIV MME（静注モルヒネ mg 換

算)の中央値(四分位範囲)は、静脈内投与群(47例)、経口投与群(47例)及び非投与群(47例)でそれぞれ0(5)、0(7)及び5(7)であり、静脈内投与群と非投与群間に有意差が認められ($p=0.015$)、静脈内投与群と経口投与群間及び経口投与群と非投与群間に有意差は認められなかった。

試験中に認められた副作用は悪心、嘔吐及び掻痒感であり、静脈内投与群でそれぞれ16例(34.0%)、2例(4.26%)及び8例(17.0%)、経口投与群でそれぞれ15例(31.9%)、4例(8.51%)及び14例(29.8%)、非投与群でそれぞれ9例(19.2%)、6例(12.8%)及び9例(19.2%)であった。

5) Westrich GH et al., Intravenous vs Oral Acetaminophen as a Component of Multimodal Analgesia After Total Hip Arthroplasty: A Randomized, Blinded Trial. J Arthroplasty. 2019; 34: S215-S220. ²⁴⁾
文献内容概略:

体重 50kg 以上で、18 歳以上 90 歳未満の片側 THA を施行した患者 154 例を対象に、二重盲検無作為化比較試験を実施した。

用法・用量は、静注本薬 1g 投与＋経口プラセボ投与(静脈内投与群)又は経口本薬 1g 投与＋静注プラセボ(生理食塩液)投与(経口投与群)とした。両群とも初回投与は麻酔後ケアユニット入室 30 分後に実施し、その後、術後 3 日間又は退院するまで 6 時間毎に投与した。

主要評価項目である術翌日の疼痛スコア(NRS)、術当日～術後 3 日間の総オピオイド使用量(経口モルヒネ mg 換算)及び術翌日のオピオイド関連症状苦痛尺度スコア(ORSDS)は、静脈内投与群(76 例)でそれぞれ 3.9 ± 2.4 、 121 ± 71 及び 0.3 ± 0.3 、経口投与群(75 例)でそれぞれ 3.6 ± 2.4 、 108 ± 63 及び 0.4 ± 0.3 であり(全て平均値±標準偏差)、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。また、オピオイドによる有害事象などの副次的評価項目においても両群間に有意差は認められなかった。

なお、施設内倫理委員会に報告された有害事象はなかった。

6) Kaluzny JK et Al., Oral acetaminophen (paracetamol) for additional analgesia in phacoemulsification cataract surgery performed using topical anesthesia. Randomized double-masked placebo-controlled trial. J Cataract Refract Surg 2010; 36: 402-406. ²⁵⁾
文献内容概略:

局所麻酔下で超音波水晶体乳化吸引術を実施した、50 歳以上 90 歳以下の合併症を有さない加齢性白内障患者 160 名を対象に、二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。

用法・用量は、手術 1 時間前にプラセボ(ビタミン C 400mg)又は本薬 1g を経口投与とした。

主要評価項目は術中及び術後(8～12 時間後)の疼痛とし、VAS 及び言語的評価尺度(以下、VRS)を用いて評価した。プラセボ群(80 例)及び本薬群(80 例)において、術中の VAS はそれぞれ 2.17 ± 1.81 及び 1.45 ± 1.17 、VRS はそれぞれ 1.11 ± 0.73 及び 0.67 ± 0.66 であり(全て平均値±標準偏差)、いずれの評価指標においても両群間に統計学的有意差が認められた。また、術後の VAS は、それぞれ 1.47 ± 1.39 及び 0.56 ± 0.61 、VRS はそれぞれ 0.94

±0.79 及び 0.28±0.41 であり（全て平均値±標準偏差）、いずれの評価指標においても両群間に統計学的有意差が認められた。

本薬投与と関連性があると考えられる重大な有害事象は認められなかった。

7) Edwards JE et al. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. Journal of Pain & Symptom Management 2002; 23: 121-130. ²⁶⁾

米国において中等度～重度の術後急性疼痛を有する成人患者計 1783 例にトラマドール／本薬配合剤、トラマドール、本薬、イブプロフェン、プラセボのいずれかを単回経口投与したときの鎮痛効果と副作用を検討した試験計 7 件（歯科 5 試験（1376 例）、婦人科 1 試験及び整形外科 1 試験（407 例））のメタ・アナリシス。

婦人科及び整形外科の手術後患者を対象とした計 2 試験（患者計 407 例）について、以下に要約する。

試験デザイン：二重盲検無作為化プラセボ対照試験

対象患者：婦人科手術後患者（Anag004 試験）及び整形外科手術後患者（Anag005 試験）

例数：

- ① Anag 004 試験：プラセボ群 50 例、本薬単剤群 50 例、トラマドール単剤群 48 例、トラマドール／本薬配合剤群 51 例
- ② Anag 005 試験：プラセボ群 50 例、本薬単剤群 50 例、トラマドール単剤群 50 例、トラマドール／本薬配合剤群 50 例

用量・用量（Anag 004 試験及び Anag 005 試験にて同一）：

本薬 975mg（本薬単剤群）、トラマドール 112.5mg（トラマドール単剤群）、トラマドール 112.5mg／本薬 975mg（トラマドール／本薬配合剤群）を単回経口投与

評価項目（Anag 004 試験及び Anag 005 試験にて同一）：

試験薬投与 8 時間までの疼痛強度（以下、PI）、疼痛緩和（以下、PR）、患者による全般評価（以下、PGE）、副作用。鎮痛効果については Relative benefit（相対利益）と Number-needed-to-treat（以下、NNT）、副作用については Relative risk（相対リスク）と Number-needed-to-harm（以下、NNH）を算出して評価した。

結果概略：

試験薬投与 8 時間後の本薬単剤群の相対利益（95%信頼区間）及び NNT（95%信頼区間）は PR が 1.8（1.2～2.8）及び 5.6（3.3～18）、PI が 1.7（1.1～2.5）及び 5.9（3.6～24）、PGE が 1.7（1.1～2.6）及び 6.7（3.6～40）であった。嘔気／嘔吐の NNH（95%信頼区間）はトラマドール単剤群で 9.9（5.8～32）、トラマドール／本薬配合剤群で 9.2（5.6～26）であった。本薬単剤群においては、副作用の有意な増加はみられなかった。

<日本における臨床試験等>

1) Onda A et al. Comparison of the effects of treatment with celecoxib, loxoprofen, and acetaminophen on postoperative acute pain after arthroscopic knee surgery: A randomized, parallel-group trial. J Orthop Sci. 2016; 21: 172-177. ²⁷⁾

文献内容概略：

18歳以上で、術前の疼痛のVASが20mm以下かつ術後3時間の安静時又は歩行時のVASが40mm以上であった前十字靱帯再建後の内固定抜去を伴うセカンドルック手術又は関節鏡視下半月板修復/半月板切除施行患者432例を対象に、術後の急性疼痛に対するセレコキシブ、ロキソプロフェン、本薬の経口投与による鎮痛効果を非盲検無作為化並行群間試験により比較した。

用法・用量は、セレコキシブ群では初回のみ400mg、2回目以降は1回200mgを1日2回経口投与、ロキソプロフェン群では1回60mgを1日3回経口投与、又は本薬群では1回600mgを1日3回経口投与とし、術後3時間から定期経口投与を行い、投与期間は3日とした。

主要評価項目である術後3、6、24及び48時間の安静時におけるVAS（平均値±標準偏差）は、セレコキシブ群（53例）でそれぞれ30.1±20.1、20.1±16.3、10.2±14.1及び6.0±9.1であり、ロキソプロフェン群（53例）でそれぞれ28.0±21.5、16.0±15.3、12.3±15.6及び6.0±9.4、本薬群（54例）において28.6±17.6、20.5±15.1、15.4±13.0及び9.8±10.3であった。また、同じく主要評価項目である術後3、6、24及び48時間の日常動作時におけるVAS（平均値±標準偏差）は、セレコキシブ群でそれぞれ51.3±15.7、37.3±15.1、27.3±16.8及び19.8±13.6、ロキソプロフェン群でそれぞれ52.1±20.0、37.6±20.8、32.1±21.4及び22.5±16.1、本薬群でそれぞれ47.9±16.0、38.4±19.2、34.1±16.6及び26.5±14.7であった。セレコキシブ群では、術後24時間及び48時間の安静時VAS、術後48時間の日常動作時VAS評価において本薬群よりも統計学的有意な改善が認められた。また、ロキソプロフェン群では、術後48時間の安静時VAS評価において本薬群よりも統計学的に有意な改善が認められた。観察期間において有害事象の発現はなかった。

2) Hanzawa A et al. A comparative study of oral analgesics for postoperative pain after minor oral surgery. Anesth Prog 2018; 65: 24-29. ²⁸⁾

文献内容概略：

全身麻酔下で口腔外科的処置（第三臼歯の抜歯又はプレート及びスクリューの除去）を受ける20～65歳の患者142例を対象に、ジクロフェナク、セレコキシブ、本薬の術前投与が術後の痛みに及ぼす影響を二重盲検無作為化プラセボ対照試験で比較した。

用法・用量は、ジクロフェナク50mg、セレコキシブ400mg、本薬1000mg又はプラセボを術直前に1回投与とし、術後の疼痛管理として、フェンタニルの患者管理による静脈内持続投与（以下、IV-PCA）を実施した。

ジクロフェナク群（32例）とセレコキシブ群（32例）は、プラセボ群（32例）と比較して、経口投与後4、5及び6時間後のVASスコアが有意に低く、術後に最初にフェンタニ

ルを必要とするまでの時間が長く、術後のフェンタニルの消費量が少なかった。本薬群（32例）では、プラセボ群と比較して、経口投与後 5 及び 6 時間後の VAS スコアが有意に低かったが、投与 4 時間後の VAS スコア及びフェンタニルを最初に必要とするまでの時間に関してはプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

コントロールできない痛み、悪心・嘔吐等の胃腸障害を呈する患者は認められなかった。

3) 落合俊輔ら. 人工股関節全置換術後にセレコキシブとアセトアミノフェンの内服を併用した多様式鎮痛の効果 整形外科 2018; 69: 1201-1204. ²⁹⁾

文献内容概略：

硬膜外麻酔併用全身麻酔下にて初回 THA を施行し、術後に患者調節型硬膜外麻酔を実施した患者 102 例を対象に、セレコキシブと本薬の経口投与を併用した鎮痛方法の有用性を検討した後ろ向き研究。

用法用量は、全例に術中閉創時に初回本薬 1000mg 点滴静注、その後術後 24 時間までに本薬 1000mg 点滴静注を 6 時間毎に 5 回実施し、術翌日朝にセレコキシブ 400mg、以降、術後 5 日までセレコキシブ 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与した。本薬を併用する患者では、これに加え、術翌日夕方本薬 1000mg、以降、術後 5 日まで 1 回 1000mg を 1 日 3 回経口投与とした。

セレコキシブによる術後鎮痛管理を実施した患者（51 例）及びセレコキシブ＋本薬併用による術後疼痛管理を実施した患者（51 例）の追加頓用薬使用回数（平均±標準偏差）は、それぞれ 1.3 ± 1.4 回及び 0.2 ± 0.8 回であり、本薬を併用した患者で有意に少なかった。一方、術前～術後 5 日の全ての期間において、安静時及び歩行時 VAS のいずれも両患者間で有意な差は認められなかった。

術後 5 日の血液検査において、アラニンアミノ基転移酵素（ALT）が施設基準値上限の 3 倍以上であった症例が本薬を併用した患者 1 例に認められた。なお、該当症例は入院の延長なく経過観察のみを行い、術後 2 カ月の血液検査では正常範囲に自然軽快していた。

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

1) Sun L, Zhu X et al. Comparison of intravenous and oral acetaminophen for pain control after total knee and hip arthroplasty : A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2018; 97: 6. ³⁰⁾

THA 又は TKA の術後疼痛管理のための多様式鎮痛法で用いた本薬静注剤と経口剤の有効性と安全性を比較したメタ・アナリシス。

〔方法〕 Medline (1966 - 2017.09)、PubMed (1966 - 2017.09)、Embase (1980 - 2017.09)、ScienceDirect (1985-2017.09)及び Cochrane Library を検索して得られた文献において選択基準に適合した試験は RCT 2 件（Politi ら ³¹⁾及び O'Neal ら ³²⁾）であった。

〔結果〕選択基準に適合した RCT 2 件において、本薬の静脈内投与群と経口投与群の間で術後 12、24、48 時間の疼痛スコア、術後 12、24、48 時間のオピオイド使用量、入院期間、合併症（悪心、嘔吐、便秘）に有意差は認められなかった。

2) Teng Y et al. Intravenous versus oral acetaminophen as an adjunct on pain and recovery after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020; 99: 50. ³³⁾

TKA 後の疼痛と回復に対する本薬の静脈内投与と経口投与の有効性を評価するためのシステマティックレビューとメタ・アナリシス。

〔方法〕 Embase、Pubmed、Cochrane Library を総合的に検索し、本薬静注群と経口投与群を比較した無作為化比較試験又はコホート研究をメタ・アナリシスの対象とした。文献スクリーニングの結果、選択基準に合致した RCT 3 件 (Hickman ら ²⁰⁾、O'Neal ら ³²⁾ 及び Suarez ら ³⁴⁾ と non-RCT 2 件 (Yu ら ³⁵⁾ 及び Barrington ら ³⁶⁾ の合計 5 件をメタ・アナリシスの対象とした。

〔結果〕 24 時間後の疼痛の VAS スコア ($P=0.67$)、48 時間後の VAS スコア ($P=0.08$)、24 時間後のモルヒネ総消費量 ($P=0.07$) については、本薬静注群と経口投与群の間に有意な差はなかったが、入院期間については、本薬静注群で経口投与群よりも有意に減少させた ($P=0.0004$)。

3) Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane database of systematic reviews* 2008 Oct 8;(4): CD004602. ³⁷⁾

成人の術後疼痛に対する本薬の単回経口投与の効果を検討した試験のシステマティックレビュー。

〔方法〕 成人 (15 歳以上) の中等度～重度の急性術後疼痛に対する本薬単回経口投与の効果を検討した無作為化二重盲検プラセボ対照試験を Cochrane CENTRAL (初回検索 2002 年 11 月、再検索 2008 年 7 月)、MEDLINE (初回検索 1966 年～2002 年 11 月、再検索 2008 年 7 月)、EMBASE (初回検索 1966 年～2002 年 11 月、再検索 2008 年 5 月)、Oxford Pain Relief Database で検索してレビューした。

51 試験、5762 例 (本薬単回使用群 3277 例 (325mg 群 49 例、500mg 群 290 例、600～650 mg 群 954 例、975～1000mg 群 1903 例、1500mg 81 例)、プラセボ群 2485 例) を検討対象とした。

〔結果〕 主要評価項目である投与後 4～6 時間の 50% PR は、本薬単回使用群 46%、プラセボ群 20%であり、本薬各用量群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

副次評価項目である投与後 4～6 時間のレスキュー薬投与は、本薬単回使用群 51%、プラセボ群 68%であり、本薬各用量群とプラセボ群の間に有意差が認められた。本薬各用量群とプラセボ群の間に有害事象の発現率に有意差は認められなかった。また、報告された有害事象のほとんどが軽度かつ一過性であり、重篤な有害事象は報告されなかった。

以上より、本薬経口剤は中等度～重度の急性術後疼痛に対して有効であった。また、有害事象の発現率は低く、安全性が高いことが示された。

(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等>

1) Wall and Melzack's Textbook of Pain (6th edition) by Stephan B. McMahon. (2013).³⁸⁾

「Postoperative Pain and its Management (術後疼痛及びそのマネジメント)」の章の「Non-opioid Anti-hyperalgesics (非オピオイド鎮痛薬)」に、多様式鎮痛法においてオピオイド又は局所麻酔薬と併用する鎮痛薬の記載がある。また、「本薬：経口剤、及び静注剤」の項に、「本薬は鎮痛効果を有するが NSAIDs よりも副作用が少ない」「本薬経口剤は一世紀以上にわたって、術後疼痛のマネジメントに使用されてきた」「本薬を多様式鎮痛法の一環に組み込むことには多くの利益があると考えられる」との記載がある (p633)。

2) Bonica's Management of Pain (1st Edition) by Scott M. Fishman, et al. (2010).³⁹⁾

第 51 章「Acute Pain in Adults (成人の急性疼痛)」の「Treatment Methods (治療方法)」中、「Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents (非ステロイド性抗炎症薬)」の項に、「本薬は急性疼痛、その中でも特に術後疼痛の治療において非常に有効である」と記載されている。

また、各鎮痛薬の単回経口投与による中等度～重度の術後疼痛への鎮痛効果を比較するために算出した投与後 4～6 時間の 50%疼痛緩和の NNT は、本薬 1000mg で 4.4 であり、アスピリン 650mg やイブプロフェン 100mg と同等であるがイブプロフェン 400 mg 及びジクロフェナク 50 mg よりも効果は低いこと、短期投与では副作用は少ないが長期投与又は高用量投与は肝毒性と関連することが記載されている (p703)。

<日本における教科書等>

1) 稲田 栄一編集. 麻酔科クリニカルクエスチョン 101. 診断と治療社 2016 年発行 134-135.⁴⁰⁾

第 9 章 術後疼痛から抜粋

Chapter 9 術後疼痛

Q58 本薬の適応、禁忌、投与量はどうか？

A-2 術後鎮痛の程度と各種鎮痛薬の役割、本薬の効果：VAS で 30mm 以下の痛みは非オピオイドで抑えられることが多い。一方、50mm 以上の痛みを非オピオイドだけで抑えるのは困難で、オピオイドや局所麻酔薬を要する。しかし、オピオイドの副作用を防ぐ目的で、非オピオイドは併用するほうがよい。股関節又は膝関節全置換術後に本薬を定期的に投与した研究では、オピオイド消費量が約 30%減じることが報告されている。¹⁸⁾

A-3 本薬の投与経路と効果：経口、経直腸、静脈内投与ができる。静脈内投与は血中濃度上昇が素早く、その推移に個人差が少ない点で優れるが、経口投与でも血中濃度は十分に上昇する、経直腸投与は血中濃度の上昇が遅く、不十分なこともある。そこで、経口摂取が不能なときは静脈内投与、経口摂取が可能となれば経口投与が適している。成人の標準投与量は、体重 50kg 以上では 1 回 1g、それ以下では 15mg/kg である。蓄積性がないため、鎮痛効果を維持するには 6 時間毎に反復投与するとよい。

A-4 術後鎮痛における本薬の位置付け：最近の術後鎮痛の主流である多様式鎮痛法での本薬の痛みの程度に応じた使用例として、以下の記載がある。

- 1) ほとんどの患者が中等度以上の痛みを訴える手術（開胸手術、開腹手術、創の大きな整形外科手術、下肢大関節手術）：本薬単独で鎮痛を得るのは困難であり、オピオイドや局所麻酔薬を併用する必要がある。しかし、本薬は副作用が少ないことから、反復投与してオピオイドの減量を図ることは有用である。特に、術後悪心・嘔吐のリスクが高い患者では有益である。時間が経過して痛みが軽減されれば、本薬±NSAIDsの定時投与、頓用へと移行する。
- 2) 中等度以上の痛みを訴える患者が半数前後の手術（創の小さな胸腹部の内視鏡下手術、創の小さい整形外科手術など）：術中から術後第1～2病日まで本薬を定時投与する。区域麻酔は活用したほうがよい。痛みが強いときにはNSAIDs、オピオイドを加える。オピオイド投与は必要最少量となり副作用のリスクが最小化できる。
- 3) 痛みの程度が比較的弱く、中等度以上の痛みを訴える患者が少ない手術（乳房温存術などの体表面手術）：手術直後の痛みを抑える目的で術中に投与し、術後は痛みが強くなった際に投与する。区域麻酔は活用したほうがよい。症例毎に反復投与や他の鎮痛薬の併用を考慮する。

2) 山蔭 道明、新山 幸俊監修．エビデンスと麻酔科医の本音に基づいた術式対応“わがまま”術後鎮痛マニュアル．克誠堂出版 2018年発行⁴¹⁾

種々の術式に伴う術後疼痛管理の方法が記載されており、示されている個々の術式の鎮痛プロトコールのほとんどで本薬経口剤は定時経口投与又は頓用投与が記載されている。本薬経口剤の定時投与又は頓用投与について記載されている術式、並びに鎮痛プロトコールの例を以下に記載する。

本薬経口剤が定時投与される術式

- Chapter1 頭頸部手術：脳神経外科開頭術、扁桃摘出術
- Chapter2 体表手術：乳腺全摘出術、乳腺部分切除術、皮膚及び形成外科手術
- Chapter4 上腹部手術：胃切除術、腹腔鏡下胆嚢摘出術、臍頭十二指腸切除、腹壁癒痕ヘルニア手術
- Chapter5 下腹部手術：開腹結腸切除術～硬膜外麻酔を施行する場合～、開腹結腸切除術～硬膜外麻酔が施行できない場合～、腹腔鏡下結腸切除術、腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術
- Chapter6 上肢手術：肩腱板断裂手術〔鏡視下〕、観血的骨接合術〔上腕骨骨幹部骨折〕、観血的骨接合術〔上腕骨遠位部骨折、上腕骨顆状骨折〕、手関節周囲の骨折観血的手術、上肢切断・離断術
- Chapter8 整形外科椎体手術：骨盤骨折に対する観血的接合術：創外固定術、骨盤骨折に対する観血的接合術：内固定術、椎体固定術〔側彎症を含む〕、椎弓切除術及び椎弓形成術
- Chapter9 泌尿器科手術：腹腔鏡下腎摘出術、膀胱全摘／回腸導管手術～硬膜外麻酔を施行する場合～、膀胱全摘／回腸導管手術～硬膜外麻酔を施行できない場合

～、ロボット支援手術〔前立腺摘出及び腎部分切除術〕、精巣摘出術

Chapter10 産婦人科手術：帝王切開術、腹式子宮全摘術、膣式子宮全摘術、付属器摘出術〔開腹、腹腔鏡〕

鎮痛プロトコールの例

扁桃摘出術

- ・ 他の薬剤の鎮痛効果を底上げする作用があるため、痛みの有無にかかわらず 1,000mg を 6 時間おきに 2-3 日間定時反復投与する。
- ・ 術直後は静脈内投与し、経口摂取可能となった時点で経口投与に変更する。
- ・ 体重 50kg 未満の患者では 1 回投与量が 15mg/kg、1 日投与量が 60mg/kg を超えないよう投与量を調整する。

乳腺部分切除術

- ・ NSAIDs と異なる作用機序での解熱・鎮痛作用を持つが、抗炎症作用は弱い。
- ・ NSAIDs と比較して術後疼痛作用は劣るが副作用は少なく、安全性が高い。
- ・ 痛みの有無にかかわらず 4-6 時間おきに定時反復投与する。
- ・ PONV（術後の悪心・嘔吐）がないかぎり、ほとんどの症例で手術翌日から経口摂取可能であると考えられるので、それまでは静注剤、経口可能となった時点で経口薬に変更する。

肩腱板断裂手術〔鏡視下〕

- ・ NSAIDs と比較して副作用の発現頻度や重篤度が低いことから、長期の服用の可能性がある本術式の術後患者に適した薬剤である。
- ・ 定期的な内服を NSAIDs ではなく、高用量の本薬で行うことを考慮してもよい。
- ・ 長期内服の場合は、採血による肝機能の評価を定期的に行う。

本薬経口剤が定時投与又は頓用投与される術式

Chapter3 胸部手術：胸腔鏡下肺切除術／開胸肺切除術、胸腔鏡下ブラ切除術

鎮痛プロトコールの例

胸腔鏡下肺切除術／開胸肺切除術

- ・ 経口摂取開始までは静注製剤が、又経口摂取開始後は内服薬が使用可能である。
- ・ 手術当日は本薬の静注製剤を定時投与、術後 1 日目からは本薬若しくは NSAIDs を定時内服とし、他方を痛みが増強した際のレスキューとして内服する。

本薬経口剤が頓用投与される術式

Chapter1 頭頸部手術：中耳・内耳手術

Chapter3 胸部手術：縦隔腫瘍摘出術

Chapter5 下腹部手術：試験開腹術

鎮痛プロトコールの例

中耳・内耳手術

- ・ 術後は痛みが出たときに本薬 1,000mg（体重 50kg 未満の患者では 15mg/kg、2 歳未満では 7.5mg/kg）を経口投与する（経口摂取できない場合は静脈内投与）。投与間隔は 4 時間以上あけ、1 日投与量の上限を 4,000mg（体重 50kg 未満の患者では 60mg/kg、2 歳未満では 30mg/kg）とする。

3) 森田 潔監修、川真田 樹人専門編集. 新戦略に基づく麻酔・周術期医学 麻酔科医のための周術期の疼痛管理、中山書店 2015 年発行⁴²⁾

1 章 周術期疼痛管理の現在の動向

1-1 周術期疼痛管理の現在の動向

⑤多様性鎮痛法において注目される鎮痛法、鎮痛薬

本薬の項に、「悪心・嘔吐、呼吸抑制、腎機能障害、消化管潰瘍形成、血小板凝集抑制作用がないため、硬膜外鎮痛を含む局所麻酔、オピオイドや NSAIDs と併用して、これらの必要量の減少が期待できる。」、「鎮痛のメカニズムが異なることから、NSAIDs と併用することで鎮痛効果が高まるという報告があり、NSAIDs と併用する利点は多い。」、「経口薬と比較して効果が変わらないため、静注薬投与は経口摂取ができないときに限るべきである。」との記載がある（p10）。

5 章 周術期疼痛管理の実際

5-1 心臓外科手術における周術期疼痛管理

創傷痛を原因とする術後疼痛の治療に用いる薬剤として本薬の記載がある（p112）。

「a.侵害受容性疼痛に有効な薬」の項で「急性期治療に用いる薬」として本薬が記載されている。使用量は 400～1000mg／回 4～6 時間毎、4g／日以下（p113）。

5-4 下腹部手術における周術期疼痛管理

術後鎮痛法の一つとして本薬の記載がある。

米国麻酔科学会（American Society of Anesthesiologists（以下、ASA））のガイドライン⁵⁾にて NSAIDs、本薬は可能なら定期的に投与することが強く推奨されていること、本薬、トラマドール、ガバペンチンなどはそれぞれ異なる作用機序による鎮痛作用を有しオピオイドや NSAIDs との併用で鎮痛効果を高めることが報告されている³⁰⁾との記載がある（p145）。

5-8 高齢者の周術期疼痛管理

高齢者の疼痛管理で主に使用する薬剤の一つとして本薬が記載されている。NSAIDs が使用できない症例には本薬を投与すること、高用量で長期投与した場合に重篤な肝障害を起こす恐れがあり、肝機能障害の既往がある高齢者には減量するなど慎重に投与することなどが記載されている（p175）。

「表 1 高齢者に使用される術後鎮痛法の一例と注意点」において、本薬の投与量は「1 回 300～1000mg、投与間隔 4～6 時間毎、1 日総量 4000mg」、注意点は「1 日 1500mg を超えると肝機能障害の可能性があるので、減量し投与間隔を長くする」との記載がある（p177）。

6 章 周術期疼痛の治療法

6-2 本薬の項に、「正常な服用量では本薬には胃腸合併症、血液凝固抑制、腎機能障害、胎児動脈管収縮などの副作用が少ない。」「2011年に医療保険上の最大使用量が1日4gまで引き上げられ、副作用が比較的少ないことから高齢者の鎮痛薬としての役割が期待される。」との記載がある (p193)。

4) 術後痛サービス (POPS) マニュアル - postoperative pain service manual - 編集: POPS 研究会 2011年発行⁴³⁾

POPS (postoperative pain service) 研究会が作成した術後管理の実践的なマニュアル。術後疼痛管理に使用される薬剤として本薬の項があり、用量について以下の記載がある (p28)。

「成人には錠剤を1回300~1,000mg経口投与し、投与間隔は4~6時間以上、1日総量4,000mgを限度とします。小児では坐剤を1回10~15mg/kg直腸内投与し、投与間隔は4~6時間以上、1日総量60mg/kgを限度とします。大量投与で肝機能が低下する可能性があります。」

また、「表③術後疼痛管理に用いられる薬剤の剤型、規格、薬価」にカロナール錠200mgの記載がある (p29)。

5) 森田 潔監修、川真田 樹人専門編集. 麻酔科医のための周術期の薬物使用法. 中山書店出版 2015年発行⁴⁴⁾

第2章6項「消炎鎮痛薬、その他の鎮痛薬」の本薬の項に以下の記載がある (p168-169)。

- ・ 本薬は主に中枢神経系に作用し、解熱作用、鎮痛作用を持つが、末梢組織における抗炎症作用は弱いとされている。
- ・ それゆえ、NSAIDsにくらべると術後の鎮痛作用は劣るが、消化管障害、腎機能障害、血小板機能低下といった副作用は少ない。
- ・ 軽度~中等度の痛みに対して有効である。
- ・ 安全性が高いため、小児の術後鎮痛や解熱目的で使用されることが多い。
- ・ NSAIDs/COX-2 阻害薬と鎮痛作用機序が異なると考えられているため、両者を併用することにより、それぞれ単独で用いるよりもオピオイド使用量を減らすことができるとの報告がある。
- ・ 術後4~6時間毎の around-the-clock 投与法がアメリカでは推奨されている。
- ・ 1日最大用量が定められており(成人:4000mgまで、50kg以下の成人又は小児:60mg/kg、2歳未満:30mg/kg)、それを超えて大量投与すると重篤な肝不全、中毒を呈するため注意が必要である。肝機能低下症例では投与量を減じる。
- ・ これまで日本では経口薬(カロナール)と主に小児用の坐薬(アンヒバ)しか利用できなかったが、2013年11月に静注薬(アセリオ)が販売開始となった。静注薬は15分かけて静注すると、投与終了直後に最大血中濃度に達し、半減期は約2.5時間である。これにより、術直後での経口摂取困難な症例にも使用可能となり、今後の周術期疼痛管理の一助となるであろう。

(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) Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Anesthesiology 2012, Vol.116, 248-273.⁷⁾

ASA タスクフォースが 2004 年に発表した周術期急性疼痛管理のための診療ガイドライン” Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting” の 2012 年改訂版。本薬とモルヒネの IV-PCA との併用について、疼痛スコアとモルヒネ使用量に対する本薬の効果ははっきりとしないとしながらも、本ガイドラインで強く推奨している多様式鎮痛法のために、禁忌がない限り NSAIDs、COX-2 選択的阻害薬、又は本薬を定時投与すべきとの記載がある。

2) Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists ‘ Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016 Feb;17:131-157.⁸⁾

米国疼痛学会（APS）の専門委員会が ASA の協力を得て作成し、米国区域麻酔疼痛学会（ASRA）が承認した成人及び小児の術後疼痛管理のガイドライン。

鎮痛効果の向上とオピオイド使用量の節減が得られることを示した無作為化試験に基づき、作用機序が異なる複数の鎮痛法を併用する多様式鎮痛法の構成成分として本薬を投与することが推奨されている。

ガイドライン作成委員会が纏めた計 55 個の推奨事項のうち、推奨事項 15 に本薬に関する記載がある。

推奨事項 15：禁忌がない限り、多様式鎮痛法の一環として成人及び小児患者に対し、本薬及び／又は非ステロイド性抗炎症薬を投与するよう臨床医に対して推奨する（強く推奨、高品質のエビデンスに基づく）。

また、エビデンスと本ガイドライン作成委員会の合意に基づいて纏められた一般的な手術で多様式鎮痛法のために用いる鎮痛薬として、提示されたすべての術式（開胸術、開腹術、人工股関節置換術、人工膝関節置換術、脊椎固定術、帝王切開術、冠動脈バイパス手術）において本薬投与が推奨されており、本薬の使用方法に関して、「本薬は多様式鎮痛法の一部を成す鎮痛薬として使用を推奨。静脈内投与と経口投与に明確な差はない。術後オピオイドの使用量を減量させる。通常用量は 500～1000mg、6 時間間隔で経口又は静脈内投与」との記載がある。

3) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) , National Collaborating Centre

for Women's and Children's Health (NCC-WCH). Caesarean section. Clinical guideline (2011)¹²⁾

英国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence (以下、NICE)) の帝王切開術ガイドライン (2011 年改訂版)。イングランド及びウェールズで使用されている。10 章 帝王切開後の回復：軽度の帝王切開後疼痛に対しては本薬 1000mg を 4 回／日、中等度の疼痛に対しては co-codamol 1～2 錠を 4 回／日、重度の疼痛に対しては co-codamol にイブプロフェン 500mg を 2 回／日投与で併用すべきとされている [エビデンスレベル 3 (比較研究・相関研究・ケースコントロール研究・ケースシリーズのようなよくデザインされた非実験的記述研究)]。

推奨事項 112：帝王切開術を受けた女性には、術後疼痛管理のために以下の鎮痛薬を定時投与すべきである [推奨グレード D (レベル 4 のエビデンスに直接的に基づくか、レベル 1、2 又は 3 のエビデンスから推定されるもの)]。

- ・ 重度の疼痛には co-codamol＋イブプロフェン
- ・ 中等度の疼痛には co-codamol
- ・ 軽度の疼痛には本薬

4) Caesarean birth NICE guideline Published: 31 March 2021¹³⁾

NICE の帝王切開術ガイドライン (2021 年改訂版)。イングランド及びウェールズで使用されている。

推奨事項 1.6.13：帝王切開出産後は本薬と、禁忌でない限り NSAID (イブプロフェンなど) を併用することで、オピオイドの必要性を減らし、できるだけ早期に段階的に使用を中止できるようにする。

推奨事項 1.6.14：帝王切開後で本薬では十分な鎮痛効果が得られない場合や、NSAIDs が服用できない場合は、本薬にジヒドロコデインを追加するか、本薬の代わりに co-dydramol への変更を検討する。

推奨事項 1.6.16：帝王切開後に本薬、ジヒドロコデイン、co-dydramol、NSAID を使用する場合は、痛みを和らげるために必要なときだけでなく、定期的に服用するように処方すること。

5) The French Society of Anaesthesia and Intensive Care (Société française d' anesthésie et de réanimation; Sfar). Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. Annales Françaises d' Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 403-409.¹⁷⁾

フランス麻酔集中治療学会 (SFAR) のガイドライン。「6 章 非オピオイド鎮痛薬の使用に関する利益と害」に本薬を多様式鎮痛法で使用する際の注意事項として、「中等度～重度疼痛と関連する手術では、モルヒネと併用する非オピオイド鎮痛薬は本薬一剤だけにはしないこと。経口投与が可能となった後は、静脈内投与するべきではない。」との記載がある。

6) National Prescribing Service Limited. Acute postoperative pain management (2007)¹⁸⁾

オーストラリアの非営利組織 National Prescribing Service Limited (現 NPS MedicineWise) が作成した急性術後疼痛管理に関する資料。

本薬に関して考慮すべきこととして以下の記載がある。

- ・ 併用薬として有用である。
- ・ 頓用よりも定時投与を検討すること。
- ・ オピオイドとの併用で疼痛緩和が強化される。
- ・ 4～6 時間間隔で 1g を定期投与すると、必要とするオピオイドを 20～30% 節減できる。

本薬に関する注意事項として以下の記載がある。

- ・ 本薬を含む製剤を複数処方する場合は明確な指示を行うこと。
- ・ 健康な成人では通常の 1 日最大投与量は 4g だが、栄養状態が悪く低体重の成人には減量して投与すること。
- ・ 重度の肝機能障害がある患者には投与しないこと。
- ・ 経口剤が適さない場合に限り、静注剤を投与すること（経直腸投与は避ける）。

7) Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management ⁴⁵⁾

欧州区域麻酔学会 (ESRA) 傘下の外科医と麻酔医からなる組織 PROSPECT (evidence-based, procedure-specific postoperative pain management) が術式に応じて適切な鎮痛法を選択できるよう、エビデンスに基づいて作成した術式別の術後疼痛管理の推奨事項及び非推奨事項をインターネット上で公開している。

procedure-specific evidence (術式に特化したエビデンス) が不十分な術式については、PROSPECT 作業部会の合意により、解剖学的に同じ部位の別の術式の transferable evidence (類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンス) と臨床現場からの関連情報も追加的なエビデンスに含めて推奨事項を作成している。PROSPECT の推奨事項の推奨グレードは、根拠となる試験のエビデンスレベルにより、以下の A～D にランク付けされる。

推奨グレード A : 無作為化比較試験の術式に特化したエビデンスに基づく推奨事項

推奨グレード B : 無作為化比較試験の類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスに基づく推奨事項

推奨グレード C : 後ろ向きのコホート研究又は症例研究の類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスに基づく推奨事項

推奨グレード D : 臨床診療に基づく推奨事項

ホームページに掲載されている 20 の術式すべてにおいて、術後疼痛管理のための本薬投与が推奨されている (2021 年 11 月 16 日時点)。各術式の本薬に関する記載を抜粋して以下の表に記載する。

術式	術後の治療介入時推奨事項及び推奨グレード	改定年
----	----------------------	-----

胸腔鏡下手術	全身の鎮痛には、本薬（グレード D）、NSAID（グレード D）又は COX-2 選択的阻害薬（グレード D）を術前又は術中に投与し、術後も継続使用する。	2021 年
帝王切開	本薬の経口又は静脈内投与が推奨され（グレード A）、術前（経口）又は術前に投与されていない場合は術中（静脈内）に投与し、術後も定期的に継続する。	2020 年
脊椎手術	全身の鎮痛には、経口又は静脈内の本薬（グレード D）、NSAIDs 又は COX-2 選択的阻害剤（グレード A）を禁忌でない限り術前又は術中に投与し、術後も継続する。	2020 年
椎弓切除術	禁忌がない限り、本薬（グレード D）と NSAIDs 又は COX-2 選択的阻害薬（グレード A）を術前又は術中に投与し、術後も継続する併用療法が推奨される。	2020 年
人工股関節全置換術	基本的な鎮痛法は、本薬（グレード A）と NSAID 又は COX-2 選択的阻害剤（グレード A）の組み合わせを術前又は術中に投与し、術後も継続する。	2019 年
開腹肝切除術	禁忌でない限り、本薬と NSAIDs を術前又は術中に投与し、術後も継続して投与することが推奨される。（グレード記載なし）	2019 年
鼠径ヘルニア修復術	全身の鎮痛には、本薬（グレード D）、NSAID 又は COX-2 選択的阻害剤（グレード D）を術前又は術中に投与し、術後も継続する。	2019 年
扁桃腺摘出術	本薬（グレード D）と NSAIDs（グレード A）を術前又は術中に投与し、術後も継続する。	2019 年
外反母趾修復手術	禁忌がない場合は、本薬（グレード D）、NSAIDs（グレード A）又は COX-2 特異的阻害剤（グレード A）が推奨され、術前又は術中に開始し、術後も継続して使用する。	2019 年
腫瘍性乳房手術	本薬（グレード B）と NSAID（グレード A）又は COX-2 選択的阻害剤（グレード B）は、禁忌でない限り、乳房の小手術及び大手術において、術前又は術中に投与し、術後も継続することが推奨される。	2019 年
肩腱板修復手術	本薬と NSAID 又は COX-2 選択的阻害剤が推奨され、禁忌でない限り、術前又は術中に投与し、術後も継続して投与する（グレード D）。	2019 年
腹腔鏡下スリーブ胃切除術	本薬（グレード A）と、禁忌でない限り NSAIDs/COX-2 選択的阻害剤（グレード A）を術前又は術中に投与し、術後も継続することが推奨される。	2018 年

腹腔鏡下 子宮摘出術	本薬と NSAID/COX-2 選択的阻害剤の併用（グレード A）は、禁忌がない限り推奨される。	2018 年
腹腔鏡下 胆嚢摘出術	本薬は、術後も継続して使用することが推奨される（グレード A）。	2017 年
開腹大腸手術	硬膜外鎮痛剤を投与していない患者、又は硬膜外鎮痛剤投与中止後の患者に限り、中等度又は軽度の疼痛に対する本薬の投与が推奨される（グレード B）。	2016 年
痔核摘出術	手技別のエビデンスがないものの、安全性とベースラインの疼痛管理における役割が確立されていることから、本薬が推奨される（グレード B）。	2016 年
開胸術	多様式鎮痛法の一環として、本薬の術後投与を推奨する（グレード D）。 従来の NSAIDs/COX-2 選択的阻害剤と本薬の併用が不十分又は禁忌の場合に限り、術後後期の中等度（VAS>30<50mm）又は軽度（VAS≤30mm）の痛みに対して弱オピオイドを使用する（グレード D）。	2015 年
根治的前立腺 切除術	手技に特化したエビデンスはないが、鎮痛効果を示すエビデンスにより、本薬の投与を推奨する（グレード B）。	2012 年
腹式子宮摘出 術	術後疼痛に対し、中等度（VAS>30<50）又は軽度（VAS≤30mm）の痛みに対する本薬と、COX-2 阻害剤又は従来の NSAIDs との併用を推奨する（グレード A）。	2006 年
人工膝関節全 置換術	術後疼痛に対し、従来の NSAIDs/COX-2 選択的阻害剤（グレード A）＋強い痛みには強オピオイド（グレード A）／中等度から軽度の痛みには弱オピオイドを、効果を確認しながら（グレード B）使用＋本薬（グレード B）を併用する。	2005 年

<日本におけるガイドライン等>

1) 公益社団法人 日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版 第4訂 (2016年) 日本麻酔科学会ホームページ⁴⁶⁾

日本麻酔科学会が作成した麻酔関連薬の使用に関するガイドライン。

XI. ペイン

本薬の項に以下の記載がある。

1) 薬理作用

(2) 薬効：視床下部の体温中枢に働き、体内の水分の移動と末梢血管の拡張作用によって発汗に伴う解熱と痛み閾値の上昇を引き起こす。安全域が広く新生児、低出生体重児にも用いることができる。

① 解熱作用と鎮痛効果を持つ。しかし、鎮痛効果は弱く、例えば新生児期の環状切開

術前 2 時間に 15mg/kg を経口投与しても術後早期の痛みは軽減しない。投与量を増やせば中程度の術後痛に有効である。

- ② 循環、呼吸系にはほとんど影響しない。胃刺激や消化管潰瘍生成作用はなく、血小板や出血時間にも影響しない。
- ③ 非ステロイド性抗炎症薬との併用は相乗的で鎮痛効果を上げるとともに、併用する非ステロイド性抗炎症薬を減量できることによって副作用も減ずる。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（１）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（２）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について

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」にて記載したとおり、術後疼痛を対象とした国内臨床試験成績が複数報告されている。また、術後に本薬を投与したとする国内症例について、以下の 11 報^{47)~57)}の報告がある。

臨床試験以外の症例報告等における使用例一覧（空欄は具体的な記載がないもの）

著書	術式	例数	用法・用量	投与期間	有効性	安全性
岡ら ⁴⁷⁾	人工股関節全置換術	38	術後 3 日目以降 1200mg/日	5 日		術後合併症なし
徳丸ら ⁴⁸⁾	人工膝関節全置換術	70	術後 400-600mg 頓用			
太田ら ⁴⁹⁾	人工膝関節全置換術	63	術後 300mg 頓用			
長本ら ⁵⁰⁾	脊椎手術	52	術後 2400mg/日	7 日	ロキソプロフェンナトリウム 180mg/日と同等の有効性	
長本ら ⁵⁰⁾	脊椎手術	21	術後 4000mg/日	7 日	ロキソプロフェンナトリウム 180mg/日と同等の有効性	
雨宮ら ⁵¹⁾	70 歳以上の脊椎手術又は人工関節置換術	16	術後 900mg×4 回/日		15/16 名の患者から疼痛コントロールに関して満足感が得られた。	術後腎機能及び肝機能が悪化した患者は認められなかった。

石橋ら 52)	人工膝関節 全置換術	70	術翌日以降 3200mg/日		VAS 値が術翌日と比較して有意に改善	
貴島ら 53)	腎移植後患者に対する 腹腔鏡下子宮 筋腫核出手術	1	詳細記載なし			腎機能増悪なし
貴島ら 53)	腹腔鏡下子宮全摘 手術	1	詳細記載なし			腎機能増悪なし
松井ら 54)	人工膝関節 全置換術	28	術後 400mg× 3 回/日	7 日	トラマドール塩酸 塩・本薬配合錠 4 錠 分 4 と有意差無し	
荻野ら 55)	関節鏡視下骨孔腱 板修復術	33	術後 300mg× 2 又は 3 回/日	21 日	術後 7、14、21 日の VAS 値が術後 1、2 日 と比較して改善	便秘 8 例 (24.2%) 嘔気 1 例 (3.0%)
平岡ら 56)	分層植皮術	1	術後 400mg 頓用		オピオイド併用にて 疼痛コントロール可 能であった。	
栗本ら 57)	穿孔性虫垂炎・術 後膿瘍手術・緊急 帝王切開	1	術後 4000mg/ 日 (6 時間毎 に 1000mg)		オピオイド併用にて 疼痛コントロール良 好であった。	

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本薬は術後疼痛管理で現在主流となっている多様式鎮痛法において基本となる薬剤である。国内外のガイドライン及び教科書では術式を問わず術後疼痛管理を目的とした本薬の使用を推奨しており、国内外で既に広く使用されている。

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、海外では本薬経口製剤の術後疼痛における有効性を示す無作為化臨床試験及びメタ・アナリシスが複数存在する。また本薬経口製剤と静注製剤による術後疼痛管理を比較した無作為化臨床試験及びメタ・アナリシスも複数存在し、両者で有効性に差がないことが示されている。さらに、本邦において、複数の無作為化臨床試験が実施されており、その他複数の使用実態報告からも、本剤の一定の有用性が示されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・検討会議（以下、「検討会議」）は、国内外の教科書、ガイドライン等の記載状況、使用実態調査報告から、術後疼痛に対する本剤の有効性は、医学薬学上公知と判断できると考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の診療ガイドライン及び成書等において、本薬はNSAIDsと比べて安全性が高く、本薬投与によりNSAIDsやオピオイドの減量による副作用軽減が期待できると記載されている。また、本薬静注製剤は、日本人を対象とした臨床試験においてその薬物動態プロファイルが経口製剤と類似しており、投与経路の違いによる安全性の大きな相違がないこと⁵⁸⁾等を理由に、本薬経口製剤の既承認の用法・用量と同様の血中濃度となるよう用法・用量を設定し2013年に承認されており、術後の疼痛管理等において国内で既に広く用いられている。

また、欧米等のガイドライン及び国内外の成書等において、本薬を高用量投与した場合に注意すべきと記載されている副作用は、現行の添付文書にて注意喚起されている既知の事象であったことを踏まえると、要望内容に係る本薬の安全性は、定期的な臨床検査や患者状態等の確認、用量調節等の既承認効能・効果と同様の安全対策を行うことで管理可能と考える。

以上より、検討会議は、術後疼痛に対して本剤を用いて治療を行うことの安全性は、許容可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上述の(1)及び(2)内容、海外の承認状況、国内外の診療ガイドライン、公表文献及び教科書等の記載内容、国内における使用実績等を踏まえ、日本人の術後疼痛における本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については以下の設定にすることが適当と検討会議は考える。

【効能又は効果】（下線部追記、取消線部削除）

1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛各種疾患及び症状における鎮痛

~~頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症~~

2) 下記疾患の解熱・鎮痛

急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）

3) 小児科領域における解熱・鎮痛

【設定の妥当性】

海外の承認状況、国内外での臨床試験成績、教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、本薬の術後疼痛に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考える

ことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、術後疼痛を「1) 下記疾患並びに症状の鎮痛」に追記することは可能と判断した。

ただし、「1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛」については、各種疾患・症状名の記載が多岐に亘っており、本薬は国際的に標準的な鎮痛薬と位置づけられていることに加え、同時期に検討を行った本薬の関節リウマチに関する要望（要望番号 IV-43）に対する検討結果（医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る企業見解 アセトアミノフェン 関節リウマチ 参照）等を踏まえ、個別の疾患の列挙は削除し、「各種疾患及び症状における鎮痛」と記載を整備することが適切と考える。

（2）用法・用量について

用法・用量については、以下の記載（既承認内容から変更なし）とすることが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～1000mg を経口投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

【設定の妥当性】

本薬の欧米等 6 か国における添付文書において、成人では 4～6 時間毎に 1～2 錠（500～1000mg）、最大 8 錠（4000mg）/24 時間とされており、国内外において本薬は術後疼痛の鎮痛を含め標準的な鎮痛薬として最大用量 4000mg/24 時間で広く使用されている。また、本薬静注製剤は、日本人を対象とした臨床試験においてその薬物動態プロファイルが経口製剤と類似しており、投与経路の違いによる安全性の大きな相違がないこと⁵⁸⁾等を理由に、本薬経口製剤の既承認の用法・用量と同様の血中濃度となるよう用法・用量を設定し 2013 年に承認されており、術後の疼痛管理等において国内で既に広く用いられている。

要望されている用法・用量は国内における既承認用量であり、欧米等 6 か国での既承認用量とも同様であること等から、本剤の用法・用量は医学薬学上公知であると考え（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該用法・用量を設定とすることが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容

について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012; 116: 248-273.
- 8) Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016; 17: 131-157.
- 9) Schug SA et al. *Anesth Analg* 1998; 87: 368-372.
- 10) Elia N et al. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-1304.
- 11) McDaid C et al. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-153.
- 12) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH). Caesarean section. Clinical guideline (2011)
- 13) Caesarean birth NICE guideline Published: 31 March 2021
- 14) Glazener CM et al. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 282-287.
- 15) Thompson JF et al. *Birth* 2002; 29: 83-94.
- 16) Bick D et al. Evidence and Guidelines for Management. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.
- 17) Postoperative pain management in adults and children. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 28 (2009) 403-409.
- 18) National Prescribing Service Limited. Acute postoperative pain management.

https://www.hqsc.govt.nz/assets/Medication-Safety/opioids-how-to-guide/National_Prescribing_Service_Pain_Management_Module.pdf

- 1 9) Schug SA et al. APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015), Acute Pain Management: Scientific Evidence (4th edition), ANZCA & FPM, Melbourne.
(http://fpm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final)
- 2 0) Hickman SR et al. Am J Health-Syst Pharm. 2018; 75: 367-375.
- 2 1) Bhoja R et al. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2020; 5: 348-353.
- 2 2) Lombardi TM et al. 2019; 134: 1293-1297.
- 2 3) Wilson SH et al. Pain Med. 2019; 20: 1584-1591.
- 2 4) Westrich GH et al. J Arthroplasty. 2019; 34: S215-S220.
- 2 5) Kaluzny JK et al. J Cataract Refract Surg 2010; 36: 402-406.
- 2 6) Edwards JE et al. Journal of Pain & Symptom Management 2002; 23: 121-130.
- 2 7) Onda A et al. J Orthop Sci. 2016; 21: 172-177.
- 2 8) Hanzawa A et al. Anesth Prog 2018; 65: 24-29.
- 2 9) 落合 俊輔ら. 整形外科 2018; 69: 1201-1204.
- 3 0) Sun L et al. Medicine. 2018; 97: 6.
- 3 1) Politi JR et al. J Arthroplasty 2017; 32: 1125-1127.
- 3 2) O'Neal JB et al. J Arthroplasty 2017; 32: 3029-3033.
- 3 3) Teng Y et al. Medicine. 2020; 99: 50.
- 3 4) Suarez JC et al. J Arthroplasty 2018; 33: S136-41.
- 3 5) Yu S et al. J Arthroplasty 2020; 35: 89-94.
- 3 6) Barrington JW et al. J Knee Surg 2018; 32: 111-6.
- 3 7) Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. Cochrane database of systematic reviews 2008 Oct 8; (4): CD004602.
- 3 8) Wall and Melzack's Textbook of Pain (6th edition) by Stephan B. McMahon. (2013).
- 3 9) Bonica's Management of Pain (1st Edition) by Scott M. Fishman, et al. (2010).
- 4 0) 稲田 栄一編集. 麻酔科クリニカルクエスチョン 101. 診断と治療社 2016 年発行 134-135.
- 4 1) 山蔭 道明、新山 幸俊監修. エビデンスと麻酔科医の本音に基づいた術式対応 “わがまま” 術後鎮痛マニュアル. 克誠堂出版 2018 年発行
- 4 2) 森田 潔監修、川真田 樹人専門編集. 新戦略に基づく麻酔・周術期医学 麻酔科医のための周術期の疼痛管理、中山書店 2015 年発行
- 4 3) 術後痛サービス(POPS)マニュアル -postoperative pain service manual - 編集：POPS 研究会 2011 年発行
- 4 4) 森田 潔監修、川真田 樹人専門編集. 麻酔科医のための周術期の薬物使用法. 中山書店出版 2015 年発行

- 4 5) Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management (<http://www.postoppain.org/>)
- 4 6) 公益社団法人 日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版 第4訂 (2016年) 日本麻酔科学会ホームページ (<http://www.anesth.or.jp/guide/guideline-iyakuhin-index.html#g11>)
- XI. ペイン (http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-11_20170227s.pdf)
- 4 7) 岡 和一郎ら. 整形外科と災害外科 2018; 67: 850-852.
- 4 8) 徳丸 達也ら. 整形外科と災害外科 2021; 70: 304-307.
- 4 9) 太田 昌成ら. 整形外科と災害外科 2018; 67: 358-363.
- 5 0) 長本 行隆ら. Journal of Spine Research. 2016; 7: 668.
- 5 1) 雨宮 範行ら. 第25回日本ペインクリニック学会東京地方会抄録集 2011; p21.
- 5 2) 石橋 輝哉ら. 第43回日本関節病学会抄録集 2015; p504.
- 5 3) 貴島 雅子ら. 日本産婦内視鏡学会 2018; 34: 153-158.
- 5 4) 松井 嘉男ら. 第45回日本関節学会抄録集 2015; p585.
- 5 5) 荻野 修平ら. 第42回日本肩関節学会抄録集 2015; p215.
- 5 6) 平岡 知江子ら. 麻酔 2017; 66: 76-78.
- 5 7) 栗本 ちえ子ら. 分娩と麻酔 2019; 101: 16-20.
- 5 8) 熊谷 雄治. 臨床医薬 2013; 29: 889-897.

企業から提出された開発工程表について

開発工程表の提出状況について

- 現在開発を実施しているすべての開発要請先の企業より、2022 年 5 月 16 日時点の状況を踏まえた開発工程表が提出された（第Ⅰ回要望分開発要請 183 件^{※1}、第Ⅱ回要望分開発要請 95 件、第Ⅲ回要望分開発要請 45 件及び第Ⅳ回要望分開発要請 73 件）。
- ※1 本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第 34 回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととしたペグアスパラガーゼを含む。
- 提出された開発工程表の現状については、資料 5－3「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅰ回要望)」、資料 5－4「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)」、資料 5－5「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)」及び資料 5－6「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)」を参照のこと。

開発工程表の評価基準について

- 開発要請を受けた企業が適切な開発計画を立てているか又は開発計画に従って適切に開発を行っているか評価を行う。
- 承認済みの医薬品については、その旨報告を行い、以降の評価を行わない。
- 「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の条件として、開発要請を受けた品目について「半年以内の公知申請」または「一年以内の治験の着手」を求めていることから、以下の基準に基づいて、各開発計画又は実際の開発の状況について評価を行う。

開発工程表の評価基準等

（１）第Ⅰ回要望分開発要請品目（開発要請時：2010 年 5 月、2010 年 12 月、2011 年 5 月、2018 年 3 月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別

に評価を行う。

(2) 第Ⅱ回要望分開発要請品目 (開発要請時：2012 年 4 月、2013 年 1 月、2013 年 7 月、2014 年 11 月、2017 年 3 月、2022 年 1 月)

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(3) 第Ⅲ回要望分開発要請品目 (開発要請時：2014 年 8 月、2014 年 11 月、2015 年 5 月、2015 年 8 月、2015 年 11 月、2016 年 2 月、2016 年 6 月、2016 年 8 月、2016 年 11 月、2017 年 3 月、2017 年 8 月、2018 年 3 月、2018 年 8 月、2022 年 1 月)

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたもの及び公知申請予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(4) 第Ⅳ回要望分開発要請品目 (開発要請時：2016 年 8 月、2017 年 6 月、2017 年 8 月、2018 年 1 月、2018 年 3 月、2018 年 8 月、2018 年 11 月、2019 年 2 月、2019 年 6 月、2019 年 9 月、2020 年 3 月、2020 年 6 月、2020 年 10 月、2021 年 1 月、2021 年 4 月、2021 年 7 月、2021 年 8 月、2021 年 9 月、2021 年 10 月、2022 年 1 月、2022 年 3 月)

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

企業から提出された開発工程表における進捗について

資料 5－3 から 5－6 について、前回からの進捗は以下のとおり。

1. 開発要請の件数

前回会議からの進捗は以下のとおり。

要望回数	件数の変化（件）	備考
第Ⅱ回	93→95	2022 年 1 月 Ⅱ-5、Ⅱ-7 3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I) に係る開発要請を行った。
第Ⅲ回	44→45	2022 年 1 月 Ⅲ-②-1 アナキンラ に係る開発要請を行った。
第Ⅳ回	70→73	2022 年 1 月 IV-80、IV-81 アナキンラ 3 月 IVS-18 イソトレチノイン に係る開発要請を行った。

2. 開発工程表における進捗

前回会議からの進捗は以下のとおり。

(1) 第Ⅰ回開発要請

前回資料からの変更なし。

(2) 第Ⅱ回開発要請

公知申請予定品目が、1件増え、8件

その他の品目が、1件増え、2件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅱ-5	PDR ファーマ	3-ヨードベンジル グアニジン (¹³¹ I)	ライアット MIBG- I131 静注	MIBG 集積陽性の神経芽腫	開発要請発出に伴い、 公知申請予定として追加
Ⅱ-7	同上	同上	同上	甲状腺髄様癌	開発要請発出に伴い、 その他として追加

(3) 第Ⅲ回開発要請

承認申請済み品目が、2件増え、2件

公知申請予定品目が、1件増え、3件

その他の品目が、1件増え、1件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅲ-④-20	中外製薬	ベバシズマブ（遺 伝子組換え）	アバスチン点滴静 注用	卵巣癌（1回 10mg/kg（体重）を2週間間隔 で投与する用法用量の追加）	公知申請予定 →承認申請済み
Ⅲ-③-19	サノフィ	フルダラビンリン 酸エステル	フルダラ静注用 50 mg	再発・難治性急性骨髄性白血病（小児）	同上
Ⅲ-①-78	全薬工業	リツキシマブ（遺 伝子組換え）	リツキサン注	既存治療で効果不十分なループス腎炎	その他 →公知申請予定

Ⅲ-②-1	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ	未定	クリオピリン関連周期性症候群	開発要請発出に伴い、 その他として追加
-------	---	-------	----	----------------	------------------------

(4) 第Ⅳ回開発要請

承認済み品目が、4件増え、13件

承認申請済み品目が、27件増え、28件

治験計画届提出済み品目が、2件増え、8件

公知申請予定品目が、2件増え、21件

その他の品目が、1件増え、3件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅳ-59a	日本血液 製剤機構	乾燥人フィブリノ ゲン	フィブリノゲン H T 静注用 1 g 「J B」	産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノ ゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	承認申請済み →承認済み（2022 年 3 月）
Ⅳ-57	太陽ファ ルマ	グラニセトロン塩 酸塩	カイトリル注 1mg カイトリル注 3mg カイトリル点滴静 注バッグ 3mg/50mL カイトリル点滴静 注バッグ 3mg/100mL	術後の消化器症状（悪心、嘔吐）	承認申請済み →承認済み（2022 年 2 月）
Ⅳ-73	丸石製薬	オンダンセトロン 塩酸塩	オンダンセトロン 注 4 m g シリンジ 「マルイシ」	術後の消化器症状（悪心、嘔吐）（小児）	同上
Ⅳ-89	同上	同上	同上	術後の消化器症状（悪心、嘔吐）（成人）	同上
Ⅳ-48	サノフィ	フルダラビンリン 酸エステル	フルダラ静注用 50 mg	再発・難治性急性骨髄性白血病（成人）	公知申請予定 →承認申請済み

IV-50	中外製薬	レノグラスチム (遺伝子組換え)	ノイトロジン注 50 μ g、同注 100 μ g、同注 250 μ g	再発・難治性急性骨髄性白血病（小児）	同上
同上	協和キリン	フィルグラスチム (遺伝子組換え)	グラン注射液 7 5、同 150、同 M300 グランシリンジ 7 5、同 150、同 M300	同上	同上
IV-53	中外製薬	レノグラスチム (遺伝子組換え)	ノイトロジン注 50 μ g、同注 100 μ g、同注 250 μ g	再発・難治性急性骨髄性白血病（成人）	同上
同上	協和キリン	フィルグラスチム (遺伝子組換え)	グラン注射液 7 5、同 150、同 M300 グランシリンジ 7 5、同 150、同 M300	同上	同上

IV-30	協和キリン	マイトマイシンC	マイトマイシン注射 2 mg マイトマイシン注射 10 mg	【効能・効果】緑内障、高眼圧症に対する緑内障手術時に使用し、術後合併症である線維芽細胞の増殖を抑制することで、眼圧下降効果を高めて眼圧再上昇による手術不成功を予防し、手術の成功率を改善する。 【用法・用量】線維柱帯切除術（濾過手術）、緑内障治療用インプラントを用いたチューブシャント手術施行時に、各患者に注射用粉末 2 mg 1 本を蒸留水で上限を 0.5 mg/mL (0.05%) とする濃度に希釈し、手術用マイクロスポンジに浸潤させて術野の強膜・結膜などの組織上に数分間接触させ用いる。	同上
IV-123	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注射 5000 単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	同上
同上	富士製薬工業	同上	注射用 HCG5,000 単位「F」 注射用 HCG10,000 単位「F」	同上	同上
同上	持田製薬	同上	HCG モチダ注射用 5 千単位、同 1 万単位	同上	同上
IV-124	あすか製薬	同上	ゴナトロピン注射 5000 単位	一般不妊治療（体内での受精を目的とした不妊治療）における排卵誘発及び黄体化	同上
同上	富士製薬工業	同上	注射用 HCG5,000 単位「F」 注射用 HCG10,000 単位「F」	同上	同上

同上	持田製薬	同上	HCG モチダ注射用 5 千単位、同 1 万単 位	同上	同上
IV-125	あすか製 薬	ヒト下垂体性性腺 刺激ホルモン	HMG 注用 75 単位 「あすか」 HMG 注用 150 単位 「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	同上
同上	フェリン グ・ファ ーマ	同上	HMG 注射用 75IU 「フェリング」、 HMG 注射用 150IU 「フェリング」	同上	同上
同上	富士製薬 工業	同上	HMG 注射用 75 単位 「F」 HMG 注射用 150 単 位「F」	同上	同上
IV-126	あすか製 薬	精製下垂体性性腺 刺激ホルモン	uFSH 注用 75 単位 「あすか」 uFSH 注用 150 単位 「あすか」	同上	同上
同上	富士製薬 工業	同上	フォルルモン P 注 75 フォルルモン P 注 150	同上	同上
IV-127	日本化薬	セトロレリクス酢 酸塩	セトロタイド注射 用 0.25mg	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止	同上
IV-128	ファイザ ー	ナファレリン酢酸 塩水和物	ナサニール点鼻液 0.2%	生殖補助医療における早発排卵の防止	同上

IV-129	クリニジェン	ブセレリン酢酸塩	スプレキュア点鼻液 0.15%	同上	同上
IV-130	富士製薬工業	クロミフェンクエン酸塩	クロミッド錠 50mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激	同上
IV-131	マイランEPD	ジドロゲステロン	デュファストン錠 5mg	生殖補助医療における黄体補充	同上
IV-132	住友ファーマ	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠 250mg ／メトグルコ錠 500mg	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	同上
IV-133	同上	同上	同上	多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	同上
IV-134	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマーラ錠 2.5mg	多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発	同上
IV-135	同上	同上	同上	原因不明不妊における排卵誘発	同上
IV-136	ファイザー	カベルゴリン	カバサル錠 0.25mg	生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制	同上
IV-80	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ	未定	成人スチル病	開発要請発出に伴い、治験計画届提出済みとして追加
IV-81	同上	同上	未定	全身型若年性特発性関節炎	同上

IV-67	サノフィ	ドセタキセル水和物	タキソテール点滴 静注用 80mg タキソテール点滴 静注用 20mg ワンタキソテール 点滴静注 20mg/1mL ワンタキソテール 点滴静注 80mg/4mL	進行悪性軟部肉腫	その他 →公知申請予定
IV-68	日本イー ライリリ ー	ゲムシタビン塩酸 塩	ジェムザール注射 用 200mg、同注射 用 1g	同上	同上
IVS-18	サンファ ーマ	イソトレチノイン (isotretinoin, 13-cis-retinoic acid)	未定	高リスク神経芽腫の維持療法	開発要請発出に伴い、 その他として追加

資料 5-3

企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)(令和4年5月16日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1回開発要請分※1 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分※2 (2018年3月)	計
承認済み	103	72	5	0	180
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	1	0	0	2	3
公知申請予定	0	0	0	0	0
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0
合計	104	72	5	2	183

※1 要望番号176(デキサメタゾン)については2010年10月に開発要請

※2 本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第34回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととされたペグアスパラガーゼを含む。

開発要請取り下げ	3	3	0	0	6
----------	---	---	---	---	---

2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
承認済み	103	72	5	0	180
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	1	0	0	2	3

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
3	3	0	0	6

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの（180件）

<第1回開発要請分（103件）>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）	公知申請
350	セルジーン	レナリドミド	レブラミドカプセル	5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	2010年8月	
27	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン錠	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に伴う心房細動	2010年9月	
202	大塚製薬	トルバプタン	サムス力錠	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	2010年10月	
269	ファイザー	プレガバリン	リリカカプセル	末梢性神経障害性疼痛	2010年10月	
190	サノフィ	ドセタキセル	タキソテール点滴静注用	頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌の用法用量の1回最高用量を75mg/m ² へ増大	2010年11月	
15	日本新薬	アザシチジン	ビダーザ注射用	骨髄異形成症候群	2011年1月	
96	ヤンセンファーマ	ガラントミン臭化水素酸塩	レミニール錠	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
319	第一三共	メマンチン塩酸塩	メモリー錠	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
95	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2011年2月	○
122	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○
137	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等）	2011年2月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
138	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年2月	○
140	塩野義製薬	シクロホスファミド静注剤	注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年2月	○
212	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムテン注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○
357	エーザイ	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	小児における維持投与量(mg/kg/日)の目安を以下に示す。 12カ月未満:0.16mg/kg/日 1歳以上15歳未満:0.04~0.10mg/kg/日 (下線部追加)	2011年2月	○
77 a	大塚製薬	レボカルニチン塩化物	エルカルチン錠	カルニチン欠乏症	2011年3月	○
255	日本化薬	ビンブラスチン硫酸塩	エクザール注射用	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ランゲルハンス細胞組織球症	2011年3月	○
238	アボットジャパン	パンクレリパーゼ	リパクレオン顆粒、リパクレオンカプセル	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充	2011年4月	
341	ノバルティス ファーマ	リバスチグミン	イクセロンパッチ	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年4月	
2	富士フイルムRIファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン(123I)注射液	ミオMIBG-I 123注射液	腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断 褐色細胞腫	2011年5月	○
16	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
16	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
17	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
17	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月	○
60	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
60	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
244	田辺三菱製薬	ビソプロロールフマル酸塩	メインテート錠	次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	2011年5月	○
282	エーザイ	ベラパミル塩酸塩	ワソラン静注、ワソラン錠	頻脈性不整脈(発作性上室性頻拍、心房細動・粗動)の小児用法・用量の追加	2011年5月	○
304	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	ネフローゼ症候群	2011年5月	○
342	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
342	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
343	武田薬品工業	リュープロレリン酢酸塩	リュープリン注射用	通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを皮下に投与する。 <u>なお、症状に応じて180 μg/kgまで増量できる。</u> (下線部追加)	2011年5月	○
363	日本血液製剤機構	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「日本血液製剤機構」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
363	日本製薬	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチャク」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
69	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ(活性型) (遺伝子組換え)	注射用ノボセブン ノボセブンHI静注用	血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるگرانツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	2011年6月	○
231	協和発酵キリン	バルプロ酸ナトリウム	デパケン錠、デパケンR錠、デパケン細粒、デパケンシロップ	片頭痛発作の発症抑制	2011年6月	○
76	中外製薬	エルロチニブ塩酸塩	タルセバ錠	治癒切除不能な膵癌	2011年7月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
89	ファイザー	ガバペンチン	ガバペン錠	通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量について、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。 (下線部追加)	2011年7月	
286	ノーベルファーマ	ホスフェニトインナトリウム水和物	ホストイン静注	・てんかん重積状態 ・脳外科手術又は意識障害(頭部外傷後等)のてんかん発作の発現抑制 ・フェニトインの経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法	2011年7月	
291	MSD	ボリノスタット	ゾリンザカプセル	皮膚T細胞リンパ腫	2011年7月	
11	日本メジフィジックス	ペンテト酸カルシウム三ナトリウム	ジトリペンタートカル静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月	
13	日本メジフィジックス	ペンテト酸亜鉛三ナトリウム	アエントリペンタート静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月	
266	アストラゼネカ	フルベストラント	フェソロデックス筋注用	閉経後乳癌	2011年9月	
278	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	手術不能又は再発乳癌	2011年9月	
87	ノバルティス ファーマ	カナキヌマブ	イラリス皮下注用	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	2011年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
264.2	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカンカプセル、ジフルカン静注液	小児の用法・用量の追加 小児用懸濁剤の剤形追加	2011年11月	○
20	グラクソ・スミスクライン	アトパコン	サムチレール内用懸濁液	ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発生抑制	2012年1月	
55	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	脳神経外科手術時における脳血管の造影(赤外線照射時の蛍光測定による)	2012年2月	○
201	中外製薬	ドルナーゼ アルファ	プルモザイル	嚢胞性線維症における肺機能の改善	2012年3月	
293 a	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ミグルスタット	プレーザカプセル	ニーマン・ピック病C型	2012年3月	
315	塩野義製薬	メトロニダゾール内服剤、経腔剤	フラジール内服錠 フラジール腔錠	〈適応菌種〉本剤に感性のガードネラ・バジナリス、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、ペプトストレプトコッカス属、モビルンカス属 〈適応症〉細菌性腔症	2012年3月	○
132	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル	らい性結節性紅斑	2012年5月	
246	ジェンザイム・ジャパン	ヒトチロトロピンアルファ(遺伝子組換え)	タイロゲン筋注用	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助	2012年5月	
318	サンノーバ	メナテトレノン	ケイツー・シロップ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防	2012年5月	○
33	ファイザー	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 ノルバスクOD錠	小児への投与 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○
33	大日本住友製薬	アムロジピン ベシル酸塩	アムロジン錠、アムロジンOD錠	小児の場合 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
64	MSD	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠	高血圧症： 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。通常、生後1ヵ月以上の小児には、<u>エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加)	2012年6月	○
331	アストラゼネカ	リシノプリル	ゼストリル錠	高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常、6歳以上の小児には、<u>リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加)	2012年6月	○
331	塩野義製薬	リシノプリル	ロンゲス錠	高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常、6歳以上の小児には、<u>リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加)	2012年6月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
23	日本イーライリリー	アトモキセチン	ストラテラカプセル	注意欠陥／多動性障害(AD/HD) 18歳以上の患者 通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで維持する。 ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年8月	
230	ノバルティス ファーマ	バルサルタン	ディオバン錠	高血圧症 通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。 (下線部追加)	2012年8月	○
313	塩野義製薬	メトロニダゾール内服剤	フラジール内服錠	2. 嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 ＜適応症＞ 深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、肺炎、肺膿瘍、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍 3. 感染性腸炎 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル ＜適応症＞ 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む) 6. アメーバ赤痢 7. ランブル鞭毛虫感染症 (下線部追加)	2012年8月	○
104	ノーベルファーマ	カルムスチン脳内留置用製剤	ギリアデル	悪性神経腫	2012年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
156	Meiji Seikaファルマ	スチリペントール	ディアコミット	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法	2012年9月	
195	ノバルティス ファーマ	トブラマイシン	トービー吸入液	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状改善 吸入用製剤の剤形追加	2012年9月	
9	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症(下線部追加)	2012年11月	
77	b 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン内用液	液剤の剤形追加	2012年12月	
77	c 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン静注	静注用製剤の剤形追加	2012年12月	
180	フェリング・ファーマ	デスモプレシン酢酸塩経口剤	ミニリンメルトOD錠	経口剤の剤形追加	2012年12月	
348	a ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	原発性低リン血症性くる病	2012年12月	
159	a メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法との併用)	2012年12月	
159	b メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対する白金製剤を含む化学療法との併用)	2012年12月	
348	b ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	ファンconi症候群	2012年12月	
348	c ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	低リン血症	2012年12月	
273	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	片頭痛における頭痛発作の予防	2013年2月	○
5	ノーベルファーマ	アミノレブリン酸塩酸塩	アラベル内用剤	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	2013年3月	
6	日本新薬	アカンプロサートカルシウム	レグテクト錠	アルコール依存症患者における断酒維持の補助	2013年3月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
349	エーザイ	ルフィナミド	イノベロン錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないレノックス・ガストー症候群(4歳以上)における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	2013年3月	
199	日本新薬	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における <u>鎮痛</u> 疼痛を伴う各種癌 <u>慢性疼痛</u> (下線部追加)	2013年6月	
352 a	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠 イーケプラドライシロップ	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法(4歳児以上の小児への適応追加))	錠 2013年5月 DS 2013年6月	
12	日本メジフィジックス	イオフルパン(123I)	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィー ・パーキンソン症候群	2013年9月	
171	ノーベルファーマ	タルク	ユニタルク	悪性胸水の再貯留抑制	2013年9月	
372	CSLベーリング	人免疫グロブリンG	ハイゼントラ皮下注	無ガンマグロブリン血症又は低ガンマグロブリン血症	2013年9月	
193	協和発酵キリン	トピラマート	トピナ錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法(2-16歳の小児における部分発作に対する用法・用量の追加)	2013年11月	
176	日医工	デキサメタゾン	デカドロン錠	抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐) (4mg剤の剤形追加)	2014年2月	
94	日本ベーリンガー・インゲルハイム	カフェインクエン酸塩	レスピア静注・経口液	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)	2014年3月	
203	持田製薬	トレプロスチニル	トレプロスト注射液	肺動脈性肺高血圧(WHO機能分類クラス II、III及びIV)	2014年3月	
205	バイオジェン・アイデック・ジャパン	ナタリズマブ	タイサブリエ点滴静注	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	2014年3月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
374	サノフィ	4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体)	メナクトラ筋注	髄膜炎菌(血清型A、C、Y及びW-135)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防	2014年7月	
142	マイラン製薬	システアミン酒石酸塩	ニシスタゴンカプセル	腎性シスチン症	2014年7月	
289	ファイザー	ポリコナゾール	ブイフェンド静注用、ブイフェンド錠	<小児用法・用量の追加> <u>**小児(2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満)</u> ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する(最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する)。 <u>ただし、1回350mg1日2回を上限とする。</u> <u>**小児(12歳以上で体重50kg以上)</u> ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg1日2回まで増量できる。 <剤形の追加> ブイフェンドライシロップ2800mg	2014年9月	
26	シャイアー	アナグレリド塩酸塩	アグリリンカプセル	本態性血小板血症	2014年9月	
157	ノーベルファーマ	ストレプトゾシン	ザノサー点滴静注用	脾・消化管神経内分泌腫瘍	2014年9月	
53	MSD	ペグインターフェロン α -2b	ペグイントロン	悪性黒色腫における術後補助療法	2015年5月	
292	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド	マンツル細胞リンパ腫	2015年6月	
50	バイエル薬品	イロprost	ベンティビス吸入液	成人における肺動脈性肺高血圧症(NYHA機能分類Ⅲ又はⅣ)	2015年9月	
105	テバ・ファーマスーティカル(武田薬品工業が承認取得)	グラチラマー酢酸塩	コパキソン皮下注	多発性硬化症の再発予防	2015年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
51	マリンクロットジャパン(富士フィルムRIファーマが承認取得)	インジウム(111In)ペンテトレオチド	オクトレオスキャン	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断	2015年9月	
352 b	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケブラ錠	6歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法	2016年2月	
81	ノバルティス ファーマ(ノーベルファーマが承認取得)	オクスカルバゼピン	オクノベル錠 オクノベル懸濁液	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児の部分発作の併用療法	2016年7月	
70	ファイザー	エプレレノン	セララ錠	慢性心不全	2016年12月	
200	日本臓器製薬	トラマドール塩酸塩	ツートラム錠50mg、 ツートラム錠100mg、 ツートラム錠150mg	経口徐放剤の剤形追加 慢性疼痛の効能追加	2020年9月	
182	エーザイ	デニロイキン ジフチトクス(遺伝子組換え)(JAN) denileukin diftiox (INN)	レミトロ点滴静注用 300µg	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫	2021年3月	

<第2回開発要請分(72件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
126	ジェンザイム・ジャパン	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	腎移植後の急性拒絶反応の治療	2011年4月	
285	アストラゼネカ	ホスカルネットナトリウム	点滴静注用ホスカビル注	造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症	2011年5月	
139	塩野義製薬	シクロホスファミド	エンドキサン錠	ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)	2011年9月	○
250	日本血液製剤機構	ヒト免疫グロブリン	献血ヴェノグロブリンIH5%静注	全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)	2011年9月	
295	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル	腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児用法・用量の追加	2011年9月	○
196	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法	2011年11月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
197	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加	2011年11月	○
82	ノバルティス ファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチンLAR筋注用	消化管神経内分泌腫瘍	2011年11月	○
301	ノバルティス ファーマ	メチラポン	メピロンカプセル	クッシング症候群	2011年11月	○
264.1	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカン静注液、ジフルカンカプセル	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	2011年11月	○
100	ブリistol・マイヤーズ	カルボプラチン	パラプラチン注射液	乳癌	2011年11月	○
107	中外製薬	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル錠 カイトリル細粒 カイトリル注 カイトリル点滴静注バッグ	放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2011年12月	○
161	サノフィ	セフォタキシムナトリウム	クラフォラン注射用	通常小児には、セフォタキシムとして1日50～100mg(力価)/kgを3～4回に分けて静脈内に注射する。 なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2～4回に分割投与する。また小児では150mg(力価)/kgまで増量し、3～4回に分割投与する。なお、 <u>小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)/kgまで増量できる。</u> (下線部追加)	2011年12月	○
34	アステラス製薬	アモキシシリン	サワシリン細粒	小児:アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)/kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、 <u>1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。</u> (下線部追加)	2012年2月	○
34	協和発酵キリン	アモキシシリン	パセトシン細粒	小児:アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)/kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、 <u>1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。</u> (下線部追加)	2012年2月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
47	ノバルティス ファーマ	イマチニブメシル酸	グリベック錠	FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	2012年2月	○
62	日本化薬	エトポシド	ラステットSカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
62	ブリistol・マイヤーズ	エトポシド	ベプシドカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
143	ブリistol・マイヤーズ	シスプラチン	プリプラチン注	胆道癌	2012年2月	○
143	日本化薬	シスプラチン	ランダ注	胆道癌	2012年2月	○
276	Meiji Seikaファルマ	ベンジルペニシリンカリウム	注射用ペニシリンGカリウム	<適応菌種>梅毒トレポネーマ <適応症>梅毒	2012年2月	○
46	塩野義製薬	イホスファミド	注射用イホマイド	悪性リンパ腫	2012年3月	○
218	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	血管肉腫	2012年3月	○
219	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する食道癌	2012年3月	○
220	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	2012年3月	○
221	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	進行又は再発の子宮頸癌	2012年3月	○
222	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加	2012年3月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
43	Meiji Seikaファルマ	アンピシリンナトリウム	ピクシリン注射用	小児 アンピシリンとして、通常、小児には1日100～200mg(力価)/kgを3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日400mg(力価)/kgまでとする。 新生児 アンピシリンとして、通常、新生児には1日50～200mg(力価)/kgを2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。	2012年5月	○
112 b	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞) (下線部追加)	2012年8月	
125	中外製薬	スルファメトキサゾール・トリメプリム配合剤	バクタミン錠、バクタミン配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
125	塩野義製薬	スルファメトキサゾール・トリメプリム配合剤	バクタ配合錠、バクタ配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
112 a	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	2012年9月	
340	ファイザー	リネゾリド	ザイボックス錠、ザイボックス注射液	通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに経口投与する。通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10 mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600 mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年11月	○
22	グラクソ・スミスクライン	アトパコン・塩酸プログアニル配合剤	マラロン配合錠	マラリアの治療及び予防	2012年12月	
237	ファイザー	パロモマイシン	アメパロモカプセル	腸管アメーバ症	2012年12月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
265	日本メジフィジックス	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物	ラディオガルダーゼカブセル	タリウム及びタリウム化合物による中毒の治療	2012年12月	
305	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	眩急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック) 眩腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 眩受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善 眩ネフローゼ症候群 眩多発性硬化症の急性増悪 (下線部追加)	2013年3月	○
376	化学及血清療法研究所	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	エイムゲン	A型肝炎の予防 (16歳未満への適応拡大)	2013年3月	
19.1	テルモ	アセトアミノフェン	アセリオ静注	1. 軽度から中等度の疼痛、2. 中等度から重度の疼痛(オピオイドと併用)、3. 解熱。 ただし、疼痛または高熱に迅速に対応する必要がある場合、および／または他の投与経路が適切でない場合等、静脈内投与経路による投与が臨床上に適切な場合に限る。	2013年6月 (新生児の用法用量の追加については検討中)	
229	アッヴィ	パリビズマブ(遺伝子組換え)	シナジス筋注用	下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RSウイルス感染流行初期において ・在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・在胎期間29週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児 (下線部追加)	2013年8月	
124	MSD	ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン注	最大投与量の変更	2013年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
12.2	日本メジフィジックス	イオフルパン(123I)	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィー ・レビー小体型認知症	2010年9月	
277	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	卵巣癌	2013年11月	
114	アルフレッサ ファーマ	クロミプラミン	アナフラニール錠	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作	2013年11月	○
148	協和発酵キリン	シナカルセト塩酸塩	レグバラ錠	下記疾患における高カルシウム血症 ・ 副甲状腺癌 ・ 副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	2014年2月	
239	塩野義製薬	バンコマイシン	塩酸バンコマイシン点滴静注用	＜適応菌種＞メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性腸球菌 ＜適応症＞グラム陽性球菌による血流感染(中心静脈カテーテル感染を含む)、好中球減少時の発熱、ペニシリンアレルギーの代替薬	2014年5月	○
329	グラクソ・スミスクライン	ラモトリギン	ラミクタール錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単剤療法、成人における強直間代発作に対する単剤療法 小児における定型欠伸に対する単剤療法	成人:2014年8月 小児:2015年9月	
308	大日本住友製薬	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠	＜効能・効果＞2型糖尿病の小児適応の追加 ＜用法・用量＞10歳以上の小児には1日500mgより開始し、維持量は通常1日500m～1500mg、1日最高投与量は2,000mgまでとする	2014年8月	
228	グラクソ・スミスクライン	バラシクロビル	バルトレックス錠、バルトレックス顆粒	単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の小児適応	2014年11月	
314.2	ガルデルマ	メトロニダゾール	ロゼックスゲル	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減	2014年12月	
251	富山化学工業	ピペラシリンナトリウム	ペントシリン注射用、ペントシリン静注用	最大4gを6時間ごとに1日4回投与の用法・用量変更	2015年3月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
78	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルブラット点滴静注液	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2015年3月	○
186	塩野義製薬	デュロキセチン	サインバルタカプセル	線維筋痛症に伴う疼痛	2015年5月	
8	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	斜視	2015年6月	
168	大鵬薬品工業	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤	ゾシン静注用	発熱性好中球減少症	2015年6月	
250.2	サノフィ	ヒドロキシクロロキン	プラケニル錠	皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス	2015年7月	
353	第一三共	レボフロキサシン	クラビット錠、クラビット細粒	多剤耐性結核	2015年8月	
57	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	ベーチェット病の特殊型(腸管型、神経型、血管型)	2015年8月	
151	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症(複雑性膀胱炎、腎盂腎炎)及び嚢胞性線維症	2015年9月	
152	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	最大投与量の変更	2015年9月	
328 a	ノバルティス ファーマ	ラパチニブ	タイケルブ錠	乳癌に対するホルモン剤併用療法(トラスツズマブ併用療法は開発方針について検討中)	2015年11月	
213	日本化薬	ノギテカン	ハイカムチン	進行・再発子宮頸癌	2015年11月	
56	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病	2015年12月	
336	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植	2016年2月	
332	ヤンセン ファーマ	リスペリドン	リスパダール錠、OD錠、細粒、内用液	自閉症障害における易刺激性	2016年2月	
243	サノフィ	ピガバトリン	サブリル散分包	点頭てんかん	2016年3月	
260	アストラゼネカ(ゼリア新薬工業が承認取得)	ブデソニド	ゼンタコートカプセル	経口剤の剤形追加、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病	2016年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
283 b	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシシ静注用	慢性リンパ性白血病	2016年8月	
75	大原薬品工業	クリサントスパーゼ	アーウィナーゼ筋注用	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫 ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。	2016年12月	
262	アステラス製薬	クエチアピンフマル酸塩	ビプレッソ徐放錠	双極性障害におけるうつ症状の改善	2017年7月	
355	ファイザー	ロラゼパム	ロラピタ静注 2mg	静注剤の剤形追加、てんかん重積状態	2018年9月	
80	塩野義製薬	オキシコドン塩酸塩	オキシコンチンTR錠、オキノーム散	中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛	2020年10月	

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
274.1	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	<u>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に使用する場合</u> <u>成人</u> 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>小児</u> 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年5月	○
362	協和発酵キリン	アルテプラーゼ(遺伝子組換え)	アクチバシン注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)	2012年12月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
362	田辺三菱製薬	アルテプラゼ(遺伝子組換え)	グルトパ注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)	2012年12月	○
268	アッヴィ	フルボキサミンマレイン酸塩	ルボックス錠	小児における強迫性障害	2017年7月	
268	Meiji Seikaファルマ	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール錠	小児における強迫性障害	2017年7月	

<第4回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの（0件）

＜第1回開発要請分(0件)＞

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(0件)＞

a-2. 治験計画届提出済みのもの(3件)

＜第1回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
173	サノフィ	チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン	Typhim Vi	腸チフスの感染予防	承認申請準備中

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	特記事項
1	ダイドーファーマ	Amifampridine (INN)	販売名未定	Lambert-Eaton筋無力症候群による筋力低下の改善	
※	協和キリン 日本セルヴィエ	ペグアスパラガーゼ	オンキヤスパー点滴静注 用 3750 単位	急性リンパ性白血病	

※本品目は、未承認薬検討会議以前のスキームにおいて医療上の必要性が高いとされた品目であるが、第34回検討会議の議論を踏まえ開発要請をおこなったもの。

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

＜第1回開発要請分(0件)＞

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(0件)＞

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

g. その他(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(6件)

＜第1回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
189	ヤンセンファーマ	ドキソルビシン塩酸塩リボソーム注射剤	ドキシル	多発性骨髄腫	第19回 (平成26年4月22日)	開発企業は国内第I相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
293 b	アクテリオンファーマ シューティカルズジャパン	ミグルスタット	Zavesca	ゴーシェ病 I 型	第23回 (平成27年4月22日)	要望者から、当該疾患領域の治療薬について、昨今の開発状況等を踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。
176	セルジーン	デキサメタゾン	レナデックス錠 4mg	抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	第29回 (平成28年11月16日)	要望者から、他企業より同一有効成分含有医薬品が開発されたことを踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。

＜第2回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
178	ヤンセンファーマ	デシタビン	DACOGEN	骨髄異形成症候群	第12回 (平成24年7月30日)	開発企業は国内第I/II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
283 c	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシン静注用	多発性骨髄腫	第19回 (平成26年4月22日)	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
35	大鵬薬品工業	パクリタキセル注射剤(アルブミン懸濁型)	アブラキサン点滴静注用	乳癌に対する4週間1サイクル投与(3週間隔週投与、1週間休薬)の用法・用量の追加	第32回 (平成29年8月23日)	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果を踏まえ、要望者から要望の取り下げる届出があり、要望の取り下げが了承された。

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(0件)＞

資料 5-4

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)(令和4年5月16日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	64	11	5	3	2	0	85
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0
公知申請予定	5	2	0	0	0	1	8
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	1	0	0	0	1	2
合計	69	14	5	3	2	2	95

開発要請取り下げ	5	0	0	0	0	0	5
----------	---	---	---	---	---	---	---

2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
承認済み	64	11	5	3	2	0	85
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0	0

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
5	2	0	0	0	1	8

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	1	0	0	0	1	2

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
5	0	0	0	0	0	5

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(85件)

<第1回開発要請分(64件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-109	ファイザー	スニチニブリンゴ酸塩	スーテントカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2012年8月	
II-10	協和発酵キリン	L-アスパラギナーゼ	ロイナーゼ注用	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)悪性リンパ腫 (筋肉内投与)通常、1日1回体表面積1m2あたり10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m2あたり25000K.U.を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者の状態により適宜減する。 (下線部追加)	2013年2月	○
II-77	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	再発・難治性悪性リンパ腫	2013年2月	○
II-150	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)	2013年2月	○
II-37	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-37	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-58	ノバルティスファーマ (グラクソ・スミスクラインより承継)	オフアツムマブ(遺伝子組換え)	アーゼラ点滴静注液	再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病	2013年3月	
II-96	ノバルティスファーマ	シクロスポリン	ネオオーラルカプセル、 ネオオーラル内用液	ベーチェット病(眼症状のある場合)、及びその他の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る) (下線部追加)	2013年3月	○
II-98	塩野義製薬	シクロホスファミド水和物	注射用エンドキサン	褐色細胞腫	2013年3月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-116	協和発酵キリン	ダカルバジン	ダカルバジン注用	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-176	ブリストル・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	本態性血小板血症	2013年3月	○
II-177	ブリストル・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	真性多血症	2013年3月	○
II-186	日本化薬	ピンクリスチン硫酸塩	オンコビン注射用	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-273	東亜薬品工業	硫酸マグネシウム	静注用マグネゾール、 マグセント注	重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療	2013年3月	○
II-51	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ (活性型)(遺伝子組換え)	ノボセブンHI静注用	<効能・効果> 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制 <用法・用量> 軽度から中等度の出血に対して、270 μ g/kgを単回投与する。	2013年5月	○
II-21	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン注	電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止	2013年5月	
II-210	中外製薬	ペバシズマブ	アバスチン	悪性神経膠腫	2013年6月	
II-262	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	ウェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	2013年6月	○
II-263	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人)	2013年6月	○
II-264	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児)	2013年6月	○
II-141	中外製薬	トラズツマブ(遺伝子組み換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加	2013年6月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-148	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	小児悪性固形腫瘍	2013年6月	○
II-195	塩野義製薬	プレドニゾロン	プレドニン錠	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2013年9月	○
II-172	CSL ベーリング	人血液凝固第XIII因子	フィブロガミンP静注用	後天性血液凝固第XIII因子欠乏症による出血傾向	2013年9月	○
II-253	ゲルベ・ジャパン	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	リピオドール	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療	2013年9月	○
II-242	ヤンセンファーマ	メチルフェニデート塩酸塩	コンサータ錠	成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)	2013年12月	
II-36	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	肺癌	2013年12月	
II-36	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	肺癌	2013年12月	
II-55	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注	肺癌	2013年12月	
II-194	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注	肺癌	2013年12月	
II-281	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン	肺癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	2013年12月	
II-196	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	
II-196	武田バイオ開発センター (武田薬品工業が承認取得)	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	
II-197	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	
II-197	武田バイオ開発センター (武田薬品工業が承認取得)	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-44	久光製薬	エストラジオール	エストラーナテープ	性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療 (低用量製剤の追加についても承認済)	2014年2月	○
II-279	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	過多月経	2014年6月	○
II-277	ノバルティスファーマ	レボドパ/カルビドパ/エンタカポン(配合剤)	スタレボ配合錠L	パーキンソン病(レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動(wearing-off)が認められる場合)	2014年7月	
II-62	サノフィ	カバジタキセル	ジェブタナ点滴静注	前立腺癌	2014年7月	
II-78	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-79	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-80	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-81	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-82	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-83	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-84	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-85	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	脾臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-86	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-124	協和発酵キリン	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)	ネスブ注射液	骨髄異形成症候群に伴う貧血	2014年12月	
II-276	ユーシービー・ジャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単独療法	2015年2月	
II-268	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	CD20陽性の低悪性度又は濾胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に関する維持療法の用法・用量の追加(下記) 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。	2015年5月	
II-32	ブリストル・マイヤーズ	イピリムマブ	ヤーボイ点滴静注液	悪性黒色腫	2015年7月	
II-220	アクテリオンファーマシューティカルズ・ジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防	2015年8月	
II-30	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(小児)	2015年8月	
II-31	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(成人)	2015年8月	
II-219	アクテリオンファーマシューティカルズ・ジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	小児の肺動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラス3及び4に限る)	2015年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-189	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア(成人)	2016年3月	
II-190	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア(小児)	2016年3月	
II-254	ユーシービージャパン	ラコサミド	ビムパット	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法	2016年7月	
II-283	ヤンセンファーマ	レミフェンタニル塩酸塩	アルチバ静注用	全身麻酔の維持における鎮痛(小児)	2016年8月	
II-25	大塚製薬	アリピプラゾール	エビリファイ錠	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性	2016年9月	
II-200	CSL ベーリング	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	ケイセントラ静注用	ビタミンK拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制	2017年3月	
II-20	ブリストル・マイヤーズ スクイブ	アバタセプト	オレンシア点滴静注用	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)	2018年2月	
II-266	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキシサン点滴静注 100mg リツキシサン点滴静注 500mg	CD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白血病	2019年3月	

＜第2回開発要請分(11件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-107	MeijiSeikaファルマ	ストレプトマイシン	ストレプトマイシン	＜適応菌種＞ 本剤に感性的マイコバクテリウム属 ＜適応症＞ マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2014年2月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-73	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシンS注射液	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎	2014年2月	○
II-163	ノバルティスファーマ	パミドロン酸二ナトリウム	アレディア点滴静注	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 2. 乳癌の溶骨性骨転移(化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること) 3. 骨形成不全症 (下線部の追加)	2014年5月	○
II-88	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患	2014年8月	○
II-203	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル	<効能・効果> 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 <当該効能・効果に関連する使用上の注意> ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄による低酸素発作を起こす患者に投与すること。	2014年11月	○
II-278	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	月経困難症	2014年11月	○
II-178	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	高用量の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-179	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	小児の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-231	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル	ループス腎炎	2016年5月	○
II-168	田辺三菱	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防	2018年8月	○
II-69	武田テバ薬品株式会社	カンデサルタン シレキセチル	ブロプレス錠	小児高血圧症	2019年5月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
------	-----	-----	-----	------	-----------	------

＜第3回開発要請分(5件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-290	MSD	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	ヘプタバックス-Ⅱ	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果) 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、 <u>生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。</u> (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)	2014年3月	○
II-290	化学及血清療法研究所	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	ビームゲン	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果) 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、 <u>生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。</u> (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)	2014年3月	○
II-87	日本製薬	抗HBs人免疫グロブリン	乾燥HBグロブリン筋注用「ニチャク」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。 <u>なお、生後12時間以内が望ましい。</u> また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○
II-87	日本血液製剤機構	抗HBs人免疫グロブリン	ヘブスブリン筋注用 抗HBs人免疫グロブリン筋注「日赤」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。 <u>なお、生後12時間以内が望ましい。</u> また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-87	化学及血清療法研究所	抗HBs人免疫グロブリン	ヘパトセーラ	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○

＜第4回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-270	アストラゼネカ	リドカイン塩酸塩	キシロカイン注ポリアンブ	上肢手術における局所(区域)静脈内麻酔	2015年12月	○
II-22	日医工	アミトリプチリン塩酸塩	トリプタノール錠	末梢神経障害性疼痛	2016年2月	○
II-110	サノフィ	スピラマイシン	スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」	先天性トキソプラズマ症の発症抑制	2018年7月	

＜第5回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-215	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ、同 240 万単位シリンジ	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(成人)	2021年9月	
II-216	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ、同 240 万単位シリンジ	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(小児)	2021年9月	

＜第6回開発要請分(0件)＞

a-1. 承認申請済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(8件)

<第1回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-17	第一三共	アドレナリン	ボスミン注	・0.01%注射液の剤型追加 ・心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	肺結核及びその他の結核症(小児に関する要望)	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第2回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-72	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-223	ファイザー	ホリナートカルシウム	ロイコボリン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(0件)＞

＜第5回開発要請分(0件)＞

＜第6回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-5	PDRファーマ	3-ヨードベンジル グアニジン (¹³¹ I)	ライアットMIBG- I131静注	MIBG集積陽性の神経芽腫	2022年10月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

g. その他(2件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-183	グラクソ・スミスクライン	ピリメタミン	Daraprim	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	—	平成29年8月、海外で治験届を提出

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-7	PDRファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I)	ライアットMIBG-I131 静注	甲状腺髄様癌	—	開発計画検討中

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(5件)

<第1回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
II-274	グラクソ・スミスクライン	レチガビン	未定	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する併用療法	第21回 (平成26年10月10日)	開発企業が第Ⅰ相試験に着手したが、海外の副作用の発生状況等により試験が中止されたこと、海外で厳しい使用制限がかけられたこと等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-91	フレゼニウスカービー ジャパン	魚油由来ω3系静注用脂肪製剤	オメガベン	腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善	第26回 (平成28年2月3日)	海外において腸管不全の適応に対する承認はなく、ガイドラインの記載もないため、第Ⅱ回要望における検討会議の検討対象外であったことから、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-67	KMバイオロジクス	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療	第36回 (平成30年10月17日)	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-67	CSL パーリング	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療	第36回 (平成30年10月17日)	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-127	ニプロESファーマ	チオペンタールナトリウム	ラボナール注射用	頭蓋内圧亢進症	第37回 (平成31年2月7日)	要望者において、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえた検討が行われた結果、要望者より開発要望が取り下げられた

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

資料 5-5

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)(令和4年5月16日時点)

(単位:件)

	第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	32	3	1	0	0	36
承認申請済み	1	0	0	1	0	2
治験計画届提出済み	1	0	2	0	0	3
公知申請予定	3	0	0	0	0	3
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	1	1
合計	37	3	3	1	1	45

開発要請取り下げ	7	0	0	0	0	7
----------	---	---	---	---	---	---

開発要請時期:2014年8月(第1回)、2014年11月(第2回)、2015年5月(第3回)、2015年8月(第4回)、2015年11月(第5回)、2016年2月(第6回)、2016年6月(第7回)、2016年8月(第8回)、2016年11月(第9回)、2017年3月(第10回)、2017年8月(第11回)、2018年3月(第12回)、2018年8月(第13回)、2022年1月(第14回)

(単位:件)

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	32	3	1	0	0	36
承認申請済み	1	0	0	1	0	2
治験計画届提出済み	1	0	2	0	0	3

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
3	0	0	0	0	3

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0

g. その他

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	1	1

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
7	0	0	0	0	7

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(36件)

<第1回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-13	ノバルティス ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア(成人)	2016年12月	
Ⅲ-①-14	ノバルティス ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア(小児)	2016年12月	
Ⅲ-①-11	武田薬品工業	テデュグルチド(遺伝子組換え)	レベスティブ皮下注用3.8mg	短腸症候群	2021年6月	

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-44	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	胃癌に対する1週間間隔投与の用法・用量の追加	2015年9月	○

<第3回開発要請分(7件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-34	高田製薬	コルヒチン	コルヒチン錠「タカタ」	家族性地中海熱	2016年9月	○
Ⅲ-①-54	田辺三菱製薬	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制(成人)	2016年8月	○
Ⅲ-①-21	中外製薬	オセルタミビルリン酸塩	タミフルドライシロップ	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症(新生児、乳児)	2017年3月	○
Ⅲ-①-69	EAファーマ	ポリエチレングリコール	モビコール配合内用剤	慢性便秘症	2018年9月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-18	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁	2019年12月	
Ⅲ-①-19	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	2019年12月	
Ⅲ-①-41	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)における低ナトリウム血症の改善	2020年6月	

＜第4回開発要請分(6件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-26	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	直腸癌における補助化学療法	2016年8月	○
Ⅲ-①-61	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	【用法・用量】他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人にはA法又はB法、小児にはC法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。 成人 A法:ブスルファンとして1回 0.8mg/kgを2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。 B法:ブスルファンとして1回 3.2 mg/kgを3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1回、4日間投与する。 C法:ブスルファンとして以下の体重別の投与量を2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。 実体重 本剤投与量 [mg/kg] 9kg未満 1.0 9kg以上16kg未満 1.2 16kg以上23kg以下 1.1 23kg超34kg以下 0.95 34kg超 0.8	2018年9月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-76.1 Ⅲ-①-76.2	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	未治療のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫治療に用いる場合の希釈調製濃度を海外の希釈調製濃度と統一し(用法・用量の変更)、90分間点滴静注に関する用法・用量に関連する使用上の注意を追加。	2020年12月	
Ⅲ-①-42	丸石製薬	ニトロブルシドナトリウム水和物	ニトロプロ持続静注液6mg ニトロプロ持続静注液30mg	急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)	2021年8月	○
Ⅲ-①-43	丸石製薬	ニトロブルシドナトリウム水和物	ニトロプロ持続静注液6mg ニトロプロ持続静注液30mg	高血圧性緊急症	2021年8月	○
Ⅲ-①-60	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	小児の用法用量に関して1日1回投与の追加	2021年8月	○

＜第6回開発要請分(8件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-13	CSL ベーリング	乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター	ベリナートP静注用500	侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	2017年3月	○
Ⅲ-①-74	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	慢性特発性血小板減少性紫斑病	2017年6月	○
Ⅲ-③-24	第一三共	アセチルコリン塩化物	オビソート注射用	冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対し、診断を確定するために施行する冠攣縮薬物誘発負荷試験時の冠動脈内投与	2017年8月	○
Ⅲ-①-22.1 Ⅲ-①-22.2	日本イーライリリー	オランザピン	ジブレキサ錠、ジブレキサ細粒、ジブレキサザイデリス錠	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2017年12月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-25	共和薬品工業株式会社	ドブタミン塩酸塩	ドブトレックス注射液 ドブトレックスキット点滴静注用	当該薬剤を投与することにより、心臓の交感神経を刺激し、心筋収縮力を高め、潜在的な循環動態異常を顕在化させる	2018年9月	○
Ⅲ-③-10	アスペンジャパン	アザチオプリン	イムラン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-③-10	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-④-3	武田薬品工業	ミダゾラム	ブコラム口腔用液 2.5mg/5mg/7.5mg/10mg	(効能・効果) てんかん重積状態 (用法・用量) ミダゾラムとして、生後3ヵ月以上1歳未満には2.5 mg(生後6ヵ月以下は医療機関内での投与に限定)、1歳以上5歳未満には5 mg、5歳以上10歳未満には7.5 mg、10歳以上18歳未満には10 mgを口腔内(歯茎と頬の間)に緩徐に注入する。なお、必要に応じて、1回投与量を半量に分割して口腔内の左右に注入することもできる。	2020年9月	-

＜第7回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-1.1 Ⅲ-③-1.2	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用	原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫	2018年3月	○
Ⅲ-③-11 Ⅲ-③-26	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	血管及び組織の血流評価	2018年7月	○
Ⅲ-①-80	あすか製薬	レボチロキシシンナトリウム	チラーゼンS静注液200 μ g	粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症	2020年1月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
------	-----	-----	-----	------	------	------

＜第8回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-④-4	ギリアド・サイエンシズ	ソホスブビル	ソバルディ錠	次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 1.セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 2.セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	

＜第9回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-④-19	日本メジフィジックス	フルデオキシグルコース(18F)	FDGスキャン注	大型血管炎の診断における炎症部位の可視化	2018年2月	○
Ⅲ-①-72 Ⅲ-①-72.2 Ⅲ-①-72.3	帝人ファーマ	ランレオチド酢酸塩	ソマチュリン皮下注	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	2020年12月	-

＜第10回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-54 Ⅲ-④-22	MSD	テモゾロミド	テモダールカプセル テモダール点滴静注用	再発・難治性ユーイング肉腫	2019年2月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
------	-----	-----	-----	------	------	------

＜第11回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-7	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mg エルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mg	小腸癌	2018年9月	○
Ⅲ-③-8	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注1000mg	小腸癌	2018年9月	○
Ⅲ-④-1	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン点滴静注用25 mg アイソボリン点滴静注用100 mg	小腸癌	2018年9月	○

＜第12回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-12	ファイザー	メトレキサート	リウマトレックスカプセル2mg	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	2019年3月	○

＜第13回開発要請分(0件)＞

＜第14回開発要請分(0件)＞

a-1. 承認申請済みのもの(2件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅲ-④-20	中外製薬	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	アバスチン点滴静注用	卵巣癌(1回10mg/kg(体重)を2週間間隔で投与する用法用量の追加)	○

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

＜第13回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅲ-③-19	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	○

＜第14回開発要請分(0件)＞

a-2. 治験計画届提出済みのもの(3件)

＜第1回開発要請分(0件)＞

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(0件)＞

＜第5回開発要請分(0件)＞

＜第6回開発要請分(0件)＞

＜第7回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-④-21	武田薬品工業	recombinant human parathyroid hormone	未定	副甲状腺機能低下症	

＜第8回開発要請分(0件)＞

＜第9回開発要請分(0件)＞

＜第10回開発要請分(0件)＞

＜第11回開発要請分(0件)＞

＜第12回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-②-6,7	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療	承認申請準備中
Ⅲ-②-8,9	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	承認申請準備中

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-②-2	日本新薬	三酸化二ヒ素	トリセノックス注	未治療の急性前骨髄球性白血病	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅲ-③-23	日本歯科薬品	メピバカイン塩酸塩	スキヤンドネストカートリッジ3%	歯科領域における伝達麻酔	2022年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-①-78	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	既存治療で効果不十分なループス腎炎	2023年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

g. その他(1件)

<第1回開発要請分(0件)>
<第2回開発要請分(0件)>
<第3回開発要請分(0件)>
<第4回開発要請分(0件)>
<第5回開発要請分(0件)>
<第6回開発要請分(0件)>
<第7回開発要請分(0件)>
<第8回開発要請分(0件)>
<第9回開発要請分(0件)>
<第10回開発要請分(0件)>
<第11回開発要請分(0件)>
<第12回開発要請分(0件)>
<第13回開発要請分(0件)>
<第14回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-②-1	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ	未定	クリオピリン関連周期性症候 群	開発計画検討中

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(7件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-①-3	アッヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(成人)	第25回 (平成27年10月14日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-4	アッヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(小児)	第25回 (平成27年10月14日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-3	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(成人)	第27回 (平成28年5月18日)	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-4	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(小児)	第27回 (平成28年5月18日)	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-12	デンツプライシロナ	アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩	未定	歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔	第32回 (平成29年8月23日)	本邦における当該製品の他社における開発状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。

<第4回開発要請分(0件)>

＜第5回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-②-10	セルジーン	レナリドミド水和物	レブラミドカプセル	再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫	第39回 (令和元年8月26日)	当該疾患に関する現在の治療環境等を考慮して改めて検討を行った結果、要望者より、開発要望が取り下げられた。

＜第6回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-②-3.1 Ⅲ-②-3.2	ムンディファーマ	Cytarabine liposomal	DepoCyt	悪性リンパ腫に伴う髄膜播種	第29回 (平成28年11月16日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。

＜第7回開発要請分(0件)＞

＜第8回開発要請分(0件)＞

＜第9回開発要請分(0件)＞

＜第10回開発要請分(0件)＞

＜第11回開発要請分(0件)＞

＜第12回開発要請分(0件)＞

＜第13回開発要請分(0件)＞

＜第14回開発要請分(0件)＞

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)(令和4年5月16日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1～5回開発要請分 (2016～2017年度分)	第6～8回開発要請分 (2018年度分)	第9～11回開発要請分 (2019年度分)	第12～14回開発要請分 (2020年度分)	第15～20回開発要請分 (2021年4～10月分)	第21回開発要請分 (2022年1月)	第22回開発要請分 (2022年3月)	計
承認済み	5	3	2	3	0	0	0	13
承認申請済み	1	5	1	0	21	0	0	28
治験計画届提出済み	1	1	4	0	0	2	0	8
公知申請予定	3	0	4	8	6	0	0	21
その他	0	0	0	1	1	0	1	3
合計	10	9	11	12	28	2	1	73
開発要請取り下げ	0	0	0	0	0	0	0	0

a-0. 承認済みのもの(13件)

<第1回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-18	MSD	リバビリン	レベトールカプセル	ソホスブビルとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 (2)セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	
IV-18	中外製薬	リバビリン	コペガス錠	ソホスブビルとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 (2)セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IVS-2 IVS-7	大正製薬	タウリン	タウリン散98%「大正」	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制 ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制	2019年2月	
IV-19	日本新薬	Defibrotide	デファイテリオ	肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症)	2019年6月	

<第4回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-1	クリニジェン	ホスカルネットナトリウム水和物	点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL	造血幹細胞移植後ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎	2019年3月	○

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-46	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg、同500mg	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	2020年2月	○

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-66	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用 60mg	悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療	2020年3月	○
IVS-15	ノバルティスファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチン皮下注用50 μ g, 同100 μ g	ジアゾキンド不応性先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善	2020年8月	○

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-51 IV-52	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル250 セルセプト懸濁用散31.8%	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制	2021年6月	○

<第11回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-59a	日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT静注用1g「JB」	産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	2022年3月	○

<第12回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-57	太陽ファルマ	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル注1mg カイトリル注3mg カイトリル点滴静注バッグ 3mg/50mL カイトリル点滴静注バッグ 3mg/100mL	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)	2022年2月	○

<第13回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-73	丸石製薬	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)(小児)	2022年2月	○
IV-89	丸石製薬	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)(成人)	2022年2月	○

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの(28件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-12	マルホ	メトロニダゾール	ロゼックスゲル0.75%	酒さの炎症性皮疹(丘疹・膿疱)及び紅斑	

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-48	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	○
IV-50	中外製薬	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 μ g, 同注100 μ g, 同注250 μ g	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	○
IV-50	協和キリン	フィルグラスチム(遺伝子組換え)	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	○
IV-53	中外製薬	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 μ g, 同注100 μ g, 同注250 μ g	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	○
IV-53	協和キリン	フィルグラスチム(遺伝子組換え)	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	○

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-30	協和キリン	マイトマイシンC	マイトマイシン注用2 mg マイトマイシン注用10 mg	【効能・効果】緑内障、高眼圧症に対する緑内障手術時に使用し、術後合併症である線維芽細胞の増殖を抑制することで、眼圧下降効果を高めて眼圧再上昇による手術不成功を予防し、手術の成功率を改善する。 【用法・用量】線維柱帯切除術(濾過手術)、緑内障治療用インプラントを用いたチューブシャント手術施行時に、各患者に注射用粉末2 mg 1本を蒸留水で上限を0.5 mg/mL(0.05%)とする濃度に希釈し、手術用マイクロスポンジに浸潤させて術野の強膜・結膜などの組織上に数分間接触させ用いる。	○

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(14件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-123	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	○
IV-123	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	○
IV-123	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ注射用5千単位、 同1万単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	○
IV-124	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	○
IV-124	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	○
IV-124	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ注射用5千単位、 同1万単位	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	○
IV-125	あすか製薬	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注用75単位「あすか」 HMG注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-125	フェリング・ファーマ	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注射用75IU「フェリング」、 HMG注射用150IU「フェリン	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-125	富士製薬工業	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注射用75単位「F」 HMG注射用150単位「F」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-126	あすか製薬	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	uFSH注用75単位「あすか」 uFSH注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-126	富士製薬工業	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	フォリルモンP注75 フォリルモンP注150	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-128	ファイザー	ナファレリン酢酸塩水和物	ナサニール点鼻液0.2%	生殖補助医療における早発排卵の防止	○
IV-129	クリニジェン	ブセレリン酢酸塩	スプレキュア点鼻液0.15%	生殖補助医療における早発排卵の防止	○

IV-134	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマール錠2.5mg	多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発	○
--------	------------	--------	-------------	-------------------	---

<第20回開発要請分(7件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-127	日本化薬	セトロレリクス酢酸塩	セトロタイド注射用0.25mg	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止	○
IV-130	富士製薬工業	クロミフェンクエン酸塩	クロミッド錠50mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-131	マイランEPD	ジドロゲステロン	デュファストン錠5mg	生殖補助医療における黄体補充	○
IV-132	住友ファーマ	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg ／メトグルコ錠500mg	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	○
IV-133	住友ファーマ	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg ／メトグルコ錠500mg	多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	○
IV-135	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマール錠2.5mg	原因不明不妊における排卵誘発	○
IV-136	ファイザー	カベルゴリン	カバサル錠0.25mg	生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制	○

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(8件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-27	藤本製薬	ケノデオキシコール酸	未定	脳腱黄色腫症	

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-29	ファイザー	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン	未定	効能・効果:中等症以上の再生不良性貧血 用法・用量:通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン抗体として40 mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。	承認申請準備中

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

＜第10回開発要請分(4件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-44	ファイザー	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェノトロピンゴークイツク注用12mg, 同5.3mg, ジェノトロピンTC注用12mg, 同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善(成人)	
IV-45	ファイザー	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェノトロピンゴークイツク注用12mg, 同5.3mg, ジェノトロピンTC注用12mg, 同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善(小児)	
IV-60	ファイザー	ダニ媒介脳炎ウイルスワクチン(一般名未定)	未定	ダニ媒介脳炎の予防(成人)	
IV-61	ファイザー	ダニ媒介脳炎ウイルスワクチン(一般名未定)	未定	ダニ媒介脳炎の予防(小児)	

＜第11回開発要請分(0件)＞

＜第12回開発要請分(0件)＞

＜第13回開発要請分(0件)＞

＜第14回開発要請分(0件)＞

＜第15回開発要請分(0件)＞

＜第16回開発要請分(0件)＞

＜第17回開発要請分(0件)＞

＜第18回開発要請分(0件)＞

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-80	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ	未定	成人スチル病	
IV-81	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ	未定	全身型若年性特発性関節炎	

<第22回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(21件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-25	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	膵神経内分泌腫瘍	2023年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-26	MSD	テモゾロミド	テモダールカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2022年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IVS-8	中外製薬	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	脳放射線壊死に起因する脳浮腫	2023年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-67	サノフィ	ドセタキセル水和物	タキソテール点滴 静注用80mg タキソテール点滴 静注用20mg ワンタキソテール 点滴静注 20mg/1mL ワンタキソテール 点滴静注 80mg/4mL	進行悪性軟部肉腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-68	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射 用200mg、同注射 用1g	進行悪性軟部肉腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-59b	日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT静 注用1g「JB」	心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	2023年12月	学会で本剤の適正使用に関する調査を準備中	—
IV-71	富士製薬工業	トレチノイン	ベサノイドカプセル 10mg	急性前骨髄球性白血病	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第12回開発要請分(0件)>

＜第13回開発要請分(7件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-63	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2022年7月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-64	協和キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注1000mg	【効能・効果】治癒切除不能な進行・再発の胃癌 【用法・用量】レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 レボホリナートとして1回200 mg/m ² (体表面積)を2時間かけて点滴静注する。レボホリナートの点滴静注終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m ² (体表面積)を静注、さらにフルオロウラシルとして2400～3000 mg/m ² (体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-65	ファイザー	レボホリナートカルシウム水和物	アイソボリン点滴静注用25mg、アイソボリン点滴静注用100mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-77	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用40mg、同125mg、同500mg、同1000mg	川崎病の急性期(静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例)	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-84	ノバルティスファーマ	エルトロンボパゴオラミン	レボレード錠12.5 mg、レボレード錠25 mg	慢性特発性血小板減少性紫斑病(小児)	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-85	協和キリン	ロミプロスチム(遺伝子組換え)	ロミプレート皮下注250 μg調製用	【効能・効果】慢性特発性血小板減少性紫斑病(小児に関する要望) 【用法・用量】ロミプロスチム(遺伝子組換え)として、初回投与量1 μg/kgを皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10 μg/kgとする。	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-87	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第14回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-82	第一三共	インドシアニン グリン	ジアグノグリーン注 射用25mg	肝外胆管(肝門部領域胆管と遠位胆管)の描 出	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第15回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-43	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒 20%・同50% カロナール錠200・ 同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 関節リウマチ	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-55	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒 20%・同50% カロナール錠200・ 同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 術後疼痛	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-62	日本メダック	ロムスチン (CCNU)	未定	脳腫瘍	2023年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第16回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-39	住友ファーマ	チオテパ	リサイオ点滴静注 液100 mg	中枢神経系原発リンパ腫	2023年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-69	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル25、 サレドカプセル50、 サレドカプセル100	未治療多発性骨髄腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第17回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-74	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケブラ点滴静注500 mg	てんかん重積状態	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

g. その他(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-2	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	治験準備中

<第14回開発要請分(0件)>

＜第15回開発要請分(0件)＞

＜第16回開発要請分(0件)＞

＜第17回開発要請分(0件)＞

＜第18回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-5	丸石製薬	ミダゾラム	未定	麻酔前投薬	治験準備中

＜第19回開発要請分(0件)＞

＜第20回開発要請分(0件)＞

＜第21回開発要請分(0件)＞

＜第22回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IVS-18	サンファーマ	イソトレチノイン (isotretinoin, 13-cis-retinoic acid)	未定	高リスク神経芽腫の維持療法	治験準備中

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて
開発企業の募集を行った医薬品のリスト(令和4年5月16日時点)

- 下表の医薬品については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いという評価を得て、開発企業の募集を行った医薬品のリストです。
- 開発企業の募集又は開発要請の取扱いについては、「開発要請先企業の指定の考え方について」(参考資料4-2)に基づいて決定しています。

<第Ⅰ回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	シミックホールディングス(株)	承認済
2	デクスラゾキサン	アントラサイクリン系薬剤静脈内投与による血管外漏出	キッセイ薬品工業(株)	承認済
3	ベタイン	ホモシスチン尿症	(株)レクメド	承認済
4	メトロニダゾール	静注剤の剤形追加、嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢	ファイザー(株)	承認済
5	ホメピゾール	エチレングリコール中毒、及びメタノール中毒の治療	武田薬品工業(株)	承認済
6	ニチシノン	チロシン血症Ⅰ型	アステラス製薬(株)	承認済
7	メチレンブルー	薬剤性のメヘモグロビン血症	第一三共(株)	承認済
8	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム塩	注射剤の剤形追加 <適応菌種> 多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌 <適応症> 多剤耐性グラム陰性菌による各種感染症	グラクソ・スミスクライン(株)	承認済
9	プロゲステロン	経腔剤の剤形追加、体外受精-胚移植(IVF-ET)の際の黄体補充	富士製薬工業(株)	承認済
10	亜セレン酸ナトリウム	セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善	藤本製薬(株)	承認済
11	ハイドロモルフォン塩酸塩	癌性疼痛の軽減	第一三共プロファーマ(株)	承認済
12	カルグルミック酸	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	(株)ポーラファルマ	承認済
13	プロゲステロン	経口剤の剤形追加、子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法(HRT)の補助	富士製薬工業(株)	承認済
14	モルヒネ塩酸塩水和物	中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛及び難治性慢性疼痛に対する鎮痛における体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与	武田薬品工業(株) 日本メトロニック(株) ※	承認済
15	アルデスロイキン	悪性黒色腫	あり(企業名未公表)	未公表
16	安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤	尿素サイクル異常症患者における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下	武田薬品工業(株)	未公表
17	リロナセプト	12歳以上のクリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome、CAPS)の中の、家族性寒冷蕁麻疹症(familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS)およびMuckle-Wells 症候群(MWS)における炎症症状の軽減	あり(企業名未公表)	未公表
18	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム塩	吸入用製剤の剤形追加、腭嚢胞線維症の気道感染症	あり(企業名未公表)	未公表
19	ナフシリン	ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	あり(企業名未公表)	未公表

※令和2年2月12日開催の第40回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、日本メトロニック社にて医療機器開発として進めることについて了承が得られ、日本メトロニック社により申請され、承認済み。

＜第Ⅱ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(成人)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
2	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(小児)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
3	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(成人)	(株)三和化学研究所	承認済
4	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(小児)	参天製薬(株)	承認済
5	メチロシン	褐色細胞腫	小野薬品工業(株)	承認済
6	カルグルミック酸	イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症における高アンモニア血症の改善	(株)ポーラファルマ	承認済
7	スルファジアジン	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	ノバルティスファーマ(株)	開発計画 検討中
8	ジメチルスルホキシド	間質性膀胱炎	杏林製薬(株)	承認済
9	ペガデマーズ	アデノシン・デアミナーゼ(ADA)欠損症に対する酵素補充療法	帝人ファーマ(株)	承認済
10	イブプロフェン リジン塩	早産児動脈管開存症	千寿製薬(株)	承認済
11	3-ヨードベンジルグアニジン(¹³¹ I)	褐色細胞腫	富士フイルム富山化学(株)	承認済
12 13	チオテパ	下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 悪性リンパ腫(ブスルファンとの併用)	大日本住友製薬(株)	承認済
		下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 小児固形癌(メルファランとの併用)		承認済

＜第Ⅲ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	ヒト合成セクレチン	ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激	あり(企業名未公表) あり(企業名未公表)	未公表 未公表
2	ヒト合成セクレチン	膵外分泌機能検査における膵液分泌刺激	あり(企業名未公表) あり(企業名未公表)	未公表 未公表
3	イベルメクチン	アタマジラミ症(小児)	科研製薬(株)	治験実施中

＜第Ⅳ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4(徐放性製剤)	パーキンソン病の治療	大原薬品工業(株)	開発計画 検討中
2	ヘリウム酸素混合ガス	気道狭窄に伴う呼吸不全の改善	エア・ウォーター(株)	治験実施中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	丸石製薬(株)	治験準備中
4	β -グルクロニダーゼ	ムコ多糖症Ⅶ型に見られる諸症状の改善	アミカス・セラピューティクス(株)	承認済
5	コール酸	先天性胆汁酸代謝異常症	(株)レクメド	治験実施中
6	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	丸石製薬(株)	承認済
7	Angiotensin II	敗血症性ショックや他の血管拡張性ショック患者に対する、血管収縮作用を介した血圧上昇効果	なし	
8	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	サンファーマ(株)	治験準備中
9	Doxylamine succinate／Pyridoxine hydrochloride	妊娠時の悪心・嘔吐	なし	
10	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	東洋製薬化成(株)	開発計画 検討中

※開発に向けた検討依頼品目について

- 下表の医薬品については、開発企業の募集と併せて、開発に向けた検討依頼先となる企業に対して、その検討を依頼した医薬品のリストです。

＜第Ⅳ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	検討依頼先企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4(徐放性製剤)	パーキンソン病の治療	大原薬品工業(株)	検討中
2	Carbidopa/levodopa, 1:4(徐放性製剤)	パーキンソン病の治療	MSD(株)	検討中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	丸石製薬(株)	治験準備中
4	ミダゾラム	麻酔前投薬	アルフレッサファーマ(株)	検討中
5	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	丸石製薬(株)	承認済
6	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	富士製薬工業(株)	検討中
7	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	サンド(株)	検討中
8	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	サンファーマ(株)	治験準備中
9	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	マイラン製薬(株)	検討中
10	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	武田テバファーマ(株)	検討中
11	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	サンドファーマ(株)	検討中
12	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	帝國製薬(株)	検討中

Rilonacept の要望について

Rilonacept の開発に関する要望については、平成 21 年 6 月 18 日から平成 21 年 8 月 17 日まで実施した第 I 回開発要望募集に対して要望書が提出され、開発企業の公募を行っているところである。

今般、本要望について、要望者（一般社団法人日本リウマチ学会）より、下記のとおり要望の取り下げに関する申出が提出され、受理したので、報告する。

1. 要望の概要

要望番号	成分名	要望内容	要望者
要望 6	Rilonacept	クリオピリン関連周期熱症候群のうち家族制寒冷蕁麻疹症と Muckle-Wells 症候群への適応	一般社団法人日本リウマチ学会

2. 要望者からの要望の取り下げに関する申出

カナキヌマブが国際的に上市されたこと、またアナキンラの開発検討が開始されることから取り下げることにした。

リファンピシンの要望について

リファンピシンの開発に関する要望については、平成 23 年 8 月 2 日から平成 23 年 9 月 30 日まで実施した第Ⅱ回開発要望募集に対して要望書が提出され、サンド株式会社及び第一三共株式会社に対し、平成 24 年 4 月 6 日に開発要請を行ったところである。

今般、本要望について、要望者（日本小児呼吸器疾患学会）より、下記のとおり要望の一部取り下げに関する申出が提出され、受理したので、報告する。

1. 要望の概要

要望番号	成分名	要望内容	要望者
II-272.1	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の小児用法用量の追加とシロップ剤の開発	日本小児呼吸器疾患学会

2. 要望者からの要望の取り下げに関する申出

当該疾患の要望に関する現在までの状況を鑑み改めて検討を行った結果、シロップ剤の開発に関しては要望を取りさげることとした。

過去に開発要請を行った医薬品に関する医療上の必要性の再検討について

- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「本検討会議」という。）における現行の要望の取り扱いについては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望対象の拡大について」（平成 27 年 7 月 1 日付け医政研発 0701 第 2 号、薬食審査発 0701 第 2 号厚生労働省医政局研究開発振興課長、医薬食品局審査管理課長連名通知）に定められている。
- 同通知の第 2 5 において、開発要請後の要望の医療上の必要性の再検討について規定されており、厚生労働省からの開発要請を受けて開発を行う企業は、医療環境等の変化を踏まえた医療上の必要性の再検討について、本検討会議に申し入れることが可能とされている。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望対象の拡大について」（抄）

5 要請後の要望の医療上の必要性の再検討

検討会議において、医療上の必要性が高いと評価され、該当企業への開発要請や開発企業の公募が行われた医薬品については、適切に開発が進められることとなりますが、医療上の必要性を評価した時点以降、新薬の承認等により、医療環境が大きく変化する場合が想定されます。

このような場合には、開発を行う企業等からの再検討の申し入れを受け付け、医療上の必要性を再検討することとします。

なお、再検討においては医療上の必要性に係る医療環境の変化及び当該開発中の医薬品の必要性が低下したことを示す資料の提示を求めることとします。

再検討の方法・結果の公表等は、従来の医療上の必要性の評価と同様とします。また、医療上の必要性の評価が、再検討の時点で高いとはいえないと判断された場合には、当該企業への開発要請や公募を撤回することとします。

- 今般、別紙の医薬品について、企業側から医療上の必要性の再検討の申し入れがあったことから、WGにおいて検討を行う旨を報告するとともに、WGでの検討結果を次回以降の本検討会議において御確認いただき、現時点での医療上の必要性について、改めて判断をいただくこととしたい。

医療上の必要性の再検討の申し入れについて

製造販売業者名		富士フイルム富山化学株式会社
医療上の 必要性の 再検討を 申し入れ る要請の 概要	要望番号	要望番号；II-7
	医薬品名	3-ヨードベンジルグアニジン（ ¹³¹ I）
	要望された 効能・効果	甲状腺髄様癌
	要望者	個人
	開発要請	2022 年 1 月
	要請された 効能・効果	甲状腺髄様癌
申し入れ理由		甲状腺髄様癌に関して、以下の理由により開発企業の公募が行われた 2013 年 1 月時点と比較して、現時点における医療上の必要性が低下したと考えた。 (1) <u>本邦において複数の薬剤が甲状腺髄様癌を含む効能効果で製造販売承認されたため。</u> 本邦では、開発企業の公募が行われた 2013 年 1 月時点では甲状腺髄様癌に対して効能効果を有する薬剤はなかったが、現在では以下の薬剤が製造販売承認されている。 ・ バンデタニブ：「根治切除不能な甲状腺髄様癌」（2015 年 9 月） ・ レンバチニブ：「根治切除不能な甲状腺癌」（2015 年 3 月） ・ ソラフェニブ：「根治切除不能な甲状腺癌」（2016 年 2 月） ・ セルペルカチニブ：「RET 遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」（2022 年 2 月） (2) <u>本邦の診療ガイドラインにおいて、再発/進行/遠隔転移例の甲状腺髄様癌に対する治療方針が変化したため。</u> 日本内分泌外科学会/日本甲状腺外科学会の甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版では、再発/遠隔転移例の甲状腺髄様癌に対する対処として、手術、外照射療法、ラジオ波焼灼療法、塞栓術などが行われるとした上で、その他の治療選択肢とし 3-ヨードベンジルグアニジン（¹³¹I）（以下、¹³¹I-MIBG）による治療が施行可能と記載されていた。しかしながら、最新の 2018 年版では ¹³¹I-MIBG による治療の記載はなく、代わって進行/再発例に対するマルチキナーゼ阻害薬のバンデタニブの使用を強く推奨し、レンバチニブ及びソラフェニブの使用も推奨している。

	(3) <u>欧米の診療ガイドラインにおいて、再発/進行/遠隔転移例の甲状腺髄様癌の全身治療として、キナーゼ阻害薬の使用が推奨されているため。</u> NCCN ガイドライン（ver3.2021）では、再発/進行性又は遠隔転移を有する甲状腺髄様癌の全身治療として、無症候性の場合、マルチキナーゼ阻害薬のバンデタニブ及びカボザンチニブ、RET 変異が陽性の場合 RET キナーゼ阻害薬のセルペルカチニブ及びプルルセチニブの使用を推奨している。また、TMB-High（腫瘍遺伝子変異高スコア）（≥ 10 mut/Mb）では、ペムブロリズマブの使用も推奨している。さらに症候性の場合、上記に加え、甲状腺髄様癌の適応では FDA 未承認のソラフェニブ、スニチニブ、レンバチニブ、パゾパニブのような他のキナーゼ阻害薬、若しくはダカルバジンベースとした化学療法も推奨している。 ESMO ガイドライン（2019）でも進行した又は転移を有する甲状腺髄様癌に対して、全身治療のファーストラインとしてカボザンチニブ又はバンデタニブが示されている。また、マルチキナーゼ阻害薬が禁忌の場合は化学療法や放射性核種療法（^{90}Y-DOTATOC による治療）を考慮するが、支持するエビデンスはほとんどないと記載されている。 これら欧米の診療ガイドラインにも、^{131}I-MIBG による治療の記載はない。 (4) <u>米国甲状腺学会の診療ガイドラインにおいて、^{131}I-MIBG による治療効果が否定的に記載されているため。</u> 米国甲状腺学会の甲状腺髄様癌に関するガイドライン（2015）では、^{131}I-MIBG による治療は一般的に効果が見込まれないと記載されている。
備考	開発要請された効能・効果のうち、「褐色細胞腫」については 2021 年 9 月 27 日に「MIBG 集積陽性の治療切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ」の適応で製造販売承認を取得している。また「神経芽腫」については、公知申請を行う方針で進めている。今回の申し入れについては、「甲状腺髄様癌」の医療上の必要性の再検討を依頼するものである。 3-ヨードベンジルグアニジン（^{131}I）は 2022 年 3 月 28 日付で富士フイルム富山化学株式会社から PDR ファーマ株式会社へ承継される予定である。