

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する

専門作業班（WG）の評価

<精神・神経 WG>

目 次

<精神・神経用薬分野>	小児分野
【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】	との関係
本邦における適応外薬	
アミトリプチリン（要望番号；II-22.1）……………	1
アミトリプチリン（要望番号；II-22.2）……………	3
【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】	
本邦における適応外薬	
ノルトリプチリン（要望番号；II-149.1）……………	5
ノルトリプチリン（要望番号；II-149.2）……………	7

注)「小児分野との関係」列の「○」について

要望内容に、小児に関連する内容が含まれるが、成人と小児に共通する疾患等であることから、各疾患分野の WG が主に担当する品目

要望番号	II-22.1	要望者名	日本ペインクリニック学会
要望された医薬品	一般名	アミトリプチリン塩酸塩	
	会社名	日医工株式会社	
要望内容	効能・効果	神経障害性疼痛	
	用法・用量	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	
「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	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ] [特記事項] 神経障害性疼痛は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ] [特記事項] 本要望と同内容の要望である「神経障害に伴う痛み、しびれ（がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、化学療法後の四肢の痛みなど）」については第I回開発要望の「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価の際に以下のように評価された。</p> <p>「欧米において三環系抗うつ薬が末梢神経因性疼痛に使用されている点は理解するが、(1) 本邦においては、末梢性神経障害性疼痛治療薬として既にプレガバリンが承認されていること、(2) 海外臨床試験成績より、「化学療法後の四肢の痛み」等に対するアミトリプチリンの有効性は十分に確立しているとまでは言えないと考えられること、(3) アミトリプチリン（第三級アミン）の安全性から、欧米においてアミトリプチリンが標準的療法に位置付けられているとまでは言えないと考えられることから、アミトリプチリンの「神経障害に伴う痛み、しびれ（がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、化学療法後の四肢の痛みなど）」については本邦において医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする」</p> <p>その上で、今般の要望を踏まえ、「医療上の必要性に係る基準」への該当性について、再度検討した。国際疼痛学会の治療指針 (Pain, 132:237-251, 2007)、英国国立医療技術評価機構 (NICE clinical guideline 96 : Neuropathic pain) 及び欧州神経学会の治療指針 (Eur J</p>		

	<p>Neurol,13:1153-69,2006) などの各国のガイドラインにおいてエビデンスとして引用されている文献を精査した結果、現在の科学的水準からはいずれも検証的位置づけとは言い難い少数例での臨床試験しか実施されていないが、糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後疼痛等の末梢性神経障害性疼痛を対象とした複数の臨床試験では一定の有効性を示す成績が得られており、これらのエビデンスを以て海外ガイドラインにおいては標準的療法として位置づけられていると考えられた。その一方で、脳卒中後神経疼痛、脊髄損傷後疼痛等の中枢性神経障害性疼痛を対象とした臨床試験では必ずしも一貫した有効性の成績は得られておらず、国際疼痛学会の治療指針、欧州神経学会の治療指針においても、中枢性神経障害性疼痛については、明確なエビデンスが確認されていない旨の記載があること、また、仏国において「末梢神経障害性疼痛」にて承認されていることを勘案すると、海外においても中枢性神経障害性疼痛に対しては標準的療法と位置づけられていないと考えられた。</p> <p>以上より、精神・神経 WG は、アミトリプチリンについては、現在の科学的水準からは必ずしも十分なリスクベネフィットバランスの評価が得られているとは言い難いが、欧米における使用状況を踏まえると、神経障害性疼痛のうち「末梢性神経障害性疼痛」に限定した場合には、国内における有用性が期待できると考えられる。</p>
備 考	<p>本要望は「神経障害性疼痛」と記載されているが、「末梢性神経障害性疼痛」という意図で要望していることを、要望者には確認している。</p>

要望番号	II-22.2	要望者名	厚生労働省がん性疼痛 H21-3 次がん-一般-011 研究班
要望された医薬品	一般名	アミトリプチリン塩酸塩	
	会社名	日医工株式会社	
要望内容	効能・効果	神経障害性疼痛	
	用法・用量	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人 1 日 30～75mg を初期用量とし、1 日 150mg まで漸増し、分割経口服用する。	
「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	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ] [特記事項] 神経障害性疼痛は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ] [特記事項] 本要望と同内容の要望である「神経障害に伴う痛み、しびれ（がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、化学療法後の四肢の痛みなど）」については第 I 回開発要望の「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価の際に以下のように評価された。</p> <p>「欧米において三環系抗うつ薬が末梢神経因性疼痛に使用されている点は理解するが、(1) 本邦においては、末梢性神経障害性疼痛治療薬として既にプレガバリンが承認されていること、(2) 海外臨床試験成績より、「化学療法後の四肢の痛み」等に対するアミトリプチリンの有効性は十分に確立しているとまでは言えないと考えられること、(3) アミトリプチリン（第三級アミン）の安全性から、欧米においてアミトリプチリンが標準的療法に位置付けられているとまでは言えないと考えられることから、アミトリプチリンの「神経障害に伴う痛み、しびれ（がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、化学療法後の四肢の痛みなど）」については本邦において医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする」</p> <p>その上で、今般の要望を踏まえ、「医療上の必要性に係る基準」への該当性について、再度検討した。国際疼痛学会の治療指針 (Pain, 132:237-251, 2007)、英国国立医療技術評価機構 (NICE clinical guideline 96 : Neuropathic pain) 及び欧州神経学会の治療指針 (Eur J</p>		

	<p>Neurol,13:1153-69,2006) などの各国のガイドラインにおいてエビデンスとして引用されている文献を精査した結果、現在の科学的水準からはいずれも検証的位置づけとは言い難い少数例での臨床試験しか実施されていないが、糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後疼痛等の末梢性神経障害性疼痛を対象とした複数の臨床試験では一定の有効性を示す成績が得られており、これらのエビデンスを以て海外ガイドラインにおいては標準的療法として位置づけられていると考えられた。その一方で、脳卒中後神経疼痛、脊髄損傷後疼痛等の中枢性神経障害性疼痛を対象とした臨床試験では必ずしも一貫した有効性の成績は得られておらず、国際疼痛学会の治療指針、欧州神経学会の治療指針においても、中枢性神経障害性疼痛については、明確なエビデンスが確認されていない旨の記載があること、また、仏国において「末梢神経障害性疼痛」にて承認されていることを勘案すると、海外においても中枢性神経障害性疼痛に対しては標準的療法と位置づけられていないと考えられた。</p> <p>以上より、精神・神経 WG は、アミトリプチリンについては、現在の科学的水準からは必ずしも十分なリスクベネフィットバランスの評価が得られているとは言い難いが、欧米における使用状況を踏まえると、神経障害性疼痛のうち「末梢性神経障害性疼痛」に限定した場合には、国内における有用性が期待できると考えられる。</p>
備 考	<p>本要望の意図は、「中枢性神経障害性疼痛」及び「末梢性神経障害性疼痛」であるが、「末梢性神経障害性疼痛」に限定して、医療上の必要性の評価を行うことは要望者に確認している。</p>

要望番号	II-149.1	要望者名	日本ペインクリニック学会
要望された医薬品	一般名	ノルトリプチリン塩酸塩	
	会社名	大日本住友製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	神経障害性疼痛	
	用法・用量	ノルトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	
「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	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>神経障害性疼痛は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>① 米国、英国、独国、仏国、加国、豪州のいずれにおいても、「神経障害性疼痛」について承認されていないこと、</p> <p>② 海外ガイドラインにおいて「神経障害性疼痛」に対する用法・用量が記載されており、エビデンスとして引用されている試験を精査したが、末梢性神経障害性疼痛、中枢性神経障害性疼痛のいずれに対しても、ノルトリプチリンの有効性・安全性を検討した臨床試験の数、有効性が示された試験成績は限定的であり、有効性について十分なエビデンスに裏付けられているとは言い難いこと、</p> <p>③ 国際疼痛学会の治療指針 (Pain, 132: 237-251, 2007) に「TCAs (三環系抗うつ薬) have not differed significantly from placebo in RCTs (無作為化比較試験) of patients with HIV neuropathy, spinal cord injury, cisplatin neuropathy, neuropathic cancer pain, phantom limb pain and chronic lumbar root pain .」と記載されていること、</p> <p>以上より、ノルトリプチリンの「神経障害性疼痛」については、欧米等で標準的療法に位置づけられているとまでは言えず、国内における有用性が期待できるとまでは判断できないものとする。</p>		

備 考	
-----	--

要望番号	II-149.2	要望者名	厚生労働省がん性疼痛 H21-3 次がん-一般-011 研究班
要望された医薬品	一般名	ノルトリプチリン塩酸塩	
	会社名	大日本住友製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	神経障害性疼痛	
	用法・用量	ノルトリプチリン塩酸塩として、通常成人 1 日 30～75mg を初期用量とし、1 日 150mg まで漸増し、1 日 150mg まで漸増し、分割経口服用する。	
「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	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>神経障害性疼痛は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>④ 米国、英国、独国、仏国、加国、豪州のいずれにおいても、「神経障害性疼痛」について承認されていないこと、</p> <p>⑤ 海外ガイドラインにおいて「神経障害性疼痛」に対する用法・用量が記載されており、エビデンスとして引用されている試験を精査したが、末梢性神経障害性疼痛、中枢性神経障害性疼痛のいずれに対しても、ノルトリプチリンの有効性・安全性を検討した臨床試験の数、有効性が示された試験成績は限定的であり、有効性について十分なエビデンスに裏付けられているとは言い難いこと、</p> <p>⑥ 国際疼痛学会の治療指針 (Pain, 132: 237-251, 2007) に「TCAs (三環系抗うつ薬) have not differed significantly from placebo in RCTs (無作為化比較試験) of patients with HIV neuropathy, spinal cord injury, cisplatin neuropathy, neuropathic cancer pain, phantom limb pain and chronic lumbar root pain .」と記載されていること、</p> <p>以上より、ノルトリプチリンの「神経障害性疼痛」については、欧米等で標準的療法に位置づけられているとまでは言えず、国内における有用性が期待できるとまでは判断できないものとする。</p>		

備 考	
-----	--