

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; NPO 法人スマイルリボン、全国 HAM 患者友の会 (アトム会))</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 2 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム (Methylprednisolone sodium succinate)</p>
	<p>販売名</p>	<p>ソル・メドロール</p>
	<p>会社名</p>	<p>ファイザー (株)</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経感染症学会、日本神経治療学会 (選定理由) 対象疾患を研究対象としているため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載)</p>	<p>HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の急速進行</p>

	する。)	
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 500～1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 3600 人 <推定方法> 平成 20～22 年度厚生労働科学研究費補助金、新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業、「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」(研究代表者：山口一成) の報告書に基づく。	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) (効能・効果) ●急性循環不全 (出血性ショック、感染性ショック) ●腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 ●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 ●気管支喘息 ●以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 再発又は難治性の悪性リンパ腫 ●ネフローゼ症候群 ●多発性硬化症の急性増悪 (用法・用量) ●急性循環不全：【ソル・メドロール静注用 40mg、125mg、500mg、1000mg】 1. 出血性ショック：通常、メチルプレドニゾロンとして 1 回 125～2000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。 2. 感染性ショック：通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 回 1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000mg を追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ●腎臓移植に伴う免疫反応の抑制：【ソル・メドロール静注用 40mg、125mg、500mg、1000mg】 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 40～1000mg	

	<p>を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>●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：【ソル・メドロール静注用 40mg、125mg、500mg、1000mg】</p> <p>受傷後 8 時間以内に、メチルプレドニゾロンとして 30mg/kg を 15 分間かけて点滴静注し、その後 45 分間休薬し、5.4mg/kg/時間を 23 時間点滴静注する。</p> <p>●気管支喘息：【ソル・メドロール静注用 40mg、125mg】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして初回量 40～125mg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40～80mg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する。 2. 通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1.0～1.5mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0～1.5mg/kg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する。 <p>●ネフローゼ症候群</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 500～1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。 2. 通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 30mg/kg（最大 1000mg）を緩徐に静注又は点滴静注する。 <p>●多発性硬化症の急性増悪</p> <p>通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 500～1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。</p>
--	---

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ヒト T リンパ球指向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) の感染者のごく一部に発症する HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、我が国の研究者によって 1986 年に発見された疾患で (Osame M ら, 1986)、脊髄の慢性炎症による神経組織の不可逆的な変性を病理学的な特徴とする、進行性の疾患である。</p> <p>先進国で感染者や患者が多いのは日本のみであるため、欧米の先進国における臨床試験のエビデンスは乏しく、海外で承認されている薬剤は存在しないが、メチルプレドニゾロンの有効性に関しては我が国で古くから報告されている (Osame M ら, 1990)。その後、急速に進行する疾患活動性の高い HAM 患者 10 例を対象としてメチルプレドニゾロン大量療法 (1000mg/day for 3days) が 60.0% に有効、納の運動障害重症度で 1 段階以上改善した症例が 30.0% と、高い有効率が示されている (Nakagawa M ら, 1996)。また海外からも、メチルプレドニゾロン大量療法 (1000mg/day for 3days) の 3 ヶ月毎の長期間欠投与 (平均 2.2 年) の有効性が報告されている (Croda MG ら, 2008)。このように本薬剤はその有効性や安全性から、実際の臨床現場では使用されていることが多く、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカーの同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発に関する研究」(研究代表者: 出雲周二) によって平成 24 年度にまとめられた「HAM 診療マニュアル」にも、疾患活動性が高い急速進行期にある HAM 患者に対してその使用が推奨されている。</p> <p>このように、本薬剤は HAM に対して有用性が期待されるものであり、HAM は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であることから、医療上の必要性が極めて高いと考えられる。</p>
---	---

備考	
----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での承認内容]																																																									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国に	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]																																																									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライ ン名		効能・効果																																																		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	ガイドライ ン名																																																									
	効能・効果																																																									

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		(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	
	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	
	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	
	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	
	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 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
		備考	
	豪州	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	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1) PubMed を用いて、1986 年～現在まで検索。検索式: HTLV AND HAM AND corticosteroid。

※これまで、無作為化比較試験の報告はない。

薬物動態に関しては、医薬品インタビューフォーム(注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム)参照

<海外における臨床試験等>

1) Ferry, J. J. et al. : J Clin Pharmacol 34 (11) : 1109, 1994 : (薬物動態、血中濃度)

2) Braughler, J. M. et al. : J Neurosurg 58 (4) : 538, 1983 (薬物動態、髄液への移行性)

<日本における臨床試験等※>

1) なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) なし

(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) Greenfield's Neuropathology (seventh edition) , Arnold, Vol. 2. P64-66.
など

<日本における教科書等>

- 1) 神経内科学書 第2版 朝倉書店 p718-720.
 - 2) 神経内科ハンドブック 第4版 医学書院 p712-714.
 - 3) 臨床神経内科学 第5版 南山堂 p285-287.
 - 4) 標準神経病学 医学書院 p132-133.
 - 5) 神経内科学テキスト 南江堂 p280-281.
- など

(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) なし

<日本におけるガイドライン等>

1) HAM 診療マニュアル (平成 24 年度版)

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカーの同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発に関する研究」(研究代表者: 出雲周二)

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

1) PubMed を用いて、1986 年～現在まで検索。検索式: HTLV AND HAM AND corticosteroid。

海外からのオープンコホート試験 (Croda MC et al, 2008) と、日本からの非ランダム化比較試験 (Nakagawa M et al, 1996) と、症例報告研究 (Osame M et al, 1990) を記載した。

<海外における臨床試験等>

1) Croda MC, et al, Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: The results from a 10 years open cohort. J Neurol Sci. 269: 133-137, 2008.

<日本における臨床試験等※>

- 1) Nakagawa M et al, Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Neurovirol. 2(5): 345-355, 1996.
- 2) Osame M et al, HTLV-I-associated myelopathy (HAM) Treatment trials, Retrospective survey and clinical and laboratory findings. Hematol Rev. 3: 271-284, 1990.

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の急性増悪期

<要望用法・用量について>

1) 通常、成人にはメチルプレドニゾンとして1日500~1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

<臨床的位置づけについて>

1) 臨床的に症状がHAMとしては急速に進行している、あるいは髄液検査で炎症所見(ネオプテリン濃度上昇など)が認められるような、疾患活動性の高いHAM患者に対して投与し、症状の進行を抑制する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 多施設によるランダム化比較試験

プラセボ対照ランダム化比較試験が望ましいが、すでに臨床的に使用されていることからプラセボの使用は倫理的な面にも配慮する必要がある、例えば、低用量群 vs 高用量群のランダム化比較試験による有効性および至適用法・用量の検討を多施設で実施するなどが考えられる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Osame M et al, HTLV-I-associated myelopathy (HAM) Treatment trials, Retrospective survey and clinical and laboratory findings. Hematol Rev. 3: 271-284, 1990.
- 2) Nakagawa M et al, Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Neurovirol. 2(5): 345-355, 1996.
- 3) Croda MC, et al, Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: The results

from a 10 years open cohort. J Neurol Sci. 269: 133-137, 2008.

- 4) HAM 診療マニュアル（平成 24 年度版）厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカーの同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発に関する研究」（研究代表者：出雲周二）