

(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 checked="" 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 (アトムの手))</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2 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>プレドニゾロン (Prednisolone)</p>
	<p>販売名</p>	<p>プレドニン、プレドニゾロン</p>
	<p>会社名</p>	<p>シオノギ製薬 (株)、武田薬品工業 (株)、旭化成ファーマ (株)、など</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>疾患活動性のある HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)</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、成人にはプレドニゾロンとして1日 5～60mg を1～4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。
	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) 1. 内科・小児科領域 (1)内分泌疾患：慢性副腎皮質機能不全(原発性、続発性、下垂体性、医原性)、急性副腎皮質機能不全(副腎クリーゼ)、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺(中毒性)クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症 (2)リウマチ疾患：関節リウマチ、若年性関節リウマチ(スチル病を含む)、リウマチ熱(リウマチ性心炎を含む)、リウマチ性多発筋痛 (3)膠原病：エリテマトーデス(全身性及び慢性円板状)、全身性血管炎(大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む)、多発性筋炎(皮膚筋炎)、強皮症 (4)川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) (5)腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群 (6)心疾患：うっ血性心不全 (7)アレルギー性疾患：気管支喘息、喘息性気管支炎(小児喘息性気管支炎を含む)、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒(薬疹、中毒疹を含む)、血清病 (8)重症感染症：重症感染症(化学療法と併用する) (9)血液疾患：溶血性貧血(免疫性又は免疫性機序の疑われるもの)、白血病(急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病)(皮膚白血病を含む)、顆粒球減少症(本態性、続発性)、紫斑病(血小板減少性及び血小板非減少性)、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因	

(10) 消化器疾患：限局性腸炎，潰瘍性大腸炎

(11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期，スプルーを含む）

(12) 肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む），胆汁うっ滞型急性肝炎，慢性肝炎（活動型，急性再燃型，胆汁うっ滞型）（ただし，一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る），肝硬変（活動型，難治性腹水を伴うもの，胆汁うっ滞を伴うもの）

(13) 肺疾患：サルコイドーシス（ただし，両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く），びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）

(14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）：肺結核（粟粒結核，重症結核に限る），結核性髄膜炎，結核性胸膜炎，結核性腹膜炎，結核性心臓炎

(15) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎，脊髄炎を含む）（ただし，一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ，かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。），末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む），筋強直症，重症筋無力症，多発性硬化症（視束脊髄炎を含む），小舞蹈病，顔面神経麻痺，脊髄蜘蛛膜炎，デュシェンヌ型筋ジストロフィー

(16) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫（リンパ肉腫症，細網肉腫症，ホジキン病，皮膚細網症，菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患），多発性骨髄腫，好酸性肉芽腫，乳癌の再発転移

(17) その他の内科的疾患：特発性低血糖症，原因不明の発熱

2. 外科領域：
副腎摘除，臓器・組織移植，侵襲後肺水腫，副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲，蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）

3. 整形外科領域：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）

4. 産婦人科領域：卵管整形術後の癒着防止，副腎皮質機能障害による排卵障害

5. 泌尿器科領域：前立腺癌（他の療法が無効な場合），陰茎硬結

6. 皮膚科領域：
△印の付されている効能・効果に対しては，外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。
△湿疹・皮膚炎群（急性湿疹，亜急性湿疹，慢性湿疹，接触皮膚炎，貨幣状湿疹，自家感作性皮膚炎，アトピー皮膚炎，乳・幼・小児湿疹，ビダール苔癬，その他の神経皮膚炎，脂漏性皮膚炎，進行性指掌角皮症，その他の手指の皮膚炎，陰部あるいは肛門湿

疹，耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎，鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし，重症例以外は極力投与しないこと。），△痒疹群（小児ストロフルス，蕁麻疹様苔癬，固定蕁麻疹を含む）（ただし，重症例に限る。また，固定蕁麻疹は局注が望ましい。），蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る），△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例），関節症性乾癬，乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，稽留性肢端皮膚炎，疱疹状膿痂疹，ライター症候群〕，△掌蹠膿疱症（重症例に限る），△毛孔性紅色秕糠疹（重症例に限る），△扁平苔癬（重症例に限る），成年性浮腫性硬化症，紅斑症（△多形滲出性紅斑，結節性紅斑）（ただし，多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る），アナフィラクトイド紫斑（単純型，シェーンライン型，ヘノッホ型）（重症例に限る），ウェーバークリスチャン病，皮膚粘膜眼症候群〔開口部びらん性外皮症，スチブンス・ジョンソン病，皮膚口内炎，フックス症候群，ベーチェット病（眼症状のない場合），リップシュッツ急性陰門潰瘍〕，レイノー病，△円形脱毛症（悪性型に限る），天疱瘡群（尋常性天疱瘡，落葉状天疱瘡，Senear-Usher症候群，増殖性天疱瘡），デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡，妊娠性疱疹を含む），先天性表皮水疱症，帯状疱疹（重症例に限る），△紅皮症（ヘブラ紅色秕糠疹を含む），顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る），アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状秕糠疹を含む），潰瘍性慢性膿皮症，新生児スクレレーマ

7. 眼科領域：

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎，網脈絡膜炎，網膜血管炎，視神経炎，眼窩炎性偽腫瘍，眼窩漏斗尖端部症候群，眼筋麻痺），外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適當又は不十分な場合（眼瞼炎，結膜炎，角膜炎，強膜炎，虹彩毛様体炎），眼科領域の術後炎症

8. 耳鼻咽喉科領域：

急性・慢性中耳炎，滲出性中耳炎・耳管狭窄症，メニエル病及びメニエル症候群，急性感音性難聴，血管運動（神経）性鼻炎，アレルギー性鼻炎，花粉症（枯草熱），副鼻腔炎・鼻茸，進行性壊疽性鼻炎，喉頭炎・喉頭浮腫，食道の炎症（腐蝕性食道炎，直達鏡使用後）及び食道拡張術後，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法，難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの），嗅覚障害，急性・慢性（反復性）唾液腺炎

（用法・用量）

通常，成人にはプレドニゾンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。

	<p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</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（致命的な疾患）</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ことが確立されている。</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極めて乏しく、海外で承認されている薬剤は存在しないが、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)。規模の大きな報告では、HAM 患者 131 例を対象として経口プレドニゾロンが 81.7% に有効、特に納の運動障害重症度で 1 段階以上改善した症例が 69.5% と、高い有効率が示されており、HAM の進行度と相関する髄液の炎症マーカーであるネオプテリンの減少効果も示されている (Nakagawa M ら, 1996)。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、疾患活動性のある HAM 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

<p>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。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" style="width: 100%; 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">豪州</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		豪州	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																																																									
豪州	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (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</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <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(プレドニゾロン錠) 参照

<海外における臨床試験等>

1) Buhner M, et al, Br. J. Clin. Pharmacol., 1991, 31(1), 111. : (薬物動態、髄液移行性)

<日本における臨床試験等※>

1) 田中孝ほか、臨床医、4(6): 822, 1978. : (薬物動態、血中濃度)

※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、ケースシリーズ研究 (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) 疾患活動性のある HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

<要望用法・用量について>

1) 通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5~60mgを1~4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。

<臨床的位置づけについて>

1) 臨床的に症状が進行している、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、疾患活動性のある 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り、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）