

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|----------|--|---|
| 会社名 | あゆみ製薬株式会社 | |
| 要望された医薬品 | 要望番号 | IV-49 |
| | 成分名 (一般名) | 和名：アセトアミノフェン 英語名：Acetaminophen |
| | 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、アセトアミノフェン「JG」原末、アセトアミノフェン原末「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」、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細粒 20%「タツミ」、アセトアミノフェン細粒 20%「トーワ」、アセトアミノフェン細粒 20%「JG」、アセトアミノフェン細粒 20% (TYK)、サールツー細粒 20%、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「テバ」、アセトアミノフェン錠 200mg「トーワ」、アセトアミノフェン錠 200mg「JG」、アセトアミノフェン錠 200mg「NP」、アセトアミノフェン錠 200「タツミ」、アセトアミノフェン錠 200mg (TYK)、カルジール錠 200、コカール錠 200mg、サールツー錠 200mg、アセトアミノフェン錠 300mg「JG」 |
| | 未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし |
| | <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 | |

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| 要望内容 | 効能・効果 （要望された効能・効果について記載する。） | 下記の疾患並びに症状の鎮痛 (3) 若年性特発性関節炎 |
| | 用法・用量 （要望された用法・用量について記載する。） | 効能又は効果 (3) の場合 通常、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10~15mg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60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 |
| | 備考 | （特記事項等） 効能・効果は、「若年性特発性関節炎」の添付文書【効能又は効果】「(3)」への追記が適切と考えます。 ■小児に関する要望 （該当する場合はチェックする。） |
| 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 3000人 <推定方法> 若年性特発性関節炎患者数を capture-recapture 法を用いて調査した武井らの報告（武井修治、加藤忠明 子どもの病気になるに関する包括的データベースの構築とその利用に関する研究. 平成19年度総括・分担研究報告書. 2008: 129-133）において、約3000人と推定されている。 | |
| 現在の国内の開発状況 | <input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } （特記事項等） | |

企業としての開発の意思

■あり □なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

要望書に記載の通り「若年性特発性関節炎」の明示はされていないものの、海外においては本薬の小児におけるリウマチ性疼痛あるいは関節炎に対する NSAIDs に相当する鎮痛効果が示されている。また、本薬は「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能において、小児における使用実績があることから、本要望における有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。従って、新たな臨床試験を実施することなく、既存の情報により承認申請が可能と判断された場合に開発することとしたい。

一方で、成人においては関節リウマチ (RA) の効能・効果が承認されておらず、「若年性特発性関節炎」の効能・効果のみを小児のみに限定して追加申請することでは小児から成人への移行において連続性を欠く対応となることが懸念されることから、RA の効能・効果と同時に申請可能な場合にのみ開発することとしたい。

「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、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）

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

エ 上記の基準に該当しない
 (上記に分類した根拠)

若年性特発性関節炎（JIA）は、小児期に発症する全身性の慢性炎症性疾患であり、持続する炎症による関節の腫脹および疼痛を主症状とする。近年、抗 TNF 生物学的製剤等の使用が可能となったものの、未だ治療に抵抗性を示す症例や疼痛症状が併存する症例では著しい QOL（quality of life：生活の質）の低下をきたすことから、「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

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米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

エ 上記の基準に該当しない
 (上記に分類した根拠)

国内では、2007 年にアセトアミノフェン全製剤に対して、それまで適応が明示されていなかった「小児科領域における解熱・鎮痛」の適応が追加されたが、若年性特発性関節炎（JIA）を明示・特定したアセトアミノフェンの承認はない。

一方、欧米では一般用医薬品としてではあるものの、本薬がリウマチ性疼痛あるいは関節炎の疼痛の適応のもとに小児に対しても標準的な疼痛治療薬として汎用されており、American Pain Society（米国疼痛学会）の Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Juvenile Chronic Arthritis (2nd Edition)（変形性関節症、関節リウマチおよ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）には、若年性特発性関節炎（JCA=JIA と読替え）の軽度な痛みに対してアセトアミノフェン 10-15mg/kg/4-6 時間を投与すると明示・記載されている^{要望 1)}。

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。

備考

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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] | |
| | 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) | <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] | |
| | 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 | |

| | | | |
|--|----|---------------------------------------|--|
| 薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。） | | 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 | |
| | 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 | |
| | | | |
| | 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 | |
| | | | |

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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※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)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

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

1)

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 要望者が述べている通り、海外の若年性特発性関節炎(JIA)においてNSAIDsに相当する鎮痛効果が示されている。また、米国^{要望-1)}及びオーストラリア^{要望-19)}のガイドラインがJIAの持続性疼痛管理でのアセトアミノフェンの使用を推奨している。

以上より、JIAをアセトアミノフェンの効能・効果として明示することは妥当であると考えます。

<要望用法・用量について>

1) 要望書に記載の通り、「小児科領域における解熱・鎮痛」で既承認の用法・用量が妥当であると考えます。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望者が述べている通り、アセトアミノフェンの効能・効果への「若年性特発性関節炎」の追加は消化管障害等の副作用やインフルエンザ罹患によりNSAIDs使用に不安がある患者に恩恵を与える。また、「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能・効果は取得しているもののJIAが特定されていないためJIA患者に対して使用しづらいという臨床医の意見があることは企業としても認識している。従って、アセトアミノフェンの効能・効果に「若年性特発性関節炎」を追加することは妥当であると考えます。

一方で、2016年度厚生労働科学研究「若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいた診療ガイドラインの策定に関する研究」で報告されているように、JIAは発症10年ほどで約3割程度が寛解するが、逆に7割は成人期に移行しても継続して診療を受けているという実態があるほか、現在「若年性特発性関節炎」の効能・効果を持つ薬剤で「関節リウマチ」の効能・効果を持たない薬剤はなく、「若年性特発性関節炎」を追加するだけでは小児から成人への移行期において連続性を欠く対応となる懸念がある。また、欧米では一般用医薬品としてではあるもののリウマチ性疼痛あるいは関節炎の疼痛の適応のもとRAにおいても汎用されていること^{要望1)}から、「若年性特発性関節炎」単独ではなく、「関節リウマチ」も効能として追加すべきと考えます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

当該要望に関する本薬の有効性及び安全性に関しては、既に医学薬学上公知であると判断している。したがって、新たに実施すべき臨床試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 要望-1) Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Juvenile Chronic Arthritis (2nd Edition) American Pain Society 2002; p43-77
- 要望-2) 米国添付文書
- 要望-3) 英国添付文書
- 要望-4) 独国添付文書
- 要望-5) 仏国添付文書
- 要望-6) 加国添付文書
- 要望-7) 豪州添付文書
- 要望-8) Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr Drugs*. 2001; 3(11): 817-858.
- 要望-9) Kimura Y, Walco GA. Treatment of chronic pain in pediatric rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007; 3(4): 210-218.
- 要望-10) Weiss JE, Luca NJ, Boneparth A, Stinson J. Assessment and management of pain in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2014; 16(6): 473-481.
- 要望-11) Kimura Y, Walco GA. Pain in children with rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2006; 8(6): 480-488.
- 要望-12) Gladtko E.: 121-126 Use of antipyretic analgesics in the pediatric patient. *Am J Med*. 1983; 75(5A)
- 要望-13) *Rheumatology (Expert Consult Premium Edition)* by Marc C Hochberg et. al. (2011).
- 要望-14) *Managing JIA in School*. by National Rheumatoid Arthritis Society (2016).
- 要望-15) *Inflammation and Rheumatic Diseases. The molecular basis of novel therapies*. Stefan Laufer, Steffen Gay, Kay Brune (2003).
- 要望-16) NSAIDs の選び方・使い方ハンドブック 編集：佐野統 (2010, 羊土社).
- 要望-17) 稲毛康司. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) に関する正しい知識《エキスパートに学ぶ NSAIDs の正しい使い方》④小児における NSAIDs の使用法と注意点. *モダンフィジシャン* 32(11): 1360-1364 (2012).
- 要望-18) 中村有里. Clinical Question Q&A 形式で疑問を解決 Question 1 「小児の運動器疼痛の薬物療法について教えてください」. *Locomotive Pain Frontier* 4(2): 42-43 (2015).
- 要望-19) Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis (Published by: The Royal Australian College of General Practitioners, August 2009).