

「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
本邦における未承認薬	
アカンプロセート（要望番号；6）	1
オクスカルバゼピン（要望番号；81）	9 ○
グラチラマー酢酸塩（要望番号；105）	13
スチリペントール（要望番号；156）	17 ○
ナタリズマブ（要望番号；205）	21
ホスフェニトインナトリウム水和物（要望番号；286）	25 ○
ルフィナマイド（要望番号；349）	29 ○
レベチラセタム（要望番号；352）	33 ○
本邦における適応外薬	
A型ボツリヌス毒素（要望番号；9）	39
アトモキセチン塩酸塩（要望番号；23）	43
ガバペンチン（要望番号；89）	47 ○
トピラマート（要望番号；193）	51 ○
トラマドール塩酸塩（要望番号；199）	57
トラマドール塩酸塩（要望番号；200）	61
プレガバリン（要望番号；269）	65

目 次（つづき）

<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しないと考えられた品目】	との関係
本邦における未承認薬	
インターフェロンβ-1a（要望番号；54）……………	69
本邦における適応外薬	
オランザピン（要望番号；84）……………	75
ガバペンチン（要望番号；88）……………	81
ガバペンチン（要望番号；90）……………	85
ガバペンチン（要望番号；92）……………	91
クロラゼブ酸二カリウム（要望番号；118）……………	97 ○
トラマドール塩酸塩（要望番号；198）……………	103
ミルナシプラン塩酸塩（要望番号；299）……………	107
ラモトリギン（要望番号；330）……………	111
リスペリドン（要望番号；333）……………	117

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

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本アルコール精神医学会 日本アルコール関連問題学会 日本アルコール・薬物医学会		6
2)	要望された 医薬品	一般名	Acamprosate (INN)
		販売名	Campral (米国)
		会社名	日本新薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	アルコール依存症患者における抗酒療法
		用法・用量	<米国> acamprosate calcium として 1 回 666mg を 1 日 3 回経口投与する。 <英国、独国、仏国> 体重 60kg 以上：1 回 2 錠 (acamprosate calcium と して 666mg) を 1 日 3 回 体重 60kg 未満：1 日 4 錠 (朝 2 錠、正午 1 錠、夕 方 1 錠)
	要望の分類 (該当するも のにチェッ クする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし	
4)	「医療上の必 要性に係る基 準」への該当 性についての要 望者の意見	<日本アルコール精神医学会> 1. 適応疾病の重篤性 本邦のアルコール依存症者は、厚生労働省研究班の 2002 年から 3 年間にわたる全国調査によると 82 万人と推計されている。また、近年、国民一人当たりの平均飲酒量は増加傾向にあり、アルコール依存症者は、未成年、女性および高齢者を含め増加傾向にある。アルコール依存症は常習飲酒の結果、自らの飲酒行動を制御できなくなった病態で、精神および身体疾患を合併するケースが少なくない。また、飲酒運転による交通事故、アダルトチルドレン、家庭崩壊の問題等、アルコール依存症者を取り巻く周囲の者に対する社会的影響も大きい。一度アルコール依存症に陥れば、そこから回復す	

	<p>るためにアルコール依存症者は、その後の余生を完全断酒して過ごさねばならず、断酒を生涯維持することが治療の目標である。しかし、アルコール依存症の専門治療施設で可能な限りの治療を行っているものの、心理社会的治療と既存の薬物療法を組み合わせた治療法の治療 1 年後の完全断酒率は 30%程度が限界であり、再発率がきわめて高い。死亡率も高く、治療後 10 年の生存率は 50%である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>現在、本邦で使用可能な薬物療法としては、抗酒薬の cyanamide および disulfiram のみである。これらの薬剤は飲酒した際に引き起こされる不快な症状を連想させることによって患者が飲酒を回避することを利用しているが、投与中の飲酒後におけるアセトアルデヒドの蓄積に留意する必要がある。また、肝障害を合併している患者には慎重投与しなければならないが、アルコール依存症患者は肝障害を合併していることが多く、その適応は制限される。これに対し、現在、欧米では新しい薬物療法として acamprosate および naltrexone が使用されている。これらは、飲酒欲求そのものに効果を示し、多くのプラセボ対照の臨床試験で有効性が確認されている。現在、本邦において acamprosate の臨床開発が進められているところである。本薬は 1987 年にフランスで最初に承認され、最近では 2004 年にアメリカで承認された。acamprosate は、アルコール依存症の治療薬としてグッドマン・ギルマンの薬理書およびイギリスの BAP(British Association for Psychopharmacology)ガイドラインに紹介されており、世界的にアルコール依存症の標準的な治療薬と考えられる。本薬の有効性は、欧州で行われた主要な 3 つの二重盲検試験において完全断酒率でプラセボに比較して良好な成績が得られている。臨床試験における約 4000 人の使用経験および市販後の使用経験より主に下痢等の胃腸障害が見られているが、安全に使用できる薬剤である。本邦で使用可能な薬剤が抗酒薬のみである現状においては、抗酒薬を使用できない患者にとって薬物療法の選択肢がないため、医療現場では別の薬理作用を有する薬剤を切望している。アルコール依存症治療の向上のために、当学会は acamprosate の早期承認を要望する。</p> <p><日本アルコール関連問題学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>わが国の成人一人当たりのアルコールの消費量は、近年微減傾向を示している。しかし、相変わらず高い水準を保っており、米国のそれと肩を並べる状態が続いている。日本人の約半数がアルコール代</p>
--	--

	<p>謝能力の一部を欠くという人種的特徴や体重の違いを考慮すると、体に与える影響は、米国や他の先進諸国を凌駕しているものと考えられる。わが国では伝統的にアルコールの持つ良い面が強調されているが、アルコールが原因となって引き起こされる健康上、社会上的問題は莫大である。世界保健機関の報告によると、アルコールは 60 以上もの病気の原因となっている。また、アルコールによる疾病負荷は全疾病の 4% を占め、たばこと並んで最も大きな健康障害要因の一つに数えられている。また、アルコールは、事故（飲酒運転など）・家族問題（離婚、児童虐待など）、職業問題（欠勤、作業効率の低下など）、犯罪（暴行、傷害、殺人など）といった深刻な家族・社会的問題の原因にもなっている。そして、このようなアルコール関連問題によって生じるわが国における社会的費用としての負担は 1 年間でおおよそ 6 兆 6 千億円と推計されている。しかし、これは 1987 年当時の推計値で、現在ではさらにその金額は拡大していると考えられている。様々なアルコール関連問題が個人に集積した状態がアルコール依存症である。厚生労働省の研究班は 2003 年の調査で、今すぐ治療が必要なアルコール依存症患者はわが国に約 80 万人存在すると報告している。ほとんどの患者は、長年の大量飲酒により、多くの身体的・精神的疾病に侵され、また、深刻な家族・社会的問題を抱えている。アルコール依存症が特異なのは、本人のみならず、周囲を取り巻く人々に深刻な影響を与えることである。そして、影響を受けた人々はわが国に約 3,000 万人存在し、そのうち、1,400 万人が生き方や考え方が変わるほどの深刻な影響を受けたと推計されている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>アルコール依存症は再発率の非常に高い疾患である。さまざまな調査結果をまとめると、たとえ依存症の専門治療施設に入院しても、退院 1 年後には、70% 前後の患者で再発している。さらに、専門治療プログラムを持たない一般病院や精神科病院の退院患者の再発率はこれよりさらに高いと考えられる。アルコール依存症の場合、再発とは通常、再飲酒をさす。なぜなら、再飲酒すれば、ほぼすべての患者が期間の長短はあれ、もとの状態、すなわち連続飲酒状態に戻ってしまうからである。したがって、アルコール依存症の治療では、この再発予防が非常に重要である。</p> <p>現在、本邦において薬物療法として使用しているのは、抗酒薬の cyanamide および disulfiram のみである。これらの薬剤の薬理効果は飲酒後にアルコールから産生されるアセトアルデヒドの分解を阻害して不快な反応を生じさせることであり、これによって断酒す</p>
--	---

	<p>る動機付けができることを利用している。そのため、断酒への動機付けができていない患者で使用するのは危険であり、すべての患者に万能ではない。一方、欧米では飲酒欲求を抑える新しい薬剤として acamprosate が使用されている。acamprosate は、海外では 1987 年にフランスで最初に承認され、現在までドイツ、イギリス、アメリカ等の欧米諸国を始め世界約 40 ヶ国において承認されている。しかし、本邦では未だ本薬の臨床開発が始まったばかりである。acamprosate は、アルコール依存症治療薬としてグッドマン・ギルマンの薬理書およびイギリスの BAP (British Association for Psychopharmacology) ガイドラインに紹介されており、世界的にアルコール依存症の標準的な治療薬と考えられている。これまでに、多くの臨床試験が実施されているが、欧州で行われたプラセボを対照とした主要な 3 つの二重盲検試験において、断酒率や断酒日数に関して良好な成績が得られている。有害事象としては主に下痢等の胃腸障害が見られているが、臨床上、大きな問題はなく、安全性が高い薬剤であると考えられる。したがって、本邦のアルコール医療の現状を鑑みると、acamprosate の臨床的意義は大きく、その使用により硬直化しているアルコール依存症の治療成績の向上とともに、社会的費用の負担軽減の面からも大きな効果が期待される。以上より、当学会は acamprosate の早期承認を要望する。</p> <p><日本アルコール・薬物医学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>アルコールの生体への影響は、肝障害以外にも消化管障害、慢性膵炎、高血圧、造血器障害、末梢神経障害、心筋症などを惹起していることが知られている。さらにこうした臓器障害だけにとどまらず、アルコール依存症およびアルコール誘発性精神障害を惹起し、本人のみならず家族を含め周囲を巻き込んだ大きな社会的損失を伴う。近年、アルコール関連問題（飲酒運転、自殺、アダルトチルドレン、生活習慣病、急性アルコール中毒等）がマスコミ等で取り上げられる機会が多くなり、少しずつ世間にも浸透してきているが、まだまだ理解は不足しており、専門治療に至っていないアルコール依存症およびその予備軍は増加している。アルコール依存症とは、常習飲酒の結果、自らの飲酒行動を抑制できなくなった病態であり、精神的、身体的および社会的に深刻な影響を及ぼす疾患である。また、メカニズムは解明されていないが、その高い再発準備性のために長期間断酒していても、一度飲酒すれば、ほとんどのケースで速やかに病的飲酒状態に戻ってしまうという特性がある。本邦では、治療を必要とするアルコール依存症者は、厚生労働省研究班</p>
--	--

	<p>の全国調査（平成 15 年度研究報告書）より 80 万人と推計されている。現在、アルコール依存症専門治療施設では、心理社会的治療と既存の薬物治療を組み合わせたあらゆる治療法を行っているが、治療 1 年後の完全断酒率は 30%程度が限界であり、再発率がきわめて高くなっている。また、臓器障害に対する内科的診療にも困難性を示し、合併症の多さおよび経過が長期にわたることから治療に大きなコストを要するのみならず、疾病による労働力の低下、事故その他で生じる問題の解決に必要な間接的費用、関連費用は莫大であり、大きな社会的損失が生じている。こうした損失が、アルコール依存症の治療や予防によって減少すれば、社会全体にとってきわめて有益である。特に近年社会問題となっている飲酒運転については、その背景にアルコール依存症が関係しているという調査結果が多数出ており、飲酒運転に対する厳罰化を図るだけでなく、アルコール依存症に対する治療の必要性が認識されている。また、アルコール関連問題と自殺の関係についても、大量飲酒が自殺に高リスクに関係しており、うつ病にアルコール依存症が合併すると自殺の危険性を高めるといった報告もあり、自殺対策の上でアルコール依存症を治療につなげる必要があると言われている。このように、飲酒運転撲滅、自殺防止のためにはその背景に潜むアルコール依存症を治療することが切迫した重要課題となっている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>本邦を含め世界各国でのアルコール依存症患者のアルコール離脱症状の治療にはベンゾジアゼピン系などの鎮静剤による薬物療法が用いられ、治療法として確立されつつある。一方、離脱期以降の初回飲酒防止や断酒維持を目的とした治療は十分に確立されておらず、治療成績は不良と言わざるを得ない。過去十数年にわたり断酒を目的とした薬物療法として主に disulfiram、acamprostate、naltrexone の 3 剤が世界的に用いられており、それぞれ作用メカニズムが異なることから、近年は適応を選択して投与（併用）され始めている。しかし、本邦では、断酒を目的とした薬物療法に使用できるのは抗酒薬（disulfiram および cyanamide）のみである。抗酒薬の薬理効果は、代謝産物がアルデヒド脱水素酵素（ALDH）を阻害することによってアセトアルデヒドの分解を阻害し、不快な反応（顔面紅潮、心悸亢進、血圧低下、呼吸困難、頭痛、嘔吐等）を生じさせることにある。そのため、安全性を考慮すると、抗酒薬の使用は生活に安定性があり、重篤な飲酒問題の少ない患者のみに限られる。よって本邦においても抗酒薬以外に、本来、治療すべき重大な飲酒問題を持つ患者や飲酒による臓器障害を合併している患者</p>
--	---

		<p>にも安全かつ有効的に使用可能な薬剤が早期に導入されることが望まれる。現在、本邦では acamprosate の臨床開発が進められている。海外では薬理効果を検証するため、過去 4,000 人以上にもわたり様々な臨床試験が行われ、ほとんどの試験において離脱期後の断酒維持において有効性が示されている。また、海外の臨床試験および市販後調査で、有害事象として主に胃腸障害（下痢等）が報告されているが、臨床上大きな問題はなく安全性が高い薬剤であると考えられている。そして、世界的に acamprosate は断酒を目的とした薬物療法の中で最も広く使用されている。本邦でのアルコール医療の現状を踏まえると、acamprosate の臨床的意義は大きく、患者のみならず社会全体にとってきわめて有益と考えられる。以上より、当学会は acamprosate の早期承認を要望する。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>アルコール依存症は、重篤な慢性に進行する疾患で、最後には死の危険に至る病といわれている。依存が形成され、繰り返し飲酒を続けるうちに、身体的、精神的および社会的な障害が出現するようになる。平均死亡年齢は 50 歳代前半で、治療後 10 年の死亡率は 30～40%であり、主たる死因は肝硬変、心疾患、事故、自殺、がんなど、いわば壮年期の致命的疾患としての病態を呈している。アルコール依存症では、病的飲酒パターンになってから断酒や禁酒の試みをして、再飲酒すると極めて短時間のうちに、再び病的飲酒パターンに戻ってしまう。これは脳内のアルコールの強化作用に対する過感受性が後遺している現われである。このように、アルコール依存症</p>
----	-------------------------------	---

		<p>は、病気の進行が不可逆で、日常生活に著しい影響を及ぼし、生命に重大な影響がある致死的な疾患であると考えられる。</p> <p>現在、アルコール依存症に対して、心理社会的治療および薬物療法が行われている。我が国における入院治療を終了した退院後の断酒率は、退院後 3 ヶ月間で急激に低下し、その後も漸減し、2 年前後で 20~35%になる。今後、新たな治療手段なくしては更なる向上は難しいと考えられる。現在、国内で使用できる薬物療法としてはジスルフィラムまたはシアナミドの抗酒薬が使用されているが、これらの薬剤では十分な断酒の効果が確認されていない。一方、アカンプロセートは前述の 2 剤とは全く異なる作用機序を持ち、アルコールに対する渴望を抑制する薬剤で、欧州における複数の二重盲検試験でプラセボに対する有効性が検証されており、グッドマン&ギルマンの薬理書および英国の薬物治療ガイドラインにも掲載され、欧米において標準的療法に位置づけられている。今後、我が国においても治療成績を更に向上させる薬剤として期待でき、医療上その必要性が高いと考える。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] 第Ⅲ相試験実施中 (対象：アルコール依存症患者)
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「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

12)	「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 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input 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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない
-----	--------------------------------	---

	<p>(該当するものにチェックする)</p>	<p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p>
13)	備考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本てんかん学会 日本小児神経学会		81
2)	要望された 医薬品	一般名	Oxcarbazepine (INN)
		販売名	Trileptal (米、英、独、仏)
		会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	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
		用法・用量	<p><米国></p> <p>年齢 4-16 歳の小児患者では、1 日用量 8-10mg/kg (1 日 2 回に分割投与) で治療を開始するが、1 日用量が 600 mg を超えないこととする。Trileptal の目標維持用量への到達には、2 週間以上をかけて、次のチャートに従い、患者体重に基づいて行う。</p> <p>20～29 kg - 900 mg/日 29.1～39 kg - 1200 mg/日 39 kg 以上 - 1800 mg/日</p> <p>年齢 2-4 歳未満の小児患者においても、1 日用量 8-10mg/kg (1 日 2 回に分割投与) で治療を開始するが、1 日用量が 600 mg/日を超えないこととする。体重 20kg 未満の患者では、初期用量として 16-20mg/kg を検討する。最大維持用量は 2-4 週以上をかけて到達させるが、60mg/kg/日 (1 日 2 回に分割投与) を超えないこと。</p> <p><英国、独国、仏国></p> <p>単剤療法及び多剤併用療法の場合、Trileptal は 8～10mg/kg/日の 1 日 2 回投与より開始する。多剤併用療法試験では、1 日維持用量の中央値である約 30mg/kg/日で治療効果が認められた。臨床的に必要性が認められたときは、約 1 週間ごとに、最大</p>

			10mg/kg/日ずつ増量し、最大 46mg/kg/日まで、十分な臨床反応が達成されるまで増量する。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性：(ウ)</p> <p>てんかんは大脳皮質の過剰な異常放電によって多彩な中枢神経症状が発作的に反復する慢性の症候群である。てんかんによって苦しむ成人および小児は世界中で 5,000 万人にも及んでいるといわれ、本邦でも成人および小児の 100 万人が罹患しており、その 7~8 割は小児期に発病する。てんかん患者の約 3 割は既存の抗てんかん薬に不応性の難治てんかんであると言われる。これらの難治てんかんでは、発作の存続だけでなく、様々な重複障害の存在により社会生活や学校生活に支障を来す。これらのことより、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」と考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性：(イ) と (ウ)</p> <p>てんかん治療の目的は、発作を抑制することによって患者の QOL を改善することにある。てんかんの治療は薬物療法が主体であるが、従来の抗てんかん薬（第一世代）に抵抗性を示す患者が 30~40% 存在しており、新しい抗てんかん薬の開発が望まれている。海外では本剤を含む第二世代の抗てんかん薬がいくつか承認されているが、本邦では、第二世代の抗てんかん薬としてガバペンチンなど 5 剤が承認されているものの、ラモトリギンを除いて小児患者に対する適応は取得されておらず、治療選択肢が少ないことから「ア 既存の療法が国内にない」ことに準ずると言える。</p> <p>本剤はカルバマゼピンと類似構造を有しながら、カルバマゼピンで問題視されてきた副作用、忍容性及び薬物相互作用が改善された薬剤であり、カルバマゼピンや他の抗てんかん薬による治療が奏功しなかった患者に対しての多剤併用療法でも効果があるとされていることから「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」と言える。</p> <p>また、本剤は世界 84 ヶ国以上で部分発作に用いる抗てんかん薬として承認されており、米国の「てんかん治療ガイドライン（2004 年 4 月）」においても部分発作に対して有効性が確立していることから「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」と言える。</p>	

		以上、適応疾患の重篤性及び医療上の有用性を総合的に評価し、本剤は医療上その必要性が高いと考える。
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	記載なし
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] 第Ⅱ/Ⅲ相試験実施中
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)

11)	備 考	
-----	-----	--

4. 「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

12)	「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 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名			要望番号			
	個人 全国多発性硬化症友の会			105			
2)	要望された 医薬品	一般名	Glatiramer acetate (USAN)				
		販売名	Copaxone				
		会社名	テバファーマスーティカル株式会社				
3)	要望内容	効能・効果	多発性硬化症の再発予防				
		用法・用量	<米国、英国、独国、仏国>				
			用量	投与経路	投与頻度	適応病型	
			20 mg	皮下注射	毎日	再発寛解型	
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし				
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<個人> 多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は、厚生労働省が指定する特定疾患であり、若年成人に多く発生し、四肢麻痺、失明、尿失禁、記憶力低下やその他の多様な神経症状が悪化と寛解を繰り返しながら、慢性的に増悪・進行する中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり、労働・家庭生活に大きな損害を与える代表的な神経難病として恐れられている。 2000年にベタフェロン、2006年にアボネックスとこれまで2種類のインターフェロンが国内で承認され、患者さんに大きな希望を与えた。これらは平均的には再発数を約1/3程度減少させ、障害度の進行を一定程度遅延させ、MRI上の脳病巣の蓄積や萎縮の進行を一定程度抑制し、QOLを改善する事が示されている。 インターフェロンのMSに対する効果には個人差があり、効果の低い患者や治療反応が全く認められない患者 (non responder) も少なくない。主要臨床試験での投与開始後2年間での再発がベタフェ					

		<p>ロンで約 70%、アボネックスでも約 62%の患者に認められている。さらに、再発が減少あるいは消失し有効と考えられる患者でも、5年、10年という長期の治療継続にもかかわらず、次第に障害度の進行が進み、結局、完全麻痺や認知症へと進行してゆく症例が、次第に増加しつつある。このように現在の国内承認薬の効果には限界があり、より有効性の高い治療法が利用可能となることが強く期待されている。</p> <p>またインターフェロンの副作用である発熱、倦怠感、皮膚潰瘍、皮膚硬化、肝機能障害、鬱症状その他の精神症状など、様々な副作用が長期使用中に出現することがある。割合は低いですが、持続的中和抗体出現により効果が失われることも知られている。2つのインターフェロンにより副作用や中和抗体出現に一定の差があり使い分けされるものの、脱落してゆく症例が次第に増加している。長期の自己注射に対する恐怖により心理的に利用不可能あるいは拒絶する場合も多い。そうした利用不可能な患者でも利用しうる薬剤が導入されることが期待されている。</p> <p>Glatiramer acetate は中枢神経髄鞘の myelin basic protein の最も主要な 4 種の塩基性アミノ酸である。</p> <p>我が国ではアボネックス（インターフェロン・β1a）が比較的安全性が高く、中和抗体出現も稀な治療薬として利用されている。ベタフェロンもアボネックスも利用出来ない、まれな症例では、コパキソンが有用である可能性があり、国内での利用が可能となることが望まれる。ただ、インターフェロンで再発進行が抑制できない例での有効性は証明されていない。</p> <p><全国多発性硬化症友の会> 記載なし</p>
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国

	(適応外薬についての み、該当国にチェック する)	[特記事項] なし
--	---------------------------------	--------------

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企業 側の意見	多発性硬化症 (1) イに該当 欧米各国で既に承認 インターフェロン β - 1a、及びインターフェ ロン β - 1b と共に標準的治療薬 (2) のウに該当
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] 第Ⅱ相試験準備中
10)	企業の開発 の意思 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「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

12)	「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 (該当するも のにチェック する)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし (2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない
-----	--	--

		<p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本てんかん学会 日本小児神経学会		156
2)	要望された 医薬品	一般名	Stiripentol (INN)
		販売名	Diacomit
		会社名	明治製菓株式会社
3)	要望内容	効能・効果	乳児重症ミオクロニーてんかん
		用法・用量	<英国、独国、仏国> Stiripentol として 50mg/kg/日を 2~3 回に分けて、食事とともに服用する。 投与開始時、3 日以上かけて 50mg/kg/日に漸増していく。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性：(イ)と (ア) 乳児重症ミオクロニーてんかん (Dravet 症候群、SMEI) は原因不明のてんかん症候群であり、発症頻度は 2-4 万人に一人とされ、小児てんかんの中でも極めて難治である。発症は 1 歳未満であり、典型的には発熱を引き金とする、しばしば遷延性の、両側性あるいは一側性の間代性痙攣発作を初回発作とする。発作は次第に頻回となり、無熱時にも起きるようになり、ミオクロニー発作や欠神発作等も見られるようになる。1 歳を過ぎると発達遅滞、知的障害が現れ、また失調、錐体外路症状が出現する症例も多い。死亡率は 16-18% とされ、けいれん重積、突然死、溺死、ステロイド使用時の感染症などが死因とされる。発熱や入浴などでも発作が誘発され、容易にけいれん重積状態となるために、頻回の入院を必要とし、重篤な病態から家族や福祉施設への依存が不可避である。	

		<p>2. 医療上の有用性：(イ)</p> <p>本剤（STP）は欧州医薬品審査庁（EMA）により 2001 年 5 月に乳児重症ミオクロニーてんかんに対する希少疾病医薬品に指定され、2007 年 1 月に承認された。有効性についてのピボタル試験（STICLO-france）ではクロバザム（CLB）とバルプロ酸（VPA）の併用下において、プラセボ群の 2 ヶ月投与の有効例が 20 例中 1 例（5%、95%CI:0.0-14.6%）であったのに対して、STP 投与群では 21 例中 15 例（71%、95%CI:52.1-90.7%）と有意（$p < 0.0001$）に高く、またこの追試的試験（STICLO-italy）では、プラセボ群の有効例が 11 例中 1 例（9.1%、95%CI:0.0-41.3%）であったのに対して STP 投与群では 12 例中 8 例（66.7%、95%CI:34.9-90.2%）であった。また STICLO-france 試験では、プラセボ群では間代性強直性痙攣が 1 ヶ月で 11.3 +/- 54.7%、2 ヶ月時に 7.37 +/- 37.6%増加したのに対して、STP 50mg/kg/日群では 1 ヶ月時で 83 +/- 28%、2 ヶ月時に 68.6 +/- 41.9%と減少した。STICLO-italy 試験でも同様の結果が得られた。安全性については、これらのピボタル試験、その他の試験、またフランスでの 2003 年 1 月から 2004 年 6 月までのコンパッションネートユースによる安全性データも評価された。有害事象としては、眠気などの中枢神経症状や食欲減少、体重減少、吐き気・嘔吐などの消化器症状などが比較的多く、時に重篤であるが、そのほとんどは併用薬の投与量の調節等により改善すると評価されている。CYP2C9 等を阻害するため併用薬の投与量やその活性代謝物の血中濃度が上昇することが知られており、それらが有効性や副作用の発現に影響している可能性が指摘されている。EMA では本剤のデータは限られているが、対象疾患が他に有効な薬剤のない重篤な SMEI であることを考慮すると、本剤のベネフィットは認められると考え、承認後の臨床試験や製造販売後調査の実施を条件として暫定的な承認を与えており、今後得られた結果を踏まえ 1 年ごとに本剤のベネフィットとリスクが評価されることとなっている。</p>
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

6)	<p>海外での承認状況 (該当国にチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] 欧州においては、条件付き承認 (Conditioned Approval)</p>
----	----------------------------------	--

7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
----	---	---

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企業 側の意見	<p>乳児重症ミオクロニーてんかん (Dravet 症候群) は、小児のてんかん症候群の中で最も重篤なものの一つであり、従来の抗てんかん薬を用いたほとんどの治療法に対して、極めて抵抗性である。1 歳までに全般性または片側性の発作で発症し、その後ミオクロニー発作や部分発作が発現するが、これに加えて、全ての患者で 1 歳以降に精神発達遅滞が進行し、予後は不良である。死亡率は 16~18%とされている。</p> <p>以上より、「医療上の必要性に係る基準」(1) のアまたはイ及び (2) のアに該当しており、基準を満たしていると考えます。</p>
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] 第Ⅲ相試験準備中
10)	企業の開発 の意思 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	未承認薬開発支援事業による開発支援品目。 希少疾病用医薬品指定について申請予定。

4. 「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

12)	「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</p> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項]
-----	---	---

	<p>(該当するものにチェックする)</p>	<p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号										
	個人 全国多発性硬化症友の会		205										
2)	要望された 医薬品	一般名	Natalizumab										
		販売名	Tysabri										
		会社名	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社										
3)	要望内容	効能・効果	多発性硬化症										
		用法・用量	<米国、英国、独国、仏国> <table border="1" data-bbox="715 898 1391 1043"> <thead> <tr> <th data-bbox="715 898 890 947">用量</th> <th data-bbox="890 898 1042 947">投与経路</th> <th data-bbox="1042 898 1193 947">投与頻度</th> <th data-bbox="1193 898 1391 947">適応病型</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="715 947 890 1043">300mg, 15 ml 溶</td> <td data-bbox="890 947 1042 1043">点滴</td> <td data-bbox="1042 947 1193 1043">4週1回</td> <td data-bbox="1193 947 1391 1043">再発寛解型</td> </tr> </tbody> </table>			用量	投与経路	投与頻度	適応病型	300mg, 15 ml 溶	点滴	4週1回	再発寛解型
用量	投与経路	投与頻度	適応病型										
300mg, 15 ml 溶	点滴	4週1回	再発寛解型										
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし										
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<個人> 多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は、厚生労働省が指定する特定疾患であり、若年成人に多く発生し、四肢麻痺、失明、尿失禁、記憶力低下やその他の多様な神経症状が悪化と寛解を繰り返しながら、慢性的に増悪・進行する中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり、労働・家庭生活に大きな損害を与える代表的な神経難病として恐れられている。 2000年にベタフェロン、2006年にアボネックスとこれまで2種類のインターフェロンが国内で承認され、患者さんに大きな希望を与えた。これらは平均的には再発数を約 1/3 程度減少させ、障害度の進行を一定程度遅延させ、MRI 上の脳病巣の蓄積や萎縮の進行を一定程度抑制し、QOL を改善する事が示されている。 インターフェロンの MS に対する効果には個人差があり、効果の低い患者や治療反応が全く認められない患者 (non responder) も少な											

		<p>くない。主要臨床試験での投与開始後 2 年間で再発がベタフェロンで約 70%、アボネックスでも約 62%の患者に認められている。さらに、再発が減少あるいは消失し有効と考えられる患者でも、5 年、10 年という長期の治療継続にもかかわらず、次第に障害度の進行が進み、結局、完全麻痺や認知症へと進行してゆく症例が、次第に増加しつつある。このように現在の国内承認薬の効果には限界があり、より有効性の高い治療法が利用可能となることが強く期待されている。</p> <p>またインターフェロンの副作用である発熱、倦怠感、皮膚潰瘍、皮膚硬化、肝機能障害、鬱症状その他の精神症状など、様々な副作用が長期使用中に出現することがある。割合は低い、持続的中和抗体出現により効果が失われることも知られている。2つのインターフェロンにより副作用や中和抗体出現に一定の差があり使い分けされるものの、脱落してゆく症例が次第に増加している。長期の自己注射に対する恐怖により心理的に利用不可能あるいは拒絶する場合も多い。そうした利用不可能な患者でも利用しうる薬剤が導入されることが期待されている。</p> <p>MS は難治性の進行性疾患であり、既存の治療薬であるインターフェロン製剤、コパキソン、ノバントロンなどを使用しても十分な治療効果を得ることが難しく、再発例、障害進行継続例が大多数を占めている。新しい作用機序に基づく MS 治療薬である natalizumab は既存薬に比し高い有効性と忍容性を有し、海外で多数患者で利用されている実績がある。日本の MS の臨床現場でも新たな選択肢を広げる可能性のある薬剤であり、患者の QOL の改善につながることが期待され、一日も早く利用可能とすべきである。抗体薬剤であり、作用機序からもアジア人で特異な副作用が出現する可能性は非常に低いと考えられる。未承認の確立された治療薬の内でも、最も迅速に審査承認するべきであると判断する。</p> <p><全国多発性硬化症友の会> 記載なし</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]
----	--------------------------	---

		なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕 なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企業 側の意見	<p>(1) 多発性硬化症 (MS) は四肢麻痺、失明、その他多様な神経症状が悪化と寛解を繰り返しながら慢性的に、増悪・進行する中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり、特定疾患に指定されている難病である。</p> <p>(2) 現在本邦において MS に対して適応を有する既存薬はインターフェロン (IFN) 製剤のみであるが、IFN は全ての患者において必ずしも十分な有効性が得られていないこと、インフルエンザ様症状などの副作用の発現頻度が高いこと、本邦で既承認の IFN では隔日、または週に一度の注射を継続的に行う必要があるため患者への身体的、精神的負担が大きいことなどにより、より有効な MS 治療薬に対する医療上の必要性はなお存在すると考える。</p> <p>また、海外で行われた第 III 相試験において IFN 製剤の再発率の低下が約 30%程度であったのに対し、本剤の再発率の低下は 60%を超え、IFN 製剤を大きく上回るものであった。</p> <p>なお、本剤は米・英・独・仏をはじめ、欧米において標準的治療法に位置づけられている。</p> <p>以上、(1) 適応疾病の重篤性、(2) 医療上の有用性 を考慮し、医療上その必要性が高いと考える。</p>
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕 後期第 II 相試験を 2010 年 2 月に開始(1 施設目契約 2 月下旬予定)。 治験届は 2009 年 12 月 24 日に提出済み。

10)	企業の開発 の意思 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「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

12)	「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 (該当するも のにチェック する)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし (2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本てんかん学会 日本小児神経学会		286
2)	要望された 医薬品	一 般 名	ホスフェニトインナトリウム水和物 (JAN)
		販 売 名	Cerebyx (米国)、Pro-Epanutin (英国)
		会 社 名	ノーベルファーマ株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	てんかん重積状態、脳外科手術前・術中・術後及び頭部外傷後にけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合、並びに経口フェニトイン製剤の投与が不可能又は不適切な場合の代替
		用 法 ・ 用 量	<米国> 1. 負荷投与量 a) てんかん重積状態 成人 22.5~30mg/kg b) 緊急でない時 成人 15~30mg/kg 2. 維持投与量 成人 6~9mg/kg/日 <英国、仏国> 1. 負荷投与量 a) てんかん重積状態 成人 22.5mg/kg、小児 22.5mg/kg b) 緊急でない時 成人 15~22.5mg/kg、小児 15~22.5mg/kg 2. 維持投与量 成人 6~7.5mg/kg/日、小児 6~7.5mg/kg/日 <独国> 未発売

		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性：(ア) 致命的な疾患 てんかん重積状態は、てんかん以外の種々の原因によっても起こる重篤で救急対応が必要な疾患である。てんかん重積状態の原因にはてんかん患者での抗てんかん薬の服薬中断のほか、様々の急性疾患、慢性疾患があり、急性疾患としては、熱性疾患、中枢神経感染症(髄膜炎、脳炎、脳症)、頭部外傷、低酸素症、低血糖、薬物中毒(特にコカイン)等、慢性疾患としては、脳卒中、脳腫瘍、脳性まひ等がある。神経学的後遺症は 20～40%発生することが報告されており、一般に年齢が低いほど後遺症が高率に発現するとされている。また、てんかん重積状態の持続は、神経学的後遺症を残すだけでなく、高死亡率につながる。てんかん重積状態の死亡率は、米国 Richmond における前方視的に 2 年間調査した疫学研究によると全体で 22%(高齢者で 38%、成人で 14%、小児で 2.5%)、であり、これまでの研究から 3～35%と考えられている。以上の如く、てんかん重積状態が持続すれば、生命の危機に陥る可能性があるだけでなく、脳障害の後遺症が起こる危険性も高まるため、救急の集中治療が必要とされる。</p> <p>また、脳外科手術又は頭部外傷時てんかん発作は、術後又は受傷後直ちに発生する直後てんかん、7 日以内の早期に発症する早期てんかんと、8 日目以降に発症する晚期てんかんに分類され、早期てんかんは、脳虚血を誘発し、脳浮腫を増強し、脳実質ヘルニア、意識障害・麻痺などを増強させ患者の回復を遅延させるだけでなく予後に重大な影響を及ぼす。また、術後及び外傷後に発症するてんかん発作は重積状態に移行することもあり、生命を脅かす危険に繋がる。従って、脳外科手術及び頭部外傷時、発作リスクの高い患者では抗てんかん薬による発作回避が重要である。</p> <p>2. 医療上の有用性：(ウ) 欧米における標準的療法 フェニトインの静注用製剤は、てんかん重積状態の治療においてジアゼパムの効果持続時間の短さを補い、他の治療薬で抑制後の維持療法や他剤無効例に対する選択肢として用いられる有用な薬剤である。また、脳外科手術及び頭部外傷時、発作リスクの高い患者では抗てんかん薬による発作回避が重要であり、経口投与が可能になるまでの期間は静注薬が使用され、意識低下を来さないことからフ</p>	

		<p>フェニトインが選択されることが多い。しかしながら、フェニトインは、水に難溶性であるため pH12 に調整した強アルカリ性の注射薬であり、注射部位に疼痛、発赤、腫脹等の炎症を生じたり、血管外漏出による重度の壊死が起こることが報告されている。また、血管外漏出が明らかでなくても purple glove syndrome と言われる注射部位から遠位部に重度の皮膚の変色、浮腫、疼痛が生じることがある。そのためフェニトインは慎重に投与することが求められており、特に血管確保が難しい小児、高齢者等に対しては、注意が必要である。従って、フェニトイン静注用製剤の安全性上の欠点を改善した本剤は、てんかん重積状態の治療において、医療上の必要性は高いと考える。</p>
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

6)	<p>海外での承認状況 (該当国にチェックする)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] なし</p>
7)	<p>海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] なし</p>

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p>当該要望書に記載の下記見解について異論はなく、重篤性は「ア」、有用性は「ウ」と判断する。</p>
9)	<p>国内開発の状況 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p>

		2008年8～11月、健康成人男子を対象とした第Ⅰ相試験を実施した。2009年5月より、脳外科手術後患者、頭部外傷患者、てんかん患者及びてんかん重積状態患者40例を対象とした第Ⅲ相試験を実施中である。
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「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

12)	「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 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） <input 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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本てんかん学会 日本小児神経学会		349
2)	要望された医薬品	一般名	Rufinamide (INN)
		販売名	Inovelon (欧州)、Banzel (米国)
		会社名	エーザイ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	レノックス・ガストー症候群（4歳以上）に伴う発作に対する併用療法
		用法・用量	<米国> 小児 10mg/kg/日から開始、最大 45mg/kg/日（または 3200mg/日） 成人 400-800mg/kg/日から開始、最大 3200mg/kg/日 <英国、独国、仏国> 小児 200mg/日から開始、最大 1000mg/日 成人 400mg/日から開始、最大 3200mg/日
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性：(イ) と (ア) レノックス・ガストー症候群は小児のてんかん症候群の中でも最も重篤なもののひとつである。通常、抗てんかん薬の多剤併用にも関わらず発作の抑制は困難であり、長期予後は極めて不良である（完治例は 10%以下とされている）。さらに、頻発する発作のみならず、抗てんかん薬の蓄積作用や社会的刺激の不足に起因して不可逆的な精神遅滞も進行する。 死亡率については評価が難しく、詳細な研究はないが、他の重症の続発性てんかん全体の死亡率とほぼ同様であると報告されている（13～27年にわたる追跡調査の結果、死亡率は 17%であったとい	

		<p>う報告がある)。 以上より、少なくとも判断基準イ「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」に合致するとともに、判断基準ア「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」についても合致する可能性がある。</p> <p>2. 医療上の有用性：(イ) 前述のとおり、レノックス・ガスト一症候群の発作は薬剤抵抗性である。国内においては、昨今、ラモトリギンがレノックス・ガスト一症候群を適応症に含めて承認されたが、未だ治療ニーズは満たされておらず、新たな薬剤が大いに望まれているのが実情である。 一方、海外で実施されたプラセボ対照試験の結果から、有効性及び安全性の両方において、フェルバメート、ラモトリギン、トピラマートと比較して、ルフィナマイドの結果は特筆すべきものと考えられる。 以上より、ルフィナマイドは一刻も早く国内で使用可能になることが望ましく、医療上の有用性に関する判断基準ア「既存の療法が国内にない」及び判断基準イ「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」に合致する。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

11)	備 考	未承認薬等開発支援事業による開発支援品目
-----	-----	----------------------

4. 「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

12)	「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 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本てんかん学会 日本小児神経学会		352
2)	要望された 医薬品	一般名	レベチラセタム
		販売名	Keppra
		会社名	ユーシービージャパン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	① 4歳児以上の小児てんかん患者における部分発作に対する併用療法 ② 6歳以上（欧州では12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 ③ 12歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する併用療法
		用法・用量	<米国> ①、② 4歳～16歳未満（②は6歳～16歳未満）の小児患者に対し、20mg/kg/日（10mg/kgを1日2回投与）から開始すること。1日用量は推奨用量の60mg/kg/日（30mg/kgを1日2回投与）まで2週間毎に20mg/kg/日ずつ増量すること。1日用量の60mg/kg/日で忍容性に問題がある場合は、1日用量を減量する。体重40kg以上の小児患者については成人と同じ用法・用量で使用する。 ③ 12歳以上の患者に対し、1000mg/day（500mgを1日2回投与）から開始すること。1日用量は推奨用量の3000mg/dayまで2週間毎に1000mg/dayずつ増量すること。 <欧州> 4歳～11歳の小児患者及び体重50kg未満の12歳～17歳の若年患者に対し、20mg/kg/日（10mg/kg

			を 1 日 2 回投与) から開始すること。用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大 60mg/kg/日 (30mg/kg を 1 日 2 回投与) まで増量できる。なお、用量の変更については、2 週間で 20mg/kg/日を超えない範囲で増量又は減量できる。体重 50kg 以上の若年患者については、成人と同じ用法・用量で使用する。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性：(ウ)</p> <p>てんかん患者の約 2-3 割は既存の治療で発作が抑制されない難治てんかんである。難治てんかん患者は発作の存続だけでなく、合併する様々な障害のため、日常生活上の困難をかかえている。特に小児の患者では発作の存続と合併する精神・運動障害、行動異常などのため、日常生活、特に学校生活に困難を来すことが多い。この意味で、早期に適切な治療を受けることが将来の社会参加に重大な影響を及ぼすと考えられる。以上より (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。</p> <p>2. 医療上の有用性：(ウ)</p> <p>小児難治てんかんでは早期に適切な治療を受けることが大切であるが、小児難治てんかんに有効な薬は限られている。レベチラセタムは小児難治てんかんをはじめ、小児期のてんかんに対して幅広い有効性が期待され、(ウ) 欧米において標準的療法に位置づけられている。</p>	
5)	備 考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
----	--------------------------	---

7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
----	---	---

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企業 側の意見	<p>以下のとおり、医療上の必要性については要望書に同意いたします。</p> <p>1. 適応疾病の重篤性：(ウ)</p> <p>てんかん患者の約 2-3 割は既存の治療で発作が抑制されない難治てんかんである。難治てんかん患者は発作の存続だけでなく、合併する様々な障害のため、日常生活上の困難をかかえている。特に小児の患者では発作の存続と合併する精神・運動障害、行動異常などのため、日常生活、特に学校生活に困難を来すことが多い。この意味で、早期に適切な治療を受けることが将来の社会参加に重大な影響を及ぼすと考えられる。以上より (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。</p> <p>2. 医療上の有用性：(ウ)</p> <p>小児難治てんかんでは早期に適切な治療を受けることが大切であるが、小児難治てんかんに有効な薬は限られている。レベチラセタムは小児難治てんかんをはじめ、小児期のてんかんに対して幅広い有効性が期待され、(ウ) 欧米において標準的療法に位置づけられている。</p>
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] <ul style="list-style-type: none"> ・「4 歳児以上の小児てんかん患者における部分発作に対する併用療法 (要望①)」に関しては、第Ⅲ相試験の治験届提出し、開発着手済み。 ・「6 歳以上 (欧州では 12 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 (要望②)」に関しては、「4 歳以上の強直間代発作に対する併用療法を対象とした臨床試験」を 2010 年度中に開始する。

		<p>・「12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する併用療法（要望③）」に関しては、4 歳以上の「強直間代発作に対する併用療法（要望②）」を対象とした臨床試験の中で 4 歳以上のミオクロニー発作を併発する患者について、ミオクロニー発作に対する有効性も探索的に検討を行う予定としている。その臨床試験の結果を見極めた上で開発可能性の判断をする予定。</p> <p>なお、成人てんかん患者における部分発作に対する併用療法の適応に関しては、2008 年 11 月に申請済み。</p>
10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>「12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する併用療法（要望③）」については、12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者は非常に少なく、また診断が難しいことから、現在計画中の 4 歳以上の「強直間代発作に対する併用療法（要望②）」を対象とした臨床試験の中で 4 歳以上のミオクロニー発作の有効性について探索的検討を加え、本邦における開発の可能性を見極める予定である。</p>
11)	備 考	

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p><4 歳児以上の小児てんかん患者における部分発作に対する併用療法（要望①）及び 6 歳以上（欧州では 12 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（要望②）について></p> <p>1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
-----	---	--

		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>なし</p> <p><12歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する併用療法（要望③）について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>精神・神経 WG は、「若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する併用療法（要望③）」については、現在開発中である4歳以上の「強直間代発作に対する併用療法（要望②）」を対象とした臨床試験成績が得られた時点で、本邦における医療上の必要性について判断することが適切と考える。</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	厚労省特発性局所多汗症診療ガイドライン作成班		9
2)	要望された医薬品	一般名	A型ボツリヌス毒素
		販売名	ボトックス注 50、ボトックス注 100
		会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	①腋窩多汗症 ②手掌多汗症 ③足底多汗症
		用法・用量	<米国、英国、独国、仏国> ①腋窩多汗症：1回 50 単位、皮内注射
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 原発性局所多汗症は、欧米では人口の 2,3%罹患していると考えられる局所性多汗症のうち基礎疾患がなく、手、足、腋窩、顔などの発汗過剰を認める疾患である。局所多汗症は多汗の症状により、患者は様々な精神的苦痛を受ける。その内容は仕事、勉強への悪影響、対人関係への支障をきたすなどであり、QOL を著しく低下させる疾患であるといえる。多汗症が原因でうつ病など精神的、かつ社会的な苦痛をうける患者は多数存在していると考えられている。</p> <p>2. 医療上の有用性 原発性局所多汗症治療ガイドラインが作成される過程において欧米で有効性が検証されているボツリヌス毒素が重症の原発性局所多汗症に対して保険適応で使用が認められることにより、現在、美容外科などにより保険適応外で海外から購入されたボトックス局所注射療法、血管外科による内視鏡下交感神経遮断術などが安易に</p>	

		施行され高額医療費を伴う過剰医療を抑制して重症度に応じた治療指針により医療費削減も期待できる。多汗症を伴う活動期の青年層の精神的な不安定な状態を改善し適切に治療することにより多汗症を伴う青年層の勤勉、勤労意欲を高めことが可能である。
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] ・腋窩多汗症(要望①)のみ、米国、英国、独国、仏国にて承認。 ・手掌多汗症(要望②)、足底多汗症(要望③)については、米国、英国、独国及び仏国では未承認。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 手掌多汗症(要望②)、足底多汗症(要望③)については、米国、英国、独国、仏国いずれも公的医療保険制度の適応が確認されなかった。

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p><腋窩多汗症(要望①)について></p> <p>今回の要望(腋窩多汗症)に係る医療上の必要性に関しては、以下のとおり提示されている判断基準に該当することから、その医療上の必要性は以下のとおり高いと考える。</p> <p>海外での腋窩多汗症の治療には、市販の制汗剤、塩化アルミニウム、ボツリヌス治療および汗腺除去などの手術療法が用いられている。本邦で未承認であるボツリヌス治療は、市販の制汗剤、塩化アルミニウムで十分な治療効果が得られない場合に用いる治療としてガイドラインで位置づけられている。</p> <p>本邦で市販の制汗剤、塩化アルミニウムなどで十分な効果が得られない場合の治療選択肢としては手術療法しかないことから、侵襲性が低く、1回の治療効果が長期間持続するボツリヌス治療が必要で</p>
----	-------------------------------	---

		<p>あると考える。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性 ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(2) 医療上の有用性 ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p> <p>腋窩多汗症(要望①)に対しては、承認取得を目指し第Ⅲ相試験実施中(2010年3月に治験届提出済)。</p> <p>手掌多汗症(要望②)、足底多汗症(要望③)については、国内開発なし。</p>
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>腋窩多汗症(要望①)に対しては、承認取得を目指し第Ⅲ相試験実施中(2010年3月に治験届提出済)。</p> <p>手掌多汗症(要望②)、足底多汗症(要望③)については、米国、英国、独国、仏国において承認がなく、また公的保険償還もされていないため、現時点では国内開発の予定なし。</p>
11)	備考	

4. 「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

12)	「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 (該当するものにチェックする)	<p><腋窩多汗症(要望①)について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
-----	---	---

		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	あどれす患者会		23
2)	要望された 医薬品	一般名	アトモキセチン塩酸塩
		販売名	ストラテラカプセル
		会社名	日本イーライリリー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	成人期（18歳以上）における注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の効能追加
		用法・用量	<米国> 成人（18歳以上）：初回投与量 40mg/日、通常投与量 80mg/日、最大投与量 100mg/日
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 記載なし</p> <p>2. 医療上の有用性 成人 ADHD に対する処方薬は現在皆無である。欧米では MPH 製剤につづく第二選択薬として広く使用されている。同時に要望を出している MPH が効かない患者も僅かな割合ながら存在する。MPH 製剤が成人 ADHD に認可されたとしても、複数の選択肢が必要であることに変わりない。</p>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕 なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕 なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	記載なし
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕 第Ⅲ相試験実施中。 なお、「小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)」については、2009年4月22日付で承認されている。
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「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

12)	「医療上の必要性に係る基準」へ	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input 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>の該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</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 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p>
13)	備考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本てんかん学会 日本小児神経学会		89
2)	要望された 医薬品	一般名	ガバペンチン
		販売名	ガバペン錠
		会社名	ファイザー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	てんかん部分発作の小児適応の追加
		用法・用量	<p><米国></p> <p>3-4歳：初期用量 10-15mg/kg/日 分3。維持量 40mg/kg/日 分3。最高用量 50mg/kg/日 分3。</p> <p>5-12歳：初期用量 10-15mg/kg/日 分3。維持量 25-35mg/kg/日 分3。最高用量 50mg/kg/日 分3。</p> <p>13歳以上：初期用量 900mg/日 分3。維持量 1800mg/日 分3。最高用量 2400mg/日 分3。</p> <p><英国、独国、仏国></p> <p>6歳以上の小児</p> <p>初期用量：10-15mg/kg/日 分3。</p> <p>維持用量：25-35mg/kg/日 分3。</p> <p>最高用量：50mg/kg/日 分3。</p>
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性：(ウ)</p> <p>てんかん患者の 20~30%は複数の抗てんかん薬でも発作を十分抑制できないいわゆる難治てんかんである。難治てんかんでは、繰り返される発作によって神経細胞に不可逆的に障害が強まるという医学的側面がある。さらに、てんかん発作と合併する障害の中で精神医学的な問題は、日常生活だけでなく社会生活、学校生活にも影</p>	

		<p>響を及ぼす。難治てんかん患者の多くは精神医学的な問題に加えて、薬の服用・副作用、家庭内や周囲との葛藤、教育や就職、自立などの問題を抱える。</p> <p>2. 医療上の有用性：(イ) と (ウ)</p> <p>薬物治療は、原則として単剤治療を選択する。しかしながら、単剤治療に反応しない難治てんかんでは複数の薬剤による多剤治療が有効とされている。しかしながら、多剤治療の欠点として、副作用の増加、他の薬剤との薬物相互作用、それぞれの抗てんかん薬の副作用と効果を評価することが難しくなることなどがある。そのため、個々の薬剤の副作用だけでなく、薬物相互作用を介した副作用も考慮する必要があり、用量調節が難しくなる。そのため、難治てんかん患者に対する多剤治療においては、異なる作用機序を有し、薬物相互作用や副作用の少ない薬剤を併用することが望ましいとされている。</p> <p>ガバペンチンは、既存の抗てんかん薬とは異なる新規の作用機序を有する。また、血漿蛋白結合率が低く、体内でほとんど代謝されずに未変化体として尿中に排泄されることなどから、他の抗てんかん薬との相互作用を起こしにくい。外国における小児の難治性部分発作の患者に対する併用療法の有効性を検討する試験においても、ガバペンチンが多剤療法において安全性が高く、有効な薬剤であると位置づけられている。</p> <p>また、小児てんかん患者では錠剤や散剤が内服しにくい患者がいるため、本薬で開発している液剤の剤型追加も意義が高い。</p> <p>以上のことから、国内外での成人てんかん患者に対する使用経験および外国での小児てんかん患者に対する使用経験から、既存の抗てんかん薬とは作用機序が異なり、他剤との相互作用が少なく、認容性が高いと評価されている本薬の小児に対する有効性および安全性の確認をした上での小児てんかん患者への適応拡大、および小児患者が服用しやすく細かい用量調整が可能な液剤の剤型追加は、小児の難治性てんかん患者に新たな治療の選択肢を増やし、大きな役割を果たすと期待される。</p>
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックす	<input checked="" type="checkbox"/> 米国	<input checked="" type="checkbox"/> 英国	<input checked="" type="checkbox"/> 独国	<input checked="" type="checkbox"/> 仏国
----	------------------------	--	--	--	--

	る)	[特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企業 側の意見	小児てんかんは、発作による脳障害、薬物の副作用、教育やその他の社会的訓練の機会が制限されることによって障害が積み重なり、様々な心理社会的障害が残る。よって(1)疾患の重篤性については、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。また、欧米では多剤療法における小児難治性てんかんに対するガバペンチンの有効性・安全性が臨床試験により示されていること、小児患者に対しても適用を有し、一般的に使用されている環境であることから(2)医療上の有用性については、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)、及びウ(欧米において標準的療法に位置づけられている)に該当すると考える。したがって、医療上の必要性が高いと考える。 一方、国内では小児適用追加に関する承認申請の準備を進めている。これが承認されることによって、欧米と同様に小児へ使用可能な環境を提供できることになる。
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項]
10)	企業の開発 の意思 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input 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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本てんかん学会 日本小児神経学会		193
2)	要望された 医薬品	一 般 名	トピラマート
		販 売 名	トピナ錠
		会 社 名	協和発酵キリン株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	①2-16歳の小児における部分発作に対する併用療法 ②2-16歳の小児における全般性強直間代性発作に対する併用療法 ③2歳以上のLennox-Gastaut症候群の発作に対する併用療法
		用 法 ・ 用 量	<米国、英国、独国、仏国> 推奨用量:5~9 mg/kg/日(1日2回に分割経口投与)。 初回用量:最初の1週間は25mg(または、1~3mg/kg/日の範囲になるように25mg未満)を就寝前に投与。 漸増幅:1~2週間隔で1~3mg/kg/日ずつ漸増。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 (イ)と(ア)に該当 てんかんは大脳皮質細胞の過剰な異常放電によって、多彩な中枢神経症状が発作的に反復する慢性の症候群である。てんかんに苦しむ成人および小児は世界中で5,000万人にも及んでいるといわれ、本邦でも約100万人が罹患している(日本てんかん協会)。一般に発作の寛解率は、診断技術および治療法の進歩により改善してきているものの、依然、既存の抗てんかん薬で十分な発作の抑制が認められない難治てんかん患者が約3割存在する。特に小児てんかんでは難治な発作と脳波異常のために知能の荒廃がもたらされること	

		<p>がある。このような難治てんかんはてんかん性脳症と呼ばれる。トピラマートはてんかん性脳症を含む様々な難治てんかんに有効性が期待される抗てんかん薬であるが、てんかんのなかでもこれらの難治てんかんは（イ）の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に該当する。その中には死亡率が高く（ア）生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）に該当するものも含まれる。</p> <p>2. 医療上の有用性 （イ）と（ウ）に該当</p> <p>てんかんの治療は薬物療法が主体であるが、従来の抗てんかん薬（第一世代）に抵抗性を示す患者が、30～40%存在する。従来の抗てんかん薬で十分な効果が得られず、難治に経過すれば発達障害、認知障害などの重篤な合併症を来たすため、小児期の発症早期に発作をコントロールすることが非常に重要であると考えられている（臨床精神薬理 2007;10(13):1649-57）。</p> <p>本剤は成人及び小児における部分発作、全般性強直間代発作および Lennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法（2歳以上で承認）に用いる第二世代の抗てんかん薬として米国、英国等で承認されている。さらに米国の治療ガイドライン（Neurology 2004; 62: 1261-73）では、成人の部分てんかん（併用療法）、成人の部分てんかん（単剤療法）、特発性全般てんかん、症候性全般てんかん、小児部分てんかん、以上5項目のてんかんに対してエビデンスを有している唯一の第二世代の抗てんかん薬であり、欧米においては標準的療法に位置づけられている。</p> <p>トピラマート（TPM）は、国内外での使用成績から様々な発作型への有効性が認められており、治療に難渋する多剤抵抗性の小児てんかん患者に効果が期待できること、小児が服用しやすい製剤の開発についても検討されていること等を総合的に評価し、医療上の重要性は高いと考えられる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	<p>海外での承認状況 (該当国にチェックする)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] なし</p>
----	----------------------------------	--

7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
----	---	---

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企業 側の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 (イ) と (ア) に該当 当該製剤の適応疾病となるてんかんは、70-80%の患者が薬物治療により通常の世界生活を営んでいる (日本てんかん協会)。しかし、残りの 20-30%は難治であり、その発作により受傷や窒息を防ぐ配慮が必要となるなど、疾病が与える日常生活への影響は少なくない。トピラマートはてんかん性脳症を含む様々な難治てんかんに有効性が期待される抗てんかん薬であるが、てんかんのなかでもこれらの難治てんかんは (イ) に該当する。またその中には死亡率が高く (ア) に該当するものも含まれる。</p> <p>2. 医療上の有用性 (ウ) に該当 てんかんの治療は薬物療法が主体であるが、従来の抗てんかん薬 (第一世代) に抵抗性を示す患者が、20-30%存在する。本剤は成人及び小児における部分発作、全般性強直間代発作および Lennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法 (2 歳以上で承認) に用いる第二世代の抗てんかん薬として米国、英国等で承認されている。さらに米国の治療ガイドライン (Neurology 2004; 62: 1261-73) では、成人の部分てんかん (併用療法)、成人の部分てんかん (単剤療法)、特発性全般てんかん、症候性全般てんかん、小児部分てんかん、以上 5 項目のてんかんに対してエビデンスを有している唯一の第二世代の抗てんかん薬であり、欧米においては標準的療法 (ウ) に位置づけられている。</p>
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] ・「小児における部分発作に対する併用療法 (要望①)」については、小児 (2 歳以上) の局在関連性てんかん患者 (部分発作) を対象とした第 II 相試験を実施中。

		・「全般性強直間代性発作（要望②）」および「Lennox-Gastaut 症候群等の発作（要望③）」に対する国内開発はなし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	<p><小児における部分発作に対する併用療法（要望①）について> 本剤については、成人部分発作に対する併用療法としての製造販売承認を 2007 年 7 月に取得した。その後、今回要望のあった適応のうち、「小児の部分発作」については、すでに開発に着手している。弊社としては、実施可能性を考慮してまずは部分発作における開発を優先する計画である。 本剤の小児適応拡大は、過去にも開発要望書が提出されている。 (日本てんかん学会および日本小児神経学会：2008 年 7 月、日本てんかん協会：2009 年 7 月)。</p> <p><小児における全般性強直間代発作（要望②）および Lennox-Gastaut 症候群に対する付加療法（要望③）について> 現在、本邦での「部分発作」の適応症は成人限定であることから、小児での臨床成績を取得することにより、本剤の有効性と安全性について、小児から成人を通じての海外使用実績との比較が可能になる。この比較結果は、全般性強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群での用量設定に有用と考える。よって、残る全般性強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群については、国内小児及び成人の部分発作に対する治験成績及び使用実績に鑑みて、今後、開発の可能性を検討していきたいと考える。</p>

4. 「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

12)	「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 (該当するものにチェックする)	<p><小児における部分発作に対する併用療法（要望①）について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p>
-----	---	---

		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p> <p><小児における全般性強直間代発作（要望②）について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 精神・神経 WG は、「小児における全般性強直間代発作に対する付加療法（要望②）」については、現在開発中である「小児における部分発作に対する併用療法（要望①）」の臨床試験成績が得られた時点で、本邦における医療上の必要性について判断することが適切と考える。</p> <p><Lennox-Gastaut 症候群に対する付加療法（要望③）について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 精神・神経 WG は、「Lennox-Gastaut 症候群に対する付加療法（要望③）」については、現在開発中である「小児における部分発作に対する併用療法（要望①）」の臨床試験成績が得られた時点で、本邦における医療上の必要性について判断することが適切と考える。</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本線維筋痛症学会		199
2)	要望された 医薬品	一般名	トラマドール塩酸塩 (JAN)
		販売名	トラマールカプセル
		会社名	日本新薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	経口剤の剤型追加、効能・効果は線維筋痛症
		用法・用量	<米国> 25mg～200mg/日 最大 400mg/日 <英国、独国、仏国> 50mg～100mg/日 最大 400mg/日
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 (ウ) 病気が日常生活に著しい影響を及ぼす。本疾患は関節リウマチの日常生活動作性 (ADL) 評価法で中等度～高度の障害に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性 国内に既存の治療法がなく、欧米の臨床試験にて有効性・安全性が確認されている。欧米では本疾患の治療薬として汎用されている。</p>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕 なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕 なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	該当性の判断基準「(1) 適応疾患が (ウ) その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患、及び (2) 医療上の有用性が (ウ) 欧米において標準的治療法に位置づけられている。」に該当すると考える。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕 「第Ⅱ相試験実施中 ^{注)} 」(対象：非がん性慢性疼痛) ^{注)} 「非がん性慢性疼痛」の適応取得を目指し、変形性関節症(侵害受容性疼痛の代表疾患)及び帯状疱疹後神経痛(神経障害性疼痛の代表疾患)を対象とした第Ⅱ相試験を実施中。 ^{注)} 要望書では、「用法・用量」が50~150mg/1日となっているが、現在実施中の臨床試験は100~400mg/1日で実施している。
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	個人		200
2)	要望された医薬品	一般名	トラマドール塩酸塩 (JAN)
		販売名	徐放錠 ; Ultram ER, Ryzolt (米国)、Zydol SR, Tramulief SR 他 (英国)、Tramal, Amadol, Tial 他 (独 国)、Contramal, Topalgic 他 (仏国)
		会社名	日本臓器製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	経口徐放剤の剤型追加、効能・効果は慢性疼痛
		用法・用量	<米国 (徐放錠) > 成人 (18 歳以上) ; 毎日 1 回 100mg の用量から開始し、必要に応じ 5 日間ごとに 100mg 増量。1 日あたり 300mg を越える用量を服用してはならない。 <英国、独国、仏国 (徐放錠) > 成人及び 12 歳以上の青年 ; 通常開始用量は 50-100mg 塩酸トラマドールを毎日 2 回朝夕に服用。鎮痛が不十分な場合、150mg または 200mg 塩酸トラマドールを毎日 2 回まで漸増する。鎮痛の最少有効用量が、通常、選択されなければならない。400mg の毎日の用量は、特別な臨床状況を除き、超えてはいけない。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当	1. 適応疾病の重篤性 中等度から中等的重度の慢性疼痛は、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であると考ええる。	

	性についての要望者の意見	<p>2. 医療上の有用性</p> <p>塩酸トラマドールは中枢神経系に作用する合成鎮痛薬で、ミウオピオイド受容体に弱い親和性を持ち、また、神経伝達物質のノルアドレナリン及びセロトニンの再取込み抑制等のモノアミン神経系への作用を持っている。このユニークな作用のために、オピオイドとは別に分類され、最近では慢性疼痛（特に神経障害性疼痛）の第一選択薬として位置づけられるようになって来ている。特に、COX-2 選択的及び非選択的非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は有効最少用量で最短期間投与するべきであるとの米国 FDA の要請後に顕著に表れている。また、伝統的オピオイドと比較すると、乱用されることが少なく、便秘や鎮静作用が少ないことが経験されており、各種癌、術後における鎮痛の適応症だけでなく、徐放剤による慢性疼痛の適応追加が望まれる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>医療上の必要性に係る基準への該当性</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性；慢性疼痛の主な一般的な原因疾病は、変形性関節症、帯状疱疹後神経痛や腰痛であり、これらの慢性疼痛は、米国では関節疾患だけで、2003年に医療費で808億ドル、約3000万人での労働生産性の損失で470億ドルの年間負担で、総社会経済学的負担は1278億ドル（約11.5兆円）に達すると推定されており、間違い無く「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。</p>
----	-------------------------------	---

		(2) 医療上の有用性；エビデンスの評価に関する意見などの上記に述べたように、徐放剤を含む経口製剤は、有効性及び安全性のエビデンスも多く、世界的に汎用されているので、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると考える。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] 第Ⅱ相試験実施中
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「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

12)	「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 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input 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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし

13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本口腔顔面痛学会		269
2)	要望された 医薬品	一般名	Pregabalin
		販売名	Lyrica
		会社名	ファイザー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	歯科治療後神経因性疼痛
		用法・用量	<英国、独国、仏国> 末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛： 経口・150～600mg/日（2-3分割）
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 三叉神経領域（口腔、顎顔面領域）の神経因性疼痛は、摂食、嚥下、会話などの生命活動の維持に重要な口腔機能に著しい影響を及ぼす。 （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>2. 医療上の有用性 神経因性疼痛に対し、 ア 既存の療法が国内になく、 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すぐれており、 ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている 外傷、神経損傷により生じる神経因性疼痛は創傷治癒にも関わらず痛みが長期残存する。この場合抗うつ薬などの薬物が鎮痛を発揮する第一選択とされる。そのメカニズムは不明な点も多く残されているが、先述したように大規模な臨床試験でもその効果は明らかで</p>	

		<p>ある。</p> <p>外傷によって生じる三叉神経傷害の頻度は、下顎埋伏智歯の抜歯による下歯槽神経傷害で 3-5.5%、骨折およびその修復術で生じる下歯槽神経傷害で 46-77%、下顎枝分割術で生じる下歯槽神経傷害で 83%、インプラント手術で生じる下歯槽神経傷害で 8.5%と言われており、また、下顎埋伏智歯の抜歯で生じる舌神経傷害は 1-15%の割合で生じるとされている。このうち、神経因性（神経障害性）疼痛に至るのは 5%程度であると言われている。したがって、下顎智歯抜歯を受けた患者の 1000 人に 1 人から 3 人程度は遷延する原因不明の疼痛として不適当な医療行為（再手術、投薬）を受け続けていると推測され、これに関わる医療費は膨大な額に上ると考えられる。本剤の適応拡大と行った形でしかるべき治療をうける機会を患者に寄与できることで、度重ねられるドクターショッピングによる無駄な治療をさけることができ、結果的に医療費の増加を抑制することができると思える。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>三叉神経領域の末梢性神経障害性疼痛である歯科治療後神経因性疼痛は、摂食、嚥下、会話などの生命活動の維持に重要な口腔機能に著しい影響を及ぼすため、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と考えられる。また末梢性神経障害性疼痛は、既存の療法が国内になく、本剤が欧米において標準的療法に位置づけられていることから、(1) 疾患の重篤性、(2) 医療上の</p>
----	-------------------------------	---

		<p>有用性ともに該当し、医療上の必要性に係る基準に該当すると考える。</p> <p>しかしながら、弊社では現在、「末梢性神経障害性疼痛」の適応症にて本剤を申請しており、本剤が承認されれば、歯科治療後神経因性疼痛へ使用可能な環境を提供できることになり、この要望にも答えることができると考える。</p>
9)	<p>国内開発の状況 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>〔特記事項〕 歯科治療後神経因性疼痛を含む「末梢性神経障害性疼痛」として承認申請中。</p>
10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p>
11)	備 考	

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p>
-----	---	---

		<input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名			要望番号
個人 全国多発性硬化症友の会		54		
2)	要望された 医薬品	一般名	Interferon beta-1a	
		販売名	Rebif	
		会社名	メルクセローノ株式会社	
3)	要望内容	効能・効果	多発性硬化症の再発予防	
		用法・用量	<米国、英国、独国、仏国>	
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし	
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<個人> 多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は、厚生労働省が指定する特定疾患であり、若年成人に多く発生し、四肢麻痺、失明、尿失禁、記憶力低下やその他の多様な神経症状が悪化と寛解を繰り返しながら、慢性的に増悪・進行する中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり、労働・家庭生活に大きな損害を与える代表的な神経難病として恐れられている。 2000年にベタフェロン、2006年にアボネックスとこれまで2種類のインターフェロンが国内で承認され、患者さんに大きな希望を与えた。これらは平均的には再発数を約 1/3 程度減少させ、障害度の進行を一定程度遅延させ、MRI 上の脳病巣の蓄積や萎縮の進行を一定程度抑制し、QOL を改善する事が示されている。 インターフェロンの MS に対する効果には個人差があり、効果の低い患者や治療反応が全く認められない患者 (non responder) も少な		

		<p>くない。主要臨床試験での投与開始後 2 年間の再発がベタフェロンで約 70%、アボネックスでも約 62%の患者に認められている。</p> <p>さらに、再発が減少あるいは消失し有効と考えられる患者でも、5 年、10 年という長期の治療継続にもかかわらず、次第に障害度の進行が進み、結局、完全麻痺や認知症へと進行してゆく症例が、次第に増加しつつある。このように現在の国内承認薬の効果には限界があり、より有効性の高い治療法が利用可能となることが強く期待されている。</p> <p>またインターフェロンの副作用である発熱、倦怠感、皮膚潰瘍、皮膚硬化、肝機能障害、鬱症状その他の精神症状など、様々な副作用が長期使用中に出現することがある。割合は低い、持続的中和抗体出現により効果が失われることも知られている。2つのインターフェロンにより副作用や中和抗体出現に一定の差があり使い分けされるものの、脱落してゆく症例が次第に増加している。長期の自己注射に対する恐怖により心理的に利用不可能あるいは拒絶する場合も多い。そうした利用不可能な患者でも利用しうる薬剤が導入されることが期待されている。</p> <p>週 3 回皮下注射により投与する interferon beta-1a であり、アボネックスとほぼ同一薬品である。治療効果も他のインターフェロン製剤と同一であり、副作用はベタフェロンに類似して、アボネックスと比べると、皮膚注射部位の重い障害や、中和抗体出現率が高い。国内での利用が可能となれば、利便性の他薬剤との比較が可能となる利点があると考えられるが、導入の緊急性は低いと判断される。</p> <p><全国多発性硬化症友の会> 記載なし</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国

	(適応外薬についての み、該当国にチェック する)	〔特記事項〕 なし
--	---------------------------------	--------------

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企業 側の意見	<p>多発性硬化症は、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。また、インターフェロンβ-1aによる治療方法は、欧米において標準的療法に位置づけられている。</p> <p>しかし、下記「10) 企業としての開発意思」の項目にて述べたように3番目のインターフェロン製剤 (Rebif) の医療上のニーズは低いと考えられる。</p> <p>要望者からの要望書にも「2つのインターフェロンにより副作用や中和抗体出現に一定の差があり使い分けされるものの、脱落してゆく症例が次第に増加している。長期の自己注射に対する恐怖により心理的に利用不可能あるいは拒絶する場合も多い。そうした利用不可能な患者でも利用しうる薬剤が導入されることが期待されている。」及び「導入の緊急性は低い」と記載されている。</p>
9)	国内開発の 状況 (該当する ものにチェック する)	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input type="checkbox"/> 国内開発なし <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>〔特記事項〕 1997年に第I相臨床試験開始。2001年に開発中止届提出。</p>
10)	企業の開発 の意思 (該当する ものにチェック する)	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>現在本邦の臨床の現場においては、2種類のインターフェロン製剤 (interferon-beta-1a および interferon-beta-1b) が市販されており、本邦における多発性硬化症の治療ガイドラインにおいても長期的な再発予防進行抑制治療として interferon-beta-1b (ベタフェロン) が記載されている。その後、interferon-beta-1a (アボネックス) が承認され再発寛解型 MS 患者に対し広く使われている。両製剤の再発抑制効果はほぼ同等で、二重盲検無作為化試験においてプラセボ群と比較しておよそ 30%再発回数を減少させ、MRI 画像上の病変の集積を抑制させた。これらの数値は上記にて示した Rebif の有効性とほぼ同様である。また、安全性については、インターフェロン特有の発熱、悪寒、倦怠、鬱あるいは皮下投与による注</p>

		<p>射部皮膚壊疽などで 5-10%の患者で継続投与断念が見られる点で、安全性プロファイルはインターフェロン製剤の間で大きな違いはない。また、中和抗体発現の可能性もあり治療中のモニタリングが必要となる事等を考慮すると、同じ作用機序を有する 3 番目のインターフェロン製剤 (Rebif) の医療上のニーズは低いと思われる。従って、今後は既に市販されているインターフェロン製剤による治療によりコントロール出来ない、またはインターフェロン製剤に不耐容な患者に対するメディカルニーズを満たす、新たな作用機序を持つ治療薬の開発が望まれるものとする。</p>
11)	備 考	

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>精神・神経 WG は、要望された医薬品 (Rebif; interferon beta-1a) が欧米において標準的療法に位置づけられていることは理解するが、(1) 本邦において、同種同効薬「アボネックス筋注用シリンジ (interferon beta-1a)」が承認されており、既に再発寛解型 MS 患者に対し広く使用されていること、(2) Rebif (interferon beta-1a) の再発抑制効果は、本邦で既承認の「アボネックス筋注用シリンジ (interferon beta-1a)」の有効性とほぼ同様と考えられること、(3) Rebif (interferon beta-1a) の安全性は、インターフェロン特有の発</p>
-----	---	---

		熱、悪寒、倦怠、鬱あるいは皮下投与による注射部皮膚壊疽などで 5-10%の患者で継続投与断念が見られ、インターフェロン製剤の間で安全性に大きな違いはないと考えられること等から、Rebif (interferon beta-1a) の本邦における医療上の必要性は高いとまでは言えないものとする。
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本うつ病学会		84
2)	要望された医薬品	一般名	オランザピン (JAN)
		販売名	ジプレキサ錠 他
		会社名	日本イーライリリー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	治療抵抗性うつ病 (fluoxetine との併用)
		用法・用量	<p><米国> オランザピンと fluoxetine の併用： ≪治療抵抗性うつ病≫ オランザピン経口剤は fluoxetine と併用し、食事の時間を問わず一日一回、晩に、通常オランザピン経口剤 5 mg と fluoxetine 20 mg で開始する。必要であれば、経口オランザピン 5～20 mg 及び fluoxetine 20～50mg の用量範囲内で、有効性と忍容性に準じて用量調整を行うことができる。抗うつ効果は、オランザピンと fluoxetine 併用時に、オランザピン 6～18 mg 及び fluoxetine 25～50mg の用量範囲で認められた。</p>
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>うつ病は、思春期から老年期にわたる幅広い年齢層で発症し、有病率は極めて高く、厚生労働科学研究「こころの健康についての疫学調査に関する研究」(平成 16～18 年)によると、我が国における生涯有病率は 6.3%、12 ヶ月有病率は 2.1%と報告されている。現在、うつ病の治療は薬物療法を中心に行われており、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)や SNRI (選択的ノルアドレナリン・</p>	

		<p>セロトニン再取り込み阻害剤) が第一選択薬とされているが、これら SSRI、SNRI の寛解率は 30%～40%と十分とは言えず、遷延化により社会機能の低下をきたし失業、退学、離婚などの問題が生ずることも稀ではない。うつ病は、治療に要する直接的な費用だけでなく、生産性の低下などによる間接的な費用も膨大であるため、社会経済に及ぼす影響も大きい。また、日本における自殺者数は、1998 年以降 3 万人を超える水準で推移しており、自殺の重要な背景因子としてうつ病は最も重要で、心理学的剖検調査によると自殺者の 60%～70%がうつ病の診断が可能との報告もある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>うつ病（軽症・中等症）の治療アルゴリズムにおいて SSRI、SNRI の効果が不十分であった場合、次の選択肢とされるリチウムの追加投与は、三環系抗うつ薬との併用についての報告は多数あるものの、SSRI、SNRI との併用のエビデンスは少なく、国内においては臨床試験も実施されておらず、うつ病に対する適応は取得していない。</p> <p>うつ病治療の主剤である抗うつ薬にオランザピンを追加投与する場合、既にある程度得られた反応を増強する効果が期待できるとともに、主剤の漸減・切替のために時間をかけることなく、迅速な効果発現が期待できる。さらに、オランザピンを追加により、抗うつ薬による賦活症候群、躁転を予防できる可能性もあり、うつ病の治療の幅を広げる意味でも合理的な治療法として大きく貢献できると考えられる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 米国では fluoxetine との併用で承認されている。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>治療抵抗性うつ病は臨床上大きな課題であり、lithium、甲状腺ホルモン、dopamine 作動薬、非定型抗精神病薬の追加など、種々の増強療法が行われている¹⁾。この中では、lithium が最もエビデンスに優れ、多くのガイドラインで推奨されている²⁾。非定型抗精神病薬による増強療法としては、米国ではオランザピンと fluoxetine の併用（本件）や他の非定型抗精神病薬による補助療法が承認され医療に使用されているが、本邦で適応を取得しているものはないことから、本邦での医療上の必要性はあると認められる。</p> <p>しかしながら本邦においても、米国で抗うつ薬の治療に対して十分に反応しない大うつ病の患者における補助療法の適応症を取得している非定型抗精神病薬による Phase III が現在行われている³⁾ことから、今後医療上の必要性はこのような薬剤によって解消される可能性が高く、本件のような極めて特殊かつ困難な品目を開発する必要性については慎重に議論すべきであると考えます。</p> <p>¹⁾ 秦野浩司, 寺尾岳 治療抵抗性うつ病に対する lithium 増強療法と甲状腺ホルモン増強療法 臨床精神薬理 12 : 207-212,2009</p> <p>²⁾ 菅原裕子, 坂元薫 治療抵抗性うつ病に対する第二世代抗精神病薬増強療法、臨床精神薬理 12 : 213-220,2009</p> <p>³⁾ JAPIC 治験情報サイト: http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項] オランザピンについては、開発されていない。 なお、fluoxetine については、本邦においては抗うつ薬としての製造販売承認取得を企図して開発が行われ、海外データを外挿するためのブリッジ試験が実施されたが、承認申請に足る有効性を示すデータが得られず、申請には至らなかった（下記「10）企業の開発の意思」項参照）。</p>
10)	企業の開発の意思 (該当するも	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p>

	<p>のにチェックする)</p>	<p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>本件は、オランザピンの未承認適応として要望書が出されているものであるが、実際はオランザピン単剤としての使用ではなく、未承認薬 fluoxetine との併用の適応症である。</p> <p>従って、今回の要望に応じるためには、オランザピンの適応拡大のための臨床試験を行うことに加えて、未承認薬である fluoxetine の新規承認取得のための承認申請を行う必要がある。</p> <p>fluoxetine は、本邦においては抗うつ薬としての製造販売承認取得を企図して開発が行われ、海外データを外挿するためのブリッジング試験が実施されたが、承認申請に足る有効性を示すデータが得られず、申請には至らなかったという開発経緯がある。</p> <p>このような状況下にある fluoxetine とオランザピンの併用投与によるオランザピンの未承認適応の追加に関する当該要望内容は今回の未承認薬問題の枠を超えた特別な例であり、他の適応外薬と同列に議論すべき案件ではないと考えられるため、本件を今回の未承認薬・適応外薬リストから除外することを要望する。</p>
11)	備 考	

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>精神・神経 WG は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 等の抗うつ薬と非定型抗精神病薬の併用による治療法自体を否定</p>
-----	---	---

		するものではないが、要望内容「治療抵抗性うつ病（fluoxetine の併用）」については、(1) 海外（米国）においては、オランザピンと fluoxetine の併用で承認されていること、(2) 本邦においては、抗うつ薬 fluoxetine の臨床試験が実施されたが、fluoxetine の有効性を示すデータが得られなかったことから、本邦における医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本ペインクリニック学会 厚生労働省科学研究費補助金研究班 個人		88
2)	要望された医薬品	一般名	ガバペンチン (JAN)
		販売名	ガバペン錠
		会社名	ファイザー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	がん性疼痛
		用法・用量	<英国、独国、仏国> 末梢性神経障害性疼痛； 成人にはガバペンチンとして 300mg～900mg 1日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 3600mg までとする。
	要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし	
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<日本ペインクリニック学会、厚生労働省科学研究費補助金研究班> 1. 適応疾病の重篤性 がんそのものによる痛み、がんの治療に伴う痛み、がんに併発した疾患による痛みなど、がん疼痛全般が対象である。 2. 医療上の有用性 現在の日本国におけるがん疼痛に対する保険適応薬を用いて、がん疼痛緩和の治療を行った場合、ADL を損なわない疼痛コントロールは、がん患者の 80-90%で得られる。しかし残りの患者は十分な疼痛コントロールが得られないのが現状である。ガバペンチンはこの残りの患者の痛みをとるために有用な薬剤であり、がん疼痛に使用することが可能になれば、がん緩和ケアの推進に繋がると考える。	

		<p><個人></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 がんそのものによる痛み、がんの治療に伴う痛み、がんに併発した疾患による痛みなど、がん疼痛全般が対象である。</p> <p>2. 医療上の有用性 現在の日本国におけるがん疼痛に対する保険適応薬を用いて、がん疼痛緩和の治療を行った場合、ADLを損なわない疼痛コントロールは、がん患者の80-90%で得られる。しかし残りの患者は十分な疼痛コントロールが得られないのが現状である。カルシウムチャネル阻害剤の一つであるガバペンチンは他の作用機序からこの残りの患者の痛みをとるために有用な薬剤であり、がん疼痛に使用することが可能になれば、がん緩和ケアの推進に繋がると考える。また、ナトリウムチャネルに主体的に作用する他の抗てんかん剤と異なる作用機序で疼痛緩和をはかれ、副作用も少ないため臨床的に安全に神経障害性疼痛患者の疼痛緩和に有用な働きをするものと考えられる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 英国、独国、仏国ではがん疼痛（腫瘍による神経圧迫または浸潤による神経障害および化学療法による神経障害に伴う疼痛）を含む末梢性神経障害性疼痛にて承認されている。 なお、米では末梢性神経障害性疼痛のうちの帯状疱疹後神経痛についてのみ承認されている。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>がん性疼痛は、日常生活に著しい影響を及ぼすと考えられること、また欧米では薬物治療ガイドライン等で第一選択薬に位置づけられていることから、(1) 疾患の重篤性、(2) 医療上の有用性ともに該当し、医療上の必要性が高いと考える。</p> <p>一方、弊社では国内にて臨床試験を実施し、日本人における有効性・安全性が確認されているプレガバリンを「末梢性神経障害性疼痛」の適応症にて現在、承認申請を行っている。ガバペンチンと同様に欧米の薬物治療ガイドライン等において第一選択薬の一つとして位置づけられているプレガバリンが承認されれば、がん性疼痛へ使用可能な環境を提供できることになり、より早期にこの要望に答えることができると考える。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項] なし</p>
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>ガバペンチンと同じ作用機序（電位依存性カルシウムチャネルの$\alpha 2\delta$サブユニットへの結合）を有するプレガバリンにおいて、がん性疼痛を含む「末梢性神経障害性疼痛」を効能効果とする承認申請を行っており、よってガバペンチンの開発を行う意向はない。プレガバリンは日本人を対象とした国内臨床試験を4試験（合計約700例）実施しているため、日本人での末梢性神経障害性疼痛に対する有効性・安全性が確認されている。また、ガバペンチンよりもプレガバリンが優れている点として、プレガバリンは線形の薬物動態を示すため、非線形の薬物動態を示すガバペンチンよりも投与量変更時の血中濃度予測が容易であること、電位依存性カルシウムチャネルの$\alpha 2\delta$サブユニットへの結合親和性がガバペンチンよりも高いことから、ガバペンチンの維持用量が900 mg/日であるのに対し、プレガバリンでは300 mg/日と少ない量で効果を示すことが挙げられる。</p>

11)	備 考	
-----	-----	--

4. 「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

12)	「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 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] 精神・神経 WG は、ガバペンチンが欧米において、神経障害性疼痛の標準的療法に位置づけられている点については理解するが、 (1) ガバペンチンと同じ作用機序（電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットへの結合）を有するプレガバリンにおいて、がん性疼痛を含む「末梢性神経障害性疼痛」を効能効果とする本邦での開発（承認申請）が行われていること、(2) プレガバリンは、日本人を対象とした国内臨床試験を 4 試験（合計約 700 例）実施されていること（日本人での末梢性神経障害性疼痛に対する臨床試験が実施されていること）、(3) プレガバリンは線形の薬物動態を示すため、非線形の薬物動態を示すガバペンチンよりも投与量変更時の血中濃度予測が容易であることから、要望内容の「ガバペンチンのがん性疼痛」については本邦における医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』

「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会 個人		90
2)	要望された医薬品	一般名	ガバペンチン (JAN)
		販売名	ガバペン錠
		会社名	ファイザー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	①神経障害性疼痛 ②難治性疼痛
		用法・用量	<英国、独国、仏国> 末梢性神経障害性疼痛； 成人にはガバペンチンとして 300mg～900mg 1日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 3600mg までとする。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p><日本緩和医療学会、日本緩和医療薬学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 様々な疾患に起因する神経障害性疼痛に対して欧米で有効として使用されている薬剤は本邦ではまだ1つも使えない状況であり、神経障害に伴う痛みのある患者の QOL は著しく障害されたままである。帯状疱疹後疼痛、糖尿病性神経障害性疼痛とは異なり、がん性神経障害性疼痛はオピオイドをはじめとする他の鎮痛薬の効果が期待できず、臨床ではしばしば難渋する症状のひとつであるが、多要因で引き起こされる本病態の進行はさらに対応が難渋する慢性疼痛並行するなど患者の QOL が著しく低下する。</p> <p>2. 医療上の有用性 これまでに抗痙攣薬、抗不整脈薬などが臨床経験的に使用されてい</p>	

		<p>るが、本剤の適応拡大は、これらの薬剤の代替または併用薬剤として十分な神経障害性疼痛に対する治療効果が期待でき、十分な臨床寄与ができるものと推察される。神経障害性疼痛の発生メカニズムは少しずつ解明されてきており、メカニズムに作用する薬剤を使用していくことが一般的である。メカニズムを中心に治療薬を考えた場合、ガバペンチンは眠気、ふらつきなどの副作用が他の同様な作用を持つ薬剤に比較しても少ないことから、高齢者にも安全に使用できる可能性があり、有用性が高いと考えられる。オピオイドでは有用性の低いがん性の神経障害性疼痛、非がん性の帯状疱疹後神経痛や糖尿病性ニューロパチーに有用性が高い。</p> <p><個人></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>神経障害性疼痛は、侵害受容性疼痛とは疼痛発現に至るメカニズムが異なり、一般的な鎮痛薬では症状緩解が得られない。慢性疼痛の患者は全国的に多く、その中には神経障害性疼痛の患者が多数含まれており、治療に難渋している。これらの患者は疼痛のために、日常生活が大きく制限される上、就労が困難となることから、社会的な損失は非常に大きい。さらに治療が困難なことから、複数の医療機関で治療を受けていることが考えられ、医療経済的にも損失となる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>神経障害性疼痛の治療としては、内服治療に加え、神経ブロック療法や電気治療、脊髄刺激療法などの侵襲的な治療が行われている。しかしながら現在の治療では十分な疼痛緩和が得られていないのが現状である。ガバペンチンは現在までの内服治療薬とは異なる新しい作用機序で、難治性疼痛を緩和させることが期待され、日本ペインクリニック学会などでも、その有効性が多数報告されている。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	<p>海外での承認状況 (該当国にチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項]</p> <p><神経障害性疼痛（要望①）について></p> <p>英国、独国、仏国では末梢性神経障害性疼痛にて承認さ</p>
----	----------------------------------	---

		<p>れている。</p> <p>なお、米では末梢性神経障害性疼痛のうちの帯状疱疹後神経痛にて承認されている。</p> <p><難治性疼痛（要望②）について> 米国、英国、独国、仏国のいずれの国においても承認されていない。</p>
7)	<p>海外での公的保険 適応状況</p> <p>（適応外薬についてのみ、該当国にチェックする）</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] <難治性疼痛（要望②）について> 米国、英国、独国、仏国いずれも公的医療保険制度の適応が確認されなかった。</p>

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p><神経障害性疼痛（要望①）について></p> <p>神経障害性疼痛（がん性疼痛を含む）は、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患と考えられること、また欧米では薬物治療ガイドライン等で第一選択薬に位置づけられていることから、(1) 疾患の重篤性、(2) 医療上の有用性ともに該当し、医療上の必要性が高いと考える。一方、弊社では国内にて臨床試験を実施し、日本人における有効性・安全性が確認されているプレガバリンを「末梢性神経障害性疼痛」の適応症にて現在、承認申請を行っている。ガバペンチンと同様に欧米の薬物治療ガイドライン等において第一選択薬の一つとして位置づけられているプレガバリンが承認されれば神経障害性疼痛（がん性疼痛を含む）へ使用可能な環境を提供できることになり、より早期にこの要望に答えることができると考える。</p>
9)	<p>国内開発の状況</p> <p>（該当するものにチェックする）</p>	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項] なし</p>

10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>ガバペンチンと同じ作用機序(電位依存性カルシウムチャネルの$\alpha 2\delta$サブユニットへの結合)を有するプレガバリンにおいて、「末梢性神経障害性疼痛」を効能効果とする承認申請を行っており、よってガバペンチンの開発を行う意向はない。</p> <p>プレガバリンは日本人を対象とした国内臨床試験を4試験(合計約700例)実施しているため、日本人での末梢性神経障害性疼痛に対する有効性・安全性が確認されている。また、ガバペンチンよりもプレガバリンが優れている点として、プレガバリンは線形の薬物動態を示すため、非線形の薬物動態を示すガバペンチンよりも投与量変更時の血中濃度予測が容易であること、電位依存性カルシウムチャネルの$\alpha 2\delta$サブユニットへの結合親和性がガバペンチンよりも高いことから、ガバペンチンの維持用量が900 mg/日であるのに対し、プレガバリンでは300 mg/日と少ない量で効果を示すことが挙げられる。</p>
11)	備 考	

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p><神経障害性疼痛(要望①)について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p>
-----	---	--

		<p>〔特記事項〕</p> <p>精神・神経 WG は、ガバペンチンが欧米において、神経障害性疼痛の標準的療法に位置づけられている点については理解するが、</p> <p>(1) ガバペンチンと同じ作用機序（電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットへの結合）を有するプレガバリンにおいて、「末梢性神経障害性疼痛」を効能効果とする本邦での開発（承認申請）が行われていること、(2) プレガバリンは、日本人を対象とした国内臨床試験を 4 試験（合計約 700 例）実施されていること（日本人での末梢性神経障害性疼痛に対する臨床試験が実施されていること）、(3) プレガバリンは線形の薬物動態を示すため、非線形の薬物動態を示すガバペンチンよりも投与量変更時の血中濃度予測が容易であることから、要望内容の「ガバペンチンの神経障害性疼痛」については本邦における医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本口腔顔面痛学会		92
2)	要望された医薬品	一般名	ガバペンチン (JAN)
		販売名	ガバペン錠
		会社名	ファイザー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	歯科治療後神経障害性疼痛
		用法・用量	<p><英国、独国、仏国> 末梢性神経障害性疼痛； 成人にはガバペンチンとして 300mg～900mg 1日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 3600mg までとする。</p>
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 三叉神経領域（口腔、顎顔面領域）の神経因性疼痛は、摂食、嚥下、会話などの生命活動の維持に重要な口腔機能に著しい影響を及ぼす (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>2. 医療上の有用性 神経因性疼痛に対し、 ア 既存の療法が国内になく、 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すぐれており、 ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている 外傷、神経損傷により生じる神経因性疼痛は創傷治癒にも関わらず</p>	

		<p>痛みが長期残存する。この場合抗うつ薬などの薬物が鎮痛を発揮する第一選択とされる。そのメカニズムは不明な点も多く残されているが、先述したように大規模な臨床試験でもその効果は明らかである。</p> <p>外傷によって生じる三叉神経傷害の頻度は、下顎埋伏智歯の抜歯による下歯槽神経傷害で 3-5.5%、骨折およびその修復術で生じる下歯槽神経傷害で 46-77%、下顎枝分割術で生じる下歯槽神経傷害で 83%、インプラント手術で生じる下歯槽神経傷害で 8.5%と言われており、また、下顎埋伏智歯の抜歯で生じる舌神経傷害は 1-15%の割合で生じるとされている。このうち、神経因性（神経障害性）疼痛に至るのは 5%程度であると言われている。したがって、下顎智歯抜歯を受けた患者の 1000 人に 1 人から 3 人程度は遷延する原因不明の疼痛として不適切な医療行為（再手術、投薬）を受け続けていると推測され、これに関わる医療費は膨大な額に上ると考えられる。本剤の適応拡大と行った形でしかるべき治療をうける機会を患者に寄与できることで、度重ねられるドクターショッピングによる無駄な治療をさけることができ、結果的に医療費の増加を抑制することができると考えられる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 英国、独国、仏国では末梢性神経障害性疼痛にて承認されている。 なお、米では末梢性神経障害性疼痛のうちの帯状疱疹後神経痛にて承認されている。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p>三叉神経領域の末梢性神経障害性疼痛である歯科治療後神経因性疼痛は、摂食、嚥下、会話などの生命活動の維持に重要な口腔機能に著しい影響を及ぼすため、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と考えられる。また末梢性神経障害性疼痛は、既存の療法が国内になく、本剤が欧米において標準的療法に位置づけられていることから、(1) 疾患の重篤性、(2) 医療上の有用性ともに該当し、医療上の必要性に係る基準に該当すると考える。</p> <p>しかしながら、弊社では国内にて臨床試験を実施し、日本人における有効性・安全性が確認されているプレガバリンを「末梢性神経障害性疼痛」の適応症にて現在、承認申請を行っている。この品目が承認されれば、歯科治療後神経因性疼痛へ使用可能な環境を提供できることになり、より早期にこの要望にも答えることができると考える。</p>
9)	<p>国内開発の状況 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>ガバペンチンと同じ作用機序（電位依存性カルシウムチャネルの$\alpha 2\delta$サブユニットへの結合）を有するプレガバリンにおいて、「末梢性神経障害性疼痛」を効能効果とする承認申請を行っており、よってガバペンチンの開発を行う意向はない。</p> <p>プレガバリンは日本人を対象とした国内臨床試験を4試験（合計約700例）実施しているため、日本人での末梢性神経障害性疼痛に対する有効性・安全性が確認されている。また、ガバペンチンよりもプレガバリンが優れている点として、プレガバリンは線形の薬物動態を示すため、非線形の薬物動態を示すガバペンチンよりも投与量変更時の血中濃度予測が容易であること、電位依存性カルシウムチャネルの$\alpha 2\delta$サブユニットへの結合親和性がガバペンチンよりも高いことから、ガバペンチンの維持用量が900 mg/日であるのに対し、プレガバリンでは300 mg/日と少ない量で効果</p>

		を示すことが挙げられる。
11)	備 考	

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p><神経障害性疼痛（要望①）について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>精神・神経 WG は、ガバペンチンが欧米において、神経障害性疼痛の標準的療法に位置づけられている点については理解するが、</p> <p>(1) ガバペンチンと同じ作用機序（電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットへの結合）を有するプレガバリンにおいて、「末梢性神経障害性疼痛」を効能効果とする本邦での開発（承認申請）が行われていること、(2) プレガバリンは、日本人を対象とした国内臨床試験を 4 試験（合計約 700 例）実施されていること（日本人での末梢性神経障害性疼痛に対する臨床試験が実施されていること）、(3) プレガバリンは線形の薬物動態を示すため、非線形の薬物動態を示すガバペンチンよりも投与量変更時の血中濃度予測が容易であることから、要望内容の「ガバペンチンの歯科治療後神経障害性疼痛」については本邦における医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。</p>
-----	---	--

13)	備 考	
-----	-----	--

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本てんかん学会 日本小児神経学会		118
2)	要望された 医薬品	一般名	クロラゼプ酸二カリウム
		販売名	メンドンカプセル
		会社名	アボットジャパン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	成人、9歳以上の小児のてんかんの部分発作
		用法・用量	<米国> てんかん： 9-12歳；初期投与量は最大で7.5mgを2回/日。週7.5mg以下で増量、最大60mg/日 13歳-成人；初期投与量は最大で7.5mgを3回/日。週7.5mg以下で増量、最大90mg/日
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 ウ 難治性てんかんは毎日の日常生活に著しい影響を及ぼすだけでなく、非常に長期にわたるので、小児では知的発達、学業、成人では就労、結婚および挙子、運転免許などの社会経済的予後の面でも著しい不利をもたらす。 2. 医療上の有用性 イおよびウ いくつかの教科書に部分てんかんの治療薬として記載されており、また、標準的な既存の抗てんかん薬に難治なけいれんに対して有効であることが示されている。	

5)	備 考	
----	-----	--

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 抗てんかん薬としての適応は、米国でのみ 1972 年に承認されている。 なお、クロラゼブ酸二カリウム錠の米国での承認は、Lundbeck INC 社へ譲渡され、Abbott Laboratories 社には承認がない。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 下記の学会の意見に賛同する。</p> <p>ウ. その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 難治性てんかんは毎日の日常生活に著しい影響を及ぼすだけでなく、非常に長期にわたるので、小児では知的発達、学業、成人では就労、結婚及び挙子、運転免許などの社会経済的予後の面でも著しい不利をもたらす。</p> <p>2. 医療上の有用性 ア、イ、ウのいずれにも該当しないため、本剤は「医療上、必要性の高い適応外医薬品」には該当しない。</p> <p>《ア.イ.ウ.についての補足説明》 ア. 既存の療法が国内にない…該当しない。 同種同効薬（ベンゾジアゼピン化合物）としてクロバザム製剤（販売名：マイスタン）が、成人・小児ともに学会が要望している本適</p>
----	-------------------------------	---

		<p>応を有している。また、最近、承認された抗てんかん薬、ガバペンチン（成人用）、トピラマート（成人用）、ラモトリギン（成人・小児用）は本適応を取得しており、薬剤使用の選択肢が広がっている。さらに、学会が本適応を要望している薬剤のうち、海外においてすでに標準薬に位置づけられている薬剤の開発が既に着手されており、現在 Phase II/III、Phase III 段階のものもある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ガバペンチン（小児：Phase III） ・トピラマート（小児：Phase I/II） ・レベチラセタム（成人：申請中、小児：開発準備中） ・オクスカルバゼピン（小児：Phase II/III） <p>イ. 欧米の臨床試験において有効性及び安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている・・・該当しない</p> <p>本剤の欧米の臨床試験において有効性及び安全性等が本邦における既存の療法（クロバザム、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン）に比べて明らかに優れているとのエビデンスの報告はない。</p> <p>ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている・・・該当しない</p> <p>最近の教科書、治療ガイドラインについて調査した結果、第一選択薬、第二選択薬として本剤の記載はなく、本剤のてんかんの部分発作に対する付加療法は標準的療法には該当しないと考えられる。</p> <p>※) 一部の教科書（Cecil）に、第一選択薬、第二選択薬以外のその他の代替薬のひとつとして、表の中にのみ本剤の記載があった。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) 当該要望は、日本てんかん学会の 12 要望中 12 位、日本小児神経学会の 14 要望中 14 位であるように、本剤の医療上の必要性はあるものの、「上記 8)」に示す通り、本剤は「医療上、必要性の高い適応外医薬品」には該当しない。よって、本剤の効能として、てんかん

		<p>の部分発作に対する付加療法を開発する意義については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で議論を頂き、仕分け頂くことを希望する。</p>
11)	備 考	<p><要望内容に関するエビデンスについて></p> <p>使用実態を示すものとして、9 歳以上の小児ならびに成人を対象にしたオープン試験や症例報告等が 8 報あったが（国内外含む）、比較試験のように明確なエビデンスを示すものはなかった。</p> <p>I. エビデンスに関する文献資料</p> <p>最近の教科書（標準小児科学第 7 版（2009）、小児科学第 3 版（2008）、内科学 第 9 版（2007）、Nelson 18 版（2007）、Harrison 17 版（2008）、Cecil 23 版（2007）^{注 1)}、治療ガイドライン^{注 2)}について調査した結果、第一選択薬、第二選択薬として本剤の記載はなく、本剤のてんかんの部分発作に対する付加療法は標準的療法には該当しないと考えられる。</p> <p>^{注 1)} 一部の教科書（Cecil）に、第一選択薬、第二選択薬以外のその他の代替薬のひとつとして、表中にのみ本剤の記載があった。</p> <p>^{注 2)} 日本神経学会：てんかん治療ガイドライン 2002、日本てんかん学会：新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン（案）、日本てんかん学会：成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン、日本てんかん学会：小児てんかんの包括的治療ガイドライン、日本てんかん学会：高齢者のてんかんに対する診断・治療ガイドライン、JA French, et al: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I : Treatment of new onset epilepsy. <i>Neurology</i>, 62, 1252-1260, 2004、JA French, et al: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II : Treatment of refractory epilepsy. <i>Neurology</i>, 62, 1261-1273, 2004、NHS: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. October 2004、Ettore Beghi: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. <i>Lancet Neurology</i>, 3, 618-621, 2004</p> <p>II. 国内の使用実態</p> <p>小児に対して：</p> <p>学会要望書中の文献では 170 例中 353 タイプ（このうち部分発作は 172 タイプ）の発作に対してクロラゼブ酸二カリウムの効果が認められているが、文献からは 9 歳以上の小児の例数、用法用量、使用方法が併用かあるいは切り替えなのか等、詳細が不明であった。従って、「小児てんかんの部分発作に対する付加療法」に対する安全性及び有効性を示唆するエビデンスとは考えられなかった。</p>

		<p>成人に対して：</p> <p>日本人（成人）に対して明確なエビデンスを示す文献は見出せなかった。従って、クロラゼプ酸二カリウムの成人に対する安全性及び有効性は確立されているとは判断できなかった。</p>
--	--	--

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>精神・神経 WG は、要望された内容「クロラゼプ酸二カリウムの成人及び小児におけるてんかんの部分発作に対する付加療法」については、(1) 本邦において、同種同効薬（ベンゾジアゼピン）が承認されていること、(2) クロラゼプ酸二カリウムの欧米の臨床試験において有効性及び安全性等が本邦における既存の療法（クロバザム、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン等）に比べて明らかに優れているとのエビデンスの報告はないこと、(3) 最近の教科書、治療ガイドラインについて、第一選択薬、第二選択薬として本剤の記載はなく、本剤のてんかんの部分発作に対する付加療法は標準的療法には該当しないと考えられること等から、本邦における医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。</p>
-----	---	--

13)	備 考	
-----	-----	--

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本口腔顔面痛学会		198
2)	要望された 医薬品	一般名	トラマドール塩酸塩 (JAN)
		販売名	トラマール注
		会社名	日本新薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	歯科治療後神経因性疼痛
		用法・用量	<p><英国> 中等度から強度な疼痛； 成人及び12歳以上の青年：トラマドール塩酸塩として50～100mgを4～6時間毎に投与する。</p> <p><独国> 中等度～強度疼痛の治療； 成人及び12歳以上の青年：トラマドール塩酸塩として50～10mgを投与する。鎮痛効果は4～8時間で消失するが、医師が特別に処方しない限り、トラマドール塩酸塩として1日あたり400mgを超えないこと。</p> <p><仏国> 中等度～強度疼痛の治療； 投与開始時：導入投与後、厳しい疼痛の場合は、(導入投与量を加えて)合計250mgを越えずに50mgの補足的投与を10-20分ごとにできる。 継続：600mg/日を越えずに4-6時間ごとに50または100mgを投与する。</p>
	要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし	

4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 三叉神経領域（口腔、顎顔面領域）の神経因性疼痛は、摂食、嚥下、会話などの生命活動の維持に重要な口腔機能に著しい影響を及ぼす （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>2. 医療上の有用性 神経因性疼痛に対し、 ア 既存の療法が国内になく、 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すぐれており、 ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p>外傷、神経損傷により生じる神経因性疼痛は創傷治癒にも関わらず痛みが長期残存する。この場合抗うつ薬などの薬物が鎮痛を發揮する第一選択とされる。そのメカニズムは不明な点も多く残されているが、先述したように大規模な臨床試験でもその効果は明らかである。</p> <p>外傷によって生じる三叉神経傷害の頻度は、下顎埋伏智歯の抜歯による下歯槽神経傷害で 3-5.5%、骨折およびその修復術で生じる下歯槽神経傷害で 46-77%、下顎枝分割術で生じる下歯槽神経傷害で 83%、インプラント手術で生じる下歯槽神経傷害で 8.5%と言われており、また、下顎埋伏智歯の抜歯で生じる舌神経傷害は 1-15%の割合で生じるとされている。このうち、神経因性（神経障害性）疼痛に至るのは 5%程度であると言われている。したがって、下顎智歯抜歯を受けた患者の 1000 人に 1 人から 3 人程度は遷延する原因不明の疼痛として不適当な医療行為（再手術、投薬）を受け続けていると推測され、これに関わる医療費は膨大な額に上ると考えられる。本剤の適応拡大と行った形でしかるべき治療をうける機会を患者に寄与できることで、度重ねられるドクターショッピングによる無駄な治療をさけることができ、結果的に医療費の増加を抑制することができると思われる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックす)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国
----	-------------------------	--

	る)	〔特記事項〕 欧州（英国、独国、仏国）では、中等度から強度な疼痛に対して適応が取得されている。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕 なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性に 関する企業 側の意見	該当性の判断基準「(1) 適応疾患が（ウ）その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患、及び（2）医療上の有用性が（ウ）欧米において標準的治療法に位置づけられている。」に該当すると考える。
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕 トラマドール塩酸塩の注射剤 ^{注)} については、国内開発なし。 ^{注)} 同一成分（トラマドール塩酸塩）の経口剤（カプセル剤）については、「非がん性慢性疼痛」の適応取得を目指し、変形性関節症（侵害受容性疼痛の代表疾患）及び帯状疱疹後神経痛（神経障害性疼痛の代表疾患）を対象とした第Ⅱ相試験を実施中（要望番号 199 参照）
10)	企業の開発 の意思 (該当するも のにチェック する)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) その理由：経口剤で開発中のため、注射剤での開発の意思はない。 上記の「9) 国内開発の状況」項で説明したように、同一成分の経口剤については神経障害性疼痛を対象とした臨床試験を実施中である。よって、経口剤に関する追加の試験（計画している試験以外）は必要ない。 本要望は、注射剤に関するものであるが、経口剤が本疾患に対して使用可能となれば、注射剤の効能追加は必要ないと考える。

11)	備 考	
-----	-----	--

4. 「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

12)	「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 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] 精神・神経 WG は、要望内容（注射剤）については、(1) 本邦では、神経障害性疼痛を対象に同一有効成分（トラマドール塩酸塩）の経口剤で臨床試験を実施中（要望番号 199 参照）であり、トラマドール塩酸塩の経口剤のほうが注射剤よりも、本邦での医療上の必要性は高いと考えられること、(2) 同一有効成分（トラマドール塩酸塩）の経口剤が本疾患に対して使用可能となれば、注射剤の必要性は低いと考えられることから、トラマドール塩酸塩の注射剤は、本邦における医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本線維筋痛症学会		299
2)	要望された医薬品	一般名	ミルナシプラン塩酸塩
		販売名	トレドミン錠
		会社名	旭化成ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	線維筋痛症
		用法・用量	<米国> 投与開始日には 12.5mg を投与し、2～3 日目には 25mg/日（1 回 12.5mg を 1 日 2 回）、4～7 日目には 50mg/日（1 回 25mg を 1 日 2 回）、7 日目を超えてからは 100mg/日（1 回 50mg を 1 日 2 回）を投与する。症状に応じて 200mg/日まで増量できる。
	要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） [特記事項] なし	
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 (ウ) 病気が日常生活に著しい影響を及ぼす。本疾患は関節リウマチの日常生活動作性 (ADL) 評価法で中等度～高度の障害に該当する。 2. 医療上の有用性 国内に既存の治療法がなく、米国にて線維筋痛症の承認を受けている。	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 2009年1月、米国で承認。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>医療上の必要性に係る基準への該当性として要望書に記載いただいた、「(1) 適応疾病の重篤性 (ウ)」「その他日常生活に著しい影響を及ぼす」、「(2) 医療上の有用性 (ア)」「既存の療法が国内にない」については、同様に考える。</p> <p>しかしながら、下記の「11) 備考 <要望内容に関するエビデンスについて>」項に記載したように、本剤の「線維筋痛症」の治療における有効性の評価は現時点において定まっていない。したがって、本剤は「線維筋痛症」における医療上の必要性に係る基準へ該当するものではないと考える。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) 海外における本剤の「線維筋痛症」の治療における有効性の評価は定まっておらず(下記『11項備考』参照)、「線維筋痛症」の治療における本剤の医療上の必要性は確認されていないと考える(上記『8)「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見』項参照)。

11)	備 考	<p><要望内容に関するエビデンスについて></p> <p>FDA 並びに EMEA による本剤の「線維筋痛症」に関する評価結果を以下に示す。</p> <p>[FDA による評価]</p> <p>FDA Summary review 「13. Decision/Action/Risk Benefit Assessment」より抜粋</p> <ul style="list-style-type: none"> ・事前に設定された有効性評価判定基準〔「痛み (pain) : VAS」、「機能 (function) : FIQ, SF-36PCS」、「患者の印象 (patient global evaluation) : PGIC」の3つの評価を掛け合わせたもの；FDA Summary review の「7.Clinical/Statistical-Efficacy」を参照〕では、本剤の「線維筋痛症」に対する有効性は示されているものの、その判定基準を構成する個々の評価項目である「痛み」、「機能」、「患者の印象」については、FDA が行った事後解析では、統計的な有意差が一貫しては示されなかった。 ・特に、「線維筋痛症」の主要な特徴は「痛み」であるが、「痛み」に対する効果で統計的な有意差は、いずれの臨床試験結果でも示されていない。しかし、「痛み」に対して明らかに効果の傾向は認められた（事後解析）。「痛み」や「機能」の改善以外の何らかの因子が、本剤の「線維筋痛症」に対する効果に寄与している可能性が考えられる。 ・審査チームは、本剤の効果が、単に抗うつ作用によるものである可能性を排除した。この考え方は本審査において重要な部分である。「線維筋痛症」の患者の多くが「うつ病」を併発しているが、「うつ病」への効果が、必ず「線維筋痛症」への効果を伴っているわけではないからである。 ・以上より、本剤は一部の線維筋痛症患者には効果が有り、安全性プロファイルは他のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) と同様であり、この消耗性疾患の治療には本剤のベネフィットがリスクに見合っていると結論付けた。 <p>[EMEA による評価]</p> <p>EMEA Q&A document (Doc. Ref.: EMEA/730266/2009、London, 19 November 2009) より抜粋</p> <p>有効性は、主に各症状に対する効果への患者の印象 (patient perceived improvement)、特に「痛みの程度 (pain level)」と「全体の効果 (overall wellbeing)」を基に評価された。その結果、以下のような主要な懸念点があると結論され、承認申請が拒絶された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の「線維筋痛症」への効果は不十分である。 ・ヨーロッパ人での長期試験結果がない。 ・本剤の「線維筋痛症」の治療におけるベネフィットはリスクを上回らない。 <p>なお、EMEA の「Assessment report」については現時点では公開されていない (2010.4.16 現在)。</p> <p>以上より、本剤の「線維筋痛症」の治療における有効性に関する評価は、現時点において定まっていないと考える。</p>
-----	-----	--

		<p><開発権、販売権等について></p> <p>本剤は海外企業からの導入品であり、「線維筋痛症」に関する承認申請・取得には、海外導入元から諸権利（開発権、販売権等）を取得する必要がある。</p>
--	--	--

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>精神・神経 WG は、現時点において本邦では線維筋痛症の効能・効果で承認された薬剤が存在しない点については理解するが、(1) 海外における「ミルナシプランの線維筋痛症」における有効性の評価は、十分に確立しているとは言い難いと考えられること、(2) 本邦で線維筋痛症を対象とした他の薬剤が開発中であることから、要望された「ミルナシプランの線維筋痛症」については、本邦における医療上の必要性が高いとまでは言えないものと考え</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本口腔顔面痛学会		330
2)	要望された 医薬品	一般名	ラモトリギン
		販売名	ラミクタール錠
		会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	歯科治療後神経因性疼痛
		用法・用量	<p>注) 欧米4カ国(米国、英国、独国、仏国)において、ラモトリギンは『歯科治療後神経因性疼痛(もしくは神経障害性疼痛)』の効能・効果で承認されていないため〔「11) 備考」項参照〕、下記の記載は『てんかん』の用法・用量。</p> <p><米国></p> <p>1) バルプロ酸ナトリウム併用：1～2週 12.5mg/日(1回 25mgを隔日)、3～4週 25mg/日(1日1回)、維持用量：100～400mg/日 1～2週ごとに25～50mgずつ増量する。バルプロ酸単剤投与に本剤を追加する場合は100～200mg/日(1日1又は2回に分割)</p> <p>2) バルプロ酸ナトリウム非併用(グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用)：1～2週 50mg/日(1日1回)、3～4週 100mg/日(1日2回に分割)、維持用量：300～500mg/日(1日2回に分割) 1～2週ごとに100mg/日ずつ増量する。</p> <p>3) バルプロ酸ナトリウム非併用(グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を非併用、グルクロン酸抱合を誘導しないあるいは阻害しない薬剤のみを併用)1～2週 25mg/日(1回1回)、3～4週 50mg/日(1日1回)、維持用量：225～375mg/日(1日2回に分割) 1～2週ごとに50mg/日ずつ増量する。</p>

		<p>要望の分類 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし</p>
<p>4)</p>	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 三叉神経領域（口腔、顎顔面領域）の神経因性疼痛は、摂食、嚥下、会話などの生命活動の維持に重要な口腔機能に著しい影響を及ぼす (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>炎症や外傷などの組織損傷の警告サインとしての「痛み」は生命維持活動に不可欠な感覚である。しかし組織損傷が修復したにもかかわらず痛みのみが残存する場合がある。いわゆる慢性疼痛と呼ばれ、そのひとつに神経因性疼痛があげられる。炎症などを伴う病的組織が存在する侵害受容性疼痛に対して、神経伝達機構に変調が生じる神経因性疼痛ではそれが存在せず、したがって鎮痛薬が奏効しないことが多い。このような場合には鎮痛薬の増量、長期使用がなされ、その結果除痛が得られないうえ、副作用でさらなる症状を呈したり、また詐病と疑われるなど適切な診断および治療を受けることができずにいる患者は多く存在すると思われる。さらに本邦では保険上この神経因性疼痛に相当する疾患のカテゴリーが存在しないため、神経因性疼痛の治療薬というカテゴリーも同様に存在しない。そのためますますこのような痛みを悩む患者は適切に治療を受ける機会に乏しい。</p> <p>2. 医療上の有用性 神経因性疼痛に対し、 ア 既存の療法が国内になく、 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すぐれており、 ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p>外傷、神経損傷により生じる神経因性疼痛は創傷治癒にも関わらず痛みが長期残存する。この場合抗うつ薬などの薬物が鎮痛を発揮する第一選択とされる。そのメカニズムは不明な点も多く残されているが、先述したように大規模な臨床試験でもその効果は明らかである。</p> <p>外傷によって生じる三叉神経傷害の頻度は、下顎埋伏智歯の抜歯に</p>	

		<p>よる下歯槽神経傷害で 3-5.5%、骨折およびその修復術で生じる下歯槽神経傷害で 46-77%、下顎枝分割術で生じる下歯槽神経傷害で 83%、インプラント手術で生じる下歯槽神経傷害で 8.5%と言われており、また、下顎埋伏智歯の抜歯で生じる舌神経傷害は 1-15%の割合で生じるとされている。このうち、神経因性（神経障害性）疼痛に至るのは 5%程度であると言われている。したがって、下顎智歯抜歯を受けた患者の 1000 人に 1 人から 3 人程度は遷延する原因不明の疼痛として不適当な医療行為（再手術、投薬）を受け続けていると推測され、これに関わる医療費は膨大な額に上ると考えられる。本剤の適応拡大と行った形でしかるべき治療をうける機会を患者に寄与できることで、度重ねられるドクターショッピングによる無駄な治療をさけることができ、結果的に医療費の増加を抑制することができると考えられる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	<p>海外での承認状況 (該当国にチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] 米国、英国、独国、仏国で未承認。</p>
7)	<p>海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] 米国；Medicare において、「神経因性疼痛」として「DRUGDEX」に記載があるため適用されている可能性が否定できなかった。 なお、公的医療保険制度適用として、米国の「DRUGDEX」に記載があったとしたが、この記載を根拠に米国にて実際に保険償還されているかは調査不能である。 英国、独国、仏国においては公的保険制度の適応が確認されなかった。</p>

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	下記「10) 企業の開発の意思」項に示したとおり、当該効能については本剤には十分な有効性はないものと考えられるため、医療上の必要性はない。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) 海外で弊社が実施した神経障害性疼痛に対する検証的試験(プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験)の結果、本剤の有効性は十分ではなかった(下記「11) 備考」項参照)。このため、開発は困難である。
11)	備 考	<要望内容に関するエビデンスについて> 弊社においてラモトリギンの疼痛に対する検討は、糖尿病性の神経因性疼痛に対する用量設定試験を2試験 http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/1626.pdf 、 http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/1627.pdf 、 長期投与試験を1試験 http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/23532.pdf 実施した。 また、HIV 関連抹消神経障害性疼痛に対する検討を1試験 http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/1616.pdf 、 多種の病因による神経障害性疼痛に対する検討を1試験 http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/23533.pdf) を実施した。 1. 糖尿病性の神経因性疼痛に対する検討について 大規模な2つの用量設定試験 {3用量(200,300,400mg/日)とプラセボ} を実施し、各試験それぞれ267例と265例にラモトリギンが投与された。1つの試験の400mg/日群のみを除き、プラセボ

		<p>に対する有効性は示されなかった。ラモトリギンの用量を 400mg/日以上として再度、用量設定試験を実施することは、既承認のてんかんでの最高用量（400mg/日、米国 500mg/日）を考慮して難しいと判断された。</p> <p>2. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）関連末梢神経障害性疼痛に対する検討について</p> <p>HIV に関連する末梢神経障害性疼痛に対し、バルプロ酸併用例についてはラモトリギン 400mg/日、グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬併用例については 600mg/日を投与した。合計 227 例の被験者が無作為化され、そのうち 149 例にラモトリギンを投与した。合計 172 例が試験を完了し、55 例が早期中止した。合計 227 例のうち 92 例を神経毒性ジデオキシヌクレオシド（ddX）抗レトロウイルス療法（ART）を受ける群に、135 例を ddX 剤の投与を受けない群に割り付けた。</p> <p>ddX ART を併用したラモトリギン群では、Gracely Pain Scale における疼痛の軽減度が、プラセボ群よりも大きかった（-0.27 対 -0.10、$p=0.07$）。経時的な疼痛スコアの勾配を解析したところ、ラモトリギンによる統計学的な有意差が示された（$p=0.004$）。</p> <p>ddX ART を併用していなかったラモトリギン群では、ddX ART 併用群と同程度の疼痛軽減が認められたが、プラセボ群でも同程度の疼痛軽減が認められた（ラモトリギン：-0.30、プラセボ：-0.27）。</p> <p>3. 病因混合型の神経障害性疼痛について</p> <p>神経障害性疼痛の治療におけるラモトリギン（最高 400mg/日）の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験では、糖尿病性末梢性ニューロパシー、治療後神経痛、外傷性/手術性神経損傷、不完全脊髄損傷、三叉神経痛、多発性硬化症または HIV 関連末梢性ニューロパシーのいずれかが原因の神経障害性疼痛を有する被験者を対象とした。</p> <p>合計 223 例の被験者が無作為化され、142 例が試験を完了し、78 例が早期中止した。主要評価項目として、ベースラインから投与最終週までの疼痛強度スコアの平均軽減度をラモトリギン群とプラセボ群間で比較した。主要評価項目である疼痛強度スコアの平均軽減度において、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（2.13 および 2.11、$p>0.05$）。</p> <p>海外 GSK 社では、これらの試験結果から神経因性疼痛の効能を取得</p>
--	--	--

	<p>することは断念している。</p> <p>なお、ラモトリギンは神経因性疼痛の NICE ガイドライン案ではエビデンスに乏しいとされている。(Neuropathic pain: NICE clinical guideline DRAFT (October 2009))</p>
--	---

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>精神・神経 WG は、海外で実施された「神経障害性疼痛」に対する検証的試験（プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験）の結果、ラモトリギンの有効性は示されなかったことから、要望されたラモトリギンの「歯科治療後神経因性疼痛」については、本邦における医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本老年精神医学会		333
2)	要望された 医薬品	一般名	リスペリドン
		販売名	リスパダール錠 他
		会社名	ヤンセン ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	中等度から高度のアルツハイマー患者における攻撃行動
		用法・用量	<英国、独国、仏国> 中等度から高度のアルツハイマー患者における攻撃行動； 開始用量として1回 0.25mg の1日2回投与が推奨される。必要に応じて、用量は最大で隔日に1回 0.25mg ずつ1日2回投与の増量により調節することができる。通常、至適用量は1回 0.5mg の1日2回投与であるが、1回 1mg の1日2回投与への増量で効果が得られる場合もある。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>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>2. 医療上の有用性</p> <p>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</p>	

		<p>3. 現在の問題点</p> <p>日本では認知症に伴う行動障害と精神症状（BPSD）に対して適応を有する薬剤はない。しかし現状では、</p> <p>(1) 日本でも BPSD に非定型抗精神病薬が高頻度に使用されている</p> <p>(2) しかし米国 FDA が非定型抗精神病薬が高齢認知症患者の死亡率を 1.7 倍高めると警告して以降、非定型抗精神病薬の BPSD に対する臨床治験は承認されていない</p> <p>(3) 一方で、非定型抗精神病薬による日本人高齢認知症患者の死亡率に関するデータはない</p> <p>(4) また、抗精神病薬は統合失調症、うつ病、せん妄などを有する高齢者では、大きな問題なく臨床で使用されている</p> <p>(5) さらに、FDA 勧告とバッティングしないにもかかわらず、若年性アルツハイマー病の BPSD に対しても適応が得られず、臨床治験も承認されていない</p> <p>などの問題があり、看過できない状況といえる。わが国の現状を放置することなく、非定型抗精神病薬の認知症患者における BPSD に対する効果と死亡率に関する臨床研究・治験をわが国でも速やかに実施し、日本人独自のエビデンスに基づいた治療薬適応の適否を判断すべきであろう。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 –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>アルツハイマー型認知症は一般的に不可逆的であり、その周辺症状である BPSD の攻撃行動等により患者及びその介護者は身体的な危険にさらされることもあり、日常生活に著しい影響を及ぼすと考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性 –ア、イ及びウのいずれにも該当しないと考える。</p> <p>BPSD に対する治療は、心理療法等の非薬物的療法及び薬物療法である。この薬物療法としてのリスペリドンの有効性はメタアナリシス及びガイドライン等で評価されており問題はない。一方、安全性に関しては 2005 年 4 月の FDA の警告以降、死亡率増加という課題を解決できるようなデータの蓄積は十分とは言えない。</p> <p>以上より、リスペリドンが BPSD に対する適応を取得することは、上記 1.には該当するものの 2.には該当しないと考える。</p>
9)	<p>国内開発の状況 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項] なし</p>
10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>2005 年 4 月の FDA の警告以降、当該適応の安全性の根拠となるデータの蓄積は十分とは言えず、安全性リスクを鑑みるに、現段階で弊社が開発を開始することは妥当でないと考える。</p> <p>今後、本剤の高齢者の死亡率増加に対する評価（アセスメント）が見直された際には、再度開発について検討したい。</p>

11)	備考	<p><要望内容に関するエビデンスに対する企業側の意見></p> <p>リスペリドンは欧州では「非薬物療法が奏功せず自傷行為のリスクがある中等度から重度のアルツハイマー型認知症患者における持続的攻撃性」に対する適応が承認されている。また、BPSD に対するリスペリドンの有効性は、複数の無作為化二重盲検試験及びメタ解析において示されている。</p> <p>安全性に関しては、海外で実施された認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告があり、2005 年 4 月に FDA から警告が発せられている。この情報は、現在リスペリドンの添付文書にも記載されている。</p> <p>一方、海外ではリスペリドン群とプラセボ群間で死亡率に有意な差はないとの報告（Katz らのメタ解析）や定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの疫学調査報告もある。</p> <p>以上、有効性に関しては十分なエビデンスがあると評価できるが、安全性に関しては認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者に対する死亡率増加の課題があり、本剤の安全性に対する十分なエビデンスがあるとは評価できない。今後、本剤の高齢者の死亡率増加に対する評価（アセスメント）を見直すためには、死亡率増加のリスク因子の特定等が必要と考えられ、これらのリスク因子を解析できるコホート研究等が必要と考える。</p> <p><試験の追加実施が必要な場合、その種類、規模等></p> <p>上記のとおり、リスク因子を解析し得る試験としてコホート研究が最も適切と考えられる。</p> <p>仮に、明らかなハイリスク集団（高齢者）を除いて追加臨床試験を実施する場合であっても、特定の患者集団に対するリスク・ベネフィットを厳密に評価することが求められるため、少なくとも日本人患者集団における大規模な第Ⅲ相試験を実施する必要があると考えられる。</p>
-----	----	---

4. 「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

12)	<p>「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 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</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 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] 精神・神経 WG は、「認知症に伴う行動障害と精神症状（BPSD）」の効能・効果を有する薬剤が本邦で承認されていない点については理解するものの、(1) 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者に関するリスペリドンの安全性〔リスペリドンの高齢者の死亡率増加に対する評価（アセスメント）等〕に対するエビデンスが現時点で十分でないと考えられること、(2) 少なくともリスペリドンの高齢者の死亡率増加に対するアセスメントが見直されるまでは、日本人患者における BPSD 患者を対象とした大規模な検証的試験等の実施は困難と考えられることから、現時点において、要望されたリスペリドンの「中等度から高度のアルツハイマー患者における攻撃行動」については、本邦における医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。</p>
13)	備考	