

「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	
ハイドロモルフォン塩酸塩（要望番号；217）……………	1
本邦における適応外薬	
オキシコドン塩酸塩（要望番号；80）……………	9
クロミプラミン塩酸塩（要望番号；114）……………	17
デュロキセチン塩酸塩（要望番号；186）……………	21
ヒト免疫グロブリン（要望番号；250）……………	25
クエチアピンフマル酸（要望番号；262）……………	31
ミトキサントロン塩酸塩（要望番号；297）……………	41
メチルプレドニゾン	
コハク酸エステルナトリウム（要望番号；305）……………	47
リスペリドン（要望番号；332）……………	51 ○
ロラゼパム（要望番号；355）……………	61 ○

# 目 次（つづき）

## 【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

### 本邦における未承認薬

テトラヒドロカナビノール（要望番号；181）	71
------------------------	----

### 本邦における適応外薬

アミトリプチリン塩酸塩（要望番号；29）	77
アミトリプチリン塩酸塩（要望番号；30.2）	89
イミプラミン塩酸塩（要望番号；49）	97
カルバマゼピン（要望番号；98）	103
クロミプラミン塩酸塩（要望番号；113）	109
クロミプラミン塩酸塩（要望番号；115）	119
クロミプラミン塩酸塩（要望番号；116）	125
ダントロレンナトリウム水和物（要望番号；172）	129 ○
ノルトリプチリン塩酸塩（要望番号；214）	135
バルプロ酸ナトリウム（要望番号；233）	139 ○
ハロペリドール（要望番号；236）	149
フルボキサミンマレイン酸塩（要望番号；268）	153 ○
メチルフェニデート塩酸塩（要望番号；303）	159 ○
モダフィニル（要望番号；324）	173
モルヒネ硫酸塩（要望番号；325）	179
モルヒネ塩酸塩水和物（要望番号；326）	187

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
	日本緩和医療学会		217
2)	要望された 医薬品	一般名	Hydromorphone Hydrochloride
		販売名	Palladone, Dillaudid, Dillaudid-HP
		会社名	ムンディファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	癌性疼痛の軽減
		用法・用量	<p>&lt;米国&gt; オピオイド鎮痛薬の投与が適している患者の疼痛管理に適応とされる：</p> <p>Dilaudid 経口服液 DILAUDID 経口服液は、通常、成人には、臨床状況に応じて、茶さじ 0.5 杯 (2.5 mL) ～2 杯 (10 mL) (2.5 mg ～10 mg) を 3～6 時間ごとに投与する。常用量より多い経口用量を要することがある。</p> <p>Dilaudid 錠 DILAUDID 錠は、通常、開始用量として、2～4mg を 4～6 時間ごとに経口投与する。 DILAUDID 錠の適切な使用は、臨床状況の慎重な評価によって決定すること。 適切な鎮痛効果が得られない場合、耐性が発現した場合、又は疼痛強度が増強した場合、用量の漸増を要することがある。耐性の最初の徴候は通常、効果の持続時間の短縮である。 肝および腎機能障害のある患者には通常より低い用量から開始すること。</p> <p>DILAUDID 注射液 通常、開始用量として、疼痛コントロールの必要に応じて、1～2 mg を 4～6 時間ごとに皮下または筋肉内に投与する。疼痛強度、ならびに患者の基礎疾患、年齢、体格に従って用量を調節するこ</p>

		<p>と。末期がんの患者はオピオイド鎮痛薬に耐性を示すことがあり、したがって、適切な疼痛緩和のために高い用量を要することがある。通常、静脈内または皮下投与は痛みを伴わない。静脈内投与を要する場合、用量に応じて、少なくとも2～3分かけてゆっくりと投与すること。適切な鎮痛効果が得られない場合、耐性が発現した場合、または疼痛強度が増強した場合、用量の漸増を要することがある。耐性の最初の徴候は通常、効果の持続時間の短縮である。</p> <p>肝および腎機能障害のある患者には通常より低い用量から開始すること。</p> <p>DILAUDID 注射液を異なるオピオイド鎮痛薬の代わりに用いる場合、等価表をガイドとして用いて、DILAUDID 注射液の適切な用量を決定すること。</p> <p><b>DILAUDID-HP</b></p> <p>DILAUDID-HP は、すでに大量のオピオイドを投与している患者にのみ投与すること。</p> <p>DILAUDID-HP は、オピオイドに耐性を示す患者における中等度～高度の疼痛の緩和に適応とされる。このため、これらの患者はすでに他のオピオイド鎮痛薬によって治療されている可能性がある。DILAUDID の定期的投与から DILAUDID-HP に切り替える場合、DILAUDID に対する患者の臨床反応に応じて、類似の用量を用いること。DILAUDID-HP を異なるオピオイド鎮痛薬の代わりに用いる場合、等価表をガイドとして用いて、DILAUDID-HP の適切な用量を決定すること。肝および腎機能障害のある患者には通常より低い用量から開始すること。</p> <p>&lt;英国&gt;</p> <p>高度のがん性疼痛の緩和：</p> <p>投与経路</p> <p>カプセルはそのまま嚥下するか、又はカプセルを開けて内容物を冷めた軟らかい食品の上にかけることができる。</p> <p>用法・用量</p>
--	--	---

		<p>成人および 12 歳以上の小児</p> <p>PALLADONE SR カプセルは 12 時間以上の間隔をあけて用いること。用量は疼痛強度や患者のこれまでの服薬履歴による。Hydromorphone 4mg の効果は経口投与した硫酸モルヒネ 30 mg とほぼ同じである。重度の疼痛により受診した患者には、通常、PALLADONE SR カプセル 4 mg を 12 時間ごとに投与することから開始する。疼痛強度が増強すると、望ましい疼痛緩和を得るために Hydromorphone の用量の増量を要することがある。</p> <p>高齢者及び腎機能障害のある患者</p> <p>高齢者及び腎機能障害のある患者には、適切な鎮痛効果を得るために PALLADONE SR カプセルの用量を漸増すること。しかし、これらの患者では、適切な鎮痛効果を得るために低い用量を要する可能性のあることに注意すること。</p> <p>肝機能障害のある患者</p> <p>肝機能障害のある患者には投与しないこと。</p> <p>12 歳未満の患者</p> <p>推奨されない。</p> <p>&lt;独国&gt;</p> <p>高度の疼痛の治療：</p> <p>投与方法</p> <p>ハードカプセルは、嚙まずに十分な水で服用させる。</p> <p>用量は、疼痛の強度および患者個人の反応に合わせて調整する。</p> <p>投与間隔は 12 時間以上とすること。慢性疼痛の治療の場合、固定の投与スケジュールに沿った用量を優先する。</p> <p>用量は、最適な鎮痛効果が得られるまで漸増する。</p> <p>通常、鎮痛効果が得られる十分高い用量を投与するが、必要最低限とすべきである。</p> <p>他のオピオイドと同様に、既知の副作用（例：便秘）に対する予防措置を行う。</p>
--	--	--

			<p>&lt;仏国&gt; がんによる高度の疼痛の治療（モルヒネ抵抗性・不耐性の場合）： 用法 ・本剤は嚙まずにそのまま嚙下させること。 ・本剤は放出制御型の製剤であり、12時間間隔で投与すること。 ・嚙下が困難な場合、本剤の内容物を半固形の食品（コンポート、ピューレ、ジャム、ヨーグルト）に直接混ぜて服用させることが可能である。</p> <p>用量 用量は、疼痛の重症度および患者のこれまでのモルヒネ必要量に応じて調整する。本剤 4mg は、経口投与した場合、モルヒネ硫酸塩約 30mg に相当する鎮痛効果を有する。 ・高齢者、腎・肝機能障害患者に対しては、患者に応じて減量・調整する。 ・7～15歳の小児に対しては、臨床・非臨床データが不足しているため、適応外使用とするか、または医学的監視下で慎重に投与する場合を除き、本剤を使用してはならない。 鎮痛効果が不十分な場合用量調節を行い、効果が不十分と認められる時間が 24～48 時間を超えないこと。 疼痛をコントロールするまで、患者をよく観察し、治療開始時には、疼痛評価を毎日実施することを推奨する。 用量調節において、有害事象がコントロール出来ている限り、用量に上限はない。</p>
		<p>要望の分類 (該当するものにチェックする)</p>	<p><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</p>
<p>4)</p>	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p>	<p>・癌性疼痛は身体面の苦痛ばかりではなく、精神面、社会面、スピリチュアル面での苦痛を増強し生きる希望を失う。</p>

	性についての要望者の意見	<p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ モルヒネと比較して溶解性が高いため、持続皮下注射を行う上で使いやすい薬剤であり、在宅治療にも応用できると考えられる。</li> <li>・ 癌性疼痛の軽減により、QOL の改善や生きることへの希望などの精神面、社会面やスピリチュアル面における苦しみから解放される。</li> </ul>
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>判断基準 (1) ウ、(2) ウ</p> <p>ハイドロモルフォンは、世界中で広くまた長期に渡って使用されている薬剤であり、教科書<sup>1)</sup>だけでなく様々なガイドライン<sup>2-5)</sup>でも推奨されている標準薬である。</p> <p>学会からの要望書に記載されているように、がん治療において、その疼痛管理は患者の QOL 向上に大変重要で、かつ大切な部分である。本剤は海外でがん疼痛に使用されるオピオイドローテーションの代表的な 1 剤となっており、標準薬として患者の疼痛コントロールに寄与できる可能性は高い。また本剤は免疫力への影響がモルヒネ・フェンタニルに対して少なく<sup>6)</sup>、患者の QOL 向上に、より貢献できるものと考ええる。</p> <p>引用文献</p>
----	-------------------------------	--

		<p>1) Oxford Textbook of Palliative Medicine, Fourth Edition, Oxford University Press (UK), 2010</p> <p>2) L. Jost and F. Roila: Management of cancer pain: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines. <i>Ann Oncol</i> 21 (Suppl 5): v257-v260, 2010</p> <p>3) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Adult Cancer Pain, V.1.2010</p> <p>4) GW Hanks et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC (European Association for Palliative Care) recommendations. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. <i>Br J Cancer</i>. 84(5):587-93, 2001</p> <p>5) The management of chronic pain in patients with breast cancer. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. <i>CMAJ</i>. 10; 158: S71-81, 1998</p> <p>6) Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone) <i>Pain Practice</i>, 8(4), 287-313, 2008</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 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
	日本神経学会 日本神経治療学会 日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会		80
2)	要望された医薬品	一般名	オキシコドン塩酸塩
		販売名	オキシコンチン錠、オキノーム散
		会社名	塩野義製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	①中等度から高度の疼痛（非がん性疼痛含む） ②神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静 ③神経筋疾患における激しい咳そう発作における鎮咳 ④神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善
		用法・用量	<米国> ▶中等度から高度の疼痛 速放製剤： 成人にはオキシコドン塩酸塩 5-15mg を 4-6 時間毎に投与する。Combined salt として、オキシコドン製剤を成人には通常 4.88mg を 6 時間毎に投与する。 12歳以上の小児へは、Combined salt の 1.22mg を 6 時間毎に投与する。6-12 歳の小児へは Combined salt の 0.61mg を 6 時間毎に投与する。 徐放製剤： 18歳以上の成人で非オピオイド鎮痛薬を服用中の中等度から高度のがん患者に対しては、徐放性オキシコドン塩酸塩錠を 12 時間毎に 10mg ずつ投与する。非オピオイド性の鎮痛薬を服用していた患者に対しては、徐放性オキシコドン塩酸塩錠を鎮痛作用が得られるように、適切に調節する。

			<p>通常量のオキシコドンを用いている患者に対しては、1日の総投与量を計算し、12時間毎に2回に分け、徐放性オキシコドン塩酸塩錠を投与する。</p> <p>&lt;英国&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶がんあるいは術後の中等度から高度の疼痛</li> <li>▶強オピオイドを必要とする高度の疼痛</li> </ul> <p>対象：18歳以上の成人</p> <p>オキシコンチン錠は12時間間隔で服用する。投与量は疼痛強度と患者のこれまでの鎮痛要求歴に依存する。オキシコンチン錠は、頓用での使用を意図していない。疼痛の増加には、5mg、10mg、20mg、40mg、80mgのオキシシ製剤を単独、あるいは組み合わせて増量し、疼痛緩和を図る。個々の患者に対する正確な投与量は、痛みを抑制し、12時間フルに認容可能な量である。手に負えない副作用で投与を継続できない場合を除いて、疼痛緩和に向け漸増すべきである。仮に高用量が必要な場合、可能な範囲で25-50%増量すべきである。1日2回を超える投与回避の必要性は、オキシコンチン錠を増量すべきことを示唆している。オピオイドを初めて使用する患者や弱いオピオイドでは高度な疼痛を制御できない患者に対する一般的な初期用法用量は、12時間毎に10mgの投与である。一部の患者に対しては、5mgの初期用量で副作用の発現率を最小限にするベネフィットの可能性はある。ほとんどの患者は、12時間毎の投与で、最大用量は200mgである。しかしながら、ごく少数の患者には増量する必要があるかもしれない（1000mgを超えた投与報告がある）。</p> <p>オキシコンチン錠での治療以前に、経口モルヒネを処方された患者には、以下の比率に基づき毎日の治療用量を決めるべきである：経口オキシコドン錠10mgは、経口モルヒネ20mgに相当する。この比率は、オキシコド</p>
--	--	--	---

			<p>ン錠の必要性を決定する上で重要である事を強調したい。(痛みに対する) 患者のバラツキは、「各患者に適切な投与量に注意深く増量すること」を要求している。</p> <p>&lt; 独国 &gt; OXYGESIC 及び OXYGESIC akut : ▶ 高度～極めて高度の疼痛 OXYGESIC Inject : ▶ 中等度～高度の疼痛 用量 : 徐放錠 : 成人及び 12 歳以上の小児 : 徐放錠 1 錠を 1 日 2 回、時間を決めて投与する。 オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者における初期用量 : 10mg を 1 日 2 回。 オピオイド系鎮痛薬を使用している患者については、前治療よりも高い用量で投与する。この場合、塩酸オキシコドン徐放錠 10-13mg がモルヒネ徐放カプセル 20mg に相当する : 成人及び 12 歳錠の未成年者 : 塩酸オキシコドン 5mg を 6 時間毎に投与 : 頓用としてオキシコドン徐放錠の 1 日量の約 1/6 を投与。 注射液 : 成人及び 12 歳以上の小児 : 1-10mg を 1-2 分かけてゆっくりと静脈内 (ボラス) 投与、初期用量を 2mg/h とした静脈内 (点滴) 投与、0.03mg/kg (体重) をロックアウト間隔 5 分で静脈内 (PCA) ボラス投与、初期用量として 5mg を 4 時間ごとに皮下 (ボラス) 投与、オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者については、初期用量として 1 日 7.5mg を皮下 (点滴) 投与。用量の決定や調節に関する詳細な指示については添付文書を参照のこと。</p> <p>&lt; 仏国 &gt; ▶ 成人 (18 歳以上) において、がんに起因する高度の慢性疼痛または比較的効力の弱い鎮痛薬に</p>
--	--	--	--

			<p>対して抵抗性を有する慢性疼痛</p> <p>用法用量：投与量－有効性－耐性（トレランス）の関係は患者毎に非常に変動する。したがって、有効性および耐性を頻繁に評価し、患者の必要性に応じて用量を徐々に調節することが重要である。副作用を抑制できるような最大量は設定していない。</p> <p>参考までに、投与経路別にほぼ同等の投与量を下記に示す。</p> <p>経口投与（1mg）皮下投与（0.5mg）静脈内投与（0.5mg）</p> <p>用量：成人（18歳以上）専用</p> <p>用量は疼痛の程度、患者の全身状態、事前治療または併用治療の有無に応じて決定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● がん起因する慢性疼痛の治療：静脈内投与および皮下投与、初めてモルヒネ製剤を使用する患者： 初回投与量は 0.125mg/kg/day(約 7.5mg/day) であり、どちらかといえば反復注射よりも持続灌流で 4-6 時間にわたって投与する方が望ましい。</li> <li>● すでに経口でオキシコドンの投与を受けている患者： 初回投与量は次のような割合に基づき算出される：経口用オキシコドン 2mg は注射用オキシコドン 1mg に相当する。この割合は参考として提示されたものであり、実際には患者により変動するので、適切な用量を得るまで慎重に投与する必要がある。</li> <li>● 1日に疼痛の程度が変動する患者： 患者によって制御される鎮痛装置を使用することができる。</li> </ul>
		<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）</p> <p>[特記事項] なし</p>

4)	<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>&lt;日本神経学会、日本神経治療学会&gt;</p> <p>1. 適応疾病の重篤性 神経筋疾患の終末期緩和ケアに用いるため、疾病は重篤であり、生命に重大な影響がある疾患である。難病であり、病気の進行が不可逆性で、身体障害を伴うため日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性 神経筋疾患の終末期の痛みや呼吸苦に対して明らかな効果を有し、欧米の標準的治療であり、先進国においてこのような緩和ケアががんと AIDS しか認められていないのは我が国のみである。神経筋疾患の終末期においてモルヒネを用いないで痛みをとるとしたら酸素投与や鎮静をかけることになるが、モルヒネ以上に生命の危険に直結する治療となるため、モルヒネの使用はこれらの既存の治療法に比べ明らかに優れている。</p> <p>&lt;日本緩和医療学会、日本緩和医療薬学会&gt;</p> <p>1. 適応疾病の重篤性 ア・イ・ウに該当する 日常生活に支障があるような難治性の疼痛を有する患者にとって、鎮痛薬の選択肢が少ないことは重大な問題である。</p> <p>2. 医療上の有用性 ア 既存の療法が国内にない。 NSAIDs で効果が不十分な場合、または NSAIDs が使用不可の場合等、非癌性疼痛に長期にわたり安全に投与できる薬剤が必要である。手術、放射線治療等の癌治療に伴う疼痛、帯状疱疹や神経痛、外傷後の難治性疼痛等広範囲な適応が求められる。</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 type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項]</p> <p>● 「中等度から高度の疼痛（非がん性を含む）（要望①）」にのみ、米国、英国、独国にて承認。</p>
----	----------------------------------	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 「神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静（要望②）」、「神経筋疾患における激しい咳そう発作における鎮咳（要望③）」及び「神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善（要望④）」については、米国、英国、独国、仏国いずれにおいても承認されていない。</li> </ul>
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] 「神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静（要望②）」、「神経筋疾患における激しい咳そう発作における鎮咳（要望③）」及び「神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善（要望④）」については、米国、英国、独国、仏国いずれも公的医療保険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	<中等度から高度の疼痛（非がん性疼痛含む）（要望①）について> 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 2. 医療上の有用性 ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている 神経筋疾患は生命に影響を及ぼす疾患であるがそれに伴う激しい疼痛等を緩和することは患者さんの QOL の改善に貢献する。
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] 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） 本薬は 1995 年 12 月に米国で承認・発売されて以来、欧米各国で非がん性疼痛も含む中等度から高度の疼痛治療に広く使用されており、米国における処方せん枚数は 2009 年 1 年間で 825 万枚（オキシコンチン及び同等のオキシコドン徐放製剤）に及ぶので、企業

		<p>としては国内でもがん疼痛以外に適応を拡大する開発の意思を持っている。しかし、以前の治験相談で追加の非臨床試験実施を求められているが、弊社（塩野義製薬株式会社）と導入元との間で協議を重ねてきたものの、弊社（塩野義製薬株式会社）から第三者機関へ委託する場合も含め、追加試験実施については導入元への了解が得られておらず、今後も了解が得られる可能性は極めて低いと考えられる。そのため、現時点では開発要請を受けても追加非臨床試験実施の目処が立たず、開発を進められない状況である。</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>&lt;中等度から高度の疼痛（非がん性疼痛含む）（要望①）について&gt;</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>
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
	日本睡眠学会		114
2)	要望された 医薬品	一般名	クロミプラミン塩酸塩
		販売名	アナフラニール錠
		会社名	アルフレッサ ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作
		用法・用量	<p>&lt;英国&gt; ナルコレプシーに伴うカタプレキシーの補助的治療： 経口療法：10～75mg/日。治療は10mg/日のアナフラニールから開始し、十分な効果が得られるまで徐々に増量することが望ましい。カタプレキシーの抑制は最適用量に達した後24時間以内に得られるはずである。必要な場合、75mg/日以下の用量でカプセルとシロップを併用してもよい。</p> <p>&lt;独国&gt; ナルコレプシー症候群： Anafranil 25 mg コーティング錠1錠を1日1～3回（塩酸クロミプラミン25～75 mg に相当）</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>ナルコレプシーはそれ自体は死に至る重篤な疾患ではないが、前触れもなく突如襲う「睡眠発作」や感情の高揚に呼応して発現する「情動脱力発作」は患者の QOL を大きく損ない、機械操作や自動車の運転中に発現した場合には、重大な事故に繋がるものと警告されており、このような症状を呈するナルコレプシー患者は、定職に就けないなどの多大な不利益を被っている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>国内においては GHB (Sodium oxybate) が承認されていない現状において、有効性と安全性が認知された唯一の薬剤であり、医療上の必要性は極めて高い。なお、本剤については、1987 年に患者団体のなるこ会 (現 NPO 法人ナルコレプシー協会) より本剤の適応症追加承認の要望書が厚生省宛に提出され、その後 2007 年 10 月までに 6 回にわたり要望書が同省宛に提出されていることから、医療者のみならず患者からも要望の高い薬剤である。</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 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	<p>本適応症は下記 (1) -ウ、(2) -ア及び (2) -ウに該当すると考える。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p>
----	----------------------	---

	<p>関する企業側の意見</p>	<p>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ナルコレプシー自体は死に至る重篤な疾患ではないが、感情の高揚によって誘発される「情動脱力発作」は、患者の QOL を大きく損なうばかりでなく、仕事中的ミス、交通事故や労働災害のリスクなどの原因となり、定職につけないなど社会的不利益をこうむる可能性のある疾病である。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>ア 既存の療法が国内にない 国内において情動脱力発作に保険適応が認められた薬剤はない。しかし、本剤は睡眠障害治療に携わる専門医に広く認知され、日常診療において使用されている。 国内では 1987 年に患者団体のなるこ会（現 NPO 法人ナルコレプシー協会）より本剤の適応症追加承認の要望書が厚生省宛に提出され、その後 2007 年 10 月までに計 6 回にわたり要望書<sup>1)~6)</sup> が同省宛に提出されていることから、医療従事者のみならず患者からも要望の高い薬剤である。</p> <p>ウ 欧米において標準的治療法に位置付けられている 国際的な診断治療ガイドラインや教科書等に標準的治療法として位置付けられており、当該適応症治療に必須の薬剤である。</p> <p>以上、クロミプラミンは情動脱力発作の治療薬として医療上必要と考える。</p> <p>参考文献</p> <p>1) なるこ会会誌『なるこ』第 11 号（昭和 63 年 4 月発行） 2) なるこ会会誌『なるこ』第 15 号（平成 9 年 12 月発行） 3) なるこ会会誌『なるこ』第 16 号（平成 11 年 4 月発行） 4) なるこ会会誌『なるこ』第 22 号（平成 17 年 7 月発行） 5) なるこ会会誌『なるこ』第 23 号（平成 18 年 7 月発行） 6) なるこ会会誌『なるこ』第 25 号（平成 20 年 6 月発行）</p>
<p>9)</p>	<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)	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 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
	日本線維筋痛症学会		186
2)	要望された 医薬品	一般名	デュロキセチン塩酸塩
		販売名	サインバルタカプセル
		会社名	塩野義製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	線維筋痛症
		用法・用量	<米国> 線維筋痛症： 1日30mgから投与開始し、1日60mg1回投与まで増量する（最大投与量は60mg/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、米国の臨床試験にて有効性・安全性が確認され、線維筋痛症に承認されている。</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 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	<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 欧米に置いて標準療法に位置づけられている</p> <p>線維筋痛症は身体の広範囲に強い痛みを起こす原因不明の疾患で、検査を行ってもほとんど異常がないため、適切に治療をされることは少ない疾患である（有病率：米国ウィチタの調査によると女性で3.4%、男性は0.5%、人口の2%程度）。本疾患に罹患した患者のQOLは著しく低下するため、欧米のリウマチ科では一般的な病気と考えられており、診断と治療は少しずつ確立されつつある。国内でもリウマチ科医師の間で関心が持たれているが、まだ認知度の低い疾患である。</p> <p>本疾患の薬物療法として、国内においては線維筋痛症の効能を取得した薬剤がないが、「疼痛」治療薬として非ステロイド抗炎症剤などが使用されている。米国ではデュロキセチン、ガバペンチンが本疾患に対する適応症を取得しており、各種ガイドラインでも推奨されているため、標準療法に位置づけられていると考えられる。</p> <p>本剤を推奨しているガイドライン</p> <p>1) American Pain Society (APS) guidelines 2) European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines 3) German Medical Society のガイドライン</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 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) デュロキセチンは、線維筋痛症は現在 13 ヶ国で承認されている。 なお、本剤は、その他大うつ病性障害を適応症として 94 ヶ国、糖尿病性神経因性疼痛では 83 ヶ国、腹圧性尿失禁では 48 ヶ国、全般性不安障害では 63 ヶ国、及び慢性疼痛では 1 ヶ国で承認されている。(2009 年 5 月 31 日現在)。 上記の海外で承認済みの適応症、それらの適応症で申請中の海外における承認状況、及び国内で申請中の「糖尿病性神経因性疼痛」を勘案して開発の優先順位について現在検討中である。ただし、線維筋痛症を正確に診断する事ができる医師は多くはなく、繊維筋痛症については既に 2 つの他社の薬剤が臨床試験を実施中であることから、本剤で繊維筋痛症の臨床試験を実施しても症例集積が困難となる可能性が考えられる。 したがって線維筋痛症について開発要請をされたとしても開発に取り掛かる事をすぐに判断することは難しい状況である。
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)	(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 [特記事項] なし
-----	---	---

		<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
	日本神経学会		250
2)	要望された医薬品	一般名	ヒト免疫グロブリン
		販売名	① 献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 ② 献血ベニロン-I 静注用 ③ 献血グロベニン-I 静注用
		会社名	① 株式会社ベネシス ② 化学及血清療法研究所 ③ 日本製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	重症筋無力症急性増悪に対する免疫グロブリン大量療法
		用法・用量	欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、ヒト免疫グロブリン製剤は「重症筋無力症急性増悪に対する免疫グロブリン大量療法」に関連する効能・効果で承認されていない。
		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」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 重症筋無力症の臨床的特徴は、骨格筋の筋力が運動の反復により低下すること（易疲労性）、夕方に症状が増悪すること（日内変動）である。主な症状は眼瞼下垂、複視などの眼症状、四肢・前頸筋の筋力低下、構音障害、嚥下障害、さらに呼吸障害である。治療の進歩により80%の症例は軽快又は寛解する一方、ADL、QOLの観点からは、なお30%の患者が不満を訴え、社会生活に困難をきたしている症例も少なくない。</p> <p>2. 医療上の有用性</p>	

		<p>重症筋無力症の急性増悪（クリーゼ）に対して、現在は血漿交換療法が保険適応となっているが、免疫グロブリン大量療法（IVIG）も同様に有効であることが報告されている。</p> <p>IVIG は血漿浄化療法と比べ特別な装置を必要とせず、患者への侵襲も少なく容易に施行できる。</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 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 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

## 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>&lt;株式会社ベネシス&gt;</p> <p>1. 適応疾病の重篤性（判断基準の ア・イ に該当）</p> <p>重症筋無力症（MG）では、眼球運動障害により物が二重に見えたり（複視）、脛が下がり見えにくくなってしまふ（眼瞼下垂）などの眼の症状や、四肢・体幹・顔面・咀嚼等の筋肉の障害によって手足や首に力が入らない、しゃべりにくい、嚙む力が弱い、飲み込めないなどの症状が起こるため、日常生活に著しく支障を来たす。また、これらの症状は、易疲労性（運動の反復に伴う骨格筋の筋力低下）を特徴とする。</p> <p>更に、嚥下障害、構音障害などの球麻痺症状や呼吸症状の急激な悪化により、全身の筋力低下・呼吸不全に至ることがあり、その場合は、救急治療・人工呼吸器管理などの緊急処置が必要となる。</p> <p>治療の進歩により、MG の予後は改善しつつはあるが、未だ治癒に至る症例は少数で、筋無力症状を残す MG の患者が大半であり、増悪例や治療に難渋する症例は少なくない。</p> <p>このように、MG は病気の進行に伴って、日常生活に著しい影響</p>
----	-------------------------------	--

	<p>を及ぼす疾患であり、かつ、症状が急激に悪化した場合は生命に重大な影響を及ぼす致死的な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性（判断基準の ウ に該当）</p> <p>MG に対する IVIG 療法の有効性の検討は 1984 年から欧州にて開始され<sup>5,6)</sup>、以降、国内外において IVIG 療法の有効性を示す報告が多数なされており、現在では血液浄化療法と同等の効果を有すると考えられている<sup>7~11)</sup>。事実、IVIG 療法は、MG の適応症で承認を取得していないものの、米国においては、主として他の治療が奏効しない重症患者に対して off label 使用されている<sup>12)</sup>。</p> <p>また、欧州神経学会は、IVIG 療法の有効性に言及した多数の文献を検討して 2008 年に発表したガイドライン<sup>13)</sup>において、「IVIG は急性増悪 MG の治療及び重症 MG の短期治療に効果的である」と結論しており、加えて「血液浄化療法と同等の効果があり、小児、妊婦、合併症を持つ高齢者にも安全に使用できる」と述べている。このように、MG に対する IVIG 療法は、欧米において標準的な治療として位置付けられている。</p> <p>また、本邦においても、日本神経治療学会と日本神経免疫学会が共同で作成した神経免疫疾患治療ガイドライン<sup>7)</sup>に、「血漿交換とほぼ同様な効果が期待されるため、難治性 MG に使用が勧められる」、「血液浄化療法は、小児や高齢者、或いは全身状態が不良な患者には施行しにくく、その際には免疫グロブリン静注療法を検討すべきである」、「通常、ギランバレー症候群（GBS）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）で認められていると同様に 400mg/kg/日×5 日間投与が行われる」と記載されている。</p> <p>以上のように、IVIG 療法は、国内外を問わず MG に対する有効性について既に一定のコンセンサスが得られており、また、安全性の面から血液浄化療法を行うにはリスクの高い患者にも実施可能であること、利便性の面で血液浄化療法に比べて明らかに優れていると考えられることから、使用価値が特に優れている治療法と判断されており、MG に対する IVIG 療法の医療上の有用性は高いと考える。</p> <p>[引用文献]</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. <i>Artif Organs</i> 2001; 25(12): 967-73.</li><li>2) Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous</li></ol>
--	--

		<p>immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. <i>Arch Neurol</i> 2005; 62(11): 1689-93.</p> <p>3) Zinman L, Eduardo N, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis. A randomized controlled trial. <i>Neurology</i> 2007; 68: 837-41.</p> <p>4) Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. <i>Harrison's principles of internal medicine</i> 17th ed. New York: McGraw-Hill 2008; 2672-2677.</p> <p>5) Gajdos P, Outin H, Elkharrat D, Brunel D, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. <i>Lancet</i> 1984; 1(8373): 406-7.</p> <p>6) Ippoliti G, Cosi V, Piccolo G, Lombardi M, Mantegaz R. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. <i>Lancet</i> 1984; 2(8406): 809-10.</p> <p>7) 神経免疫疾患治療ガイドライン委員会 編. 神経免疫疾患治療ガイドライン 第1版. 協和企画. 東京 2004: 3-78.</p> <p>8) Grob D. Intravenous immunoglobulin in the Management of myasthenia gravis. <i>Intravenous immunoglobulins in Clinical Practice</i> 1997: 363-80.</p> <p>9) Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. <i>Neurology</i> 2003; 61(12): 1652-61.</p> <p>10) Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. <i>Semin Neurol</i> 2003; 23(2): 191-8.</p> <p>11) 山本悌司. 重症筋無力症の治療 免疫グロブリン静注療法と血漿交換療法. <i>Clinical Neuroscience</i> 2005; 23(4): 454-6.</p> <p>12) THE MARKETING RESEARCH BUREAU INC. FORECAST OF THE IVIG MARKET IN THE UNITED STATES 2005 and 2010; May 2003: 6.</p> <p>13) Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus N E, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. <i>European journal of Neurology</i> 2008; 15:893-908.</p> <p>&lt;化学及血清療法研究所&gt; 記載なし。</p> <p>&lt;日本製薬株式会社&gt; 既に他社が同種製剤につき開発中であることから開発の意志はな</p>
--	--	--

		く記載を省略する。
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] <株式会社ベネシス> 第Ⅲ相臨床試験を実施中。  <化学及血清療法研究所> ・株式会社ベネシスが、重症筋無力症に対し献血ヴェノグロブリン IH (ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン) を被験薬として血液浄化療法群を対照としたフェーズⅢ試験実施中。 ・予定される効能、効果又は対象疾病：全身型重症筋無力症（胸腺摘除術、ステロイド剤又はステロイド以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る。）である。  <日本製薬株式会社> 第Ⅲ相臨床試験実施中（他社・同種製剤）。
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) <株式会社ベネシス> 記載なし。  <化学及血清療法研究所> 上記「9) 国内開発の状況」項に記載したように株式会社ベネシスが現在開発中であるので、現時点で開発の意思はない。  <日本製薬株式会社> 既に、希少疾病用医薬品の指定を受け、ベネシスが「ヴェノグロブリン-IH」及び「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」での臨床試験を実施中であるため、開発の意思はない。
11)	備 考	2009年9月11日付で希少疾病用医薬品の指定(第226号)を受けている(申請者:株式会社ベネシス)。

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"> <li><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <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"> <li><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</li> <li><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</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <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
	日本うつ病学会		262
2)	要望された 医薬品	一般名	クエチアピンプマル酸
		販売名	セロクエル錠またはセロクエル徐放錠(徐放錠は未承認)
		会社名	アステラス製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	①双極性障害におけるうつ状態 ②双極性障害における躁状態 ③双極性障害における維持療法
		用法・用量	<p>【クエチアピン通常製剤】</p> <p>&lt;米国&gt;</p> <p>①双極性障害におけるうつ病エピソードの治療： 本剤を1日1回就寝前に投与する。推奨1日量は300mgである。臨床試験において、600mg投与群に300mg群と比較して効果の向上はみられなかった。患者によっては600mgの投与により効果が向上する可能性がある。</p> <p>②双極性障害における中等症から重症の躁病エピソードの治療： 双極性障害における躁病エピソードの治療には、本剤を1日2回投与する。投与量は個々の患者の症状や忍容性により、1日200～800mgとしてもよい。通常、有効1日量は400～800mgである。</p> <p>③双極性障害における再発予防： 双極性障害の急性期治療に本剤を用いて効果のあった患者における、躁病エピソード、混合エピソード、うつ病エピソードの再発の予防には、同じ用量での投与を継続する。</p> <p>&lt;英国&gt;</p>

		<p>①双極性障害におけるうつ病エピソードの治療： 本剤を1日1回就寝前に投与する。推奨1日量は300mgである。臨床試験において、600mg投与群に300mg投与群と比較して効果の向上はみられなかった。患者によっては600mgの投与により効果が向上する可能性がある。</p> <p>②双極性障害における中等症から重症の躁病エピソードの治療： 双極性障害における躁病エピソードの治療には、本剤を1日2回投与する。単剤使用または気分障害治療薬との併用で使用できる。投与量は個々の患者の症状や忍容性により、1日200～800mgとしてもよい。通常、有効1日量は400～800mgである。</p> <p>&lt;独国&gt;</p> <p>①双極性障害におけるうつ病エピソードの治療： 本剤を1日1回就寝前に投与する。推奨1日量は300mgである。臨床試験において、600mg投与群に300mg投与群と比較して効果の向上はみられなかった。患者によっては600mgの投与により効果が向上する可能性がある。</p> <p>②双極性障害における中等症から重症の躁病エピソードの治療： 双極性障害における躁病エピソードの治療には、本剤を1日2回投与する。投与量は個々の患者の症状や忍容性により、1日200～800mgとしてもよい。通常、有効1日量は400～800mgである。</p> <p>③双極性障害における再発予防： 双極性障害の急性期治療に本剤を用いて効果のあった患者における、躁病エピソード、混合エピソード、うつ病エピソードの再発の予防には、同じ用量での投与を継続する。</p> <p>【クエチアピン徐放製剤】</p> <p>&lt;米国&gt;</p> <p>①双極性障害（うつ病エピソード）： 日常使用において、セロクエル XR錠は、1日1回夕方、DAY4で300mgに達するように服用す</p>
--	--	---

			<p>る。</p> <p>②双極性障害（躁病エピソード）： 日常の使用として急性期単剤療法または併用療法（リチウムまたはバルプロ酸） 用量選択： 単剤用量または（リチウムまたはバルプロ酸）との併用療法では、セロクエル XR 錠は夕方に 1 日 1 回で DAY1、300mg から服用開始し、DAY2 では 600mg 服用する。セロクエル XR 錠は DAY3 以降 400mg から 800mg で被験者の薬剤反応性ならびに忍容性によって調整する。</p> <p>&lt;英国&gt;</p> <p>②双極性障害（躁病エピソード）： 1 日用量は DAY1 で 300mg から投与を開始し、DAY2 で 600mg とし 800mg まで増量する。 2 日目以降は、有効域の患者の反応性や忍容性により、1 日 400mg から 800mg で調整する。</p> <p>&lt;独国&gt;</p> <p>①双極性障害（うつ病エピソード）： 就寝時に服用する。服用開始の 4 日間の服用量は、1 日用量は、DAY1：50mg、DAY2：100mg、DAY3：200mg、DAY4：300mg。推奨 1 日用量は 300mg。臨床試験では 600mg の服用で、300mg 服用に比べ相加的な有用性は確認されなかった。300mg を越えた服用は、医師の双極性障害の治療経験によってなされるべきである。患者によっては、忍容性により用量を減じる場合、臨床試験では、200mg が下限とされる。</p> <p>②統合失調症または中等度から重度の双極性障害（躁病エピソード）： セロクエル XR 錠は、食前 1 時間前に服用する。1 日用量は DAY1 は 300mg から開始し、DAY2 で 600mg とする。1 日推奨用量は 600mg であるが、臨床的に必要に応じて 800mg まで投与可能。患者の反応性や忍容性に応じ、1 日用量は 400mg から 800mg で調整する。</p>
--	--	--	---

			<p>③双極性障害の再発予防： 躁病エピソード、混合エピソードおよびうつ病エピソードの再発予防として、急性期治療においてセロクエル XR 錠の反応が確認された患者に対し、就寝前に同一用量を用いる。臨床上の反応性や忍容性によって、300mg から 800mg で調整すべきである。有用性が確認された最低用量で維持用量を実施すべきである。</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 双極性障害は、うつ病相、躁病相の再発を繰り返し慢性に経過する気分障害である。双極性障害では、高い自殺率、アルコール依存症などの併存する精神疾患が多いこと、病相の反復による社会生活の障害など、重大な問題が存在する。双極性障害の生涯有病率は、双極 I 型障害の場合約1%、双極スペクトラムの概念を適用すると約5%にも上るとされる。うつ病と誤診され抗うつ薬のみで治療され、双極性障害として適切に治療されていないことも少なくないと考えられている。</p> <p>2. 医療上の有用性 気分安定薬（リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン）は、双極性障害の治療で重要な位置を占めているが、効果発現までに時間を要することも多く、20～40%の患者では反応しない。双極性障害・躁状態の治療では、抗精神病薬が使用されることがあるが、ハロペリドールやクロルプロマジンなどの定型抗精神病薬には、錐体外路系副作用やうつ転の問題など課題が多い。クエチアピンをはじめとする非定型抗精神病薬は、錐体外路系の副作用の発現が少なく、定型抗精神病薬に替わる薬剤として推奨されている。 一方、双極性障害・うつ状態の治療では、抗うつ薬が使用されることが多いが、躁転の可能性も懸念される。クエチアピンはその気分安定化作用により、躁状態のみならずうつ状態にも効果が期待できる。また、リチウムは、治療濃度域が狭いため血中濃度のモニタリングを必要とするが、非定型抗精神病薬では不要であ</p>	

		る。 以上より、クエチアピンは「American Psychiatric Association Practice Guidelines (APAPG 2002)」や「National institute for clinical excellence (NICE 2006)」などの双極性障害に対するいくつかの治療ガイドラインで、単独なしは気分安定薬との併用で推奨されており、医療上の有用性は高い。
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 type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 1) 通常製剤 (IR 錠)																										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">統合失調症 (要望外)</th> <th colspan="3">双極性障害</th> </tr> <tr> <th>うつ状態 (要望①)</th> <th>躁状態 (要望②)</th> <th>維持治療 (要望③)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>英国</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>独国</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>仏国</td> <td>×</td> <td>×</td> <td>×</td> <td>×</td> </tr> </tbody> </table> <p>○：承認取得、×：承認未取得</p>		統合失調症 (要望外)	双極性障害			うつ状態 (要望①)	躁状態 (要望②)	維持治療 (要望③)	米国	○	○	○	○	英国	○	○	○	○	独国	○	○	○	○	仏国	×	×
	統合失調症 (要望外)	双極性障害																										
		うつ状態 (要望①)	躁状態 (要望②)	維持治療 (要望③)																								
米国	○	○	○	○																								
英国	○	○	○	○																								
独国	○	○	○	○																								
仏国	×	×	×	×																								
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>要望書にも記載されているように医療上の必要性は高いと判断している。</p> <p>国内では双極性障害の躁状態に対して気分安定剤が適応を有しているが、双極性障害のうつ状態に対する適応を有する薬剤は存在しないため医療上の必要性は高いと判断した。また、本剤は非定型抗精神病薬に分類される。非定型向精神病薬は一般的に薬理作用の面で、双極性障害の躁状態に有用性が期待されるのに対し、本剤は、唯一海外臨床試験において、双極性障害のうつ状態への有用性が検証されている薬剤である。これらより、双極性障害のうつ状態に対する開発を優先すべきと判断した。</p> <p>一方、双極性障害の躁状態については、現在、同じ薬効分類に属するオランザピンが双極性障害の躁状態を適応症として、承認を控えている。今後、実地診療における選択肢はある程度満たされてくるものと考えられる。従って、医療上の必要性は高いものの、うつ状態ほど相対的には高くないと思われる。うつ状態に対する臨床試験実施後の結果や、その時点での医療上の必要性を評価し、実施の検討を行う予定である。</p> <p>また、維持療法を対象とした試験については、急性期の2状態（うつ状態もしくは躁状態）の臨床試験終了後、海外適応と同様に、急性期の2状態に有用性が確認された場合と、急性期の2状態のうち、一方のみ有用性が確認された場合では、維持療法の考え方が異なり、病態の推移に配慮しながら開発を進める必要が生じる。これら結果をもとに、その時点での医療上の必要性を評価し、実施の検討を行う予定である。</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>1) 通常製剤 (IR 錠) : 国内開発なし</p> <p>2) 徐放化錠 (XR 錠) : 国内開発なし (ただし、大うつ病性障害を対象に第 I 相試験実施中)</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> <p>&lt;薬剤治療について&gt;</p>

- 1) 双極性障害の急性期うつ状態に対しては、リチウム、バルプロ酸やクエチアピン、オランザピンの有用性が確認され、それらの使用が推奨<sup>1)</sup>されている。また、難治症例には、これら薬剤と SSRI（選択的セロトニン取り込み阻害薬）の併用が行われている。
- 2) 双極性障害の急性期躁状態に対しては、リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、クロナゼパム、古典的抗精神病薬、新規抗精神病薬、ラモトリギンなどの有用性が確認されており、それらの使用が推奨<sup>1)</sup>されている。
- 3) 再発予防を目的とした維持療法においては、リチウム、オランザピン、ラモトリギン、バルプロ酸、カルバマゼピン、ニモジピン（急速交代型の予防）などの有効性が、多くの無作為化対象比較試験の結果などにより証明されている<sup>2)3)4)5)</sup>。

これら 1) から 3) の治療対象のいずれにおいても、プラセボ対照臨床試験で有用性が検証されている薬剤は、クエチアピンのみである。

#### <日本の治療の現状>

現在、同じ薬効分類に属するオランザピンが双極性障害の躁状態を適応症として、承認を控えている。今後、実地診療における選択肢はある程度満たされてくるものと考えられる。

うつ状態に対しては、それを適応症として承認された薬剤はなく、満足のいく治療がされていないのが現状である。医療現場においては、リチウム、バルプロ酸が用いられているが、その効果は十分とは言えない。また、SSRI 等の抗うつ薬も使用されるが、無効例が多く、躁転や病相不安定化のリスクもあり<sup>6)</sup>、米国精神医学会の治療ガイドラインでは、抗うつ薬の単独使用は第一選択薬としては推奨されていない<sup>7)</sup>。

以上のとおり、躁状態と比較して、うつ状態に奏効する治療薬に対する医療上の必要性は明らかに高いと判断し、まずはうつ状態に対する開発を優先する。急性期の躁状態の患者を対象とした臨床試験は、うつ状態に対する臨床試験実施後の結果や、その時点での医療上の必要性を評価し、実施の検討を行う予定である。

#### 引用文献

1. 山田和男: *臨床精神医学*, Vol.35 No.10, 1467-1470, 2006
2. Bauer MS: *Am. J. Psychiatry*, 161,3-8, 2004
3. Fountoulakis KN: *J. Affect. Disord.*, 86,1-10, 2005
4. Grunze H: *World J. Biol. Psychiatry*, 3,115-124, 2002
5. 山田和男: *Medico.*, 37,122-125, 2006

		6. Ghaemi SN: <i>Am. J. Psychiatry</i> , 161,163-165, 2004 7. American Psychiatric Association: <i>Am. J. Psychiatry</i> , 159,1-50, 2002
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>&lt;双極性障害におけるうつ状態（要望①）について&gt;</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>&lt;双極性障害における躁状態（要望②）及び双極性障害における維持療法（要望③）について&gt;</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〕</p> <p>精神・神経 WG は、「双極性障害における躁状態（要望②）」及び「双極性障害における維持療法（要望③）」については、「双極性障害におけるうつ状態（要望①）」等の臨床試験成績等が得られた時点で、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
	全国多発性硬化症友の会 個人		297
2)	要望された 医薬品	一 般 名	ミトキサントロン塩酸塩
		販 売 名	ノバントロン注
		会 社 名	ファイザー株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	「多発性硬化症」（再発寛解型、二次進行型）の効能追加
		用 法 ・ 用 量	<p>&lt;米国&gt; 多発性硬化症： ノバントロン<sup>®</sup>の推奨用量は、3ヵ月毎の短時間（約5～15分）静脈内投与として12 mg/m<sup>2</sup>である。ノバントロン<sup>®</sup>の初回投与およびその後の投与においても必ず投与前に心エコーまたは心臓スキャンマルチゲート収集法（MUGA）で左室駆出率（LVEF）を評価しなければならない。また、ノバントロン<sup>®</sup>投与中にうっ血性心不全の徴候または症状が発現した場合もLVEFの評価を推奨する。LVEF&lt;50%の多発性硬化症患者、LVEFの臨床的に重要な低下がある多発性硬化症患者または累積生涯投与量が&gt;140 mg/m<sup>2</sup>の患者にノバントロン<sup>®</sup>を投与してはならない。ノバントロン<sup>®</sup>の各コース開始前に感染症の徴候または症状が発現した場合は、血小板を含む全血球数をモニタリングしなければならない。通常、好中球数が1500 個/mm<sup>3</sup>未満の多発性硬化症患者にはノバントロン<sup>®</sup>を投与してはならない。各コースの前に肝機能検査値もモニタリングしなければならない。肝機能障害によりノバントロン<sup>®</sup>のクリアランスが低下し、また、薬物クリアランスと用量調節を予測できる臨床検査値はないため、肝機能検</p>

		<p>査値に異常が認められる多発性硬化症患者にはノバントロン<sup>®</sup>は推奨しない。</p> <p>生物学的に妊娠の可能性のある多発性硬化症の女性は、避妊を行っていても、ノバントロン<sup>®</sup>の各用量投与前に妊娠検査を受け、結果が判明していなければならない。</p>	<p>&lt;独国&gt;</p> <p>多発性硬化症（MS）の治療目的での本剤（ミトキサントロン）の使用に関する無作為化二重盲検試験の経験から、96 mg/m<sup>2</sup> 体表面積の累積総量に達するまでの期間（24 ヶ月の治療期間）としている。この試験群以外では、患者群に 100 mg/m<sup>2</sup> を上回る累積用量に達するまで治療を延長したことがある。</p> <p>2 年を越える治療に関する判断は、最大量の 140 mg/m<sup>2</sup> の累積用量に達するまでとされるが、担当医が MS の専門家であるかまたは担当医が MS の専門家と相談した上で、個々のケースの利益とリスクを厳格に検討し、同時に心機能の観察（特に心電図および LVEF（左心室駆出分画率））を経てから決定する。</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）</p> <p>[特記事項]</p> <p>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>&lt;個人&gt;</p> <p>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。</p> <p>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</p>	

	<p>進行を一定程度抑制し、QOL を改善する事が示されている。</p> <p>[効果]</p> <p>mitoxantrone は乳癌、前立腺癌進行例、リンパ腫、白血病などに効果がある抗癌剤で、国内でも承認している。本剤は強力な免疫抑制作用もあり、細胞傷害性 T 細胞機能、B 細胞や単球のアポトーシスや壊死を容量依存性に誘導する。</p> <p>古典型 MS に対し最も厳密に実施された試験が EU の 17 施設で実施され、治療効果が示された。このランダム化された二重盲検試験の結果に基づき、米国、EU を始めとする多数の国で活動型 MS に対し使用承認されている。</p> <p>この試験では再発寛解型 MS 患者や再発の有無を問わず進行する MS 患者で、試験開始前 18 ヶ月前に一定以上増悪した患者を対象とした。体表面積あたり 5 mg/ m<sup>2</sup> 群、12 mg/ m<sup>2</sup> 群と偽薬の 3 群に、3 ヶ月ごとに 24 ヶ月間投与した。特に高容量群では血球数により薬剤量を減量した。194 例のうち、188 例が 24 ヶ月間の試験期間を終了した。</p> <p>その結果、高容量群は認容性があり、疾患の進行や再発抑制に顕著な効果が認められた。</p> <p>24 ヶ月後に障害度 (EDSS) が少なくとも 1.0 以上増悪した患者は、偽薬で 16 例だったが、高容量群では 5 例しかいなかった (p=0.013)。脳 MRI でも造影病変数 (p=0.02)、T2 高信号病変数の増加 (p=0.03) など有意に抑制効果が認められた。</p> <p>これらの結果から、再発寛解型 MS や二次進行型 MS で障害度の進行をもたらす重い再発が見られる活動性の高い場合が良い対象と考えられる。この他にも多数の臨床試験の結果が発表されており、活動性の高い治療の難しい例でも 60-80% 程度で再発や進行の抑制が期待できる。</p> <p>一方、視神経脊髄型でステロイドや他の免疫抑制剤が十分な再発抑制効果が見られず、固定的な障害の進行が危惧される例に対し mitoxantrone を用いた結果を、後方視的に解析した、米国と EU の共同研究、および国内 (国立病院機構) での研究では、いずれも顕著な効果が示唆されている。</p> <p>日本人古典型 MS においても、活動性が高く障害進行が危惧される場合や、インターフェロンなどでも活動性の抑制が不十分な例に対し、また視神経脊髄炎型でステロイドや他の免疫抑制剤の効果が不十分な例に対しても、利用可能とする、適応拡大の承認が緊急の課題である。</p> <p>[副作用と対策]</p>
--	---

		<p>EU での治験期間中には固定的障害や致命的な副作用は発生しなかった。ただ、国内で MS に対し承認された場合には、は化学療法の経験を有する医師の指導を得つつ投与されるべきである。血管漏出があれば重い組織障害を生じうる。基礎好中球数が <math>1500/\text{mm}^3</math> 以下の患者に投与するべきでない。また感染をきたしうる重い骨髄抑制、一次的好中球減少症をモニターするため、全ての患者で末梢血の血球数を頻回に測定するべきである。</p> <p>心毒性は最も重症の場合、致命的となりうる心不全を生じうるが、治療中にも、また終了後にも生じうる。これは総蓄積投与量に相関して増加する。癌患者では症候性の心不全の危険性は総投与量が <math>140 \text{ mg}/\text{m}^2</math> で 2.6%にみられる。MS 患者で <math>100\text{mg}/\text{m}^2</math> に達した患者では次回の投与に先立ち、毎回心毒性のエビデンスをモニターされるべきである。MS 患者では通常 <math>140\text{mg}/\text{m}^2</math> 以上の量の投与は避けるべきである。</p> <p>また、二次性急性骨髄性白血病が報告されている。用量が増大された場合により高頻度で発生する。妊娠中の女性に投与された場合、胎児に障害を生じる可能性があるため、避妊処置が推奨される。授乳も中止するべきである。</p> <p>&lt;全国多発性硬化症友の会&gt; 記載なし</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 type="checkbox"/> 英国    <input checked="" type="checkbox"/> 独国    <input checked="" type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] 米国、独国及び仏国での承認保持者はファイザー社（旧ワイス社）ではない。また、仏国では NOVANTRONE<sup>®</sup>としては多発性硬化症に関連する効能の承認は得られていないが、同一有効成分を含有する ELSEP<sup>®</sup>では当該効能で承認されている。</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)	「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>多発性硬化症の3つの病型の内、二次進行型(SPMS：8.6%、初期に再発型であった後、1年以上の連続的進行を示す) および一次進行型 (PPMS：6%、発症時より持続的な進行を示す) に対し使用されるが、いずれも進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患に該当する。</p> <p>また、米国、独国及び仏国においては承認され（仏国では同一有効成分を含有する別製品として承認）、英国では承認は得られていないもののガイドラインに記載されており、標準的療法に位置づけられている。また、日本においては2010年に多発性硬化症治療ガイドライン2010にもその使用が記載されていることから、多発性硬化症のうち特定の病型に対する有用性があるものと考えられる。</p> <p>なお、当該品目は承継予定であることから、予定されている承継者（あすか製薬株式会社）における検討結果が記載されている。</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 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 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>なお、当該品目は承継予定であることから、予定されている承継者（あすか製薬株式会社）における検討結果が記載されている。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <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"> <li><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</li> <li><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</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <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
	日本神経学会		305
2)	要望された医薬品	一般名	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
		販売名	ソル・メドロール静注用
		会社名	ファイザー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	多発性硬化症の急性期および急性増悪・再燃時の治療
		用法・用量	<p>&lt;米国&gt; 多発性硬化症の急性増悪期の治療では、プレドニゾンとして、200 mg/day を1週間投与後、1か月 80 mg 隔日投与により効果が示されている。(メチルプレドニゾン 4 mg はプレドニゾン 5 mg に相当する)</p> <p>&lt;英国、仏国&gt; 成人における多発性硬化症の急性増悪の治療に対して、推奨投与量は 1 g/day×3 日間である。本剤は少なくとも 30 分間かけて点滴静注する。</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</p> <p>多発性硬化症 (MS) は中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患であり、時間的、空間的に多発するのが特徴である。</p> <p>その原因はまだ明らかでないが、病巣にはリンパ球やマクロファージの浸潤があり、炎症機序により脱髄が起これと考えられる。</p>	

		<p>HLA クラス II 抗原などの遺伝的素因、高緯度などの環境的要因、さらには感染因子に対する曝露などの様々な要因が分子相同性などの機序を介して最終的に自己免疫状態を惹起していると推定されている。MS の動物モデルとされる実験的自己免疫性脳脊髄炎の結果から、中枢神経系ミエリン構成蛋白に対する細胞性免疫の Th1 型応答への偏倚がヒト MS でも重要な病因であると考えられている。最近では、同抗原に対する液性免疫応答も重要な役割を担うことが指摘されている。</p> <p>多発性硬化症の大部分は急性発症し、再発・寛解を示すが、数パーセントは徐々に発病し最初から進行性の経過をとる。また初期には再発・寛解を示す症例でも、後に進行性の経過に転ずるものが見られる。発病や再発の誘因として一定のものはないが、感染症、過労、ストレス、出産後などに比較的多くみられる。多発性硬化症の全経過中にみられる主たる症状は視力障害、複視、小脳失調、四肢の麻痺（単麻痺、対麻痺、片麻痺）、感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害等であり、病変部位によって異なる。</p> <p>我が国の多発性硬化症では時に急激に両側性全盲となるなど重篤な視力障害と横断性脊髄炎の症状、すなわち対麻痺と鮮明なレベルを示す感覚障害、そのレベルの帯状感覚障害を示すものがある。</p> <p>欧米では若年成人を侵す神経疾患の中で最も多い疾患であり、人口 10 万人当たりの有病率は 50 前後である。わが国では、有病率（患者数）は 10 万人あたり 1～5 人程度とされていたが、最近の各地での疫学調査や全国臨床疫学調査などによれば、わが国全体で約 12,000 人、人口 10 万人あたり 8～9 人程度と推定されている。若年成人を侵し再発寛解を繰り返し長期にわたること、視神経や脊髄に比較的強い障害が残り、日常生活動作性（ADL）が著しく低下する症例が少なからず存在するため、厚生労働省特定疾患に指定されている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>日本では、実際には多発性硬化症の急性増悪期にはメチルプレドニゾン 500～1000mg が 3～5 日間連続で使用され、経過をみながら再度施行されていることが多い。しかし、保険適応でないため、急性循環不全などのレセプト病名をつけて施行されているのが現状である。すでに多発性硬化症の患者のほとんどがステロイドパルス療法が急性期増悪期の治療法であることを知っている状況の中で、このことは医療不信の原因にもなるため早急に改善されるべきである。</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 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	(1) 適応疾病の重篤性については、「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」また、(2) 医療上の有用性については「ウ欧米において標準的療法に位置づけられている」(国内においても標準的治療として位置づけられていると考えられる)に該当すると考えられ、適応外薬の要望『医療上の必要性に関わる基準への該当性』において述べられている記載内容と同様の見解である。
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] 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>現時点で、日本においてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは「多発性硬化症」に関する効能・効果に係る承認を取得していないが、社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例 (<a href="http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/pdf/jirei117.pdf#page=2">http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/pdf/jirei117.pdf#page=2</a>) に、平成 21 年 9 月 15 日付で、『原則として、「メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム【注射薬】」を「脳炎・脳症」、「髄膜炎」、「肥厚性硬膜炎」、「脊髄炎」、「視神経炎」、「重症筋無力症」、「多発性硬化症」、「慢性炎症性脱髄性多発神経炎」、「ギラン・バレー症候群」、「膠原病・免疫性疾患」、「ベーチェット病」、「Bell 麻痺」、「トローサ・ハント症候群」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』と記載されている。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <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"> <li><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</li> <li><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</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <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
	日本小児神経学会 日本小児心身医学会		332
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、OD 錠、細粒、内用液
		会 社 名	ヤンセン ファーマ株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	小児における自閉症・DBD (Disruptive Behavior Disorders : 破壊的行動障害)
		用 法 ・ 用 量	<p>&lt;米国&gt;</p> <p>▶ 自閉性障害による易刺激性： 5歳から16歳の小児及び青年における自閉性障害による易刺激性の治療(他人に対する攻撃性、計画的自傷行動、かんしゃく、気分の易変性を含む)</p> <p>5歳未満の患児における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 用量は患者の効果と忍容性に応じて調節すること。1日量を1日1回又は1日量の半量を1日2回に分けて投与する。開始用量は、体重20kg未満の患者では0.25mg/日、体重20kg以上の患者では0.5mg/日とする。少なくとも4日間、開始用量を投与した後、推奨用量として体重20kg未満の患者では0.5mg/日まで、体重20kg以上の患者では1mg/日まで増量し、少なくとも14日間維持する。十分な臨床効果が得られない場合、2週間以上の間隔をあけて、体重20kg未満の患者では0.25mg/日ずつ、体重20kg以上の患者では0.5mg/日ずつ増量することができる。 体重15kg未満の小児の場合、投与量に注意</p>

			<p>すること。十分な臨床効果が得られ持続した時点で、有効性と安全性の最適なバランスが得られるまで徐々に減量することを考慮する。本剤を長期間使用する場合、医師は患者ごとに長期間のリスクとベネフィットを定期的に再評価するべきである。</p> <p>&lt;英国、独国、仏国&gt;</p> <p>➤ 素行障害における攻撃性：</p> <p>DSM-IV の診断基準で診断された、標準未満の知的機能又は精神遅滞を伴う 5 歳以上の小児及び青年における素行障害での持続的な攻撃性（薬物治療が必要とされる程度の攻撃性又は他の破壊的行動）の最長 6 週間の短期間の対症療法</p> <p>なお、薬理的な治療は、心理社会的及び教育的な介入を含むより包括的な治療プログラムの中の不可欠な要素でなければならない。リスペリドンは、小児の神経科又は小児及び青年の精神科の専門医、並びに小児及び青年の素行障害の治療に精通した医師によって処方されることが推奨される。</p> <p>体重 50kg 以上の患者では、開始用量として 1 日 1 回 0.5mg の投与が推奨される。必要に応じて用量は患者ごとに、少なくとも 1 日おきに最大で 1 日 1 回 0.5mg 単位で調節することができる。通常、至適用量は 1 日 1 回 1mg であるが、1 日 1 回 0.5mg で効果が得られる場合又は 1 日 1 回 1.5mg が必要な場合もある。</p> <p>体重 50kg 未満の患者では、開始用量として 1 日 1 回 0.25mg の投与が推奨される。必要に応じて用量は患者ごとに、少なくとも 1 日おきに最大で 1 日 1 回 0.25mg 単位で調節することができる。通常、至適用量は 1 日 1 回 0.5mg であるが、1 日 1 回 0.25mg で効果が得られる場合又は 1 日 1 回 0.75mg が必要な場合もある。</p> <p>いかなる症状の治療においても、本剤を継続的に使用する場合、継続的にその妥当性を評</p>
--	--	--	---

			<p>価しなければならない。本障害を有する5歳未満の小児では本剤の使用経験がないため、5歳未満の小児における使用は推奨されない。</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>
4)	<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>&lt;日本小児神経学会&gt;</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 ア 既存の療法が国内にない ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p>&lt;日本小児心身医学会&gt;</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 自閉症は生涯を通じて症状が継続し、人生早期の療育や症状コントロールが不十分な場合には、社会不適応や社会的引きこもりになりやすく、著しく QOL が損なわれる。リスペリドンは小児の自閉症の情緒ならびに行動のコントロールに有用であり、このことは QOL の向上にも有効である。 DBD は自他の生命の危機を及ぼす重大な問題である。欧米では、リスペリドンは自閉症、広汎性発達障害の患者の DBD に対する使用報告が多いが、これらの発達障害を持たないような患者（人格障害等）の DBD に対しても有効である。本邦でも青少年の暴力や犯罪が社会的問題となっており、薬物治療を必要とする患者が増加すると予想される。</p> <p>2. 医療上の有用性 ア 既存の療法が国内にない。 ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている。 自閉症は先天的あるいは出生早期の脳損傷により発症すると考えられており、発達の偏りを治療する方法はない。薬物療法と心</p>	

		理療法（主として行動療法）による症状のコントロールと社会適応を目指す問題であり、症状をコントロールする薬物は、根本的治療がない現在、極めて重要である。
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] 表 1 リスペリドンの米国及び欧州で承認されている適応症（2010年現在）

承認国	米 国		欧 州	
適応症	自閉性障害による易刺激性		素行障害における攻撃性	
(疾患分類) 注	(広汎性発達障害)		(注意欠如及び破壊的行動障害)	
疾患名 注	自閉性障害		素行障害	
主な対象症状	易刺激性 他人に対する攻撃性 計画的自傷行動 かんしゃく 気分の易変性		攻撃性 他の破壊的行動	
対象年齢	5-16 歳		5-18 歳	
用法・用量 開始用量 増減間隔 至適用量	体重 20 kg 未満	体重 20 kg 以上	体重 50 kg 未満	体重 50 kg 以上
	開始：0.25 mg/日 増量：0.25 mg/日 至適：0.5 mg/日	開始：0.5 mg/日 増量：0.5 mg/日 至適：1.0 mg/日	開始：0.25 mg/日 増量：0.25 mg/日 至適：0.5 mg/日	開始：0.5 mg/日 増量：0.5 mg/日 至適：1.0 mg/日
用量範囲	0.5-3.0 mg/日		0.25-0.75 mg/日	0.5-1.5 mg/日

注) 疾患分類及び疾患名は、「DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引」に準じた。

承認された適応症	米国	仏国	独国	英国
素行障害及びその他の破壊的行動障害など	未申請 注1) 2000年 FDAとの事前協議実施	2001年申請 2001年承認		2001年申請 承認却下 注4)
自閉性障害による易刺激性など	2003年申請 2006年承認 注2)	2004年申請 2004年承認	未申請 注5)	2004年申請 申請取り下げ 注5)
DBD など (Re-submission)	未申請 注3)	2005年申請 注6) 2006年承認		未申請 注7)
素行障害における攻撃性 (EU harmonization)	対象外		2008年申請 注8) 2008年承認	

		<p>注 1) : 米国では、当初「素行障害」を適応症とした開発に着手したが、承認申請前の 2000 年 3 月に実施した FDA との協議の結果を踏まえ、以降の開発では適応症を「自閉性障害」とした。本事前協議での FDA の主な指摘は、「素行障害の診断の妥当性に疑問がある。」「素行障害が DSM-IV に記載されているとしても、適応症としての妥当性を保証するものではない。」など診断及び適応症に関するものであった。</p> <p>注 2) : 米国では、2003 年 12 月に適応症を「自閉性障害」として承認申請を行い、2006 年 10 月に承認を取得した。承認時の適応症は、FDA との協議により、2 つの主要な臨床試験において自閉性障害の症状のうち易刺激性に対する有効性が明確であったことから、「自閉性障害による易刺激性」に変更となった。なお、承認に際しては、FDA よりフェーズ 4 として、2 つの非臨床試験（若齢動物での毒性試験）と 1 つの臨床試験の実施が要請された。臨床試験の主な目的は、固定用量デザインでの承認用量より低い用量の有効性、グルコース恒常性、代謝パラメータ、発育及び性的成熟に対するリスペリドンの影響を検討することであった。</p> <p>注 3) : 米国では、注 1) に記載したとおり FDA との協議の結果、「自閉性障害による易刺激性」を適応症として承認を取得したため、DBD を適応症とした承認申請は行わなかった。なお、欧州での適応拡大の承認申請で用いた追加の臨床試験データは安全性を補完するデータとして FDA に提出された。</p> <p>注 4) : 英国では、MCA（Medicines Control Agency、英国医薬品管理局）との協議により、「素行障害」を適応症とした承認が却下された。MCA の主な指摘は、「当該臨床試験における成人の結果は、5 歳から 12 歳の小児に比べ明確ではない。」「当該臨床試験には 13 歳から 17 歳の被験者が含まれていないため、青年に対する有効性については追加の臨床試験又は小児と成人のデータを利用した説明が必要である。」など有効性に関するものであった。</p> <p>注 5) : 欧州各国での承認状況及び各国の適応症（添付文書の記載）が異なることから、SmPC（Summary of Product Characteristics）の EU harmonization としての検討が開始され、Rapporteur である独国の Dr Karl Broich により「当該臨床試験の結果は、自閉性障害のフルスペクトラムの有効性を支持するものではない。」との見解が示された。これを受けて、英国では承認申請を取り下げ、独国では承認申請を見合わせることにした。</p> <p>注 6) : 欧州各国では、追加で実施した DBD を対象とした長期投与試験の試験成績をまとめ、SmPC の再申請を実施した。</p> <p>注 7) : 英国では、2001 年に承認申請した「素行障害」での承認が却下されたこと、同時期に SmPC の EU harmonization の検討が行われていたことから、当該承認申請を見合わせることにした。</p> <p>注 8) : 2008 年に SmPC の EU harmonization により、仏国、独国、英国などのすべての EU 加盟国において適応症及び用法・用量等の記載が統一された。なお、EU harmonization での承認申請では、Rapporteur の見解（注 5 参照）を受けて規制当局と協議した結果、適応症には「自閉性障害」を含めなかった。</p>
--	--	---

図1 仏国、独国、英国における承認年ごとの適応症の概略

承認年	仏国			独国			英国			
2001年	CD	ODD	DBD-NOS		CD	ODD	DBD-NOS			
	精神遅滞を伴う5歳から11歳の小児				標準未満の知的機能又は精神遅滞を伴う					
2004年	CD	ODD	DBD-NOS	AD	CD	ODD	DBD-NOS			
	精神遅滞を伴う5歳から11歳の小児				標準未満の知的機能又は精神遅滞を伴う					
2006年	CD	ODD	DBD-NOS	AD	CD	ODD	DBD-NOS			
	精神遅滞を伴う5歳から11歳の小児				知的機能の低下又は正常未満の知的機能の小児、青年及び成人					
2008年	CD	ODD	DBD-NOS		CD	ODD	DBD-NOS	CD	ODD	DBD-NOS
	標準未満の知的機能又は精神遅滞を伴う5歳以上の小児及び青年				標準未満の知的機能又は精神遅滞を伴う5歳以上の小児及び青年			標準未満の知的機能又は精神遅滞を伴う5歳以上の小児及び青年		
	最長6週間の対症療法				最長6週間の対症療法			最長6週間の対症療法		

CD : Conduct Disorder, 素行障害  
 ODD : Oppositional Defiant Disorder, 反抗挑戦性障害  
 DBD-NOS : Disruptive Behaviour Disorder-Not Otherwise Specified, 特定不能の破壊的行動障害  
 AD : Autistic Disorder, 自閉性障害

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)

米国     英国     独国     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

<p>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>	<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              DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision、精神疾患の分類と診断の手引 第4版テキスト改訂版)における自閉性障害は、①対人的相互反応の質的障害、②コミュニケーションの質的障害、③行動、興味及び活動</p>
---	---

		<p>の限定された常同的で反復的な様式、の 3 つの障害を基礎としている。これらの障害は、親や学校の友人等とのコミュニケーションが上手くとれないなど日常生活に与える影響は著しい。</p> <p>また、DBD スペクトラムには、DSM-IV-TR における素行障害、反抗挑戦性障害及び特定不能の破壊的行動障害が含まれ、他者の基本的人権を侵害するなど社会適応という面で障害があり、日常生活に与える影響は著しい。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>－ア 既存の療法が国内にない</p> <p>－ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p>自閉症・DBD の治療は、治療的教育等の非薬物的療法及び薬物療法である。このうち、薬物療法に関しては、国内外の報告及びガイドライン等により自閉症・DBD に効果が認められている薬剤として抗精神病薬及び抗躁薬等があるものの、国内で適応症として承認されている薬剤は極めて少ない。</p> <p>一方、リスペリドンは欧米において自閉症又は DBD の適応でも承認され、海外のガイドライン（自閉症<sup>1)</sup>、DBD<sup>2,3)</sup>）等にも掲載されており、欧米では標準的療法として位置づけられている。</p> <p>以上より、リスペリドンが自閉症・DBD に対する適応を取得することは、上記 1.及び 2.の両方に該当しており、医療上その必要性は高いと考える。</p> <p>引用文献</p> <p>1) American Academy of Pediatrics (AAP ガイドライン) : Armstrong C.: AAP release guidelines on management of autism spectrum disorders. Am Fam Physician 78(12), P1399-1404, 2008</p> <p>2) ADHD および DBD に対する国際治療コンセンサス : Kutcher S. et al: International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): Clinical implications and treatment practice suggestions. Eur Neuropsychopharmacol 14(1), P11-28, 2004</p> <p>3) TCMAP (テキサス小児薬物治療アルゴリズムプロジェクト) : Pliszka S.R. et al : The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45(6), P642-657, 2006</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)	<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>適応外薬として開発要望が出されているリスペリドンの小児領域の適応症は、「小児(5歳から16歳)における自閉症・DBD(Disruptive Behavior Disorder、破壊的行動障害)」である。現在、海外で承認されているリスペリドンの小児領域の適応症のうち、米国等の「自閉性障害による易刺激性」と欧州等の「素行障害における攻撃性」が該当すると考えられる。</p> <p>「6) 海外での承認状況」項に記載のとおり、米国及び欧州各国ともに当初は同様の適応症での開発に着手したが、規制当局との協議の結果、承認された適応症の記載は米国と欧州で異なるものとなった。しかしながら、その対象となる症状は攻撃性などの共通点がみられ、対象年齢は米国が5歳から16歳、欧州が5歳から18歳で、いずれも小児に加え青年も適応となっている。</p> <p>このように、海外における適応症取得は、各国の医療現場の実情や規制当局の考え方にに基づき、複雑な経緯をたどっているところである。本邦においても、医療現場における診断のあり方の実情を踏まえて、本剤が開発要望の趣旨に基づき適切な患者に処方されるような適応症を定めていく必要があるところであるが、疾患概念や診断概念の根本について一私企業がこれを決することは困難である。本剤の適応症を定める上では、学会関係者と規制当局との間での緊密なご議論が不可欠と考えており、その点どうかよろしく願いたい。</p> <p>なお、米国等の「自閉性障害による易刺激性」と欧州等の「素行障害における攻撃性」で用法・用量が異なることも考慮し検討していく必要があると考える。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</li> <li><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</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <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"> <li><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</li> <li><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</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	<p>本邦の医療現場での当該疾患及びその診断についてのコンセンサスが必要であることから、本邦において自閉症・DBD に対してリスペリドンの開発を行うには関連学会との協力が必要と考える。</p>



『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 日本サイコオンコロジー学会		355
2)	要望された 医薬品	一 般 名	ロラゼパム
		販 売 名	Ativan
		会 社 名	ファイザー株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	注射剤の剤型追加 ①てんかん重積状態 ②不安、抑うつ状態に伴う不安、急性躁病 ③急性精神病
		用 法 ・ 用 量	<米国> ▶てんかん重積状態： 静脈注射： てんかん重積状態の治療では、通常推奨されるアティバン（ロラゼパム）注射は、18歳以上の患者に対しては4 mgをゆっくりと（2 mg/分）注入する。発作が治まればアティバン（ロラゼパム）の追加注入は不要である。発作が続く場合または10～15分間の観察期間後に再発する場合は、4 mgをゆっくりと追加静注してもよい。それ以上の用量のロラゼパム投与経験はきわめて限られている。てんかん重積状態を治療するうえでの通常の注意事項が適用される。いったん静脈注入を開始すれば、生体信号をモニターし、気道に閉塞が生じないように確保すると同時に、人工換気機器をいつでも利用できるような準備しておかなければならない。 筋肉内注射： アティバン（ロラゼパム）筋肉内注射では、静脈注射ほど迅速に治療域の血中ロラゼパム濃度

			<p>に達しない可能性があるため、てんかん重積状態の治療での使用は好ましくない。しかし、使用できる静注ポートがない場合は、筋肉内注射が有用であることがわかる。</p> <p>小児科： 小児患者におけるロラゼパムの安全性は未だ確立されていない。</p> <p>&lt;英国&gt;</p> <p>▶てんかん重積状態： 成人：4 mg を静脈内投与 小児：2 mg を静脈内投与 高齢者：高齢者はこれよりも低用量で反応することがあるため、正常成人の用量の半量でよい。</p> <p>▶急性不安状態、急性興奮、急性躁病： 成人：0.025～0.03 mg/kg（体重が 70kg の男性では 1.75～2.1 mg）。1 時間毎に 6 回投与。 小児：12 歳未満の小児への Ativan（ロラゼパム）注射剤の投与は推奨されない。</p> <p>&lt;独国&gt;</p> <p>▶さまざまな種類の部分発作または全般発作といった発作タイプによるてんかん重積症の治療： 18 歳を超える年齢の患者に対するロラゼパムの通常の開始用量である 4 mg を、静脈内にゆっくりと注入する（2 mg/分）。発作が持続するか、または 10～15 分経過する間にふたたび発作が起きる場合は、同じ用量を再度注射してもよい。この再注射の後 10～15 分経過する間に効果がみられない場合は、てんかん重積状態の解消は別の措置をとる必要がある。ロラゼパム 8 mg は、12 時間以内に投与可能な最大限の用量である。</p> <p>児童や青少年においては、開始用量として体重 1 kg あたり 0.05 mg を投与する；発作が持続するか、または 10～15 分経過する間にふたたび発作が起きる場合は、さらに体重 1 kg あたり 0.05 mg を投与してもよい。</p> <p>▶重度の神経症的不安症状および著しい恐怖症の</p>
--	--	--	---

		<p>治療準備（この場合は静脈内投与が望ましい）： ▶抗精神病薬および／または抗うつ剤による一次治療において、精神障害およびうつ病に伴う重度の不安状態および興奮状態を十分に抑制できない、または今のところ十分に抑制できていない場合の補助的な短期治療： 精神運動性の興奮を伴う、または伴わない急性の不安状態には、静脈内または筋肉内に開始用量として体重 1kg あたり 0.05 mg を投与する。 （静脈内投与を優先すること）。どうしても必要であれば、同じ用量を 2 時間後に再度投与してもよい。急性症状が緩和した後は、ロラゼパムの経口剤による治療を継続できる。</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>&lt;日本てんかん学会、日本小児神経学会&gt; 1. 適応疾病の重篤性：(ア) 致死的な疾患 てんかん重積状態は、全般発作、部分発作又はけいれん性、非けいれん性にかかわらず速やかな対応を必要とする重篤な疾患である。特に、強直間代発作の重積状態は、脳機能のみならず呼吸循環にも悪影響を及ぼし、生命を脅かす危険がある。</p> <p>2. 医療上の有用性：(ウ) 欧米における標準的療法 国外でてんかん重積状態治療の第一選択薬として評価されているロラゼパム静注薬が、国内でも使用可能となる。 現在、国内においててんかん重積状態の第一選択薬として使用されているジアゼパム静注薬は、効果持続時間が 30 分程度と短い ため、フェニトインが続いて投与されることが多いが、ロラゼパムは、効果持続時間が長く、単剤投与でもジアゼパム・フェニトイン併用と同等の効果がある。医療現場の煩雑性を解消するにも良い治療薬である。</p> <p>&lt;日本サイコオンコロジー学会&gt; 1. 適応疾病の重篤性 悪性腫瘍にうつ病を合併した場合など、日常生活に著しい影響を</p>	

		及ぼす疾患である。  2. 医療上の有用性 悪性腫瘍など身体疾患のために経口内服が困難な場合の、うつ病にともなう不安、パニック発作に対して静脈注射で用いられ、欧米において標準的な療法に位置づけられている。 日本において、抗不安薬で静脈注射が可能な療法がない。
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 type="checkbox"/> 仏国  [特記事項] <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>米国</th> <th>英国</th> <th>独国</th> <th>仏国</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>てんかん重積状態 [要望①]</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>不安、抑うつ状態に伴う不安、急性躁病 [要望②]</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>急性精神病 [要望③]</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">— : 当該適応症での承認および公的保険の適用なし</p> <p>なお、米国では Baxter 社等が承認保持者であり、ファイザー社(旧 ワイス社)ではない。</p>		米国	英国	独国	仏国	てんかん重積状態 [要望①]	○	○	○	—	不安、抑うつ状態に伴う不安、急性躁病 [要望②]	—	○	○	—	急性精神病 [要望③]	—	—	—	—
	米国	英国	独国	仏国																		
てんかん重積状態 [要望①]	○	○	○	—																		
不安、抑うつ状態に伴う不安、急性躁病 [要望②]	—	○	○	—																		
急性精神病 [要望③]	—	—	—	—																		
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] 「急性精神病(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の適応が確認でされなかった。																				

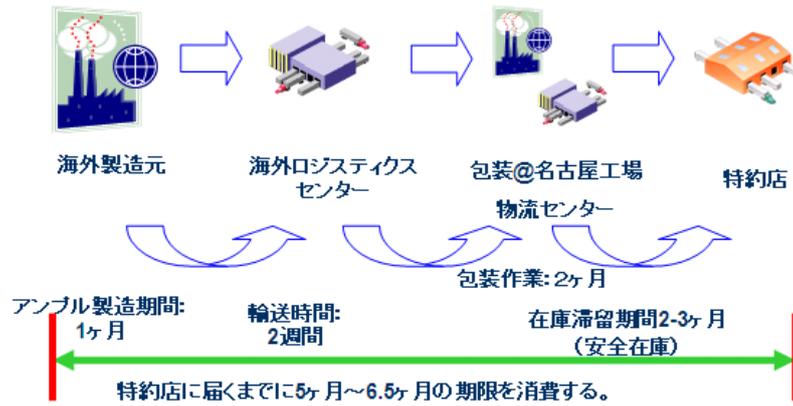
## 3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

<p>8)</p>	<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>&lt;ロラゼパム静脈注射用製剤に関する課題&gt;</p> <p>「10) 企業の開発の意思」項に記載したように、要望のあった海外で承認されている注射剤は有効期間が2～8℃の冷蔵庫保存で12ヶ月であり、国内で流通出来る期間は6ヶ月程度またはそれ以下となると考えられる。このため、実際の使用頻度等を加味すると病院での保管等、安定供給の面で困難が生じることが予想される。このことから、海外で承認されている注射剤の本邦での有用性は低いと考える（「11) 備考」項参照）。</p> <p>なお、各適応症としての医療上の必要性は以下のように考えている。</p> <p>&lt;てんかん重積状態（要望①）に関する企業側の意見&gt;</p> <p>てんかん重積状態では、30分以内にコントロールしないと脳細胞は不可逆的変化をきたす。また、呼吸困難を併発するなど生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）であり、重篤性の基準の（ア）に該当する。海外では英国、米国、独国で承認されており、ネルソン小児科学書やハリソン内科学書に最初に使用すべき薬剤と記され、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、有用性の基準の（ウ）に該当する。</p> <p>&lt;不安などの急性期の症状（要望②）に関する企業側の意見&gt;</p> <p>不安などの急性期の症状を有する場合、日常生活に影響を及ぼす疾患である。多くの患者は経口薬で対処が可能であるが、悪性腫瘍などの身体疾患のために経口内服が困難な場合には、注射剤が使用標準治療となる。しかしながら、日本の現状では、ベンゾジアゼピン系薬剤で注射剤形を有するジアゼパムなどで対処されているため、本剤の注射剤が唯一の治療法ではない。またベンゾジアゼピン系薬剤の注射剤で異なる薬剤を比較した比較試験はほとんどなく、ロラゼパムが優れているという報告もないため、有用性のいずれの基準にも該当しない。</p>
<p>9)</p>	<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>

<p>10)</p>	<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>要望のあった海外で承認されている注射剤（国内未承認の剤形）は安定性の問題から有効期間が12ヶ月として設定されており、本邦では同製剤を輸入することを想定しているため、国内での有効期間も同様に12ヶ月またはそれ以下となると思われる。本邦では輸入に要する時間に加えて、国内での受入れ検査、包装等の工程が生じるため、国内で流通出来る期間は6ヶ月程度またはそれ以下となると想定される（一般的には輸入販売の場合には有効期限が2年程度必要であり、残余期間が6ヶ月を下回る薬剤は病院での保管が困難と考えられている）。新たに安定な製剤の開発を本邦用に開始した場合でも、長い安定性が得られ、かつ有効性・安全性も海外で承認されている注射剤と同等となりうるか否かについては現時点では不明である。</p> <p>両適応症については代替治療薬もあることや、有効期限が短いことによる安定供給への懸念等から、本剤の開発の必要性は低いと考える。（「11）備考」項参照）</p>
<p>11)</p>	<p>備 考</p>	<p>&lt;ロラゼパム静脈注射用製剤に関する課題&gt;</p> <p>てんかん重積状態は発作発現により病院に緊急搬送されることが多く、また発作の継続によって非可逆性の神経障害を引き起こすことから、神経救急疾患として迅速な治療が必要とされている。本疾患を有する患者数は多くはなく、各医療機関における使用頻度は低いと考えられるものの、医療機関においては救急治療に備えて本剤を常備することが必要と考えている。</p> <p>要望のあった海外で承認されている注射剤（国内未承認のアンブル）は、製剤特有の分解物による安定性の問題から、現在有効期間が2～8℃の冷蔵庫保存で12ヶ月に設定されている。本邦に同製剤を輸入し販売するための承認申請を行った場合、国内での使用期限も同様に2～8℃の冷蔵庫保存で12ヶ月またはそれ以下となると思われる。これは、ジアゼパム、フェノバルビタール等のすでにてんかん重積状態の適応症を有する注射剤の有効期間3年～3.5年（室温保存）と比較すると、わずか1/3程度となり、かつ温度管理も必要とする。</p> <p>通常、医薬品の製造が完了してから医療機関への納入までには包装工程や卸への納入等一定の期間が必要となる。一般的に有効期間は製造元の出荷判定時を基点として開始するため、医療機関への納入までには有効期間の残余期間が短くなっている。このため、</p>

本剤を本邦に輸入した場合、医療機関に納入されるまでには 5～6 ヶ月を有することとなり、国内で流通出来る期間は 6 ヶ月程度またはそれ以下になることが想定される（下図参照）。

### ロラゼパム注射液のサプライフロー



- ・使用期限: 12ヶ月
- ・中間品(ヌードアンプル)輸入製品

WBB S&OP Group

Pfizer Internal Use  
Pfizer Japan Inc.

Page 1

近年、医療機関および薬局においては、デッドストックを低減するために、医薬品の厳しい在庫管理が行われている。そのため、本剤のように患者数が少なく、かつ常備が必要な緊急治療時用の薬剤であるにも関わらず、残余期間が 6 ヶ月を下回り、冷蔵庫での温度管理が必要な薬剤は、デッドストックとなるリスクが高くなることから、病院での保管が困難または納入を拒否される可能性が懸念される。

なお、すでに承認が得られている独国では企業から直接医療機関へ納入することも可能であるため、有効期間が 12 ヶ月の薬剤であっても医療機関への納入時点でまだ 8～9 ヶ月の残余期間がある。さらに、一般的に医療機関側も残余期間が 2 ヶ月程度の薬剤の納入を受け入れているため、特に流通上の問題は生じていない。

仮に本邦において本剤を一貫製造した場合においても、国内の医薬品製造受託会社に委託するケース等により若干の差は想定されるが、上図で示した必要工程数は変わらないため、輸入に要する 2 週間程度を短縮できるに過ぎないと思われる。有効期間を延長する方法として現製品の製法改善を試みているが、成功に至っていない。さらに、安定な製剤を国内用に新たに開発する場合は、国内には製剤開発する部門が無く、開発を海外の注射剤開発部門に依頼または国内の外部機関に委託することが想定される。しかし

		<p>ながら製剤開発を開始し、長期間の安定性等の検討・評価を実施したとしても、現在海外で承認されている製品で安定性を左右している製剤特有の分解物の増加を抑制し、長い安定性が得られるか、また同等の有効性・安全性が得られるか否かについては現時点では不明である。</p> <p>以上のように、てんかん重積状態の治療については代替治療薬もあること、有効期間が短いことによる安定供給への懸念、国内医療機関・薬局における在庫管理の現状、本剤の使用頻度等から、本剤の開発の必要性は低いと考える。</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

<p>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>		<p>&lt;てんかん重積状態（要望①）について&gt;</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>精神・神経 WG は、「てんかん重積」については、本邦においてロラゼパム注射剤の医療上の必要性は高いと考える。なお、海外で市販されているロラゼパム注射剤は「冷蔵保存（2～8 度）で 12 か月」と有効期間が限られていることから、海外と同様に本邦においても本剤を広く利用可能とするためには、今後、製剤処方改良、有効期間を考慮した海外と同様の流通システム・医療現場での薬剤管理方法等の構築等について、実現可能性も含めてさらなる検討が必要であると考え。</p>
---	--	--

		<p>&lt;不安、抑うつ状態に伴う不安、急性躁病（要望②）について&gt;</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、海外において本剤が「急性不安状態、急性興奮、急性躁病」について使用されている点は理解するが、(1) 米国及び仏国においては、本剤の承認がなく、公的保険の適用も確認できていないこと、(2) 本邦で既にジアゼパム注射液等が存在すること、(3) ベンゾジアゼピン系薬剤の注射剤で異なる薬剤を比較した比較試験はほとんどなく、ロラゼパムが優れているという報告もないこと等から、現時点では本邦において医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。</p>
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		181
2)	要望された 医薬品	一般名	テトラヒドロカナビノール (Dronabinol)
		販売名	Marinol (米国)
		会社名	アボット製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	がん化学療法時に伴って起きる嘔気、嘔吐症状の改善
		用法・用量	<米国> 従来の制吐治療に反応しないがん化学療法時に伴って起きる嘔気、嘔吐： Marinol カプセルは、化学療法剤の投与 1-3 時間前に 5mg/m <sup>2</sup> を服用し、化学療法剤の服用後 2-4 時間毎に服用し、一日 4-6 回服用する。5mg/m <sup>2</sup> で効果が認められず、また顕著な副作用が認められなければ、一回用量を最高 15mg/m <sup>2</sup> まで 2.5mg/m <sup>2</sup> ずつ増量できる。最高用量では不安な神経症状が顕著に増加することが知られているので、用量を上げるときは慎重に行うこと。
		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 患者の QOL 向上という点において、ある種の化学療法時の嘔気・嘔吐は化学療法の中止を選択せざるを得ないほど厳しいものである。既存の制吐剤が効かない症例に対し、本剤はその改善を促す。 また、がん治療においてその奏功性を著しく低下させるのが栄養	

		<p>不良、食思不振である。本剤による食思増加作用はその後のがん治療の継続性に大きな効果を有している。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>がん患者の難治性嘔気嘔吐に対し、本剤の適応がまだ本邦では認められていない。</p> <p>同時に末期がんで食思不振に陥った患者への薬物による食思改善法も本剤による適応が認められていない。</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	<p>進行が不可逆的な癌終末期に対し、本剤は患者の日常生活における苦痛を低減する緩和医療用薬剤として、「nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy in patients who have failed to respond adequately to conventional antiemetic treatments.」を適応症として米国において承認されている。</p> <p>類似の適応症（抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）を有する薬剤（オンダンセトロン、グラニセトロン、デキサメタゾン、アプレピタント等）が本邦ですでに承認され販売されているが、当薬剤は作用機序が異なることからこれらの薬剤でコントロール出来ない患者に使用できる可能性がある。</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 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>本成分は、平成元年 11 月 17 日薬発第 1022 号「麻薬を指定する政令の一部を改正する政令の施行について(通知)」により麻薬に指定されており、その通知中、以下の記載がなされ、その取り扱いには非常に困難を伴う。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(通知抜粋：一部改変)</p> <p>2. 追加指定の趣旨</p> <p>MDA 等*は、諸外国における濫用状況等からみて我が国においても既に指定されている麻薬と同種の濫用のおそれがあり、かつ、同種の有害作用のある物質であるため、麻薬に指定したものであること。</p> <p>4. 施行に伴う留意事項</p> <p>(1) MDA 等*については、医療上の有用性は極めて低く、現在、我が国においては医薬品としての輸入、製造及び販売は行われていない。一方、濫用された場合の有害性は極めて高い物質であるため、次の方針に基づき麻薬取締法による厳重な取締りを行うほか、適切な運用を図られたいこと。</p> </div> <p>(* : 「MDA 等」とは、本成分を含む当該通知で指定された 23 成分を言う)</p> <p>また、日本国内において麻薬を開発する場合、麻薬を扱う者として、麻薬輸入者、麻薬製造業者、麻薬製剤業者、麻薬研究者、麻薬管理者等の免許を取得する必要がある、また、製剤の輸入には、厚生労働省からの輸入許可及び輸出国政府からの輸出許可等の取得が必要となり、開発の準備に困難を伴う。</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

<p>12)</p>	<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"> <li><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</li> <li><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</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <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"> <li><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</li> <li><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</li> <li><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</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <p>[特記事項] 精神・神経 WG は、(1) がん化学療法によって誘発される悪心・嘔吐に対する治療薬は既に本邦で存在すること、(2) 米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology）、欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology）、国際がんサポーターティブケア学会（Multinational Association of Supportive Care in Cancer）の制吐療法のガイドライン（Kris MG, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. <i>J Clin Oncol</i>, 24: 2932-2947, 2006、MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2010）では、がん化学療法によって誘発される悪心・嘔吐に対する標準的な予防療法は、「高度催吐性抗悪腫瘍剤投与後の急性悪心・嘔吐に対しては、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬+デキサメタゾン+アプレピタント、遅発性悪心・嘔吐に対しては、デキサメタゾン+アプレピタント（NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬）」等のように、催吐性リスクに応じて、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、デキサメタゾン、アプレピタントの併用療法（3 剤または 2 剤の併用）、単剤療法、もしくは薬物療法を要しない場合に分類されており、テトラヒドロカナビノールは標準的な予防療法に含まれていないこと、(3) 全米がん総合ネットワーク（National Comprehensive Care Network）のガイドライン（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology<sup>TM</sup> Antiemesis, version2. 2010）において、テトラヒドロカナビノールは、デキサメタゾン、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、メトクロプラミド等とともに、がん化学療法によって誘発される突発性悪心・嘔吐に対して使用さ</p>
------------	---	--

		<p>れる薬剤の一つにあげられているが、「カンナビノイド製剤（テトラヒドロカナビノール）の使用はその安全性プロファイルから制限される」（Herrstedt J, et al. <i>Support Care Cancer</i>. 13: 97-103, 2005）と記載されていることも勘案すると、テトラヒドロカナビノールの「がん化学療法時に伴って起きる嘔気、嘔吐症状の改善」が欧米の標準的療法に必ずしも位置づけられているとは言えないことから、本邦において医療上の必要性が高いとまでは言えないと考える。</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
	日本口腔顔面痛学会		29
2)	要望された医薬品	一般名	アミトリプチリン塩酸塩
		販売名	トリプタノール錠
		会社名	MSD 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>欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、MSD 株式会社（現地法人）のアミトリプチリン製剤では『歯科治療後神経因性疼痛』に関連する効能・効果で承認されていない。</p> <p>下記内容は、他社（Roche 社）のアミトリプチリン製剤（Laroxyl<sup>®</sup>）の用法・用量</p> <p>&lt;仏国&gt;</p> <p>成人における末梢神経因性疼痛：</p> <p>低用量で治療を開始する。最初の1週間は12.5-25 mg/日とし、その後毎週12.5-25 mg 単位で忍容性が認められる範囲で徐々に増量する。用量は50-150 mg/日の範囲で患者毎に設定し、併用する他の鎮痛薬を考慮しなければならない。</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	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	

<p>望者の意見</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>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</p> <p>神経因性疼痛に対し、</p> <p>ア 既存の療法が国内になく、</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すぐれており、</p> <p>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はいるが、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</p>
--------------	---

		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。
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 type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] <ul style="list-style-type: none"> <li>● MSD 株式会社（現地法人）の品目としては米国、英国、独国、仏国において承認がない。</li> <li>● 他社（Roche 社）のアミトリプチリン製剤（Laroxyl®）としては仏国で「成人における末梢神経因性疼痛」の適応症を有している。</li> </ul>
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 checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 仏国の公的医療保険「ViDAL」に以下の記載。 『成人における末梢神経因性疼痛』 用法・用量： 低用量で治療を開始する。最初の 1 週間は 12.5-25mg/日とし、その後毎週 12.5-25mg 単位で忍容性が認められる範囲で徐々に増量する。用量は 50-150mg/日の範囲で患者毎に設定し、併用する他の鎮痛薬を考慮しなければならない。

## 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	当該要望の医療上の必要性の判断基準の (1) 及び (2) への該当性及び根拠について弊社は下表のように考える。判断基準 (1) 及び (2) の両方に該当するものではないことから、当該要望は「医療上その必要性が高い」に該当しないと考える。
----	---------------------------	--

側の意見	表. 神経因性疼痛について																					
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>該当性</th> <th>根拠</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1) ア</td> <td>該当しない</td> <td>致死的な疾患ではない。</td> </tr> <tr> <td>(1) イ</td> <td>該当する</td> <td>神経因性疼痛は、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。 神経障害性疼痛（英語版は <b>neuropathic pain</b>）に異常感覚（灼熱痛に、しばしば電撃痛が重複する）は典型的であり、症状は長期間持続する（メルクマニュアル第 18 版日本語版 2006:1891.）。</td> </tr> <tr> <td>(1) ウ</td> <td>該当する</td> <td>同上</td> </tr> <tr> <td>(2) ア</td> <td>該当しない</td> <td>成書に掲載された、神経因性疼痛治療のための薬物選択アルゴリズムでは、TCA（三環系抗うつ薬）、静注リドカイン、メキシレチン、鎮痙薬(カルバマゼピン、バルプロ酸)が記載されており、いずれも国内で使用可能である（福地坦 監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition 2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.）。 本邦においては、プレガバリンが帯状疱疹後神経痛の適応症で承認され、末梢性神経障害性疼痛について申請中であり、近い将来に国内で使用可能となると考えられるため、本剤の効能追加の必然性はないと考える。</td> </tr> <tr> <td>(2) イ</td> <td>該当しない</td> <td>既存の療法と比べてアミトリプチリンが明らかに優れているとは断定できない（福地坦 監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition 2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.）。</td> </tr> <tr> <td>(2) ウ</td> <td>該当しない</td> <td>欧米においてアミトリプチリンは薬物療法の選択肢であるが、標準療法としては確立していない（福地坦 監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition 2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.）。</td> </tr> </tbody> </table>	該当性	根拠	(1) ア	該当しない	致死的な疾患ではない。	(1) イ	該当する	神経因性疼痛は、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。 神経障害性疼痛（英語版は <b>neuropathic pain</b> ）に異常感覚（灼熱痛に、しばしば電撃痛が重複する）は典型的であり、症状は長期間持続する（メルクマニュアル第 18 版日本語版 2006:1891.）。	(1) ウ	該当する	同上	(2) ア	該当しない	成書に掲載された、神経因性疼痛治療のための薬物選択アルゴリズムでは、TCA（三環系抗うつ薬）、静注リドカイン、メキシレチン、鎮痙薬(カルバマゼピン、バルプロ酸)が記載されており、いずれも国内で使用可能である（福地坦 監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition 2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.）。 本邦においては、プレガバリンが帯状疱疹後神経痛の適応症で承認され、末梢性神経障害性疼痛について申請中であり、近い将来に国内で使用可能となると考えられるため、本剤の効能追加の必然性はないと考える。	(2) イ	該当しない	既存の療法と比べてアミトリプチリンが明らかに優れているとは断定できない（福地坦 監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition 2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.）。	(2) ウ	該当しない	欧米においてアミトリプチリンは薬物療法の選択肢であるが、標準療法としては確立していない（福地坦 監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition 2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.）。
	該当性	根拠																				
	(1) ア	該当しない	致死的な疾患ではない。																			
	(1) イ	該当する	神経因性疼痛は、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。 神経障害性疼痛（英語版は <b>neuropathic pain</b> ）に異常感覚（灼熱痛に、しばしば電撃痛が重複する）は典型的であり、症状は長期間持続する（メルクマニュアル第 18 版日本語版 2006:1891.）。																			
	(1) ウ	該当する	同上																			
	(2) ア	該当しない	成書に掲載された、神経因性疼痛治療のための薬物選択アルゴリズムでは、TCA（三環系抗うつ薬）、静注リドカイン、メキシレチン、鎮痙薬(カルバマゼピン、バルプロ酸)が記載されており、いずれも国内で使用可能である（福地坦 監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition 2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.）。 本邦においては、プレガバリンが帯状疱疹後神経痛の適応症で承認され、末梢性神経障害性疼痛について申請中であり、近い将来に国内で使用可能となると考えられるため、本剤の効能追加の必然性はないと考える。																			
	(2) イ	該当しない	既存の療法と比べてアミトリプチリンが明らかに優れているとは断定できない（福地坦 監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition 2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.）。																			
	(2) ウ	該当しない	欧米においてアミトリプチリンは薬物療法の選択肢であるが、標準療法としては確立していない（福地坦 監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition 2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.）。																			
	<p>&lt;要望書に示された「医療上の必要性に係る基準への該当性」に対</p>																					

		<p>する意見&gt; (要望書の記載)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>神経因性疼痛に対し、</p> <p>ア 既存の療法が国内になく、</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すぐれており、</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p>(上記に対する企業側意見):</p> <p>神経因性疼痛について</p> <p>該当性(上記2-ア、イ、ウ)については、上表(2)ア、イ、ウに示したように「該当しない」と考える。</p> <p>さらに、該当性(上記2-イ、ウ)に係る記載文献書誌(下記「11」備考)項「要望書に示されたエビデンス及びその評価に対する意見」参照)には、アミトリプチリンの有効性・安全性が既存の療法より明らかに優れていること、アミトリプチリンが標準療法として確立していることを示した文献が存在せず、当該製品の有用性は確立していないものとする。</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) アミトリプチリン塩酸塩は、海外主要国(米国、英国、独国、仏国)において、現在弊社(各国法人)の医薬品としては承認されておらず、本邦においては、製造販売承認の承継を現在検討中であるため。
11)	備考	要望を受けた「歯科治療後神経因性疼痛」に関連すると推察されるアミトリプチリン塩酸塩の「成人における末梢神経因性疼痛」の適応症は、仏で他社品目 Laroxyl® (Roche 社)に承認されているが、米、英、独で承認されていない。したがって、要望を受けた「歯科治療後神経因性疼痛(神経因性疼痛)」について有効性・安全性が確

		<p>立されているとは言い難いと考える。</p> <p>&lt;要望書に示されたエビデンス及びその評価に対する意見&gt;</p> <p>(1) 無作為化比較試験等の公表論文</p> <p>1. Cutaneous amitriptyline in human volunteers: differential effects on the components of sensory information. Dualé C, Daveau J, Cardot JM, Boyer-Grand A, Schoeffler P, Dubray C. <i>Anesthesiology</i>. 2008 Apr;108(4):714-21.</p> <p>(企業側意見) : 神経因性疼痛について 6例と少数かつ健常人ボランティア対象試験である。併せて投与経路が国内承認経路と異なる。</p> <p>2. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. Ho KY, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ. <i>Clin J Pain</i>. 2008 Jan;24(1):51-5.</p> <p>(企業側意見) : 神経因性疼痛について 1.と同様に国内承認投与経路と異なっている。また試験結果も対照薬 (5%リドカイン) に劣っている。</p> <p>3. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. <i>J Pain Symptom Manage</i>. 2008 Jan;35(1):31-9. Epub 2007 Nov 5.</p> <p>(企業側意見) : 神経因性疼痛について 試験結果ではプラセボに対するアミトリプチリンの有効性は認められていない。</p> <p>4. Acute and subchronic effects of amitriptyline on processing capacity in neuropathic pain patients using visual event-related potentials: preliminary findings. Veldhuijzen DS, Kenemans JL, van Wijck AJ, Olivier B, Kalkman CJ, Volkerts ER. <i>Psychopharmacology (Berl)</i>. 2006 Jan;183(4):462-70.</p> <p>(企業側意見) : 神経因性疼痛について</p>
--	--	---

		<p>少数（6例）のデータである。試験結果ではアミトリプチリン15日間反復投与後の効果が投与初日に比べて減弱しており、長期投与時の有効性は明らかにされていない。</p> <p>5. Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. <i>Anesthesiology</i>. 2005 Jul;103(1):140-6. (企業側意見) : 神経因性疼痛について 投与経路が国内承認経路と異なる。試験結果ではプラセボに対するアミトリプチリンの有効性は認められていない。</p> <p>6. Differential effects of neuropathic analgesics on wind-up-like pain and somatosensory function in healthy volunteers. Harding LM, Kristensen JD, Baranowski AP. <i>Clin J Pain</i>. 2005 Mar-Apr;21(2):127-32. (企業側意見) : 神経因性疼痛について 健常人ボランティアを対象としている。併せて試験結果ではプラセボに対するアミトリプチリンの有効性が示されていない。</p> <p>7. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. <i>Pain</i>. 2005 Dec 5;118(3):289-305. (企業側意見) : 神経因性疼痛について 当該文献ではアミトリプチリンを含む三環系抗うつ薬（TCA）を評価対象としており、当該薬の特性に言及していない。またTCAより他クラス薬が有効性・安全性で勝るとの記述がみられる。</p> <p>8. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i>. 2005 Jun;96(6):399-409. (企業側意見) : 神経因性疼痛について 当該文献ではアミトリプチリンを含む三環系抗うつ薬（TCA）</p>
--	--	--

		<p>を評価対象としており、当該薬の特性に言及していない。論文要旨結語に抗うつ薬と鎮痛薬との比較が行われておらず、神経因性疼痛に対する真の証拠に基づく治療アルゴリズムを提供することは不可能との記述があり、当該論文を根拠にアミトリプチリンを標準療法とすることに疑問が残る。</p> <p>9. A pilot study examining topical amitriptyline, ketamine, and a combination of both in the treatment of neuropathic pain. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J. <i>Clin J Pain</i>. 2003 Sep-Oct;19(5):323-8.</p> <p>(企業側意見) : 神経因性疼痛について 投与経路が国内承認経路と異なっている。試験結果ではプラセボに対するアミトリプチリンの有効性は認められていない。</p> <p>10. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Villari P, Casuccio A. <i>Tumori</i>. 2002 May-Jun;88(3):239-42.</p> <p>(企業側意見) : 神経因性疼痛について 文献中、アミトリプチリン投与群で眠気、錯乱、口渇等がプラセボ群と比較して多く、鎮痛効果もプラセボ群と比較しわずかであったことが記述されている。</p> <p>11. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. <i>Pain</i>. 1996 Feb;64(2):293-302.</p> <p>(企業側意見) : 神経因性疼痛について 論文中有害事象（疲労、口渇、便秘、発汗）がアミトリプチリン投与群でより多く発現したことが報告されている。</p> <p>(3) peer-review journal の総説、メタアナリシス 1. Antidepressants for neuropathic pain. Saarto T, Wiffen PJ. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2007 Oct 17;(4).</p>
--	--	--

		<p>(企業側意見) :</p> <p>神経因性疼痛について</p> <p>論文中、神経因性疼痛に対する重篤な有害事象の発現 NNH (Number Needed to Harm) は 28、軽症の有害事象においても NNH は 6 と安全性での不安があることを記述している。(詳細は下記 (5) に対する意見を参照)</p> <p>2. Cost-effectiveness of duloxetine versus routine treatment for U.S. patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Wu EQ, Birnbaum HG, Mareva MN, Le TK, Robinson RL, Rosen A, Gelwicks S.J <i>Pain.</i> 2006 Jun;7(6):399-407.</p> <p>(企業側意見) :</p> <p>神経因性疼痛について</p> <p>試験結果では他剤 (デュロキセチン) がアミトリプチリン等の既存薬と比較し、費用対効果で優れるとの結論を示しており、アミトリプチリンの有用性は示されていない。</p> <p>(5) (1) から (4) を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価</p> <p>さまざまな臨床、基礎研究から神経因性疼痛の第一選択は抗うつ薬である。帯状疱疹後神経痛、糖尿病由来の神経因性疼痛、CRPS、中枢痛など原因による分類がなされるが、いずれにも高い効果を示す。</p> <p>アミトリプチリンの神経因性疼痛に対するメタ解析および無作為抽出試験は 22 件行われている。これらの報告では、薬物の効果を比較する指標として NNT (number-needed to treat: 痛みが 50%以下になる患者 1 名を得るための治療に要する患者数。数字が少ないほど効果が高いとされる) がある。末梢性神経障害による神経因性疼痛は NNT=3.1 とその他の三環系抗うつ薬と比較して高い効果を示す。</p> <p>このような単独での使用の他、モルヒネとの併用、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用に相乗効果を示し、また経口投与の他にも経皮的投与による効果も報告されている。</p> <p>(企業側意見) :</p> <p>神経因性疼痛について</p> <p>NNT 数値を引用しているメタ解析文献中では、神経因性疼痛に対する重篤な有害事象の発現 NNH (Number Needed to Harm) は 28 (95%信頼区間 : 17-68)、軽症の有害事象においても NNH は 6 (95%信頼区間 : 4.2-10.7) あることを記述している点に言及</p>
--	--	---

		<p>していない。当解析では、アミトリプチリンの NNT は 3.1 (95% 信頼区間 : 2.5-4.2) であり、軽症の有害事象の NNH に近い値を示しているため安全性での不安があると考ええる。</p> <p>加えて欧米人種 (スウェーデン人) と日本人のアミトリプチリンの単位一日投与量当たりのアミトリプチリン血漿中濃度を比較した報告では、日本人がスウェーデン人と比較して約 1.6 倍高いことが示されている (下田和孝他. クロプラミンおよびアミトリプチリン代謝の人種差について. <i>精神薬療基金研究年報</i> 1997;第 28 集:110-7.)。</p> <p>さらに、三環系抗うつ剤の特に重篤な有害事象である不整脈、心発作等の心毒性に起因する有害事象は、薬物濃度依存性で発症することは今までの研究で既知であることから (Glassman AH, Bigger JT. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 1981;38:815-20. )、日本人において神経因性疼痛に対するアミトリプチリンの NNH が、欧米での RCT のメタ解析データと同様の値となることの推察は困難である。</p> <p>以上により、日本人を対象に神経因性疼痛の治療にアミトリプチリンを用いることは、安全性を踏まえた有用性を担保できないと考える。</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)	<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] 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、欧米において三環系抗うつ薬が末梢神経因性疼痛に使用されている点は理解するが、(1) 本邦においては、末梢性神経障害性疼痛治療薬として既にプレガバリンが承認されていること、(2) アミトリプチリン（第三級アミン）については安全性の理由等により、欧米において標準的療法に位置付けられているとまでは言えないと考えられることから、「アミトリプチリンの歯科治療後神経因性疼痛」については本邦において医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。</p>
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		30.2
2)	要望された 医薬品	一 般 名	アミトリプチリン塩酸塩
		販 売 名	トリプタノール錠
		会 社 名	MSD 株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	神経障害に伴う痛み、しびれ（がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、化学療法後の四肢の痛みなど）
		用 法 ・ 用 量	<p>欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、MSD 株式会社（現地法人）のアミトリプチリン製剤では「神経障害に伴う痛み、しびれ（がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、化学療法後の四肢の痛みなど）」に関連する効能・効果で承認されていない。</p> <p>下記内容は、他社（Roche 社）のアミトリプチリン製剤（Laroxyl®）の用法・用量          &lt; 仏国 &gt;          成人における末梢神経因性疼痛：          低用量で治療を開始する。最初の1週間は12.5-25mg/日とし、その後毎週12.5-25mg 単位で忍容性が認められる範囲で徐々に増量する。用量は50-150mg/日の範囲で患者毎に設定し、併用する他の鎮痛薬を考慮しなければならない。</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 神経障害性疼痛に対して海外で有用性の示唆されている薬剤で保険適応となっているものは本邦にはなく、著しく患者の QOL を傷害しているのが現状である。</p> <p>2. 医療上の有用性 本薬剤の NNT（何人に投与すれば 1 人の痛みが和らぐか）は 3 前後であることから使用可能となれば非常に有用性が高いと考えられる。</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)	<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]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MSD 株式会社（現地法人）の品目としては米国、英国、独国、仏国において承認がない。</li> <li>● 他社（Roche 社）のアミトリプチリン製剤 Laroxyl<sup>®</sup> としては仏国で「成人における末梢神経因性疼痛」の適応症を有している。</li> </ul>
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)	<p><input type="checkbox"/> 米国      <input type="checkbox"/> 英国      <input type="checkbox"/> 独国      <input checked="" type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項]</p> <p>仏国の公的医療保険「ViDAL」に以下の記載。 『成人における末梢神経因性疼痛』</p> <p>用法・用量： 低用量で治療を開始する。最初の 1 週間は 12.5-25mg/日とし、その後毎週 12.5-25mg 単位で忍容性が認められる範囲で徐々に増量する。用量は 50-150mg/日の範囲で患者毎に設定し、併用する他の鎮痛薬を考慮しなければならない。</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	当該要望の医療上の必要性の判断基準の(1)及び(2)への該当性及び根拠について弊社は下表のように考える。判断基準(1)及び(2)の両方に該当するものではないことから、当該要望は「医療上その必要性が高い」に該当しないと考える。	
		該当性	根拠
		(1) ア	該当しない 致命的な疾患ではない。
		(1) イ	該当する 神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛は、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。 神経障害性疼痛に異常感覚(灼熱痛に、しばしば電撃痛が重複する)は典型的であり、症状は長期間持続する(メルクマニュアル第18版日本語版 2006:1891.)。帯状疱疹後神経痛は、帯状疱疹の病変部位に認められる持続性又は再発性の疼痛で、疼痛は鋭く、間欠的又は一定であり消耗性でもある(メルクマニュアル第18版日本語版 2006:1706.)
		(1) ウ	該当する 同上
		(2) ア	該当しない 成書に掲載された、神経障害性疼痛治療のための薬物選択アルゴリズムでは、TCA(三環系抗うつ薬)、静注リドカイン、メキシレチン、鎮痙薬(カルバマゼピン、バルプロ酸)が記載されており、いずれも国内で使用可能である(福地坦監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition 2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.)。 本邦においては、プレガバリンが、末梢性神経障害性疼痛及び帯状疱疹後神経痛を適応症として現在承認申請中であり、近い将来に国内で使用可能となると考えられるため、本剤の効能追加の必然性はないと考える。
		(2) イ	該当しない 既存の療法と比べてアミトリプチリンが明らかに優れているとは断定できない(福地坦監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition

			2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.)。
	(2) ウ	該当しない	欧米においてアミトリプチリンは薬物療法の選択肢であるが、標準療法としては確立していない（福地坦監訳 Drug and Disease Management Seventh Edition 2005:1342-54, 医薬ジャーナル社.)。
<p>&lt;要望書に示された医療上の必要性に係る基準への該当性に対する意見&gt;</p> <p>(要望書の記載)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>本薬剤の NNT（何人に投与すれば 1 人の痛みが和らぐか）は 3 前後であることから使用可能となれば非常に有用性が高いと考えられる。</p> <p>(上記に対する企業側意見)：</p> <p>要望書に示された上記の記載は、Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2007; Issue 4, CD005454.)の記載内容の引用であり、同文献では、10 の randomized controlled trials (RCT) のメタ解析により、神経障害性疼痛に対するアミトリプチリンの疼痛緩和の Numbers Needed to Treat (NNT) が 3.1 (95%信頼区間：2.5-4.2) と記載されているが、文献後半には処方の中止を必要とする重大な有害事象の発生の Numbers Needed to Harm (NNH、何人の患者様に処方された際有害事象が発生するか) 及び軽微な有害事象の発生の NNH が、アミトリプチリンについて算出されており、それぞれ 28 (95%信頼区間：17-68)、6 (95%信頼区間：4.2-10.7) と記載されている。当解析では、アミトリプチリンの NNT と軽微な有害事象の発生の NNH は近似した値を示している。</p> <p>加えて欧米人種（スウェーデン人）と日本人のアミトリプチリンの単位一日投与量当たりのアミトリプチリン血漿中濃度を比較した報告では、日本人がスウェーデン人と比較して約 1.6 倍高いことが示されている（下田和孝他. クロプラミンおよびアミトリプチリン代謝の人種差について. <i>精神薬療基金研究年報</i> 1997;第 28 集:110-7.)。</p> <p>さらに、三環系抗うつ剤の特に重篤な有害事象である不整脈、心発作等の心毒性に起因する有害事象は、薬物濃度依存性で発症することは今までの研究で既知であることから（Glassman AH, Bigger JT. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic</p>			

		<p>anitidepressants. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 1981;38:815-20.)、日本人において神経障害性疼痛に対するアミトリプチリンの NNH が、欧米での RCT のメタ解析データと同様の値となるとの推察は困難である。</p> <p>以上により、日本人を対象に神経障害性疼痛の治療にアミトリプチリンを用いることは、安全性を踏まえた有用性を担保できないと考える。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<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)	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>アミトリプチリン塩酸塩は、海外主要国（米国、英国、独国、仏国）において、現在弊社（各国法人）の医薬品としては承認されておらず、本邦においては、製造販売承認の承継を現在検討中であるため。</p>
11)	備 考	<p>要望を受けた適応症に関連すると推察されるアミトリプチリン塩酸塩の「成人における末梢神経因性疼痛（神経障害性疼痛）」の適応症は、仏で他社品目 Laroxyl<sup>®</sup>（Roche 社）に承認されているが、米、英、独で承認されていない。したがって、追加の要望を受けた「神経障害に伴う痛み、しびれ（がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、化学療法後の四肢の痛みなど）」について有効性・安全性が確立されているとは言い難いと考ええる。</p> <p>&lt;エビデンスに関する追加事項&gt;</p> <p>以下のエビデンスを弊社の見解とともに追加する。</p> <p>(1) 無作為化比較試験等の公表論文（論文ごと）</p> <p>・ <b>がん性疼痛</b></p> <p>海外で実施されたアミトリプチリンを用いた無作為化プラセボ対照二重盲検試験の論文は以下の 2 編があるが、いずれも少数例での検討であり、かつ有効性については 2 編の結論に相違がある。</p>

		<p><u>有効性が認められた試験</u> 15例のモルヒネ治療中の神経性がん性疼痛を対象とした試験 (Eija K et al. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. <i>Pain</i> 1995; 64: 293-302.)</p> <p><u>有効性が実証できなかった試験</u> 16例のモルヒネ治療中の神経性がん性疼痛を対象とした試験では有効性についてプラセボと比較し有意差なし (Mercadante S et al. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. <i>Tumori</i> 2002 May-Jun; 88(3): 239-42.)</p> <p>したがって、海外臨床試験結果より、神経性がん性疼痛に対する Amitriptyline の有効性が実証されているとは言い難いと考ええる。</p> <p>• <b>化学療法後の四肢の痛み</b> 化学療法による神経症状に対する近年の質の高い臨床試験（無作為化プラセボ対照二重盲検試験）の結果では、有効性（治療効果）について、Amitriptyline 10-50mg/day の8週間投与はプラセボと比較し有意差が認められなかった (Kautio AL et al. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2008;35:31-9.)。 化学療法による神経症状に対する Amitriptyline の予防効果についても無作為化プラセボ対照二重盲検試験にて検討されたが、Amitriptyline 100mg/day（最高目標投与量）は、プラセボと比較し有意差が認められなかった (Kautio AL et al. Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. <i>Anticancer Res</i> 2009; 29(7):2601-6.)。 したがって、化学療法後の四肢の痛みに対する Amitriptyline の有効性が実証されているとは言えないと考える。</p> <p>(2) 学会又は組織・機構の診療ガイドライン（ガイドラインごと）</p> <p>• <b>神経障害性疼痛</b> 三環系抗うつ剤の疼痛に対する使用に関しては、国際疼痛学会による神経障害性疼痛の管理ガイドライン (Dworkin RH et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. <i>Pain</i> 2007;132:237-51.) が世界的に認知されており、ガイドラインに記述された段階的治療薬剤の推奨では、三環系抗うつ剤は第一選択剤とされるが、安全性を踏まえ二級アミン製剤（ノルトリプチリン、デシプラミン）が推奨されている。</p>
--	--	--

		<p>したがって、アミトリプチリンは神経障害性疼痛に対して安全性の面から強く推奨される薬剤とは考えにくい。</p> <p>・糖尿病性神経障害</p> <p>米国糖尿病学会（ADA）の糖尿病性神経障害による疼痛の管理に関するステートメント（Boulton AJ et al. Diabetic neuropathies, a statement by the American Diabetes Association. <i>Diabetes Care</i> 2005;28(4):956-62.）には、アミトリプチリン及びイミプラミンが推奨薬として記載されているが、抗コリン作用に基づく有害事象の出現頻度が高いことも併せて記載されている。</p> <p>日本糖尿病学会が作成したガイドライン（日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 改訂第2版 2007: 96-7.）にも同様の記載がある。</p> <p>したがって、アミトリプチリンは糖尿病性神経障害に対して安全性の面から強く推奨される薬剤とは考えにくい。</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、欧米において三環系抗うつ薬が末梢神経因性疼痛に使用されている点は理解するが、(1) 本邦においては、末梢性神経障害性疼痛治療薬として既にプレガバリンが承認されていること、(2) 海外臨床試験成績より、「化学療法後の四肢の痛み」等に対するアミトリプチリンの有効性は十分に確立していること、(3) アミトリプチリン（第三級</p>
-----	---	--

		<p>アミン) の安全性から、欧米においてアミトリプチリンが標準的療法に位置付けられているとまでは言えないと考えられることから、アミトリプチリンの「神経障害に伴う痛み、しびれ(がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、化学療法後の四肢の痛みなど)」については本邦において医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。</p>
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 日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会 個人 厚生労働省科学研究費補助金研究班		49
2)	要望された医薬品	一般名	イミプラミン塩酸塩
		販売名	トフラニール錠
		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	がん疼痛
		用法・用量	欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、イミプラミンは「がん疼痛」に関連する効能・効果で承認されていない。
		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」への該当性についての要望者の意見	<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、がんに伴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。イミプラミ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>	

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 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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) に記載されているため、米国で保険償還されている可能性は否定できない。

## 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) 適応疾患の重篤性 原疾患のがんはアの生命に重大な影響がある疾患（致命的疾患）に該当するが、「がん疼痛」は、ウの日常生活に著しい影響を及ぼす疾患に該当すると考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性 各種癌における鎮痛を効能とした薬剤は、いわゆるオピオイドを初め国内に数多く存在する。WHO のガイドライン（cancer pain relief）では neuropathic pain に用いられる抗うつ薬を代表する薬剤としてアミトリプチリンとともにイミプラミンの名前があげられている。抗うつ薬を鎮痛薬と併用してがん患者の neuropathic pain に用いることは日本を含む多くの国のがん性疼痛の治療ガイドラインで推奨されており、世界的に抗うつ薬のがん患者の neuropathic pain に対する臨床使用経験は蓄積されていると考える。しかし、一方で、がん疼痛に対するイミプラミンの有効性及び安全性はプロスペクティブな無作為化比較試験で評価されておらず、がん疼痛に対して鎮痛剤にイミプラミンを併用して投与しても鎮痛の上乗せ効果は認められないという報告<sup>1)</sup>もあったことから、欧米の臨床試験において有効性・安全性が既存の療法</p>
----	-------------------------------	---

		<p>と比べて明らかに優れていると言うには懸念がある。</p> <p>欧米の治療ガイドラインでは、米国臨床癌学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) には Cancer pain のガイドラインはなく、米国政府によるガイドライン等の評価機構 (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) の癌疼痛管理 (Management of Cancer Pain) のパートではイミプラミンについて diclofenac への上乗せ効果が認められなかったという文献<sup>1)</sup>が紹介されている。米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでは、鎮痛補助剤 (co-analgesic) として推奨レベル 2A (The recommendation is based on lower-level evidence and there is uniform NCCN consensus) の治療法として記載されている。これらのガイドラインの記載から、欧米において標準治療法に位置付けられていると言うには懸念がある。</p> <p>1) Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. <i>Pain</i> 1998 Feb; 74(2-3): 133-137.</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) がん疼痛の効能又は効果の承認審査に足ると考えられる情報は確認できず、米国及び欧州で当該効能又は効果を取得していないことより、本剤の開発は困難と判断している。
11)	備 考	<p>日本においてもイミプラミンは「がん疼痛」に関する効能又は効果を取得していないが、社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例 (<a href="http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/pdf/jirei122.pdf#page=2">http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/pdf/jirei122.pdf#page=2</a>) に、平成 19 年 9 月 15 日付で、『原則として、「イミプラミン塩酸塩【内服薬】」を「慢性疼痛におけるうつ病・うつ状態」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』と記載されており、「慢性疼痛におけるうつ病・うつ状態」での保険償還が認められ</p>

		<p>ていることから、保険診療下で「疼痛」に使用することが可能である。この観点からイミプラミンをがん疼痛に使用する問題は解決されていると考える。</p> <p>このように、イミプラミンの「がん疼痛」に対する有効性及び安全性を科学的及び客観的に評価できる臨床試験データはなく、イミプラミンが「がん疼痛」の効能又は効果を有していない状況は国内外で共通している。さらに、「がん疼痛」に使用され、一部保険償還されるという状況も国内外で共通しており、現在の日本でのイミプラミンの「がん疼痛」に対する使用について医療上の問題は無いと考える。</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

<p>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>		<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] 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、欧米においてイミプラミンが「がん疼痛」に使用されている可能性については否定しないが、(1) 米国、英国、独国、仏国のいずれにおいてもイミプラミンの「がん疼痛」に対して承認が得られていないこと、(2) 本邦において「がん疼痛」に対する治療薬は存在すること、(3) がん疼痛に対して鎮痛剤にイミプラミンを投与しても鎮痛の上乗せ効果は認められないという報告等もあり、イミプラミンの「がん疼痛」に対する有効性は十分に確立しているとはまでは言えないと考えることから、イミプラミンの「がん疼痛」については本邦において医療上の必要性が高いとは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
	日本ペインクリニック学会 日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会 厚生労働省科学研究費補助金研究班		98
2)	要望された医薬品	一般名	カルバマゼピン
		販売名	テグレトール錠、細粒
		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	がん疼痛に伴う電撃痛及び神経障害性疼痛の効能追加
		用法・用量	欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、カルバマゼピンは「がん疼痛に伴う電撃痛及び神経障害性疼痛」に関連する効能・効果で承認されていない。
		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」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 がん疼痛に伴う電激痛、神経障害性疼痛が対象となる。  2. 医療上の有用性 カルバマゼピンは三叉神経痛の治療薬として第一選択となっており、ガバペンチンと同様に世界的に神経障害性疼痛の代表的な治療薬である。本邦でも三叉神経痛の治療薬として保険適応がなされている。がん疼痛の中には、三叉神経痛の症状と同様に神経支配領域の軽度の刺激でも激しい電激痛となる神経障害性疼痛がある。このようながんに伴う電激痛に対する治療薬として保険適応されている薬剤はなく、オピオイドでは治療困難ながんに伴	

		う神経障害性疼痛に使用できるとがん疼痛管理の推進に有益であると考える。
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 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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) に「がん性疼痛に伴う神経障害性疼痛」として収載されているため、米国で保険償還されている可能性は否定できない。

## 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) 適応疾患の重篤性 原疾患のがんはアの生命に重大な影響がある疾患（致命的疾患）に該当するが、「がん疼痛に伴う電激痛及び神経障害性疼痛」は、ウの日常生活に著しい影響を及ぼす疾患に該当すると考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性 各種癌における鎮痛を効能とした薬剤は、いわゆるオピオイドを初め国内に数多く存在する。WHO のガイドラインでは、本剤及びバルプロ酸について「extensive clinical experience supports the use of anticonvulsants such as carbamazepine and valproic acid in the treatment of nerve injury pain, particularly stabbing pain.」と記載されており、臨床現場で広く使われたことががん患者の neuropathic pain に対する抗けいれん薬の使用を支持するとしている。しかし、がん患者の神経因性疼痛に対するカルバマゼピンの有効性及び安全性は、プロスペクティブな無作為化比較試験で評価されておらず、本剤の有効性・安全性が既存の療法と比べて明らかに優れて</p>
----	-------------------------------	---

		<p>いるとは言えない。</p> <p>欧米の治療ガイドラインでは、米国臨床癌学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) には Cancer pain のガイドラインはなく、米国政府によるガイドライン等の評価機構 (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) の癌疼痛管理 (Management of Cancer Pain) のパートではカルバマゼピンには触れていない。米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでは、神経因性疼痛に対する推奨レベル 2A (The recommendation is based on lower-level evidence and there is uniform NCCN consensus) の治療法として記載されている。これらのガイドラインの記載から、欧米において標準治療法に位置付けられていると言うには懸念がある。</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>「11) 備考」項に記載したように、がん患者の neuropathic pain の効能又は効果の承認審査に足ると考えられる情報は確認できず、米国及び欧州で当該効能又は効果を取得していないことより、本剤の開発は困難と判断している。</p>
11)	備 考	<p>日本においてもカルバマゼピンは「がん疼痛」に関する効能又は効果を取得していないが、社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例 (<a href="http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/pdf/jirei51.pdf#page=2">http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/pdf/jirei51.pdf#page=2</a>) に、平成 19 年 9 月 21 日付で、『原則として、「カルバマゼピン」を「抗癌薬の神経因性疼痛、各種神経原性疼痛、がん性疼痛」に対し処方した場合、当外使用事例を審査上認める。』と記載されており、保険診療下で「がん性疼痛」に使用することが可能である。この観点からカルバマゼピンをがん性疼痛に使用する問題は解決されていると考える。</p> <p>このように、カルバマゼピンの「がん性疼痛」に対する有効性及び安全性を科学的及び客観的に評価できる臨床試験データはな</p>

		<p>く、カルバマゼピンが「がん性疼痛」の効能又は効果を有していないという状況は国内外で共通している。さらに、臨床使用経験の蓄積から医療現場で「がん性疼痛」に使用され、一部では保険償還されるという状況も国内外で共通しており、現在の日本でのカルバマゼピンの「がん性疼痛」に対する使用について医療上の問題はないと考える。</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

<p>12)</p>	<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] 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、欧米においてカルバマゼピンが「がん疼痛」に使用されている可能性については否定しないが、(1) 米国、英国、独国、仏国のいずれにおいてもカルバマゼピンの「がん疼痛」に対して承認が得られていないこと、(2) 本邦において「がん疼痛」に対する治療薬は存在すること、(3) がん患者の <b>neropathic pain</b> に対するカルバマゼピンの有効性及び安全性はプロスペクティブな無作為化比較試験で評価されていないこと等から、カルバマゼピンの「がん疼痛」に対する有効性及び安全性は十分に確立しているとまでは言えないと考えており、本邦では既に社会保険診療報酬支払基金において欧米と同様に保険償還が認められていることも勘案すると、現時点ではカルバマゼピンの「がん疼痛」については本邦における開発を要請する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
	日本疼痛学会 厚生労働省科学研究費補助金研究班 日本ペインクリニック学会 日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会 厚生労働省科学研究費補助金研究班		113
2)	要望された医薬品	一般名	クロミプラミン塩酸塩
販売名		アナフラニール錠、点滴静注液	
会社名		アルフレッサ ファーマ株式会社	
3)	要望内容	効能・効果	がん性疼痛
用法・用量		欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、クロミプラミンは「がん疼痛」に関連する効能・効果で承認されていない。	
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」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 がんそのもの、治療に伴うもの、神経障害によっておこる知覚障害、神経因性疼痛など、侵害受容性疼痛に伴って起こる不快な痛みに適応となる。  2. 医療上の有用性 がん疼痛には侵害受容性疼痛だけでなく神経障害性疼痛、心因性疼痛が伴い、世界各国で鎮痛補助薬として抗うつ薬、抗てんかん薬などが使用されている。クロミプラミンは三環系抗うつ薬の代表的な薬剤であり、特に経口投与できなくなったがん患者への鎮痛補助薬の継続をするにあたり、とくに静脈内投与のできるアナ	

		フラニール注射薬は、最期まで疼痛管理を継続するために有用性が高いものとする。
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 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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] American Hospital Formulary Service Drug Information (AHFS-DI) に以下のように記載されているため、米国で保険償還されている可能性は否定できない。 ➤ Chronic pain : Pain of other neuropathic origin (e.g., cancer pain) 100-250mg/day

## 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>本適応症は下記 (1) -イに該当、(2) -はア・イ・ウのいずれも該当せず、医療上の有用性は低いと考える。</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 がんそのもの、治療に伴うもの、神経障害によっておこる知覚障害、神経因性疼痛など、侵害受容性疼痛に伴う不快な痛み。</p> <p>2. 医療上の有用性 世界各国で鎮痛補助薬として抗うつ薬、抗てんかん薬などが使用されている。しかしながら、用いられる三環系抗うつ薬の代表的な位置付けにある薬剤はアミトリプチリン、イミプラミンである。社会保険支払基金の対応でも理解できるように、これらの薬剤の医療上のニーズに比べると本剤の医療ニーズは低く、欧米においても標準的治療法に位置付けられていない。</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) 当該適応症については、イミプラミンあるいはアミトリプチリンが汎用されており、これらの薬剤については、2009年9月15日に社会保険支払基金より「保険審査上、慢性疼痛におけるうつ病・うつ状態に使用を認める」との通知 <a href="http://www.kokuho.or.jp/whlw/lib/hoi_21_0915001.pdf">http://www.kokuho.or.jp/whlw/lib/hoi_21_0915001.pdf</a> )が出された。社会保険支払基金の対応でも理解できるように、これらの薬剤の医療上のニーズに比べると本剤の医療ニーズは低いと考えられる。また、開発要望書では、特に注射剤を本適応で使用できるようにとの要望であるが、国内外の論文を検索した結果、エビデンスに該当する報告は見出せなかった。 以上より開発は困難と判断した。
11)	備 考	< 要望内容に係るエビデンスについて > (1) 無作為化比較試験等の公表論文 (論文ごと) 《要望書に記載の公表論文》 ① Anti-depressants and anti-convulsants for the treatment of neuropathic pain syndrome in cancer patients. <sup>1-1)</sup> 本公表論文は比較試験ではなく、後方視的な調査である。本剤の投与量は記載されているが、本剤のエビデンスとなる記載はない。 ② Antidepressants in the treatment of cancer pain. A survey in Italy. <sup>1-2)</sup> 本公表論文も比較試験ではなく、後方視的な調査であり、本剤の投与量と鎮痛補助薬として処方されていることは記載されているが、本剤のエビデンスとなる記載はない。 《追加したエビデンス》 コクランライブラリー、EMBASE、医中誌、JDream II で以下の検索式で検索を行った。

		<p>i) EMBASE Clomipramine and pain=1873 報 Clomipramine and cancer pain =139 報</p> <p>ii) Cochrane library Clomipramine and pain=60 報 Clomipramine and cancer pain =0 報</p> <p>iii) 医中誌 クロミプラミン*疼痛-(症例報告、会議録)=12 報 がん性疼痛*アナフラニール=2 報 (症例報告) 鎮痛補助薬*アナフラニール=73 報 クロミプラミン*鎮痛作用=3 報 クロミプラミン*鎮痛-(症例報告、会議録)=4 報</p> <p>iv) Jdream II 鎮痛補助薬*三環系抗うつ薬=19 報 クロミプラミン*鎮痛作用=9 報</p> <p>本剤とプラセボ又は他剤との比較試験に関する公表論文は見出せなかった。</p> <p>(2) 教科書等 (標準的治療としての記載のあるものごと) 《要望書に記載の教科書等》</p> <p>①Oxford Textbook of Palliative Medicine, third edition Section 8 Symptom Management; p442-443,Oxford University Press, 2004<sup>2-1)</sup> 《追加したエビデンス》</p> <p>②'Oxford Textbook of Palliative Medicine, fourth edition Section 10.1.8 Adjuvant analgesics in pain management; p706-734,Oxford University Press, 2010<sup>2-1)</sup> 鎮痛補助薬として三環系抗うつ薬が様々な慢性疼痛に用いられており、多くの比較試験、オープン試験が行われている。三環系抗うつ薬の中でアミトリプチリンが最も多くの痛みに対して有効であるとの記載があり、その中にがん関連の神経障害性疼痛に関しても効果があると記述されている。次いでイミプラミン、デシプラミン、ドキセピンが記載されている。クロミプラミンについては神経障害性疼痛と特発性疼痛に関してのみ記載がある。</p> <p>(3) peer-review journal の総説、メタアナリシス (総説等ごと) 《追加したエビデンス》 多くの総説において三環系抗うつ薬の使用が推奨されているが、</p>
--	--	---

		<p>メタアナリシスは見出すことができなかった。</p> <p>神経障害性疼痛に対する本剤の有効性を記載した総説において、がん患者における神経障害性疼痛に対する有効性の記載の有無を検討した。</p> <p>①A systematic review of antidepressants in neuropathic pain<sup>3-1)</sup></p> <p>本論文では、クロミプラミン塩酸塩の疼痛に対する効果を検討した試験として以下の3試験を紹介している。</p> <p>a) Langohr HD, et al., An open and double blind cross over study on the efficacy of clomipramine (Anafranil) in patients with painful mono- and polyneuropathics.<sup>3-2)</sup></p> <p>単および多発ニューロパシーに対して、アセチルサリチル酸を対照としたクロスオーバー試験において、本剤は40例中23例で改善が認められたが、アセチルサリチル酸では40例中6例で改善が認められた。</p> <p>b) Sindrup SH, et al., Clomipramine vs. desipramine vs. placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study.<sup>3-3)</sup></p> <p>糖尿病に伴うニューロパシーに対して、プラセボを対照とした本剤とデシプラミンのクロスオーバー試験において、本剤は18例中14例、デシプラミンでは18例中13例で改善が認められた。プラセボ群での改善例は18例中10例であった。</p> <p>c) Panerai AE, et al., A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain.<sup>3-4)</sup></p> <p>中枢性疼痛に対して、プラセボを対照とした本剤とノルトリプチリンのクロスオーバー試験において、本剤はプラセボおよびノルトリプチリンより有意な改善作用を示した。</p> <p>上記のように、クロミプラミン塩酸塩の神経障害性疼痛に対する有効性を示唆する論文はあるが、がん患者における神経障害性疼痛に対して有効性を示したものはなかった。</p> <p>(4) 学会又は組織・機構の診療ガイドライン（ガイドラインごと） 《要望書に記載のガイドライン》</p> <p>①がん疼痛治療ガイドライン 日本緩和医療学会<sup>4-1)</sup></p> <p>持続性神経障害性疼痛の第一選択薬として三環系抗うつ薬の使用が推奨されているが、これはアミトリプチリンのエビデンスをもとに記載されていると思われる。</p> <p>《追加したエビデンス》</p> <p>調査に当たっては、三環系抗うつ薬の上記疾患治療における位置</p>
--	--	--

		<p>付けを記載したものを抽出し、それぞれガイドライン等で具体的に例示されている薬剤名を調べるとともに、該当記載の引用文献について精査した。</p> <p>② Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations.<sup>4-2)</sup>          神経障害性疼痛治療目的で麻薬性あるいは非麻薬性鎮痛薬に併用される薬剤の一つとしてクロミプラミン塩酸塩が用量とともに記載されているが、根拠文献等は記載されていない。</p> <p>③ Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations.<sup>4-3)</sup>          神経障害性疼痛の first-line treatment として三環系抗うつ薬が記載されているが、ノルトリプチリンやデシプラミンといった二級アミン化合物を優先して用いるべきであり、これらの薬剤の効果が不十分な場合に、三級アミン化合物（アミトリプチリン、イミプラミン）の使用を考慮することができると記載されている。しかし、本論文ではこれら三環系抗うつ薬のがん患者における神経障害性疼痛に対してはプラセボとの比較に有効性は確認されていないと記載されている。</p> <p>④ The Use of Gabapentin and Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Clinical Practice Guideline.<sup>4-4)</sup>          本論文では、ガバペンチンや三環系抗うつ薬はがん患者における神経障害性疼痛に対する治療の選択肢の一つではあるが、エビデンスは充分ではないと記載されており、かつ、ここで三環系抗うつ薬として例示されている薬剤は、アミトリプチリン、イミプラミン、ノルトリプチリン、デシプラミンの4薬剤である。</p> <p>(5) 参考文献  <b>【無作為化比較試験等の公表論文】</b>          1-1) Kloke M, Höffken K, Olbrich H, Schmidt CG. Anti-depressants and anti-convulsants for the treatment of neuropathic pain syndrome in cancer patients. <i>Onkologie</i>. 1991; Feb;14(1):40-3.          1-2) Magni G, Arsie D, De Leo D. Antidepressants in the treatment of cancer pain. A survey in Italy. <i>Pain</i>. 1987; Jun;29(3):347-53.  <b>【追加したエビデンス：教科書等】</b>          2-1') Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK, editors. <i>Oxford Textbook of Palliative Medicine</i>. 4th ed. NEW YORK: Oxford University Press Inc.; 2010. p.706-734.</p>
--	--	--

		<p><b>【追加したエビデンス：peer-review journal の総説、メタアナリシス】</b></p> <p>3-1) McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. <i>Pain</i>. 1996; 68(2-3): 217-227.</p> <p>3-2) Langohr, HD, Stöhr M, Petrucci F. An open and double blind cross over study on the efficacy of clomipramine (Anafranil) in patients with painful mono- and polyneuropathics, <i>Eur. Neurol.</i> 1982; 21: 309-317.</p> <p>3-3) Sindrup SH, Gram LF, Skjold T, Grodum E, Brøsen K, Beck-Nielsen H. Clomipramine vs. desipramine vs. placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms: a double-blind cross-over study, <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> 1990; 30: 683-691.</p> <p>3-4) Pancrai AE, Monza G, Movilia P, Bianchi M, Francucci BM, Tiengo M. A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain, <i>Acta Neurol. Scand.</i> 1990; 82: 34-38.</p> <p><b>【学会又は組織・機構の診療ガイドライン】</b></p> <p>4-1) 第7章 がん疼痛に関連した精神症状(抑うつ・不安・せん妄)の評価と対応. In: 日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」作成委員会 編. <i>Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン</i>. 第1版. 東京: 真興交易(株)医書出版部; 2002. p.144-157.</p> <p><b>【追加したエビデンス：学会又は組織・機構の診療ガイドライン】</b></p> <p>4-2) Jost L, Roila F. Management of cancer pain : ESMO Clinical Recommendations. <i>Ann Oncol.</i> 2009; 20(Suppl. 4): iv170-iv173.</p> <p>4-3) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. <i>Pain.</i> 2007 5;132(3):237-51..</p> <p>4-4) Librach L, Lloyd N, Jarvis V, Warr D, Jadad AR, Wilson J, et al. Evidence-based Series #13-8: The Use of Gabapentin and Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients. <i>Program in evidence-based care.</i> 2006; Section 1: 1-3; Section 2: 1-12; Section 3: 1-8.</p> <p>&lt;エビデンスの評価に係る企業側の意見&gt;</p>
--	--	--

		<p>がん性疼痛について、本剤とプラセボ又は他剤との比較臨床試験に関する公表資料はなく、また、本邦での使用実態についても情報は得られず、本適応症に関するエビデンスレベルは低い。本邦におけるがん疼痛ガイドラインでは持続性神経障害性疼痛の第一選択薬として三環系抗うつ薬の使用が推奨されているが、これはアミトリプチリンのエビデンスをもとに記載されていると思われる。また、開発要望書に記載があった本剤の注射薬の本効能に対する有効性に関するエビデンスとなる情報も得られなかった。</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

<p>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>		<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、欧米においてクロミプラミンが「がん疼痛」に使用されている可能性については否定しないが、(1) 米国、英国、独国、仏国のいずれにおいてもクロミプラミンの「がん疼痛」に対して承認が得られていないこと、(2) 本邦において「がん疼痛」に対する治療薬は存在すること、(3) がん疼痛においてクロミプラミンの有効性及び安全性は、プロスペクティブな無作為化比較試験で十分に評価されていないため、クロミプラミンの「がん疼痛」に対する有効性及び安全性は十分に確立しているとは言えないと考えること等から、クロミプラミンの「がん疼痛」については本邦における医療上の必要性が高いと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
	日本臨床精神神経薬理学会		115
2)	要望された 医薬品	一般名	クロミプラミン塩酸塩
		販売名	アナフラニール錠
		会社名	アルフレッサ ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	強迫性障害
		用法・用量	<p>&lt;米国&gt;</p> <p>初期治療/用量調整（成人）： アナフラニールによる治療は25mg/日の用量で開始し、最初の2週間に忍容性に依じて約100mgまで徐々に増量する。初期用量調整の際に、消化器系副作用を軽減するためアナフラニールは食事とともに分服すべきである。その後、数週間かけて最大250mg/日まで徐々に増量してもよい。用量調整後の1日量は昼間の鎮静を軽減するため、1日1回就寝時に投与してもよい。</p> <p>初期治療/用量調整（小児及び青年）： 成人と同様に、初期量は25mg/日であり、最初の2週間に忍容性に依じて3mg/kgまたは100mgのいずれか少ない方まで1日量を徐々に増量する（消化器系副作用を軽減するため食事とともに分服）。その後、数週間かけて3mg/kgまたは200mgのいずれか少ない方まで1日量を徐々に増量してもよい。</p> <p>成人と同様に、用量調整後の1日量は昼間の鎮静を軽減するため、1日1回就寝時に投与してもよい。</p> <p>維持/継続療法（成人、小児、及び青年） アナフラニールの継続投与期間についての体系的試験はないが、強迫性障害は慢性疾患であり、</p>

		<p>有効例では治療継続を考慮するのは妥当である。比較対照試験では 10 週後のアナフラニールの有効性は記録されていないが、1 年までの二重盲検条件で治療を継続した患者で有用性の低下が認められた例はなかった。しかし、用量調整を行って最小有効量を維持すべきであり、患者を定期的に評価して治療の必要性を判定する。維持療法では総 1 日量を 1 日 1 回就寝時に投与してもよい。</p> <p>&lt;英国&gt;</p> <p>成人：</p> <p>経口-初期量 10mg/日、必要な場合は徐々に 30～150mg/日に増量し、分服または就寝時に 1 日 1 回投与。多くの患者は 30～50mg/日で十分維持できる。一部の患者、特に強迫性障害または恐怖症性障害の患者ではもっと高用量が必要なことがある。重症例では、この用量を 1 日 250mg まで増量してもよい。明瞭な改善が認められれば、1 日量を 25mg2～4 カプセルまたは 75mg1 錠の維持量に調整してもよい。</p> <p>高齢者：</p> <p>初期量は 10mg/日とし、約 10 日後には綿密な監視下に慎重に 30～75mg/日までの増量が可能であり、治療終了時まで維持する。</p> <p>小児及び青年（0-17 歳）：</p> <p>推奨しない。</p> <p>強迫/恐怖症状態：</p> <p>一般にアナフラニールの維持量はうつ病で使用される用量より高い。重症度に応じて 100～150mg/日まで増量することが推奨される。25mg の 1 日 1 回投与から開始して 2 週間以上かけて徐々にこの用量まで増量する。高齢患者や三環系抗うつ薬に対する過敏症の患者では、アナフラニールの初期量は 10mg の 1 日 1 回投与が望ましい。やはり、高量が必要な場合は 75mg 徐放製剤が望ましい。</p> <p>&lt;独国&gt;</p> <p>1 日 2～3 錠の Anafranil 25 mg コーティング錠（塩</p>
--	--	---

		<p>酸クロミプラミン 50～75 mg に相当) から開始し、1 週間以内に、個々の忍容性に応じて 1 日量を 4～6 錠の Anafranil 25 mg コーティング錠 (塩酸クロミプラミン 100～150 mg に相当) に増量する。臨床条件から可能であれば 1 日量を塩酸クロミプラミン 225 mg (Anafranil 25 mg コーティング錠 9 錠) に増量する。</p> <p>&lt;仏国&gt; 成人： 通常量は 75～150mg である。ほとんどの場合、治療は低用量 (25mg/日) で開始し、忍容性に応じて 75～150mg/日まで徐々に増量する。無効であると判断できる十分な投与期間 (数週間または数ヶ月) の経過後に、最大用量 250mg/日まで増量してもよい。</p> <p>小児及び青年期 10 歳以上の小児及び青年期を対象とした短期臨床試験からの限られたデータしか存在しない。必要であれば、忍容性に応じて 25mg/日の初期量を徐々に増量する。最大 1 日量は 3mg/kg/日である。最初の 2 週間は 100mg/日以下とし、その後は 200mg/日以下とする。治療効果を定期的に再評価すること。</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)</p> <p>[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 強迫性障害はそれ自体は致死性の疾患ではないが、患者が非社会的な状況に陥り、通常の間人間関係を構築できない、定職に就けないなどの社会的な不利益をこうむることが多い。ただし、通常、犯罪などの反社会的行動に結びつくことはない。</p> <p>2. 医療上の有用性 国内においても SSRIs (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) が first line treatment として選択されるが、これのみでは効果が不十</p>	

		分なことも多く、適応外ではあるが clomipramine を付加して治療されているのが現状である。このような適応外使用を続けることは、薬剤の適正使用の観点からも不適切であり、承認が必要な薬剤であると考えられる。
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	<p>本適応症は下記 (1) -ウに該当しますが、現在、SSRI 等の治療薬が標準的に使用されている中で、本剤の併用療法という使用方法も選択肢の一つとして医療現場では使用されていることは否定しないものの、医療上の必要性は高いとまでは言えないと考えます。</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>患者が非社会的な状況に陥り、通常の間人間関係を構築できないため定職に就けないなどの社会的な不利益をこうむることが多い疾病である。</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)	<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>学会からの要望については理解しておりますが、現在、SSRI等の治療薬が標準的に使用されている中で、本剤の併用療法という使用方法も選択肢の一つとして医療現場では使用されていることは否定しないものの、医療上の必要性は高いとまでは言えないと考えます。また、併用療法による臨床的エビデンスは乏しいことから、新たな臨床試験の実施が必要と考えますが、副作用の少ない新薬が開発されている中、これらと同様の臨床試験を実施することは困難と判断します。</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]</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、欧米においてクロミプラミンが「強迫性障害」に使用されている点については理解するが、(1) 本邦において「強迫性障害」に対する治療法として認知機能療法、薬物療法（パロキセチン、フルボキサミン）が存在すること、(2) 欧米におけるガイドラインに「In general, the frequency of adverse events is higher for TCAs than for newer antidepressants, such as the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective serotonin/norperinephrine</p>
-----	---	---

		<p>reuptake inhibitors (SNRIs). Thus, the latter drugs should be tried first before TCAs are used.」 (<i>World J Biol Psychiatry</i>; 3(4): 171-99, 2002) 等と記載されているように、三環系抗うつ薬（クロミプラミン等）は安全性の点で SSRI 及び SNRI よりも優れているわけではないこと、(3) 強迫性障害において SSRI にクロミプラミンを併用した際の有効性に関するエビデンスも十分でないこと等から、現時点においてクロミプラミンの「強迫性障害」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
	日本臨床精神神経薬理学会		116
2)	要望された 医薬品	一般名	クロミプラミン塩酸塩
		販売名	アナフラニール錠
		会社名	アルフレッサ ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	パニック障害
		用法・用量	<p>&lt;独国&gt; パニック障害： 1日2～3錠の Anafranil 25 mg コーティング錠(塩酸クロミプラミン 50～75 mg に相当) から開始し、1週間以内に、個々の忍容性に応じて1日量を4～6錠の Anafranil 25 mg コーティング錠(塩酸クロミプラミン 100～150 mg に相当)に増量する。臨床条件から可能であれば1日量を塩酸クロミプラミン 225 mg (Anafranil 25 mg コーティング錠 9錠) に増量する。</p> <p>&lt;仏国&gt; パニック発作予防： クロミプラミンはパニック発作(抗不安薬の適応)を治療できないが、その再発及び「パニック障害」(DSM III R)における合併症(広場恐怖症)を予防する。治療は漸増的に開始し、有効量は20～150mgである。治療開始時に一時的に症状が再発することがある。これは発作消失後数週間続くことがあり、徐々に減少する。</p>
	要望の分類 (該当するものにチェック)	<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]	

		クする)	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>パニック障害はそれ自体は致死性の疾患ではないが、患者が非社会的な状況に陥り、通常の間人関係を構築できない、定職に就けないなどの社会的な不利益をこうむることが多い。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>国内においても SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) が first line treatment として選択されるが、これのみでは効果が不十分なことも多く、適応外ではあるが clomipramine を付加して治療されているのが現状であるため、国内ガイドライン (案) において適応外使用でありながら第一選択薬で十分な効果が得られない場合に使用を推奨している。このような適応外使用を続けることは、薬剤の適正使用の観点からも不適切であり、承認が必要な薬剤であると考えられる。</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 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	<p>本適応症は下記 (1) -ウに該当しますが、現在、SSRI 等の治療薬が標準的に使用されている中で、本剤の併用療法という使用方法も選択肢の一つとして医療現場では使用されていることは否定しないものの、医療上の必要性は高いとまでは言えないと考えます。</p>
----	---------------------------	--

	側の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>患者が非社会的な状況に陥り、通常の間人関係を構築できないため定職に就けないなどの社会的な不利益をこうむることが多い疾病である。多くは慢性化し、治療には長期間を要する。</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]</p> <p>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>学会からの要望については理解しておりますが、現在、SSRI等の治療薬が標準的に使用されている中で、本剤の併用療法という使用方法も選択肢の一つとして医療現場では使用されていることは否定しないものの、医療上の必要性は高いとまでは言えないと考えます。また、併用療法による臨床的エビデンスは乏しいことから、新たな臨床試験の実施は必要と考えますが、副作用の少ない新薬が開発されている中、これらと同様の臨床試験を実施することは困難と判断します。</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、欧米においてクロミプラミンが「パニック障害」に使用されている点については理解するが、(1) 本邦において「パニック障害」に対する治療薬（パロキセチン、セルトラリン）が存在すること、(2) 欧米におけるパニック障害患者を対象とした臨床試験において、クロミプラミンは安全性の点でパロキセチンよりも優れているわけではないという報告（<i>Acta Psychiatr Scand.</i> 95(2): 145-152, 1997、<i>Acta Psychiatr Scand.</i> 1997; 95(2): 153-160.）もあること、(3) パニック障害において SSRI にクロミプラミンを併用した際の有効性に関するエビデンスも十分でないこと等から、現時点においてクロミプラミンの「パニック障害」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
	日本小児集中治療研究会 国立成育医療センター治験管理室／臨床研究センター		172
2)	要望された 医薬品	一般名	ダントロレンナトリウム水和物
		販売名	ダントリウムカプセル
		会社名	アステラス製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	①経口可能製剤での小児への適応取得 ②小児用製剤の開発
		用法・用量	<p>&lt;米国&gt; 小児（6歳以上）： 用量漸増に関する推奨スケジュールを以下に示す。 患者によっては、1日用量を増量しなければ反応が認められない場合もある。患者の反応について判断するため、以下の各用量とも7日間の投与を続け、次段階の用量で更なるベネフィットが認められない場合、1段階下の用量に減量する。 0.5mg/kg 1日1回投与×7日間、その後、 0.5mg/kg 1日3回投与×7日間、 1mg/kg 1日3回投与×7日間、 2mg/kg 1日3回投与 患者によっては1日4回投与も要するが、1日4回の場合、100mg 以上にはしないこと。</p> <p>&lt;英国&gt; 小児にはダントリウム<sup>®</sup>（ダントロレン製剤の販売名）を使用しないこと。</p> <p>&lt;独国&gt; 小児（5歳以上）：1mg/kg/day で開始する。 小児（体重 50kg 以上）：成人投与量を使用する。 投与量は 200mg/day まで段階的に増量してもよい。</p>

			<p>&lt;仏国&gt; 小児に関するは記載ない。</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>
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 他の治療方法がないため、重要な薬剤である。</p> <p>2. 医療上の有用性 厚生労働科学研究費補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究」において、ワーファリン、インデラル、コートリルに次いで剤形の変更が必要な医薬品である。 小児においては、脱カプセルを行い懸濁状態で服用が行われている。</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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] &lt;欧米4カ国における承認製剤等について&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 米国においては、経口製剤として25mg, 50mg及び100mgのカプセルが発売されている(小児用製剤は発売されていない)が、小児用量の記載がある。</li> <li>● 英国においては、経口製剤として25mg,及び100mgのカプセルが発売されており(小児用製剤は発売されていない)、カプセル剤として小児での使用は推奨されていない。</li> <li>● 独国においては、経口製剤として25mg及び50mgのカプセルが発売されている(小児用製剤は発売されて</li> </ul>
----	----------------------------------	---

		<p>いない) が、筋肉硬直を伴う痙性症候群に関する小児用量の記載がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 仏国においては、経口製剤として 25mg 及び 100mg のカプセルが発売されている (小児用製剤は発売されていない) が、小児に関する記載は認められなかった。</li> </ul>
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>海外では小児用量が添付文書に記載されている国もあり、本邦におけるダントロレンの小児用法用量に関する要望があることは理解しており、添付文書上の用法用量の変更については、国内外の臨床試験報告等を踏まえ検討をしている。</p> <p>しかしながら、当該用量で投与可能な製剤が存在しない限り用法用量の変更は認められないとの薬事法上の制約がある中で、海外状況を精査しても、現時点では小児用法用量に対応した製剤の確認ができておらず、処方検討の結果によっては、その時点で小児用製剤化を断念せざるを得ない可能性もある現段階においては、企業として確定的な開発の意思を表明するのは難しいと考えている。</p> <p>なお、海外での使用実態と推測される脱カプセルによる懸濁投与については、その調整及び安定性に関して論文報告<sup>1)</sup>があり、一定期間の安定性が確保できる可能性が示唆されている。</p> <p>1) Fawcett Jp, Stark G, tucker IG, Woods DJ. Stability of dantrolene oral suspension prepared from capsules. <i>J. Clin Pharm ther.</i> 1994 19(6): 349-53</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>本邦においても小児にダントロレンが使用されている状況があり、また小児用量が添付文書に記載されている国もあることから、小児用法用量について要望を踏まえ適切に変更することに向けた対応を図る必要性は理解している。しかしながら、当該用量で投与可能な製剤が存在しない限り用法用量の変更は認められないとの薬事法上の制約がある中で、海外状況を精査しても、現時点では小児用法用量に対応した製剤の確認ができておらず、処方検討の結果によっては、その時点で小児用製剤化を断念せざるを得ない可能性もある現段階においては、企業として確定的な開発の意思を表明するのは難しいと考えている。</p> <p>なお、小児用に液剤やドライシロップの製剤化検討に着手した場合には、水に極めて溶けにくいという本薬物の物性や製剤の安定性、さらに飲み味等の服用しやすさも考慮したうえでまずは試験的に種々の処方を検討する必要がある。ここまでの検討に少なくとも一年～一年半の期間を必要とすると考えられる。そのうえで、最適な処方を選択し、スケールアップ等実生産性や一定期間の安定性を検討する必要がある。また、選択した処方によっては、臨床薬理試験等の臨床試験が必要になるケースも想定され、製剤開発には数年にわたる長期間を要することが考えられる。まずは、予備的処方検討に着手し、製剤化の可能性について可否判断が可能な時点で改めて開発必要性について協議させていただきたい。</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>&lt;経口可能製剤での小児への適応取得（要望①）について&gt;</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、ダントロレンの米国での添付文書では「0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg」、独国の添付文書では「1 mg/kg/day」等と小児用量が記載されているが、米国及び独国で承認されているダントロレン製剤の最小規格の経口製剤 (25 mg カプセル) では添付文書上の記載の用法用量で小児に投与困難と考えられること等から、ダントロレンカプセル製剤の状態で小児へ投与することは、必ずしも欧米において標準的療法とはなっていないものと考え</p> <p>る。</p> <p>なお、ダントロレンの小児用製剤については、本邦において企業側が小児用製剤の予備的処方検討に着手した状況であるが、現時点で製剤化の可能性について可否判断できない状況である。ダントロレンの小児用製剤については、欧米 4 か国のいずれにおいても承認されていないことから、今回の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における開発の要望の公募条件を満たしていないが、『厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究」』において小児用製剤の医療上の必要性について言及されていることも勘案すると、企業側にて引き続き小児用製剤の製剤化の可能性について検討することが望ましいと考える。</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
	日本疼痛学会 厚生労働省科学研究費補助金研究班 日本ペインクリニック学会 日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会 厚生労働省科学研究費補助金研究班		214
2)	要望された 医薬品	一般名	ノルトリプチリン塩酸塩
		販売名	ノリトレン錠
		会社名	大日本住友製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	がん疼痛
		用法・用量	欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、ノルトリプチリンは「がん疼痛」に関連する効能・効果で承認されていない。
		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」への該当性についての要望者の意見	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、がんに伴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、日常生活動作性（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。ノルトリプチリ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。
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 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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) に「がん性疼痛に伴う神経障害性疼痛」として記載されているため、米国で保険償還されている可能性は否定できない。

## 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. 適応疾病の重篤性について がんは日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であり、判断基準（ウ）に当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性について 判断基準の（ア）について： がん性疼痛を含む神経障害性疼痛には、NSAIDs および麻薬性鎮痛薬が使用可能であるため、該当しない。 判断基準の（イ）について： がん患者を対象としたノルトリプチリンの臨床試験成績は少なく、がん疼痛に対する有効性、安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れていることを示すデータはないため、該当しない。 判断基準の（ウ）について： NCCN clinical Practice Guidelines in Oncology Adult Cancer Pain (V.I.2010) に、本剤は鎮痛補助薬として記載されている。一方、「Pain」<sup>1)</sup>には、2級アミン三環系抗うつ薬であるノルトリプチリ</p>
----	-------------------------------	--

		<p>ン、デシプラミンが治療薬として記載されているものの、リスクとベネフィットを比較した Therapeutic index は Duloxetine、Gabapentin、Pregabalin より低く、三環系抗うつ薬は、がん性疼痛を対象にした比較試験でプラセボに比較して有意な差が見られなかったとの報告も示されている。また、ノルトリプチリンの記載がないガイドラインもある<sup>2)</sup>。以上より、欧米において、各種ガイドラインでがん性疼痛を含む神経障害性疼痛での使用について記載されており、医療現場で使用されていることは理解できるものの、必ずしも「標準的に位置づけられている」とは判断できない。</p> <p>以上のことから、ノルトリプチリンはがん性疼痛に対する医療上の必要性が高いとは判断できない。</p> <p>1) Robert H et al, Pharmacologic management of Neuropathic pain: Evidence-based recommendation. <i>Pain</i> 2007;132:237-51 2) Control of pain in adults with cancer. Scottish Intercollegiate Guidelines Network , November 2008</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) 適応取得には、探索的試験に引き続き、比較試験の実施が必要と考えられるが、エビデンスデータが少ないことから、現時点で臨床試験のデザイン、規模を見積もることは困難である。</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>(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、海外においてノルトリプチリンが「がん疼痛」に使用されている可能性については否定しないが、(1) 米国、英国、独国、仏国のいずれにおいてもノルトリプチリンの「がん疼痛」に対して承認が得られていないこと、(2) 本邦において「がん疼痛」に対する治療薬は存在すること、(3) がん疼痛においてノルトリプチリンの有効性及び安全性は、プロスペクティブな無作為化比較試験で十分に評価されていないため、ノルトリプチリンの「がん疼痛」に対する有効性及び安全性は十分に確立しているとまでは言えないと考えられること等から、ノルトリプチリンの「がん疼痛」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		233
2)	要望された医薬品	一般名	バルプロ酸ナトリウム
		販売名	Depacon (米国)、Epilim (英国)
		会社名	協和発酵キリン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	経口剤が一時的に不能なてんかん（注射剤の追加）
		用法・用量	<p>&lt;米国&gt; バルプロ酸初期投与 以下の推奨用量は経口バルプロ酸での試験結果を基にしている。 複雑部分発作： 成人及び10歳以上の小児 単独療法： 初期投与量は臨床試験で検討されていないが、1日10-15 mg/kgで投与を開始し、1週間ごとに1日あたり5-10 mg/kg ずつ至適用量に達するまで増量する。 通常、1日60mg/kg以下で治療域に到達する。もし有効性が認められなかった場合には、血中濃度を測定し、一般的な治療域（50-100 µg/mL）に達しているかを確認する。安全性の面から1日60mg/kgの投与は推奨しない。 血中濃度が女性で110 µg/mL、男性で135 µg/mLを超えると血小板減少症が著しく増加する。てんかん発作コントロールに高用量を使用する場合は、副作用発現リスクが増加することを十分考慮する。 単独療法への変更： 1日10-15 mg/kgで投与を開始し、1週間ごとに1日あたり5-10 mg/kg ずつ至適用量に達するまで</p>

		<p>増量する。通常、1日 60mg/kg 以下で治療域に到達する。もし有効性が認められなかった場合には、血中濃度を測定し、一般的な治療域（50-100 µg/mL）に達しているかを確認する。安全性の面から1日 60mg/kg の投与は推奨しない。</p> <p>通常、併用抗てんかん薬は2週ごとに用量を25%ずつ減量する。併用抗てんかん薬の減量は、投与開始と同時もしくは減量による発作頻度増加が懸念される場合は1-2週間ずらして実施する。併用抗てんかん薬中止までの速度、期間は非常に変化しやすいため、発作頻度の増加を十分にモニターする。</p> <p>併用療法：</p> <p>1日 10-15 mg/kg で投与開始し、1週間ごとに1日あたり 5-10 mg/kg ずつ至適用量に達するまで増量する。通常、1日 60mg/kg 以下で治療域に到達する。もし有効性が認められなかった場合には、血中濃度を測定し、一般的な治療域（50-100 µg/mL）に達しているかを確認する。安全性の面から1日 60mg/kg の投与は推奨しない。1日投与量が 250mg を超える場合には、分割投与を検討すること。</p> <p>複雑部分発作に対する併用療法試験において、カルバマゼピン、フェニトインと併用した患者では、それら併用抗てんかん薬の用量調整は不要であった。しかしながら、バルプロ酸はこれらを含む併用抗てんかん薬との相互作用の可能性があることから、併用開始初期には定期的に血中濃度を測定することを推奨する。</p> <p>単純及び複雑欠伸発作：</p> <p>1日 15 mg/kg で投与を開始し、1週間おきに1日あたり 5-10 mg/kg を発作がコントロールされるかもしくは副作用発現が認められない範囲で増量する。最大推奨用量は1日 60mg/kg である。1日投与量が 250mg を超える場合には、分割投与を検討すること。1日用量と血中濃度、有効性に相関関係は認められていない。しかしながら、欠伸発作を持つ患者の治療域は、大部分で 50-100 µg/mL である。一部より高濃度もしくは低濃度で</p>
--	--	--

		<p>効果が認められる場合もある。</p> <p>用量を増加させるにつれて、フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトインの血中濃度に影響を及ぼす。</p> <p>発作予防のために使用している抗てんかん薬の急激な中止は低酸素症を伴うてんかん重積状態を誘発し、生命を脅かす可能性が非常に高いことから避けるべきである。</p> <p>&lt;英国&gt;</p> <p>用法：</p> <p>静脈内に直接、もしくは静脈ラインから生理食塩水、5%ブドウ糖液と共に投与する。</p> <p>用量：</p> <p>バイアルに 4ml の溶媒を入れ溶解し、必要量を吸引する。</p> <p>溶解液はバルプロ酸ナトリウム 95mg/ml となる。バイアル中の溶解液は 1 回の投与にのみ使用する。使用直前に溶解し、24 時間以内に使用する。なお、未使用の溶解液は必ず破棄すること。他剤投与と同じ静脈ラインからの投与は行わないこと。</p> <p>溶解液はポリ塩化ビニル、ポリエチレンもしくはガラスの容器を用いて投与することが好ましい。既に本剤投与による効果が得られている患者に対しては、同用量での継続的もしくは反復投与が好ましい。</p> <p>その他の患者に対しては、体重に合わせて 1 回 400-800mg (10mg/kg まで) を 3-5 分かけて緩やかに投与し、最大 1 日 2500mg までの用量で継続的もしくは反復投与で経過観察を行う。</p> <p>本剤は可能な限り速やかに経口剤へ切り替えを行うべきである。</p> <p>小児への投与：</p> <p>小児での 1 日量は 20-30mg/kg であり、上述の方法で投与を行う。この範囲で適切な効果が得られなかった場合には、40mg/kg まで増量可能であるが、血清中のバルプロ酸濃度を測定できる患者に限る。40mg/kg を超える場合、生化学、血液学検</p>
--	--	--

		<p>査を実施すること。</p> <p>併用療法：</p> <p>既に抗てんかん薬で治療を受けている患者に対して本剤を使用する場合、併用薬の減量は緩やかに行う。本剤開始時は2週間で治療域に達するよう緩やかに増量する。フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンなどの肝代謝酵素を誘導する薬剤を使用している場合には、1日あたり5-10mg/kgの範囲で増量する必要がある。酵素を誘導する薬剤を中止することにより低用量の本剤使用で発作のコントロールが期待される。</p> <p>バルビタール酸を併用している場合、特に鎮静が認められている（特に小児）においてはバルビツール酸を減量する必要がある。</p> <p>&lt;独国&gt;</p> <p>成人：</p> <p>短時間注入（300~600 mg/約45分）または持続注入（100 mg/24時間）で、最大2400 mg/日を投与。</p> <p>小児：</p> <p>最大30 mg/kg/日。</p> <p>てんかん重積状態：</p> <p>初回10~20 mg/kgを5~10分で静脈投与。続いて持続注入（最大6 mg/kg/時間）。</p> <p>&lt;仏国&gt;</p> <p>用量・用法</p> <p>—単なる切替えの場合（手術の予定がある場合など）：</p> <p>最終経口投与から4~6時間後にバルプロ酸ナトリウムの9%塩化ナトリウム注射液を経口投与時と同一用量（平均常用量は20~30 mg/kg/日）で次のように静脈内投与する：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>—24時間にわたる持続注入</li> <li>—4回に分け各1時間ずつの持続注入。</li> </ul> <p>—早急に有効血漿中濃度を確保し維持する必要がある場合：</p> <p>15 mg/kgを5分でボラス投与する。次いで速度1 mg/kg/時の持続注入に徐々に切替え、バルプロ酸</p>
--	--	--

			<p>の血中濃度が 75 mg/L 前後になるようにする。その後は臨床状態の変化に応じて速度を調整する。</p> <p>持続注入中止後すぐに経口剤を再開すれば、直ちに排泄量を補うことができる。その際の用量は以前と同じ用量または調整したうえでの用量とする。</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)</p> <p>[特記事項] なし</p>
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>&lt;日本てんかん学会、日本小児神経学会&gt;</p> <p>1. 適応疾病の重篤性：</p> <p>(ウ) その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>てんかん患者のなかには発作だけでなく、重複障害をもつ重症心身障害児・者が存在する。このような患者では感染症などをきっかけに一般状態が不良になり、一時的に経口摂取が不可能になることがある。また、通常は健康状態が悪くない患者でも手術などのために一時的に経口摂取が不能となることがある。従って、日常生活への影響は大きい。</p> <p>2. 医療上の有用性：</p> <p>(ウ) 欧米における標準的療法</p> <p>何らかの理由で、経口投与が不能になった患者に対して抗けいれん薬の投与が可能なルートは、坐薬、筋注、静注等が考えられる。このうち、速やかに有効血中濃度を得ることができるのは静注である。バルプロ酸は、発作に対するスペクトルが広く（けいれん性発作、非けいれん性発作のいずれにも有効）、バルプロ酸を内服中の患者では既存の抗てんかん薬の内服が不可能になったときには、他の抗てんかん薬の静注薬では発作の抑制が不十分なことが多く、このような場合にはバルプロ酸の静注薬はきわめて有用である。従って、本剤は欧米においては標準的療法のひとつとして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>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>本剤の適応となる経口剤が一時的に使用不可能なてんかん患者は、これまで経口剤でコントロールされていた発作が再発する危険性が高くなり、再発した場合は日常生活に著しい影響を及ぼすことになる。また再発しないまでも心理的に多大な影響を及ぼすものと想定される。したがって、適応疾病の重篤性は(ウ)と考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>判断基準ア)への該当性について</p> <p>てんかん又はけいれんの適応を有し、経口剤が一時的に投与不能となった場合に使用可能な抗てんかん薬として、現在ジアゼパム坐剤及び注射液、フェノバルビタール注射液、フェノバルビタールNa坐剤、注射液及び凍結乾燥製剤、フェニトインNa注射液、静注用臭化カルシウムがある。また他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加するアセタゾラミドNa注射液がある。添付文書において、これらの薬剤すべてに共通して投与禁忌となる患者はいない。したがって判断基準ア)には該当しないと考える。</p> <p>判断基準イ)への該当性について</p> <p>欧米で本注射剤と他の抗けいれん剤の注射剤とを比較試験は実施されておらず、本注射剤の有効性と安全性が、他の療法と比較して明らかに優れていることを示すエビデンスはない。一方、経口剤の有用性については長い臨床経験に基づいた米国の専門医によるエキスパート・コンセンサス<sup>1)</sup>では全般てんかんにはバ</p>
----	-------------------------------	--

		<p>ルプロ酸が第一選択薬として推奨されているものの、フェノバルビタールやフェニトインを対照としたランダム化比較研究<sup>2, 3, 4)</sup>では有効性に明らかな差は認められていない。したがって判断基準イ)には該当しないと考える。</p> <p>判断基準ウ)への該当性について</p> <p>海外の教科書等に記載はあるものの、それらは経口剤を主体としたものであり、注射剤は各種剤型の一つとしての位置づけである。その理由は、本注射剤の使用実績(頻度)が少ないためと考えられる。例えば、米国でのバルプロ酸先発品各製剤の売上げ全体における注射剤の占める割合は0.36%(2009年データ、Source: MIDAS Copyright IMS Health. All rights reserved. 禁無断転載)であり、注射剤の想定1日薬価が錠剤の4~6倍であること(有効成分1gあたり、注射剤(Depacon)の薬価は34.7ドルなのに対し、錠剤(Depakote及びDepakote ER)の薬価は6.3~8.6ドルである(2009年))を加味すると、実際の注射剤使用量は、バルプロ酸先発品全体の0.06~0.09%程度と考えられる。本注射剤以外にジアゼパムやフェニトインの注射剤が存在している米国において、本注射剤の使用頻度が低いことはバルプロ酸以外の薬剤で十分対応可能であることを示していると判断できることから、判断基準ウ)には該当しないと考える。</p> <p>&lt;参考文献&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Karceski S, Morrel M, Carpenter D: Treatment of epilepsy in adult: expert opinion, 2005. <i>Epilepsy &amp; Behavior</i> 2005; 7 : S1-64</li> <li>2) Callaghan N, Kenny RA, O' Neill B, Crowley M, Goggin T: A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. <i>J Neuro Neurosurg Psychiat</i> 1985; 48: 639-44.</li> <li>3) Heller AJ, Chesterman P, Elwes RDC, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, Reynolds EH: Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial. <i>J Neuro Neurosurg Psychiat</i> 1995; 58: 44-50.</li> <li>4) Turnbull DM, Howel D, Rawlins MD, Chadwick DW: Which drug for the adult epileptic patients: phenytoin or valproate? <i>Brit Med J</i> 1985; 290: 815-9.</li> </ol>
--	--	---

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>1. 開発の外部環境について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本注射剤につき、海外で先発品として承認を取得している外国企業<sup>*</sup>は複数存在するが、弊社には取扱いがない。海外製造販売元あるいはその日本法人企業と異なり、弊社で開発する場合は、製剤からの開発となる。製剤化検討に加え、非臨床試験が必要と考えられ、臨床試験までに時間を要する。</li> </ul> <p>*：欧米各国でのブランド名および製造販売元の例は以下の通り； Depacon（米、Abbott社）、Epilim（英、Sanofi-Aventis社）、Depakine（仏、Sanofi-Aventis社）、Ergenyl（独、Sanofi-Aventis社）</p> <p>2. バルプロ酸経口剤使用中の患者を対象として臨床試験について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● バルプロ酸経口剤でてんかん発作がコントロールされている患者を対象とした有効性と安全性の検討試験が必要と考えられるが、用法・用量の変更に対する不安が伴うことに加え、侵襲性のある注射剤への変更であることから、試験参加の同意が得られにくい。</li> <li>● また、経口剤でコントロールされていることが明らかな患者に、発作増悪のリスクを冒して注射剤への変更を要求することに、倫理的な問題があると考えられる。</li> </ul> <p>3. バルプロ酸経口剤が一時的に使用不可能な患者を対象とする場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 一方、バルプロ酸経口剤が一時的に使用不可能となるてんかん患者のみを臨床試験の対象とする場合には、経口剤使用不可能となるタイミングに予測がつかず、その頻度も少ないと考えられるため、試験実施が困難。</li> </ul> <p>以上を総合して、開発は困難と判断した。</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]</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、(1) 経口剤が一時的に投与不能となった場合に使用可能な抗てんかん薬（ジアゼパム坐剤及び注射液、フェノバルビタール Na 注射液及び凍結乾燥製剤、フェニトイン Na 注射液等）が本邦において既に存在すること、(2) 欧米で本注射剤と他の抗けいれん剤の注射剤とを比較試験は実施されていないことから、本注射剤の有効性と安全性が、他の療法と比較して明らかに優れていることを示すエビデンスがないこと、(3) 欧米の教科書においてバルプロ酸が抗てんかん薬の標準的療法として位置づけられている点は否定しないものの、欧米におけるバルプロ酸製剤全体におけるバルプロ酸注射剤の使用頻度が低く、必ずしもバルプロ酸注射剤が欧米の標準的療法に位置づけられているとは言えないこと等から、本邦においてバルプロ酸注射剤は医療上の必要性が高いとまでは言えないと考える。</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
	日本サイコオンコロジー学会		236
2)	要望された 医薬品	一般名	ハロペリドール
		販売名	セレネース錠、細粒、注
		会社名	大日本住友製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	せん妄
		用法・用量	欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、ハロペリドールは「せん妄」の効能・効果で承認されていない。
		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」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 一般身体疾患にせん妄を合併した場合、死亡率の増加、本人および家族のQOLの低下、入院期間の延長等による医療経済的負担など、著しい影響を及ぼす疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性 せん妄に対して、欧米において標準的な療法に位置づけられている。日本においては、せん妄に対して投与可能な薬剤が存在しない。</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 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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国  [特記事項] <b>American Hospital Formulary Service Drug Information</b> (AHFS-DI)に「せん妄」に関する記載があるため、米国で保険償還されている可能性は否定できない。 なお、AHFS-DIには以下のように記載されている。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ せん妄の治療においては、ハロペリドールを主とした抗精神病薬が使用されている。</li> <li>➤ せん妄の治療には抗精神病薬が頻用される。他の薬剤(例：フェノチアジン、ドロペリドール)も使用されているが、抗コリン作用のリスクが比較的強く鎮静・降圧作用を示すハロペリドールが一般的に患者への治療薬として選択される。</li> <li>➤ せん妄に対して抗精神病薬は経口・筋肉内・静脈内いずれの方法でも投与できるが、緊急あるいは口腔へのアプローチに制限がある場合は静脈内投与が最も有効と考えられる。</li> <li>➤ せん妄の治療におけるハロペリドールの最適投与量は確立していないが、成人に対する静脈内投与の開始用量としては、2～4時間毎の1～2mg投与が推奨される。高齢者のせん妄治療には低用量(例：4時間毎に0.25～0.5mg)の静脈内投与が推奨されるが、重度の激越症状にはより高用量が必要。</li> <li>➤ せん妄治療のために頻回の静脈内投与が必要な場合(例：24時間あたり10mgの投与が8回以上必要な場合、5時間以上の間に10mg/h以上の投与が必要な場合)には、点滴静注を検討する(開始用量10mg、その後5～10mg/hが推奨される)。激越症状が続く場合は、30分毎に投与速度を5mg/hずつ上げながら、10mgを頻回点滴静注することを検討する。</li> </ul>

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. 適応疾病の重篤性について せん妄は日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であり、判断基準（ウ）に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性について せん妄治療の原則は、原因（薬剤など）の除去あるいは他の器質的原因の治療であり、“既存の療法が国内にない”とまでは言えないため、判断基準（ア）には該当しない。 せん妄の治療におけるハロペリドールの最適投与量は確立していないことから、判断基準（イ）には該当しない。 欧米においてせん妄に対してハロペリドールが使用されていることを完全に否定することは出来ないが、せん妄の原因は様々であり、臨床試験の対象患者を設定することが難しい。また、海外でも「適切な患者の選択」及び「最適投与量が確立している」といえるエビデンスが十分あるとは考え難く、判断基準（ウ）には該当しない。</p> <p>以上のことから、ハロペリドールはせん妄に対する医療上の必要性が高いとは判断できない。</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) せん妄の原因は様々であることから、臨床試験の対象患者を設定することは難しく、ハロペリドールの用量範囲についても根拠となる情報に乏しいことから、本邦で臨床試験を実施することが困難である。</p>
11)	<p>備 考</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、欧米においてハロペリドールが「せん妄」に使用されている点については否定しないが、(1) せん妄の治療の中心は、せん妄の原因の同定と因子の除去による治療であり、また環境調整による治療も行われていること、(2) American Hospital Formulary Service Drug Information (AHFS-DI) に「せん妄の治療におけるハロペリドールの最適投与量は確立していない」と記載されているように、ハロペリドールの「せん妄」に対する用法・用量は欧米においても十分に確立しているとまでは言えないと考えられ、必ずしも欧米における標準的療法に位置づけられているものではないと考えられることから、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
	日本小児心身医学会		268
2)	要望された 医薬品	一般名	フルボキサミンマレイン酸塩
		販売名	ルボックス錠 (アボット製薬)、デプロメール錠 (明治製薬)
		会社名	アボット製薬株式会社 明治製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	①小児におけるうつ病・うつ状態 ②小児における強迫性障害
		用法・用量	<p>&lt;米国&gt; <u>強迫性障害</u> 小児及び青年期 (8-17 歳) : 推奨初期用量は 25mg で、就寝時に投与する。増量は、忍容性に基つき 4-7 日毎に 25mg 単位で、治療による有益性が最大となるまで行うが、200mg/day (8-11 歳) あるいは 300mg/day (12-17 歳) を超えてはならない。1 日用量が 50mg を超える場合は、分割して投与すること。</p> <p>&lt;英国、独国、仏国&gt; <u>強迫性障害</u> 小児/未成年 : 8 歳以上の小児及び青年期の患者に対し、10 週間に 100mg (1 日 2 回) まで増量したいくつかのデータがある。初期用量は 25mg/day であり、有効用量に達するまで忍容性を見て 25mg の増加量で 4-7 日毎に漸増する。小児における最高用量は 200mg/day を越えないこととする。50mg/day を超える場合は、2 回に分けて服用するとよい。</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	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 強迫性障害 (OCD) は適切な治療がなされない場合には強迫観念や行動により、日常生活が著しく妨げられ、外出困難や二次的なうつ症状、直接死にいたらなくとも QOL を低下させ、二次的な精神疾患を引き起こす重篤な疾患である。しかし本邦では小児の強迫性障害に対して承認された有効な薬剤がない。フルボキサミンは強迫性障害において欧米諸国で最もよく用いられる薬剤の一つである。本邦でもすでに適応外使用として小児精神心身領域の専門家による 1 か月の平均処方患者数は 10 人を超えており <sup>1)</sup> 、迅速な適応拡大による OCD 患者の利は大きい。  1) 石崎優子、他. 15 歳未満小児の心身・精神領域の問題に対する向精神薬の適応外処方の実態. 日本小児科学会雑誌 112(6), p981-990, 2008  2. 医療上の有用性 ア 既存の療法が国内にない ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている 小児の強迫性障害に対して確実な効果を有する治療法は他に確立されていない。	
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] ・小児におけるうつ病・うつ状態 (要望①) については、米国、英国、独国及び仏国で承認されていない。
----	--------------------------	---

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] ・小児におけるうつ病・うつ状態（要望①）については、米国、英国、独国及び仏国で公的医療保険の適応が確認できなかった。</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>&lt;明治製菓、アボット製薬&gt;</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性に関する意見</p> <p>小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障害は、間接的ではあるが、生命に重大な影響があると考えられる（判断基準（1）-アに該当）。すなわち、うつ病は器質的要因によって生命に重大な影響をもたらす疾患ではないものの、自責感や絶望感から自殺につながる可能性が高いことは良く知られている。ほとんどの自殺行動を起こす例ではうつ状態が存在しているとも言われている。小児におけるうつ病は、成人のうつ病とやや病態を異にするとの考え方もあるが、自殺につながる可能性は否定できないと考えられる。更に、小児期の大うつ病罹患患者における20年後の予後調査の結果、大うつ病の再発率が60%以上、他のうつ病性障害を含めると70%以上の再発率で、自殺率が約2.5%で、約44%が自殺企図を1度は経験していたとの報告がある。長期的視点においても、生命への重大な影響が懸念され、小児期の適切な治療が重要と考えられる。また、強迫性障害患者ではうつ病との関連が報告されており、小児患者においてもうつ状態に陥る結果、自殺に至るリスクは否定できないと考えられる。</p> <p>また、小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障害は、日常生活に著しい影響を及ぼす（判断基準（1）-ウに該当）。うつ病患者では日常活動が大きく阻害されることが知られており、小児の場合も登校や周囲との交わりができない状況が持続する。また、強迫性障害は、不合理な観念に囚われる強迫観念や、過剰に繰り返す強迫行為に多くの時間を費やすが、それらに家族も巻き込まれることが多いとされる。したがって、本人ばかりか家族の日常活動も大きく阻害されることになる。また、小児の強迫性障害には、発達障害が合併することも多く、両親の生活も大きく影響されることが知られている。</p> <p>(2) 医療上の有用性に関する意見</p>
----	--------------------------------------	--

		<p>小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障害については、以下の理由により、既存の療法が国内にないと考え（判断基準（2） - アに該当）。</p> <p>現在、国内において、小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障害に対して、本格的な臨床試験により、用法及び用量に関する情報が得られている薬剤はない。また、精神疾患に対する治療には認知行動療法などの精神療法もあるが、小児におけるエビデンスはいずれの療法においても得られておらず、さらに精神療法は施行者の経験にも効果が左右される可能性があると考えられている。薬物療法がそれのみで治療の決め手になるとはいえないが、必要な薬剤が適切に使用し得る状況が整えられている状況が確保できていることは、きわめて重要であると考えられる。</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 type="checkbox"/> 国内開発なし   <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2004 年から厚生労働省と協議の上、小児に対するより適切な情報を得るために製造販売後小児臨床試験を実施することとなり、うつ病（MDD）を対象とする試験（S114.3.117）及び強迫性障害（OCD）を対象とする試験（S114.3.118）の2試験の実施に至った。試験方法としては、PMDA との協議により、小児対象試験では国内初となるプラセボ対照二重盲検並行群間試験として行った。</li> <li>しかし、フルボキサミンは国内小児患者に最も多く使用されている状況であるため、本試験の選択基準である「本剤の服用経験がない症例」を見出すことが極めて困難であった。また、プラセボ投与の可能性を伴う本試験への参加について、保護者及び本人の同意を得ることにも困難を伴った。その結果、試験開始から3年を経ても、MDD 試験では90症例、OCD 試験では20例の症例獲得にとどまり、両試験とも計画した症例数（各130例）は獲得できなかったが、PMDA の了解を得て、平成22年3月で両試験を終了し、結果を取りまとめることとなった。</li> </ul>
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)	「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>&lt;小児における強迫性障害（要望②）について&gt;</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、欧米の「小児における強迫性障害」の標準的薬物療法の一つにフルボキサミンが挙げられている点は理解するが、本邦において小児の用法・用量設定を行うための製造販売後臨床試験が必要とされる症例数を確保することができず製造販売後臨床試験が中止された経緯等を勘案すると、新たに小児の用法・用量設定を行うための製造販売後臨床試験の実施を行うことは難しいと考える。</p> <p>なお、精神・神経 WG は、本邦において実施したフルボキサミンの製造販売後臨床試験成績等を踏まえ、フルボキサミンの添付文書の「小児等への投与」項等の記載整備を検討すべきと考える。</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
	あどれす患者会		303
2)	要望された 医薬品	一般名	メチルフェニデート塩酸塩
		販売名	リタリン錠、散
		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	注意欠如・多動性障害 (ADHD : Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder)
		用法・用量	<p>&lt;米国&gt; 小児（6歳以上）： 低用量から投薬を開始し、毎週徐々に増量していく。60mgを超える用量は、奨められない。 もし1ヶ月の間用量を調節した後、何の改善もみられなかった場合には、本剤の投与を中止する。 錠剤：5mg、1日2回（例えば、朝食前と昼食前）から投与を開始し、1週間毎に1日量を5mgから10mgへと、徐々に増量していく。</p> <p>&lt;英国、独国&gt; 小児（6歳以上）： 1回5mgの1日1回または2回（例えば朝食時と昼食時）から投与を開始し、必要に応じ、1週間毎に1日量を5-10mg、用量と投与頻度を徐々に増量していく。60mgを超える用量は、奨められない。 1日用量は分割して投与する。リタリンは6歳以下の小児への適応はない。 本剤の効果が夜間に早期に薄れてしまう場合、不安行動や就寝不能が再発する可能性がある。このようなときは、夜間に少量投与すると症状が改善するときがある。</p>

			<p>&lt;仏国&gt; 小児（6歳以上）： ADHDにおける有効性は、0.3mg/kg/dayの用量から証明されている。一般的に、2回から3回の分服で、1mg/kg/dayの用量を超えてはいけない。最大用量は60mg/dayとする。 用量はそれぞれの小児に対し、少しずつ適応させていかなければならない。 低用量から投薬を開始し、毎週徐々に増量していく。初回時には、本剤10mgの半分を、1日2回投与して始める（例えば、朝食時と昼食時に）。 1週間毎に、1日量を5mgから10mgへと、徐々に増量していく。ある患者に対しては、夕方3回目の服薬が必要となる場合がある。しかしながら、神経性興奮や不眠のリスクがあるために、午後や夕方は、メチルフェニデートの服用は、一般的に避けるべきである。 もし1ヶ月の間用量を調節した後、何の改善もみられなかった場合には本剤の投与を中止する。</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. 適応疾患の重篤性 ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 不注意や集中の維持困難、および過集中、衝動性等によって通常の就業が困難である。 同じく学業にも影響を及ぼす場合が多く、能力に見合った修学ができない。 友人関係や家事、余興活動など日常の活動にも著しく困難を生じる。 外的刺激に極めて影響されやすい患者も多く、日常生活において健常者に比べて極端に疲れやすかったり、短気になることも多い。 IQ上は問題ないことが多く、一見ではわからない障害のため、怠慢や性格の問題と誤解されることが非常に多く、うまく対処</p>	

		<p>できない場合は家族や恋人などのごく身近な人間関係から学校・会社などの社会的な部分でまでに悪影響を及ぼす。</p> <p>幼少期に診断されることなく成人した患者の場合、著しい自己評価の低さや、不十分なソーシャルスキル、自己管理能力、生活能力のため日常の至る所で困難や問題を抱えることが多く、不適応のストレスから二次的な精神障害を患うリスクが高い。</p> <p>学習障害（LD：Learning Disorders、 Learning Disabilities）やアスペルガー、高機能自閉症などを併存している患者の場合、行動訓練のみで症状を克服することはさらに難しくなる。</p> <p>リタリンが処方可能になれば、必要な場面で ADHD の症状を軽減することができる。</p> <p>また、ソーシャルスキルの獲得も飛躍的に効率が上がり、社会進出・復帰も可能、もしくは負担軽減になる。</p> <p>ひいては健康的で自立した生活・経済活動も望める。</p> <p>自己評価も上がり、鬱、対人恐怖症、適応障害などの二次障害も減らせ、尊厳の回復を望める。</p> <p>小児はコンサータとアトモキセチンに続いてリタリンという選択肢が増えることで、量や時間を柔軟に調整でき、より効果的で低負担な治療が可能になる。</p> <p>また、現在コンサータは、18 歳以降は処方打ち切られてしまうため、進学や就職において深刻な困難が生じるが、同じメチルフェニデート（MPH）製剤であるリタリンが使えるようになることでそれをある程度打開できる。</p> <p>2. 医療上の有用性 &lt;成人 ADHD&gt; ア：既存の療法が国内にない</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・薬物療法以外の社会的サポートは未だ皆無に近い。</li><li>・2008 年より、広く適応外で使用されてきたリタリンが適応外処方を厳しく制限されたため、使用可能な成人 ADHD 治療薬が存在していない。</li><li>・コンサータとアトモキセチンの成人適応拡大も望まれる。</li><li>・事実上の効果時間が 8-10 時間と、長く安定して効くことの利点も大きいですが、効果時間が“連続”していて分断不可能なため、必要最低限のスポット的な使用ができない。具体的には、休薬日の午後に急用ができた場合や、一般的な仕事において</li></ul>
--	--	---

		<p>は残業などに対応できないことが予想される。また、個々人の体質や体調に合わせた量の調整ができないため、やはり短期作用型であるリタリンと併用できることが望ましい。</p> <p>&lt;小児 ADHD&gt;</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に比べて明らかに優れている</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・現在、長期作用型のコンサータとアトモキセチンのみが使用可能である。どちらも事実上の効果時間が 8-10 時間であり、1 日 1 度の服用で済むその利点は大きい。体重に合わせて減量するなどの調整や、必要最低限のスポット的な使用ができないため、短期作用型であるリタリンと併用できることが望ましい。</li> </ul> <p>ウ：欧米に置いて標準的療法に位置づけられている</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・欧州・米国ガイドラインに標準的療法、第一選択薬として記載されている。</li> <li>・成人に対する長年の使用実績も記載されている。</li> </ul>
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] 成人の ADHD 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] 成人の ADHD については、米国、英国、独国、仏国の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

<p>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>	<p>&lt;成人の ADHD について&gt;</p> <p>成人の ADHD については、米国、英国、独国、仏国で承認されておらず、公的保険適用についても確認されなかった。我が国においては、医薬品第一部会でリタリンのうつ効能削除が審議された際、参考人の発言としてリタリンの速放錠としての性質が乱用を助長することが指摘されており、さらに、当時日本精神神経学会はリタリンの乱用の実態に学会として対応が必要と判断し、ワークショップを開催し、討議の結果「リタリンの効能・効果としては、ナルコレプシーと進行がんのうつ病・うつ状態に限定すべき」と結論付けた。これらのことから、成人の ADHD については、海外において承認・保険償還の事実はなく、我が国においては乱用の防止という観点で医療上の有用性を凌駕しているものと考えられることから、医療上の必要性が高いとは判断できない。なお、2010年6月にストラテラカプセルの18歳以降の継続使用が認められ、18歳未満で治療を開始した成人 ADHD 患者では既存薬としてストラテラカプセルが存在する。</p> <p>&lt;小児の ADHD について&gt;</p> <p>医療上の必要性の判断基準の内「(2) 医療上の有用性」の観点等から、小児の ADHD に関する医療上の必要性は低いと判断する根拠を以下に述べる。</p> <p>(ア) 既存の療法が国内にある。</p> <p>国内において、既存の療法として、コンサータ錠（有効成分：メチルフェニデート塩酸塩、ヤンセン ファーマ株式会社）及びストラテラカプセル（有効成分：アトモキセチン塩酸塩、日本イーライリリー株式会社）が、小児期における注意欠陥/多動性障害（ADHD）の適応をもつ。</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とは言えない。</p> <p>米国小児科学会（AAP）の Clinical Practice Guideline<sup>1)</sup>によると、以下の（ウ）に記載したように、リタリンの成分であるメチルフェニデート塩酸塩（MPH）を含む中枢刺激剤が他のクラスの薬物療法より優れるという試験結果はあるが、MPH とデキストロアンフェタミンの間及び中枢神経刺激剤の異なる製剤間の差はないと報告されている。したがって、短期作用型 MPH 製剤であるリタリンの有効性・安全性等が長時間作用型 MPH 製剤である既存のコンサータ錠と比べて明らかに優れているとは言えない。</p>
---	--

		<p>(ウ) 成分のメチルフェニデート塩酸塩は、欧米において標準的療法に位置付けられている。</p> <p>以下に示すように欧米の ADHD に関するガイドラインにおいては、メチルフェニデート又はメチルフェニデート塩酸塩 (MPH) は標準治療として位置付けられているが、国内においては MPH 製剤のコンサータ錠が既に存在する。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 米國小児科学会 (AAP) の 小児 ADHD に対する Clinical Practice Guideline<sup>1)</sup>には以下の記述があり、中枢神経刺激剤の使用を推奨している。中枢神経刺激剤として、メチルフェニデートとデキストロアンフェタミンを挙げており、これら 2 成分及び各成分の作用時間の異なる製剤間では差が認められないとしている。</li></ul> <p>RECOMMENDATION 3: The clinician should recommend stimulant medication (strength of evidence: good) and/or behavior therapy (strength of evidence: fair), as appropriate, to improve target outcomes in children with ADHD (strength of recommendation: strong). (中略)</p> <p>Stimulant medications currently available include short-, intermediate-, and long-acting methylphenidate, and short-, intermediate-, and long-acting dextroamphetamine. The latter 2 formulations are mixed amphetamine salts (75% dextroamphetamine and 25% levoamphetamine). Pemoline, a long-acting stimulant, is rarely used now because of its rare but potentially fatal hepatotoxicity. Primary care clinicians should not use it routinely, and this guideline does not include it as a first- or second-line treatment for ADHD. Table 1 indicates available medications and their doses. The McMaster report reviewed 22 studies and showed no differences comparing methylphenidate with dextroamphetamine or among different forms of these stimulants.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2004 年に European Neuropsychopharmacology に発表された International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): Clinical implications and treatment practice suggestions<sup>2)</sup>には、以下の記述があり、中枢刺激剤としてメチルフェニデート塩酸塩 (MPH) 及びアンフェタミンが他の薬物治療に優るとされている。</li></ul> <p>In terms of the number of controlled studies showing the</p>
--	--	---

		<p>efficacy of psychopharmacologic treatment for ADHD, psychostimulants outrank all other classes of medication ([Spencer et al., 1996]). Within this class, although more controlled studies have been published on MPH than on amphetamine, within-subject comparison studies have not found significant differences in either the safety or the efficacy of these two psychostimulants ( [Arnold, 2000]).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 英国の NICE clinical guideline 72: Attention deficit hyperactivity disorder Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults<sup>3)</sup>には以下の記述があり、メチルフェニデートとして、アトモキシチン及びデキシアンフェタミンと共に小児及び青少年の ADHD に対して承認された効能の範囲での使用が推奨されている。<p>1.5.5 Choice of drug for children and young people with ADHD</p><p>Depending on a range of factors such as the presence of coexisting conditions, side effects and patient preference, the child or young person may be offered methylphenidate, atomoxetine or dexamfetamine.</p><p>1.5.5.1 Where drug treatment is considered appropriate, methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine are recommended, within their licensed indications, as options for the management of ADHD in children and adolescents.</p></li><li>● 米国国立衛生研究所 (NIH) の Consensus Statement<sup>4)</sup>には、以下の記載があり、3 ヶ月未満の短期の臨床試験の結果から、メチルフェニデートを含む中枢刺激剤は心理社会的治療に優るとされており、中枢神経刺激剤として、MPH、デキストロアンフェタミン及びペモリンが挙げられている。3 剤の大きな違いは明確になっていないが、MPH の試験成績が多く、実際の使用も多いとされている。一方で、薬物治療の長期にわたる効果が検証されていないこと、及び中枢神経刺激剤が全ての症状に有効ではないことも指摘されている。<p>Until recently, most randomized clinical trials have been short term, up to approximately 3 months. Overall, these studies support the efficacy of stimulants and psychosocial treatments for ADHD and the superiority of stimulants relative to psychosocial treatments. However, there are no long-term studies testing stimulants or psychosocial</p></li></ul>
--	--	--

		<p>treatments lasting several years. There is no information on the long-term outcomes of medication-treated ADHD individuals in terms of educational and occupational achievements, involvement with the police, or other areas of social functioning.</p> <p>Short-term trials of stimulants have supported the efficacy of methylphenidate (MPH) dextroamphetamine and pemoline in children with ADHD. Few, if any, differences have been found among these stimulants on average. However, MPH is the most studied and the most often used of the stimulants. These short-term trials have found beneficial effects on the defining symptoms of ADHD and associated aggressiveness as long as medication is taken. However, stimulant treatments may not “normalize” the entire range of behavior problems, and children under treatment may still manifest a higher level of some behavior problems than normal children. Of concern are the consistent findings that despite the improvement in core symptoms, there is little improvement in academic achievement or social skills.</p> <p>結論</p> <p>以下の点から、リタリンの成分であるメチルフェニデート塩酸塩は欧米において小児 ADHD の標準治療とされているものの、国内において同成分の既存薬コンサータが存在し、リタリンがコンサータに有効性安全性等で明らかに優れているとは言えないこと、及び 2007 年 10 月 17 日の医薬品第一部会の審議を踏まえ、医療上の必要性は低いと判断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• リタリンの成分であるメチルフェニデート塩酸塩は欧米のガイドラインで標準治療と位置付けられているが、上記の A) に記載したように国内においては MPH 製剤のコンサータ錠が既に存在する。</li> <li>• 下記の「10) 企業の開発の意思」項に記載したように、日本小児神経学会、日本小児心身医学会及び日本小児精神神経学会は、コンサータを、「現在当局がメチルフェニデート徐放剤を承認に向けご検討されていることは極めて重要と考えられます。特に徐放剤には一日 1 回朝服用でよいこと、薬効が急激に消失しないためリバウンド現象が少ないなど、子どもたちが学校生活を営む上で極めて有益と考えられます。」と評価している。</li> </ul>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 下記の「10) 企業の開発の意思」項に記載したように、コンサータが審議された 2007 年 8 月 29 日の医薬品第一部会において、コンサータとリタリンの耐性形成や依存性の形成の違いに関する部会委員の問いに対して、「本剤（コンサータ）の特性として、水を吸収するとゲル化して、成分自身を抽出しづらいことから、乱用しづらい薬剤と考えています。」と回答した医薬品機構の発言が記録されており、乱用防止の観点からもコンサータが好ましいと考えられる。</li> <li>• 2007 年 10 月 17 日の医薬品第一部会におけるリタリンのうつ効能削除の審議内容を踏まえ、乱用防止の観点から効能追加は困難と考える。</li> </ul> <p>参考資料</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Committee on Quality Improvement, Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>Pediatrics</i> 2001; 108: 1033</li> <li>2) Kutcher S et al., International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): Clinical implications and treatment practice suggestions <i>European Neuropsychopharmacology</i>, 2004; 14: 11</li> <li>3) National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE clinical guideline 72: Attention deficit hyperactivity disorder Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults, Issue date: September 2008</li> <li>4) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder; November 16-18, 1998</li> </ol>
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)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし

<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>&lt;成人の ADHD について&gt;</p> <p>リタリンの不適正使用及び乱用が社会的に大きな問題となったため、ノバルティスファーマは、2007年10月に当局と合意の上うつの効能を削除し、現在、リタリンは厳格な流通管理の元、限定された医療機関で客観的な検査すなわち睡眠潜時反復検査（MSLT）によってナルコレプシーと診断された患者にのみ使用されている。うつの適応削除に至った経緯を踏まえると、海外で承認もなく公的保険償還も確認できない成人の ADHD を新たな適応症として開発をすることは現時点では困難と考える。</p> <p>&lt;小児の ADHD について&gt;</p> <p>小児 ADHD については、同じメチルフェニデート製剤であるコンサータ錠 18mg、同錠 27mg（徐放錠、2007年10月承認）が既存の治療薬としてヤンセン ファーマ株式会社より上市されている。リタリンのうつの効能削除が審議された当時、検討された関係学会及び医薬品医療機器総合機構のご意見等を基に、リタリンの小児 ADHD 開発を困難と考える理由を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2007年10月17日の医薬品第一部会でリタリンのうつ効能削除が審議される際に、日本精神神経学会は、リタリン乱用の実態が現実にある以上学会としても対応が必要と判断し、ワークショップの開催・討議を経て、「リタリンの効能・効果としては、ナルコレプシーと進行がんのうつ病・うつ状態に限定すべき」<sup>1)</sup>との意見を示された。また、参考人の発言として、「メチルフェニデートは、服用して数時間で非常に爽快感が、ぱっと出てくるようなことが実際にある」<sup>2)</sup>と、リタリンの速放錠としての性質を指摘するものがあった。</li> <li>• それに比し、日本小児神経学会、日本小児心身医学会及び日本小児精神神経学会は、コンサータを、「現在当局がメチルフェニデート徐放剤を承認に向けご検討されていることは極めて重要と考えられます。特に徐放剤には一日1回朝服用でよいこと、薬効が急激に消失しないためリバウンド現象が少ないなど、子どもたちが学校生活を営む上で極めて有益と考えられます。」<sup>3)</sup>と評価し、要望書中に記載されている。また、コンサータが審議された2007年8月29日の医薬品第一部会において、コンサータとリタリンの耐性形成や依存性の形成の違いに関する部会委員の問いに対して、「本剤（コンサータ）の特性として、水を吸収するとゲル化して、成分自身を抽出しづらいことから、乱用しづらい薬剤と考えていま</li> </ul>
------------------	--

		<p>す。」<sup>4)</sup>と回答されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• また、市民の人権擁護の会日本支部の要望書では、「特にリタリンにおいては、ADHD の子どもに投与した際の全身けいれんや突然死の副作用も通知されるようになり、その危険性も広く普及されるようになってきました。」<sup>5)</sup>とリタリンの安全性に言及されている。</li> </ul> <p>引用元：</p> <p>1) 2007 年 10 月 17 日医薬品第一部会 参考資料「リタリンの難治性うつ病、遷延性うつ病に対する適応取り下げについて—日本精神神経学会の見解— <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1017-5g.pdf">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1017-5g.pdf</a></p> <p>2) 2007 年 10 月 17 日医薬品第一部会議事録 <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/txt/s1017-3.txt">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/txt/s1017-3.txt</a></p> <p>3) 2007 年 10 月 17 日医薬品第一部会 参考資料 小児における注意欠陥／多動性障害の治療に対する見解とコンサータ承認についての要望 <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1017-5g.pdf">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1017-5g.pdf</a></p> <p>4) 2007 年 8 月 29 日医薬品第一部会議事録 <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/08/txt/s0829-4.txt">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/08/txt/s0829-4.txt</a></p> <p>5) 2007 年 10 月 17 日医薬品第一部会 参考資料 要望書 ADHD 治療薬「コンサータ」の承認見直しを 薬害によって子どもの未来を奪わないで <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1017-5g.pdf">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1017-5g.pdf</a></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>&lt;小児の ADHD について&gt;</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、メチルフェニデート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、有効成分が同一の「コンサータ（メチルフェニデート塩酸塩徐放錠）」が承認されていること、(2) 「リタリン（メチルフェニデート塩酸塩速放錠）」及び「コンサータ（メチルフェニデート塩酸塩徐放錠）」については、2007年10月17日に実施された医薬品第一部会における「リタリン（メチルフェニデート塩酸塩速放錠）」の取扱い・流通管理の審議内容</p> <p><a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/txt/s1017-3.txt">（http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/txt/s1017-3.txt）</a> 及び審議結果（<a href="http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1026-3.html">http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1026-3.html</a>）などを踏まえ、適正使用の観点から厳格な流通管理が実施されていること<sup>1)</sup>などを考慮すると、「リタリン（メチルフェニデート塩酸塩速放錠）」の効能・効果を拡大するという点については慎重に検討する必要があると考えられること、(3) 本邦における ADHD 治療薬としては、「コンサータ（メチルフェニデート塩酸塩徐放錠）」だけでなく、アトモキセチンも承認されており、複数の選択が可能となっていること、(4) 「コンサータ（メチルフェニデート塩酸塩徐放錠）」の本邦における承認（2007年10月26日）から数年が経過しているが、本邦の ADHD 治療における「コンサータ（メチルフェニデート塩酸塩徐放錠）」の臨床的位置付けが確立しているとは言えず、ADHD 治療における「リタリン（メチルフェニデート塩酸塩速放錠）」の臨床的位置付けは、今後変更される可能性もあり、現時点で医療上の必要性に関して十分なコンセンサスが得られている状況とは言えないことなどから、本邦における「リタリン（メチルフェニデート塩酸塩速放錠）」の医療上の必要性については、今後、より詳細な情報が得られた段階で判断することが適切と考える。</p> <p>1) 「塩酸メチルフェニデート製剤の使用にあたっての留意事項について」（平成19年10月26日付け厚生労働省医薬食品局総務課長、審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長通知）</p>
--	--	--

		( <a href="http://www.mhlw.go.jp/topics/2007/12/dl/tp1219-2b.pdf">http://www.mhlw.go.jp/topics/2007/12/dl/tp1219-2b.pdf</a> )
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		324
2)	要望された 医薬品	一般名	モダフィニル
		販売名	モディオダール Provigil (米、英)、Vigil (独)、Modiodal (仏)
		会社名	アルフレッサ ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	特発性過眠症
		用法・用量	<仏国> 1年に1度、臨床的評価が必要である。 用量：治療はこの疾患の経験を有している臨床医により行われなければならない。推奨される1日用量は200-400mg、すなわち1日あたり2-4錠である。 投与方法：好ましくは毎日朝に1回、又は朝と昼の2回、できる限り食事と共に服用する。
		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>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>特発性過眠症の診断については、米国睡眠医学協会が編纂した睡眠障害国際分類 (ICSD: 1990年、ICSD-2: 2005年) に規定されているが、ナルコレプシーと同じ中枢性過眠症の一つである。睡眠中枢の過剰活動が原因と想定されている。ナルコレプシーにみられる耐えがたい眠気と比べると症状の重篤性は低いが、ナルコレプシーと異なり数時間以上遷延する眠気があり、社会生活に大きな制限を伴う。過度の眠気 (睡眠発作) が作業中の事故の原因となる場合もあり、また通学できない、定職に就けないなどの多大</p>	

		<p>な不利益を被っていることが多い。一日 15-6 時間の睡眠が数カ月持続する重症例もみられ、その際には日常生活に必要な身体機能の低下を含め著しい QOL の障害が生じる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>現在、特発性過眠症を適応とした医薬品はなく、病態生理が未解明であるため経験的な対症療法として、メチルフェニデートやペモリンを用いた治療を行っている。これらの薬剤はナルコレプシーでは著効例が多いが、特発性過眠症では効果が不確実であることが報告され、さらに有効であっても重篤な副作用が生じやすく、服薬継続が困難となる場合が多い。特発性過眠症治療薬としてフランスで承認されている modafinil は、有効性の高さと、重篤な副作用が少ない特徴をもち、新たな治療の選択肢として必要な薬剤と考えられる。</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 type="checkbox"/> 英国 <input 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>本適応症は下記 (1) -ウ、(2) -ア及び (2) -ウに該当し、医療上の必要性が高いと考える。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>特発性過眠症は重篤な疾患ではないが、長時間眠気が遷延し、認知機能障害から作業能率が著しく低下するだけでなく、交</p>
----	-------------------------------	---

		<p>通事故や産業事故の原因となりうる。日常生活・社会生活において QOL の著しい低下がみられる場合が多い。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>ア 既存の療法が国内にない</p> <p>国内のナルコレプシー診断治療ガイドラインの補足説明資料である臨床的・クエスチョン（日本睡眠学会編、2009年10月）において、「3剤（モダフィニル、メチルフェニデート、ペモリン）で、特発性過眠症に使用できるものはありますか？」との質問に対して、「ペモリン（ベタナミン）のみです。」との回答が示されている。しかし、ベタナミンの適応症は「ナルコレプシーおよび近縁傾眠疾患」とされており、現在の診断基準に基づく特発性過眠症を適応とする薬剤はない。このような状況であるため、現時点で本剤の承認効能はナルコレプシーのみであるにも拘らず睡眠医療の専門施設において特発性過眠症への処方が行われており、国内開発の要請も寄せられている。</p> <p>ウ 欧米において標準的な治療に位置付けられている</p> <p>教科書、国際的な診断治療ガイドラインに記載されており有効性、安全性が評価された薬剤であり、当該適応症治療に必須の薬剤である。</p> <p>ただし、2010年7月22日付の下記の European Medicines Agency (EMA) のプレスリリースによると、限られたデータセットであり、有効性について結論を下すことができないとされている。</p> <p>【モダフィニルの使用制限に関する EMA の勧告】</p> <p><a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094976.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094976.pdf</a></p> <p>以上、モダフィニルは特発性過眠症の治療薬として医療上の必要性が高い可能性もあるが、2010年7月22日付で上記 EMA のプレスリリースがあったことから、今後の海外動向をみたくうえで判断する。</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]</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 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) ただし、2010年7月22日付で下記EMAのプレスリリースがあったことから、今後の海外動向をみたくうえで判断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・モダフィニルの使用制限に関するEMAの勧告 <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094976.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094976.pdf</a></li> </ul>
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"> <li><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</li> <li><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</li> <li><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <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"> <li><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</li> <li><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</li> <li><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</li> <li><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <p>[特記事項] 精神・神経WGは、モダフィニルは現時点で仏国にて特発性過眠症に対して承認されているが、欧州規制当局（European Medicines Agency）より、「The European Medicines Agency has recommended restricting the use of modafinil-containing medicines. The medicine should only be used to treat sleepiness associated with narcolepsy. Doctors and patients should no longer use the medicine for the treatment of <b>idiopathic hypersomnia</b>, excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnoea and chronic shift work sleep disorder.」と</p>
-----	---	---

		<p>2010 年 7 月 22 日付でプレスリリース<sup>注)</sup> が出ており、欧米においても「モダフィニルの特発性過眠症」に対する有効性及び安全性は確立されていないと考えられることから、本邦における「モダフィニルの特発性過眠症」の医療上の必要性は高いとまでは言えないと考える。</p> <p>注) European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil: Doctors and patients advised to use modafinil for treatment of narcolepsy only; all other indications to be removed from product information. EMA/459173/2010, 22 July 2010 <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2010/09/human_phadetail_000007.jsp&amp;menu=menus/medicines/medicines.jsp&amp;mid=&amp;jsenabled=true">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2010/09/human_phadetail_000007.jsp&amp;menu=menus/medicines/medicines.jsp&amp;mid=&amp;jsenabled=true</a></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
	日本神経学会 日本神経治療学会		325
2)	要望された 医薬品	一般名	モルヒネ硫酸塩
		販売名	MS コンチン錠（塩野義製薬） カディアンカプセル、スティック粒（大日本住友製薬） ピーガード錠（田辺三菱製薬）
		会社名	塩野義製薬株式会社 大日本住友製薬株式会社 田辺三菱製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	①神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静 ②神経筋疾患における激しい咳そう発作における鎮咳 ③神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善
		用法・用量	<米国> 硫酸モルヒネ経口溶液（Roxane）： 4時間毎に10mgから20mgを鎮痛に必要なだけ投与 硫酸モルヒネ錠（Roxane）： 4時間毎に15mgから30mgを鎮痛に必要なだけ投与 硫酸モルヒネ注（Duramorph） 静脈内投与： 開始用量は体重70kgあたり2mgから10mg 硬膜外投与： 腰部への開始用量5mgで24時間にわたる十分な鎮痛が得られうる。それでも1時間以内に十分な鎮痛が得られない場合、1mgから2mgの追加用量を効果が十分に評価できる時間を置いて

			<p>投与できる。ただし 24 時間で 10mg を超えない。</p> <p>髄膜内投与：</p> <p>0.2mg から 1mg の単回投与で、24 時間にわたる十分な鎮痛が得られうる。</p> <p>&lt;英国&gt;</p> <p>MXL カプセル：</p> <p>経口。高度なコントロールされない疼痛を有するオピオイドを投与されていない患者では、可能であれば、MXL カプセルへの変換の前に必要投与量を即放性のモルヒネの使用を通じて計算すること。疼痛のある患者で既に弱いオピオイドを使用している者は体重が 70kg を超えていれば 60mg/day を、70kg 未満であれば 30mg/day を開始用量とすること。</p> <p>硫酸モルヒネ注（UCB）：</p> <p>静脈内、筋肉内、あるいは皮下投与。大人：投与量は疼痛の程度と有効性の忍容性を基にすること。大人の通常の皮下あるいは筋肉内投与時の投与量は、10mg を 4 時間毎であるが、5mg から 20mg まで増減可能。大人の静脈内投与時の通常投与量は 2.5mg から 15mg を 4 時間毎であるが、投与量と投与間隔は、鎮痛が達成されるまで、患者の反応を基に調節する。</p> <p>硫酸モルヒネ注ミニジェット（IMS）：</p> <p>筋肉内または皮下投与の場合には、4 時間毎に 5-20mg を患者の反応と疼痛の原因に応じて投与する。疼痛の緩和と麻酔前の使用のためには、通常 10mg を 4 時間毎に状況に応じて使用する。通常 5mg から 15mg の範囲で用い、1 日量としては、12-120mg となる。</p> <p>静脈内投与 急性疼痛：</p> <p>2mg から 15mg をゆっくりと投与する。もしくはローディングドーズを前記のようにし、その後 2.5mg から 5mg/h を追加投与する。PCA（Patient Controlled Analgesia）を使用している場合には、5 分から 20 分の再投与不可時間を設定の上で 1mg から 2mg を投与する。通常の PCA 使用時の投与量上限は 4 時間あたり 30mg</p>
--	--	--	---

			<p>であるが、患者によってはより高い用量を必要とする。もしくは 1mg から 3mg といった低用量を総量として 2mg/kg から 3mg/kg に到達するまで 5 分おきに投薬することもできる。この方法は心筋梗塞患者に適した投与方法である。</p> <p>静脈内投与 慢性疼痛： ローディングドーズとして 15mg かそれ以上。 メンテナンスドーズとして 0.8mg/h から 80mg/h。ただし 150mg/h から 200mg/h が時として必要となる。同様な投与量が皮下投与の場合には必要。</p> <p>開胸手術時： 唯一の麻酔薬として、0.5mg/kg から 3mg/kg の高用量をゆっくりと持続静脈内投与する。</p> <p>&lt;独国&gt; Morphin Merck 10mg/20mg の投与は、強度の、またはきわめて強い疼痛を有する患者を対象に、それぞれの患者の反応性に合わせて行わなければならない。以下の成人及び小児に関する推奨 1 回投与量の範囲は参考値であり、個々の患者に合わせて調整する。</p> <p>筋肉内または皮下 成人：10-30mg 塩酸モルヒネ</p> <p>静脈内 特に迅速な効果発現が必要な場合にだけ行う。 成人：5-10mg 塩酸モルヒネをゆっくり注射する (1 分あたり 10mg、場合によっては等張塩化ナトリウム溶液で希釈する)</p> <p>硬膜外 成人：1-4mg 塩酸モルヒネ (10-15ml の等張塩化ナトリウム溶液で希釈する)</p> <p>髄腔内 成人：0.5-1.0mg 塩酸モルヒネ (1-4ml の等張塩化ナトリウム溶液または 5-10%デキストラン溶液で希釈する)</p> <p>&lt;仏国&gt;</p>
--	--	--	---

		<p>成人と 6 歳以上の小児に限る（錠剤の服用には口腔内の咽喉頭部のセルフコントロールが必要なことから）</p> <p>経口投与： 錠剤は噛みくだかずに全て飲みこむこと。徐放剤（LP）は、一日の総用量を 2 回に分け、大抵の場合、12 時間あけて等間隔で服用すること。徐放剤（LP）に頼る前に、モルヒネ速溶錠（LI）の剤形での治療開始が推奨される。</p> <p>初回用量 成人：一般に、開始時の 1 日量は 60mg/day 評価の頻度：効果が認められない場合は、その用量を継続してならない。従って、疼痛が調節できない限り、新しい治療開始へのアプローチ方法を検討すること。</p> <p>用量の調節： 疼痛が調節できない場合は、モルヒネ徐放錠の従来の 1 日量の 25-50%を増量してもよい。 用量の調節は、モルヒネ速溶錠を途中で投与すれば、より確実かつ迅速である。各中間投与はモルヒネ徐放錠の 1 日量の 10%に相当する。患者が規則的に 1 日 3-4 回以上の中間投与を使用する場合、この中間投与量は翌日のモルヒネの 1 日量に含めること。この用量調節の過程においては、望ましくない効果が調節できる限り、上限は無い。</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）</p> <p>[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 神経筋疾患の終末期緩和ケアに用いるため、疾病は重篤であり、生命に重大な影響がある疾患である。難病であり、病気の進行が不可逆性で、身体障害を伴うため日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p>	

		神経筋疾患の終末期の痛みや呼吸苦に対して明らかな効果を有し、欧米の標準的治療であり、先進国においてこのような緩和ケアががんと AIDS しか認められていないのは我が国のみである。神経筋疾患の終末期においてモルヒネを用いないで苦しみをとるとしたら酸素投与や鎮静をかけることになるが、モルヒネ以上に生命の危険に直結する治療となるため、モルヒネの使用はこれらの既存の治療法に比べ明らかに優れている。
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 checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国  [特記事項] <ul style="list-style-type: none"> <li>● 米国、英国、独国及び仏国の4か国で効能・効果として「神経筋疾患」のように特定の原疾患を規定した記載はないが「鎮痛」として承認されている(要望①)。</li> <li>● 「神経筋疾患における激しい咳そう発作における鎮咳(要望②)」については、米国、英国、独国及び仏国で承認されていない。</li> <li>● 「神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善(要望③)」については、米国、英国、独国及び仏国で承認されていない。</li> </ul>
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] 「神経筋疾患における激しい咳そう発作における鎮咳(要望②)」及び「神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善(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	判断基準における(1)ア、イ、ウ、及び(2)イ、ウに該当すると考えられ、患者のQOLが向上するなど、医療上の必要性は高い。しかし、以下に記載したように、現承認内容で使用可能な製剤がある
----	-----------------	--

	の該当性に関する企業側の意見	<p>ため、モルヒネ硫酸塩製剤については医療上の必要性は低いと考える。</p> <p>モルヒネ硫酸塩製剤は全て徐放性製剤であり、効能・効果は、“激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛”あるいは“中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛”として、承認されているので神経筋疾患での使用を可能とするためには、効能・効果の変更が必要である。しかし、今回の要望に対してはモルヒネ塩酸塩で非がんでの激しい疼痛や激しい咳嗽への効能を取得している製剤があり、本効能にも対応可能と考えるため、モルヒネ硫酸塩が本効能について開発する意義は小さいと考える。</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) モルヒネ硫酸塩製剤は全て徐放性製剤であり、効能・効果は、“激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛”あるいは“中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛”として、承認されているので神経筋疾患での使用を可能とするためには、効能・効果の変更が必要である。しかし、今回の要望に対してはモルヒネ塩酸塩で非がんでの激しい疼痛や激しい咳嗽への効能を取得している製剤があり、本効能にも対応可能と考えるため、モルヒネ硫酸塩が本効能について開発する意義は小さいと考える。
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	<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
-----	----------------------------	--

	<p>の評価 (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 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、モルヒネの経口徐放製剤の利便性については理解するが、(1)「神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静（要望①）」については、現行のモルヒネ製剤（モルヒネ塩酸塩水和物原末、モルヒネ塩酸塩錠、モルヒネ塩酸塩注射液）の承認効能・効果「激しい疼痛時における鎮痛・鎮静」の範囲内と考えられること、(2) 本邦では類薬のフェンタニル経皮吸収型製剤（3日毎に貼り替え）が「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」の効能・効果で承認されていること等を勘案すると、現時点では本邦における医療上の必要性は高いとまでは言えないと考える。</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
	日本神経学会 日本神経治療学会		326
2)	要望された 医薬品	一 般 名	モルヒネ塩酸塩水和物
		販 売 名	①モルヒネ塩酸塩水和物原末 (塩野義製薬、武田薬品、第一三共) ②モルヒネ塩酸塩錠 10mg (大日本住友製薬) ③モルヒネ塩酸塩注射液 10・50mg (塩野義製薬、武田薬品、第一三共、田辺三菱製薬) ④モルヒネ塩酸塩注射液 200mg (塩野義製薬、武田薬品、第一三共、田辺三菱製薬) ⑤アンペック注 10・50mg (大日本住友製薬) ⑥アンペック注 200mg (大日本住友製薬) ⑦オプソ内服液 5・10mg (大日本住友製薬) ⑧アンペック坐剤 10・20・30mg (大日本住友製薬) ⑨パシーフカプセル 30・60・120mg (武田薬品) ⑩プレペノン注 50mg シリンジ (テルモ) ⑪プレペノン注 100mg シリンジ (テルモ)
		会 社 名	塩野義製薬株式会社 大日本住友製薬株式会社 武田薬品工業株式会社 第一三共プロファーマ株式会社 田辺三菱製薬株式会社 テルモ株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	①神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静 ②神経筋疾患における激しい咳そう発作における鎮咳 ③神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善
		用 法 ・ 用 量	<米国> 硫酸モルヒネ経口溶液 (Roxane) :

		<p>4 時間毎に 10mg から 20mg を鎮痛に必要なだけ投与</p> <p>硫酸モルヒネ錠 (Roxane) : 4 時間毎に 15mg から 30mg を鎮痛に必要なだけ投与</p> <p>硫酸モルヒネ注 (Duramorph) 静脈内投与 : 開始用量は体重 70kg あたり 2mg から 10mg</p> <p>硬膜外投与 : 腰部への開始用量 5mg で 24 時間にわたる十分な鎮痛が得られうる。それでも 1 時間以内に十分な鎮痛が得られない場合、1mg から 2mg の追加用量を効果が十分に評価できる時間を置いて投与できる。ただし 24 時間で 10mg を超えない。</p> <p>髄膜内投与 : 0.2mg から 1mg の単回投与で、24 時間にわたる十分な鎮痛が得られうる。</p> <p>&lt;英国&gt; MXL カプセル : 経口。高度なコントロールされない疼痛を有するオピオイドを投与されていない患者では、可能であれば、MXL カプセルへの変換の前に必要投与量を即放性のモルヒネの使用を通じて計算すること。疼痛のある患者で既に弱いオピオイドを使用している者は体重が 70kg を超えていれば 60mg/day を、70kg 未満であれば 30mg/day を開始用量とすること。</p> <p>硫酸モルヒネ注 (UCB) : 静脈内、筋肉内、あるいは皮下投与。大人 : 投与量は疼痛の程度と有効性の忍容性を基にすること。大人の通常の皮下あるいは筋肉内投与時の投与量は、10mg を 4 時間毎であるが、5mg から 20mg まで増減可能。大人の静脈内投与時の通常投与量は 2.5mg から 15mg を 4 時間毎であるが、投与量と投与間隔は、鎮痛が達成されるまで、患者の反応を基に調節する。</p> <p>硫酸モルヒネ注ミニジェット (IMS) : 筋肉内または皮下投与の場合には、4 時間毎に</p>
--	--	--

		<p>5-20mg を患者の反応と疼痛の原因に応じて投与する。疼痛の緩和と麻酔前の使用のためには、通常 10mg を 4 時間毎に状況に応じて使用する。通常 5mg から 15mg の範囲で用い、1 日量としては、12-120mg となる。</p> <p>静脈内投与 急性疼痛：</p> <p>2mg から 15mg をゆっくりと投与する。もしくはローディングドーズを前記のようにし、その後 2.5mg から 5mg/h を追加投与する。PCA (Patient Controlled Analgesia) を使用している場合には、5 分から 20 分の再投与不可時間を設定の上で 1mg から 2mg を投与する。通常の PCA 使用時の投与量上限は 4 時間あたり 30mg であるが、患者によってはより高い用量を必要とする。もしくは 1mg から 3mg といった低用量を総量として 2mg/kg から 3mg/kg に到達するまで 5 分おきに投薬することもできる。この方法は心筋梗塞患者に適した投与方法である。</p> <p>静脈内投与 慢性疼痛：</p> <p>ローディングドーズとして 15mg かそれ以上。 メンテナンスドーズとして 0.8mg/h から 80mg/h。ただし 150mg/h から 200mg/h が時として必要となる。同様な投与量が皮下投与の場合には必要。</p> <p>開胸手術時：</p> <p>唯一の麻酔薬として、0.5mg/kg から 3mg/kg の高用量をゆっくりと持続静脈内投与する。</p> <p>&lt; 独国 &gt;</p> <p>Morphin Merck 10mg/20mg の投与は、強度の、またはきわめて強い疼痛を有する患者を対象に、それぞれの患者の反応性に合わせて行わなければならない。以下の成人及び小児に関する推奨 1 回投与量の範囲は参考値であり、個々の患者に合わせて調整する。</p> <p>筋肉内または皮下 成人：10-30mg 塩酸モルヒネ 静脈内 特に迅速な効果発現が必要な場合にだけ行う。</p>
--	--	---

			<p>成人：5-10mg 塩酸モルヒネをゆっくり注射する (1分あたり10mg、場合によっては等張塩化ナトリウム溶液で希釈する)</p> <p>硬膜外 成人：1-4mg 塩酸モルヒネ (10-15ml の等張塩化ナトリウム溶液で希釈する)</p> <p>髄腔内 成人：0.5-1.0mg 塩酸モルヒネ (1-4ml の等張塩化ナトリウム溶液または5-10%デキストラン溶液で希釈する)</p> <p>&lt;仏国&gt; 成人と6歳以上の小児に限る(錠剤の服用には口腔内の咽喉頭部のセルフコントロールが必要なことから)</p> <p>経口投与： 錠剤は嘔みくたかずに全て飲みこむこと。徐放剤(LP)は、一日の総用量を2回に分け、大抵の場合、12時間あけて等間隔で服用すること。徐放剤(LP)に頼る前に、モルヒネ速溶錠(LI)の剤形での治療開始が推奨される。</p> <p>初回用量 成人： 一般に、開始時の1日量は60mg/day 評価の頻度：効果が認められない場合は、その用量を継続してはならない。従って、疼痛が調節できない限り、新しい治療開始へのアプローチ方法を検討すること。</p> <p>用量の調節： 疼痛が調節できない場合は、モルヒネ徐放錠の従来の1日量の25-50%を増量してもよい。 用量の調節は、モルヒネ速溶錠を途中で投与すれば、より確実かつ迅速である。各中間投与はモルヒネ徐放錠の1日量の10%に相当する。患者が規則的に1日3-4回以上の中間投与を使用する場合、この中間投与量は翌日のモルヒネの1日量に含めること。この用量調節の過程においては、望ましくない効果が調節できる限り、上限は無い。</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	1. 適応疾病の重篤性 神経筋疾患の終末期緩和ケアに用いるため、疾病は重篤であり、生命に重大な影響がある疾患である。難病であり、病気の進行が不可逆性で、身体障害を伴うため日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。  2. 医療上の有用性 神経筋疾患の終末期の痛みや呼吸苦に対して明らかな効果を有し、欧米の標準的治療であり、先進国においてこのような緩和ケアががんと AIDS しか認められていないのは我が国のみである。神経筋疾患の終末期においてモルヒネを用いないで苦しみをとるとしたら酸素投与や鎮静をかけることになるが、モルヒネ以上に生命の危険に直結する治療となるため、モルヒネの使用はこれらの既存の治療法に比べ明らかに優れている。	
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 checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国  [特記事項] <ul style="list-style-type: none"> <li>● 米国、英国、独国及び仏国の4か国で効能・効果として「神経筋疾患」のように特定の原疾患を規定した記載はないが「鎮痛」として承認されている(要望①)。</li> <li>● 「神経筋疾患における激しい咳そう発作における鎮咳(要望②)」については、米国、英国、独国及び仏国で承認されていない。</li> <li>● 「神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善(要望③)」については、米国、英国、独国及び仏国で承認されていない。</li> </ul>
----	--------------------------	---

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]</p> <p>「神経筋疾患における激しい咳そう発作における鎮咳(要望②)」及び「神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善(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>判断基準における(1)ア、イ及び(2)イ、ウに該当すると考えられ、患者のQOLが向上するなど、医療上の必要性は高い。</p> <p>ただし、以下に記載したように既に現承認内容にて使用可能な製剤(①～⑥)があるため、それ以外の製剤(⑦～⑪)については医療上の必要性は低いと考える。</p> <p>モルヒネ塩酸塩水和物原末、モルヒネ塩酸塩錠及びモルヒネ塩酸塩注射液の効能・効果は以下のとおりであり、欧米4か国と同様に原疾患を限定しない適応として承認されている。</p> <p>モルヒネ塩酸塩水和物原末(①)、モルヒネ塩酸塩錠10mg(②)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・激しい疼痛時における鎮痛・鎮静</li> <li>・激しい咳嗽発作における鎮咳</li> <li>・激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制</li> </ul> <p>モルヒネ塩酸塩注射液注射液10mg、50mg(③、⑤)</p> <p>[皮下及び静脈内投与の場合]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・激しい疼痛時における鎮痛・鎮静</li> <li>・激しい咳嗽発作における鎮咳</li> <li>・激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制</li> <li>・麻酔前投薬、麻酔の補助</li> <li>・中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛</li> </ul> <p>[硬膜外及びくも膜下投与の場合]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・激しい疼痛時における鎮痛</li> <li>・中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛</li> </ul> <p>モルヒネ塩酸塩注射液注射液200mg(④、⑥)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・激しい疼痛時における鎮痛・鎮静</li> <li>・激しい咳嗽発作における鎮咳</li> </ul>
----	--------------------------------------	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>・激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制</li> <li>・麻酔前投薬、麻酔の補助</li> <li>・中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛</li> </ul> <p>以上のように、モルヒネ塩酸塩水和物原末、錠及び注射液の国内での効能・効果は、欧米4か国と比較すると、用法・用量を含めて、緩和ケアを必要とする個々の患者さんの症状に合わせた使用ができるように合理的な設定となっている。</p> <p>本薬は、比較的最近まで終末期の癌を中心に使用されてきたが、現在では、心身の苦痛を伴う疾患に対して、終末期に限定することなく、原因の治療が困難である場合も多い慢性疾患に対しても緩和ケアとして使用されている。</p> <p>上記①～⑥の製剤については、「神経筋疾患」を規定した効能を追加せずに現在の効能・効果で、少なくとも要望された効能①、②への使用が可能と考える。</p> <p>なお、モルヒネ製剤については、内服液（⑦）、坐剤（⑧）、徐放カプセル（⑨）を含め、様々な剤形がある一方、その適応についても、例えば各種癌における鎮痛のみ（⑦～⑪）の薬剤もあるが、上記①～⑥の製剤が要望された効能に対して使用できることから、これら⑦～⑪の製剤については本効能に対して開発する意義が小さいと判断する。</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) 上記①～⑥の製剤については、「神経筋疾患」を規定した効能を追加せずに現在の効能・効果で、少なくとも要望された効能①、②への使用が可能と考える。 なお、モルヒネ製剤については、内服液（⑦）、坐剤（⑧）、徐放カプセル（⑨）を含め、様々な剤形がある一方、その適応についても、例えば各種癌における鎮痛のみ（⑦～⑪）の薬剤もあるが、上記①～⑥の製剤が要望された効能に対して使用できることから、これら⑦～⑪の製剤については本効能に対して開発する意義

		が小さいと判断する。
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>&lt;神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静（要望①）について&gt;</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、「神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静（要望①）」は、モルヒネ塩酸塩水和物原末、モルヒネ塩酸塩錠、モルヒネ塩酸塩注射液の現行の承認効能・効果「激しい疼痛時における鎮痛・鎮静」の範囲内と考える。</p>
13)	備 考	