

「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		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		との関係
本邦における未承認薬			
ラコサミド（要望番号；II-254.1）……………	1	アリピプラゾール（要望番号；II-25.3）……………	11 ○
ラコサミド（要望番号；II-254.2）……………	3	プレドニゾロン（要望番号；II-195.1）……………	12 ○
レチガビン（要望番号；II-274.1）……………	5	プレドニゾロン（要望番号；II-195.2）……………	13 ○
レチガビン（要望番号；II-274.2）……………	7	プレドニゾロン（要望番号；II-195.3）……………	14 ○
		レミフェンタニル（要望番号；II-283）……………	15 ○
本邦における適応外薬			
アリピプラゾール（要望番号；II-25.1）……………	9 ○		
アリピプラゾール（要望番号；II-25.2）……………	10 ○		

要望番号	II-254.1	要望者名	日本てんかん学会
要望された医薬品	一般名	ラコサミド lacosamide	
	会社名	ユーシービージャパン株式会社	
要望内容	効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法	
	用法・用量	通常、成人には Lacosamide として 1 日 100mg を 1 日 2 回に分けて経口により開始する。維持量として 1 日 200mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。 なお、症状により 1 日 400mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて、1 日用量として 100mg 以下ずつ行うこと。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項] 部分発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項] ラコサミドは、米国、英国、独国、仏国、加国、豪州において承認されており、既存の抗てんかん薬（ラモトリギン、レベチラセタム、トピラマート等）で十分な効果が認められない患者にも有用性が期待できること（備考欄参照）から、「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考	<p><以下、企業見解書より抜粋></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 部分発作を有する成人患者を対象とした二重盲験試験（3 試験 SP667¹⁾, SP754²⁾, SP755³⁾）が欧米で実施され、これらの 3 試験（SP667, SP754 及び SP755 試験）を用いた併合解析として、併用している抗てんかん薬ごとにグループ分けした被験者における発作回数の減少効果を比較検討したところ、観察期間から維持期間までの 28 日あたりの部分発作回数減少率（中央値）を用いて、「プラセボ + 併用抗てんかん薬（Lamotrigine, Levetiracetam, Topiramate 等）」群と「Lacosamide 400mg/日 + 併用抗てんかん薬」群を比較したところ、併用抗てんかん薬群において発作回数減少率が高くなる傾向が認められた。 		

んかん薬 (Lamotrigine, Levetiracetam, Topiramate 等) 群とを比較した結果、併用抗てんかん薬の種類に関わらず、Lacosamide 投与群ではプラセボ投与群よりそれぞれの薬剤グループで同程度の発作回数減少効果を示した⁴⁾。

1) *Epilepsia*. 2007;48(7):1308-17.

2) *Epilepsia*. 2010;51(6):958-67.

3) *Epilepsia*.2009;50(3):443-53.

4) Presentation supported by UCB, Inc. Presented at the 61st American Academy of Neurology Annual Meeting April 25-May 2, 2009 I
Seattle, WA.

要望番号	II-254.2	要望者名	日本小児神経学会
要望された医薬品	一般名	ラコサミド lacosamide	
	会社名	ユーシービージャパン株式会社	
要望内容	効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法	
	用法・用量	通常、成人には Lacosamide として 1 日 100mg を 1 日 2 回に分けて経口により開始する。維持量として 1 日 200mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。 なお、症状により 1 日 400mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて、1 日用量として 100mg 以下ずつ行うこと。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項] 部分発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項] ラコサミドは、米国、英国、独国、仏国、加国、豪州において承認されており、既存の抗てんかん薬（ラモトリギン、レベチラセタム、トピラマート等）で十分な効果が認められない患者にも有用性が期待できること（備考欄参照）から、「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考	<p><以下、企業見解書より抜粋></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 部分発作を有する成人患者を対象とした二重盲験試験（3 試験 SP667¹⁾, SP754²⁾, SP755³⁾）が欧米で実施され、これらの 3 試験（SP667, SP754 及び SP755 試験）を用いた併合解析として、併用している抗てんかん薬ごとにグループ分けした被験者における発作回数の減少効果を比較検討したところ、観察期間から維持期間までの 28 日あたりの部分発作回数減少率（中央値）を用いて、「プラセボ + 併用抗てんかん薬（Lamotrigine, Levetiracetam, Topiramate 等）」群と「Lacosamide 400mg/日 + 併用抗てんかん薬」群を比較したところ、併用抗てんかん薬群の方が減少率が高かった。 		

んかん薬 (Lamotrigine, Levetiracetam, Topiramate 等)」群とを比較した結果、併用抗てんかん薬の種類に関わらず、Lacosamide 投与群ではプラセボ投与群よりそれぞれの薬剤グループで同程度の発作回数減少効果を示した⁴⁾。

1) *Epilepsia*. 2007;48(7):1308-17.

2) *Epilepsia*. 2010;51(6):958-67.

3) *Epilepsia*.2009;50(3):443-53.

4) Presentation supported by UCB, Inc. Presented at the 61st American Academy of Neurology Annual Meeting April 25-May 2, 2009 I
Seattle, WA.

要望番号	II-274.1	要望者名	日本てんかん学会
要望された医薬品	一般名	レチガビン retigabine (INN) , ezogabine (US)	
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望内容	効能・効果	(成人) 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法	
	用法・用量	通常、成人には Retigabine として 1 日 300mg（1 回量 100mg を 1 日 3 回）で開始する。以後、1 週間ごとに 1 日 150mg ずつ漸増し、維持量として 1 日量 600～1200mg を経口投与する。 なお、1 日最高投与量は 1200mg までとする。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項] 部分発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項] レチガビンは、米国、英国、独国、仏国において承認されており、既存の抗てんかん薬（ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム等）で十分な効果が認められない患者にも有用性が期待できること（備考欄参照）から、「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考	<p><以下、企業見解書より抜粋></p> <ul style="list-style-type: none"> ● retigabine の部分発作（二次性全般化発作を含む）を対象として海外で実施された 3 つの多施設プラセボ対照二重盲検比較試験の結果が報告^{1,2,3)}されている。これらの臨床試験では本邦でも既承認である新規抗てんかん薬のガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムを含めた抗てんかん薬の使用で十分な治療効果を得ることが難しい部分てんかん患者を対象として実施しており、retigabine はプラセボに対して統計学的に有意に高い発作改善率を示した。 		

- | | |
|--|--|
| | <ol style="list-style-type: none">1) <i>Neurology</i> 2007;68:1197–1204.2) <i>Neurology</i> 2010;75:1817–24.3) <i>Neurology</i> 2011;76:1555-63. |
|--|--|

要望番号	II-274.2	要望者名	日本小児神経学会
要望された医薬品	一般名	レチガビン retigabine (INN) , ezogabine (US)	
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望内容	効能・効果	(成人) 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法	
	用法・用量	通常、成人には Retigabine として 1 日 300mg（1 回量 100mg を 1 日 3 回）で開始する。以後、1 週間ごとに 1 日 150mg ずつ漸増し、維持量として 1 日量 600～1200mg を経口投与する。 なお、1 日最高投与量は 1200mg までとする。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項] 部分発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項] レチガビンは、米国、英国、独国、仏国において承認されており、既存の抗てんかん薬（ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム等）で十分な効果が認められない患者にも有用性が期待できること（備考欄参照）から、「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考	<p><以下、企業見解書より抜粋></p> <ul style="list-style-type: none"> ● retigabine の部分発作（二次性全般化発作を含む）を対象として海外で実施された 3 つの多施設プラセボ対照二重盲検比較試験の結果が報告^{1,2,3)}されている。これらの臨床試験では本邦でも既承認である新規抗てんかん薬のガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムを含めた抗てんかん薬の使用で十分な治療効果を得ることが難しい部分てんかん患者を対象として実施しており、retigabine はプラセボに対して統計学的に有意に高い発作改善率を示した。 		

- | | |
|--|--|
| | <ol style="list-style-type: none">1) <i>Neurology</i> 2007;68:1197–1204.2) <i>Neurology</i> 2010;75:1817–24.3) <i>Neurology</i> 2011;76:1555-63. |
|--|--|

要望番号	II-25.1	要望者名	日本小児心身医学会
要望された医薬品	一般名	アリピプラゾール	
	会社名	大塚製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	小児（6-17歳）の自閉性障害による興奮性（他者への攻撃性、故意の自傷行為、かんしゃく発作、気分の易変性などの症状）	
	用法・用量	通常、小児（6-17歳）にはアリピプラゾールとして1日2mgを開始用量、5mg/日に増量し、必要に応じて10mgあるいは15mgに増量し、1日1回投与する。1回5mg/日以下の用量調節は1週間以上の間隔をあけてゆっくりと行う。5-10mg/日を推奨用量とし、患者の治療効果と忍容性に応じて用量を調整する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>自閉症障害による興奮性は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>アリピプラゾールは、米国で「自閉症障害による興奮性」の効能・効果で承認されていること、米国小児科学会（American Academy of Pediatrics）に記載があること等から、欧米等において標準的療法に位置付けられており、また、本邦では小児の自閉症障害に使用可能な薬剤がピモジドのみであり、国内におけるアリピプラゾールの有用性が期待できると考えられるため、「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考			

要望番号	II-25.2	要望者名	日本小児精神神経学会
要望された医薬品	一般名	アリピプラゾール	
	会社名	大塚製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	小児（6-17歳）の自閉性障害による興奮性（他者への攻撃性、故意の自傷行為、かんしゃく発作、気分の易変性などの症状）	
	用法・用量	通常小児（6-17歳）にはアリピプラゾールとして2mg/日を開始用量、5mg/日に増量し必要に応じて10～15mg/日に増量し、1日1回投与とする。用量調節は1回5mg/日以下、1週間以上の間隔をあけてゆっくりと行う。5-10mg/日を推奨用量とし、患者の治療効果と忍容性に応じて用量を調整する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>自閉症障害による興奮性は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>アリピプラゾールは、米国で「自閉症障害による興奮性」の効能・効果で承認されていること、米国小児科学会（American Academy of Pediatrics）に記載があること等から、欧米等において標準的療法に位置付けられており、また、本邦では小児の自閉症障害に使用可能な薬剤がピモジドのみであり、国内におけるアリピプラゾールの有用性が期待できると考えられるため、「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考			

要望番号	II-25.3	要望者名	日本小児神経学会
要望された医薬品	一般名	アリピプラゾール	
	会社名	大塚製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	小児（6-17歳）の自閉性障害による興奮性（他者への攻撃性、故意の自傷行為、かんしゃく発作、気分の易変性などの症状）	
	用法・用量	通常、小児（6-17歳）にはアリピプラゾールとして1日2mgを開始用量、5mg/日に増量し、必要に応じて10mgあるいは15mgに増量し、1日1回投与する。1回5mg/日以下の用量調節は1週間以上の間隔をあけてゆっくりと行う。5-10mg/日を推奨用量とし、患者の治療効果と忍容性に応じて用量を調整する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>自閉症障害による興奮性は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>アリピプラゾールは、米国で「自閉症障害による興奮性」の効能・効果で承認されていること、米国小児科学会（American Academy of Pediatrics）に記載があること等から、欧米等において標準的療法に位置付けられており、また、本邦では小児の自閉症障害に使用可能な薬剤がピモジドのみであり、国内におけるアリピプラゾールの有用性が期待できると考えられるため、「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考			

要望番号	II-195.1	要望者名	精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの治験拠点整備、包括的診療ガイドラインの研究」班
要望された医薬品	一般名	プレドニゾロン	
	会社名	塩野義製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	筋疾患：デュシェンヌ型筋ジストロフィー	
	用法・用量	通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [イ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、遺伝性の筋疾患であるため、病気の進行が不可逆的であり、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「イ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>本要望は欧米等6か国では承認されていないものの、米国神経学会（American Academy of Neurology）ガイドラインに記載されており、また、現在国際共同治験として開始されているある核酸医薬品の治験（http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01254019?term=GSK+DMD&rank=2）においても、治験に参加するには少なくとも6か月以上のステロイド治療を行うことが条件（備考欄参照）とされていることから、欧米等において標準的療法に位置付けられており、国内における有用性が期待できると考えられるため、「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考	<p><要望書より抜粋></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 要望医薬品のデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する効果は国外に於いて複数の無作為化二重盲検比較臨床試験が行われた結果、その有効性が証明されている。そのため、現在国際共同治験として開始されているある核酸医薬品の治験においても、治験に参加するには少なくとも6ヶ月以上のステロイド治療を行うことが条件となっている（http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01254019?term=GSK+DMD&rank=2）。 		

要望番号	II-195.2	要望者名	日本小児神経学会
要望された医薬品	一般名	プレドニゾロン	
	会社名	塩野義製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	筋疾患：デュシェンヌ型筋ジストロフィー	
	用法・用量	通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [イ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、遺伝性の筋疾患であるため、病気の進行が不可逆的であり、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「イ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>本要望は欧米等6か国では承認されていないものの、米国神経学会（American Academy of Neurology）ガイドラインに記載されており、また、現在国際共同治験として開始されているある核酸医薬品の治験（http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01254019?term=GSK+DMD&rank=2）においても、治験に参加するには少なくとも6か月以上のステロイド治療を行うことが条件（備考欄参照）とされていることから、欧米等において標準的療法に位置付けられており、国内における有用性が期待できると考えられるため、「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考	<p><要望書より抜粋></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 要望医薬品のデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する効果は国外に於いて複数の無作為化二重盲検比較臨床試験が行われた結果、その有効性が証明されている。そのため、現在国際共同治験として開始されているある核酸医薬品の治験においても、治験に参加するには少なくとも6ヶ月以上のステロイド治療を行うことが条件となっている（http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01254019?term=GSK+DMD&rank=2）。 		

要望番号	II-195.3	要望者名	日本神経学会
要望された医薬品	一般名	プレドニゾロン	
	会社名	塩野義製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	筋疾患：デュシェンヌ型筋ジストロフィー	
	用法・用量	通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [イ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、遺伝性の筋疾患であるため、病気の進行が不可逆的であり、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「イ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>本要望は欧米等6か国では承認されていないものの、米国神経学会（American Academy of Neurology）ガイドラインに記載されており、また、現在国際共同治験として開始されているある核酸医薬品の治験（http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01254019?term=GSK+DMD&rank=2）においても、治験に参加するには少なくとも6か月以上のステロイド治療を行うことが条件（備考欄参照）とされていることから、欧米等において標準的療法に位置付けられており、国内における有用性が期待できると考えられるため、「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考	<p><要望書より抜粋></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 要望医薬品のデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する効果は国外に於いて複数の無作為化二重盲検比較臨床試験が行われた結果、その有効性が証明されている。そのため、現在国際共同治験として開始されているある核酸医薬品の治験においても、治験に参加するには少なくとも6ヶ月以上のステロイド治療を行うことが条件となっている（http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01254019?term=GSK+DMD&rank=2）。 		

要望番号	II-283	要望者名	公益社団法人 日本麻酔科学会
要望された医薬品	一般名	レミフェンタニル塩酸塩	
	会社名	ヤンセン ファーマ株式会社	
要望内容	効能・効果	全身麻酔の維持における鎮痛（小児）	
	用法・用量	小児（1歳以上）では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。 麻酔維持において、通常、小児にはレミフェンタニルとして 0.1-0.5 μ g/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、投与速度については、患者の全身状態を観察しながら、2～5分間隔で 25～100%の範囲で加速又は 25～50%の範囲で減速できるが、最大でも 1.3 μ g/kg/分を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして 1.0 μ g/kg を 2～5分間隔で追加単回静脈内投与することができる。なお、本剤は麻酔維持から投与を開始すること。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>全身麻酔下の患者は、生命に影響がある状況が想定されることから、「ア」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>レミフェンタニルの「全身麻酔の維持における鎮痛」の小児用量については、米国、英国、独国、仏国、豪州において承認されており、レミフェンタニルの「全身麻酔の維持における鎮痛」は本邦で成人に対する用法・用量が設定されているものの、小児用量が設定されておらず、また、他の麻酔性鎮痛剤と比較して超短時間作用性の薬剤であることも勘案し、「ウ」に該当すると考える。</p>		
備考			

要望番号	II-8	要望者名	個人 全国多発性硬化症友の会
要望された医薬品	一般名	4 アミノピリジン	
	会社名	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社	
要望内容	効能・効果	多発性硬化症患者における歩行機能の症状改善	
	用法・用量	通常、成人に対し、本剤 10 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回を経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項] 歩行障害は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項] 精神・神経 WG は、日本神経免疫学会の見解書に記載されているように、本剤は多発性硬化症自体を抑える薬剤ではないこと等から（備考欄参照）、他の本邦で開発中の多発性硬化症治療薬に比較して、現時点では本邦での開発の優先順位が高いとまでは言えないと考える。多発性硬化症の患者数は本邦で多くはないため、開発が競合することで、両薬剤ともに開発期間が長引くことも想定されるため、現在、臨床試験を実施中の薬剤を優先すべきと考える。</p>		
備考	<ul style="list-style-type: none"> ● 日本神経免疫学会より提出された見解書の「臨床的位置付けについて」項に、「病勢を抑制する薬剤ではなく、脱髄に伴う臨床症状（特に歩行障害）の改善をもたらし、ADL（日常生活動作）を改善する対症療法である」と記載されている。 ● 日本神経免疫学会より提出された見解書では、「次年度以降の臨床治験を目指しているが、日本における MS（多発性硬化症）症例が少ないこと、他に病勢自体を抑制する薬剤の日本への導入の可能性があること、などから、現在の状況では日本での臨床治験に入る順番は 3,4 番目」、「次年度（の治験の）施行は困難な状況」と記載されている。 		

要望番号	II-191	要望者名	日本精神神経学会
要望された医薬品	一般名	フルオキセチン	
	会社名	日本イーライリリー株式会社	
要望内容	効能・効果	小児期のうつ病・うつ状態	
	用法・用量	小児には fluoxetine として1日1回 10-20mg を経口投与する。なお年齢・症状により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行い、1日最高用量は 40 mg を超えないこととする。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>うつ病・うつ状態は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>本邦で本剤の成人を対象とした臨床試験が実施されたが、承認申請に足るデータが得られず、承認申請には至らなかったという開発経緯がある。現時点では、本剤が日本人において有用であるか不明であることから、企業側にて現在開発再開を検討している「成人期におけるうつ病・うつ状態」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>		
備考			

要望番号	II-12	要望者名	日本神経学会
要望された医薬品	一般名	アザチオプリン	
	会社名	田辺三菱製薬株式会社 グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望内容	効能・効果	多発性硬化症の再発抑制	
	用法・用量	50mg/日の内服から開始し、副作用の有無を見ながら、2-4週ごとに0.5mg/kg/日ずつ2.0-3.0mg/kg/日まで漸増する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [イ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>多発性硬化症は、病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「イ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>① アザチオプリンの多発性硬化症における使用については、独国以外は承認されていないこと、</p> <p>② 要望効能・効果は「多発性硬化症の再発抑制」となっているが、本邦の多発性硬化症治療ガイドライン 2010 に、「MS（多発性硬化症）治療目的が、再発を予防することより障害度の増悪を防ぐことが重要であることは明らかである」と記載されていること、</p> <p>③ 米国神経学会の Clinical Practice ガイドライン (<i>Neurology</i>, 2002; 58; 169) において、アザチオプリンの多発性硬化症の再発抑制については「Type C recommendation（備考欄参照）」、アザチオプリンの障害度の増悪抑制効果は「Type U recommendation（備考欄参照）」と記載されていること、</p> <p>④ また、本邦の多発性硬化症治療ガイドライン 2010 に、アザチオプリンは、「再発頻度を低下させるものの、MS の障害度増悪を抑制する効果はわずかであり、副作用の頻度が高いことを考慮すると、その臨床的有用性は慎重に判断すべき」と記載されていること、</p> <p>以上より、アザチオプリンの「多発性硬化症の再発抑制」については、欧米等で標準的療法に位置付けられているとは言えず、国内における有用性が期待できるとまでは判断できないものとする。</p>		

備 考	注) 米国神経学会の Clinical Practice ガイドラインの Rating of evidence classification (<i>Neurology</i> , 2002; 58; 169) Type C recommendation : Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population. Type U recommendation : Data inadequate or conflicting. Given current knowledge, treatment is unproven.
--------	---

要望番号	II-131.1	要望者名	日本ペインクリニック学会
要望された医薬品	一般名	デュロキセチン	
	会社名	塩野義製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	神経障害性疼痛	
	用法・用量	1日 20mg 1回投与から開始し、1日 120mg（1回あるいは2回投与）まで漸増する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>痛みは、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>① 米国、英国、独国、仏国、加国、豪州のいずれにおいても、糖尿病性神経因性疼痛以外の神経障害性疼痛について承認されていないこと、</p> <p>② 英国ガイドライン（NICE clinical guidance）及び欧州神経学会連合（EFNS）ガイドラインにおいては、デュロキセチンは糖尿病性神経因性疼痛に記載が限定されていること、</p> <p>③ 米国ガイドライン（<i>Mayo Clin Proc</i>, 85: S3-S14, 2010）、国際疼痛学会治療指針（<i>Pain</i> 132:237-251, 2007）及び加国ガイドライン（<i>Pain Res Manage</i>. 12: 13-21, 2007）では神経障害性疼痛と記載があるものの、これらのガイドラインの根拠文献はいずれも糖尿病性神経因性疼痛の臨床試験報告となっており、米国ガイドライン（<i>Mayo Clin Proc</i>, 85: S3-S14, 2010）に、「Duloxetine has shown consistent efficacy in painful DPN（diabetic peripheral neuropathy: 糖尿病性神経因性疼痛）, with effectiveness sustained for 1 year in an open-label trial. Unfortunately, duloxetine has not been studied in other types of NP（neuropathic pain: 神経障害性疼痛）, and so its efficacy in such conditions is unknown.」と記載されていること、</p> <p>以上より、糖尿病性神経因性疼痛以外の神経障害性疼痛については、現時点ではデュロキセチンの有用性が期待できるエビデンスが報告されていないものとする。</p>		

	なお、本邦において、デュロキセチンは「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」の効能・効果で承認されており、海外でエビデンスをもとに広く使用されている範囲については、国内でも既に使用可能な状況にある。
備 考	

要望番号	II-131.2	要望者名	厚生労働省がん性疼痛 H21-3 次がん-一般-011 研究班
要望された医薬品	一般名	デュロキセチン	
	会社名	塩野義製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	神経障害性疼痛	
	用法・用量	1日 20mg 1回投与から開始し、1日 120mg（1回あるいは2回投与）まで漸増する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>痛みは、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>① 米国、英国、独国、仏国、加国、豪州のいずれにおいても、糖尿病性神経因性疼痛以外の神経障害性疼痛について承認されていないこと、</p> <p>② 英国ガイドライン（NICE clinical guidance）及び欧州神経学会連合（EFNS）ガイドラインにおいては、デュロキセチンは糖尿病性神経因性疼痛に記載が限定されていること、</p> <p>③ 米国ガイドライン（<i>Mayo Clin Proc</i>, 85: S3-S14, 2010）、国際疼痛学会治療指針（<i>Pain</i> 132:237-251, 2007）及び加国ガイドライン（<i>Pain Res Manage</i>. 12: 13-21, 2007）では神経障害性疼痛と記載があるものの、これらのガイドラインの根拠文献はいずれも糖尿病性神経因性疼痛の臨床試験報告となっており、米国ガイドライン（<i>Mayo Clin Proc</i>, 85: S3-S14, 2010）に、「Duloxetine has shown consistent efficacy in painful DPN（diabetic peripheral neuropathy: 糖尿病性神経因性疼痛）, with effectiveness sustained for 1 year in an open-label trial. Unfortunately, duloxetine has not been studied in other types of NP（neuropathic pain: 神経障害性疼痛）, and so its efficacy in such conditions is unknown.」と記載されていること、</p> <p>以上より、糖尿病性神経因性疼痛以外の神経障害性疼痛については、現時点ではデュロキセチンの有用性が期待できるエビデンスが報告されていないものとする。</p>		

	なお、本邦において、デュロキセチンは「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」の効能・効果で承認されており、海外でエビデンスをもとに広く使用されている範囲については、国内でも既に使用可能な状況にある。
備 考	

要望番号	II-135.1	要望者名	日本てんかん学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	小児における部分発作に対する単剤療法	
	用法・用量	1回量 50mg を1日1回又は1日2回の経口投与で開始したのち漸増を行い、維持量として1日量 400mg を2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>部分発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>トピラマートの「小児における部分発作に対する単剤療法」の開発を行うためには、「小児における部分発作の併用療法」の臨床試験成績を参考にする必要がある。トピラマートの日本人「小児における部分発作の併用療法」の臨床試験は現在実施中であり、「小児における部分発作に対する併用療法」に対する有効性・安全性が確認され、その用法・用量が設定された後に、「小児における部分発作に対する単剤療法」の開発を検討することが適切と考える。</p>		
備考			

要望番号	II-135.2	要望者名	日本小児神経学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	小児における部分発作に対する単剤療法	
	用法・用量	1回量 50mg を 1日 1回又は 1日 2回の経口投与で開始したのち漸増を行い、維持量として 1日量 400mg を 2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>部分発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>トピラマートの「小児における部分発作に対する単剤療法」の開発を行うためには、「小児における部分発作の併用療法」の臨床試験成績を参考にすることが必要である。トピラマートの日本人「小児における部分発作の併用療法」の臨床試験は現在実施中であり、「小児における部分発作に対する併用療法」に対する有効性・安全性が確認され、その用法・用量が設定された後に、「小児における部分発作に対する単剤療法」の開発を検討することが適切と考える。</p>		
備考			

要望番号	II-136.1	要望者名	日本てんかん学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	成人における部分発作に対する単剤療法	
	用法・用量	1回量 50mg を1日1回又は1日2回の経口投与で開始したのち漸増を行い、維持量として1日量 400mg を2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>部分発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>「成人における部分発作に対する単剤療法」については、ラモトリギンに対して既に開発要請が行われ、開発が進められているところである (http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html)。部分発作の単剤療法における臨床試験の対象患者数は限定されていることから、開発が競合することで、両薬剤ともに開発期間が長引くことも想定されるため、現在、臨床試験を実施中の薬剤を優先すべきと考える。</p> <p>また、部分発作の単剤療法における臨床試験の対象患者数は限定されていることから、現在、企業側は、部分発作患者の単剤療法のトピラマートの臨床試験の試験対象を「成人患者及び小児患者」とし、1試験で実施することを考えている(備考欄参照)。</p> <p>トピラマートの「部分発作に対する単剤療法」の臨床試験に組み入れられる小児患者に対する投与量を設定するためには、「小児における部分発作の併用療法」の臨床試験成績を参考にする必要がある。トピラマートの「小児における部分発作に対する単剤療法」については、日本人の「小児における部分発作の併用療法」の臨床試験が実施中であり、「小児における部分発作に対する併用療法」に対する有効性・安全性が確認され、その用法・用量が設定された後に、小児と合わせて開発を検討することが適切と考える。</p>		

備 考	<p><企業見解書より抜粋></p> <ul style="list-style-type: none">● 要望用法・用量について 日本てんかん学会ならびに日本小児神経学会からの要望書では、米国で承認されている用法・用量に基づき、初回用量として50mg/日、維持用量として400mg/日が記載されている。一方、英・独・仏・加・豪における成人の推奨用量は100～200mg/日の間で設定されており、400mg/日よりも低用量で有効性を示す可能性がある。以上のことから、海外承認状況及び海外臨床試験成績に加え、今後実施予定の国内臨床試験成績を踏まえて、適切な維持用量を設定したいと考えている。● 実施すべき試験について 今回は小児における部分発作に対する単剤療法の要望書（要望書番号 135.1 及び 135.2）も提出されていることから、本試験（1試験）の対象を成人及び小児患者とする予定である。
--------	---

要望番号	II-136.2	要望者名	日本小児神経学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	成人における部分発作に対する単剤療法	
	用法・用量	1回量 50mg を1日1回又は1日2回の経口投与で開始したのち漸増を行い、維持量として1日量 400mg を2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>部分発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>「成人における部分発作に対する単剤療法」については、ラモトリギンに対して既に開発要請が行われ、開発が進められているところである (http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html)。部分発作の単剤療法における臨床試験の対象患者数は限定されていることから、開発が競合することで、両薬剤ともに開発期間が長引くことも想定されるため、現在、臨床試験を実施中の薬剤を優先すべきと考える。</p> <p>また、部分発作の単剤療法における臨床試験の対象患者数は限定されていることから、現在、企業側は、部分発作患者の単剤療法のトピラマートの臨床試験の試験対象を「成人患者及び小児患者」とし、1試験で実施することを考えている(備考欄参照)。</p> <p>トピラマートの「部分発作に対する単剤療法」の臨床試験に組み入れられる小児患者に対する投与量を設定するためには、「小児における部分発作の併用療法」の臨床試験成績を参考にすることが必要である。トピラマートの「小児における部分発作に対する単剤療法」については、日本人の「小児における部分発作の併用療法」の臨床試験が実施中であり、「小児における部分発作に対する併用療法」に対する有効性・安全性が確認され、その用法・用量が設定された後に、小児と合わせて開発を検討することが適切と考える。</p>		

備 考	<p><企業見解書より抜粋></p> <ul style="list-style-type: none">● 要望用法・用量について 日本てんかん学会ならびに日本小児神経学会からの要望書では、米国で承認されている用法・用量に基づき、初回用量として50mg/日、維持用量として400mg/日が記載されている。一方、英・独・仏・加・豪における成人の推奨用量は100～200mg/日の間で設定されており、400mg/日よりも低用量で有効性を示す可能性がある。以上のことから、海外承認状況及び海外臨床試験成績に加え、今後実施予定の国内臨床試験成績を踏まえて、適切な維持用量を設定したいと考えている。● 実施すべき試験について 今回は小児における部分発作に対する単剤療法の要望書（要望書番号 135.1 及び 135.2）も提出されていることから、本試験（1試験）の対象を成人及び小児患者とする予定である。
--------	---

要望番号	II-137.1	要望者名	日本てんかん学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	2～16歳の小児における全般性強直間代発作に対する付加療法	
	用法・用量	2歳以上の小児に、最初の1週間はトピラマートとして25mg（または、1～3mg/kg/日の範囲になるように25mg未満）を就寝前に投与したのち漸増を行い、維持量として1日量5～9mg/kg/日を2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>全般性強直間代発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>① 欧州エキスパートガイドライン (<i>Epileptic Disord.</i> 2007; 9: 353–412) における全般性強直間代発作に対する療法の推奨順位を踏まえると、本要望はバルプロ酸とラモトリギン以降に位置づけられると考えられるが、これらの薬剤は既に承認されていること、</p> <p>② 全般性強直間代発作の患者数は約5～7.5万人と推計（備考欄参照）され、小児ではさらに患者数が限定されていること、</p> <p>③ 現在、レベチラセタムの全般性強直間代発作に対する臨床試験が実施中（備考欄参照）であり、本剤の臨床試験を同時に進行することは困難と考えられること、</p> <p>以上より、現在、臨床試験を実施中の薬剤を優先すべきと考える。</p>		
備考	<p><企業見解書より抜粋></p> <p>1. 要望書に記載のてんかん患者数（約100万人）、難治てんかん患者の割合（20～30%）より難治てんかん患者数は約20～30万人と推計される。さらに全般性強直間代発作を有する患者を全体のおよそ25%¹⁾と仮定すると、本適応の対象患者数は約5～7.5万人と推計される（小児および成人患者の合計）。</p> <p>2. 他剤（Levetiracetam）において、本適応に対する治験²⁾が進行中であり、2015年8月に終了予定である。</p>		

1) Hauser WA. Seizure disorders: The changes with age. *Epilepsia* 1992; 33: S6-14.

2) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398956?term=levetiracetam&rank=20>

要望番号	II-137.2	要望者名	日本小児神経学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	2～16歳の小児における全般性強直間代発作に対する付加療法	
	用法・用量	2歳以上の小児に、最初の1週間はトピラマートとして25mg（または、1～3mg/kg/日の範囲になるように25mg未満）を就寝前に投与したのち漸増を行い、維持量として1日量5～9mg/kg/日を2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>全般性強直間代発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>① 欧州エキスパートガイドライン (<i>Epileptic Disord.</i> 2007; 9: 353–412) における全般性強直間代発作に対する療法の推奨順位を踏まえると、本要望はバルプロ酸とラモトリギン以降に位置づけられると考えられるが、これらの薬剤は既に承認されていること、</p> <p>② 全般性強直間代発作の患者数は約5～7.5万人と推計（備考欄参照）され、小児ではさらに患者数が限定されていること、</p> <p>③ 現在、レベチラセタムの全般性強直間代発作に対する臨床試験が実施中（備考欄参照）であり、本剤の臨床試験を同時に進行することは困難と考えられること、</p> <p>以上より、現在、臨床試験を実施中の薬剤を優先すべきと考える。</p>		
備考	<p><企業見解書より抜粋></p> <p>1. 要望書に記載のてんかん患者数（約100万人）、難治てんかん患者の割合（20～30%）より難治てんかん患者数は約20～30万人と推計される。さらに全般性強直間代発作を有する患者を全体のおよそ25%¹⁾と仮定すると、本適応の対象患者数は約5～7.5万人と推計される（小児および成人患者の合計）。</p> <p>2. 他剤（Levetiracetam）において、本適応に対する治験²⁾が進行中であり、2015年8月に終了予定である。</p>		

1) Hauser WA. Seizure disorders: The changes with age. *Epilepsia* 1992; 33: S6-14.

2) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398956?term=levetiracetam&rank=20>

要望番号	II-138.1	要望者名	日本てんかん学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	成人における全般性強直間代発作に対する付加療法	
	用法・用量	1回量 50mg を 1日 1回又は 1日 2回の経口投与で開始したのち漸増を行い、維持量として 1日量 400mg を 2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>全般性強直間代発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>① 米国エキスパートガイドライン (<i>Epilepsy & Behavior</i>. 2005; 7: S34-S38) における特発性全般てんかんに対する付加療法の推奨順位を踏まえると、本剤はバルプロ酸とラモトリギンの次に位置づけられる薬剤であると考えられるが、これらの薬剤は既に承認されていること、</p> <p>② 全般性強直間代発作の患者数は約 5~7.5 万人と推計 (備考欄参照) され、成人ではさらに患者数が限定されていること、</p> <p>③ 現在、レベチラセタムの全般性強直間代発作に対する臨床試験が実施中 (備考欄参照) であり、本剤の臨床試験を同時に進行することは困難と考えられること、</p> <p>以上より、現在、臨床試験を実施中の薬剤を優先すべきと考える。</p>		
備考	<p><企業見解書より抜粋></p> <p>1. 要望書に記載のてんかん患者数 (約 100 万人)、難治てんかん患者の割合 (20~30%) より難治てんかん患者数は約 20~30 万人と推計される。さらに全般性強直間代発作を有する患者を全体のおよそ 25%¹⁾と仮定すると、本適応の対象患者数は約 5~7.5 万人と推計される (小児および成人患者の合計)。そのうち本剤の治験対象基準に合致する成人患者に限定すると、治験対象となる患者数は大幅に減少すると考えられる。</p>		

2. 他剤（Levetiracetam）において、本適応に対する治験（二重盲検試験²⁾ およびその長期投与試験³⁾ が進行中であり、2015年8月に終了予定である。

¹⁾ Hauser WA. Seizure disorders: The changes with age. *Epilepsia* 1992; 33: S6-14.

²⁾ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01228747?term=levetiracetam&rank=43>

³⁾ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398956?term=levetiracetam&rank=20>

要望番号	II-138.2	要望者名	日本小児神経学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	成人における全般性強直間代発作に対する付加療法	
	用法・用量	1回量 50mg を 1日 1回又は 1日 2回の経口投与で開始したのち漸増を行い、維持量として 1日量 400mg を 2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>全般性強直間代発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>① 米国エキスパートガイドライン (<i>Epilepsy & Behavior</i>. 2005; 7: S34-S38) における特発性全般てんかんに対する付加療法の推奨順位を踏まえると、本剤はバルプロ酸とラモトリギンの次に位置づけられる薬剤であると考えられるが、これらの薬剤は既に承認されていること、</p> <p>② 全般性強直間代発作の患者数は約 5~7.5 万人と推計 (備考欄参照) され、成人ではさらに患者数が限定されていること、</p> <p>③ 現在、レベチラセタムの全般性強直間代発作に対する臨床試験が実施中 (備考欄参照) であり、本剤の臨床試験を同時に進行することは困難と考えられること、</p> <p>以上より、現在、臨床試験を実施中の薬剤を優先すべきと考える。</p>		
備考	<p><企業見解書より抜粋></p> <p>1. 要望書に記載のてんかん患者数 (約 100 万人)、難治てんかん患者の割合 (20~30%) より難治てんかん患者数は約 20~30 万人と推計される。さらに全般性強直間代発作を有する患者を全体のおよそ 25%¹⁾と仮定すると、本適応の対象患者数は約 5~7.5 万人と推計される (小児および成人患者の合計)。そのうち本剤の治験対象基準に合致する成人患者に限定すると、治験対象となる患者数は大幅に減少すると考えられる。</p>		

2. 他剤（Levetiracetam）において、本適応に対する治験（二重盲検試験²⁾ およびその長期投与試験³⁾）が進行中であり、2015年8月に終了予定である。

¹⁾ Hauser WA. Seizure disorders: The changes with age. *Epilepsia* 1992; 33: S6-14.

²⁾ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01228747?term=levetiracetam&rank=43>

³⁾ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398956?term=levetiracetam&rank=20>

要望番号	II-139.1	要望者名	日本てんかん学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	2～16歳の小児における Lennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法	
	用法・用量	2歳以上の小児に、最初の1週間はトピラマートとして25mg（または、1～3mg/kg/日の範囲になるように25mg未満）を就寝前に投与したのち漸増を行い、維持量として1日量5～9mg/kg/日を2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [特記事項]</p> <p>Lennox-Gastaut 症候群は、知能予後及び社会的予後がきわめて不良とされており、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ことから、「イ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [特記事項]</p> <p>トピラマートについては、日本人の「小児における部分発作の併用療法」の臨床試験が実施中であり、「小児における部分発作に対する併用療法」に対する有効性・安全性が確認され、その用法・用量が設定された後に、本要望「小児における Lennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法」の開発について検討することが適切と考える。なお、小児における Lennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法の治療薬として、ラモトリギンが既に承認されている。</p>		
備考			

要望番号	II-139.2	要望者名	日本小児神経学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	2～16歳の小児における Lennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法	
	用法・用量	2歳以上の小児に、最初の1週間はトピラマートとして25mg（または、1～3mg/kg/日の範囲になるように25mg未満）を就寝前に投与したのち漸増を行い、維持量として1日量5～9mg/kg/日を2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [イ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>Lennox-Gastaut 症候群は、知能予後及び社会的予後がきわめて不良とされており、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ことから、「イ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>トピラマートについては、日本人の「小児における部分発作の併用療法」の臨床試験が実施中であり、「小児における部分発作に対する併用療法」に対する有効性・安全性が確認され、その用法・用量が設定された後に、本要望「小児における Lennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法」の開発について検討することが適切と考える。なお、小児における Lennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法の治療薬として、ラモトリギンが既に承認されている。</p>		
備考			

要望番号	II-140.1	要望者名	日本てんかん学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	成人における Lennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法	
	用法・用量	1回量 50mg を 1日 1回又は 1日 2回の経口投与で開始したのち漸増を行い、維持量として 1日量 200～400mg を 2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [特記事項]</p> <p>Lennox-Gastaut 症候群は、知能予後及び社会的予後がきわめて不良とされており、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ことから、「イ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [特記事項]</p> <p>Lennox-Gastaut 症候群の発症時期は「3-5 歳をピークとし、希ながら 8 歳以降の遅発発症もある」（日本てんかん学会用語辞典、2006）と記載されており、Lennox-Gastaut 症候群の薬剤のニーズは成人期よりも小児期で高いものと考えられる。また、トピラマートの「成人における Lennox-Gastaut 症候群」に対する学会の要望順位が「小児における Lennox-Gastaut 症候群」よりも低いことも考慮すると、本要望のみ先に開発を進めるのは適切ではないと考える。製薬企業は、関係学会と連携して、必要性の高い適応から開発を進めるよう努めるべきである。</p> <p>なお、トピラマートの「小児における Lennox-Gastaut 症候群」については、要望番号「II-139.1」及び「II-139.2」参照。</p>		
備考			

要望番号	II-140.2	要望者名	日本小児神経学会
要望された医薬品	一般名	トピラマート	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	成人における Lennox-Gastaut 症候群にみられる発作に対する付加療法	
	用法・用量	1回量 50mg を 1日 1回又は 1日 2回の経口投与で開始したのち漸増を行い、維持量として 1日量 200～400mg を 2回に分割経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [特記事項]</p> <p>Lennox-Gastaut 症候群は、知能予後及び社会的予後がきわめて不良とされており、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ことから、「イ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [特記事項]</p> <p>Lennox-Gastaut 症候群の発症時期は「3-5 歳をピークとし、希ながら 8 歳以降の遅発発症もある」（日本てんかん学会用語辞典、2006）と記載されており、Lennox-Gastaut 症候群の薬剤のニーズは成人期よりも小児期で高いものと考えられる。また、トピラマートの「成人における Lennox-Gastaut 症候群」に対する学会の要望順位が「小児における Lennox-Gastaut 症候群」よりも低いことも考慮すると、本要望のみ先に開発を進めるのは適切ではないと考える。製薬企業は、関係学会と連携して、必要性の高い適応から開発を進めるよう努めるべきである。</p> <p>なお、トピラマートの「小児における Lennox-Gastaut 症候群」については、要望番号「II-139.1」及び「II-139.2」参照。</p>		
備考			

要望番号	II-202	要望者名	日本神経学会
要望された医薬品	一般名	プロプラノロール	
	会社名	アストラゼネカ株式会社	
要望内容	効能・効果	本態性振戦	
	用法・用量	経口、10mg～30mg/日。1日に2～3回に分割投与する。なお、年齢、症状によって適宜増減する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>本態性振戦は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>① プロプラノロール 80 mg/日投与群ではプラセボ群と比べて頭部振戦の有意な改善を認めなかったという報告 (<i>Neurology</i>, 34:1077-1079, 1984) があること、</p> <p>② 米国の添付文書において、「通常、1日 120 mg の用量で本態性振戦の発現を最も効果的に抑える。場合によっては1日 240～320 mg の投与が必要な場合がある」と記載されていること、</p> <p>③ 本邦において、本剤は本態性高血圧症に対して承認されているが、その承認用法・用量は「1日 30～60 mg より投与をはじめ、効果不十分な場合は 120 mg まで漸増」となっていることから、本剤を用いて本態性振戦の治療を行うとすると本態性高血圧症の用量以上の投与が想定され、血圧降下作用等のリスクが懸念されること、</p> <p>以上より、プロプラノロールの「本態性振戦」については、国内における有用性が期待できるとまでは判断できないものと考ええる。</p> <p>なお、本邦においては、本態性振戦の治療薬としてアロチノロールが既に承認されている。</p>		
備考			

要望番号	II-252	要望者名	日本神経学会
要望された医薬品	一般名	モルヒネ硫酸塩	
	会社名	藤本製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	筋萎縮性側索硬化症等神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静、 筋萎縮性側索硬化症等神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善	
	用法・用量	錠剤、散剤 1日10～120mg 1X～3X	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>痛み、呼吸困難は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p><要望「筋萎縮性側索硬化症等神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静」について></p> <p>モルヒネ硫酸塩の「神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静」は、塩違い製剤であるモルヒネ硫酸塩水和物原末、モルヒネ硫酸塩錠、モルヒネ硫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」の範囲内と考えられること等から、現時点で国内において有用性が期待されるとまでは判断できない。</p> <p><要望「筋萎縮性側索硬化症等神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善」について></p> <p>モルヒネ硫酸塩の「神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善」は、以下の状況である。</p> <p>(i) 米国、英国、独国、仏国、加国、豪州のいずれの国においても承認されていない。</p> <p>(ii) 欧州神経学会連合（EFNS）の筋萎縮性側索硬化症（ALS）ガイドライン（<i>Eur J Neurol</i>, 19: 360-375, 2012）の「Respiratory management in patients in ALS」項に、intermittent dyspnoea については「for longer phases of dyspnoea (>30 min): give morphine 2.5 mg orally or s.c.」の記載があり、chronic dyspnoea については「start with morphine 2.5 mg orally four to six times daily. For severe dyspnoea, give morphine s.c. or as an i.v. infusion. Start with 0.5 mg/h and titrate.」と開始用量のみの記載があるが、intermittent dyspnoea 及び chronic dyspnoea へのモルヒネの治療については「lack of evidence」と記載されている。</p>		

備 考	<ul style="list-style-type: none">● 社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例に、モルヒネ硫酸塩製剤（MS コンチン錠、カディアンカプセル、カディアンステック粒、モルペス細粒、他後発品）は、平成 23 年 9 月 26 日付けで、『原則として、「モルヒネ硫酸塩【内服薬】」を「筋萎縮性側索硬化症（ALS）」、「筋ジストロフィーの呼吸困難時の除痛」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』（http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/files/jirei173.pdf#page=2）と記載されている。 <p>なお、モルヒネ塩酸塩製剤（オプソ内服液、塩酸モルヒネ注射液、アンペック坐剤）についても、平成 23 年 9 月 26 日付けで、『原則として、「モルヒネ硫酸塩【内服薬】・【注射薬】・【外用薬】」を「筋萎縮性側索硬化症（ALS）」、「筋ジストロフィーの呼吸困難時の除痛」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』（http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/files/jirei174.pdf#page=2）と記載されている。</p>
--------	---

要望番号	II-282	要望者名	日本集中治療医学会
要望された医薬品	一般名	レミフェンタニル塩酸塩	
	会社名	ヤンセン ファーマ株式会社	
要望内容	効能・効果	集中治療における人工呼吸中の鎮痛（成人）	
	用法・用量	通常、成人ではレミフェンタニルとして 0.1～0.15 μ g/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、投与速度については、患者の全身状態を観察しながら、5 分間以上の間隔で 0.025 μ g/kg/分毎の加速および減速を行うことができる。ただし、最大用量として 0.74 μ g/kg/分を超えないこと。 なお、全身麻酔に引き続き集中治療を行う場合、集中治療室入室までレミフェンタニルとして 0.025～0.2 μ g/kg/分の速さで持続静脈内投与することができる。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア]</p> <p>[特記事項]</p> <p>集中治療下の患者は、生命に影響がある状況が想定されることから、「ア」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>① レミフェンタニルは体内からの消失が非常に早い（持続静脈内投与時の消失半減期：12.6～16.5 min¹⁾）ため、本剤を術後鎮痛に用いるためには疼痛が生じないようにレミフェンタニルの投与量等に十分配慮する必要があり、一方で、μ-オピオイド受容体アゴニスト作用による有害事象（筋硬直等）が生じることがないように徹底した管理が必要とされる。また、レミフェンタニルを術後に継続投与することよりも他の術後鎮痛法に切り替えた方が良いという報告（<i>Anaesthesia</i>, 55: 315-322, 2000）もあること、</p> <p>② 米国疼痛管理看護学会（American Society for Pain Management Nursing : ASPMN）ガイドライン（2011 年）において、レミフェンタニルのエビデンスレベルは「Category C-2（備考欄参照）」と記載されていること、</p> <p>③ レミフェンタニルは世界で最も早く独国で承認されているが、独国における集中治療室での鎮痛薬の使用状況（national survey）の報告（<i>Critical Care</i> 2005, 9: R117-R123, 2005）では、フェンタニルの使用割合が最も高く（40%）、様々な鎮痛薬のうち、レミフェンタニルの使用割合は 6%と高くないこと、</p>		

	<p>以上より、レミフェンタニル塩酸塩の「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」については、現時点では欧米等で標準的療法に位置付けられているとは言えず、国内における有用性が期待できるとまでは判断できないものとする。</p> <p>1) 「アルチバ静注用 2mg, 5mg」(レミフェンタニル塩酸塩) 添付文書</p>
<p>備 考</p>	<p>注) 米国疼痛管理看護学会 (American Society for Pain Management Nursing : ASPMN) ガイドライン (2011 年) の Evidence categories</p> <p>Category C: Equivocal literature. The literature cannot determine whether there are beneficial or harmful relationships among clinical interventions and clinical outcomes.</p> <p>Level 2: There is an insufficient number of studies to conduct meta-analysis, and 1) randomized controlled trials have not found significant differences among groups or conditions, or 2) randomized controlled trials report inconsistent findings.</p>