

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	日本イーライリリー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-191
	成分名 (一般名)	フルオキセチン
	販売名	Prozac (米国)
	未承認薬・適応外薬の分類 (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
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	小児期のうつ病・うつ状態
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) フルオキセチンは、本邦においては成人を対象とした抗うつ薬としての製造販売承認取得を企図して海外データを外挿するためのブリッジング試験が実施されたが、承認申請に足るデータが得られず、申請には至らなかったという開発経緯がある。	

	<p>国内臨床試験において日本人の成人期におけるうつ病・うつ症状に対する有効性及び安全性を未検証の薬物を、同じ効能効果を対象として小児における開発を開始することは適切でないと考える。かかる状況においては、小児期のうつ病・うつ症状での開発に先立ち、成人期のうつ病・うつ症状を対象にした開発再開を検討することが妥当と考える。</p> <p>小児期のうつ病・うつ症状の具体的な開発計画に関しては、成人期のうつ病・うつ症状の製造販売承認が得られた後に、成人患者での試験成績も考慮したうえで、慎重に検討することとしたい。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</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 (上記に分類した根拠)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米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おり、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p>
<p>備考</p>	

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

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況

(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での承認内容]

欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名) PROZAC 20mg/5mL Oral, Solution Prozac Weekly 90mg Oral, Capsule PROZAC 10mg, 20mg, 40mg, 60mg, Oral, Capsule (Eli Lilly and Company)
	効能・効果 <u>大うつ病障害</u> <u>プロザックは成人および 8-18 歳の小児の大うつ病障害患者の急性期および維持期の適用がある。</u> <u>フルオキセチンを長期間投与される成人および小児患者における薬剤の有用性を定期的に再評価すること。</u>
	用法・用量 <u>小児 (小児および青少年) - 大うつ病障害の治療効果をみる短期 (8-9 週間) フルオキセチン臨床試験において、患者は 10-20mg/日のフルオキセチンを投与された (臨床試験 14.1 項参照)。</u> <u>10 または 20mg/日から投与開始される。</u> <u>しかしながら、低体重児では高暴露のため、開始用量と目標用量を 10mg/日とするのがよい。十分な臨床上の改善が見られれば数週間後に 20mg/日までの増量を検討してもよい。</u>
	備考
英国	販売名 (企業名) PROZAC 20mg/5mL Oral, Solution PROZAC 20mg Oral, Capsule (Eli Lilly and Company Ltd UK)
	効能・効果 <u>8 歳以上の小児および青少年：</u> <u>4-6 週間の心理療法で効果がみられない場合の中等度から重度の大うつ病エピソード。抗うつ剤薬物療法は中度から重度うつ病の小児または若年者に、心理療法と組み合わせて提供される。</u>
	用法・用量 <u>8 歳以上の小児および青少年 (中等度から重度のうつ病エピソード)：</u> <u>治療は特別な管理の下に開始され注視され</u>

			<p>る。開始用量はプロザック液状 2.5ml で 10mg/日。用量調整は個人別に注意深く行い最少有効用量を維持すること。</p> <p>1-2 週間後に、20mg/日まで増量できる。20mg を超える 1 日用量での臨床試験成績は最低限しかない。9 週間を超える治療データはごく限定的である。</p> <p>低体重の小児： 低体重児では高暴露のため、低用量で（5.2 項参照）治療効果が得られることがある。治療効果のみられる小児患者では、6 ヶ月後に継続治療の必要性を検討すること。もし 9 週間内に臨床上的ベネフィットが得られなければ、治療を再検討すること。</p>
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Fluctin Kapseln 20mg Fluctin Tabletten 20mg (Lilly Deutschland GmbH)
		効能・効果	英国と同じ
		用法・用量	英国と同じ
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	Prozac 20 MG/5 ML, Solution buvable Prozac 20 MG, gelule PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable (Lilly France S.A.S.)
		効能・効果	英国と同じ
		用法・用量	英国と同じ
		備考	
	加国	販売名（企業名）	要望の効能・効果で承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	要望の効能・効果で承認なし
		効能・効果	
	用法・用量		
	備考		
欧米等 6 か国での標準的使用状況	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]		

<p>(欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。)</p>	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

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

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 米国、欧州で **Major Depression** を効能として承認されている。

<要望用法・用量について>

米国、欧州の用法・用量は、以下の通りである。

1) 米国

In the short-term (8 to 9 week) controlled clinical trials of fluoxetine supporting its effectiveness in the treatment of Major Depressive Disorder, patients were administered fluoxetine doses of 10 to 20 mg/day. Treatment should be initiated with a dose of 10 or 20 mg/day. After 1 week at 10 mg/day, the dose should be increased to 20 mg/day. However, due to higher plasma levels in lower weight children, the starting and target dose in this group may be 10 mg/day. A dose increase to 20 mg/day may be considered after several weeks if insufficient clinical improvement is observed.

2) 欧州

Treatment should be initiated and monitored under specialist supervision. The starting dose is 10mg/day given as 2.5ml of the PROZAC liquid formulation. Dose adjustments should be made carefully, on an individual basis, to maintain the patient at the lowest effective dose.

After one to two weeks, the dose may be increased to 20mg/day. Clinical trial experience with daily doses greater than 20mg is minimal. There is only limited data on treatment beyond 9 weeks.

Lower-weight children: Due to higher plasma levels in lower-weight children, the therapeutic effect may be achieved with lower doses.

For paediatric patients who respond to treatment, the need for continued treatment after 6 months should be reviewed. If no clinical benefit is achieved within 9 weeks, treatment should be reconsidered.

<臨床的位置づけについて>

1) 本剤は選択的セロトニン取り込み阻害薬 (SSRI) であり、米国および欧州において小児のうつ病の適応で承認されている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 小児期のうつ病・うつ症状の具体的な開発計画に関しては、成人期のうつ病・うつ症状の製造販売承認が得られた後に、成人患者での試験成績も考慮したうえで、慎重に検討することとしたい。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 米 Prozac 添付文書
- 2) 欧 Prozac liquid 添付文書
- 3) 欧 Prozac capsules 添付文書
- 4) 欧 Prozac tablets 添付文書
- 5) 加 Prozac 添付文書
- 6) 豪 Prozac 添付文書