

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本精神神経学会)	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)	
	<input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	8 位 (全 9 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Fluoxetine
	販売名	Prozac
	会社名	Eli Lilly 社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・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)
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <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	

<p>準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 小児期のうつ病は約 5%の子どもに発症すると報告 (欧・米・日本) されており、うつ病に罹患した子どもは学業不良、対人交流の適切な構築の失敗のみならず、不登校、ひきこもりなど日常生活に著しい影響を及ぼす。また小児期のうつ病では自殺行動も多く重篤な疾患である。さらに、未治療のまま反復することで成人のうつ病に移行することも報告されている。</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 欧米等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>ウ 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 現在、日本では小児に対する抗うつ薬で承認されているものがない。海外では、fluoxetine は複数の無作為化試験によって小児での有効性が証明されている唯一の抗うつ薬であり、複数のガイドラインにて小児の抗うつ薬の第一選択として認められている。抗うつ薬の効果においては成人と小児では有効性や副作用が異なることが報告されている。</p> <p>成人では一定の有効性が認められる抗うつ薬であるが、児童思春期では抗うつ薬の種類により有効性が異なることが報告されている。従来から三環系抗うつ薬は児童思春期では有効性がないことが報告されている。最新の 14 の臨床試験からのメタ解析でも三環系抗うつ薬は児童思春期うつ病ではプラセボと比較し有効性が認められなかった。一方、選択的セロトニン取り込み阻害薬 (SSRI) はプラセボ群に比べて中程度の有効性 (RR=1.27, p < 0.001) を示しており、また RR も一部重複がみられるものの三環系抗うつ薬よりも高いことから児童思春期うつ病の治療薬として有効性が高いと考えられる。SSRI の 12 の臨床試験の結果をプールしてメタ解析を行うと SSRI の有効性が見られるが、個々の SSRI の臨床試験の結果をみるとすべての SSRI が児童思春期うつ病に同等に有効性を示しているわけではないことが明らかになった。過去に 11 の SSRI とプラセボとの RCT が行われたが、プラセボに比べて有意に反応率が高かったと報告のある SSRI は、fluoxetine、citalopram, sertraline である。特に、fluoxetine は比較的大規模な RCT、特にアメリカ連邦政府の研究費によって行われた臨床試験でも有効性を示していることから他の SSRI よりも有効性が高いと考えられている。メタ解析の結果もこれを支持しており、国内でも有効性が期待される。</p>
---	---

備考	
----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州								
	[欧米等 6 か国での承認内容]								
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)								
	米国	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">販売名 (企業名)</td> <td>Eli Lilly and Company</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>Major Depression</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>Antidepressants increased the risk compared to placebo of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults in short-term studies of Major Depressive Disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of PROZAC or any other antidepressant in a child, adolescent, or young adult must balance this risk with the clinical need. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in</td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	Eli Lilly and Company	効能・効果	Major Depression	用法・用量	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.	備考
販売名 (企業名)	Eli Lilly and Company								
効能・効果	Major Depression								
用法・用量	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.								
備考	Antidepressants increased the risk compared to placebo of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults in short-term studies of Major Depressive Disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of PROZAC or any other antidepressant in a child, adolescent, or young adult must balance this risk with the clinical need. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in								

			adults beyond age 24; there was a reduction in risk with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older. Depression and certain other psychiatric disorders are themselves associated with increases in the risk of suicide. Patients of all ages who are started on antidepressant therapy should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, or unusual changes in behavior. Families and caregivers should be advised of the need for close observation and communication with the prescriber. PROZAC is approved for use in pediatric patients with MDD and Obsessive Compulsive Disorder (OCD)
英国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
独国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等 6 か国 での標準的使 用状況 (欧米等 6 か 国で要望内容 に関する承認 がない適応外 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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライ 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)

		<p>al., 2004b). A second study, which was conducted in Europe beginning in 1996, was negative (i.e., unable to distinguish between citalopram and placebo). In the latter study, both inpatients and outpatients were included and more than two thirds of patients were also receiving concurrent psychotherapy (von Knorring et al., 2006). Two identically designed RCTs of sertraline versus placebo were prospectively pooled to gain greater statistical power, and the results were positive for sertraline (Wagner et al., 2003). These two RCTs were reported separately to the FDA to satisfy requirements for a 6-month patent extension, and individually were negative. The FDA requires two positive acute trials for approval of an indication, and the FDA concluded that these studies individually did not support efficacy for sertraline. Because it was prospectively determined that efficacy analyses would be performed on the total sample, the consensus panel accepted this as a positive acute study for sertraline.</p>
	ガイドラインの根拠論文	Hughes CW et al, Texas Children’s Medication Algorithm Project: update from Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 46(6):667-86 2007
	備考	
英国	ガイドライン名	Depression in Children and Young People: Identification and management in primary, community and secondary

			care
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>Following multidisciplinary review, if moderate to severe depression in a young person (12-18 years) is unresponsive to a specific psychological therapy after four to six sessions, fluoxetine should be offered. Following multidisciplinary review, if moderate to severe depression in a child (5-11 years) is unresponsive to a specific psychological therapy after four to six sessions, the addition of fluoxetine should be cautiously considered, although the evidence for its effectiveness in this age group is not established.</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>Fluoxetine (up to 40 mg/day for 7 to 12 weeks) showed efficacy across a range of outcomes in 7-18-year-olds. When compared with placebo, fluoxetine produced clinically important improvement in depressive symptoms (when measured with a clinician completed rating scale) and improved the likelihood of both remission and response to treatment, and had a positive impact regarding general clinical improvement and the severity of depression. Evidence is inconclusive regarding the impact on functional status. The relative risk of serious adverse events and suicidal behaviour is difficult to interpret because of wide confidence intervals, although the rate of harm-related adverse events and suicidal behaviour/ ideation was</p>

			higher in fluoxetine than placebo-treated patients. However, there is evidence that fluoxetine is less likely than placebo to lead to discontinuation of treatment for any reason. Treatment-emergent adverse events were generally similar between fluoxetine and placebo with the exception of hyperkinesias, headache and skin rash, where there is evidence suggesting increased risk for fluoxetine
		ガイドラインの根拠論文	National Clinical Practice Guideline Number 28 developed by National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Clinical Excellence
		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) 国内の無作為化比較試験に関しては医学中央雑誌（医中誌）を検索した。Fluoxetine および無作為化比較試験を Key word として検索をし、0 の文献が選択された（2011年9月25日）。
- 2) 海外における無作為化比較試験に関しては pubmed を用い、fluoxetine double blind clinical trial child major depression を Key word として検索をし、30 の文献が選択された（2011年9月25日）。この30件からタイトル、要約を参照し、実際に小児のうつ病の無作為化比較試験で fluoxetine が有効であった4件選択した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL et al. (2004), Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43:1397-1405
- 2) Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD et al. (2002), Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41:1205-1215
- 3) Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA (1997), A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. Arch Gen Psychiatry 54:1031-1037
- 4) Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team (2004), Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized control trial. JAMA 292:807-820

<日本における臨床試験等>

- 1) なし

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

- 1) Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. Tsapakis EM, Soldani F, Tondo L, Baldessarini RJ. Br J Psychiatry. 2008 Jul;193(1):10-7.
- 2) Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD004851. Review.
- 3) Efficacy of antidepressants in child and adolescent depression: a meta-analytic study. Papanikolaou K, Richardson C, Pehlivanidis A, Papadopoulou-Daifoti Z. J Neural Transm. 2006 Mar;113(3):399-415 など複数の review とメタ解析により小児の SSRI の有効性が示唆されており、特に fluoxetine の評価は高い。一方で、小児期でも思春期に比べて児童期では effect size が小さいこと、自殺行動のリスクが存在することも示している。

		投薬群	対象年齢	薬物量	治療期間	結果		
SSRI	Fluoxetine Emslie (1997)	FL48	7-17 歳	20mg	8 週	F1 (56%) > PL (33%)		
		PL48	13-18 歳	10-40mg	8 週	F1 (41%) > PL (20%)		
		FL109	7-17 歳	10-40mg	8 週	Com (71.0%) > FL (60.6%)		
	Emslie (2002) March (2004)	PL110				12 週	>CBT(43.2%) = PL (34.8%)	
		FL109						
		CBT111 Com107 PL 112						
Citalopram Wagner (2004) Von Knorring (2006)	Cit89	7-17 歳	20-40mg	8 週	Cit (36%) > PL (24%)			
	PL 85	13-18 歳	1-40mg	12 週	Cit (42%) > P1 (25%)			
	Cit 124 Pl 120							
Sertraline Wagner (2003)	Sert189 PL187	6-17 歳	50-200mg	10 週	Ser (69%) > PL (59%)			
Paroxetine Keller (2001) Emslie (2006) Berard(2006)	Pax 93	12-18 歳	20-40mg	8 週	Pax (66.7%) = IMI (58.5%) = PL (55.2%)			
	IMI 95	7-17 歳	50-300mg	8 週	Pax (48.5%) = P (46.0%)			
	PL 87	1 3-18 歳	10-50mg	8 週	Pax (60.5%) = PL (58.2%)			
	Pax 104		20-40mg	12 週				
	PL 102 Pax 182 PL 93							
Escitalpram Wagner (2006)	Escit 133 PL 133	6-17 歳	10-20mg	8 週	Escit (45.7%) = PL (37.9%)			
その他	Mirtazapine Organon(2000) Study 1	Mirt 82	7-18 歳	15-45mg	8 週	Mirt (59.8%) = p1 (56.8%)		
		Pl 44 Mirt 8	7-18 歳	15-45mg	8 週	Mirt (53.7%) = PL (41.5%)		

	Study2	8 Pl 45					
	Venlafaxine Mandoki (1997) Emsle (2007)	Ven20 Pl 20 Ven 169 Pl 165	8-17 歳 7-17 歳	37.5-75mg 225mg ま で	6 週 8 週	PL=Ven Study 1 Ven(63%)=Pl (51%) Study2 Ven(76%)=Pl (67%)	

上記は小児のうつ病へのプラセボ対照無作為化比較試験の結果を示すが fluoxetine の有効性が繰り返し示されている。

(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) Rutter's child and adolescent psychiatry
- 2) Dulcan's textbook of child and adolescent psychiatry など欧米の標準的な教科書にて SSRI 特に fluoxetine が小児の抗うつ薬の第一選択薬として記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) 斉藤卓弥 うつ病：小児科 48 (5) 769-774 2007
- 2) 斉藤卓弥 子どもの気分障害；精神科における症候・症候群の治療指針：臨床精神医学 増刊 327-331、2006
日本で抗うつ薬の使用に関しては SSRI が推奨されているが日本での evidence が存在しないために参考として記載されている。

(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) イギリスの NICE およびアメリカ児童思春期精神医学会 (AACAP) のガイドラインでは SSRI 特に fluoxetine が抗うつ薬の第一選択として記載されている。NICE のガイドラインでは中等度から重症のうつ病に対して抗うつ薬の使用が精神療法の無効例では推奨されている。The Texas Children's Medication algorithm project (CMAP) は、無作為化比較試験で有効性が示されている 3 つの SSRI が第一選択薬として推奨されている。アメリカ小児科学会 (the American Academy of Pediatrics) のガイドラインでも fluoxetine が抗うつ薬として推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) なし

(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

なし

(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) 以下の理由から、要望効能・効果は「うつ病・うつ状態」と記載した。欧米で実施された臨床試験の対象患者が小児期(6から18歳)のうつ病患者であり、米国の承認されている効能・効果が「うつ病」となっていること。当該疾患の診断基準はDSM-IV-TRを臨床試験では用いており国内外で差がなく、本邦の医療現場で「うつ病」あるいは「うつ状態」と診断していること。また、本邦の既に承認されている成人の抗うつ薬の効能・効果が「うつ病・うつ状態」となっていること。

<要望用法・用量について>

1) 要望者は本邦でも欧米と同様に本剤が使用できることを要望する。現時点では、米国、英国における承認用法・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 を超えないことする。」を要望しするが、本邦における最終的な本剤の用法・用量(本邦の承認用法・用量)については、実施される日本人患者対象の臨床試験成績等を踏まえて決定することが適切であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望医薬品 fluoxetine は、選択的セロトニン取り込み阻害薬(SSRI)あり、作用機序は神経シナプスでのセロトニンの再取り込みの阻害と考えられている。現在 SSRI は小児のうつ病の第一選択薬として米国・イギリスのガイドラインでは位置づけられているが本邦では小児の臨床試験が行われておらず、有効性及び安全性が確立していない。本邦での小児のうつ病の発症率からもうつ病に有効な薬物の承認は不可欠と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) うつ病は日本でも小児の約3-8%に発症すると報告されており、要望薬品 fluoxetine へのニーズは高いものと考えられる。日本での小児への抗うつ薬のプラセボ無作為化比較試験の成功例はなく、日本人の小児における有効性及び安全性が検討できるような臨床試験の実施が必要と考える。欧米承認時の臨床試験成績と本邦で実施される臨床試験成績とが比較可能なように、本邦での臨床試験プロトコルについては、欧米承認時の臨床試験プロトコルも参考にしながら計画し、倫理的な面にも配慮を行いながらプラセボ無作為化比較試験を実施することが適切と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)