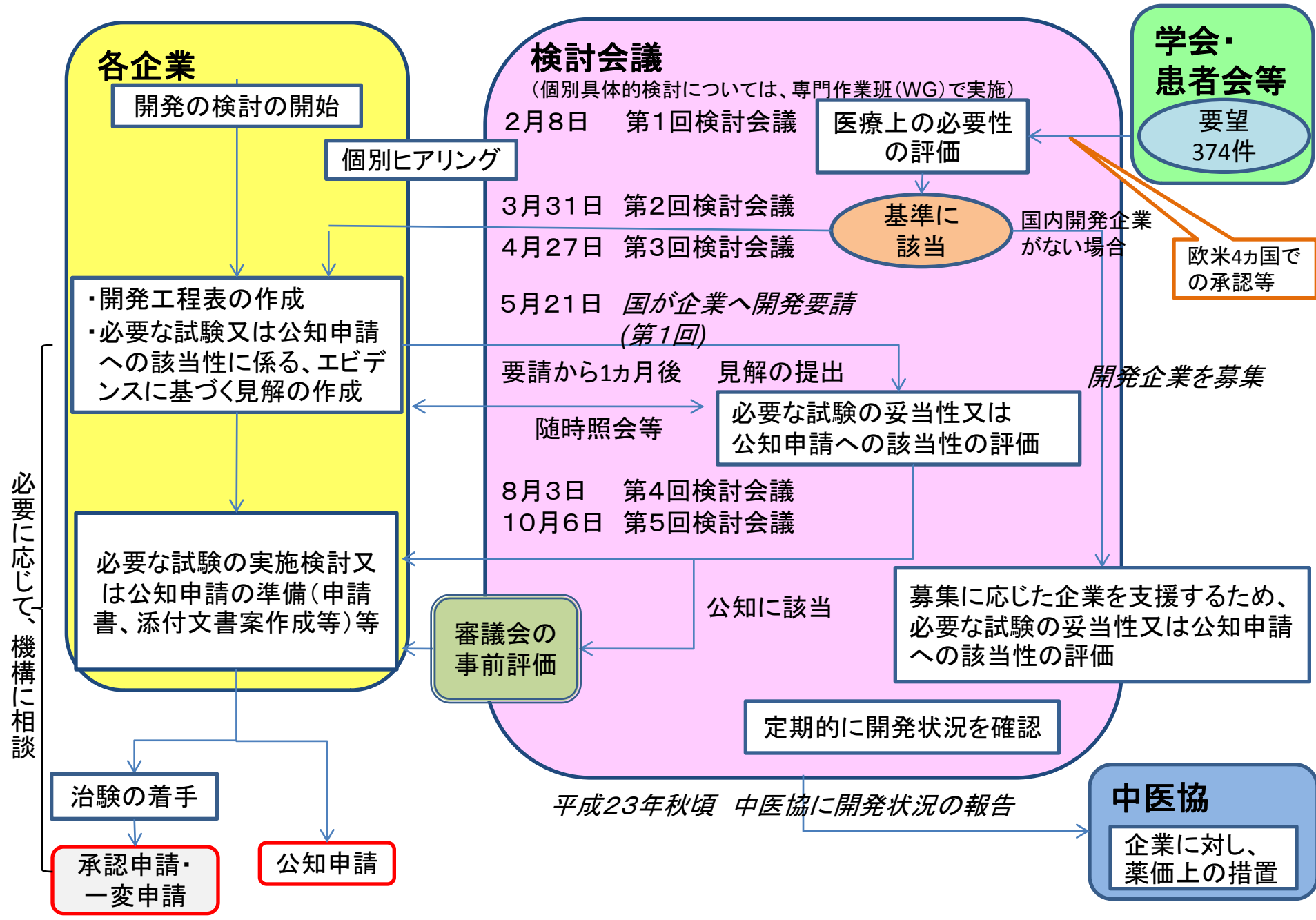


検討会議における検討の進め方

資料1



専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

1. 第1回開発要請等時点での状況

平成22年4月27日に開催された第3回会議までに医療上の必要性が高いとされたものについては、平成22年5月21日に企業に開発要請又は開発企業の募集を行った（第1回開発要請等）。この第1回開発要請等時点での医療上の必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりであった。

各WGの検討状況		代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計	
検討済み	必要性高い	未承認薬	8	9	8	1	10	3	11	50
		適応外薬	2	18	7	11	10	1	9	58
	必要性高くない	未承認薬	3	1	1	0	1	1	1	8
		適応外薬	2	3	9	2	4	3	0	23
医療上の必要性について検討中	未承認薬	2	0	4	5	4	0	1	16	
	適応外薬	14	6	36	18	33	1	9	117	
海外承認等なし	未承認薬	3	2	3	4	3	0	1	16	
	適応外薬	14	13	26	9	13	0	8	83	
承認済み	未承認薬	0	0	0	0	1	0	0	1	
	適応外薬	0	0	1	0	1	0	0	2	
合計		48	52	95	50	80	9	40	374	

2. 医療上の必要性が高いとされた品目の現状について

平成22年4月27日に開催された第3回会議までに医療上の必要性が高いとされた108件については、平成22年5月21日に企業に開発要請（91件）又は開発企業の募集（17件）を行い、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性の確認などを行うこととしている。各専門作業班（WG）における検討の進捗状況は下表のとおりである。

各WGの検討状況		代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計
企業に開発要請したもの		5	25	15	10	19	4	13	91
公知申請が妥当であるもの	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0
	適応外薬	1	6	0	6	3	1	4	21
既に開発に着手しているもの（承認申請済みのものを含む）	未承認薬	2	8	8	1	6	1	2	28
	適応外薬	0	2	7	0	6	0	0	15
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	2	1	0	0	2	2	2	9
	適応外薬	0	2	0	0	2	0	1	5
実施が必要な試験や公知申請の妥当性について検討中のもの	未承認薬	0	0	0	0	0	0	1	1
	適応外薬	0	6	0	3	0	0	3	12
開発企業を公募したもの									17
合計									108

また、検討内容の一覧を資料5に掲載した。

3. 第1回開発要請時点で検討中であったものに係る評価の進捗状況

第1回開発要請等時点で医療上の必要性について検討中であったもの（133件）について、平成22年10月までにWGで行われた医療上の必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりである。医療上の必要性が高いとされた74件については、企業からの特段の意見を確認した上で、11月末以降を目途に第2回の企業への開発要請又は開発企業の募集を行う予定である。

各WGの検討状況		代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計		
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	0	3	4	3	0	0	10	74
		適応外薬	10	2	11	12	19	1	9	64	
	必要性高くない	未承認薬	1	0	1	0	0	0	0	2	42
		適応外薬	5	1	18	5	11	0	0	40	
医療上の必要性について検討中	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0	5	
	適応外薬	0	2	1	0	2	0	0	5		
海外承認等なし	未承認薬	0	0	0	1	1	0	0	2	11	
	適応外薬	0	1	5	2	1	0	0	9		
承認済み	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	適応外薬	0	0	1	0	0	0	0	1		
合計			16	6	40	24	37	1	9	133	

今回新たに検討済みとしたものについて、WGの評価を資料3-1~3-7に取りまとめた。また、現在検討中であるものについて資料6-1、海外承認又は公的保険適用がないものについて資料6-2、開発要請・開発企業の公募を行う前に承認されたものについて資料6-3に掲載した。

「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

＜代謝・その他 WG＞

目 次

＜その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）＞	小児分野 との関係
【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】	
本邦における未承認薬	
ブデソニド（要望番号；260）……………	1
本邦における適応外薬	
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（要望番号；126）…………	7
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（要望番号；127）…………	13
プルシアンブルー（要望番号；265）……………	19
ミコフェノール酸モフェチル（要望番号；295）……………	25 ○
リツキシマブ（要望番号；336）……………	29
【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】	
本邦における適応外薬	
ハロペリドール（要望番号；235）……………	35
メルカプトプリン（要望番号；321）……………	41

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
	日本消化器病学会 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究		260
2)	要望された医薬品	一般名	ブデソニド (Budesonide)
		販売名	Entocort EC (米)、Entocort CR 3 mg (英)、Entocort (独)、Entocort 3 mg (仏)
		会社名	アストラゼネカ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<p>回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病</p> <p><米国></p> <ul style="list-style-type: none"> - 回腸及び/又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病の治療 - 回腸及び/又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病の臨床的な緩解状態の維持 (最長3か月間) <p><英国></p> <p>回腸及び/又は上行結腸に局在する軽度から中等度のクローン病の緩解導入</p> <p><独国></p> <p>回腸及び/又は上行結腸に病変を有するクローン病 (大腸の一部)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 軽度から中等度のクローン病の治療 - ステロイド依存性の患者におけるプレドニゾロンの代替療法 <p><仏国></p> <ul style="list-style-type: none"> - 回腸及び/又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病の緩解導入 - クローン病の維持療法 (9か月以内) : プレドニ

			<p>ゾロン換算で1日30 mg以上を服用する副腎皮質ステロイド依存性患者において免疫抑制剤の効果が発現するまでのプレドニゾン代替療法</p> <p>- 活動期治療後のクローン病における緩解維持</p>
		用法・用量	<p>通常、成人にはブデソニドとして9mgを1日1回朝経口投与する。通常8週間までの投与とする。投与を中止する場合には、徐々に減量すること。</p>
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む)</p> <p>[特記事項]</p> <p>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</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)に該当</p> <p>クローン病の臨床経過は、緩解と増悪を繰り返しつつ徐々に悪化し、完治することは稀である。内科的治療は、活動期には入院、安静の上経口摂取を禁じ完全静脈栄養又は経腸栄養療法が施行されるが、経管チューブによる投与に伴う時間的拘束や、長時間の絶食等 QOL 低下等の問題がある。本疾患は、必ずしも生命予後を著しく左右するものではないものの、就労可能な若年者に好発し、生涯にわたり生活全般に多大な制限を課す疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>(ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている)に該当</p> <p>本剤は米国の IBD 治療ガイドライン並びに欧州のクローン病治療ガイドラインに、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病患者への第一選択薬として推奨されている。</p> <p>本剤は局所で強力な抗炎症作用を示し、糖質コルチコイドに比べ、全身性副作用も少ない。現在の医療現場における既存の限られた治療の選択肢に加え、本剤による治療選択肢を医療現場に提供することは、本疾患を有する患者にとって非常に有益であると考え</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	適応疾病の重篤性に関してはイに該当し、クローン病は、患者数 2 万 6 千人の難病指定疾患である 医療上の有用性に関しては (ウ) に該当し、欧米においてのクローン病治療ガイドラインでは初期治療として本剤による治療が推奨されている。 クローン病の治療薬として、現在ステロイド剤が使用されている。しかし、既存のステロイド剤は副作用が大きいことから、全身作用の少ない本剤が医療現場で強く要望されている。
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〕 日本人健康男性被験者を対象とした第 I 相試験及び軽度から中等度の活動期クローン病日本人患者を対象とした国内第 II 相臨床試験が既に実施された。
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) 国内においては、本剤に関しては 2003 年に医薬品医療機器総合機構と治験相談を行い、開発を開始した。 日本人健康成人において第 I 相試験を行い、欧米人と大きく PK が変わらないことを確認後、海外で実施された後期第 II 相試験を参考に軽度から中等症の活動期クローン病患者を対象としたプラセボと本剤との二重盲検比較試験を計画した。しかし、2005 年に実施した治験相談で、日本の実医療に合わせた臨床試験デザインへ変更すべきと助言を受け、また倫理面を配慮し栄養療法及び 5-ASA (5-アミ

	<p>ノサリチル酸)との併用を認めた臨床試験を実施した。</p> <p>その結果、前治療から栄養療法、5-ASAが併用された患者が組み入れられ、治療抵抗性の患者が試験に組み入れられる結果となった。このため試験成績は海外で実施された試験と比較して、緩解率(CDAI<150)は約半分程度になり、本剤の緩解率はプラセボ群より約2倍高い値を示したが、症例数不足により有意差をもって有効性を示すことができなかった。安全性については大きな問題がないことが確認されている。</p> <p>2008年7月24日、医薬品医療機器総合機構と本剤を申請するにあたり、既に国内で実施した臨床試験及び海外臨床試験成績を利用した臨床データパッケージの妥当性について申請前相談を実施した(受付日・番号:平成20年4月28日・#P1116)。しかし、前述のように後期第Ⅱ相試験で有意差をもって本剤の有効性を日本人で示すことができなかったため、追加の臨床試験を実施して、本剤の有用性を示すことを助言された。</p> <p>その後、本剤の有用性を示すため、下記の各試験デザインについて検討を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 後期第Ⅱ相試験の拡大 2) プラセボとの比較試験 3) プレドニゾンとの比較試験(安全性) 4) 5-ASAとの非劣性試験 5) その他の試験 <p>これらの臨床試験の実施可能性について、クローン病治療の2名の専門家と検討を行った。その結果、これらの試験の実施には相当な時間がかかり、できるだけ早く使用したいという医師・患者団体の要望に応えることはできないため、追加の試験の実施は非常に困難であると判断された。</p> <p>開発の経緯</p> <p>2003年: 開発開始(治験相談)</p> <p>2004年~2005年: 日本人健康成人第Ⅰ相試験実施</p> <p>2006年~2008年: 後期第Ⅱ相試験実施</p> <p>以上のように軽度から中等度の活動期クローン病日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験では有意差をもって本剤の有用性を示すことはできなかった。医薬品医療機器総合機構との申請前相談(受付日・番号:平成20年4月28日・#P1116)において追加臨床試験の実施を求められたが、これ以上の日本人での追加臨床試験の実施は困難と考えており、現在までに国内で実施された試験成績及び海</p>
--	---

		外で実施された試験成績で申請したいと考える。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input 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	海外における臨床試験成績及び使用実態を踏まえると、本邦においても本剤の有用性は高いと推察されるものの、既に実施された国内臨床試験において本剤の有効性は示されなかった。したがって、本邦の適切な対象患者に対する有効性及び安全性に関する更なるエビデンスが必要であると考えます。

『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
	日本移植学会		126
2)	要望された 医薬品	一般名	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
		販売名	サイモグロブリン点滴静注用
		会社名	ジェンザイム・ジャパン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<p>① 腎移植後の急性拒絶反応の治療</p> <p>② 腎移植における急性拒絶反応の抑制（予防）</p> <p><米国> 腎移植における急性拒絶反応の治療（免疫抑制剤併用）</p> <p><英国> 腎移植における拒絶反応の予防及びステロイド抵抗性拒絶反応の治療</p> <p><独国> 腎移植後における拒絶反応の予防（通常他の免疫抑制剤と併用）及び治療</p> <p><仏国> 臓器移植における免疫抑制（拒絶反応の予防及び治療）</p>
		用法・用量	<p>① 1日1回 1.5mg/kg、7～14日間</p> <p>② 1日1回 1～1.5mg/kg、3～9日間</p>
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<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) 「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</p> <p>腎移植は末期腎不全治療の唯一の根治的治療手段として確立され、本邦では年間 1,200 例程度が行われている。移植された腎臓に対する拒絶反応予防のために免疫抑制剤が投与されており、これらの薬剤を使用することにより腎移植の成績が向上しているが、一方で、拒絶反応が発現すると移植された腎臓が廃絶される危険性があるため、拒絶反応の治療及び予防が非常に重要である。</p> <p>急性拒絶反応の治療にはステロイドパルス療法が一般的に行われており、この治療で 70-80%の急性拒絶反応は治癒するといわれている。しかし、ステロイドパルス療法に反応しない急性拒絶反応も 20-30%存在する。急性拒絶反応の治療に反応しない場合、移植腎廃絶が起こり、患者は腎臓透析に戻ることを余儀なくされる。</p> <p>現在、本邦における腎移植は、主に生体腎移植が行われ、欧米のように献腎移植は一般的でない。したがって、腎移植患者において移植腎の機能を失った場合、再移植の機会がほとんどないことから、海外よりも拒絶反応の予防も重要と考えられる。</p> <p>よって、本疾病の重篤性としては、</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 ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 の両者にあてはまると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>ア 既存の療法が国内にない</p> <p>OKT3 は、1991 年に本邦で「腎移植後の急性拒絶反応の治療」に適応を取得して以来、ステロイド抵抗性急性拒絶反応の治療、すなわち急性拒絶反応の治療の最終手段として使用されてきたが、製造販売元のヤンセンファーマ株式会社より、2010 年末をもって OKT3 の製造を世界的に中止することを決定したとの連絡を受けた。したがって、その後国内におけるステロイド抵抗性急性拒絶反応の治療薬がなくなることとなる。日本移植学会は今後の腎移植後のステロイド抵抗性拒絶反応治療に危機感を感じており、代替の治療薬剤を望んでいる。</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 ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p>海外において、腎移植における急性拒絶反応治療は、ステロイドパルス療法、OKT3 および抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤が使用されている。OKT3 の発売中止を鑑みると、今後は世界的にも、抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤がステロイドパルス療</p>
--	---

		<p>法に抵抗を示す急性拒絶反応に使用されると考えられる。</p> <p>海外では腎移植後の急性拒絶反応の治療薬として効能・効果が広く認められている（米国、英国、仏国、独国）。サイモグロブリンと OKT3 の腎移植後の急性拒絶反応における無作為化比較試験の報告においては、両剤の有効性は同等と報告されており、メタ解析についてもサイモグロブリンを含む ATG 製剤と OKT3 の有効性は同等であると結論づけられている。</p> <p>さらに、サイモグロブリンは世界的に腎移植における急性拒絶反応の抑制（予防）に効能・効果を有しており（英国、仏国、独国）、本邦で導入療法として用いられているシムレクト静注用 20mg（バシリキシマブ）との拒絶反応高リスク群患者を対象とした無作為化比較試験においては、バシリキシマブと比較して、腎移植後の急性拒絶反応発現率を有意に抑制したと報告され、さらに 5 年間の追跡報告においても、急性拒絶反応、移植腎廃絶および死亡の複合エンドポイントについてサイモグロブリンの有用性が確認されている。</p> <p>このように、サイモグロブリンは、腎移植後の急性拒絶反応の抑制（予防）についても、その有用性は海外において十分検討された適応症であると考えられる。</p> <p>なお、本邦における腎移植の特徴は、献腎移植、特に脳死体からの移植が少ないことであるが、この結果、ABO 不適合腎移植、既存抗体陽性ドナーからの移植及び献腎移植における心停止下ドナーからの移植をはじめとする拒絶反応高リスク群の移植が欧米と比較して多い。このため、本邦におけるサイモグロブリンの腎移植における拒絶反応の抑制が望まれる。</p> <p>参考として、米国臓器移植ネットワーク UNOS (United Network of Organ sharing) の下部組織である OPTN/SRTR (Organ procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients) がまとめている年次報告書によれば、2005 年の腎移植数 16,481 件の中で、治療を要する急性拒絶反応が発現したものは 1,699 件、抗体製剤が使用されたのは 39.4% の患者であり、サイモグロブリンは 28.1% の患者で使用されていた。サイモグロブリンの使用は、抗体製剤の中ではトップシェアであり、急性拒絶反応で抗体製剤の治療を行った患者の約 4 人に 3 人は、サイモグロブリンを使用していた。また、2006 年の腎移植数 17,093 件の中で、予防的に抗体製剤を使用しない患者が 21.4% いる中で、サイモグロブリンの使用は 42.3%（抗体製剤を使用した患者約 80% の中で約半数）で抗体製剤の中ではトップのシェアを占めていた。</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] 米国において、要望内容② 腎移植における急性拒絶反応の抑制（予防）の適応については承認されていない。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>① 腎移植後の急性拒絶反応の治療 腎移植は末期腎不全に対する唯一の根治的治療手段であり、拒絶反応が治療できない場合、移植腎の廃絶が起こり腎透析に戻ることを余儀なくされる。拒絶反応に対しては、ムロモナブ CD3（販売名：オルソクロン OKT3 注）又は塩酸グスペリムス（販売名：スパンジン点滴静注用 100mg）が用いられるが、ムロモナブ CD3 は、供給中止が予定されており、塩酸グスペリムスは効果が現れるまで多少時間がかかり、投与量と投与期間が長いと骨髄抑制の危険性が指摘されている。</p> <p>② 腎移植後の急性拒絶反応の予防 腎移植後の急性拒絶反応は、不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼすものと考えられる。当該適応は、米国においては未承認であるが、英国、独国、仏国において承認され広く使用されている。一方、本邦では当該適応に対しバシリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「バシリキシマブ」）が承認され広く使用されている。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] ① 腎移植後の急性拒絶反応の治療：承認審査中

		<p>「腎移植後の急性拒絶反応の治療」を目的として、学会主導で行われる臨床研究をサポートする。既に海外では十分な知見が得られており、広く使用されていることから、本臨床研究結果（中間報告）を加え、平成22年5月18日付で承認申請を行った。</p> <p>② 腎移植後の急性拒絶反応の抑制（予防）：国内開発なし</p> <p>腎移植後の急性拒絶反応の予防については、英国、独国、仏国で承認されている。本邦においては、腎移植後の急性拒絶反応の抑制を適応症としてバシリキシマブ（販売名：シムレクト静注用20mg、シムレクト小児用静注用10mg）が承認され、ほとんどの腎移植において急性拒絶反応予防を目的として使用されている。従って、本邦における当該適応症の医療上の必要性は高いものではないと考えており、現時点で国内臨床試験の実施等開発の予定はない。</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>「腎移植後の急性拒絶反応に対する治療」の適応症については、臨床研究結果（中間報告）に基づいて平成22年5月18日付で承認申請を行った。しかし、「腎移植後の急性拒絶反応の抑制（予防）」については、既に既承認の医薬品が広く使用されていることから、医療上の必要性は低く、現在のところ開発予定はない。</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>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p>
-----	---	--

		<p>要望内容① 腎移植後の急性拒絶反応の治療について</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>要望内容② 腎移植における急性拒絶反応の抑制（予防）について</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕</p> <p>腎移植後の急性拒絶反応の抑制（予防）に対する抗体薬としては、国内において遺伝子組換え型のモノクローナル抗体であるバシリキシマブが承認されており、欧米の臨床試験においてバシリキシマブと比べ本剤が明らかに優れている成績は示されていない。また、欧米のガイドラインにおいて、本剤を含む抗胸腺細胞免疫グロブリン製剤に関する記載はあるものの、第一選択薬として推奨されている抗 Interleukin-2 受容体抗体（バシリキシマブ等）と比べエビデンスは限られていると記載されている。以上のことから、医療上の必要性が高いとまではいえないと考えられる。</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
	日本移植者協議会		127
2)	要望された 医薬品	一般名	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
		販売名	サイモグロブリン点滴静注用
		会社名	ジェンザイム・ジャパン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	全臓器の臓器移植に対する効能追加 <米国> 腎移植における急性拒絶反応の治療(免疫抑制剤併用) <英国> ・腎又は心移植における拒絶反応の予防 ・腎移植におけるステロイド抵抗性拒絶反応の治療 <独国> ・腎、心、肝、膵移植における拒絶反応の予防(通常他の免疫抑制剤と併用) ・腎、心、肝移植における拒絶反応の治療 <仏国> 臓器移植における免疫抑制(拒絶反応の予防及び治療)
		用法・用量	(注：要望書に記載なし) <米国> 1.5mg/kg、7～14日間 <英国> 治療：1.5mg/kg、7～14日間 予防：1～1.5 mg/kg、3～9日間 <独国><仏国> 治療：1.5mg/kg、3～14日間

			予防：1～1.5mg/kg、2～9日間
		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	OKT3 が販売されなくなるので、早急に必要	
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] 各国における効能・効果については「1. 要望内容の概略 3) 要望内容」に記載した。
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 腎移植後の急性拒絶反応の治療 腎移植は末期腎不全に対する唯一の根治的治療手段であり、拒絶反応が治療できない場合、移植腎の廃絶が起こり腎透析に戻ることを余儀なくされる。拒絶反応に対しては、ムロモナブ CD3 (オルソクロン OKT3 注) 又は塩酸グスペリムス (スパニジン点滴静注用 100mg) が用いられるが、ムロモナブ CD3 は、供給中止が予定されており、塩酸グスペリムスは効果が現れるまで多少時間がかかり、投与量と投与期間が長いと骨髄抑制の危険性が指摘されている。</p> <p>② 腎移植後の急性拒絶反応の予防 腎移植後の急性拒絶反応は、不可逆的で日常生活に著しい影響を及</p>
----	-------------------------------	---

		<p>ぼすものと考えられる。当該適応は、米国においては未承認であるが、英国、独国、仏国において承認され広く使用されている。一方、本邦では当該適応に対しバシリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「バシリキシマブ」）が承認され広く使用されている。</p> <p>③ その他の臓器（心臓、肝臓、膵臓、肺臓）移植後の急性拒絶反応の抑制（予防）及び治療</p> <p>臓器移植後の急性拒絶反応は、不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼすものと考えられる。急性拒絶反応の抑制（予防）はシクロスポリン、タクロリムス、メチルプレドニゾロンなどが使用されているものとする。また、心移植における急性拒絶反応の抑制ではエベロリムス錠が使用されていると考えられる。移植後のステロイド抵抗性急性拒絶反応の治療においては、ムロモナブ CD3 やバシリキシマブが使用されているものと推測されるが治療実態は不明である。</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 checked="" 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 腎移植後の急性拒絶反応の治療：承認審査中</p> <p>OKT3 の適応症である「腎移植後の急性拒絶反応の治療」を目的として、学会主導で行われる臨床研究をサポートする。既に海外では十分な知見が得られており、広く使用されていることから、本臨床研究結果（中間報告）を加え、平成 22 年 5 月 18 日付で承認申請を行った。</p> <p>② 腎移植後の急性拒絶反応の抑制（予防）：国内開発なし</p> <p>腎移植後の急性拒絶反応の予防については、英国、独国、仏国で承認されている。本邦においては、腎移植後の急性拒絶反応の抑制を適応症としてバシリキシマブ（販売名：シムレクト静注用 20mg、シムレクト小児用静注用 10mg）が承認され、ほとんどの腎移植において急性拒絶反応予防を目的として使用されている。従って、本邦における当該適応症の医療上の必要性は高いものではないと考えており、現時点で国内臨床試験の実施等開発の予定はない。</p> <p>③他の臓器（心臓、肝臓、膵臓、肺臓）移植後の急性拒絶反応の抑制（予防）及び治療：国内開発なし</p> <p>国内における急性拒絶反応発現例数は少ないと推定され、腎移植以外實際上、臨床試験を実施することは困難である。なお、心移植における拒絶反応の抑制を適応として、エベロリムス錠（販売</p>

		名：サーティカン錠 0.25mg、0.5mg、0.75mg) が、海外臨床試験データに基づき承認されている。
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) ①腎移植後の急性拒絶反応の治療 臨床研究結果(中間報告)に基づいて、平成22年5月18日付で承認申請を行った。 ②腎移植後の急性拒絶反応の抑制(予防) 既承認の医薬品が広く使用されていることから、医療上の必要性は低く、現在のところ開発予定はない。 ③その他の臓器(心臓、肝臓、膵臓、肺臓)移植後の急性拒絶反応の抑制(予防)及び治療 いずれの臓器移植においても患者数が少なく、臨床試験を実施することが困難又は不可能である。また、心臓移植における拒絶反応の抑制については、エベロリムス錠が承認されており、必ずしも医療上の必要性が高いものではないと考えられることから、現在、当該適応症について開発する意志はない。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班(WG)の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価 (該当するものにチェックする)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし (2) 医療上の有用性についての該当性 要望内容① 腎移植後の急性拒絶反応の治療について <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない
-----	---	---

		<p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>要望内容② 腎移植後の急性拒絶反応の抑制（予防）について</p> <p>③ その他の臓器（心臓、肝臓、膵臓、肺臓）移植後の急性拒絶反応の抑制（予防）及び治療について</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>要望②及び③（腎移植後の急性拒絶反応の抑制（予防）、その他の臓器（心臓、肝臓、膵臓、肺臓）移植後の急性拒絶反応の抑制（予防）及び治療）の適応については、欧米において有効性・安全性が既存の療法と比べて明らかに優れていることを示す試験成績はないこと、欧米における標準的療法とは判断できないこと、及び、国内に既存の治療薬が存在することから、医療上の必要性が高いとまでは判断できない。</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
	日本核医学会 日本医学放射線学会 日本中毒学会、日本中毒情報センター		265
2)	要望された 医薬品	一 般 名	ヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III)
		販 売 名	ラディオガルダーゼカプセル 500mg
		会 社 名	日本メジフィジックス株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	<p><日本核医学会><日本医学放射線学会> (米) 不溶性プルシアンブルーは、放射性セシウム および/または放射性または非放射性タリ ウムによる体内汚染が判明した、またはその 疑いのある患者の汚染物質の排泄を促進 (独) 放射性セシウム (^{134}Cs もしくは ^{137}Cs) の 再吸収の防止又は排泄の促進</p> <p><日本中毒学会、日本中毒情報センター> タリウム中毒の排泄率を増加させる治療薬</p> <p><米国> 放射性セシウムおよび/または放射性または非放 射性タリウムによる体内汚染が判明した、あるいは 疑われる患者における、汚染物質の排泄率の増加</p> <p><独国> 放射性セシウム (例えば ^{134}Cs、^{137}Cs) の除染およ び吸収阻止 (注: 独国では「Antidotum Thallii-Heyl」という別 の販売名の製剤が、タリウム中毒の効能に対し承認 されている。)</p>
		用 法 ・ 用 量	<p><米国> 推奨用量は 3g (2~12 歳の小児に対し 1g)、1 日 3 回経口投与</p> <p><独国></p>

		<p>1日にヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)換算で3～20gを分割経口投与 投与期間は少なくとも30日間</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] 本剤は要望時点において未承認薬であったが、平成22年10月27日、「放射性セシウムによる体内汚染の軽減」の効能・効果について承認されたため、タリウム中毒の効能・効果についてのみ適応外薬に該当する。</p>	
<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>		<p><日本核医学会><日本医学放射線学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当する。 本医薬品は、放射線事故、原子力災害等、また、核テロにより、放射性物質で体内汚染した傷病者に対して放射性物質（セシウム-137）の体外排泄を促進するものである。放射線体内被ばくは致死に至る緊急疾患である。 放射線事故での重篤な被ばく障害には、被ばく後早期（1～2か月）の急性放射線症候群および被ばく数年後から発症する放射線誘発がんがある。放射線事故での早期死亡例の大部分は急性放射線症候群によるものである。本薬剤の適用となる放射性セシウムによる被ばくは、ブラジル国ゴイアニア事故によっても致死性あることは明らかである。</p> <p>2. 医療上の有用性 「ア：既存の療法が国内にない」及び「ウ：欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。 アについて、セシウム-137の放射性物質に関する排泄促進剤は本邦において承認されていない。現状、緊急被ばく医療体制において放射線医学総合研究所は、医師の個人輸入としてCs-137に対応した本薬剤を緊急時に備えて備蓄している。 ウについて、欧米においては、本薬剤を承認医薬品として整備し、緊急時に備えて国家として備蓄している。</p> <p><日本中毒学会、日本中毒情報センター></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 適応疾病であるタリウム中毒は、初期症状が軽微なため自殺企図の場合を除くと曝露そのものに気づかず、医療機関の受診が遅れる</p>	

		<p>症例が散見される。タリウム中毒において曝露後数日～1週間程度で出現する多発性神経障害は難治性であり、曝露後数ヵ月～数年経過しても回復しない症例が報告されている。</p> <p>2. 医療上の有用性 プルシアンブルー（本剤）は、タリウム中毒において、体内の毒物の排泄を増加する特異的な薬剤である。 国内における既存の療法はない。</p> <p>3. 危機管理上の重要性 無味無臭のタリウムは、意図的に飲料等に混入され、摂取した患者がタリウム中毒となり死亡する等の事件がすでに国内で発生している。化学テロ・事件に対する危機管理上、特異的解毒剤であるプルシアンブルーの早期承認が望まれる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input 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」への該当性に関する企業側の意見	<p>タリウムに対する効能については、対象患者が発生しないに等しく（財団法人日本中毒情報センターの受信報告による中毒発生状況は過去10年間（1999-2008年）に3件）、承認後の流通の負担に関しても厳しい状況である。タリウム中毒には、活性炭、血液透析など標準的治療が確立していることから、本剤の医療上の必要性は放射性セシウムに対する効能に比して低い。</p> <p>以下は、本剤の放射性セシウムに対する効能について述べる。</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p>
----	-------------------------------	---

		<p>「ア：生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当する。 本医薬品は、放射線事故、原子力災害等、また、核テロにより、放射性物質で体内汚染した傷病者に対して放射性物質（セシウム-137）の体外排泄を促進するものである。放射線体内被ばくは致死に至る緊急疾患である。</p> <p>放射線事故での重篤な被曝障害には、被曝後早期（1～2 ヶ月）の急性放射線症候群および被ばく数年後から問題になる放射線誘発がんがある。放射線事故での早期死亡例の大部分は急性放射線症候群によるものである。本剤の適用となる放射性セシウムによる被曝は、ブラジル国ゴイアニア事故によっても致死性であることは明らかである。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>「ア：既存の療法が国内にない」及び「ウ：欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。</p> <p>アについて、セシウム-137 の放射性物質に関する除去剤は本邦において承認されていない。現状、緊急被曝医療体制において放射線医学総合研究所は、医師の個人輸入としてセシウム-137 に対応した本剤を緊急時に備えて備蓄している。</p> <p>ウについて、欧米においては、本剤を承認医薬品として整備し、緊急時に備えて国家として備蓄している。</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 checked="" 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> <ul style="list-style-type: none"> ・放射性セシウムに対する効能については、平成 21 年 12 月 25 日に承認申請し、平成 22 年 10 月 27 日に承認された。 ・タリウムに対する効能については、備蓄体制整備等を考慮し、将来的に一部変更承認申請を検討するが、現状では開発に着手していない。
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>放射性セシウムに対する効能については、放射性セシウムによるテロ等に対して緊急被曝医療に備える行政及び社会的要請から、速やかに申請した。</p> <p>タリウムに対する申請については放射性セシウムに対する効能の</p>

		承認後に検討する。しかし、本剤は特殊な状況で使用する医薬品のため、薬価制度になじまず、薬価収載（全国一律供給）を予定していない。本剤は限定した備蓄施設に販売することを想定している。タリウムに対する効能については、備蓄や流通など解決していないため、備蓄体制等の準備が進んだ段階で申請を検討する。なお、未承認薬等の開発品目が複数あるため、それらの申請を優先させる計画である。
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)	<p>要望内容のうちタリウムに対する適応について</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" 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 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
	小児腎臓病学会		295
2)	要望された 医薬品	一般名	ミコフェノール酸モフェチル
		販売名	セルセプトカプセル 250
		会社名	中外製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児適応の追加
		用法・用量	<p><米国></p> <p>Pediatrics (3 months to 18 years of age)</p> <p>The recommended dose of CellCept oral suspension is 600 mg/m² administered twice daily (up to a maximum daily dose of 2 g/10 mL oral suspension). Patients with a body surface area of 1.25 m² to 1.5 m² may be dosed with CellCept capsules at a dose of 750 mg twice daily (1.5 g daily dose). Patients with a body surface area >1.5 m² may be dosed with CellCept capsules or tablets at a dose of 1 g twice daily (2 g daily dose).</p> <p><英国・独国・仏国></p> <p>Children and adolescents (aged 2 to 18 years): the recommended dose of mycophenolate mofetil is 600 mg/m² administered orally twice daily (up to a maximum of 2 g daily).</p> <p>CellCept capsules should only be prescribed to patients with a body surface area of at least 1.25 m². Patients with a body surface area of 1.25 to 1.5 m² may be prescribed CellCept capsules at a dose of 750 mg twice daily (1.5 g daily dose). Patients with a body surface area greater than 1.5 m² may be prescribed CellCept capsules at a dose of 1 g twice daily (2 g daily dose).</p> <p>As some adverse reactions occur with greater frequency in this age group (see section 4.8) compared</p>

			<p>with adults, temporary dose reduction or interruption may be required; these will need to take into account relevant clinical factors including severity of reaction.</p> <p>Children (< 2 years): there are limited safety and efficacy data in children below the age of 2 years. These are insufficient to make dosage recommendations and therefore use in this age group is not recommended.</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>1. 適応疾病の重篤性 腎移植は小児腎不全に対する最終治療であり、移植腎機能低下および廃絶は、生命に重大な影響を及ぼす可能性が高い。</p> <p>2. 医療上の有用性 わが国の小児腎移植でも 90%以上の症例に適応外使用され、その有効性が報告されており、早急に用法・用量を適正化すべき状況にある。</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)	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] なし</p>
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<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	小児腎移植の適応となる疾患の重篤性は明白である。欧米 4 ヶ国でも承認を持ち、また国内外の使用実態からも小児腎移植における本薬の有用性はあると判断できる。日本人小児に対する有効性、安全性、至適投与法等を検討し、結果を公表、添付文書等に記載することは、臨床現場でエビデンスに基づいた薬物治療を行うことに繋がるものと判断している。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] 現在当該適応に対する厚生労働科学研究（Open、1 arm）が進行中である。
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) 国内では、年間新規に数十例程度の使用があると推定しているが、海外承認用量の半量程度での使用が大部分であるため、至適投与量の設定が困難と考えている。治験の実施は困難と判断するが、関係する厚生労働科学研究が終了後、申請が可能と判断した場合には公知申請を検討したい。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし (2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない
-----	---	---

		<input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本移植者協議会		336
2)	要望された 医薬品	一 般 名	リツキシマブ（遺伝子組み換え）
		販 売 名	リツキサン注 10mg/mL
		会 社 名	全薬工業株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<p><日本移植者協議会> (臓器移植時の) 血液型不適合、液性拒絶反応</p> <p><米国 : CMS > <u>Article A41236-A41237</u> Background: Previously, Medicare Beneficiaries were eligible for the treatment of Rituximab for the following 11 indications: 9. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD); 10. Renal transplant • prophylaxis- reduction of renal transplant rejection (pre and post) by reducing HLA/ABO antibodies in highly sensitized patients • rejection- treatment of renal transplant rejection in severe, steroid resistant or HLA/ABO mediated rejection episodes following kidney transplantation; 11. Cardiac transplant • prophylaxis- reduction of cardiac transplant rejection (pre and post) by reducing HLA antibodies in previously sensitized patients • rejection- treatment of refractory humoral cardiac rejection.</p> <p><u>Article A4936</u> ICD-9 Codes that are Covered</p>

		<p>996.81 COMPLICATIONS OF TRANSPLANTED KIDNEY</p> <p>996.83 COMPLICATIONS OF TRANSPLANTED HEART</p> <p>996.85 COMPLICATIONS OF TRANSPLANTED BONE</p> <p>V42.0 KIDNEY REPLACED BY TRANSPLANT</p> <p>V42.1 HEART REPLACED BY TRANSPLANT</p> <p><u>Article L30002</u></p> <p>Indications and Limitations of Coverage and/or Medical Necessity</p> <p>3. Off label indications include the following:</p> <p>a. Renal transplant</p> <p>i. prophylaxis - reduction of renal transplant rejection (pre and post) by reducing HLA/ABO antibodies in highly sensitized patients</p> <p>ii. acute rejection - reducing HLA/ABO antibodies</p> <p>Limitations</p> <p>For off-label use, please refer to the Medicare Benefit Policy Manual, Chapter 15, Section 50.4.5.</p>
	用法・用量	<p><日本移植者協議会></p> <p>記載なし</p> <p><米国：CMS></p> <p>記載なし</p>
	要望の分類 (該当するものにチェックする)	<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>
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	記載なし
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>血液型不適合、液性拒絶反応へのリツキサンの使用は、「(1) 適応疾患の重篤性」のイ又はウに該当する。その根拠は以下のとおり。</p> <p>①今回の要望については、ABO 血液型不適合腎臓及び肝臓移植における急性期の液性拒絶反応の抑制を対象としていると考えられる。腎臓移植及び肝臓移植が必要となるのは、疾患の進行が不可逆であり日常生活に著しい影響を及ぼす状態になった場合である。生体腎・肝臓移植においては、可及的多数のドナー候補を確保する必要がある。そのためには ABO 血液型不適合による壁をとりはらう必要がある。ABO 血液型不適合移植において、液性急性拒絶反応を抑制することは、移植腎及び移植肝の定着率向上及び機能維持に必須とされている。</p> <p>②ABO 血液型不適合腎臓及び肝臓移植における急性期の液性拒絶反応抑制のため、通常は脾臓を摘出する方法が用いられるが、リツキサンの使用により脾臓を回避できる可能性が高くなっている。脾臓回避により易感染性などのリスクを低減でき、日常生活に著しい影響を及ぼす状況の回避につながると考えられる。</p> <p>ABO 血液型不適合移植、液性拒絶反応防止については、日本の医療現場における研究が世界に先駆けて進行していることから、海外のデータ及び情報に重点をおいている「(2) 医療上の有用性」の A～ウには該当しない。しかし、臓器移植に関しては、以下に示すとおり日本独自の社会的背景があるため、海外情報のみからは判断できない。日本の状況のみで判断すれば医療上の有用性は高い。</p> <p>①ABO 血液型不適合腎臓及び肝臓移植は、献腎及び献肝ドナーが極</p>
----	-------------------------------	---

		<p>端に少ない日本国内の状況を反映し、日本が欧米よりも普及している。換言すれば欧米における臨床研究は日本ほど盛んには実施されていない。また、ABO 血液型不適合腎臓及び肝臓移植の症例数、長期成績、治療プロトコル、患者管理のノウハウなどは、日本が世界をリードしているのが現状であり、欧米においては標準的治療法として位置付けられる程のデータ集積はなされていない。</p> <p>②上記①のとおり、ABO 血液型不適合腎及び肝移植における急性期の液性拒絶反応抑制にリツキサンを使用する治療プロトコルは、日本が最も普及しており、多くの施設で採用されていることから、日本では最初に考慮すべき選択枝の一つに位置付けられていると推定される。2004年～2007年に実施した ABO 不適合腎移植 400 例のうち 174 例にリツキサンが使われているというデータが、また国内 30 施設で 1991 年～2008 年 3 月に行われた ABO 血液型不適合生体肝移植 367 例中 108 例にリツキサンが使用されたとのデータがある。</p> <p>③上記①及び②より、(2) のア～ウに該当はしないものの、献腎及び献肝ドナーが極端に少ないという日本の特殊な状況を鑑みれば、(2) のウに限りなく近い状況が日本国内の現況であると考えられる。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input 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] 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> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項]</p> <p>ABO 血液型不適合の臓器移植において、液性拒絶反応の抑制のため脾臓の摘出が必須とされてきたが、近年、本剤を投与すると、脾臓の摘出を行わなくても、高い生着率を示すことが報告されている。ABO 血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制に関しては、米国において公的保険適応を有しており、本剤の有用性が期待できると考えられる。</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 日本疼痛学会 厚生労働省科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業） 癌性疼痛患者のQOL向上のための橋渡し研究連携拠点の構築 （H21-3次がん-一般-011）研究班		235
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、セレネース細粒、セレネース注
		会社名	大日本住友製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	癌あるいは癌治療時の化学療法剤及びオピオイド系麻酔性鎮痛薬投与に伴う嘔気及び嘔吐 <英国> [注射剤] 嘔気及び嘔吐 <独国> [錠剤、注射剤] 細胞増殖抑制剤投与における嘔気及び嘔吐、中枢性嘔吐 <仏国> [注射剤、内服液] 放射線治療後の抗有糸分裂薬投与時の嘔吐 用法・用量 経口剤：通常成人1日0.75～2.25mgから始め、徐々に増量する。維持量として1日3～6mgを経口投与する。 注射剤：通常成人1回5mg（1mL）を1日1～2回筋肉内または静脈内注射する。 （注：国内既承認の統合失調症、躁病の用法・用量） <英国> 注射剤：1～2mg、筋肉内投与 <独国>

			<p>細胞増殖抑制剤投与時：点滴 中枢性嘔吐：錠剤、1日1～3mg</p> <p><仏国> 注射剤：5mg（場合により1日2～3回繰り返す） 内服液：1回2mg、1日6～8回</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><日本ペインクリニック学会><日本疼痛学会> <H21-3 次がん-一般-011 研究班></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 がんによる嘔気、がんの治療に伴う嘔気、が対象である。</p> <p>2. 医療上の有用性 がん治療及びがん性疼痛の治療には、化学療法や麻薬性鎮痛薬が必須である。特に ADL (Activities of Daily Living) の維持のためには麻薬性鎮痛薬による薬物療法は必須であるが、多くの患者が副作用である嘔気・嘔吐に苦しんでいる。嘔気・嘔吐は摂食障害を来し栄養状態の急激な悪化、点滴加療の必要性から退院の支障となるなど患者の ADL/QOL を大きく損なう。言い換えれば、嘔気・嘔吐のコントロールがつけば麻薬性鎮痛薬を十分に使用し ADL が保たれ豊かな QOL を達成できるがん患者は極めて多い。したがって、ハロペリドールはがん緩和ケアの推進に必要不可欠な薬剤であると考えられる。</p> <p><日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 嘔気・嘔吐はがん患者、オピオイド服用患者に高頻度で出現する症状であり、大変つらい症状で患者の QOL の大きな低下につながる。また、嘔気・嘔吐によりがん治療を中断にいたるケースもあり治療成績にも影響すると考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性 中枢移行性が高く、抗ドパミン作用が強く、他の疾患での使用経験が長いハロペリドールの適応追加は医療資源の有用活用につながると考えられる。</p>	

5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

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

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>医療上の必要性に係る基準について、「(1) 適応疾病の重篤性」は、「ウ. その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。「(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合」について、がん患者に対する嘔気及び嘔吐に対する既存治療としてはメトクロプラミドが承認されているが、ハロペリドールは「ウ. 欧米において標準的治療法に位置づけられている」に該当すると考える。</p> <p>以上より、ハロペリドールはがん患者の嘔気及び嘔吐に対し、医療上の必要性が高いと判断する。</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 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>がん及びがんの治療に伴う嘔気及び嘔吐について、原因毎に本剤の効果が評価された報告はない。</p> <p>化学療法及び放射線療法に伴う悪心・嘔吐に関しては、NCCN Clinical Practice Guidelined in Oncology, Antiemesis V.I.2010、制吐薬適正使用ガイドライン第1版等に本剤について記載されているものの、根拠となるエビデンスが十分に示されているとは言い難く、第一選択薬として推奨される既存の治療薬 (5-HT₃ 受容体拮抗薬等) と比べ、本剤の医療上の必要性は高いとまではいえないと考えられる。</p> <p>オピオイド系鎮痛薬投与に伴う悪心・嘔吐に関しては、制吐薬適正使用ガイドライン第1版、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版等に本剤について記載されているものの、根拠とな</p>
-----	---	---

		るエビデンスが十分に示されているとは言い難く、既存の治療薬（プロクロルペラジン等）と比べ、本剤の医療上の必要性は高いとまではいえないと考えられる。
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本消化器免疫学会 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究		321
2)	要望された医薬品	一般名	メルカプトプリン水和物
		販売名	ロイケリン散 10%
		会社名	大原薬品工業株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<p>ステロイド依存性のクローン病の寛解導入および寛解維持ならびにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持</p> <p><米国> Inflammatory Bowel Disease : -Mercaptopurine has been used in the management of severely or chronically active Crohn's disease to maintain clinical remission in corticosteroid-dependent patients and to provide benefit in patients with fistulizing Crohn's disease. -Mercaptopurine also has been effective in the management of fistulizing Crohn's disease. -Mercaptopurine has been used effectively in pediatric patients with intractable Crohn's disease who have been refractory to corticosteroids, sulfasalazine, and/or anti-infectives, usually for several years. -Mercaptopurine also has been used for the treatment of ulcerative colitis.</p>
		用法・用量	<p>通常、成人および小児には、1日量としてメルカプトプリン水和物 0.5mg/kg 相当量（通常、成人には 30mg）を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p><米国> Crohn's Disease : For the management of Crohn's disease, adults unusually have received an initial</p>

			<p>mercaptopurine dosage of 1-1.5 mg/kg daily, which has been increased in some patients to 125 mg daily. Pediatric patients with Crohn's disease have received a mercaptopurine dosage of 1-1.5 mg/kg daily up to a maximum of 75 mg daily.</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><日本消化器免疫学会> 1. 適応疾病の重篤性 ウ. その他日常に著しい影響を及ぼす疾患 クローン病と潰瘍性大腸炎は原因不明の難治性炎症性腸疾患であり、その病因については遺伝的、細菌学的、食事も含めた環境的な素因のほか、免疫異常が関与すると考えられている。本邦では1973年(昭和48年)に厚生科学研究難治性炎症性腸管障害調査研究班が設立され、現在まで潰瘍性大腸炎及びクローン病の病因、診断、治療について調査研究されてきている。 炎症性腸疾患の発症年齢は、約20歳前後の若年であり、その後も数十年と病期は長く続き、その間、再燃、増悪、寛解を繰り返す。このため、患者の生活の質(QOL)は著しく損なわれ、家庭、社会生活に多大な支障を来し、その身体的、精神的な苦痛より精神疾患を患うことも多い。潰瘍性大腸炎においては、colitic cancer と呼ばれる癌化病変が、10年以上の罹患期間や広範な病変を有する患者に生じる可能性があり、患者の精神的な負担は重いものがある。また、クローン病患者においても瘻孔による悩みなどは若年者にとっては深刻な問題となる。精神症状を伴う炎症性腸疾患の患者は、約5%と高率に認められること、さらには治療に用いる副腎ステロイドも身体に影響してくる。 以上、炎症性腸疾患は、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であると判断できる。</p> <p>2. 医療上の有用性 ウ. 欧米において標準的治療法に位置づけられている。 炎症性腸疾患の治療に6-MP及びAZAが有用であることは、欧米の代表的な医学成書や国内での代表的な消化器関連の医学書に記載されている。さらに、炎症性腸疾患の代表的な海外治療ガイドラインにも6-MP及びAZAの有用性が記載されている。また、本邦の厚生科学研究難治性炎症性腸管障害調査研究班によりまとめ</p>	

	<p>られたクローン病及び潰瘍性大腸炎に関する治療ガイドラインにも、本剤の適用が記載されている。</p> <p>以上、6-MP 及び AZA の炎症性腸疾患に対する有用性は、医学薬学上公知なものであると判断される。</p> <p>このように、6-MP 及び AZA が炎症性腸疾患の治療に一定の役割を有していることは、一般的に認識されていると判断できる。そして本邦でも、AZA が CD のステロイドの使用を前提とした寛解導入および寛解維持を、また UC についてはステロイド離脱困難な患者に対する寛解維持効果を有すると判定され、効能・効果の承認を 2006 年受けている。</p> <p>6-MP は AZA の代謝物であり、AZA と同様の効能・効果を有すると考えられているが、他方、異なる点も有している。</p> <p>その 1 つは剤形の相違が指摘される。イムラン (AZA) は 50mg 錠であり、ロイケリン (6-MP) は 10% 散剤である。そして、6-MP や AZA の治療に関しては、治療効果を得るのに最適な、かつ、骨髄抑制等の毒性発現のリスクを低減させる、細胞内 6-TGN の濃度範囲に関する有用な情報が得られつつある。したがって、6-MP や AZA の治療に関しては、最適な 6-TGN 濃度の設定のため、これら薬剤の細かな投与用量の設定がされ、使用されている場合が多い。そして、散剤はこのような細かな用量設定に適した製剤と考えられる。このように、剤形の選択ができることは臨床での意義が大きいと考えられる。</p> <p>加えて、炎症性腸疾患の CD や UC は長期間にわたり治療が必要であり、患者の薬剤費負担もかなりのものと推察される。薬価の安いロイケリン散は、医療経済的な観点からも臨床でのニーズが大きいと考えられる。</p> <p>また、これら免疫抑制剤は投与の忍容性が問題となる患者が存在する。臨床で忍容性の面で AZA が投与できない IBD 患者に代わって 6-MP の投与を試み、投与可能で、かつ効果を示したとの報告もあることから、臨床的には AZA に加えて、6-MP の存在意義があると考えられる。</p> <p><難治性炎症性腸管障害に関する調査研究></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>(ウ. その他日常に著しい影響を及ぼす疾患) に該当</p> <p>クローン病、潰瘍性大腸炎は厚生労働省指定の難治性疾患であり、原因不明で完治は困難な疾病であるが、近年患者数が著しく増加している。</p>
--	--

	<p>多くは 20 歳前後の若年で発症し、病期はほぼ生涯にわたる。症状の寛解と再燃・増悪による入退院を繰り返すなど勉学や就労に支障を来すことが多い。本疾患は直接生命予後に関わることはないが、原疾患に加え狭窄、穿孔、瘻孔、癌化等の重大な合併症も多く発生することから、数十年にもわたり患者の QOL を損ない社会的損失も大きい。</p> <p>以上、炎症性腸疾患は、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であると判断できる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>(ウ. 欧米において標準的治療法に位置づけられている。) に該当</p> <p>炎症性腸疾患の治療に本剤およびそのプロドラッグであるアザチオプリン (AZA) が有用であることは、欧米の代表的な医学成書や国内での代表的な消化器関連の医学書に記載されている。さらに、炎症性腸疾患の代表的な海外治療ガイドラインにも本剤および AZA の有用性が記載されている。また、本邦の厚生科学研究難治性炎症性腸管障害調査研究班によりまとめられたクローン病および潰瘍性大腸炎に関する診療ガイドラインにも、本剤の適用が記載されている。</p> <p>以上、本剤および AZA の炎症性腸疾患に対する有用性は、医学薬学上公知なものであると判断される。また、AZA に関しては 2006 年に炎症性腸疾患に対する効能追加の承認を得ている。</p> <p>炎症性腸疾患診療において、本剤によるステロイド減量・離脱効果および寛解維持効果により、成長期・若年期からのステロイド長期治療に伴う副作用の軽減、入院を要するような再燃・増悪の低減による QOL 改善への影響が期待されている。また、AZA 不耐性の患者において本剤の投与を試み、投与可能でかつ効果を示したとの報告があることから、臨床的に AZA に加えて、本剤の存在意義があると考えられる。</p> <p>[その他考えられる有用性]</p> <p>剤形、経済性など：6-MP (商品名：ロイケリン散 10%) と AZA (商品名：イムラン錠 50mg、アザニン錠 50mg) とは剤形が異なる。これら免疫調整剤を炎症性腸疾患患者に投与する際には、患者ごとの詳細な用量設定を必要とするケースが多く、用量調整が容易なロイケリン散 10% の臨床での意義は大きいと考えられる。</p> <p>また、炎症性腸疾患は病期が長い治療期間も長期となるケースが多く、薬価の安い本剤は医療経済的な観点から意義があると考え</p>
--	---

		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] 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] 米国の製剤は Purinethol (50mg 錠)

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>(ウ. その他日常に著しい影響を及ぼす疾患) に該当 クロウン病、潰瘍性大腸炎は厚生労働省指定の難治性疾患であり、原因不明で完治は困難な疾病であるが、近年患者数が著しく増加している。</p> <p>多くは20歳前後の若年で発症し、病期はほぼ生涯にわたる。症状の寛解と再燃・増悪による入退院を繰り返すなど、勉学や就労に支障を来たすことが多い。本疾患は直接生命予後に関わることはないが、原疾患症状に加え腸管の狭窄、穿孔、瘻孔、癌化等の重大な合併症も多く発生することから、数十年にもわたり患者のQOLを損ない社会的損失も大きい。</p> <p>以上、クロウン病、潰瘍性大腸炎は、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であると判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>(ウ. 欧米において標準的治療法に位置づけられている。) に該当 クロウン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の治療に本剤およ</p>
----	-------------------------------	---

		<p>びそのプロドラッグであるアザチオプリン（AZA）が有用であることは、欧米の代表的な医学教科書や国内の代表的な消化器科関連の医学書に記載されている。さらに、炎症性腸疾患の代表的な海外治療ガイドラインにも本剤および AZA の有用性が記載されており、また、本邦の厚生科学研究難治性炎症性腸管障害調査研究班によりまとめられたクローン病および潰瘍性大腸炎に関する診療ガイドラインにも、本剤の適用が記載されている。</p> <p>以上、本剤および AZA の炎症性腸疾患に対する有用性は、医学薬学上公知なものであると判断される。また、AZA に関しては 2006 年に公知申請によりクローン病、潰瘍性大腸炎に対する効能追加の承認を得ている。</p> <p>炎症性腸疾患診療において、本剤によるステロイド減量・離脱効果および寛解維持効果により、成長期・若年期からのステロイド長期治療に伴う副作用の軽減、入院を要するような再燃・増悪の低減による QOL 改善への影響が期待されている。また、AZA 不耐性の患者において本剤の投与を試み、投与可能でかつ効果を示したとの報告があることから、臨床的に AZA に加えて、本剤の存在意義があると考えられる。</p> <p>[その他考えられる有用性]</p> <p>剤形、経済性など：6-MP（商品名：ロイケリン散 10%）と AZA（商品名：イムラン錠 50mg、アザニン錠 50mg）とは剤形が異なる。これらの免疫調整剤を炎症性腸疾患患者に投与する際には、有効性、副作用の点から患者ごとの詳細な用量設定を必要とするケースが多く、用量調整が容易なロイケリン散 10%の臨床での意義は大きいと考えられる。</p> <p>また、炎症性腸疾患は病期が長い治療期間も長期となることが多く、薬価の安い本剤は医療経済的な観点から意義があると考えられる。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input 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] 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)	「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] 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] 国内において、本剤のプロドラッグであるアザチオプリンが「ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持」の効能・効果で承認されている。本邦既承認のアザチオプリン製剤 (イムラン錠 50mg、アザニン錠 50mg) は通常用量が 1 日 50mg~100mg、さらに割線による製剤の分割が可能であることから、ある程度の用量調節も可能と考えられ、それ以上の細かな用量調節の必要性は明確になっていない。また、アザチオプリンに対して忍容性が認められない患者における本剤の有用性についての報告はあるものの、血中薬物濃度等を指標にした用量調整を行った結果ではなく、またその方法も確立していないことから、アザチオプリン製剤が存在する状況下で、本剤の医療上の必要性が高いとまではいえないと考えられる。</p>
-----	---	--

13)	備 考	

資料 3 - 2

「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

＜循環器 WG＞

該 当 な し

「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><米国> 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>DILAUDID-HP</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><英国></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><独国></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><仏国> 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"> ・ 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。 ・ 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。
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¹⁾だけでなく様々なガイドライン²⁻⁵⁾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⁶⁾、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> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本神経学会 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	<p>①中等度から高度の疼痛（非がん性疼痛含む）</p> <p>②神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静</p> <p>③神経筋疾患における激しい咳そう発作における鎮咳</p> <p>④神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善</p>
		用法・用量	<p><米国></p> <p>▶中等度から高度の疼痛</p> <p>速放製剤：</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>徐放製剤：</p> <p>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>

			<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><英国></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶がんあるいは術後の中等度から高度の疼痛 ▶強オピオイドを必要とする高度の疼痛 <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><独国> 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><仏国> ▶ 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"> ● 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。 ● 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。 ● 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。 	
	<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>	

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><日本神経学会、日本神経治療学会></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><日本緩和医療学会、日本緩和医療薬学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 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"> ● 「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。
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>< 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 ></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><英国> 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><独国> 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、工作中的ミス、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^{1)~6)} 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] 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><株式会社ベネシス></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^{5,6)}、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^{7~11)}。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¹²⁾。</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¹³⁾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⁷⁾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">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): 967-73.2) Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous
--	--

		<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><化学及血清療法研究所> 記載なし。</p> <p><日本製薬株式会社> 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"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本うつ病学会		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><米国></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><英国></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><独国></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><米国></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><英国></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><独国></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。臨床上的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><薬剤治療について></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¹⁾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¹⁾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²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。

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⁶⁾、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⁷⁾。

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><双極性障害におけるうつ状態（要望①）について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p><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></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><米国> 多発性硬化症： ノバントロン[®]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/m²である。ノバントロン[®]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[®]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<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>140 mg/m²の患者にノバントロン[®]を投与してはならない。ノバントロン[®]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/mm³未満の多発性硬化症患者にはノバントロン[®]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[®]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[®]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[®]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><独国></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/m² 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/m² 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/m² 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><個人></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/ m² 群、12 mg/m² 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 $1500/\text{mm}^3$ 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 $140 \text{ mg}/\text{m}^2$ で 2.6%にみられる。MS 患者で $100\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $140\text{mg}/\text{m}^2$ 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><全国多発性硬化症友の会> 記載なし</p>
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

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

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>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"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』

「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本神経学会		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><米国> 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><英国、仏国> 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 (http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/pdf/jirei117.pdf#page=2) 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"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本小児神経学会 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><米国></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><英国、独国、仏国></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、薬理学的な治療は、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>
<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>		<p><日本小児神経学会> 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 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><日本小児心身医学会> 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ベ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)	<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 ーウ 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>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¹⁾、DBD^{2,3)}）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"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	<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><英国></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><独国></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><日本てんかん学会、日本小児神経学会> 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><日本サイコオンコロジー学会> 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。																				

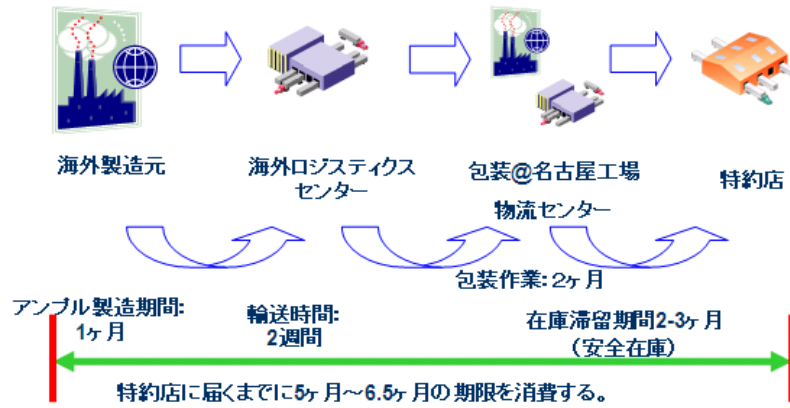
3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

<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><ロラゼパム静脈注射用製剤に関する課題></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><てんかん重積状態（要望①）に関する企業側の意見></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><不安などの急性期の症状（要望②）に関する企業側の意見></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><ロラゼパム静脈注射用製剤に関する課題></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><てんかん重積状態（要望①）について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input 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ます。</p>
---	--	--

		<p><不安、抑うつ状態に伴う不安、急性躁病（要望②）について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input 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	<p><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/m² 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/m² 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/m² まで 2.5mg/m² 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。</p>
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 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>	

		<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)	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。 <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"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <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-HT₃ 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（NK₁ 受容体拮抗薬）」等のように、催吐性リスクに応じて、5-HT₃ 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 OncologyTM 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-HT₃ 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®）の用法・用量 <仏国> 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 12.5-25 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	

望者の意見	<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"> ● 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。 ● 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。
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 neuropathic pain）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 neuropathic pain ）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 neuropathic pain ）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><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> (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><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></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. (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. (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. (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.</p> <p>Wu EQ, Birnbaum HG, Mareva MN, Le TK, Robinson RL, Rosen A, Gelwicks S.J</p> <p><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 < 仏国 > 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"> ● 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。 ● 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。
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。																			
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <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.)</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。</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</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
			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><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></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)	<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) 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)	<p>備 考</p>	<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[®](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><エビデンスに関する追加事項> 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>・がん性疼痛 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>・ 化学療法後の四肢の痛み 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>・ 神経障害性疼痛 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〕 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¹⁾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¹⁾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 (http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/pdf/jirei122.pdf#page=2) 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 (http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/pdf/jirei51.pdf#page=2) 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 neropathic pain 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)	<p>国内開発の状況 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>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 (http://www.kokuho.or.jp/whlw/lib/hoi_21_0915001.pdf) 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。</p>
11)	<p>備 考</p>	<p>< 要望内容に係るエビデンスについて ></p> <p>(1) 無作為化比較試験等の公表論文 (論文ごと)</p> <p>《要望書に記載の公表論文》</p> <p>① Anti-depressants and anti-convulsants for the treatment of neuropathic pain syndrome in cancer patients.¹⁻¹⁾ 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。</p> <p>② Antidepressants in the treatment of cancer pain. A survey in Italy.¹⁻²⁾ 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。</p> <p>《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>

		<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, 2004²⁻¹⁾ 《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, 2010²⁻¹⁾ 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 pain³⁻¹⁾</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.³⁻²⁾</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.³⁻³⁾</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.³⁻⁴⁾</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⁴⁻¹⁾</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.⁴⁻²⁾ 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.⁴⁻³⁾ 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.⁴⁻⁴⁾ 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 【無作為化比較試験等の公表論文】 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. 【追加したエビデンス：教科書等】 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>【追加したエビデンス：peer-review journal の総説、メタアナリシス】</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>【学会又は組織・機構の診療ガイドライン】</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>【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】</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><エビデンスの評価に係る企業側の意見></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まで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		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><米国></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週間に忍容性に応じて約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週間に忍容性に応じて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><英国></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><独国></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><仏国> 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><独国> 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><仏国> 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患である。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><米国> 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><英国> 小児にはダントリウム[®]（ダントロレン製剤の販売名）を使用しないこと。</p> <p><独国> 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><仏国> 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] <欧米4カ国における承認製剤等について></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 ● 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
----	----------------------------------	---

		<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"> ● 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。
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¹⁾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><経口可能製剤での小児への適応取得（要望①）について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
-----	---	--

		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>精神・神経 WG は、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、がんに併発した疾患による痛みなど、がん疼痛全般が対象である。 2. 医療上の有用性 現在の日本国におけるがん疼痛に対する保険適応薬を用いて、がん疼痛緩和の治療を行った場合、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」¹⁾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²⁾。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</p> <p>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]</p> <p>なし</p>
10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>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><米国> 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><英国></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><独国></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><仏国></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"> —24時間にわたる持続注入 —4回に分け各1時間ずつの持続注入。 <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><日本てんかん学会、日本小児神経学会></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¹⁾では全般てんかんにバ</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^{2, 3, 4)}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><参考文献></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Karceski S, Morrel M, Carpenter D: Treatment of epilepsy in adult: expert opinion, 2005. <i>Epilepsy & Behavior</i> 2005; 7 : S1-64 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. 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. 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.
--	--	---

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"> ● 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[*]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。 <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"> ● 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。 ● 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。 <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"> ● 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。 <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] American Hospital Formulary Service Drug Information (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"> ➤ 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。 ➤ 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。 ➤ 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。 ➤ 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。 ➤ 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。

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> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <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><米国> <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><英国、独国、仏国> <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 ¹⁾ 、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)	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] ・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。
----	---	---

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><明治製菓、アボット製薬></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"> 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。 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。
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><小児における強迫性障害（要望②）について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input 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><米国> 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><英国、独国> 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><仏国> 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 <成人 ADHD> ア：既存の療法が国内にない</p> <ul style="list-style-type: none">・薬物療法以外の社会的サポートは未だ皆無に近い。・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。・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。・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、休業日の午後に急用ができた場合や、一般的な仕事において
--	--	---

		<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><小児 ADHD></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"> ・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。 <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"> ・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。 ・成人に対する長年の使用実績も記載されている。
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

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

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><成人の ADHD について></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><小児の ADHD について></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 Guideline¹⁾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">• 米小児科学会 (AAP) の 小児 ADHD に対する Clinical Practice Guideline¹⁾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。 <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">• 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 suggestions²⁾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。 <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">● 英国の NICE clinical guideline 72: Attention deficit hyperactivity disorder Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults³⁾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>● 米国国立衛生研究所 (NIH) の Consensus Statement⁴⁾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>
--	--	--

		<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"> • 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。 • 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。
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 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。 <p>参考資料</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 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 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 4) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder; November 16-18, 1998
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><成人の ADHD について></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><小児の ADHD について></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"> • 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」¹⁾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」²⁾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。 • 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。」³⁾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
------------------	--

		<p>す。」⁴⁾と回答されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。」⁵⁾とリタリンの安全性に言及されている。 <p>引用元：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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— http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1017-5g.pdf 2007年10月17日医薬品第一部会議事録 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/txt/s1017-3.txt 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 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1017-5g.pdf 2007年8月29日医薬品第一部会議事録 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/08/txt/s0829-4.txt 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 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1017-5g.pdf
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><小児の ADHD について></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
-----	---	--

		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>精神・神経 WG は、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>（http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/txt/s1017-3.txt） 及び審議結果 （http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1026-3.html） 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¹⁾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>
--	--	---

		(http://www.mhlw.go.jp/topics/2007/12/dl/tp1219-2b.pdf)
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>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094976.pdf</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)</p> <p>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"> ・モダフィニルの使用制限に関する EMA の勧告 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094976.pdf
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <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 idiopathic hypersomnia, 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^{注)} 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 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2010/09/human_phadetail_000007.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=&jsenabled=true</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><英国></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><独国> 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><仏国></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。
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"> ● 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)。 ● 「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。 ● 「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。
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><英国> 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>< 独国 ></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><仏国> 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	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>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> <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。</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] <ul style="list-style-type: none"> ● 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)。 ● 「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。 ● 「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。
----	--------------------------	---

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"> ・激しい疼痛時における鎮痛・鎮静 ・激しい咳嗽発作における鎮咳 ・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 <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"> ・激しい疼痛時における鎮痛・鎮静 ・激しい咳嗽発作における鎮咳 ・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 ・麻酔前投薬、麻酔の補助 ・中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 <p>[硬膜外及びくも膜下投与の場合]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・激しい疼痛時における鎮痛 ・中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 <p>モルヒネ塩酸塩注射液200mg(④、⑥)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・激しい疼痛時における鎮痛・鎮静 ・激しい咳嗽発作における鎮咳
----	--------------------------------------	--

		<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 麻酔前投薬、麻酔の補助 ・ 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 <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><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></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、「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	

「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 ＜抗菌・抗炎症 WG＞

目 次

＜抗菌薬分野＞	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	
ナフシリン（要望番号；206）……………	1
本邦における適応外薬	
バンコマイシン塩酸塩（要望番号；239）……………	7
ホスカルネットナトリウム水和物（要望番号；285）……………	11
メトロニダゾール（要望番号；314.2）……………	15
レボフロキサシン水和物（要望番号；353）……………	19
【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】	
本邦における適応外薬	
クロキサシリン（要望番号；110）……………	23
メトロニダゾール（要望番号；317）……………	27
テイコプラニン（要望番号；365.2）……………	31
バンコマイシン塩酸塩（要望番号；365.3）……………	35

目次（つづき）

＜抗炎症薬・呼吸器官用分野＞	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
本邦における適応外薬	
インフリキシマブ（要望番号；57）……………	39
ヒドロキシクロロキン（要望番号；250.2）……………	45
【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】	
本邦における適応外薬	
ヒト免疫グロブリン（要望番号；249）……………	53

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
		社団法人日本感染症学会 日本感染症教育研究会	
2) 要望された医薬品		一般名	ナフシリン
		販売名	NAFCILIN
		会社名	国内関係企業なし
3)	要望内容	効能・効果	本薬剤に対し、感受性のあるペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症
		用法・用量	成人に対する標準的な投与量は1回500mg 4時間ごと静脈内投与。重篤な感染症に対しては1回1g 4時間ごと。治療期間については感染症の種類と重症度によって異なる。透析患者を含め、腎機能障害時に投与量の調整は不要である。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<社団法人日本感染症学会> (1) 適応疾病の重篤性 適応となる疾患のうち、細菌性髄膜炎については、本邦では海外ガイドライン*で記載されている代替薬である meropenem と vancomycin が使用可能であるのみで、第一選択薬である nafcillin、oxacillin とともに使用できない状況になっており、患者予後に重篤な影響を与えている。また、感染性心内膜炎についても代替薬である cefazolin は使用可能であるものの、上述のごとく、cefazolin での治療失敗例も報告されている。細菌性髄膜炎、感染性心内膜炎のいずれも有効な治療が行わなければ致命的となる疾患であり、第一選択薬が使用できない状況が患者予後に与える影響は甚大であると考えられる。 * Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clinical Infectious Diseases 2004; 39:1267-84	

	<p>(2) 医療上の有用性</p> <ol style="list-style-type: none">1. 感染性心内膜炎の患者数についての日本での統計は存在しないが、フランスでのデータを外挿すると、日本では年間およそ 4000-20000 人程度の感染性心内膜炎の患者が存在すると推測される。黄色ブドウ球菌による左心系の感染性心内膜炎では死亡率が 25-40%といわれている。2. 本邦では黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎に対する治療薬として使用可能な薬剤は cefazolin だが、これは nafcillin と比べて、治療成績が劣ることが指摘されている。3. 一般に感染性心内膜炎では 22-50%で塞栓症を合併し、その 65% は中枢神経とされている。このように、感染性心内膜炎の合併症としての脳塞栓はよくみられる合併症であるが、現在日本で使用可能な薬剤である cefazolin は中枢神経への移行性がないため用いることが出来ない。すなわち、現在日本では脳塞栓を合併した感染性心内膜炎の治療薬は存在していない状況である。 <p>Methicillin 感受性黄色ブドウ球菌感染症に対して第一選択薬となりうる有効な薬剤が本邦になく、本剤が使用可能となればその有用性は大きいことが予想される。特に、細菌性髄膜炎は本薬剤により、信頼性の高い有効な治療がようやく可能となる。また、本薬剤はスペクトラムが狭く、methicillin 感受性黄色ブドウ球菌以外の微生物に与える影響はごく限られたものになり、薬剤耐性菌の抑制にも有利であり、抗菌薬適正使用の観点からも有用であると思われる。</p> <p>導入製剤については、凍結製剤、凍結乾燥製剤、それぞれに長所と短所があり、両方の製剤が使用可能になれば、使用者により選択されて行くものと考え。本邦での使用経験もないため、どちらが良いか判断は難しいところではあるものの、一方の製剤のみを選択しなければならないという条件であれば、保存、溶解、投与が他の抗菌薬と同様で、現場で混乱をきたす可能性が低いと思われること、溶解する量が使用者によって選択できる事などから凍結乾燥製剤の導入が望ましいと考える。</p> <p><日本感染症教育研究会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>適応となる疾患のうち、細菌性髄膜炎については、本邦では上述のガイドラインで記載されている代替薬である meropenem と vancomycin が使用可能であるのみで、第一選択薬である nafcillin、</p>
--	--

	<p>oxacillin とともに使用できない状況になっており、患者予後に重篤な影響を与えている。また、感染性心内膜炎についても代替薬である cefazolin は使用可能であるものの、上述のごとく、cefazolin での治療失敗例も報告されている。細菌性髄膜炎、感染性心内膜炎のいずれも有効な治療が行わなければ致命的となる疾患であり、第一選択薬が使用できない状況が患者予後に与える影響は甚大であると考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <ol style="list-style-type: none">1. 感染性心内膜炎の患者数についての日本での統計は存在しないが、フランスでのデータを外挿すると、日本では年間およそ 4000-20000 人程度の感染性心内膜炎の患者が存在すると推測される。黄色ブドウ球菌による左心系の感染性心内膜炎では死亡率が 25-40%といわれている。2. 本邦では黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎に対する治療薬として使用可能な薬剤は cefazolin だが、これは nafcillin と比べて、治療成績が劣ることが指摘されている。3. 一般に感染性心内膜炎では 22-50%で塞栓症を合併し、その 65%は中枢神経とされている。このように、感染性心内膜炎の合併症としての脳塞栓はよくみられる合併症であるが、現在日本で使用可能な薬剤である cefazolin は中枢神経への移行性がないため用いることが出来ない。すなわち、現在日本では脳塞栓を合併した感染性心内膜炎の治療薬は存在していない状況である。 <p>Methicillin 感受性黄色ブドウ球菌感染症に対して第一選択薬となりうる有効な薬剤が本邦になく、本剤が使用可能となればその有用性は大きいことが予想される。特に、細菌性髄膜炎は本薬剤により、信頼性の高い有効な治療がようやく可能となる。また、本薬剤はスペクトラムが狭く、methicillin 感受性黄色ブドウ球菌以外の微生物に与える影響はごく限られたものになり、薬剤耐性菌の抑制にも有利であり、抗菌薬適正使用の観点からも有用であると思われる。</p> <p>導入製剤については、凍結製剤、凍結乾燥製剤、それぞれに長所と短所があり、両方の製剤が使用可能になれば、使用者により選択されて行くものと考えられる。本邦での使用経験もないため、どちらが良いか判断は難しいところではあるものの、一方の製剤のみを選択しなければならないという条件であれば、保存、溶解、投与が他の抗菌薬と同様で、現場で混乱をきたす可能性が低いと思われるこ</p>
--	---

		と、溶解する量が使用者によって選択できる事などから凍結乾燥製剤の導入が望ましいと考える。
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input 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	
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 type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項]
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 （該当するものにチェックする）</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕 なし</p>
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	社団法人日本感染症学会 日本感染症教育研究会		239
2)	要望された医薬品	一般名	バンコマイシン塩酸塩
		販売名	塩酸バンコマイシン点滴静注用
		会社名	塩野義製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	〈適応菌種〉 1. メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 2. ペニシリン耐性腸球菌 〈適応症〉 1. グラム陽性球菌による血流感染 (中心静脈カテーテル感染を含む) 2. 好中球減少時の発熱 3. ペニシリンアレルギーのある場合の代替薬
		用法・用量	成人： バンコマイシン塩酸塩として1日2g(力価)を1回0.5g(力価)6時間ごと又は1回1g(力価)12時間ごとに分割して、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 高齢者： 1回0.5g(力価)12時間ごと又は1回1g(力価)24時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 小児、乳児： 1日40mg(力価)/kgを2～4回に分割して、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。 新生児： 1回投与量を10～15mg(力価)/kgとし、生後1週までの新生児に対しては12時間ごと、生後1ヵ月までの新

			生児に対しては8時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。
		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><社団法人日本感染症学会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性 適応外申請したいずれの微生物および疾患も、バンコマイシンが早期に MRSA または他の菌であると確認される前の初期の治療段階から適切に投与されなければ致命的となりうるものである。したがって、適切に早期に使用されないことで患者の予後に与える影響は甚大である。また、ペニシリンアレルギーの代替薬としてのバンコマイシンにおいても、これ以外に適切な抗菌薬が存在しないことから、使用できない場合、患者の利益に関し、重篤な影響を与えられられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性 バンコマイシンが培養結果判明前の初期治療から適切に投与されること、または、諸外国における標準薬として上記で申請した微生物および疾患に適切に投与されることで、予後が改善されるのみならず、治療期間の短縮にも寄与すると考えられる。また、グラム陽性菌に対するペニシリンアレルギーの患者の代替薬として必要不可欠の状態である。</p> <p><日本感染症教育研究会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性 適応外申請したいずれの微生物および疾患も、バンコマイシンが早期に MRSA または他の菌であると確認される前の初期の治療段階から適切に投与されなければ致命的となりうるものである。したがって、適切に早期に使用されないことで患者の予後に与える影響は甚大である。また、ペニシリンアレルギーの代替薬としてのバンコマイシンにおいても、これ以外に適切な抗菌薬が存在しないことから、使用できない場合、患者の利益に関し、重篤な影響を与えられられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性 バンコマイシンが培養結果判明前の初期治療から適切に投与されること、または、諸外国における標準薬として上記で申請した微生物</p>	

		および疾患に適切に投与されることで、予後が改善されるのみならず、治療期間の短縮にも寄与すると考えられる。また、グラム陽性菌に対するペニシリンアレルギーの患者の代替薬として必要不可欠の状態である。
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 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」への該当性に関する企業側の意見	(1) 適応疾患の重篤性 ア 生命に重大な影響がある場合 (致命的疾患) (2) 医療上の有用性 ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている
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 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) 適応菌種の適応拡大は、耐性菌(VRE等)拡大を懸念する。 適応症については、現時点で MRSA 感染症の適応症がほぼカバーされており、適応症拡大の必要性は低いと考える。
11)	備 考	

--	--	--

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 （該当するものにチェックする）	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕 なし</p>
13)	備 考	好中球減少時の発熱に対して使用するにあたっては、原因菌の特定ができていない段階での使用となるため、耐性菌の拡大に繋がる恐れがある。一方で、好中球減少時の発熱の原因菌にはメチシリン耐性のものも多く、本剤の使用に踏み切らなければならない現状も理解できる。よって、抗菌・抗炎症 WG では、好中球減少時の発熱について効能追加する際には、適正使用が行われるよう、関連学会が主体となってガイドラインの整備等を行うことが必須と考える。

『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
	日本造血細胞移植学会		285
2)	要望された 医薬品	一般名	ホスカルネットナトリウム水和物
		販売名	点滴静注用ホスカビル注
		会社名	アストラゼネカ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症 (日本では、エイズ患者における CMV 網膜炎として適応あり)
		用法・用量	<p>初期療法： 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回 60mg/kg を、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回 90mg/kg を、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。</p> <p>維持療法： 初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回 90～120mg/kg を2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。</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 同種造血細胞移植の対象となる適応疾病は、通常の化学療法では治癒が期待できない白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や、再生不良性貧血などの骨髄不全を来す致死的な疾患である。 同種造血細胞移植では、治療関連死亡率が2-3割と高い点が最大の問題点であり、その中でも CMV などのウイルス感染症のコント</p>	

		<p>ロールは極めて重要である。CMV に対する第一選択薬は GCV であるが、GCV は好中球減少などの造血抑制という重篤な有害事象のリスクが高い。特に造血回復が遅延する臍帯血移植などでは、CMV 感染症に対して GCV が使用困難な場合があり、FCN はそういう症例に対する唯一の CMV 治療薬である。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>FCN は GCV と比較して同等の CMV 感染症抑制効果を持ち、造血抑制の有害事象が少ないというエビデンスが蓄積されている。特に造血回復が遅延する臍帯血移植においては FCN の有用性が高く、これらの移植法においては必須の薬剤として適応外使用が増加してきている。</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 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 checked="" 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) のア、(2) のア、ウに該当すると判断する。</p> <p>造血幹細胞移植後のCMV感染症は、最も頻度の高い日和見感染症であり、移植の予後に大きく影響する。CMV感染症のなかでも、特にCMV肺炎、CMV腸炎などは予後不良である。</p> <p>本邦で使用可能な抗 CMV 薬はガンシクロビルと本剤のみで、現在、ガンシクロビルは保険適用となっているが、骨髄抑制作用を有しており、骨髄機能の脆弱な造血幹細胞移植後患者には用いにくい。特に造血回復が遅延する臍帯血移植などでは、ガンシクロビルが使用困難な場合があり、本剤はそのような症例に対する唯一の治療薬である。海外では診療ガイドラインにおいてガンシクロビルの代替薬として推奨され、標準的療法に位置づけられている。</p>
----	-------------------------------	--

9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input 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)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <input checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本緩和医療学会/日本緩和医療薬学会		314.2
2)	要望された医薬品	一般名	メトロニダゾール
		販売名	Metrogel
		会社名	ガルデルマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	がん性悪臭の軽減
		用法・用量	0.75%～0.8%ゲル、1%軟膏 1日 1～2回
		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	記載なし	
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 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><経口剤の製造販売を行っていることから、要望書に名前が挙がっていた塩野義製薬株式会社の見解></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</p> <p>(2) 医療上の有用性 ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている。 世界保健機構あるいは米国臨床腫瘍学会のガイドラインでもがん性悪臭の治療に対してメトロニダゾールを推奨している。</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>
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 checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] 末期患者における QOL の改善という観点での判断である。</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>
-----	---	--

		[特記事項] なし
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本結核病学会 社団法人日本呼吸器学会		353
2)	要望された 医薬品	一 般 名	レボフロキサシン水和物
		販 売 名	クラビット
		会 社 名	第一三共株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	薬剤耐性、とりわけ多剤耐性結核の治療 副作用のため他の抗結核薬が使用できない場合の 結核の治療
		用 法 ・ 用 量	8mg/kg を目安とし1日1回、1日最大量 500mg
		要望の分類 (該当するも のにチェック する)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p><日本結核病学会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性 結核は感染症法で二類感染症に位置づけられ、行政面でも患者管理や治療の支援を行うことと定められている疾患であり、特に多剤耐性結核についてはその菌の管理は極めて厳重に行うこととされている。空気感染であることから、感染防止のためには患者の行動制限などを伴い、本感染症を確実に制御することは人権上の問題でもある。</p> <p>世界においては、薬剤耐性結核対策の重要性が指摘されており WHO は薬剤耐性結核に対するガイドラインを緊急に改定中である。日本における多剤耐性結核中の超多剤耐性結核の率は高く、国際的な責任をはたすためにも緊急に対策が必要である。</p> <p>(2) 医療上の有用性 現在結核は、INH、RFP に PZA を加えた標準治療により薬剤耐性がなければ確実に制御可能な疾患である。しかし、INH と RFP の両剤が、薬剤耐性または重篤な副作用のため使用できない場合にはその治療成功率は低く、治療失敗はさらなる薬剤耐性の増加につながる。日本における結核患者に占める薬剤耐性は多くないが、多</p>	

		<p>剤耐性結核の治療成績は不良である。また、現在の標準治療の副作用頻度は高く、特に肝障害による薬剤中止率は 3.6-8.6%あり INH、RFP のいずれか 1 剤以上が使用できない場合が多い。このような状況下で既に多くの専門家がフルオロキノロン剤を使用している。フルオロキノロン剤の中では LVFX、GFLX、MFLX、SPFX が結核菌に対して強い抗菌力を示すとされているが、この中で LVFX はその長期使用における安全性が確認されている。</p> <p>< 社団法人日本呼吸器学会 ></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>結核は感染症法で二類感染症に位置づけられ、行政面でも患者管理や治療の支援を行うことと定められている疾患であり、特に多剤耐性結核についてはその菌の管理は極めて厳重に行うこととされている。空気感染であることから、感染防止のためには患者の行動制限などを伴い、本感染症を確実に制御することは人権上の問題でもある。</p> <p>世界においては、薬剤耐性結核対策の重要性が指摘されており WHO は薬剤耐性結核に対するガイドラインを緊急に改定中である。日本における多剤耐性結核中の超多剤耐性結核の率は高く、国際的な責任をはたすためにも緊急に対策が必要である。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>現在結核は、INH、RFP に PZA を加えた標準治療により薬剤耐性がなければ確実に制御可能な疾患である。しかし、INH と RFP の両剤が、薬剤耐性または重篤な副作用のため使用できない場合にはその治療成功率は低く、治療失敗はさらなる薬剤耐性の増加につながる。日本における結核患者に占める薬剤耐性は多くないが、多剤耐性結核の治療成績は不良である。また、現在の標準治療の副作用頻度は高く、特に肝障害による薬剤中止率は 3.6-8.6%あり INH、RFP のいずれか 1 剤以上が使用できない場合が多い。このような状況下で既に多くの専門家がフルオロキノロン剤を使用している。フルオロキノロン剤の中では LVFX、GFLX、MFLX、SPFX が結核菌に対して強い抗菌力を示すとされているが、この中で LVFX はその長期使用における安全性が確認されている。</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 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	(1) 適応疾病の重篤性 学会要望書の内容、及び「ハリソン内科学」によると結核は適切に治療されなければ5年以内に50-65%の患者が死亡するとされていること、国内でも初回治療及び再治療の死亡数がそれぞれ8.2%及び10.4%とされていること(結核の統計2009)から、「ア 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)」に該当すると考えられる。 (2) 医療上の有用性 今回の要望内容は、一次選択薬剤の使用が不可能になった場合の治療であり、国内で承認を取得している薬剤からの選択が不可能なことから、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると考えられる。
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	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 （該当するものにチェックする）</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕 なし</p>
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
社団法人日本化学療法学会		110	
2)	要望された医薬品	一般名	クロキサシリン
		販売名	元 メトシリン S
		会社名	明治製菓株式会社
3)	要望内容	効能・効果	グラム陽性菌、特にメチシリン感受性の黄色ブドウ球菌（MSSA）による髄膜炎、心内膜炎、熱傷様皮膚症候群（SSSS）、カテーテル感染症など
		用法・用量	（Nafcillin と同用量） 1回 1～2g を 1日 4～6回、点滴静注する。 なお、1日最大投与量は 8～12g までとする。
		要望の分類 （該当するものにチェックする）	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>目下、抗 MRSA 用の抗ブドウ球菌製剤が全く市販されていない現状にある。しかし、臨床の場では MRSA 以外の黄色ブドウ球菌による感染症が現実存在している。ことにブドウ球菌性の熱傷様皮膚症候群（SSSS）、心内膜炎、髄膜炎のような重症感染症などに点滴静注可能な抗ブドウ球菌用抗菌薬が国内で承認販売されていない事は極めて憂慮すべきである。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>ナフシリンと同様に、重症感染症や基礎疾患を有するカテーテル感染症において、MSSA をターゲットにした狭域スペクトルを有する点滴静注用抗菌薬の必要性が高まっている。</p> <p>一方、本剤は平成 11 年に市場性が低いとの理由から薬価削除されている。現在の医療環境、抗菌薬開発の停滞、耐性菌の抑制などの感染症治療を鑑み、本剤の再承認を希望するが、過去の承認時の用法用量ではなく、米国などのナフシリンの用法用量に合わせた増量と、市場性の課題を解決する薬価算定により生産販売の再開を期</p>	

		待している。
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 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 checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	記載なし
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input 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) 平成 14 年に承認整理しています。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 （該当するものにチェックする）</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕 海外でも当該効能での承認はなく、海外の代表的な感染症の教科書には、ペニシリン系抗菌薬の一つとしての記載はあるものの、詳細な臨床的なエビデンスなどの情報が乏しく、当該効能に対して推奨される薬剤として位置づけられるのか不明である。以上のことから、抗菌・抗炎症 WG としては、本剤の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
	社団法人日本化学療法学会		317
2)	要望された 医薬品	一般名	メトロニダゾール
		販売名	フラジール内服錠
		会社名	塩野義製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	咽頭腔感染（嫌気性菌による）、異常口臭（口臭除去）、歯周組織炎、歯周炎
		用法・用量	1日2回、朝夕 125mg、5日間投与
		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 重篤性よりむしろ、コストベネフィットの観点からの承認が求められる。 (2) 医療上の有用性 その他、がん性の皮膚潰瘍の悪臭（癌性悪臭）を含んで、嫌気性菌関係悪臭除去剤として承認されれば QOL の改善に大きく作用するものと考えられます。	
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 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 (2) 医療上の有用性 ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている
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)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性に 関する WG の評価 (該当するも のにチェック する)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input 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 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>抗菌・抗炎症 WG では、本剤に対する耐性菌出現の懸念があり、本剤が第一選択薬である他疾患への影響を考えると、本邦における医療上の必要性が高いとまではいえないものとする。</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
	社団法人日本感染症学会		365.2
2)	要望された 医薬品	一般名	テイコプラニン
		販売名	注射用タゴシッド
		会社名	サノフィ・アベンティス株式会社
3)	要望内容	効能・効果	MRSA 感染症 (個々の疾患名を削除、ただし化膿性髄膜炎に対する適応は塩酸バンコマイシンのみ、整形外科領域感染症(骨髄炎、関節炎)に対する適応は塩酸バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリドのみ)
		用法・用量	従来通り
		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>MRSA 感染症は重症な経過をとる症例も多く、救命的な対応が必要であり、長期入院例や免疫機能低下例では病院感染とのかかわりも深い。</p> <p>抗 MRSA 薬使用の実態は、薬物の体内動態、腎機能、病態、併用抗菌薬などを考慮して選択するために、救命を考えると必ずしも保険適応に準じて選択をしていないのが現状である。</p> <p>各社の使用成績調査においても、適応外に使用された症例も多く、この現状から適応外使用を容認することよりも、病態に応じた選択を指導することの方がより有益と考えている。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>添付文書に従った抗菌薬適正使用の観点からも、適応疾患を MRSA 感染症とし、薬剤の体内動態や特性から適応外となる疾患を明記するようお願いしたい。</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 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>米国では、黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合は64.4%で、MRSA深部感染症患者数は94,360名、死亡者数は18,650名、死亡率は19.7%に達している（2005年）。わが国でも黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合が60%で、米国と並ぶMRSA高汚染国とされている。また、MRSAによる院内感染症のアウトブレイクもしばしば経験していることから、MRSA感染症は生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）に該当する。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>英・独・仏で承認されているにもかかわらず日本で承認されていない適応症のうち感染性心内膜炎及び化膿性骨髓炎・関節炎（骨髓炎、関節炎）については、日本の抗菌薬使用のガイドライン（日本感染症学会 日本化学療法学会 編集 2005）においても、バンコマイシンとともにテイコプラニンが第一選択薬として推奨されている。</p> <p>また、「抗 MRSA 薬使用の手引き」（日本感染症学会 日本化学療法学会ホームページ 2008）では、テイコプラニンの組織移行について「心臓、骨への移行は良好である。心臓組織：血清中濃度の100-300%、骨組織：血清中濃度の120%」と特徴付けており、抗MRSA薬選択の目安とされている。</p> <p>一般に、腎障害患者ではバンコマイシンやアルベカシンを投与できないことがあること等も踏まえ、感染性心内膜炎及び化膿性骨髓</p>
----	-------------------------------	--

		<p>炎における本剤の医療上の有用性は高いと考えられる。</p> <p>このように、欧州において標準治療の選択肢とされており医療上の有用性が高いと考えられる本剤を、感染性心内膜炎及び骨髄炎、関節炎に対しても使用できるようにすることで、国内においても MRSA 感染症の主要な疾患をほぼ網羅することができると考えている。</p> <p>一方で、MRSA 治療においては、耐性菌の発現を防ぐため起炎菌を特定し有効性が十分期待できる疾患にのみに抗菌薬を投与することが重要であると考えられている。したがって、有用性が期待できる感染性心内膜炎及び骨髄炎、関節炎以外について適応症を広げることは、公衆衛生上好ましくないと考えられる。</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 checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <input checked="" 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 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 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>抗菌・抗炎症 WG は、抗 MRSA 薬の使用実態として、救命を考えると必ずしも保険適応に準じて選択をしていない現状があることは理解する。ただし、現時点では、個々の疾患名を削除した場合においても、耐性菌の懸念が払拭できるほど本剤の適正使用に対する十分な理解が確立されていると判断することはできない。</p> <p>また、効能・効果として「MRSA 感染症（個々の疾患名を削除）」と疾患について全く記載のない承認は海外でも行われていないため、適切ではないと考える。</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
	社団法人日本感染症学会		365.3
2)	要望された 医薬品	一般名	バンコマイシン塩酸塩
		販売名	塩酸バンコマイシン点滴静注用
		会社名	塩野義製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	MRSA 感染症 (個々の疾患名を削除、ただし化膿性髄膜炎に対する適応は塩酸バンコマイシンのみ、整形外科領域感染症(骨髄炎、関節炎)に対する適応は塩酸バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリドのみ)
		用法・用量	従来通り
		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>MRSA 感染症は重症な経過をとる症例も多く、救命的な対応が必要であり、長期入院例や免疫機能低下例では病院感染とのかかわりも深い。</p> <p>抗 MRSA 薬使用の実態は、薬物の体内動態、腎機能、病態、併用抗菌薬などを考慮して選択するために、救命を考えると必ずしも保険適応に準じて選択をしていないのが現状である。</p> <p>各社の使用成績調査においても、適応外に使用された症例も多く、この現状から適応外使用を容認することよりも、病態に応じた選択を指導することの方がより有益と考えている。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>添付文書に従った抗菌薬適正使用の観点からも、適応疾患を MRSA 感染症とし、薬剤の体内動態や特性から適応外となる疾患を明記するようお願いしたい。</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 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 関する企業 側の意見	(1) 適応疾患の重篤性 本要望は、アの生命に重大な影響がある場合（致命的疾患）に相当する。 (2) 医療上の有用性 本要望は、ウの欧米において標準的療法に位置付けられている。
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 type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし ・MRSA 感染症の適応症としては、現時点でほぼカバーされており、 適応症拡大の必要性は低いと考える。 ・このような網羅的な効能取得は現実的でないと考え。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 （該当するものにチェックする）</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>〔特記事項〕</p> <p>抗菌・抗炎症 WG は、抗 MRSA 薬の使用実態として、救命を考えると必ずしも保険適応に準じて選択をしていない現状があることは理解する。ただし、現時点では、個々の疾患名を削除した場合においても、耐性菌の懸念が払拭できるほど本剤の適正使用に対する十分な理解が確立されていると判断することはできない。</p> <p>また、効能・効果として「MRSA 感染症（個々の疾患名を削除）」と疾患について全く記載のない承認は海外でも行われていないため、適切ではないと考える。</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
	厚生労働省難治性疾患克服事業 ベーチェット病に関する調査研究班 北海道ベーチェット病友の会 個人		57
2)	要望された医薬品	一般名	インフリキシマブ
		販売名	レミケード点滴静注用
		会社名	田辺三菱製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	①ベーチェット病の特殊型（腸管型・神経型・血管型） ②非感染性難治性網膜ぶどう膜炎 ③ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎で通常投与量に抵抗性の症例
		用法・用量	①、②に対して： 5mg/kg を 0、2、6 週、以後 8 週毎に点滴静注 ③に対して： 増量や投与間隔の短縮を試みる
		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><厚生労働省難治性疾患克服事業 ベーチェット病に関する調査研究班></p> <p><u>腸管ベーチェット病</u></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>腸管ベーチェット病の薬物治療は従来クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患に準じて行われてきた。腸管ベーチェット病では腸管穿孔、消化管出血をきたし救命的な目的で緊急外科手術を要する例がある。しかも再燃のための再手術症例が多く、術後の免疫抑制療法の選択もその後の予後を決する因子になる。また、重症例ではステロイド抵抗性で再燃を繰り返す例や、ステロイド依存生で長期にわたるステロイド治療から離脱できず、その副作用対策に苦慮している症例も少なからず存在している。抗 TNF 抗体治療はこれらの重症例に対する光明となることが期待される。</p>	

		<p>(2) 医療上の有用性</p> <p>対象症例の希少性、疾患の重篤性、多様性から無作為化比較試験の遂行は難しく、現在以上のエビデンスの蓄積には大きな期待はできない。しかし、これまでの疫学調査から全国の腸管ベーチェット病患者は 2,000-3,000 例と概算され、300-500 程度の適応症例があると推測される。</p> <p><u>神経ベーチェット病</u></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>神経ベーチェット病には副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、シクロファスミド、メソトレキサートなどが使用されているが、効果は十分と言えない。特に慢性進行型は上記薬剤に治療抵抗性であることが多く、運動機能の低下とともに若年のうちに認知症、人格変化などの精神症状も加わり、社会的にも問題が大きい。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>難治性神経ベーチェット病の治療のブレイクスルーになる可能性がある。</p> <p><北海道ベーチェット病友の会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>判断基準のア、イ、ウ、に該当する。</p> <p>腸管型は腸に潰瘍が出現し出血をきたし致命的な状態に陥ることがある。緊急手術に至るケースもあり、再燃を繰り返す。神経型のうち、慢性進行型は従来の薬剤では効果が無く、若年のうちに認知症、人格変化など精神症状が出現する。血管型の問題点は、ベーチェット病患者の血管は脆弱で外科手術による治療が出来ないことである。仮に手術しても、再燃を繰り返す。このように、ベーチェット病の特殊型（腸管型・神経型・血管型）は、難治性網膜ぶどう膜炎と同様に重篤な症状を示すのである。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>ア・既存の療法が国内にないに該当する。</p> <p>ぶどう膜炎と腸管症状及びぶどう膜炎と慢性進行型神経症状を合わせ持つ患者に対して、ぶどう膜炎の治療のためにレミケードを使用したところ、副次的に腸管症状や慢性進行型神経症状にも効果が有ったとの報告を聞いている。重篤な血管症状を有する患者は少数のためか、決め手となる治療薬はない。外科的治療は症状を悪化</p>
--	--	--

		<p>させる。しかし、レミケードが、腸管症状や慢性進行型神経症状に効果があるのであれば、血管症状改善にも効果があると思慮される。</p> <p><個人></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>ベーチェット病は原因不明の全身性難治性疾患であり、眼病変による失明、さらには中枢神経病変や消化器病変により、死にいたることも稀ではない。本疾患は昭和 47 年に最初に厚生省特定疾患に認定された疾患の一つであり、疾患の重篤性は非常に大きい。</p> <p>非感染性難治性網膜ぶどう膜炎はベーチェット病の眼症状に類似しているが、全身病変の異なる網膜ぶどう膜炎である。しかし、その眼炎症発症機序にはベーチェット病と同様に TNFα が深く関与していることが考えられる。抗 TNFα モノクローナル抗体製剤の投与により、繰り返し起こる網膜ぶどう膜炎発作を減少、あるいは軽減させる。これら疾患による視力低下、視野障害、さらには失明の予防、治療に大きく貢献する。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>ベーチェット病には四大主症状と 5 つの副症状が知られているが、主症状の一つである難治性網膜ぶどう膜炎は、平成 17 年 1 月に抗 TNFα モノクローナル抗体製剤であるレミケード治療が承認され、患者の視力予後は著明に改善されるようになった。しかし、同じベーチェット病による副症状としての中枢神経病変、腸管病変はまだレミケード治療が承認されていない現状である。本治療法の適応拡大により、ベーチェット病患者の QOL が格段に向上することが強く期待される。同様に、現在の用法および容量では十分に眼炎症発作を鎮静化できない患者が時にみられる。これら患者は投与期間の短縮、あるいは投与量の増量により、再発炎症発作が十分抑制されることから、このような追加効能の認可もぜひ望まれる。</p> <p>一方、非感染性難治性網膜ぶどう膜炎でも現在のステロイド治療、免疫抑制治療では十分な消炎効果が得られず、失明に陥る患者は決して少なくない。これら患者に繰り返し起こる網膜ぶどう膜炎発作をレミケード治療によって減少、あるいは軽減させることができれば、視力低下、視野障害、さらには失明の予防、治療、視機能の維持に大きく貢献する。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input 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] <①ベーチェット病の特殊型（腸管型・神経型・血管型）>について保険適応あり。

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>ベーチェット病は多臓器を侵襲する慢性再発性の炎症性疾患です。特殊病型（神経症状や腸管症状等）ではステロイドや免疫抑制剤等が薬物療法として使用されますが、重症化して後遺症を残し、死亡に至るケースも少数ながら存在します。要望書の記載にもあるように、既存治療に効果不十分な患者に本剤を使用した症例報告では、著明な成績が得られています。</p> <p>眼発作では視力低下や最終的に失明に至るケースがあります。シクロスポリンや本剤が薬物療法として使用され、著明に改善しますが、現在の用法用量では十分に眼発作を抑制できない患者も時にみられます。</p> <p>以上のことから、医療上の必要性は以下の区分に該当すると考えます。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性 ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(2) 医療上の有用性 ア 既存の療法が国内にない</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 checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<①ベーチェット病の特殊型（腸管型・神経型・血管型）> (1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし (2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
日本ヒドロキシクロロキン研究会		250.2	
2)	要望された医薬品	一般名	ヒドロキシクロロキン
		販売名	Plaquenil
		会社名	サノフィ・アベンティス株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<p>三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリアおよび感受性のある熱帯熱マラリアの増殖抑制および急性発作の治療に適応がある。また、慢性円盤状エリテマトーデス（DLE）、全身性エリテマトーデス（SLE）、及び関節リウマチ(RA)で、より副作用が少ないと考えられる薬で十分な反応が得られなかった場合に使用する。</p> <p>下線部：要望に該当する部分</p>
		用法・用量	<p>SLE または DLE :</p> <p>平均的な大人の初期投与量は 400mg を 1 日 1~2 回に分けて投与する。この量を反応に応じて、数週間から数ヶ月続ける。長期的な維持療法としてはやや少なめの量で 1 日 200~400mg でも十分であることは多い。網膜症はこの維持量を超えて使用したときに発症しやすいといわれている。</p> <p>RA :</p> <p>大人では、初期投与量は 1 日 400~600mg で食事あるいは一杯の牛乳と一緒に服用する。稀ではあるが、副作用が生じた場合は服用量を一時的に減らすことが必要なことがある。通常 5~10 日で、副作用が再発することなく、投与量は徐々に予定量まで増加させることができる。</p> <p>維持量はよい反応が得られたら（通常 4~12 週間）投与量は半分に減らすことができ、通常維持量の 1 日 200~300mg を食事あるいは一杯の牛乳と服用するのでよい。網膜症はこの維持量よりも多く投与された</p>

			<p>ときに発症しやすいといわれている。薬剤中止後に再発が生じたならば、もし眼合併症がないのであれば、治療を再開あるいは間欠的な投与を続けるとよい。</p> <p>ステロイドあるいはサリチル酸は本剤と一緒に投与されてもよく、本剤開始の数週間後より、これらは徐々に減量・中止できる。ステロイド投与量を漸減する場合は、4~5日ごとにヒドロコルチゾンで 5~15mg、プレドニゾン・プレドニゾンで 5~10mg、メチルプレドニゾンやトリアムシノロンで 1~2mg、デキサメタゾンで 0.25~0.5mg より少ない量で減量すべきである。</p>
		<p>要望の分類 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input 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</p> <p>SLE および皮膚エリテマトーデス (CLE) は原因不明の難病である。SLE は特定疾患であり、脳や腎臓などに重要臓器病変を合併した場合は、生命予後が不良となる。[(1) ア] CLE は SLE の一部としてあるいは皮膚症状単独で発症する。CLE は皮膚科特定疾患指管理料が算定されるごとくきわめて治療に難渋する。写真に示すように、顔面に非可逆性の病変が生じることは多く、患者の QOL を著しく損ねる。[(1) イウ]</p> <p>従来のステロイド外用薬では治療が困難であることも多く、日本ではヒドロキシクロロキンが存在しないために、(内臓病変がなくても) 過剰なステロイドや免疫抑制剤の使用をしている傾向が否めない。[(2) ア] その結果として、感染症、骨粗鬆症、糖尿病等の深刻な合併症の危険が増大している。[(2) イ]</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>本薬は海外では長年にわたり SLE・CLE の標準的治療となっている。[(2) ウ] 本薬は皮膚病変や関節病変に特に有効であり、海外での経験では約 6-7 割の CLE が本薬で改善する。また SLE の再燃の予防、臓器障害の予防、さらには生命予後の改善効果などのエビデンスも蓄積されている。</p> <p>とくに CLE や内臓器障害のない SLE 患者では、ステロイドや免疫抑制剤を投与せずに病気をコントロールできる可能性がある。とくに妊婦や免疫の低下した患者にも使用が可能であり、同様な代替薬</p>	

		<p>は存在しない。</p> <p>欧米では、SLE および CLE のほとんど全例に適応があり、副作用が稀であるため、実際に 7 割以上の患者が長年安全に使用している実績がある。RA に対してメソトレキセートがアンカードラッグであるように、欧米では、ヒドロキシクロロキンがその地位をほぼ確立している。また RA に対しても本薬は単剤あるいは他の経口リウマチ薬と併用で汎用されている。</p> <p>副作用は少なく、懸念される網膜症はクロロキンに比べて、ヒドロキシクロロキンでは極めて稀（約 0.1%程度）であり、半年から一年に一度、定期的な眼科検診することにより、早期発見が可能で発症の予防が可能である。</p> <p>日本の医療機関でも、たとえば慶応大学病院では、最近難治性の CLE 症例に対し、院内での未承認薬使用申請が認められ、本薬の投与が行われ始めた。</p> <p>ただ一般的には、医療機関での投与は非常に困難である。そのため、患者側でもヒドロキシクロロキンを日本でも使えるようにする署名活動もはじまった。現在、多数の輸入業者がヒドロキシクロロキンをインターネットで販売を行っている。今後、個人輸入もさらに増加すると予想され、安全かつ適正な薬の使用のためには、国内で開発・副作用モニタリングを行う必要がある。</p> <p>残念ながら、欧米で発売後 50 年以上たつが国内で開発されることはなかった。本研究会では現在、複数の製薬企業に対しヒアリングを行っている。今後、協力企業を見つけて多施設共同の治験を開始するためには、未承認薬としての承認および開発の補助により、開発導入時の問題点を克服できる。</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 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>疫学について</p> <p>厚生労働省患者調査（平成 20 年）によると 2008 年の受療患者数は SLE が 3,800 人、RA が 39,400 人であった。</p> <p>疾患の重篤性について</p> <p>SLE/CLE/DLE の症状、重篤度は多彩である。一部の重篤患者での合併症は、「生命への重大な影響」があり、「進行が不可逆的」であり、「日常生活に著しい影響」を与える。一方、本薬の免疫抑制作用は強いものではなく、重篤な症例での効果・有用性発現は限定される。主たる適応となる軽症・初期 SLE 症例ではこれらの重篤性評価については、患者それぞれの症状により異なる。しかし、軽症例においても治療が長期にわたるため日常生活への影響は顕著である。</p> <p>RA においては現在の治療体系の整備により多くの患者で疾患そのものによる「生命への重大な影響」は少なくなってきたが、関節破壊の進行は罹患初期から始まる「不可逆的」変化であり、関節の疼痛腫脹ならびに稼動域制限は「患者の日常生活機能に大きな影響」を与えている。</p> <p>本剤の有用性について</p> <p>ア：国内既存療法の有無：</p> <p>わが国の SLE の治療体系はほぼ整備されている状況である。治療体系では副腎皮質ステロイドが第一選択となっている。副腎皮質ステロイドでコントロールが困難な症例においては、ステロイドの大量療法（パルス療法）が行われ、さらに治療が困難な症例ではアザチオプリン（イムランなど）、シクロフォスファミド（エンドキサンなど）、タクロリムス（プロGRAF）、ミゾリビン（ブレディニン）、シクロスポリン A（サンディミュン）といった免疫抑制剤の使用が行われている。これらの治療体系の整備により SLE 患者の予後は改善されつつある。関節リウマチの治療体系については、前出の診療ガイドラインにより DMARD を中心とした治療体系がほぼ整備されており、既存治療が確立されている状況である。</p>
----	---	--

	<p>イ：欧米の臨床試験成績から既存療法と比較し、本療法が有効性・安全性で明らかに優れているか？</p> <p>SLE/DLE の治療に関しては、これまでに得られた少人数での二重盲検試験成績でプラセボ群と比べて疾患の再燃リスク低減の報告、及び類薬のクロロキン二リン酸塩でステロイド減量例が有意に多いとの報告がある。</p> <p>しかし、これらのエビデンスは十分確立したものとは言えず、前者のカナダの研究 Group ではステロイド減量例の割合は有意ではなく、さらに 42 ヶ月の延長長期試験ではプラセボに対し再燃リスクや合併症の発生リスクは統計的有意差を示さなかった。本剤と、他剤との比較に関しては明確なエビデンスは不足しており、他の治療法と比べての本剤の優位性に関する文献的評価は困難である。</p> <p>RA において、本剤は米国リウマチ学会の推奨に示されているように単剤としては初期、中等症までの適応である。わが国ではスルファサラジン、ブシラミン等の DMARD がこの初期・中等症までの適応の RA 患者に対し従来から広く使用されており、また専門医においてはメトトレキサートのより早期からの導入によって治療効果が向上している。これらの初期中等症患者に主として使用される薬剤と比べて本剤が優位か否かについては明確なエビデンスはない。また本剤が関節破壊を抑制できるかどうかについてはエビデンスがなく、メトトレキサート、タクロリムス、レフルノミド、および各種生物学的製剤といった薬剤の臨床試験で証明されている関節破壊の抑制作用と比較すると本剤の優位性は劣ると考えられる。海外において疾患活動性が高い患者に投与が推奨されているスルファサラジン・メトトレキサートとの 3 剤併用療法については、国内ではメトトレキサートの用量が低いことから、わが国にこのエビデンスを外挿することは困難である。海外においても、すでに生物学的製剤の治療を早期から行うことによって上記 3 剤併用療法よりも有意に関節破壊の進行が抑制されることが臨床試験により証明されている。以上より本剤が他の既存療法と比べて明らかに優位であるとは判断できない。</p> <p>ウ：海外において標準的治療法となっているか</p> <p>海外において SLE 患者の 40-50%に抗マラリア薬が投与されているとの文献的記載がある。一方、わが国に本剤が市場導入された場合、SLE および RA の標準的治療法になる可能性は以下の理由により低いと考えられる。</p> <p>本剤の使用対象となりうる初期軽症患者に対する既存の治療法への医師の満足度は高い。これは、SLE におけるステロイド治療、RA</p>
--	---

		<p>における経口 DMARD 治療が軽症から中等症をカバーしているためと思われる。現在の治療上のアンメットニーズとしては、むしろ SLE 重篤患者に対して 3rdラインとなっている免疫抑制剤、もしくは RA の標準的な治療となりつつある生物製剤使用時においても治療抵抗性を示す少数の患者に対する新規治療法の確立、もしくは感染症の対策をどのように行うかの点にある。この最大のメディカルニーズを本剤が満足することは困難である。なお、SLE・RA に関し、日本皮膚科学会、日本リウマチ学会からは本剤に関する開発要望は特にない。</p> <p>また、海外では本剤による網膜炎は 6mg/kg 以下の投与によりほぼ抑えられると言われているが、わが国での眼科的毒性発現の用量に関してはエビデンスが明確になっていない。従って、同副作用による障害が非可逆的であることを考慮すると、たとえ限定された臨床試験を行ったとしても、広範に市場導入された後には定期的な眼科的精密検査が必要と考えられる。眼科的精密検査をリウマチ専門医、皮膚科医が定期的に行うことが困難であることも、本治療法がわが国において将来、標準的治療法になる可能性が低いと考えられる理由の一つである。</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>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>医療上の必要性が高くないことから、開発は計画していない。</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> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] 抗菌・抗炎症 WG では、本剤は、クロロキン網膜症の懸念があるものの、国際的に適正使用量（＜6.5mg/kg/日）が設定されており、また、定められた項目による定期的な眼科的検査を行うことにより充分回避可能であると考えます。</p> <p>本邦を除く、諸外国では標準的治療薬として使用されており、対症療法では改善しない、かつステロイドの内服治療では副作用のリスクがベネフィットを上回る患者に対しては有用であり、本剤の医療上の必要性は高いと考える。</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
	個人		249
2)	要望された 医薬品	一般名	ヒト免疫グロブリン
		販売名	献血ヴェノグロブリン-IH 献血グロベニン I 献血ベニロン I
		会社名	財団法人 化学及血清療法研究所 株式会社ベネシス 日本製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	封入体筋炎 (IBM)
		用法・用量	封入体筋炎 (IBM) に対して 2g/kg 単回点滴、月 1 回
		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 50 歳以上の高齢に多い疾患であり病気の進行が不可逆的で、最終的に寝たきりになるなど日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。嚥下障害の進行により誤嚥性肺炎を来し生命に影響がおよぶ可能性が高い。</p> <p>(2) 医療上の有用性 承認された治療法が国内には全くないこともあり、臨床現場では多用されている治療法である。医療経済的にも効果の有無を明確にする必要がある。IBM に対する IVIg のエビデンスは海外でも明確に確立されているとはいえない状況であるため、IVIg に反応する症例の絞り込みを含めて検討すべき課題である。</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 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><財団法人 化学及血清療法研究所> 要望されている IBM は、判断基準 (1) 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) については該当すると思われる。</p> <p>一方、当該 IVIG 製剤に関する判断基準 (2) 有用性については、海外では有効性を示す臨床論文もあるが、プラセボ対照二重盲検試験で有効性が否定されている。さらに、IVIG 製剤の適応外使用に関する総説では UHC、Aetna 等の治療指針で IBM への IVIG 療法を推奨していないことが記されている。また、国内でも使用実態はあるものの、症例報告の評価は一定でない (短期の筋力改善や嚥下障害の進行停止・遅延を示す臨床報告と効果がないとの症例報告がある)。このように IBM への IVIG の推奨レベルが低い段階では、当該「医療上その必要性が高い」との判断基準には該当しないと考えられる。また、要望者の提案する用法・用量では医療経済学的観点も考慮して、その有用性について検討する必要があると考える。</p> <p><株式会社ベネシス> (1) 適応疾病の重篤性 (判断基準の イ に該当) 主として 50 歳以降の高齢に多い疾患であり病気の進行は緩やかであるが不可逆的で、発症後数年で車椅子生活となる人もいます。また、60%以上の患者が誤嚥を伴い、時には窒息に至ることもあるようです。</p> <p>このように IBM は病気の進行に伴って、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患です。</p>
----	-------------------------------	---

		<p>(2) 医療上の有用性 (判断基準の ア に該当)</p> <p>IBM は多発性筋炎・皮膚筋炎と異なり、副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤が奏効せず、治療法が確立されていません。このことから IVIG による治療の試みが 1990 年代から海外で実施され、これまで 3 つの無作為化二重盲検試験が実施されましたが、IVIG 療法の有効性を明確にすることはできませんでした。しかしながら、有効な治療法がないことから海外、国内とも IVIG を用いた治療経験の報告が散見されますが、現在では欧米のガイドライン等で IBM に対する IVIG 療法は推奨されていません。</p> <p>医療上の有用性については、既存の治療法がないということには該当しますが、現時点で IVIG 療法が適しているという判断材料がないことより、医療上の有用性があるかどうかの判断はできません。</p> <p>< 日本製薬株式会社 ></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>ア 生命に重大な影響ある疾患</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>嚥下障害の進行により誤嚥性肺炎を来し生命に影響がおよぶ可能性が高く、病気の進行が不可逆的で、最終的に寝たきりになるなど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> <p>ア 既存の療法が国内にない</p> <p>承認された治療法は国内には全くない。しかし、現時点において人免疫グロブリン療法の有効性を支持する十分な知見は得られていない。</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) < 財団法人 化学及血清療法研究所 > 理由については 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を参照のこと。

		<p><株式会社ベネシス></p> <p>IBM に対する IVIG 療法は海外において 1990 年代から検討されていますが、有効性に関する明確なエビデンスが出ていない状況です。</p> <p>さらに、最近の IVIG 療法に関するガイドラインでは欧米ともに IBM に対する IVIG 療法は治療法として推奨できないとされており、米国における代表的な公的保険償還可能薬一覧に掲載されていません。</p> <p>IVIG の投与量に関しては、これまでの報告では自己免疫疾患で主流の 2g/kg の 1 クールのみでは効果がないとされており、更なる投与量 (2g/kg/月) が必要ということであれば十分な安全性情報も得られておらず、リスク対効果、費用対効果を十分に検討する必要があります。</p> <p>以上、IBM に対する IVIG 療法は、有効性が明確に示されていないこと、欧米で否定されていること、症例数が極めて少ないと考えられること、投与量に関する成績が不明であることを勘案すると、現段階で本テーマに着手することは極めて厳しいと考えます。</p> <p><日本製薬株式会社></p> <p>文献調査を実施したが、現時点において免疫グロブリン療法の有効性を支持する十分な知見は得られなかったため。</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 checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>
-----	---	--

		<p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>抗菌・抗炎症 WG では、本剤について、海外においてプラセボ対照二重盲検試験で有効性が否定されていることなど有効性が明確でないことから、本邦における医療上の必要性が高いとまではいえないものとする。</p>
13)	備 考	

「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

＜抗がん WG＞

目 次

＜抗がん剤分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

ノギテカン（要望番号；213）…………… 1

パクリタキセル（要望番号；221）…………… 5

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

本邦における適応外薬

ダカルバジン（要望番号；166）…………… 9

『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
	日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会		213
2)	要望された医薬品	一般名	ノギテカン塩酸塩
		販売名	ハイカムチン注射用
		会社名	日本化薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	再発・進行子宮頸癌
		用法・用量	<p>ノギテカンの推奨投与量は $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ であり、21 日間の治療コースの第 1 日目から 1 日 1 回、連続 5 日間、30 分間かけて点滴静注する。腫瘍の進行がない場合には、腫瘍の反応性が遅い場合があるので少なくとも 4 コースの治療を推奨する。</p> <p>本邦では、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、$1.0\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する (添付文書)。</p> <p>併用療法としてシスプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日目、トポテカン (ノギテカン) $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日目から 3 日間投与する。これを 3 週毎に繰り返す (欧米)。</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>子宮頸癌は増加傾向にあり、特に若年層に著明である。再発・進行子宮頸癌は死亡率も高く、再発に対する治療は放射線治療の有無、全身状態、患者の年齢により、個別化が必要である。照射部内再発や多臓器転移には化学療法が選択肢となる。とくに手術や放射線療法に反応しない患者では効果的な治療の選択肢が必然的にせまられ、適切な管理、治療が強く求められる。したがって国民の健康を守るためにも再発・進行子宮頸癌に対する質の高い化学療法</p>	

		<p>を取り入れた治療戦略が必要である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>再発・進行子宮頸癌におけるシスプラチンとトポテカンの併用療法の有効性は、欧米では QOL の面からも高く評価されている¹⁻²⁾。したがって、本邦においても本剤併用療法は予後不良な子宮頸癌の治療の選択肢として新しく追加されるべきと考えられる。</p> <p>文献</p> <p>1) Long HJ III, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al : Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix : A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2005; 23: 4626-4633.</p> <p>2) Monk BJ, Huang HQ, Cella D, et al: Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2005; 23: 4617-4625.</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] シスプラチンとの併用で承認されている。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」 「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」及び「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に関して、本疾患は悪性腫瘍であり、全ての項目に該当すると考えます。</p>
----	-------------------------------	--

		<p>(2) 医療上の有用性</p> <p>「ア 既存の療法が国内にない」については、本剤と同類のイリノテカン等が本適応を有しており、該当しないと考えられます。</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」については、本剤とシスプラチンとの併用療法が、シスプラチン単剤との比較試験において、明確に有効性が優っている結果が得られている(文献2:JCO 2005;23:4626-33, レベルII) ことから、該当すると考えます。</p> <p>「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」については、米国治療ガイドライン(NCCN 2009年)では、1stライン化学療法として推奨(カテゴリー2A)されていることから該当すると考えます。</p> <p>従って、医療上の必要性が高いと判断しました。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input type="checkbox"/> 国内開発なし <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p> <p><単剤療法></p> <p>国内での開発は、1993年から前期第II相試験、その後、後期第II相試験を実施した経緯があります。</p> <p>子宮頸癌に対する開発は、後期第II相試験まで行われています。後期第II相試験はノギテカン 1.2 mg/m²×5日間連日投与(単独投与)で独立した2つの試験(グループA, B)により計26例が登録された時点での奏効例が2例にとどまったことから試験を終了した経緯があると理解しています。</p> <p>これ以上の詳細な経緯については、現時点では把握しておりません。</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>本剤はグラクソ・スミスクライン社からの導入品であり、当社は契約上、子宮頸癌の開発権を有しておりませんので、開発に係る契約締結が前提となります。</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> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p>
13)	備考	<p>海外の臨床試験結果より、本薬は子宮頸癌に対してシスプラチンとの併用で有効性が認められていると考えられる。</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
	日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会		221
2)	要望された医薬品	一般名	パクリタキセル
		販売名	タキソール注射液
		会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	子宮頸癌
		用法・用量	通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m ² （体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
		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>子宮頸癌の StageIV、再発例に対しては手術療法は適応とならず、全身化学療法と一部放射線療法が用いられるが、現在承認されている薬剤では十分な延命効果を期待することができない。現在の子宮頸癌のIV期（IVA期を含む）の5年生存率は17.2%とされており（国立がんセンター）、更なる治療法の開発が必要と考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>現時点でも子宮頸癌（StageIVB、再発例）に対しては白金製剤を含む治療が標準治療とされているが、高い有用性が示されている Paclitaxel の保険適応の拡大による白金製剤との併用により、生存期間の延長、QOLの改善が期待できると考えられる。</p>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input 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>判断基準の (1) ア、イ、ウについて 本疾患が悪性腫瘍であることから全てに該当すると考える。</p> <p>判断基準の (2) アについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 国内において、進行・再発子宮頸癌化学療法として 5-FU との併用などの Cisplatin ベースの治療法が頻用され、国内のガイドラインに記載されている。 以上のことから、(2) アには該当しないと考える。 <p>判断基準の (2) イについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● GOG169 試験¹⁾ (Cisplatin+ Paclitaxel v.s. Cisplatin) では primary endpoint の一つである無増悪生存期間 (PFS) において Paclitaxel 併用群が有意に優れていたことは、Paclitaxel が子宮頸癌に対する治療に貢献しうる可能性を示唆しているものと考え。その後、Monk らによる GOG0204 試験²⁾ (Cisplatin+Paclitaxel, Cisplatin+Vinorelbine, Cisplatin+Gemcitabine, Cisplatin+Topotecan の 4 群無作為化第 III 相比較試験) の結果、Standard 群の Cisplatin+Paclitaxel 群に対して全生存期間、PFS、奏効率において有意に上回るものはなかったことが報告されている。 以上のことから、(2) イに該当すると考える。 <p>判断基準の (2) ウについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● NCCN ガイドライン (v.1.2010) では再発子宮頸癌に対し Cisplatin+Paclitaxel 療法が唯一 Category1 で推奨されている。 以上のことから、(2) ウに該当すると考える。 <p>上記より、(1) 及び (2) の両方に該当するため、「医療上の必要</p>
----	-------------------------------	---

		<p>性が高い」と考える。</p> <p>文献 1) J.Clin.Oncol.22:3113-9,2004 文献 2) J.Clin.Oncol.27:4649-57,2009</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>
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 checked="" 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 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	海外の臨床試験成績から、子宮頸癌で有効性が認められている本薬の用法は、シスプラチンとの併用での24時間持続点滴投与方法であるとする。
-----	--------	--

『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		166
2)	要望された 医薬品	一般名	ダカルバジン
		販売名	ダカルバジン注用
		会社名	協和発酵キリン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	カルチノイド腫瘍・内分泌癌
		用法・用量	通常成人では、ダカルバジンとして1日量250mg/m ² を5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。これを1コースとし繰り返し投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。
		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>ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）に該当 根拠：対象を悪性腫瘍であるカルチノイド腫瘍・内分泌癌としている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>ア 既存の治療法が国内にないに該当 根拠：現在のところカルチノイド腫瘍・内分泌癌を適応とした抗がん薬（細胞障害性抗腫瘍薬）は国内にない。</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〕 甲状腺癌、副腎癌、肝における二次性神経内分泌腫瘍、 骨における二次性神経内分泌腫瘍及び膵癌の適応で保険適 用

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) 適応疾患の重篤性が次のいずれかの場合 「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」に該当する。 (2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合 一部「ウ 欧米において標準療法に位置付けられている」に該当す ると考えられるが、十分なエビデンスがあるとは言えない状況であ 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 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) 一部の疾患では有効性を示すデータがあるものの、カルチノイド 腫瘍・内分泌癌全般に対して有効性を示すデータ、および本剤の使用 実態を示す報告もない。本剤の要望された適応での有用性を示す ためには、臨床試験が必要と考えられるが、対象とする患者数は少 なく、臨床試験の実施が不可能と考えられる。 2002年から2004年のアンケート調査の結果、日本における消化 管カルチノイドの発症頻度は人口10万人当たり2.1人と推定されて おり、現在の人口1.28億人から毎年2700人前後発症すると推計さ れる。一方、本邦の膵内分泌腫瘍の発症頻度10万人中1.0人と推定 されるため、全国では毎年1280人前後と推計される。また、NCCN のガイドラインでcategory 2A使用が推奨されている悪性褐色細胞 腫の患者数は、悪性褐色細胞腫患者数は「褐色細胞腫の実態調査と診 療指針の作成」研究班による調査結果では2009年12月現在300人程

		度と推計され、切除不能の患者となると更に対象数は少ないものと思われる。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「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 checked="" 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 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〕 本薬は、海外において要望適応に対して承認がなく、公的保険の適用がある米国においても要望適応の中の限られた対象のみに対して保険が適用されている状況であることに加え、教科書やガイドライン等の記載では、その推奨度は高くない。したがって、本薬について開発要請する必要性が高いとは判断できない。</p>
13)	備 考	

資料 3 - 6

「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

＜生物 WG＞

該 当 な し

「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

<小児 WG>

目 次

<抗菌薬分野>

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

シプロフロキサシン（要望番号；151）	1
バラシクロビル塩酸塩（要望番号；228）	5
パリビズマブ（要望番号；229）	11

<抗炎症薬・呼吸器官用分野>

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

インフリキシマブ（要望番号；56）	15
-------------------	----

『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
	社団法人日本感染症学会		151
2)	要望された医薬品	一般名	シプロフロキサシン
		販売名	シプロキサシン注
		会社名	バイエル薬品株式会社
3)	要望内容	効能・効果	β-ラクタム系薬無効の小児重症感染症 尿路感染症（複雑性膀胱炎、腎盂腎炎）及び嚢胞性線維症
		用法・用量	18～30mg/kg/day 分 2～3（最大用量 400mg/dose）
		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>近年小児市中感染症の主要原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌においてはペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）やβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）、黄色ブドウ球菌においてはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による市中感染が問題となっている。また小児の尿路感染症の主要原因菌である大腸菌をはじめとする腸内細菌においては、拡張型β-ラクタマーゼ産生菌の増加が、院内感染で問題となる緑膿菌においてはメタロβ-ラクタマーゼ産生菌の増加がそれぞれ問題となっている。これらの耐性菌はいずれもβ-ラクタム系薬に対する感受性が低下しているため、治療上の観点から、β-ラクタム剤と全く異なる作用機序を有し、β-ラクタム剤耐性菌に対しても高い臨床効果が期待できるニューキノロン系薬の小児に対する適応の拡大が望まれている。特に生命に重大な影響があるような重症感染症においては注射用製剤が必要となる。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>β-ラクタム系薬が無効の小児の重症感染症、β-ラクタム系薬が使用できない小児の重症感染症に対して、治療の選択肢が広がる。</p>	

		一方承認後は嚴重な適正使用が求められる。
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>日本感染症学会から要望のあった小児複雑性尿路感染症、腎盂腎炎、ならびに緑膿菌感染による嚢胞性線維症の急性増悪に関するシプロフロキサシン注射剤（以下、本薬）の医療上の必要性は以下に述べる点から高いと判断した。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>一般に小児の尿路感染症は、抗菌薬に対する反応性並びに予後は良好であり、The American Academy of Pediatrics/ Committee on Infectious DiseasesのPolicy statementにおいても、フルオロキノロンの使用は、緑膿菌性または、他の多剤耐性グラム陰性菌性尿路感染症に限定されるべきであるとしている。</p> <p>尿路奇形を背景とした複雑性尿路感染症や、尿道カテーテル留置などリスク因子合併時の院内感染症などは、感染の反復ならびに、重症化・長期化を呈し持続的腎機能低下などの後遺障害の原因となる。また重症化すると敗血症など全身への感染の波及も生じえる。尿路感染症は大部分が上行性感染で原因菌は主に腸内細菌のグラム陰性桿菌が占める。なかでも、大腸菌の分離頻度が最も高く、多少の幅はあるものの、その頻度は60-90%弱と報告されている。複雑性尿路感染症では、その他のクレブシエラ、緑膿菌、MRSAなどが原因菌として検出されることがある。また、近年、単純性尿路感染の主たる原因菌である大腸菌のなかにも基質拡張型β-ラクタマーゼ産</p>
----	-------------------------------	--

	<p>生株の検出が報告されるようになっており、その薬剤耐性機構の変化が注目されている。現時点では、特に単純性尿路感染症に対しては第2世代セフェムで治療開始することが適切と考えられるが、今後第3世代セフェムに対する耐性をも獲得したESBL産生株が増加するようなことがあれば、臨床背景や薬剤耐性化の動向を踏まえた抗菌薬の選択肢の必要性は増すものと考えられる。</p> <p>嚢胞性線維症（CF）はアジア人では稀である。多臓器、全身粘膜腺が影響をうけるが、臨床症状として肺・呼吸器症状が認められることが多い。CFの気道・肺病変は徐々に呼吸機能を悪化させる慢性炎症と、喀痰、咳漱の増強がみられる急性増悪の反復が特徴とされる。CF患者の気道は緑膿菌に感染しやすく、緑膿菌感染は乳児期からすでに認められ、緑膿菌感染症の罹患率は年齢と共に増加する。6歳以下の幼児では下気道に緑膿菌とブドウ球菌の重感染が認められ、相加的に炎症を引き起こしており、呼吸機能予後を悪化させる。以上の点を考慮すると、今回要望にある適応症は、「イ 病気の進行が不可逆で、日常生活を著しい影響を及ぼす疾患」「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>上述のように The American Academy of Pediatrics/ Committee on Infectious Diseases の Policy statement において、緑膿菌性または、多剤耐性グラム陰性菌性尿路感染症ならびに緑膿菌が定着している CF 患者における肺感染症の急性増悪を外来治療する場合に対する、フルオロキノロンの有益性が述べられており、本薬は「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」薬に該当すると考えられる。また、国外で実施された小児複雑性尿路感染あるいは腎盂腎炎患者を対象とした臨床試験、小児嚢胞線維症を対象とした臨床試験で、それぞれ、標準薬と比較して遜色ない本薬の有効性ならびに安全性が示されている。</p> <p>本薬は欧米において小児尿路感染症ならびに緑膿菌が定着している CF 患者における肺感染症の急性増悪に対して適応を有する唯一のニューキノロン系抗菌注射剤であり、β-ラクタマーゼ阻害薬とは異なる作用機序を有し、かつニューキノロン系抗菌薬の中でも特に緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を示し、組織移行性も良好なことから、上述の感染症において有効性が期待できる。一方で、小児への投与経験は限られたものであり、リスクベネフィットを十分に考慮し使用する必要がある、また耐性菌の発現を抑制する上でも本薬の広範な使用は慎むべきである。すなわち、本薬を含</p>
--	---

		めフルオロキノロンの対象は重症・難治例の患児に限定するべきと考えられ、全身状態の悪い症例へ投与される場合を考慮すると、非経口投与が可能な注射薬である本薬の有用性は高いと考えられる。
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	

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 (2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本小児感染症学会		228
2)	要望された医薬品	一般名	バラシクロビル塩酸塩
		販売名	バルトレックス錠・顆粒
		会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	①単純疱疹 ②造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制 ③帯状疱疹 ④性器ヘルペスの再発抑制
		用法・用量	25mg/kg/回、1日3回 疾患・年齢により適宜減量する。 最高投与量は成人量を超えない。
		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 ①単純疱疹 ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 最も症例数の多い病型としては口唇ヘルペス、性器ヘルペスがあげられるが、主に小児の初感染時にみられる病型としてヘルペス性歯肉口内炎がある。口唇や口腔粘膜に小水疱が多発し、舌、咽頭、口蓋、頬粘膜、歯肉にはびらんがみられる。所属リンパ節は腫脹し、発熱や全身倦怠感を伴う病型であり口腔内の痛みのため哺乳や摂食を嫌がり、脱水や栄養障害を伴うこともあるなど、重症感が強い。また、アトピー性皮膚炎などの皮膚病変に経皮的に接種されて拡大するカポジ水痘様発疹症も重症感の強い病型である。幼児ではごく稀にウイルス血症を起こし、肺炎、肝炎など全身感染を起こして死亡することもあり、抗ウイルス薬による治療が必要である。 ②造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱	

	<p>疹)の発症抑制</p> <p>ア:生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p>造血幹細胞移植前後は高度の免疫抑制状態となる。このため日和見感染症による死亡率が高く、感染症予防対策は大きな課題である。特にヘルペス群ウイルスはすでに体内に潜伏感染している場合が多く、免疫低下時の再活性化による発症は外部からの感染源の侵入防止では抑制できないため、単純ヘルペスウイルス(HSV)感染症に対する発症予防はその重篤性に鑑みても重要である。</p> <p>③帯状疱疹</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>水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)が水痘として初感染した後に神経節に潜伏感染したVZVが再活性化し発症する疾患で、疱疹が一定の神経支配領域の皮膚に帯状に配列し、通常左右どちらか一方の領域にみられるという極めて特徴的な症状を呈する。健康小児の帯状疱疹は一般に軽症であるといわれるが、基礎疾患などにより免疫機能が低下している場合や、顔面・頭部に発症し眼合併症や顔面神経麻痺(Ramsay Hunt症候群)が危惧される場合には、失明や顔面神経麻痺などの後遺症が残ることもあるため、成人と同様に抗ウイルス薬による適切な治療が必要である。</p> <p>④性器ヘルペスの再発抑制</p> <p>ウ:その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>HSVは一旦感染するとウイルスは神経節に潜伏感染してしまい、潜伏感染したHSVを体内から除去する治療法は現在のところ知られていない。特にHSV-2による性器ヘルペスは再発頻度が高いことが知られている。初交年齢の低下、および性感染症(STI)の低年齢化が著しい昨今、感染し再発を繰り返した場合の正常な日常活動の確保という観点から、13-15歳の中学生に対しても標準的な治療法である再発抑制療法を適正に行えるようにしておくべきである。</p> <p>(2)医療上の有用性</p> <p>イ:欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>上記の疾患・病型の治療にはこれまでACV経口剤が用いられてきた。しかしACVは経口吸収性が悪いことから、1日4~5回の服薬が必要であり、服薬にかかる患児・保護者の負担は大きかった。VACVはACVの経口吸収性を改善したプロドラッグであるため1</p>
--	---

		<p>日投与回数が少なく済み、体内で ACV に変換されて抗ウイルス作用を発揮する。よりよい生体内利用率とコンプライアンスより、VACV の効果は ACV よりも劣ることはなく、かつ安全性においてもこれまでの使用経験において特段の問題は発生していないことから、VACV は小児のヘルペスウイルス感染症の治療に有用であると考えられる。</p> <p>なお、ACV が評価された第 6 回小児薬物療法検討会議において、ACV の投与回数の多さが小児に負担であることから、投与回数が少なくコンプライアンスのよい VACV も必要である旨の意見が出された。しかし、欧米 4 カ国での承認がないことから小児薬物療法検討会議では検討が見送られた。今般、米国の VACV の公的医療保険適用が確認されたため、当該要望書を提出するものである。</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 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>ACV の小児での投与回数は 1 日 4 回と多く、経口吸収性が悪い特徴から 1 回服用せずに 1 日 3 回投与となっただけで有効な血中濃度が保てない。しかし、小さな幼児に毎日きちんと 1 日 4 回を服用させることは非常な困難を伴う（眠ってしまった、機嫌が悪いなど）。とくに「造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制」のように、コンプライアンスを守ってきちんと服用させ発症を抑制しなければならない場合は、投与回数の多さは大きな欠点である。</p> <p>このことから HSV 感染症に対して 1 日 2 回の投与により ACV 1 日 4 回投与と同等かそれ以上の効果が期待できる VACV が小児にと</p>
----	-------------------------------	---

		<p>ってはとくに必要である。</p> <p>各適応の医療上の必要性は、ACV と同様であるので ACV の小児薬物療法検討会議報告書から抜粋し、判断基準への該当性は以下のとおりと考える。</p> <p>①単純疱疹 (1) ウ (2) イ、ウ 小児における代表的な病型である歯肉口内炎は、口唇や口腔粘膜に小水疱が多発し、発熱や全身倦怠感を伴う。痛みのため摂食障害や脱水を伴うなど重症感の強い病型であり、治療が必要である。</p> <p>②造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制 (1) ア (2) イ、ウ 造血幹細胞移植前後は高度の免疫抑制状態となるため、日和見感染症としてのHSV感染症の発症を抑制することが必要である。</p> <p>③帯状疱疹 (1) イ (2) イ、ウ 健康小児の帯状疱疹は軽症であるといわれるが、眼合併症などが危惧される場合には、失明などのリスクを考慮して治療を適正に行えるようにしておくべきである。</p> <p>④性器ヘルペスの再発抑制 (1) ウ (2) イ、ウ 性感染症の低年齢化が危惧される昨今、感染し再発を繰り返した場合の正常な日常活動の確保という観点から、13-15歳の中学生に対しても標準的な治療法である再発抑制療法を適正に行えるようにしておくべきである。</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)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
		日本小児リウマチ学会 日本小児血液学会／日本小児がん学会	
2)	要望された医薬品	一般名	パリビズマブ
		販売名	シナジス筋注用
		会社名	アボットジャパン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	下記の新生児、乳児及び幼児における RS ウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RS ウイルス流行初期において <ul style="list-style-type: none"> ・ 在胎期間 28 週以下の早産で、12 ヶ月齢以下の新生児および乳児 ・ 在胎期間 29 週～35 週の早産で、6 ヶ月齢以下の新生児および乳児 ・ 過去 6 ヶ月以内に肺異形成症（BPD）の治療を受けた 24 ヶ月齢以下の新生児、乳児及び幼児 ・ <u>24 ヶ月齢以下の重度の免疫不全児（重症複合型免疫不全症、HIV感染、骨髄移植後、化学療法施工中、大量ステロイド療法施工中 等）</u> 下線部：要望に該当する部分
		用法・用量	パリビズマブとして 15mg/kg を RS 流行期を通して月 1 回筋肉内に投与する。なお、注射量が 1mL を超える場合には分割して投与する。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<日本小児リウマチ学会> (1) 適応疾病の重篤性 パリビズマブの適応拡大の候補として、原発性（重症複合型免疫不全症等）、および続発性免疫不全症（HIV 感染、化学療法、骨髄移植、大量ステロイド治療等）がある。 易感染性小児では、RSV 感染症が重症化するリスクが高く、ウ	

	<p>ウイルスの滞在も長くなることがあるため、院内感染のリスクも考慮する必要がある。RS ウイルスに感染し重症化した場合、呼吸管理などの対症療法のみで有効な治療法がなく、ときに致死的な疾患である。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>RSV に対するワクチンや治療薬が存在しない現状においては、パリビズマブが唯一の重症化予防の手段である。</p> <p>易感染性の児は、RS ウイルス感染症のハイリスク集団であることは明らかであり、原疾患に対し様々な治療を行い状態が安定しても、RS ウイルス感染症により致死的な経過をたどることがあることより、RS ウイルス感染予防は極めて重要である。</p> <p>すみやかに、本剤の使用が可能になることを希望する。</p> <p><日本小児血液学会／日本小児がん学会></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p>骨髄移植をした小児では、RSV 感染で肺炎になった時の死亡率は 50-70%と高い。</p> <p>本邦においても、2008 年度に 4 歳未満の児を対象に RS ウイルス感染症の入院実態調査のためのアンケートが実施し、日本小児科学会薬事委員会より、白血病・移植後症例の RS ウイルス感染による死亡例が 2 例報告されている。</p> <p>易感染性小児（白血病に対する化学療法、移植後、HIV 感染、複合免疫不全症等）では、RSV 感染症が重症化するリスクが高く、ウイルスの滞在も長くなることがあるため、院内感染のリスクも考慮する必要がある。</p> <p>RS ウイルスに感染し重症化した場合、呼吸管理などの対症療法のみで有効な治療法がなく、ときに致死的な疾患である。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>ア 既存の治療が国内にない</p> <p>本邦においては、小児の臓器移植が禁止されていたが、2009 年 7 月に法案が通り、脳死と判定された小児からの臓器提供が可能になった。臓器移植後に免疫抑制状態にある小児では、重度の RSV 感染が現れるおそれがある。</p> <p>RSV に対するワクチンや治療薬が存在しない現状においては、パリビズマブが唯一の重症化予防の手段である。</p> <p>移植後、化学療法施行中の児は、RS ウイルス感染症のハイリス</p>
--	---

		ク集団であることは明らかであり、原疾患に対し様々な治療を行い状態が安定しても、RS ウイルス感染症により致命的な経過をたどることがあることより、RS ウイルス感染予防は極めて重要である。 すみやかに、本剤の使用が可能になることを希望する。
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] 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>学会の意見に賛同します。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性 易感染性小児では、RSV 感染症が重症化するリスクが高く、ウイルスの滞在も長くなることがあるため、院内感染のリスクも考慮する必要がある。RS ウイルスに感染し重症化した場合、呼吸管理などの対症療法のみで有効な治療法がなく、ときに致命的な疾患である。</p> <p>(2) 医療上の有用性 RSV に対するワクチンや治療薬が存在しない現状においては、パリビズマブが唯一の重症化予防の手段である。 易感染性の児は、RS ウイルス感染症のハイリスク集団であることは明らかであり、原疾患に対し様々な治療を行い状態が安定しても、RS ウイルス感染症により致命的な経過をたどることがあることより、RS ウイルス感染予防は極めて重要である。 すみやかに、本剤の使用が可能になることを希望する。</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 checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する WG の評価 (該当するも のにチェック する)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし (2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて 明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本小児リウマチ学会		56
2)	要望された 医薬品	一般名	インフリキシマブ
		販売名	レミケード点滴静注用
		会社名	田辺三菱製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病
		用法・用量	通常、5mg/kg を1回の投与量とし点滴静注する。投与回数は原則として病勢期に1回のみとする。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	(1) 適応疾病の重篤性 ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) 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 (2) 医療上の有用性 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	
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)	<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>初回 IVIG 療法に不応の川崎病患児の場合、現在は IVIG を追加投与することが一般的な対処法となっております。初回 IVIG には約 13.5%、追加 IVIG には約 17.7%の患児が不応であるとされていることから、全体で 2.4%程度（年間 200-300 例）が IVIG 不応となります。</p> <p>現時点ではこのような患児には確立された治療法が存在しません。また、IVIG 不応例では冠動脈瘤が既に発生している、あるいは発生しやすいことが一般に知られており、巨大冠動脈瘤発現例においてはその破裂や心筋梗塞等により致命的な転帰に至るケースも少数ではありますが存在します。致命的な転帰を辿らない場合であっても、冠動脈瘤が消失せず長期に渡る経過観察や運動制限を要する患児もいます。</p> <p>なお、そもそも標準治療に位置づけられている IVIG においても、12-24 時間かけて点滴静注する使用法となっており、患児等に身体的・精神的負担を強いることから、必ずしも最適化された治療法では無いと考えられます（他方、他疾患における本剤の点滴時間は 2 時間）。</p> <p>以上より、医療上の重篤性及び本剤の有用性としては以下の区分に該当すると考えられることから、「IVIG 治療をしても効果が認められない患児」においては、本剤の医療上の必要性はあると思われまます。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性 ア 生命に重篤な影響がある疾患（致死的な疾患） イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(2) 医療上の有用性 ア 既存の療法が国内にない</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 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>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" 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 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 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]</p> <p>なし</p>
13)	備 考	

資料 4-1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
エタンブトール塩酸塩
非結核性抗酸菌症の適応追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	要望され	一般名：エタンブトール塩酸塩
		販売名：①エサンブトール [®] 錠 125mg、同錠 250mg ②エブトール [®] 125mg 錠、同 250mg 錠
		会社名：①サンド株式会社 ②科研製薬株式会社
要望者名	日本結核病学会 社団法人 日本呼吸器学会 東京 HIV 診療ネットワーク	
要望内容	効能・効果	日本結核病学会 社団法人 日本呼吸器学会 非結核性抗酸菌および非結核性抗酸菌症 東京 HIV 診療ネットワーク 非結核性抗酸菌症 <適応菌種>本剤に感受性のマイコバクテリウム属 <適応症>マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症
	用法・用量	日本結核病学会 社団法人 日本呼吸器学会 体重 kg あたり 15mg を目安とし、1 日最大量 750mg 1 日 1 回 東京 HIV 診療ネットワーク 他の MAC 用薬剤と併用し、成人で 750mg/日 (15~25mg/kg)、 1 日 1 回
	効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容 (剤 型追加等)	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

はじめに

今回の、医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見において、日

本結核病学会、社団法人 日本呼吸器学会及び東京HIV診療ネットワークから提示された要望書中、「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として、以下のように記載されていた。

【日本結核病学会、社団法人 日本呼吸器学会】

1. 適応疾病の重篤性

近年の我が国における肺非結核性抗酸菌症は増加を続け罹患率は現在約 5.7(人口 10 万対)以上と推定されており(坂谷光則: 結核 80: 25-30, 2005、佐藤滋樹他:名古屋市立大学医学会雑誌 54: 2-3, 2003、佐藤滋樹: 第 39 回非結核性抗酸菌症研究協議会報告 2007)、国際的に最も高いレベルにある。およそ年間 8000 人以上の新規患者発生が推定されるが、結核症と異なり治癒は極めて困難であるため有病率は更に高いと考えられる。進行は緩徐であるが無治療の場合最終的に患者の多くが呼吸不全に至る難治性疾患であり、早期の治療開始が望まれる。

2. 医療上の有用性

現在、我が国では肺非結核性抗酸菌症に対してリファブチン(RBT)、クラリスロマイシン(CAM)の2剤のみが承認されているが、非結核性抗酸菌症の化学療法では3剤以上の併用が有用である。エタンブトール(EB)は、単剤では非結核性抗酸菌に対する抗菌効果は強くないが、CAMと併用するとCAM耐性出現を有意に抑制することが実証されており、CAM、リファンピシン(RFP)と共に3剤併用療法に欠かせない薬剤である。

【東京 HIV 診療ネットワーク】

1. 適応疾病の重篤性

免疫低下者における *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症は、放置すれば死亡する疾患である。

2. 医療上の有用性

各種ガイドラインでも標準治療として記載されており、臨床現場では既に確立した治療となっている。

これらの要望書の記載内容について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議は、国内外で公表されている最新の各種ガイドライン、国際的に評価されている教科書、文献等を確認し(確認結果の概要を後述) 適応疾病の重篤性、医療上の有用性について、以下のように判断した。

【適応疾病の重篤性及び医療上の有用性の判断】

〔適応疾病の重篤性〕

肺非結核性抗酸菌症は、近年急増しているいわゆる“nodular bronchiectasis”も含め、学会要望書の記載どおり、「進行は緩徐であるが無治療の場合、最終的に多くが呼吸不全に至る難治性疾患であり、早期の治療開始が望まれる疾病」に該当すると判断した。したがって、医療

上の必要性に係る基準のうち、無治療で慢性経過を辿った場合、適応疾病の重篤性についての該当性は、「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」に該当すると判断した。

〔医療上の有用性〕

米国胸部学会（ATS）/米国感染症学会（IDSA）合同による非結核性抗酸菌症の診断、治療及び予防に関する公式宣言（以下、ATS/IDSA 公式宣言）¹⁾では、肺 MAC 症に対して CAM 又は AZM（アジスロマイシン）+ EB に RFP（600mg/日）を追加した処方が推奨され、*M. kansasii* 感染症に対しても RFP + EB（15mg/kg/日）+ イソニアジド（INH）+ ピリドキシンが推奨治療薬とされている。サンフォード感染症治療ガイド 2010（第 40 版）²⁾、ハリソン内科学第 17 版（2008 年）³⁾〔以下、ハリソン（2008）〕でも、RFP と EB は *M. kansasii* 感染症及び肺 MAC 症における処方として記載されている。一方、国内外のガイドラインにおいて、非結核性抗酸菌症治療での使用が推奨される 3 剤以上の併用療法薬剤の中で、国内では CAM、RBT の 2 剤以外には本効能・効果に対する承認を取得していないこと、また、これら 2 剤の併用による副作用としてぶどう膜炎が発生した際には代替薬がないため治療が制限されることを踏まえ、「ア．既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

【国内外の最新のガイドライン、国際的に評価されている教科書、文献等の確認結果の概要】

1．疫学的背景

非結核性抗酸菌は、結核菌群に属する菌種とらい菌以外の *Mycobacterium* 属の総称であり、現在では 150 種類以上の菌種が含まれる。非結核性抗酸菌は、環境中に広く存在している³⁾。ヒトに対する非結核性抗酸菌の病原性は弱いが、肺、リンパ節、皮膚等の感染症あるいは播種性感染症として発症する。肺感染症では、正常宿主と肺に基礎疾患を有する患者あるいは免疫抑制宿主のいずれにも、孤立性で多発性小結節の形成、慢性肺炎、気管支拡張症、又は空洞形成等を特徴とする、慢性進行性の感染症が発症する。皮膚感染症では、結節性又は潰瘍形成性の多様な感染症候群が発症し、免疫不全患者では菌血症により播種性感染症を発症する。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者においては、MAC の全身播種を呈す重篤な病態を呈すことがあり、特に免疫不全が進行し CD4⁺ T リンパ球数が 50/mm³ 以下となる症例において頻度が高くなる。後天性免疫不全症候群（AIDS）患者では、MAC 以外の非結核性抗酸菌 10 種類以上について、感染症として病原性が認められた例についての報告がある（四元秀毅、倉島篤行：結核 Up to Date（改訂第 3 版）2010）。

疫学的には、現在の本邦における非結核性抗酸菌症の罹患率は 6 以上（人口 10 万対）、すなわち約 8000 人の患者が発生していると推測されている。また、非結核性抗酸菌症は、結核症と異なり、治療しても治癒が困難な場合も少なくないため有病率はさらに高い。非結核性抗酸菌症についての理解の深まりや診断法の進歩もあるが、過去 10 年間で世界各国において罹患率が 2 倍以上増加しており、中でも本邦の罹患率は国際的にみて、最も高いレベルであるとされている⁴⁾。

非結核性抗酸菌症の原因菌の中で、MAC は最も頻度が高い菌種である。本邦の非結核性抗酸菌症の約 8 割は MAC 症であり、その多くを肺 MAC 症が占めている。MAC は、HIV 感染により CD4⁺ T リンパ球数が非常に低下した際には、全身の播種性病変を起こし得ることが知られるなど、通常は日和見的な性格を持つ菌である⁴⁾。しかし、近年米国では、明確な発症素因のない患者も含め、中高年女性において肺 MAC 症の発症が認められている¹⁾。これらの患者における限局性の気管支拡張と散布性の結節影所見を呈する病態は“nodular bronchiectasis”と呼ばれ、空洞性の病態に比べ進行が緩徐であるが、この進行の遅い病態においてさえも、疾患の進行が患者の死亡に繋がる可能性がある¹⁾とされている¹⁾。本邦でも、肺 MAC 症が急増し、問題となっている⁵⁾。その感染源としては、MAC の家庭での分布を調査した結果から、浴室などの生活環境の寄与が大きいとした報告⁶⁾もある。その他、本邦の非結核性抗酸菌症の約 1~2 割に *M. kansasii* による肺疾患が認められる。また、MAC 及び *M. kansasii* 以外の菌種による感染症はまれであるが、*M. gordonae*、*M. abscessus*、*M. chelonae*、*M. fortuitum*、*M. szulgai*、*M. scrofulaceum* 及び *M. xenopi* などによる非結核性抗酸菌症も認められている（坂谷光則：結核 80: 25-30, 2005）。

以上より、本邦において非結核性抗酸菌症は主に肺疾患として発症することが確認された。また、中でもその多くを占める肺 MAC 症においては近年特に明確な発症素因のない中高年女性での nodular bronchiectasis を呈する症例が増加しており、本症は緩徐な進行を示しつつも、病状の進行は不可逆的であることが多く、継続した病状の進行を示す症例を無治療とした場合、日常生活に著しい影響を及ぼし、予後不良となり得る疾患である。

上述のように、MAC 症などの非結核性抗酸菌症は経年的に増加傾向にあり、いずれも長期予後確保には薬物治療が必要な病態と考えられる。

2. 国内外における、非結核性抗酸菌症の治療に対するガイドラインの状況

近年、国内外では、非結核性抗酸菌症の治療に対するガイドラインの改訂・制定が進んでいる。

米国では、2007 年に ATS/IDSA 公式宣言¹⁾が公表されており、1997 年に公表された ATS の公式宣言⁷⁾に比べ、診断基準の簡略化、記載菌種の増加、及び検査・治療・予防の推奨内容に対するエビデンスレベルの追加等、大幅な改訂が図られた。背景には、HIV 感染症末期の AIDS に合併して発生する播種性 MAC 症が HAART (highly active antiretroviral therapy) 療法の導入により著しく減少し、他方で HIV 非感染患者における肺非結核性抗酸菌症例が増加してきた状況があると考えられている⁸⁾。非結核性抗酸菌症の中で最多となる肺 MAC 症では、nodular bronchiectasis、及び空洞形成性病変の基本的な一次治療は、従来と同様に CAM 又は AZM + EB + RFP ± アミノグリコシド系薬である。進行した病態(重症)又は既治療例では、リファマイシン系薬として RBT 又は RFP の使用が推奨されている。一方、HIV 感染患者における播種性 MAC 症には CAM + EB + RBT が推奨され、RFP は HAART 療法に用いられている protease inhibitor の作用を減弱するため推奨されていない。また、これらの薬剤の連

日投与による治療のほかに、週 3 回の間歇投与法が、副作用軽減や高齢者治療に有用な推奨治療法として追加されている。肺 *M. kansasii* 症に対しては、RFP + EB + INH + ピリドキシンが推奨治療薬とされている。サンフォード感染症治療ガイド 2010 (第 40 版)²⁾では、免疫正常者における MAC 症の結節型/気管支拡張症型に対して CAM 又は AZM、EB 及び RFP の週 3 回投与が推奨され、空洞性病変を伴う場合には、ストレプトマイシン (SM) 又はアミカシン (AMK) の追加投与が推奨されている。*M. kansasii* 感染症については、RFP + INH + EB の連日投与が推奨されている。

本邦でも、ATS/IDSA 公式宣言¹⁾の発表を受け、国際的整合性の見地から 2008 年 4 月に日本結核病学会と日本呼吸器学会合同による新しい「肺非結核性抗酸菌症診断基準に関する指針 - 2008 年」⁹⁾が制定された。また、同月には、日本結核病学会による「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」¹⁰⁾が制定された。外科治療と化学療法との関係について、基本的な考え方の項では、「術前後の化学療法は必須である。散布源となる粗大病変のない術後こそ相対的に非力な現今の化学療法であっても効果発揮の最適時期であるという集学的治療の観点が必要である」と記載され、指針の「3.外科治療の時期」の項では、化学療法との関係について「少なくともある程度の化学療法の有効性があり、また菌量の減少を図る目的のためにも緊急の場合を除いて術前 3 ~ 6 カ月程度の化学療法は行われるべきである」と記載されている。さらに、RBT 及び CAM の非結核性抗酸菌症に対する適応追加がなされたことから、2008 年 10 月に「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 - 2008 暫定」¹¹⁾が発表された。この見解では、「肺 MAC 症化学療法の原則は RFP、EB、CAM の 3 薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じさらに SM、又はカナマイシン (KM) の併用を行う。肺 MAC 症の場合いかなる薬剤でも単剤投与はほとんど有効でなく、特に CAM 単剤投与は数カ月以内に CAM 耐性菌が出現することが警告されている」として、成人の推奨 1 日用量を、RFP は 300 ~ 600mg/日、分 1、EB は 500 ~ 750mg/日、分 1、CAM は 600 ~ 800mg/日、分 1 又は分 2 とされた。EB については、「結核症より投与期間が長期に及ぶので 15mg/kg でも視力障害の発生に注意を要する」と記載されている。また、RBT については、「RFP が投与できないとき又は RFP の効果が不十分なときに投与を行うこと、RBT 特有の副作用としてぶどう膜炎に注意が必要であり、発症機序はアレルギー性ではなく中毒性と考えられ、投与量に依存すること、RBT は CAM と併用した場合には血中濃度が約 1.5 倍に上昇するため、ぶどう膜炎発症に留意すること、RBT と CAM の 2 剤に加えて EB を併用する際には視力障害に関していっそうの注意が必要であるとされること」等の、注意喚起が行われている。

上記のように、非結核性抗酸菌症に対する化学療法では多剤併用療法が原則となっている (菌種によって薬剤の組み合わせは異なる)。その理由は、1) 単剤で十分な抗菌力を持つ薬剤が未だなく、抗菌力の増強を目指して多剤併用を行うこと、2) 単剤投与では耐性出現頻度が高くなるため、機序の異なる薬剤の併用を行うこと、3) 本症は結核と異なり化学療法を行っても菌の完全な陰性化は困難であり、再排菌がしばしば見られること。その際、ポリクローナル感染の常態 (1 つの個体に薬剤感受性などの異なる複数株が共存する) に対しては、多剤併用が効果的であると考えられること、とされている⁴⁾。また、試験管内での感受性と

臨床効果の関係が確認されているものは、MAC に対する CAM、*M. kansasii* に対する RFP、迅速発育群における一般の抗菌薬に限られており、一般の感受性検査実施はこれらの菌種・抗菌薬の組み合わせの場合のみで推奨されている¹⁾。倉島⁴⁾も、「一般に非結核性抗酸菌の場合、*M. avium* に対する CAM、*M. kansasii* に対する RFP の場合以外は結核菌用の感受性検査は無効であり、治療薬の選択は菌種毎に蓄積された臨床経験に依存している」と述べている。

以上より、RFP と EB は、特に症例が多い MAC、*M. kansasii* の肺感染等において、国内外の最新の治療ガイドラインにおいて標準治療として推奨されていることを確認した。また、非結核性抗酸菌症の薬物治療では結核症と同様に多剤併用が必須であることも確認した。

3. 国際的に評価された教科書等の記載

ハリソン (2008)³⁾では、*M. kansasii* 感染症に対して RFP + INH + EB の連日投与が、推奨される処方として記載されている。肺 MAC 症では、CAM 又は AZM + EB が推奨されるとし、「著者は推奨していないが、ATS/IDSA 公式宣言¹⁾では連日の 2 剤による治療よりも RFP を加えた 3 剤による間歇治療が勧められている。重篤な例では SM を加えた 4 剤治療が必要である」と付記されている。

なお、マンデル及びセシルに関しても、上記と同様の内容が記載されている。

以上より、EB は RFP とともに、特に非結核性抗酸菌症の多くを占める MAC 症、及び次に頻度の高い *M. kansasii* による肺感染等の治療において、国際的に評価された教科書等で標準治療として記載又は付記されていることを確認した。

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (MYAMBUTOL [®] (ethambutol hcl) tablets) (文献 12)	
<p>効能・効果</p>	<p>MYAMBUTOL は肺結核の治療の効能を有する。単剤で使用すべきではなく、他の少なくとも 1 種の抗結核薬と併用して使用するべきである。併用薬の選択は、臨床経験、安全性比較及び適切な <i>in vitro</i> 感受性試験の結果に基づくべきである。以前に抗結核薬の治療 (例えば、初期治療) を受けていない患者において、最も用いられる治療法は以下のとおりである。</p> <p>MYAMBUTOL + INH MYAMBUTOL + INH + SM</p> <p>以前に抗結核薬の治療を受けた患者においては、初期治療にて使用されている他の薬剤に対する耐性が生じることもある。従って、再治療患者においては、前治療で使用していない薬剤に対する感受性を <i>in vitro</i> 試験で事前に確認し、その最低 1 種と MYAMBUTOL を併用すること。MYAMBUTOL と併用する抗結核薬としては、サイクロセリン (CS)、エチオナミド (TH)、ピラジナミド (PZA) 及びバイオマイ</p>

	シン等が考えられる。また、INH、アミノサリチル酸及び SM も多剤併用療法に含まれる。更に、その他の薬剤による治療法も用いることができる。
用法・用量	<p>初期治療又は再治療時には MYAMBUTOL を単独で使用すべきではない。MYAMBUTOL は 24 時間毎に 1 回の間隔で投与すべきである。吸収は食物との同時服用によっても著しい変化は認められない。一般的な治療においては、永続的かつ最大限の臨床的改善により細菌転化が起こるまで、投与は続けられるべきである。</p> <p>初期治療：以前に抗結核薬の治療を受けていない患者においては、体重換算で MYAMBUTOL 15mg/kg を 24 時間毎に 1 回経口投与する。最近の研究では、同時に INH の連日単回経口投与を行っている。</p> <p>再治療：以前に抗結核薬の治療を受けた患者においては、体重換算で MYAMBUTOL 25mg/kg を 24 時間毎に 1 回経口投与する。</p> <p><i>in vitro</i> 試験で感受性を確認した適切な抗結核薬を最低 1 種は同時に投与すること。通常、適切な薬剤は前治療に使用されなかったものとなる。</p> <p>60 日間の MYAMBUTOL の投与後は、体重換算で 15mg/kg の投与量を 24 時間毎に 1 回経口投与まで減量すること。25mg/kg を 1 日 1 回投与中の患者に対しては、月に 1 回の眼検査を推奨する。</p>
承認年月（又は米国における開発の有無）	1967 年 11 月
備考	非結核性抗酸菌症は承認されていない。〔開発状況、不明〕2010 年 6 月 2 日
2) 英国 (MYAMBUTOL [®] Tablets 400mg)(文献 13)	
効能・効果	<p>結核症の一次治療及び再発治療、及び非活動性結核あるいはツベルクリン反応が強陽性の場合の予防</p> <p>EB は、患者に反応のある他の抗結核薬と併用のみで使用すべきである。</p>
用法・用量	<p>投与経路：経口</p> <p>用量：</p> <p>EB の用量は、患者の体重に合わせ調節されなければならない。</p> <p>成人：</p> <p>一次治療及び予防：EB は、併用薬がそれらの推奨用量で維持されつつ、1 日 1 回 15mg/kg を投与されるべきである。</p> <p>再発治療：治療の初期 60 日間、EB は、1 日 1 回 25mg/kg を投与されるべきである。その後、併用薬がそれらの推奨用量で維持されつつ、1 日 1 回 15mg/kg の用量に減量されるべきである。</p>

	<p>小児：</p> <p>一次治療及び再発治療：治療の初期 60 日間、1 日 1 回 25mg/kg 経口投与。その後、併用薬がそれらの推奨用量で維持されつつ、1 日 1 回 15mg/kg の用量に減量されるべきである。</p> <p>予防：併用薬がそれらの推奨用量で使われつつ、1 日 1 回 15mg/kg。</p> <p>高齢者：成人に同じ。ただし、腎機能に低下をきたしている患者では、EB の血中濃度によって決められる用量となるよう調節が必要かもしれない。</p> <p>高い血中濃度に基づく最大の効果を得るために、薬物投与は 1 日 1 回とすべきである。</p>
承認年月（又は英国における開発の有無）	不明
備考	非結核性抗酸菌症は承認されていない。〔開発状況、不明〕2010 年 6 月 2 日
3) 独国 (Myambutol® 100mg/400mg)(文献 14)	
効能・効果	<p>EB 感受性菌による肺結核症及び肺外結核症の全ての形態や段階の治療に用いる。その際は、必ず抗結核効果のある化学療法剤を併用すること。</p> <p>再治療の場合もしくは耐性化が疑われた場合の結核症の標準的な治療法の初期段階における経験療法に用いる。</p> <p>標準的併用薬に対して耐性化が認められた場合の結核症治療法を変更する際に用いる。</p> <p>感受性が認められている MAC による非結核性抗酸菌症（あるいは日和見感染）に用いる。その際は、必ず抗結核効果のある化学療法剤を併用すること。</p> <p>Myambutol®の使用と併用する抗結核薬の適切な使用方法については、公式のガイドラインを参考にすること。</p>
用法・用量	<p>Myambutol®の用量は年齢と体重によって決められる。小児用量は成人の体重換算量と同じである。</p> <p>最初に十分な用量を投与すべきである。もし長期的に Myambutol®を用いた併用療法を行う必要があれば、副作用のリスクを最小化するために、用量は 20mg/kg もしくは 15mg/kg（最低用量）にすることができる。</p> <p>成人</p>

連日治療：

(15)-20-25mg/kg

最低 1 日用量：800mg

最高 1 日用量：2000mg

間歇治療：

連日投与が実現可能でない場合や、継続段階に限る。

3 回/週：体重あたり 30 (25-35) mg/kg

2 回/週：体重あたり 45 (40-50) mg/kg

6 歳以上の小児（視力の管理を前提とする）

連日治療：

体表面積あたり 850mg/m² あるいは体重あたり 20mg/kg

最高 1 日用量：1600mg

間歇治療：

連日投与が実現可能でない場合や、継続段階に限る。

3 回/週：体重あたり 30mg/kg

経口 1 日用量 15mg/kg

体重[kg]	フィルム錠の数	
	Myambutol 400mg	Myambutol 100mg
20	—	3
30	1 +	0.5
40	1 +	2
50	1 +	3.5
60	2 +	1
70	2 +	2.5
80	3	

経口 1 日用量 20mg/kg

体重[kg]	フィルム錠の数	
	Myambutol 400mg	Myambutol 100mg
20	1	—
30	1 +	2
40	2	
50	2 +	2
60	3	
70	3 +	2
80	4	

経口 1 日用量 25mg/kg

体重[kg]	フィルム錠の数	
	Myambutol 400mg	Myambutol 100mg
20	1 +	1
30	1 +	3.5
40	2 +	2
50	3 +	0.5
60	3 +	3
70	4 +	1.5
80	5	—

体重が多く 1 日最高用量が 2g になる場合は注意すること。

腎機能低下者の用量：

用量調節が必要である。

腎機能低下者（グレード ）に合わせて、用量を設定すべきである。

1 日最高用量は、以下のように血清クレアチニン値とクレアチニンクリアランスによって決められる。

血清クレアチニン値	エタンブトール塩酸塩の用量
1.3mg%まで	減量しない
1.3mg%より高い	クレアチニンクリアランスに応じて減量する

クレアチニンクリアランス	エタンブトール塩酸塩の用量
75mL/min より大きい	25mg/kg
40–75mL/min	15mg/kg

重度腎不全の場合はどんな場合も血清スピーゲル検査を行うべきである；スピーゲル検査は最小発育阻止濃度（MIC）が 2-6 μ g/mL 域になる 2-4 時間後に行うべきである。

重度腎不全及び透析患者では間歇投与（連日投与ではなく）が推奨されている。

EB は透析されやすい。

血液透析による除去（ $t_{1/2}$ =2h）は早く、腹膜透析による除去（持続携帯式腹膜透析、 $t_{1/2}$ =5h）は緩やかである。

慢性肝機能障害患者の用量：

重篤な肝障害では EB の血中濃度が上昇するため、スピーゲル検査が必要である。

投与方法

	<p>連日服用の場合、1日1回、朝の空腹時に他の併用薬と共に服用する。</p> <p>EBは結核症治療における標準薬の一つである。また、マイコバクテリウム属(5.1項参照)によって引き起こされる非結核性抗酸菌症に対しても有効であり、治療に用いられる薬剤の一つともなっている。耐性化の状態や臨床分離株の耐性化検査の結果、患者の協調性や信頼性(コンプライアンス)によっては、結核症の治療方法と使用する併用薬の選択をすぐに中止する。</p> <p>結核症の標準的治療</p> <p>連日投与において、EBは結核症に対しての標準的な薬剤として用いられている。(総投与期間:6カ月、導入期間:2カ月、安定期間:4カ月)導入期間では、EBはINH、RFP、PZAと共に用いられている。しかしながら、投与期間が長くなると、併用薬に対する耐性菌が出現しないとは限らない。</p> <p>非結核性抗酸菌症の治療</p> <p><u>M. kansasii、M. xenopi 及び MAC による非結核性抗酸菌症の治療に対して、EBは多剤併用療法の一薬剤として用いられており、長期間投与時の耐性獲得を阻害する役割を担っている。</u></p> <p>投与期間</p> <p>結核症に対する薬剤投与期間は原則として用いられた治療法によって変わる。</p> <p>耐性又は互換性を勘案すると、INH及び/又はRFPを治療期間を通じて使用することはできないが、作用機序の異なる薬剤に変更された併用療法を用いることによって、全体の治療期間を延長するべきである。</p> <p>標準療法(例えば、INH又はRFP)の中で使用している併用薬の1つに耐性菌が出現した場合、又は、多剤耐性菌(少なくともINHとRFPの両方に対する耐性)が出現した場合、EBは変更された併用療法を用い治療期間を延長することにより長く効力を発揮する。</p>
承認年月(又は独国における開発の有無)	不明
備考	
4) 仏国(MYAMBUTOL)(文献15)	

<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 新規発症の肺結核症、肺結核症の増悪、結核症の再発、結核の初感染 • 肺外結核：結核性髄膜炎、泌尿器及び性器の結核、関節結核、リンパ節等の結核症 • <u>非結核性抗酸菌症</u> • 予防的化学療法（他の抗結核薬との併用する場合のみ） <ul style="list-style-type: none"> ・ ツベルクリン皮膚反応が陽転した者 ・ 結核患者と接触のあったツベルクリン反応陰性者 ・ 結核患者と接触したか又は結核の発症の可能性のある免疫不全の患者
<p>用法・用量</p>	<p>結核治療の原則:</p> <p>本症の治療では、細菌検査における持続陰性化を治癒の基準とする。本症の治療は、細菌学的に結核菌を証明した場合にのみ行なう。結核菌の検査には、培養と薬剤感受性試験が含まれる。しかし、緊急を要するか、病状より結核症を強く疑うものの反復した検体採取(4～6回)によっても塗抹検査が陰性の場合、培養結果の判明後に治療を組み立て直すことができる。</p> <p>治療の有効性確保には、以下の原則を踏まえる必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 他の抗結核薬と併用する： <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回耐性の発現回避のため、薬剤感受性試験の結果が得られるまで3～4剤を併用する（いかなる場合も少なくとも2カ月間） ・ その後は耐性獲得の発現を避けるために少なくとも2剤を併用抗結核作用(殺菌的な)を十分に発揮する用量を投与する(しかし、過量投与を避けるために用量を調節する) <p>1日1回、連日、最初の2カ月間にRFP及びPZAを含む3剤又は4剤による併用療法を行った場合、EBは6カ月間投与する。また、最初の2カ月間にRFP及びPZAを含まない3剤による併用療法を行った場合にはEBを9カ月間投与する。</p> <p>用量：</p> <p>成人：</p> <p>15～20mg/kg/日1回</p> <p>毎日の治療費用：€0.09（1錠）</p> <p>用量は、25mg/kg/日まで増量可能：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 再発の場合 • 他の抗結核薬に対して結核菌が耐性化した場合 <p>この用量は、短期間（2カ月）にしか認められず、患者の適切な管理が必要である（警告/使用上の注意を参照）</p>

	<p>小児： 25～30mg/kg/日 1回</p> <p>乳幼児： 体表面積 1.73m² の平均的成人に換算して 1,200mg/日を投与する。10kg 以下の乳幼児に換算すれば 40mg/kg/日に相当することを念頭に置いて、体表面に応じた用量を計算する。錠剤は粉砕して、食物または飲料に混ぜる。</p> <p>腎不全患者：</p> <table border="1" data-bbox="491 638 1369 817"> <thead> <tr> <th>クレアチニンクリアランス(ml/min)</th> <th>用量 (mg/kg/日)</th> <th>投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 100</td> <td>15～20</td> <td>24 時間</td> </tr> <tr> <td>70～100</td> <td>15</td> <td>24 時間</td> </tr> <tr> <td>< 70</td> <td>10</td> <td>24 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>必要な場合は、これらの病気に応じて血清中の EB 濃度を測定して、用量を調節する。</p> <p>血液透析中の患者の投与量は、透析日は 7mg/kg/日であり、それ以外は 5mg/kg/日である。</p> <p>予防的化学療法： 6～12カ月の併用療法 用量は、結核症の場合と同じである。</p>	クレアチニンクリアランス(ml/min)	用量 (mg/kg/日)	投与間隔	> 100	15～20	24 時間	70～100	15	24 時間	< 70	10	24 時間
クレアチニンクリアランス(ml/min)	用量 (mg/kg/日)	投与間隔											
> 100	15～20	24 時間											
70～100	15	24 時間											
< 70	10	24 時間											
承認年月(又は仏国における開発の有無)	不明												
備考													

(2) 欧米4カ国の公的医療保険制度の適用状況について

独、仏にて承認されているため該当しない。

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

特になし

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

【PubMedでの検索】

1. 検索式

(Randomized trial) AND ((nontuberculous mycobacterium) OR (mycobacterium avium complex) OR (mycobacterium avium) OR (mycobacterium intracellulare) OR (mycobacterium kansasii))

AND (Ethambutol)

2. 検索結果 41 件

3. 上記により検索された試験より、その内容を確認し、要望書に明記された無作為化試験、本報告書の趣旨に関係無い、もしくは国内外のガイドラインに示された推奨処方以外の投与方法により試験が行われた文献は、選択対象から除外した。EB の有効性・安全性評価を主目的とした文献は 2 報確認できたが、それらは AIDS 患者における MAC 症に対する治療に関する検討のみであった。ガイドライン等に記載された薬物療法の有効性・安全性について一定の評価を行うため、AIDS 患者以外において、本剤を含む薬物治療群が設定されている文献も抽出し、該当する文献 3 報を抽出した。

1) Research Committee of the British Thoracic Society :First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M. avium intracellulare*, *M. malmoense*, and *M. xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. Thorax. 2001; 56: 167-172. (文献 16)

HIV 陰性患者の *M. avium intracellulare*、*M. malmoense*、*M. xenopi* による肺疾患に対して RFP と EB 併用に、INH の追加することによる効果の有無について検討することを目的とした無作為化試験である。

方法 : Mycobacterium Reference Laboratories for England, Wales and Scotland(イングランド、ウェールズ、スコットランド管轄マイコバクテリウム基準研究所) により、2 回の培養陽性が確認された症例について、調整医師が主治医に対して当該患者の臨床試験への登録を要請した。スカンジナビアでも患者を募集した。無作為化は、調整医師が事務局に保管していたリストに基づいて、2 年間の RFP + EB 投与又は RFP + EB + INH 投与に患者を割り付けた。臨床的、細菌学的、放射線学的な経過については、最長 5 年間の期間を設定して観察を行った。

(用法・用量)

RFP : 450mg (もしくは体重が 50kg を超える場合は 600mg)、1 日 1 回経口投与

EB : 15mg/kg、1 日 1 回経口投与

INH : 300mg、1 日 1 回経口投与

結果 : 1987 年 10 月から 1992 年 12 月までに、223 例 (*M. malmoense* 感染症患者 106 例、MAC 症患者 75 例、*M. xenopi* 感染症患者 42 例) が登録された。試験登録時、RFP + EB 群と RFP + EB + INH 群における両群の患者背景は臨床所見を含めて同様であった。各種マイコバクテリウムについて各々検討した結果、RFP + EB 群と RFP + EB + INH 群で死亡例数に有意差は認められなかったが、マイコバクテリウム属感染症全体としては、RFP + EB 群で死亡例は少なかった (1% 対 8%、 $p = 0.018$ 、オッズ比 0.10、正確な 95% CI 0.00 ~ 0.76)。 *M. malmoense* の場合は、治療の失敗/再発率については、両群間に明らかな相違は認められなかったが、MAC の場合は、RFP + EB + INH 群で治療の失敗/再発件数が少なかった (16% 対 41%、 $p = 0.033$)。 *M. xenopi* の場合は、MAC の場合と同様の傾向を示したが、有意差は

認められなかった(5%対18%、 $p=0.41$)。マイコバクテリウム属感染症全体としては、RFP + EB + INH 群で治療の失敗/再発件数が少なく、有意差が認められた(11%対22%、 $p=0.033$)。治療の失敗/再発と *in vitro* 感受性試験において示された耐性との間に相関関係は認められなかった。また、両群併合した場合、各種マイコバクテリウムのうち、*M. xenopi* による5年後の死亡率は57%であり、最も高く、*M. malmoense* では、5年後に42%が生存又は治癒とされ、経過が最も良好であった。

結論：Modal resistance method (モード耐性法) によって実施した薬剤感受性試験の結果は、薬物療法に対する患者の治療反応性と相関を認めなかった。第2選択又は第3選択までの抗酸菌感染症治療薬を含めた過去の治療法と比べて、RFP + EB と RFP + EB + INH の忍容性は良好であった。*M. malmoense* 感染の治療に関しては、RFP + EB の2年間投与は RFP + EB + INH 投与に比べ高い有効性を示した。併用薬として INH を追加することにより、MAC 感染では治療の失敗/再発率の低下が認められ、*M. xenopi* 感染についても同様の傾向が認められた。

2) Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al: clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. Thorax 2008 Jul;63(7):627-634 (文献17)

日和見感染として発現したマイコバクテリウム肺感染症の治療において、RFP 及び EB の併用薬として使用される CAM とシプロフロキサシン(CPFX)との比較、並びに *M. vaccae* 免疫療法についての検討を目的とした比較試験である。

方法：MAC、*M. malmoense*、*M. xenopi* による肺感染症に対して RFP 及び EB を2年間投与した後に、CAM 又は CPFX を追加投与 (REClari 群と RECipro 群) した。また、最初の2年間及びその後の3年間の治療期間中の経過について、1年毎に観察を行った。1年後に改善が認められなかった場合、前治療で使用されなかった薬剤を追加投与した。また、*M. vaccae* による免疫療法を実施した場合と実施しなかった場合についても比較検討した。

(用法・用量)

RFP：450mg/日(もしくは体重が50kgを超える場合は600mg)、1日1回経口投与

EB：15mg/kg/日、1日1回経口投与

CAM：500mg/日、1日2回

CPFX：750mg/日、1日2回

M. vaccae：2カ月毎に計4回、0.1mL を皮内投与する。

結果：本試験には、患者371例(REClari 群186例、RECipro 群185例)が登録され、各種感染症の内訳は、MAC 症170例、*M. malmoense* 感染症167例、*M. xenopi* 感染症34例であった。全死亡率は、REClari 群44%(81/186例)、RECipro 群43%(79/185例)であった。MAC 症での死亡率は、RECipro 群より REClari 群で高かった[30%(26/87例)vs. 48%(40/83例)]が、*M. malmoense* 感染症と *M. xenopi* 感染症での死亡率は、REClari 群より RECipro 群で高かった[42%(36/86例)vs. 56%(45/81例)、及び29%(5/186例)vs. 47%(8/17例)]

($p=0.006$)。罹患していたマイコバクテリア感染症により死亡した患者は、いずれの群でも 6 例であった。治療終了時に培養陽性であった患者は REClari 群で 4%、RECipro 群で 10% であった。治療終了時に培養陰性であった患者について、REClari 群で 6%、RECipro 群で 4% に再発が認められた。割り付けられた薬剤投与を完了し、5 年後に生存及び治癒が確認されたのは REClari 群で 30% (56/186 例)、RECipro 群で 21% (38/185 例) であった ($p=0.04$)。この相違は、*M. malmoense* 感染症の患者に対する 5 年後の生存及び治癒率が REClari 群で高かったこと [REClari 群 38% (33/86 例)、RECipro 群 20% (16/81 例)] が主要な原因と考えられた。*M. malmoense* 感染症患者に比べ MAC 症又は *M. xenopi* 感染症では転帰不良となる割合が高かった ($p=0.004$) が、REClari 群と RECipro 群で差は認められなかった。割り付けられた薬剤への忍容が不能であった患者の割合は、全体では両治療群とも 20% であったが、REClari 群に比べ RECipro 群で副作用発現率が高かった (9% vs 16%、 $p=0.05$)。 *M. vaccae* 免疫療法を受けた患者と同免疫療法を受けなかった患者を比較したが、転帰に関して有意差は認められなかった。

結論：3 種類の非結核性抗酸菌感染症への治療比較において、REClari 群と RECipro 群の間には転帰に関して差は認められなかった。また、免疫療法を実施しても、転帰が改善されることはなかった。

3) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M : A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.* 2007;101:130-138. (文献 18)

肺 MAC 症における RFP + EB + CAM 併用療法にアミノグリコシド系薬 (注射剤) を追加した際の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である。

本試験に登録されたのは HIV 陰性の肺 MAC 症患者 160 例であり、うち 14 例では治療の継続が困難であったため不適格となり、無作為割付後に解析対象から除外された。

RFP + EB + CAM 併用療法に SM を加えた群 (A 群) は 73 例、RFP + EB + CAM 併用療法に SM を加えない群 (B 群) は 73 例であった。SM は、試験開始直後の 3 カ月間において、15mg/kg の用量で週 3 回筋肉内投与し、MAC 株の陰性転化後 24 カ月以上にわたって他の 3 種類の抗菌薬 (RFP、EB、CAM) を追加投与した。治療期間の中央値は A 群で 27.6 カ月、B 群で 28.4 カ月であった。患者背景については、両群間で有意差は認められなかった。微生物学的所見と放射線学的所見に関しては、両群間で差は認められなかったが、治療終了時における喀痰検査結果の陰性転化率は、B 群よりも A 群において有意に高かった。喀痰検査における再発率、並びに臨床症状と放射線学的所見を含めた臨床所見の改善において、両群間に有意差は認められなかったが、初期の微生物学的反応については、B 群よりも A 群の方が良好であった。副作用と臨床検査値異常については、両群間で有意差は認められなかった。

(用法・用量)

RFP : 10mg/kg/日

EB : 15mg/kg/日

CAM : 15mg/kg/日

SM : 15mg/kg を週 3 回、筋肉内投与 (試験開始後の 3 カ月間のみ)

- 4) Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al; AIDS Clinical Trials Group 223 Protocol Team : A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2003;37:1234-1243. (文献 19)

AIDS 患者の播種性 MAC 症治療における EB 又は RBT、及び両剤併用における CAM の有効性と安全性に関する無作為化試験である。

AIDS 患者における播種性 MAC 症に対し CAM を含む 3 通りの併用療法を行い、これらの治療法の有効性と安全性について比較検討することを目的とした無作為化非盲検多施設共同第 相試験である。対象は、AIDS 患者において MAC 症に罹患した 160 例 (CAM + EB 群が 53 例、CAM + RBT 群が 50 例、CAM + EB + RBT 群が 57 例) であった。投与期間は 48 週間であった。主要評価項目である治療開始から 12 週間後に微生物学的な完全寛解が確認された被験者の割合 (完全寛解率) は、CAM + EB 群で 40%、CAM + RBT 群で 42%、CAM + EB + RBT 群で 51% であり、3 群間に有意差は認められなかった (Fisher ' s exact test 、 $P = 0.454$)。完全寛解又は部分寛解が確認されたが、投与期間中に再発がみられた患者の割合は CAM + RBT 群で 24%、CAM + EB + RBT 群で 6%、CAM + EB 群 7% であり、CAM + EB + RBT 群に対して CAM + RBT 群で有意に高かった ($P = 0.027$)。CAM + EB + RBT 群では生存期間の改善が認められ、CAM + EB 群 [ハザード比 (HR) 0.44、95% CI 0.23 ~ 0.83] 及び CAM + RBT 群 (HR 0.49、95% CI 0.26 ~ 0.92) より良好であった。

(用法・用量)

RBT : 450mg/日、1 日 1 回

EB : 15mg/kg/日、1 日 1 回

CAM : 500mg/日、1 日 2 回

- 5) Dube MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al: A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. J Infect Dis. 1997 ; 176:1225-1232. (文献 20)

MAC 症を伴う AIDS 患者に対し CAM を基礎治療とする併用療法における再発及び薬物耐性発現の予防について、EB の効果を検討することを目的としたオープンラベル無作為化多施設共同試験である。

MAC 症を伴う AIDS 患者では、CAM の単剤投与中には再発リスクならびに耐性分離株の出現リスクが非常に高い。MAC 症を伴う AIDS 患者 95 例のうち、CAM + クロファジミ

ン (CLF) 群 (2 剤投与群) 46 例、CAM + CLF に EB を併用群 (3 剤投与群) 49 例であった。ベースラインの培養結果が陽性であった患者 80 例 (2 剤投与群 30 例、3 剤投与群 45 例) において、連続 2 回の血液培養で殺菌又は MAC のコロニー形成単位が $2\log_{10}$ 減少した患者の割合は、2 剤投与群で 69% (24/30 例)、3 剤投与群で 69% (31/45 例) であった。再発は、2 剤投与群で 9 例、3 剤投与群で 3 例であった。Kaplan-Meier 法で 36 週後における再発リスクを推定した結果、2 剤投与群で 68%、3 剤投与群で 12% であった (log-rank test、 $P = 0.004$)。再発した患者から臨床分離された 12 株全てが CAM 耐性発現に至るまでの期間 (中央値) は 2 剤投与群で 16 週間、3 剤投与群で 40 週間であった (log-rank test、 $P = 0.004$)。

(用法・用量)

CAM : 1000mg/日、1 日 2 回 (ただし、重篤な副作用が起こった場合は半量にする)

EB : 400mg/日、1 日 2 回

CLF : 100mg/日、1 日 1 回

< 小児の用法・用量に関する無作為化比較試験等 >

医中誌 WEB を使用、以下の検索条件で文献を検索したが、該当する論文は 0 件であった。

【検索対象年】

1983 年 ~ 2010 年

【検索条件】

ethambutol and 非結核性抗酸菌症 and 小児

【検索対象の限定】

メタ・アナリシス (1999 年 ~)、ランダム化比較試験 (1983 年 ~)、準ランダム化比較試験 (1983 年 ~)、比較研究 (2003 年 ~)

PubMed にて以下の条件で文献を検索した。その結果、6 報の文献が検索されたが、小児における EB の有効性が確認できる文献は確認できなかった。

【検索語】

ethambutol and (nontuberculous mycobacterial infection or mycobacterium avium complex or mycobacterium kansasii)

【Limit】

Humans, Clinical Trial, Meta-analysis, randomized controlled trial, all child:0-18

< 小児における薬物動態試験等の公表論文 >

小児における用法・用量について、薬物動態の面から検討するため、小児における薬物動態に関する情報を検索した。

医中誌 WEB を使用し、『エタンブトール』、『動態』、『小児』の検索語を掛け合わせて検索を実施した (検索対象年 : 1983 年 ~ 2010 年) 結果、3 件の文献が該当したものの、原著論文は 0 件であった。

一方、PubMed を用いて下記の条件で検索した結果、7 報の文献が得られた。しかしながら、成人と小児の体内動態を直接比較した試験は確認されなかった。

【検索語】

ethambutol and pharmacokinetics and (child or pediatric or infant)

【Limit】

Humans, All Child:0-18 years

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

1) Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29(5):569-576. (文献 21)

[MACによる肺感染症]

数々の臨床試験成績に基づいて、ATS/IDSAはMAC及びその他の非結核性抗酸菌症に対する治療ガイドラインを発行している。MACによる肺感染症に対する初回治療では、3種類の経口剤[マクロライド系薬(CAM又はAZM)、EB、リファマイシン系薬(RFP又はRBT)]を使用する。初回治療として、結節性及び気管支拡張症を有する病態では週3回投与が、空洞性病変を有する病態は連日投与が推奨される。専門家によっては、空洞性病変を有する場合、最初の2~3カ月にアミノグリコシド系薬(AMK又はSM)を投与することを推奨している。投与は培養陰性後も12カ月以上継続すべきであり、治療期間は通例18~24カ月となる。一方、空洞性病変を有する症例、治療無効症例及び再発症例では、アミノグリコシド系薬の投与が推奨されているが、長期投与における有用性は未だ明確になっていない。

治療レジメンの詳細は、下表のとおり。

Nodular/Bronchiectatic Disease	Cavitary Disease	Advanced/Previously Treated Disease
Clarithromycin 1000 mg tid or azithromycin 500-600 mg tid	Clarithromycin 500*-1000 mg daily or azithromycin 250-300 mg daily	Clarithromycin 500*-1000 mg daily or azithromycin 250-300 mg daily
Ethambutol 25 mg/kg tid	Ethambutol 15 mg/kg daily	Ethambutol 15 mg/kg daily
Rifampin 600 mg tid	Rifampin 450*-600 mg daily	Rifampin 450*-600 mg daily or rifabutin 150*-300 mg daily
Aminoglycoside—none	Streptomycin 15 mg/kg IV/IM [†] or amikacin 15 mg/kg IV/IM	Streptomycin 15 mg/kg IV/IM [†] or amikacin 15 mg/kg IV/IM

*Lower dose for weight < 50 kg.

[†]For older patients with nodular/bronchiectatic disease or for patients who require a prolonged course (i.e., >6 months), some experts recommend 8 to 10 mg/kg/day two to three times per week.
Adapted from Griffith et al.⁶

[播種性 MAC 症]

播種性 MAC 症の治療には、少なくとも2種類の薬剤使用が推奨され、1つはマクロライド系薬(CAM又はAZM)、2剤目はEBとされている。単剤治療は耐性化の懸念から実施してはいけない。RBTのような3剤目を追加することには議論の余地がある。

2) Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest. 2008

Jan;133(1):243-251. (文献 22)

非結核性抗酸菌治療についてはいくつかの原則がある。

MAC、*M. kansasii* など一般的な菌種に対する経験則から、多くの非結核性抗酸菌症の治療期間は 12 カ月間の喀痰培養陰性期間を含む必要がある。

非結核性抗酸菌の *in vitro* 感受性試験結果の利用は議論の途上にあるが、菌種に応じた試験方法が推奨されている(下表参照)。これらの試験は特に経験的治療法が効かない患者や再発の患者に役立つかもしれない。

Table 2—Initial Medical Treatment of Common NTM Pulmonary Disease*

Species	Recommended Susceptibility Testing	Suggested Treatment
Slow-growing NTM		
<i>M. kansasii</i>	Rifampin for new (untreated) isolates; if rifampin resistant: macrolide, quinolones, isoniazid, ethambutol, rifabutin, amikacin, sulfamethoxazole	Daily rifampin, ethambutol, isoniazid (three times weekly may be effective); if rifampin resistant, consider high-dose isoniazid, ethambutol plus one to two others (sulfa, amikacin/streptomycin, macrolide, quinolone), or macrolide/quinolone-based regimen
<i>Mycobacterium szulgai</i>	Isoniazid, rifampin, ethambutol, aminoglycoside, with/without quinolone and macrolide	Isoniazid, rifampin, ethambutol with or without fourth drug pyrazinamide may be effective
MAC	Clarithromycin (especially if retreatment); with or without aminoglycoside, rifabutin, ethambutol; possibly quinolone if macrolide resistant	Macrolide, rifampin, ethambutol (add aminoglycoside for extensive/cavitary disease) treatment three times weekly for limited disease; treatment daily for extensive disease, repeat treatment or with coexisting COPD; for macrolide resistance, isoniazid, rifampin (possibly rifabutin) ethambutol, amikacin/streptomycin (first 3 to 6 mo)
<i>M. malmoense</i>	Ethambutol, isoniazid, rifampin, macrolide, quinolone (correlation with outcome uncertain)	Isoniazid, rifampin, ethambutol with/without macrolide and/or quinolone
<i>M. xenopi</i>	Macrolide, rifampin, ethambutol, isoniazid, quinolone (correlation with outcome uncertain)	Isoniazid, rifampin, with/without streptomycin for first 3 to 6 mo (quinolones may be active)
RGM		
<i>M. abscessus</i>	Macrolide, amikacin, cefoxitin, linezolid, imipenem, clofazimine, tigecycline; correlation with clinical response is poor	No clear curative medical regimen; macrolide plus one to two drugs before resection of limited disease or periodically for several months for symptom control; amikacin plus cefoxitin (imipenem) when macrolide resistant
<i>M. chelonae</i>	Tobramycin, amikacin, macrolide, quinolones, linezolid, imipenem, clofazimine, doxycycline	Clarithromycin plus one or more additional agent with <i>in vitro</i> susceptibility
<i>M. fortuitum</i>	Macrolides (may be misleading), quinolones, doxycycline, minocycline, sulfa, amikacin, imipenem, cefoxitin	Two agents with <i>in vitro</i> susceptibility (NB: macrolide with inducible resistance; use with caution)

*Macrolide = clarithromycin/azithromycin; quinolone = moxifloxacin preferred; NB = *nota bene* (note well).

MAC による結節性気管支拡張症や HIV 感染を伴う MAC 症患者などでは複数の菌株が関与していることがあり、それが治療に与える影響については定かではない。

症状のパターン、関与する臓器、症状の程度、患者の一般症状を考慮して治療法を選択すべきである。肺の広範囲に病変が認められるために外科的治療の対象とし難い場合や、薬剤に対する反応性があると思われる患者については、内科的な治療を行うべきである。肺病変が限局的である場合、治療の難しい非結核性抗酸菌症の場合は、外科的な切除と補助的な抗菌薬治療が有用である可能性がある。

非結核性抗酸菌による過敏性肺臓炎(浴室等で MAC を含んだミストの吸入によって発生する)の場合、非結核性抗酸菌の吸入曝露を回避した上で、副腎皮質ステロイド剤により治療する。

[*M. kansasii*, *M. szulgai*]

M. kansasii 及び *M. szulgai* は一般的に薬物治療に対する反応が良く、*M. kansasii* の治療には RFP、EB、INH の 3 剤が用いられている。重篤又は広範囲に肺病変が確認される場合には、最初の 2~3 カ月にアミノグリコシド系薬（特に SM）が追加される。*M. szulgai* は一般的に *in vitro* で感受性のある 3 又は 4 剤の併用投与で治療できる。

英国で実施された、*M. kansasii* 感染症の治療期間の短縮を目的に RFP 及び EB（15mg/kg）を 9 カ月間連日投与した臨床試験では、ほぼ 100%の喀痰培養陰性化が達成されたが、5 年後の再発率は 10%であった（Jenkins PA, 1994）。18 名の患者に CAM（500~1000mg）RFP（600mg）EB（25mg/kg）を週 3 回、平均 13 カ月間投与したところ、投与後平均 46 カ月の追跡調査において良好な結果が得られた（Griffith DA, et al. 2001）。これらの結果は検証の必要がある。

[MAC, *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. malmoense*]

MAC、*M. simiae*、*M. xenopi* 及び *M. malmoense* 等は肺病変が広範囲に及ぶ場合、*M. kansasii* に比べて治療が困難である。

初発の肺 MAC 症に対する現在の治療法は、CAM 又は AZM、リファマイシン系薬、EB の併用であり、病態が進行し、空洞性病変のある患者又は塗抹標本が強陽性（多量の排菌）の場合は、最初の 2~3 カ月にアミノグリコシド系薬を追加すべきである。（下表参照）

Table 3—Dosing of Commonly Use Drugs for NTM

Drug	Dose/Frequency	Comment
Aminoglycoside		
Streptomycin	8 to 25 mg/kg three times weekly	Lower dose for longer-duration treatment; amikacin lower dose for patients > 50 yr old; some use maximum dose of 500 mg; no clearly superior agent
Amikacin	8 to 25 mg/kg IV three times weekly	
Ethambutol	15 mg/kg/d; 25 mg/kg per dose three times weekly	May use 25 mg/kg/d for resistant <i>M. kansasii</i>
Isoniazid	300 mg/d	May use 900 mg/d plus pyridoxine for rifampin-resistant <i>M. kansasii</i> (macrolide plus quinolone preferred by some experts) ¹⁰
Macrolide		
Clarithromycin	500 to 1,000 mg/d; 1,000 mg three times weekly	Some prefer azithromycin for less GI azithromycin distress; lower-range clarithromycin for weight < 50 kg or age > 70 yr; lower ranges of azithromycin preferred for better patient tolerance
Azithromycin	250 to 300 mg/d; 500 to 600 mg three times weekly	
Rifamycin		
Rifampin	450 to 600 mg/d; 600 mg three times weekly	Lower range for rifampin weight < 50 kg; rifampin preferred for better tolerability
Rifabutin	150 to 300 mg/d; 300 mg three times weekly	

[迅速発育群]

M. fortuitum、*M. abscessus* 及び *M. chelonae* を含む迅速発育群は、標準の抗結核薬に反応しないため、安易に抗結核薬を使用すべきではない。治療の必要がある場合は、感受性試験の結果に基づいて使用すべきであり、*M. fortuitum* 及び *M. chelonae* に感受性のある 2 剤以上の薬剤を使用すること。*M. abscessus* には、マクロライド系薬による多剤併用治療に加え、AMK/セフォキシチン（CFX）（又はイミペネム）の静脈内投与を少なくとも 2~4 カ月行うことが、症状を緩和する上で推奨される。

3) Griffith DE. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. Curr Opin Infect Dis. 2007 Apr; 20 (2): 198-203. (文献 23)

Purpose of review

[肺 MAC 症に対するマクロライド系薬を含む治療レジメン]

肺 MAC 症においては、AZM 又は CAM、EB、RBT 又は RFP、及び治療開始初期の SM 併用投与による治療法に関する研究が行われているが、RFP と RBT を直接比較した研究はない。RBT は MAC に対する *in vitro* 抗菌活性が RFP より高く、HIV 陽性患者における播種性 MAC 症の予防及び治療においても RFP より優れた効果を示すため、理論的には RFP より優れている。また、RBT は肝 cytochrome P450 の誘導作用が RFP に比べて弱いため、他の薬剤濃度に与える影響は RBT では小さい。両剤にはこれらの違いがあるものの、RFP を含む治療レジメンが RBT を含む治療レジメンと比較して治療の失敗率増加もしくはマクロライド耐性 MAC の出現促進につながることを示すデータはない。

[MAC の状況及び *in vitro* 感受性試験とは異なる非結核性抗酸菌症の治療]

肺 MAC 症の治療において最も難しい点は、CAM 及び AZM を除いて *in vitro* の感受性試験と臨床効果の相関が明確でないことにある。MAC を含む多くの非結核性抗酸菌では、*in vitro* 感受性試験における感性又は耐性の cut off 値と臨床効果との相関が確認されておらず、MAC 及び他の非結核性抗酸菌 (*M. abscessus*、*M. simiae*、*M. malmoense* など) における治療薬剤選択の指標となる感受性試験は少ない。(The Research Committee of the British Thoracic Society. 2002)。小橋らも、薬剤に対する *in vitro* 感受性試験と治療結果との間に相関を認めないことを報告している。(Kobashi Y et al. 2006)。

[*M. kansasii* 感染症]

15 名の患者に対して RFP、EB 及び CAM の週 3 回投与を検討した臨床試験において、*M. kansasii* 感染症に対する間歇治療法の有効性が示唆された。(Griffith DE, et al. 2003)。

4) Field SK, et al. *Mycobacterium avium* complex Pulmonary Disease in Patients Without HIV Infection. Chest 2004;126(2):566-581. (文献 24)

MAC 症治療に関する 38 報をレビューした。唯一の対照試験である英国胸部学会 (BTS) の研究を除くと、1994 年以後の報告は全てマクロライド系薬 (CAM 又は AZM) 併用療法の有効性に関するものであり、通常 EB と RFP を併用している。治療の成功を治療終了後数年の菌陰性化により評価すれば、マクロライド系薬を含む多剤による併用治療の成功率は約 55% である。治療失敗の原因は治療期間の長さ、副作用、さらにおそらく MAC の由来については内因性再発ではなく外来性再感染と考えられる。1993 年以後に公表された 12 の研究では CAM 又は AZM が併用薬に含まれている。これまで MAC 症に対する外科治療における対照試験はない。BTS の試験は 1987 年に始まった。治療 5 年後、23/75 例が生存し寛解にあった。

CAM は MAC に有効だが、単剤投与では耐性が出現しやすい。CAM 及び AZM への耐性

出現は、EB や RFP の併用で防ぐことができる可能性がある。マクロライド系薬を併用する治療の多くは、RFP と他に 1 剤であり、通常は EB を併用している。また、最初の 2 カ月は SM が併用されることが多い。高齢者では CAM の副作用が発現しやすい。AZM は CAM と効果は同等で、薬剤への忍容性が高いようだ。RBT との併用については CAM より薬物相互作用が少ない。RBT と RFP はいずれも CAM の血中濃度を低下させる。RFP は肝臓の CYP3A4 を介して、多くの薬剤の代謝に影響を与える。MAC 症例は高齢者が多く、合併疾患の治療薬の代謝が RFP により影響を受ける可能性がある。フランスにおける 2 つの治療では、比較的大量の CAM を服用できた例の 80% 以上で菌陰性化が得られている。しかし、20% 近くが治療に耐えていない。同様な脱落と菌陰性化率が CAM を併用した他の報告で認められる。AZM における初期の報告では、CAM と効果は同等でありながら忍容性の高いことが示唆された。週 3 回投与も有効と考えられるが、残念ながらどの報告も対照試験ではない。脱落例と再燃を含めると、マクロライド系薬併用例の培養検査陰性化率は約 56% であり、以前より改善している。しかし治療失敗率 45% は依然として不十分な治療成績である。CAM を AZM に変更することで治療が継続できれば、治療成功率は 15~20% 改善する可能性がある。また、フルオロキノロン系薬やリネゾリド (LZD) も MAC 等に *in vitro* において活性を示す。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) HARRISON ' S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill , 2008 .(文献 3)

< 肺 MAC 症に対する治療 >

EB (15mg/kg/日、1 日 1 回) + CAM (250mg ~ 500mg/日、1 日 2 回) 又は AZM (250mg/日)

の投与が推奨されている。

< 播種性 MAC 症の治療 >

EB (15mg/kg/日、1 日 1 回) + CAM (500mg/日、1 日 2 回経口投与) 又は AZM (500mg/日)

の投与が推奨されている。

< 肺 *M. kansasii* 症に対する治療 >

RFP (600mg/日) + EB (15mg/kg/日) + INH (300mg/日) の併用投与を菌陰性化後、最低 12 カ月以上続けることが推奨されている。また、RFP 耐性の場合は、RFP を CAM 又は AZM に変更して服用するとの記載がある。

< 播種性 *M. kansasii* 症の治療 >

肺 *M. kansasii* 症のレジメンに RBT の使用を推奨している。

< *M. marinum* 症に対する治療 >

外傷後に生じる *M. marinum* を原因とする局所性の皮膚感染症では、CAM と EB の併用治療を病巣消退後も 1~2 カ月間継続し、一般には 3~4 カ月治療する。広範で深部まで達した場合には外科的デブリードマンが必須であるが、一般的な切開とドレナージは有用で

ない。骨髄炎の例には RFP を加えて投与すべきである。

2) Tuberculosis & Nontuberculous Mycobacterial Infection Fifth edition 2005, edited by David Schlossberg. MacGraw-Hill Medical Publishing Division. (文献 25)

< 肺 MAC 症に対する治療 >

CAM 又は AZM + EB + RBT、場合により追加で SM 又は AMK を追加した間歇投与又は連日投与が推奨されている。

間歇投与：

CAM (500mg/日、1日2回投与) 又は AZM (250~500mg/日、週3回投与)

EB (15~25mg/kg/日、週3回投与)

RBT (300~600mg/日、週3回投与)

SM (500~1000mg、週2~3回投与) 又は AMK (15mg/kg、週2~3回投与) を最初の2カ月のみ使用

連日投与：

CAM (500mg/日、1日2回投与) 又は AZM (250~500mg/日、1日1回投与)

EB (最初の2カ月は25mg/kg、1日1回投与。その後は15mg/kg、1日1回投与)

RBT (150~300mg、1日1回投与)

SM (500~1000mg、週2~3回投与) 又は AMK (15mg/kg、週2~3回投与) を最初の2カ月のみ使用

< 播種性 MAC 症に対する治療 >

CAM 又は AZM + EB + RBT 又はフルオロキノロン[CPFX 又はレボフロキサシン(LVFX) 又はモキシフロキサシン (MFLX) 又はガチフロキサシン (GFLX)] の投与が推奨されている。

(推奨用量)

CAM (500mg/日、1日2回経口投与)

又は AZM (500~600mg/日、1日1回経口投与)

EB (15mg/kg/日、1日1回経口投与)

RBT (300~450mg/日、1日1回経口投与)

又は CPFX (750mg/日、1日2回経口投与)

又は LVFX (750mg/日、1日1回経口投与)

又は MFLX (400mg/日、1日1回経口投与)

又は GFLX (400mg/日、1日1回経口投与)

肺 *M. kansasii* 症に対する治療では、多くにおいて EB + RFP の9カ月間投与が有効とされている。9カ月間の治療で十分な有効性が得られなかった場合は、15~24カ月まで投与を継続し、菌陰性化を確認後、さらに12カ月間投与することが推奨されている。また、これ

らに反応しない場合はプロチオナミドや SM の追加投与が推奨されている。

肺以外の *M. kansasii* 症に対しては、RFP 及び EB の投与が推奨されている。

M. xenopi 症において EB の投与が推奨されている。

M. ulcerans、*M. szulgai* 症に対して EB の使用経験が記載されている。

3) *Mycobacterium avium*-Complex Infection. Progress in Research and Treatment. edited by Korvic JA, Benson CA. Marcel Dekker, Inc Volume 87, 1996. (文献 26)

US Public Health Service Task Force が 1992 年に発表した MAC 症の治療と予防に関する指針の中で、マクロライド系薬（特に、CAM）と他の抗結核薬との併用治療が推奨されている。併用薬剤の例として、推奨されているのは EB であり、その他には、CLF、CPFX、RFP、RBT、AMK などが挙げられている。

(推奨用量)

CAM : 500mg、1 日 2 回投与

EB : 15mg/kg、1 日 1 回投与

RFP : 10mg/kg、1 日 1 回投与

RBT : 300mg、1 日 1 回投与

AMK : 7.5 ~ 15mg/kg、1 日 1 回投与

AZM : 500mg、1 日 1 回投与

CPFX : 750mg/日、1 日 2 回投与

CLF : 100 ~ 200mg、1 日 1 回投与

4) Principles and practice of infectious disease : 6th ed. Mandell et al, Churchill livingstone(文献 27)

肺 MAC 症の治療には少なくとも 3 剤 (EB + CAM + RBT) に加え、症状によってはアミノグリコシド系薬 (AMK 又は SM) を追加投与する。治療ガイドラインでは経口剤の連日服用とアミノグリコシド系薬を週に 2~3 回使用することを推奨している。

< 肺 MAC 症の治療 >

(一次選択)

CAM (500mg/日、1 日 2 回)

EB (15mg/kg/日、1 日 1 回)

RBT (300mg/日、1 日 1 回)

± 症状によりアミノグリコシド系薬 (AMK 又は SM)

(二次選択)

AZM (250mg、1 日 1 回)

EB (15mg/kg/日、1 日 1 回)

RBT (300mg/日、1 日 1 回)

± 症状によりアミノグリコシド系薬 (AMK 又は SM)

< 播種性肺 MAC 症の治療 >

(一次選択)

CAM (500mg/日、1日2回)

EB (15mg/kg/日、1日1回)

± 症状により RBT (300mg/日、1日1回)

(二次選択)

AZM (250mg、1日1回)

EB (15mg/kg/日、1日1回)

± 症状により RBT (300mg/日、1日1回)

患者を毎月診察し、症状の改善や治療法の遵守状況、副作用発現の確認を行う。また、喀痰の塗抹・培養検査を毎月行う。治療効果が出るまでには時間がかかると予想され、培養検査の結果が6カ月間陽性のままのことも十分に想定される。症状の変化は緩徐であり、胸部 X 線検査を頻繁に繰り返す必要は無い。6カ月経っても病状の改善が認められない患者、喀痰培養検査が陽性持続の患者は、治療法の遵守を確認する。一次選択の治療法を認容できない患者に関しては、連日投与を間歇投与にすることも一つの選択肢である。その場合、CAM (1000mg)、EB (25mg/kg) 及び RBT (300mg) を週3回投与する。間歇療法においても副作用が起こった場合は、さらに用量の減量などの調節を行う必要がある。CAM を認容できない患者の場合は AZM を含む二次選択の治療法を、連日投与もしくは間歇投与によって使用する。なお、週3回の投与を行う場合、患者に対して、治療法の遵守が重要であることを説明しておくことが必要である。

治療法の遵守にも関わらず、効果が認められない患者では、EB への耐性が考えられるため、マクロライド系薬やアザライド系薬に対する感受性試験を行う。

最適な治療期間は不明であるが、多くの専門家は喀痰培養検査の結果が陰性になってから12カ月間は投与を続けるとしている。多くの患者では、18カ月から24カ月間の治療を行うが、治療に対して感受性の高い患者や、元々軽微な症状の患者の場合では、治療期間が短くなる。再発の恐れがあるため、治療が終了してからも数カ月は患者を観察する。手術療法の役割は限られているため、基本は薬物療法で行う。

5) Cecil Textbook of Medicine : 23rd ed. W.B.Saunders Company (文献 28)

MAC 症では通常、マクロライド系薬(CAM 又は AZM)+EB+リファマイシン系薬(RFP 又は RBT)を基本とする多剤併用療法が行われる。

HIV 感染患者における播種性非結核性抗酸菌症の場合、リファマイシン系薬は HAART 療法に用いるプロテアーゼ阻害薬との薬物相互作用の懸念がある。

肺 MAC 症の場合、週3回の間歇投与がよく用いられている。治療期間は長く、培養検査が陰性になった後も12カ月、全体で少なくとも18カ月は投与を続ける。MAC 症に対して効果のある他の薬剤はアミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬及び CLF である。

M. kansasii による肺疾患に用いる薬剤は、INH + RFP + EB で効果的に治療される。治療

は菌陰性化後、1年間以上は続けるようにする。又 *M. kansasii* に対して効果のある他の薬剤としては、CAM、フルオロキノロン系薬及びアミノグリコシド系薬などがある。

(推奨用量)

INH : 300mg/日

RFP : 600mg/日

EB : 15mg/kg/日

6) Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. 1204 (2006)(文献 29)

MAC 症に対しては、CAM 又は AZM + EB を投与し、症状により RBT の投与が推奨されている。

M. kansasii 症に対しては、INH + RFP + EB の投与が推奨されており、HIV 感染患者においては抗 HIV 薬との相互作用の影響を少なくするために RFP を RBT に置き換えることを推奨している。

このほか、EB は *M. marinum* 症において投与が推奨されている。

7) Pharmacotherapy, 5th edition 2162 (2002) (文献 30)

HIV 感染患者における MAC 症の治療において、CAM + EB + RBT の併用投与が推奨されている。

(推奨用量)

CAM : 500mg/日、1日2回経口投与

EB : 15mg/kg/日、1日1回経口投与 (最大量 1000mg/日)

RBT : 300mg/日、1日1回経口投与

8) ワシントンマニュアル 31st edition (日本語第 10 版) 423 (2005) (文献 31)

< AIDS 患者の MAC 症 >

CAM + EB を併用投与し、重症患者では RBT 又は CFX の投与を追加することが推奨されている。

(推奨用量)

CAM (500mg、1日2回)

EB (15mg/kg、1日1回)

± RBT (300mg、1日1回)

又は CFX (500mg、1日2回)

< AIDS 患者の *M. kansasii* 症 >

RFP + EB + INH の併用投与が推奨されている。

(推奨用量)

RFP (600mg、1日1回)

EB (15mg/kg、1日1回)

INH (300mg、1日1回)

< AIDS 患者の *M. haemophilum* 症 >

マクロライド系薬 + RFP に加え、感受性のある薬剤 2 剤の併用を推奨している。

9) THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 40th ed. Antimicrobial Therapy. Inc., 2010. (文献 2)

[有効性に関する記載]

< 免疫正常患者における MAC 症 >

免疫正常患者における MAC 症に対する治療法は、疾患の状況別に以下の処方が記載されている。空洞病変を有する患者、治療歴を有する患者、中等症又は重症の患者では間歇的な治療(週3回)は推奨されていない。

・画像的に結節性気管支拡張を呈する患者では、CAM 1000mg 又は AZM 500 ~ 600mg、EB 25mg/kg、及び RFP 600mg をそれぞれ週3回投与する

・空洞病変を伴う場合は、CAM 500 ~ 1000mg (体重 < 50kg なら低用量) 又は AZM 250 ~ 300mg、EB 15mg/kg、RFP 450 ~ 600mg をそれぞれ連日投与し、さらに SM 又は AMK を投与する。

・進行性(重症)又は治療歴を有する場合、CAM 500 ~ 1000mg (体重 < 50kg なら低用量) 又は AZM 250 ~ 300mg、EB 15mg/kg をそれぞれ連日投与し、さらに SM 又は AMK を投与する。

< 免疫不全患者における MAC 症 >

・第一次予防

第二選択薬に RFP の記載あり。: RBT 300mg 経口 24 時間毎又は AZM 1200mg 経口毎週 + RFP 300mg 経口 24 時間毎

・治療(臨床的診断による治療又は通常無菌である体液の培養検査で陽性が判明した後の治療)

第一、第二選択薬に EB の記載あり。: AZM + EB ± RBT

・長期の治療後抑制 二次的な予防

第一選択薬に EB の記載あり。:(CAM 又は AZM) + EB 15mg/kg/日

< *M. kansasii* 感染症 >

M. kansasii 感染症に対しては、INH 300mg、RFP 600mg 及び EB (25mg/kg で 2 カ月、その後 15mg/kg) を 24 時間毎に経口投与し、治療は 18 カ月間(喀痰培養陰性が 12 カ月間持続するまで; HIV 陽性であれば 15 カ月)継続する。

< その他の菌種 >

・ *M. celatum*

最も多く報告されているのは 3 ~ 4 剤使用の例で、CAM + EB + CPFX ± RBT

・ *M. genavense*

2 剤以上の併用が処方される (EB、RFP、RBT、CLF、CAM)

・ *M. gordonae*

決まった処方はないが、RFP + EB + KM 又は CFPX 又は LZD を考慮する。

・ *M. marinum*

CAM (500mg × 2 回/日) 又はミノサイクリン (MINO) (100 ~ 200mg を 24 時間毎) 又はドキシサイクリン (DOXY) (100 ~ 200mg を 24 時間毎) 又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤 (ST 合剤) (800/160mg 経口 × 2 回/日) 又は RFP + EB を 3 カ月間投与する。

・ *M. scrofulaceum*

化学療法の適応はまれ。決まった処方はないが、CAM + CLF ± EB、INH、RFP、SM + CS も使用される。

・ *M. ulcerans* (Buruli 潰瘍)

RFP + AMK 又は EB + ST 合剤を 4 ~ 6 週投与する。外科的切除が最も重要である。世界保健機関 (World Health Organization ; WHO) は RFP + SM 8 週を推奨しているが、薬剤治療の全体的な価値は不明である。WHO は RFP + CFPX を他の選択肢として推奨している。

・ *M. xenopi*

決まった処方はない。マクロライド系薬 + (RFP 又は RBT) + EB ± SM の処方、又は RFP + INH ± EB を推奨する者もいるが、最近の研究では、ほとんどの HIV 感染患者で治療が不要であることが示唆されている。

[安全性に関する記載]

- ・ EB : 視力低下、中心暗点や緑と赤色覚低下を伴う視神経炎 ; 末梢神経炎と頭痛 (1% 以下) 発疹 (まれ) 関節痛 (まれ) 高尿酸血症 (まれ) アナフィラキシー反応 (まれ)
- ・ RFP : INH 及び RFP の併用療法では副作用のため 3% 以下の患者で投与中止となる : 消化管刺激、抗生物質起因性大腸炎、薬剤による発疹 (1%) 発疹を伴うことがある掻痒 (1%) HIV 陽性患者でのアナフィラキシー様反応、精神混乱、血小板減少症 (1%) 白血球減少症 (1%) 溶血性貧血、薬剤投与開始当初に見られる一過性の肝機能異常、インフルエンザ症候群 (発熱、悪寒、頭痛、骨痛、息切れ : RFP 使用が不規則か又は無治療の期間後 24 時間ごとの用量が再開された場合に生じる) 尿・涙・汗などの分泌液のオレンジから褐色への変色 (コンタクトレンズに着色することもある) 薬剤誘発性紅斑性狼瘡 (ループス)

10) レジデントのための感染症診療マニュアル, 第 2 版, 青木眞. 1082, 1268 (2008) (文献 32)

AIDS 患者における MAC 症の治療には、CAM + EB 又は RBT の併用が推奨され、第 3 の薬剤として CFPX やスパルフロキサシン (SPFX) が推奨されている。

(推奨用量)

CAM (1000mg/日)

EB (15mg/kg/日)

又は RBT (400 ~ 600mg/日)
± CFX (1500mg/日、分 1)

11) Medical Management of HIV Infection, Bartlett and Gallant Johns Hopkins Medicine HPBG (2007) (文献 33)

< HIV 感染患者における播種性 MAC 症 >

CAM + EB の併用投与に加えて、症状により RBT を追加投与することが推奨されている。代替薬としては、AZM + EB の併用投与が推奨されている。

(推奨用量)

CAM (500mg、1 日 2 回)

又は AZM (500 ~ 600mg/日)

EB (15mg/kg/日)

± RBT (300mg/日)

< HIV 感染患者における *M. kansasii* 症 >

INH + RFP + EB の併用投与、症状により SM (1g 筋注、週 2 回を 3 カ月) を追加投与することが推奨されている。代替薬としては、CFX + CAM の併用投与が推奨されている。

(推奨用量)

INH (300mg/日)

RFP (600mg/日)

EB (25mg/kg/日、2 カ月継続した後、15mg/kg/日で 18 カ月以上)

± SM (1g 筋注、週 2 回を 3 カ月)

[CFX (750mg、1 日 2 回) + CAM (500mg、1 日 2 回)]

この他に EB は、HIV 感染患者における *M. genavense*、*M. haemophilum*、*M. malmoense* 症に対して投与が推奨されている。

12) メルクマニュアル 第 18 版 日本語版 (2006) (文献 34)

< 肺 MAC 症 >

CAM + RFP + EB の併用投与が推奨されており、標準薬物療法に不応性の進行性症例においては、RBT、CFX、CLF 及び AMK の併用を推奨している。肺病変がきわめて限局性であり、他の合併症を有さない健康な若い患者に発生した例外的症例では、外科的切除が推奨される。*M. kansasii* 及び *M. xenopi* 感染症は、RFP 及び CAM が併用薬に含まれていれば標準的な結核治療に反応するとされている。

< 結核以外のマイコバクテリウム感染症 >

【肺疾患】

痰の塗抹及び培養検査が陽性の中等度症候性疾患においては、CAM (500mg/日、1 日 2 回)、RFP (600mg、1 日 1 回) 及び EB (15 ~ 25mg/kg、1 日 1 回) 12 ~ 18 カ月間、又は培養検査が 12 カ月間陰性になるまで使用するべきである。標準薬物に不応性の進行性

症例においては、RBT 300mg 1日1回、CPFX(250～500mg、1日2回) CLF(100～200mg、1日1回) AMK(10～15mg/kg、1日1回)を含む4～6剤の併用を試みてもよい。肺病変がきわめて限局性であり、他の合併症を有さない健康な若い患者に発生した例外的症例では、外科的切除が推奨される。*M. kansasii* 及び *M. xenopi* 感染症は、RFP 及び CAM が併用薬に含まれていれば標準的な結核レジメンに反応する。

【リンパ節炎】

1～5歳の小児では、慢性の下顎及び顎下顎部リンパ節炎は一般に MAC 又は *M. kansasii* に起因する。瘻孔及び外観を損なう癒痕を避けるために、CAM、RFP 及び EB による治療が行われる。

【皮膚疾患】

M. marinum に起因する。ときに *M. ulcerans* 及び *M. kansasii* が関与する。自然治癒が起こりうるが、テトラサイクリン系薬(250～500mg、1日4回)並びに CAM、RFP 及び EB の併用、3～6カ月が *M. marinum* に対して奏効する。

【創傷感染症と異物感染症】

M. fortuitum complex が、眼及び皮膚(特に足)の穿通創及び汚染材料(ブタ心臓弁、人工乳房、骨蠟)を施されている患者において、重篤な感染症を引き起こしている。治療は通常、広範囲の壊死組織切除及び異物の除去を必要とする。有用薬物は CAM(500mg、1日2回)、スルファメトキサゾール(SMX)(20mg/kg、1日2回) DOXY(100～200mg、1日2回) CFX(1g、6～8時間毎) 及び AMK(10～15mg/kg、1日1回)であり、3～6カ月間続ける。*M. abscessus* 及び *M. chelonae* に起因する感染症は、ほとんどの抗生物質に耐性で、治癒はきわめて困難又は不可能であることが立証されており、経験を積んだ専門医に紹介するべきである。

【播種性疾患】

MAC は一般には進行した AIDS 患者において、ときに臓器移植及び有毛細胞白血病(hairy cell leukemia)など他の免疫不全状態の患者において播種性疾患を引き起こす。抗結核薬の併用(マイコバクテリウム：治療レジメンを参照)は菌血症を軽減させて症状を一時的に緩和するが治癒的ではなく、予後は不良である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

【米国のガイドライン等】

1) Griffith DE. et al.; Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175, 367 (2007) (文献1)

MAC 症の治療には、(CAM 又は AZM) + (RFP 又は RBT) + EB の併用間歇投与が推奨されており、症状に応じて SM 又は KM を投与する。線維空洞性、又は重症結節性/気管支拡張性の MAC 症の場合は連日投与が推奨される。なお、治療期間は菌陰性化後、1年間は治療を続けることが望ましい。

	初期治療		進行性（重症）又は 既治療疾患
	結節性又は 気管支拡張性疾患 ¹⁾	空洞性疾患	
マクロライド系薬	CAM 1000mg, TIW 又は AZM 500 - 600mg TIW	CAM 500 ²⁾ - 1000mg/日 又は AZM 250 - 300mg/日	CAM 500 ²⁾ - 1000mg/日 又は AZM 250 - 300mg/日
EB	25mg/kg TIW	15mg/kg/日	15mg/kg/日
リファマイシン系薬	RFP 600mg TIW	RFP 450 ²⁾ - 600mg/日	RBT 150 ²⁾ - 300mg/日 又は RFP 450 ²⁾ - 600mg/日
アミノグリコシド系薬 (静脈内投与)	なし	SM 又は AMK 又は なし	SM 又は AMK
エビデンスの質 ³⁾	B,	A,	B,

TIW：週3回

1) 重症又は既治療例では推奨されていない。

2) 体重 50kg 未満の場合

3) 多剤併用としての格付けであり、単剤としてのものではない。

A：Good evidence to support a recommendation for use

B：Moderate evidence to support a recommendation for use

:Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center), from multiple time-series studies or from dramatic results in uncontrolled experiments

< 免疫不全患者における MAC 症の治療 >

CAM (1000mg/日、1日2回経口投与) 又は AZM (500mg/日、1日1回経口投与) + EB (15mg/kg/日、1日1回経口投与) + RBT (300~450mg/日、1日1回経口投与) の併用投与が推奨されている。

< *M. kansasii* による肺疾患の治療 >

INH (5mg/kg/日、最大 300mg/日) + RFP (10mg/kg/日、最大 600mg/日) + EB (15mg/kg/日) + ピリドキシン (50mg/日) を含む併用療法を菌陰性化後 1 年間継続することが推奨されている。

< HIV 感染患者における播種性の *M. kansasii* 症に対する治療 >

播種性 MAC 症と同様に、(CAM 又は AZM) + EB に、症状により RBT の投与が推奨されている。

< 肺 *M. malmoense* 症の治療 >

RFP 及び EB の使用経験が記載されている。

< *M. marinum* 症の治療 >

RFP 及び EB の使用経験が報告されている。

< *M. simiae* 症に対する治療 >

MAC 症と同様の化学療法レジメンが推奨されている。

< *M. szulgai* 症の治療 >

RFP 及び EB の使用経験が報告されている。

< *M. terrae* 症に対する治療 >

EB の使用経験が報告されている。

< *M. ulcerans* 症に対する治療 >

RFP の使用経験が報告されている。

< *M. xenopi* 症に対する治療 >

RFP 及び EB の使用が有効であると示唆されている。

EB は、*in vitro* で *M. gordonae*、*M. smegmatis* に対する感受性が確認されている。

EB の安全性

EB の眼への毒性は、結核に対する使用例よりも肺 MAC 症に対する使用例で発生件数が多くなっているが、これはおそらく結核に対する同剤の投与期間が通常 2 カ月以下であるのに対し、肺 MAC 症では曝露期間がより長くなるためであると思われる。このリスクは、EB の連日投与の方が間歇投与（週 3 回）よりも高くなるようである。229 例の患者に肺 MAC 症の治療の一環として EB を投与したところ、連日投与では患者の 6% に EB の眼毒性が発生したのに対し、週 3 回投与では 0% であった。

EB	(球後)視神経炎(赤緑識別の低下、視力の低下)	視力低下が自覚される場合は投与を速やかに中止する。症候に基づく赤緑識別検査及び視力検査を定期的実施(25mg/kg/日の場合は月に1回)、症状のある患者には眼科検査を実施する。
----	-------------------------	--

【国内のガイドライン等】

2) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会; 結核 83, 731 (2008) (文献 11)

肺 MAC 症には RFP + EB + CAM の 3 剤に、症状に応じて SM 又は KM を加えた多剤併用療法が推奨されている。MAC 症の場合は、どの薬剤でも単剤投与ではほとんど有効でない上、CAM 単独で投与した場合、CAM に対する耐性菌出現の恐れがある。推奨用量は以下のとおり。

RFP :	300 ~ 600mg/日、1 日 1 回
EB :	500 ~ 750mg/日、1 日 1 回
CAM :	600 ~ 750mg/日、1 日 1 回又は 2 回
SM :	15mg/日以下、週 2 ~ 3 回筋注
(又は KM :	15mg/日以下、週 2 ~ 3 回筋注)

以上の化学療法において発生する一般的な副作用は、個々の薬剤情報に詳細を譲るが、上記の併用療法時に多い副作用として、投与初期数カ月以内に発生する白血球減少と血小板減少があげられる。多くの場合、およそ白血球で 2000/mm³、血小板で 10 万/mm³ 以上で経過するが、それ以下になる場合は RFP の中止を考慮する必要がある。時に広範囲な皮疹が生ずるが、EB 又は RFP に起因するケースが多く、減感作療法により対処可能である。

薬剤投与期間について、日米のガイドラインに記載されている「菌陰性化後約 1 年」はエビデンスではなく、従ってそこで終了してもよいという論拠は得られていない。BTS のガイドラインは薬剤投与期間を 2 年間としており、わが国の長期観察報告では ATS ガイドライン指示期間以降も継続投与の方が予後は良いとしており、最適化学療法期間の設定は今後の課題の一つである。

従来、治療開始時期は暗黙に診断基準合致が治療開始時期とされてきたが、日米双方とも診療基準合致は即治療開始ではないという立場を表明し、治療開始時期は別個に決める

べき要件になった。一般論として早期診断、早期治療がより望ましいと思われるが、副作用を考慮した上で現行の化学療法をいつ開始するのが妥当なのか明確な根拠が未だなく、臨床医の総合的な判断に依存する。以上の問題や外科適応も含め、治療全般に関して専門医への相談が望ましい。

本見解は肺非結核性抗酸菌症治療に関する総合的、包括的なものではなく MAC 以外の菌種による肺非結核性抗酸菌症治療については本委員会の「非定型抗酸菌症の治療に関する見解 - 1998 年」の見解（詳細は、下記参照）を変更するものではない。

日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：「非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998 年」結核. 1998; 73: 599. (文献 35)

< *M. kansasii* 症 >

INH + RFP + EB の投与が推奨されている。

< *M. szulgai* 症 , *M. xenopi* 症 >

RFP + EB + SM 又は TH の投与が推奨されている。

< *M. scrofulaceum* 症 >

KM + RFP + EB の組み合わせ、もしくは RFP + TH + エンピオマイシンの組み合わせ投与が推奨されている。また、CAM の投与をこれらに組み合わせることも記載されている。

< *M. nonchromogenicum* 症 >

EB + RFP + TH の組み合わせで治療を行うことが推奨されている。また、CAM の投与をこれらに組み合わせることも記載されている。

3) THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY. 40th ed. Antimicrobial Therapy, Inc., 2010. (文献 2)

[有効性に関する記載]

< 免疫正常患者における MAC 症 >

免疫正常患者における MAC 症に対する治療法は、疾患の状況別に以下の処方が記載されている。空洞病変を伴う患者、既治療の患者、中等症又は重症の患者では間歇的な治療（週 3 回）は推奨されていない。

・結節性/気管支拡張型では、CAM 1000mg 又は AZM 500 ~ 600mg、EB 25mg/kg、及び RFP 600mg をそれぞれ週 3 回投与する。

・空洞病変を伴う場合は、CAM 500 ~ 1000mg（体重 < 50kg なら低用量）又は AZM 250 ~ 300mg、EB 15mg/kg、RFP 450 ~ 600mg をそれぞれ連日投与し、さらに SM 又は AMK を投与する。

・進行性（重症）又は既治療の場合、CAM 500 ~ 1000mg（体重 < 50kg なら低用量）又は AZM 250 ~ 300mg、EB 15mg/kg をそれぞれ連日投与し、さらに SM 又は AMK を投与する。

< 免疫不全患者における MAC 症 >

・第一次予防

第二選択薬に RFP の記載あり。：RBT 300mg 経口 24 時間毎、又は AZM 1200mg 経口毎週 + RFP 300mg 経口 24 時間毎

・治療(臨床的診断による治療又は通常無菌である体液の培養で陽性が判明した後の治療)

第一、第二選択薬に EB の記載あり。：CAM + EB + RBT

・長期の治療後抑制 二次的な予防

第一選択薬に EB の記載あり。：(CAM 又は AZM) + EB 15mg/kg/日

< *M. kansasii* 感染症 >

M. kansasii 感染症に対しては、INH 300mg、RFP 600mg、EB (25mg/kg で 2 カ月、その後 15mg/kg) を 24 時間毎に経口投与し、治療は 18 カ月間 (喀痰培養陰性が 12 カ月持続するまで ; HIV 陽性であれば 15 カ月) 継続する。

< その他の菌種 >

・ *M. celatum*

最も多く報告されているのは 3 ~ 4 剤使用の例で、CAM + EB + CFX ± RBT

・ *M. genavense*

2 剤以上の併用が処方される (EB、RFP、RBT、CLF、CAM)

・ *M. goodii*

決まった処方はないが、RFP + EB + KM 又は CFX 又は LZD を考慮する。

・ *M. marinum*

CAM (500mg × 2 回/日) 又は MINO (100 ~ 200mg 24 時間毎) 又は DOXY (100 ~ 200mg 24 時間毎) 又は ST 合剤 (800/160mg 経口 × 2 回/日) 又は RFP + EB を 3 カ月間投与する。

・ *M. scrofulaceum*

化学療法の適用はまれ。決まった処方はないが、CAM + CLF ± EB、INH、RFP、SM + CS も使用される。

・ *M. ulcerans* (Buruli 潰瘍)

RFP + AMK 又は EB + ST 合剤を 4 ~ 6 週間投与する。外科的切除が最も重要である。WHO は RFP + SM 8 週投与を推奨しているが、薬剤治療の全体的な価値は不明である。WHO は RFP + CFX を他の選択肢として推奨している。

・ *M. xenopi*

決まった処方はない。マクロライド系薬 + (RFP 又は RBT) + EB ± SM の処方、又は RFP + INH ± EB を推奨する者もいるが、最近の研究では、ほとんどの HIV 感染患者で治療が不要であることが示唆されている。

[安全性に関する記載]

・ EB : 視力低下、中心暗点や緑と赤色覚低下を伴う視神経炎 ; 末梢神経炎と頭痛 (1% 以下) 発疹 (まれ) 関節痛 (まれ) 高尿酸血症 (まれ) アナフィラキシー反応 (まれ)

・ RFP : INH/RFP は毒性のため 3% 以下の患者で投与中止となる : 消化管刺激、抗生物質起因性大腸炎、薬剤による発疹 (1%) 発疹を伴うことがある掻痒 (1%) HIV 感染患者

でのアナフィラキシー様反応、精神混乱、血小板減少症（1%）、白血球減少症（1%）、溶血性貧血、一過性の肝機能異常、インフルエンザ症候群（発熱、悪寒、頭痛、骨痛、息切れ：RFP 使用が不規則か又は無治療の期間後 24 時間毎の投与が再開された場合に生じる）、尿・涙・汗などの分泌液のオレンジから褐色への変色（コンタクトレンズに着色することもある）、薬剤誘発性紅斑性狼瘡（薬剤性ループス）。

【HIV 関連ガイドライン（米国）等】

4) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services (DHHS) 168 (2008)

the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America ; MMWR 58 (2009) (文献 36)

米国保健福祉省（Department of Health and Human Service、DHHS）が 2009 年 4 月に発表したガイドラインであり、HIV に感染した成人もしくは 13 歳以上の若者が罹りうる日和見感染症等に対する治療法・予防法を記載したものである。

播種性 MAC 症に対しては、CAM + EB（15mg/kg/日、経口投与）の投与が推奨されている。症状により、RBT の追加投与が推奨されている。また、代替的な治療として、AZM + EB（15mg/kg/日、経口投与）の投与が推奨され、症状に応じて AMK、SM、CPFX、LVFX、MFLX の併用投与が推奨されている。

5) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-infected Children, Department of Health and Human Services (DHHS) MMWR 58 (2009) (文献 37)

DHHS が 2009 年 9 月に発表したガイドラインであり、HIV に罹患した小児が罹りうる日和見感染症等に対する治療法・予防法を記載したものである。

MAC 症に対しては、CAM + EB（15 ~ 25mg/kg/日、経口投与、最大投与量 2.5g/日）の投与を行う。また、症状によっては、RBT の追加投与も推奨されている。さらに、代替的な治療として、AZM + EB の投与が推奨され、症状に応じて RBT の併用投与が推奨されている。

なお、EB が投与される小児に副作用が起こっていないかを確認するために、毎月の視力検査と色彩識別試験の実施を行うべきとされている。

【WHO のガイドライン】

6) World Health Organization Geneva ; WHO Model Prescribing Information (1991) (文献 38)

WHO が発表したエッセンシャルドラッグのモデルリストの一つであり、マイコバクテリウム症に係る薬剤をとりあげたものである。

RFP 及び EB は、INH との併用により、*M. kansasii*、*M. malmoense*、*M. xenopi* 及び HIV 感染患者における MAC 症において投与が推奨されている。

(EBの用量・用法)

成人の場合：最初の2カ月は25mg/kg/日、その後は15mg/kg/日で計2年間服用。もしくは40mg/kgを週3回で2年間服用する。

小児の場合：15mg/kg/日で2年間服用する。

用量は体重を基に注意深く計算し、腎機能が低下している患者には減量することが推奨される。

6. 本邦での開発状況(経緯)及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況(経緯)等について

平成17年7月25日付け、社団法人日本呼吸器学会及び日本結核病学会より、厚生労働大臣宛てに「非結核性抗酸菌症への抗菌薬の適応拡大のお願い」として要望書が提出され、サンド株式会社(当時会社名：日本ヘキササル株式会社)が承認を取得していたエサンプトール[®]錠及び科研製薬株式会社が承認を取得していたエプトール[®]錠に対して適応拡大の要望がなされた。しかしながら、以下の理由により公知申請はなされなかった。

1. 外国における承認状況について、独国及び仏国においては、それぞれ「非結核性抗酸菌症」又は「非定形抗酸菌症」に対する承認を取得している。一方、米国及び英国においては当該適応症に対する承認を取得しておらず、また、当該製剤が販売されているその他諸外国における取得状況が不明であった。さらに、独国及び仏国における当該適応症の申請に使用したデータが入手できていなかった。
2. 無作為化比較試験、その他臨床試験に関する公表文献が種々あるものの、用法・用量、患者背景、併用される抗菌薬の種類などに一貫性が無く、また、菌種別に見た場合、適切な用法・用量を設定し得る例数に及んでいなかった。
3. 国際的標準教科書への記載を見出すことができなかった。
4. 国内及び米国における総説的な文献はあるが、メタ・アナリシスに関する文献等を見出すことができなかった。
5. 国際的な診療ガイドラインを見出すことができなかった。
6. 国内の使用実績について、文献等で使用実態は確認できたが、承認申請に足るエビデンスが得られなかった。

(2) 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について

今回要望のあった非結核性抗酸菌症については、本邦において臨床試験が実施されていない。本邦において適応外で非結核性抗酸菌症に使用された際の有効性及び安全性の情報は、公表文献、学会報告等から収集した。

非結核性抗酸菌症の化学療法においては、国内外のガイドラインに準じた多剤併用療法、菌陰性化後の再発防止のための長期追跡調査、外科療法を含めた集学的治療の施行等を念頭におく必要がある。国内の使用実態に関して、以下に、本邦で最も頻度の高い肺MAC症に関し、

多数例で検討された本邦の 1998 年のガイドライン³⁵⁾ 導入前後の治療の比較、化学療法における CAM を基盤とする治療法、並びに長期追跡調査に関する文献を示す。また、RBT、CAM が非結核性抗酸菌症に対する適応の承認を取得する前後の時期から現在に至るまでの、直近 5 年間の本邦での EB の使用実態（症例報告）に関する文献検索結果を示す。小児の使用実態については、EB の使用例が極めて少ないことから、さらに過去に遡って文献検索を行い調査した結果を示す。

1. 肺 MAC 症に関する本邦の結核病学会 1998 年のガイドライン導入前後の治療の比較

1) Kobashi Y, Matsushima T. Comparison of clinical features in patients with pulmonary *Mycobacterium-avium* complex (MAC) disease treated before and after proposal for guidelines. J Infect Chemother 2004; 10: 25-30. (文献 39)

1998 年に日本結核病学会から出された非結核性抗酸菌症の治療に関するガイドライン（以下、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解 - 1998 年」）の、公表前（1993 年 4 月～1998 年 3 月）と公表後（1998 年 4 月～2003 年 3 月）で、肺 MAC 症治療における使用抗菌薬と臨床成績を比較した報告。使用抗菌薬を「ガイドライン前」と「ガイドライン後」で比較すると、RFP + EB + SM + CAM の 4 剤併用療法が 3/105 例（2.8%）から 73/115 例（63.5%）に増加し、抗結核薬 + CAM は 42/105 例（40.0%）から 19/115 例（16.5%）に、抗結核薬のみの使用は 33/105 例（31.5%）から 0/115 例（0%）に減少し、ガイドラインに準じた適切な治療法が普及したことが示された。

Table 3. Treatment of pulmonary MAC disease

Treatment	April 1993 to March 1998 (n = 105)	April 1998 to March 2003 (n = 115)	P value
RFP + EB + SM + CAM	3 (2.8)	73 (63.5)	P < 0.05
Antituberculous drugs + CAM	42 (40.0)	19 (16.5)	P < 0.05
Antituberculous drugs + CAM + NQs	3 (2.8)	4 (3.5)	
CAM	4 (3.8)	2 (1.7)	
Antituberculous drugs + NQs	3 (2.8)	2 (1.7)	
CAM + NQs	1 (1.0)	1 (0.9)	
Antituberculous drugs	33 (31.5)	0	P < 0.05
Total	89 (84.8)	101 (87.8)	
No treatment	16 (15.2)	14 (12.2)	
	CAM, 53 patients (400mg/day, 41 patients; 600mg/day, 12 patients)	CAM, 98 patients (400mg/day, 54 patients; 600mg/day, 42 patients; 800mg/day, 2 patients)	

Figures in parentheses in Table body are percentages

NQs, new quinolones; RFP, rifampicin; EB, ethambutol; SM, streptomycin; CAM, clarithromycin

これに伴い、細菌学的効果、臨床的效果ともに「ガイドライン後」に改善傾向が認められており、菌陰性化率の変化を「ガイドライン前」と「ガイドライン後」で比較すると、*M. avium* で 13/39 例（33.3%）から 25/47 例（53.2%）、*M. intracellulare* で 14/40 例（35.0%）から 24/44 例（54.5%）に改善し、肺 MAC 症の臨床効果の「改善」判定率も 12/65 例（18.5%）から 26/76 例（34.2%）に上昇した。すなわち、ガイドラインに従った適切な治療法の普及により治療効果の改善が達成されたことが示された。（下表参照）

Table 4. Sputum conversion rates in pulmonary MAC disease

	April 1993 to March 1998 (n = 89)	April 1998 to March 2003 (n = 101)	P value
Causative microorganism			
<i>M. avium</i>	13/39 (33.3)	25/47 (53.2)	<i>P</i> < 0.05
<i>M. intracellulare</i>	14/40 (35.0)	24/44 (54.5)	<i>P</i> < 0.05
MAC	3/10 (30.0)	6/10 (60.0)	<i>P</i> < 0.05
Infectious type			
Primary	20/54 (37.0)	43/67 (64.2)	<i>P</i> < 0.05
Secondary	10/35 (28.6)	14/34 (41.2)	
Extension of lesion (radiological findings)			
1	15/36 (41.7)	31/46 (67.4)	<i>P</i> < 0.05
2	12/40 (30.0)	22/42 (52.4)	<i>P</i> < 0.05
3	3/13 (23.1)	4/13 (30.8)	
Type of disease (radiological findings)			
I	3/12 (25.0)	4/12 (33.3)	
II	14/41 (34.1)	24/42 (57.1)	<i>P</i> < 0.05
III	13/36 (36.1)	29/47 (61.7)	<i>P</i> < 0.05
Total	39/89 (43.8)	57/101 (56.4)	<i>P</i> < 0.05

Figures in parentheses in Table body are percentages

Table 6. Outcome of pulmonary MAC disease

	Outcome	April 1993 to March 1998 (n = 105)	April 1998 to March 2003 (n = 115)	P value
Primary	Improving	12/65 (18.5)	26/76 (34.2)	<i>P</i> < 0.05
	Unchanging	32/65 (49.2)	32/76 (42.1)	
	Worsening	17/65 (26.2)	18/76 (23.7)	
	Death	4/65 (6.2)	0/76 (0)	
Secondary	Improving	5/42 (11.9)	9/39 (23.1)	
	Unchanging	19/42 (45.2)	17/39 (43.6)	
	Worsening	8/42 (19.0)	9/39 (23.1)	
	Death	10/42 (23.8)	4/39 (10.3)	

Figures in parentheses in Table body are percentages

一方、副作用発現率及びその内訳についてはガイドライン前後で大きな変化はなく、「ガイドライン前」と「ガイドライン後」の発現率は各々16/89例(18.0%)、23/101例(22.8%)であり、肝機能障害、めまい、消化器症状、発疹などが主な事象として挙げられた。

2. 肺 MAC 症の化学療法における CAM を基盤とする治療法

2) Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, *et al.* Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. J Infect Chemother 2006; 12: 195-202. (文献 40)

肺 MAC 症の化学療法における臨床効果と分離 MAC 菌株の抗菌薬感受性との相関について、プロスペクティブに検討した報告。

1998年4月から2005年12月の間に、RFP + EB + SM + CAM の併用療法を受け、ATS の MAC 診断基準に合致した 52 例が対象とされた。分離菌種は *M. avium* (30 例) 及び *M. intracellulare* (22 例) であった。

有効性面については、臨床効果で改善が認められた症例は *M. avium* で 10/30 例 (33.3%)、*M. intracellulare* で 8/22 例 (36.4%)、除菌が認められたのは *M. avium* で 17/30 例 (56.7%)、*M. intracellulare* で 14/22 例 (63.6%) であり、これらの菌種間で除菌率又は臨床効果に統計学的な有意差は認められなかった (unpaired Student's *t*-test)。分離菌株の MIC について有効性 (除菌率、臨床効果) との相関を検討した結果、CAM のみで関連が認められ (MIC が低いほど除菌

率、有効率が高い) RFP、EB、及び SM では明確な相関は認められなかった。

副作用発現は、*M. avium* 症例で 7/30 例 (23%)、*M. intracellulare* 症例で 5/22 例 (23%) に認められ、その内訳は肝障害 (3 例)、めまい (2 例)、胃腸症状 (2 例)、視覚障害 (2 例)、発熱 (2 例) 及び発疹 (1 例) であった。副作用発現例 12 例のうち、10 例では 4 剤併用療法を継続したが、残り 2 例 (EB による視覚障害、SM によるめまい) は 4 剤併用療法が中止された。

3. 肺 MAC 症の治療に関する長期追跡調査

3) 小橋吉博, 岡三喜男. ガイドラインに沿った治療が行われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の長期追跡調査. 結核 2008; 83(12): 779-784. (文献 41)

本文献では、肺 MAC 症の治療終了時期の検討を目的として、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解 - 1998 年」で規定されている非定型抗酸菌症 (肺感染症) の診断基準を満たし、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解 - 1998 年」に沿った化学療法を 12 カ月間以上施行し、その後 1 年以上経過観察された肺 MAC 症 90 例における長期臨床効果が評価された。化学療法は、CAM 400mg 又は 600mg/日、EB 750mg/日、RFP 450mg/日、SM 0.75 ~ 1.0g/週 2 ~ 3 回 (SM は初期 2 ~ 3 カ月間のみ) とし、12 カ月間以降の化学療法の継続は主治医が判断した。治療効果の判定では、菌陰性化率、再排菌率及び自覚症状や画像所見を含めた臨床的改善度が評価された。

対象患者は 90 例で、年齢が平均 64.8 ± 10.5 歳、性別は男性 34 例、女性 56 例であった。治療効果の判定では、菌陰性化率及び再排菌率に加え自覚症状、画像所見等を含めた臨床的改善度が評価された。菌陰性化は 54 例 (60.0%) であり、CAM の投与量別には 400mg/日が 45.7% (16/35 例)、600mg/日が 69.1% (38/55 例) と 600mg/日で有意に高かった。また、臨床的改善率は全体で 38.9% (35/90 例) であった。菌陰性化が得られた 54 例について、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解 - 1998 年」に沿った化学療法が継続された症例は 24 例、治療中止が 30 例であり、これら 54 例のうち化学療法を継続した 24 例における再排菌は 41.7% (10/24 例) で 3 ~ 24 カ月 (平均 8.6 カ月) 後に認められ、12 カ月時点で治療を中止した 30 例では 60.0% (18/30 例) で 3 ~ 24 カ月 (平均 7.0 カ月) 後に再排菌が認められた。一方で、臨床的改善が得られた 35 例における再発率は、治療を中止した 17 例では 53% (9/17 例) であったが、治療を継続した 18 例では 33% (6/18 例) に留まった。また、再排菌がみられた症例や悪化した症例は、男性、基礎疾患に呼吸器疾患を有する症例、陰影・病変の拡がり大きい症例、空洞を有する症例に多かった。なお、投与中止に至るような副作用は認められてなかった。

以上より、肺 MAC 症は一旦菌陰性化が得られても治療薬中止後に再排菌をきたす比率が高く、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解 - 1998 年」に沿った化学療法はできる限り長期にわたって継続することが望ましいと考えられた。

4) 原田進, 原田泰子, 落合早苗, 也. 10 年以上経過を観察した肺 *M. avium* complex 症の臨床的検討. 結核 2003; 78(8): 517-523. (文献 42)

本文献では、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準 (以下、国療ガイドライン) に従って診断された肺 MAC 症のうち、10 年以上経過観察ができた症例の臨床経過や予後をし

トロスぺクティブに検討し、本症に対する治療や管理について考察された。評価の指標には胸部 X 線像、胸部 CT 像及び排菌状況が用いられた。

1982～1992年に当施設に入院し、国療ガイドラインに従って診断された肺 MAC 症は 94 例であり、年齢は平均 69.8 ± 12.4 歳、男性 45 例、女性 49 例であった。2002 年 12 月現在、治療継続中は 3 例、経過観察中は 11 例、途中で治療又は経過観察を中断した症例は 29 例、死亡 45 例（肺 MAC 症の進展による呼吸不全死 22 例、他病死 15 例、不明 8 例）及び不明 6 例であった。

94 例のうち、10 年以上の経過観察が可能であった肺 MAC 症例は 22 例であり、経過観察及び治療継続中が 14 例、中断 5 例及び死亡 3 例（原病死、細菌性肺炎、自殺）であった。長期観察例 22 例の患者背景（初診時）は、年齢が平均 60.1 ± 10.1 歳、男性 8 例、女性 14 例であった。臨床病型は一次感染型 16 例（結核類似型 5 例、小結節・気管支拡張型 11 例）では女性が多く、二次感染型 6 例では男性が多かった。初回化学療法は、INH、RFP、SM 又は EB の 3 剤併用（投与量の記載はなし）が 18 例と主であり、化学療法の通算期間は平均 5.8 年であった。初診時と最終観察時の画像所見の進展度は、改善 2 例（9.1%）、軽度進展 11 例（50%；うち 7 例は小結節・気管支拡張型）、中等度進展 4 例（18.2%）、高度進展 5 例（22.7%）であったが、進行は比較的緩徐な症例が多かった。高度進展例では 3 例に排菌持続が認められ、画像上の増悪回数は高度進展例で有意に多く、多剤を長期に使用する傾向が認められた。画像上の悪化と排菌は多くの症例で一致したが、一致しない例も認めた。なお、肺 MAC 症の進展によって死亡した 22 例は、治療開始時から死亡までの期間は平均 4.1 ± 3.9 年で、観察期間が 10 年を満たない症例が多かったと報告されている。

4. 本邦での EB 使用実態（症例報告）に関する文献検索結果

医中誌 web を用いて、「ethambutol」、「非結核性抗酸菌」、「非結核性抗酸菌症」に関連するキーワードで検索（1999～2009 年）して得られた 272 報のうち、2005 年以降の文献 178 報から非結核性抗酸菌症に EB を投与した旨の記載のある症例報告 105 報を抽出した（会議録、総説・解説、結核に関する文献を除く）。そのうち、EB の投与量の記載のある症例報告 42 報（46 例）について内容を確認した。

EB を投与した症例の非結核性抗酸菌症の菌種について確認したところ、*M. avium* 及び *M. intracellulare* に関する報告（31 例）が多かったが、その他 *M. abscessus*（1 例）、*M. chelonae*（2 例）、*M. goodii*（2 例）、*M. kansasii*（3 例）、*M. marinum*（2 例）、*M. scrofulaceum*（1 例）、*M. shimoidei*（1 例）、*M. simiae*（1 例）、*M. smegmatis*（1 例）、*M. szulgai*（1 例）等に関する文献も確認できた。

EB の投与量の記載のある文献（42 報、46 例）では、用法・用量（案）に提示した範囲内である 750mg/日の記載が多く認められた。

投与量		症例数
用法・用量に 要望の 合致した 症例	500mg/日	8
	750mg/日	30
	小計	38
その他の 症例	130mg/日 ^{a)}	1
	5mg/kg/日	1
	500mg/2日(隔日投与)	1
	1000mg/日	4
	1200mg/日	1
	小計	8
合計		46

a) 小児

< 小児に対する使用実態（国内）に関する文献 >

医中誌 WEB を使用し、以下の検索条件で文献検索を行った。抽出された 7 報のうち、会議録を除く症例報告は 2 報^{43、44)}であった。

【検索対象年】

1999 年～2009 年

【検索条件】

エタンプトール and 非結核性抗酸菌症 and 小児

4 件の症例報告のうち、起炎菌及び、治療薬剤の用法・用量が明確であった症例報告は 1 件であった。

EB が投与された症例報告

表 症例報告における小児への EB 投与事例

患者	疾患名	菌種	用法・用量	化学療法以外の治療内容	治療結果	副作用	文献
3歳 男児	腋窩と頸部リンパ節感染を主体とした非定型抗酸菌症 (Omenn症候群、臍帯血移植後に発症)	M. avium complex	・EB 130mg ・REP 130mg ・CAM 130mg 投与6ヶ月後にCAMをAZMに変更	・CD4活性化T細胞を定期的投与 ・治療期間中腋窩リンパ節の切開排膿を繰り返し実施	・EB、REP、CAM投与期間中には、リンパ節腫大が改善せず。 ・AZM変更後、症状が改善。 ・投薬開始551日後には培養陰性。	(記載無し)	日本小児血液血液学会雑誌22(2): 129-132. 2008.
10歳 女児	Mycobacterium avium 肺感染症	M. avium	ATSが推奨する初期治療レジメンに準拠して、RFP、EB、CAMの併用を実施	なし	・治療開始2ヵ月後は嚢胞性病変の縮小と左上葉の斑状影が改善。 ・治療開始5ヵ月後には、右下葉の薄壁嚢胞状変化を残すのみで、左上葉の陰影は完全に消失。	(記載無し)	日本小児科学会雑誌 107(3): 495-498. 2003.

また、小児の非結核性抗酸菌症例について、医中誌の検索結果から得られた高松ら⁴⁵⁾の文献にて引用された岡田らの文献、及び岡田らの文献にて引用されていた症例報告について検討を行った。

1) 岡田賢司. 非定型抗酸菌感染症 - 成人と小児の臨床像の違い 感染症 2000; 30:30-34. (文献 46)

自験例 5 例中 3 例に RFP を含む多剤併用療法が行われた。症例 1 (1 歳女児) では、ツベルクリン反応自然陽転のため結核性リンパ節炎が疑われた。培養で非結核性抗酸菌 (菌種; 未同

定)が分離されたが、INH+RFPの併用により以後再発は認められていない。症例2(1歳女児)では、上咽頭にまで及ぶ腫瘤を認め、悪性リンパ腫が疑われたが、ツベルクリン反応は強陽性であった。生検では、巨細胞を伴う乾酪性類上皮細胞肉芽腫であり、抗酸菌染色にて抗酸菌が認められた(Gaffky1号相当)。INH+RFP+PZAによる化学療法では縮小傾向が認められず、表層リンパ節摘出術が施行された。深部の腫大リンパ節はINH+CAMの1年間継続内服にて縮小した。分離菌は*M. avium*であった。症例4(15歳男子)では、急性腹症にて開腹術を受けた後に1カ月以上術創が閉鎖しなかった例であり、培養にて*M. fortuitum*が分離された。化学療法に抵抗性であり、最終的には感染巣切除術が実施された。

2)片岡直樹、稲葉 淳、涌波淳子、他：非定型抗酸菌性頸部リンパ節炎の3小児例と文献的考察．日本小児科学会雑誌 1995；99(2)：556-563．(文献47)

非定型抗酸菌による頸部リンパ節炎の3症例が報告された。3例はいずれもBCG未接種の3歳未満の幼児であり、それぞれ病巣からMAC、*M. scrofulaceum*、*M. kansasii*が分離された。症例1は1歳4カ月の男児で、右耳下腺部腫瘤にて発症。ツベルクリン反応が陽性のためINH、RFPによる治療が始められたが、耳下腺腫瘍を否定できないため浅葉切除術が施行された。術後、INH、RFPを2カ月間投与したが、その後再発は認められていない。分離菌はMACであった。症例2は2歳3カ月の男児で、左下顎部腫瘤にて発症。診断確定のため、腫瘤摘出術が施行されたが、摘出リンパ節は組織学的に結核性リンパ節炎に一致した病理像を示した。手術後、INH、RFPによる治療が2カ月間行われたが、術後4年間再発は認められていない。摘出リンパ節の培養で、*M. scrofulaceum*が分離された。症例3は1歳9カ月女児で、右下顎部腫瘤にて発症。CT上、右下顎部に被膜を持つ2個の腫瘤が認められた。INH、RFPによる治療が開始されたが、2カ月後に腫瘤は自潰し、排膿がみられた。局所治療(ガーゼドレーン)と抗結核剤投与が続けられたところ、約3カ月後に創は閉鎖し、腫瘤も縮小・消失した。膿からは*M. kansasii*が分離された。

以上の文献ではEBが治療に使用されていない。また、小児における非結核性抗酸菌症は頸部リンパ節炎を主とする表在リンパ節炎が多いとされ、本疾患は外科治療が第一選択であることを示していると考えられる。本邦では小児に対しEBを含む多剤併用療法を行った文献報告は極めて少なく、用法・用量の情報も不明であった。非結核性抗酸菌症の化学療法では多剤併用療法が基本であり、治療薬の選択はガイドラインや菌種ごとに蓄積された臨床経験に依存しているとされている。すなわち、現状ごく稀に認められるEBを含む多剤併用療法の適用対象となる小児患者に対しては、海外添付文書や臨床経験を元に副作用の有無を確認しながら多剤併用療法におけるEBの用法・用量の判断が行われている可能性がある。

7. 公知申請の妥当性について

(1)要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

【非結核性抗酸菌症に対する有効性の総合評価】

非結核性抗酸菌症の治療は、経験的に抗結核薬を中心とした多剤併用療法が行われている。多剤併用療法の詳細の実施方法については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したように、ハリソン内科学書を始めとする成書における推奨記載及び関係学会のガイドラインにおいて、EBは推奨又は標準的治療薬とされている。

EBは、*in vitro*における非結核性抗酸菌症に対する抗菌作用が、一部の菌種を除き小さい又は無効とされている。しかし、EBを併用することによって、CAMに対する耐性発現を抑制することが報告されており、非結核性抗酸菌症の再発抑制及びCAMに対する耐性出現の抑制の観点から有用性が示されている。

また、医療現場では、成書やガイドラインに基づき、EBを含めた治療が一般的に実施されていることから、EBの有効性は確立していると考えられる。ただし、EBの非結核性抗酸菌症の治療における位置付けを考えると、EBの効果を期待しうる菌種は限定的であることに注意が必要であり、有効性については菌種毎に判断する必要がある。

【非結核性抗酸菌症に対する小児適応に関する考察】

EBの小児への適用について考察するために国内の使用実態を調査したが、十分な情報は得られず、適切な用法・用量の設定につながる情報が得られなかった。一方、ATS/IDSA公式宣言¹⁾では、小児におけるMAC症はリンパ節炎として発症することから、治療には外科手術が推奨されている。また、現在のEB添付文書における使用上の注意では、乳児及び幼児においては視力障害の早期発見が極めて困難であることから、乳児及び幼児への投与は原則禁忌とされている。

以上を踏まえると、小児に対する用法・用量を設定する必要性は低く及び用法・用量を根拠するに足る十分な情報は得られていないと考える。

(2)要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1. 用法・用量、投与期間と安全性について

欧州におけるEBの非結核性抗酸菌症に対する用法・用量について海外添付文書を確認したところ、結核症に対する用法・用量と同一であった。本邦における本剤の非結核性抗酸菌症に対する使用実績は「6.(2)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について」に示したとおりであり、十分な使用経験があり、用量・用法としては、0.75g/日が主に用いられていた。

ATS/IDSA公式宣言¹⁾において、下記のとおりEBの使用についての注意事項が記載されている。

EB の眼毒性については、結核よりも肺 MAC 症に対する使用例で発生件数が多くなっているが、これはおそらく結核に対する同剤の投与期間が通常 2 カ月以下であるのに対し、肺 MAC 症では曝露期間がより長くなるためと思われる。このリスクが、EB の連日投与では間歇投与（週 3 回）よりも高くなると考えられる。229 例の患者に肺 MAC 症の治療に際して EB を投与したところ、連日投与では患者の 6% に EB の眼毒性が発生したのに対し、週 3 回投与では 0% であった。

EB	（球後）視神経炎（赤緑識別の低下、視力の低下）	視力低下が自覚される場合は投与を速やかに中止する。症候に基づく赤緑識別検査及び視力検査を定期的実施（25mg/kg/日の場合は月に 1 回）、症状のある患者には眼科検査を実施する。
----	-------------------------	--

なお、本剤の国内添付文書においても視力障害について注意喚起されている。

「日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会；結核 83, 731 (2008)」においては、肺 MAC 症の治療指針において、EB の視力障害、白血球減少及び血小板減少について注意喚起がなされている。なお、これらの副作用は既に国内添付文書の使用上の注意で注意喚起がなされている。

本剤は、既に「肺結核及びその他の結核症」の適応症を取得しており、用法・用量は、1 日量 0.75～1g を 1～2 回に分けて投与することとされており、長年の使用経験がある。したがって、非結核性抗酸菌症の適応追加によって 1 日 1 回 0.5g～0.75g の用法・用量の追加に際しては、既に知られている視力障害等の副作用以外に、新たな事象が発生する可能性は高くない。しかしながら、結核症と非結核性抗酸菌症を比較した場合、特に結核症に対する現在の標準治療（A）及び（B）*において EB の投与期間は 2 カ月で治療は終了するのに対し、非結核性抗酸菌症では治癒が期待出来る *M. kansasii* においても培養陰性化後の 1 年間投与を必要とするため、副作用の発現頻度が増加することが予想されることから、（球後）視神経炎による視力障害について可逆性のある早期に発見するためには十分な注意喚起が必要と考える。

*結核症に対し原則として標準治療（A）が用いられ、PZA 投与ができない場合、例外的に標準治療（B）が実施される。

（A）：4 剤併用治療 [INH + RFP + PZA + (EB 又は SM)] 初期 2 カ月間 + 2 剤併用治療 (INH + RFP) 維持期 4 カ月間

（B）：3 剤併用治療 [INH + RFP + (EB 又は SM)] 初期 2 カ月間 + 2 剤併用治療 (INH + RFP) 維持期 7 カ月間
（日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し 2008 年. 結核 83：529-535, 2008）

2. 併用薬と安全性について

結核症に対する治療において、EB は INH、PZA、RFP との併用薬として投与されるが、非結核性抗酸菌症のうち *M. kansasii* 症では、結核症の治療に準じ、同様の薬剤による併用療法が行われる。一方、MAC 症では CAM、RFP、EB に SM、AMK 等のアミノグリコシド系薬を加えた 3 剤又は 4 剤以上による併用療法が行われる。RFP 及び EB の添付文書においては、既に他の抗結核薬との併用に関する注意喚起がなされている。

以上より、EB の非結核性抗酸菌症の治療に際した安全性は、下記の点から特段の問題はな

いと考えられる。

国内において、非結核性抗酸菌症の治療では EB を含む併用療法が諸外国において標準治療として採用されていることを根拠とした使用実績が多数積み上げられていること。

申請する用法・用量は、既に承認を取得している結核症の治療に対する用法・用量の範囲を超えていないこと。

国内外のガイドラインにおいて、非結核性抗酸菌症への本剤の使用による新たな副作用発現に関する注意喚起はなされていないことが確認されたこと。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、日、米、英の非結核性抗酸菌症の治療に対する各種学会診療ガイドライン及び国際的に評価されている教科書における記載、いくつかの無作為化比較試験等に関する公表論文、さらに国内外での使用実績等があることから、EB の MAC 症を含む非結核性抗酸菌症に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

開発要望に基づき、非結核性抗酸菌症の適応を有する他剤の添付文書の記載を参考に、以下の_____（下線部）内容を「効能又は効果」として追加することが適切であると考えます。

適応菌種

本剤に感性的のマイコバクテリウム属

適応症

肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症

- ・ 現行の適応菌種に記載のある「結核菌」はマイコバクテリウム属に含まれるため「本剤に感性的のマイコバクテリウム属」とし包括的な記載とした。
- ・ 「マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む」の記載は、非結核性抗酸菌症に適応を有する他剤の記載を参考に設定した。
- ・ 非結核性抗酸菌には現在約 150 種の菌種が含まれるが、ヒトへの病原性が確認されている菌種はその一部に留まる。非結核性抗酸菌症の治療については、既存の他剤と同様に、「用法・用量に関連する使用上の注意」の中で「ガイドライン等の最新の情報を参考にする」旨を記載することで、適正使用が図られると考える。

(2) 用法・用量について

開発要望に基づき、既承認の他剤の添付文書記載を参考に、以下の_____（下線部）内容を「用法又は用量」として追加することが適切であると考えます。

【エサンブトール[®]錠 125mg、同 250mg】

〔肺結核及びその他の結核症〕

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として1日量0.75～1gを1～2回に分けて経口投与する。

年齢・体重により適宜減量する。

なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。

〔MAC症を含む非結核性抗酸菌症〕

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として0.5～0.75gを1日1回経口投与する。

年齢、体重、症状により適宜増減するが1日量として1gを超えない。

【エブトール[®]125mg錠、同250mg錠】

〔肺結核及びその他の結核症〕

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として1日量0.75～1gを1～2回に分けて経口投与するが、年齢・体重により適宜減量する。

なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。

〔MAC症を含む非結核性抗酸菌症〕

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として0.5～0.75gを1日1回経口投与する。年齢、体重、症状により適宜増減するが1日量として1gを超えない。

設定の根拠：

- ・ 多くの国内の症例報告では投与回数は、1日1回であり、用量は成書や海外の各種ガイドラインに記載されている15mg/kgを目安とした0.5～0.75g投与であったことから、通常用法・用量を0.5～0.75gを1日1回とした。
- ・ 非結核性抗酸菌症における治療は、疾患、原因菌、年齢及び体重による投与量の調節が必要と考えられること、また国内外のガイドラインでは、初期投与量として15mg/kg以上の用量が記載されていることから「適宜増減」との記載を設けることとした。ただし、EBの副作用である眼毒性が懸念されることから、既承認の結核症の1日量を超えないよう1日用量の上限を設定した。
- ・ 併用薬については、非結核性抗酸菌症の場合、抗結核薬以外の抗菌薬（CAM及びアミノグリコシド系薬等）を含めた多剤併用療法が必要となることから、併用する抗菌薬については＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞において国内外のガイドライン等を参考にするという記載を行い、注意喚起することとした。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤を使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の学会の各種ガイドライン^{1)～3)}等、最新の情報を参考にし、投与すること。

2. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

1) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：結核 83 731, (2008)

2) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：結核 73, 599 (1998)

3) Griffith, D. E. et al. : Am J Respir Crit Care Med 175 367 (2007)

設定の根拠：

非結核性抗酸菌症に適応を有する他剤の添付文書及び国内外のガイドラインを参考に作成した。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容(注意喚起等)の異同について

特になし。

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

特になし。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点の有無について

成書や国内外のガイドラインにおいて標準的な治療薬として位置づけられており、有効性のエビデンスに不足はないと考える。

安全性に関しては、抗結核薬として長年の使用経験が集積されており、非結核性抗酸菌症に対する用法・用量はまた、既承認用法・用量の範囲内である。しかし、非結核性抗酸菌症に対する治療は長期間に及ぶこと、及び併用薬剤が結核症とは異なることから、新たな安全性の懸念が生じる可能性は否定できず、特に視力障害につながる(球後)視神経炎の発現については注意深い観察を要すこと等への注意喚起が必要と考える。しかしながら、非結核性抗酸菌症に対する EB の国内外における広範な使用実態を鑑みると、今回新たに調査を実施する必要はないと考えられる。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

上記(1)を鑑みると、新たな臨床使用実態下における使用実態調査は不要と考える。

(3) その他、市販後における留意点について

非結核性抗酸菌症の効能追加に際して、当該効能を有する他剤の添付文書の記載を参考に、本剤の添付文書の使用上の注意の項において、注意喚起を行う必要がある。

また、EB の非結核性抗酸菌症への投与は結核症と比べて長期間を要することから、視力障害の発生等、現在までに知られている副作用発現頻度が増加する可能性があることから、これらの副作用に対しても引き続き注意喚起することは重要と考える。

10. 備考

特になし。

11. 参考文献一覧

2 の引用文献

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, *et al.* on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee : An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases . Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.
- 2) THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 40th ed. Antimicrobial Therapy. Inc., 2010.
- 3) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008.
- 4) 倉島篤行. 結核、非結核性抗酸菌症について. 都臨技会誌. 2009; 37(6): 422-435.
- 5) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解 2003 年. 結核 2003; 78(8): 569-572.
- 6) 西内由紀子, 前倉亮治. *Mycobacterium avium* complex の感染源について. 結核. 2010; 85(4): 330.
- 7) American Thoracic Society : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156 :S1-S25.
- 8) 倉島篤行. ATS/IDSA 非結核性抗酸菌症診療のガイドライン. 感染症. 2008; 38(1): 30-33.
- 9) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針 - 2008 年. 結核. 2008; 83(7): 525-526.
- 10) 倉島篤行, 鈴木克洋, 網島優, 他. 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. 結核. 2008; 83(7): 527-528.
- 11) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 - 2008 暫定. 結核. 2008; 83(11): 731-733.

3. (1)の引用文献

- 12) 米国の添付文書 (MYAMBUTOL® (ethambutol hcl) tablets)
- 13) 英国の添付文書 (Myambutol Tablets 400mg)
- 14) 独国の添付文書 (Myambutol® 100mg/400mg)
- 15) 仏国の添付文書 (MYAMBUTOL®)

5. (1)の引用文献

海外文献

- 16) Research Committee of the British Thoracic Society :First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M avium intracellulare*, *M malmoense*, and *M xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol.

Thorax. 2001; 56: 167-172.

- 17) Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al: Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. Thorax. 2008 Jul; 63(7):627-634.
- 18) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M : A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Respir Med. 2007; 101: 130-138.
- 19) Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al; AIDS Clinical Trials Group 223 Protocol Team : A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2003;37:1234-1243.
- 20) Dube MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al: A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. J Infect Dis. 1997 ; 176:1225-1232.

5. (2)の引用文献

- 21) Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. Semin Respir Crit Care Med. 2008; 29(5): 569-576.
- 22) Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest. 2008; 133(1): 243-251.
- 23) Griffith DE. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. Curr Opin Infect Dis. 2007; 20(2): 198-203.
- 24) Field SK, et al. *Mycobacterium avium* complex Pulmonary Disease in Patients Without HIV Infection. Chest 2004;126(2):566-581.

5. (3)の引用文献

- 3) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008.
- 25) David Schlossberg. Tuberculosis & Nontuberculous Mycobacterial Infection Fifth edition 2005, MacGraw-Hill Medical Publishing Division.
- 26) *Mycobacterium avium*-Complex Infection. Progress in Research and Treatment. edited by Korvic JA, Benson CA. Marcel Dekker, Inc Volume 87, 1996.
- 27) Principles and practice of infectious disease : 6th ed. Mandell et al, Churchill livingstone.
- 28) Ausiello DA, Goldman L. Cecil Textbook of Medicine 23rd edition, W. B. Saunders Company; 2007.
- 29) Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edition 1204 (2006)

- 30) Pharmacotherapy, 5th edition 2162 (2002)
- 31) ワシントンマニュアル 31st edition (日本語第 10 版) 423 (2005)
- 32) レジデントのための感染症診療マニュアル, 第 2 版, 青木眞. 1082, 1268 (2008)
- 33) Medical Management of HIV Infection, Bartlett and Gallant Johns Hopkins Medicine HPBG (2007)
- 34) メルクマニュアル 第 18 版 日本語版 (2006)

5. (4)の引用文献

米国のガイドライン

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee : An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases . Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.

国内のガイドライン

- 11) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008 暫定. 結核 2008; 83: 731-734.
- 35) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 : 「非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998 年」結核. 1998; 73: 599-605.
- 2) THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 40th ed. Antimicrobial Therapy. Inc., 2010.

HIV 関連ガイドライン (米国)

- 36) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services (DHHS) 168 (2008)
the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America ; MMWR 58 (2009)
- 37) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-infected Children, Department of Health and Human Services (DHHS) MMWR 58 (2009)

WHO のガイドライン

- 38) World Health Organization Geneva ; WHO Model Prescribing Information (1991)

6. (2)の引用文献

国内の使用実態に関する文献

- 35) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 : 「非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998 年」結核. 1998; 73: 599-605.
- 39) Kobashi Y, Matsushima T. Comparison of clinical features in patients with pulmonary *Mycobacterium-avium* complex (MAC) disease treated before and after proposal for guidelines. J Infect Chemother 2004; 10: 25-30.
- 40) Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, et al. Relationship between clinical efficacy of treatment of

pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. J Infect Chemother 2006; 12: 195-202.

- 41) 小橋吉博, 岡三喜男. ガイドラインに沿った治療が行われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の長期追跡調査. 結核 2008; 83(12): 779-784.
- 42) 原田進, 原田泰子, 落合早苗, 他. 10年以上経過を観察した肺 *M. avium* complex 症の臨床的検討. 結核 2003; 78(8): 517-523.

国内の使用実態（小児）に関する文献

- 43) 若井公子, 嶋田明, 竹内紗耶香, 他. Omenn 症候群患児の臍帯血移植後に発症した *Mycobacterium avium* complex 感染症. 日本小児血液学会雑誌. 2008; 22: 129-132.
- 44) 安藤直樹, 服部哲夫, 金原有里, 他. 多発性空洞を伴う広範囲肺非定型抗酸菌症の1例. 日本小児科学会雑誌. 2003; 107: 495-498.
- 45) 高松勇, [特集 細菌感染症] 結核, 非結核性抗酸菌感染症. 小児科診療. 2005, 68: 2395-2400.
- 46) 岡田賢司. 非定型抗酸菌感染症 - 成人と小児の臨床像の違い 感染症 2000; 30:30-34.
- 47) 片岡直樹, 稲葉淳, 湧波淳子. 非定型抗酸菌性頸部リンパ節炎の3小児例と文献的考察. 日本小児科学会雑誌. 1995; 99(2): 556-563.

7. (2)の引用文献

- 35) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 : 「非定型抗酸菌症の治療に関する見解 -1998年」 結核. 1998; 73: 599-605.

資料 4-2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
リファンピシン
非結核性抗酸菌症の適応追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	要望され	一般名：リファンピシン
		販売名：①リファジンカプセル 150mg、②リマクタンカプセル 150mg
		会社名：①第一三共株式会社、②サンド株式会社
要望者名	社団法人 日本呼吸器学会、日本結核病学会	
要望内容	効能・効果	非結核性抗酸菌および非結核性抗酸菌症
	用法・用量	体重 kg あたり 10mg を目安とし、1 日最大量 600mg 1 日 1 回
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

はじめに

今回の、医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見において、日本結核病学会及び日本呼吸器学会から提示された要望書中、「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として、以下のよう記載されていた。

1. 適応疾病の重篤性

近年の我が国における肺非結核性抗酸菌症は増加を続け罹患率は現在約 5.7 (人口 10 万対) 以上と推定されており (坂谷光則:結核 80:25-30,2005、佐藤滋樹他:名古屋市立大学医学会雑誌 54:2-3,2003、佐藤滋樹:第 39 回非結核性抗酸菌症研究協議会報告 2007)、国際的に最も高いレベルにある。およそ年間 8000 人以上の新規患者発生が推定されるが、結核症と異なり治療は極めて困難であるため有病率は更に高いと考えられる。進行は緩徐であるが無治療の場合最終的に患者の多くが呼吸不全に至る難治性疾患であり、早期の治療開始が望まれる。

2. 医療上の有用性

現在、我が国では肺非結核性抗酸菌症に対してリファブチン (RBT)、クラリスロマイシン (CAM) の 2 剤のみが承認されているが、非結核性抗酸菌症の化学療法では 3 剤以上の併用が有用である。RBT は CAM との併用によって血中濃度が上昇し、特有の副作用であるぶどう膜炎の発症頻度が高まることが報告されている。このため、RBT と同じくリファマイシン

系薬に属し、かつぶどう膜炎の副作用の報告がないリファンピシン（RFP）の非結核性抗酸菌症への適応追加は極めて有用と考えられる。

これらの要望書の記載内容について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議は、国内外で公表されている最新の各種ガイドライン、国際的に評価されている教科書、文献等を確認し（確認結果の概要を後述）、適応疾病の重篤性、医療上の有用性について、以下のように判断した。

【適応疾病の重篤性及び医療上の有用性の判断】

〔適応疾病の重篤性〕

肺非結核性抗酸菌症は、近年急増している、いわゆる“nodular bronchiectasis”も含め、学会要望書の記載どおり、「進行は緩徐であるが無治療の場合、最終的に多くが呼吸不全に至る難治性疾患であり、早期の治療開始が望まれる疾病」に該当すると判断した。したがって、適応疾病の重篤性についての該当性は、「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」に該当すると判断した。

〔医療上の有用性〕

米国胸部学会（ATS）/米国感染症学会（IDSA）合同による非結核性抗酸菌症の診断、治療及び予防に関する公式宣言（以下、ATS/IDSA 公式宣言）¹⁾では、肺 *Mycobacterium avium-intracellulare complex*（MAC）症に対してCAM 又はアジスロマイシン（AZM）＋エタンブトール（EB）にRFP（600mg/日）を追加した処方が推奨され、*M. kansasii* 感染症に対してRFP＋EB（15mg/kg/日）＋イソニアジド（INH）＋ピリドキシンが推奨治療薬とされている。サンフォード感染症治療ガイド2010（第40版）²⁾、ハリソン内科学第17版（2008年）³⁾〔以下、ハリソン（2008）〕でも、RFPは*M. kansasii* 感染症及び肺MAC症における処方として記載されている。

一方、国内外のガイドラインにおいて、非結核性抗酸菌症治療での使用が推奨される3剤以上の併用療法薬剤の中で、国内ではCAM、RBTの2剤以外には本効能・効果に対する承認を取得していないこと、また、これら2剤の併用による副作用としてぶどう膜炎が発生した際には代替薬がないため治療が制限されることから、「ア．既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

【国内外の最新のガイドライン、国際的に評価されている教科書、文献等の確認結果の概要】

1. 疫学的背景

非結核性抗酸菌は、結核菌群に属する菌種とらい菌以外の *Mycobacterium* 属の総称であり、現在では150種類以上の菌種が含まれる。非結核性抗酸菌は、環境中に広く存在している³⁾。ヒトに対する非結核性抗酸菌の病原性は弱いですが、肺、リンパ節、皮膚等の感染症あるいは播種性感染症として発症する。肺感染症では、正常宿主と肺に基礎疾患を有する患者あるいはは

免疫抑制宿主の両者に、孤立性で多発性小結節の形成、慢性肺炎、気管支拡張症、又は空洞形成等を特徴とする、慢性進行性の感染症が発症する。皮膚感染症では、結節性又は潰瘍形成性の多様な感染症候群が発症し、免疫不全患者では菌血症により播種性感染症を発症する。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者においては、MACの全身播種を呈す重篤な病態を呈すことがあり、特に免疫不全が進行しCD4⁺Tリンパ球数が50/mm³以下となる症例において頻度が高くなる。後天性免疫不全症候群（AIDS）患者では、MAC以外の非結核性抗酸菌10種類以上について、感染症として病原性が認められた例についての報告がある（四元秀毅、倉島篤行：結核 Up to Date（改訂第3版）2010）。

疫学的には、現在の本邦における非結核性抗酸菌症の罹患率は6以上（人口10万対）、すなわち毎年約8000人の患者が発生していると推測されている。また、非結核性抗酸菌症は、結核症と異なり、治療しても治癒が困難な場合も少なくないため有病率はさらに高い。非結核性抗酸菌症についての理解の深まりや診断法の進歩もあるが、過去10年間で世界各国において罹患率が2倍以上増加しており、中でも本邦の罹患率は国際的にみて、最も高いレベルであるとされている⁴⁾。

非結核性抗酸菌症の原因菌の中で、MACは最も頻度が高い菌種である。本邦の非結核性抗酸菌症の約8割はMAC症であり、その多くを肺MAC症が占めている。MACは、HIV感染によりCD4⁺Tリンパ球数が非常に低下した際には、全身の播種性病変を起こし得ることが知られるなど、通常は日和見的な性格を持つ菌である⁴⁾。しかし、近年米国では、明確な発症素因のない患者も含め、中高年女性において肺MAC症の発症が認められている¹⁾。これらの患者における限局性の気管支拡張と散布性の結節影所見を呈する病態は“nodular bronchiectasis”と呼ばれ、空洞性の病態に比べ進行が緩徐であるが、この進行の遅い病態においてさえも、疾患の進行が患者の死亡に繋がる可能性がある¹⁾とされている。本邦でも、肺MAC症が急増し、問題となっている⁵⁾。その感染源としては、MACの家庭での分布を調査した結果から、浴室などの生活環境の寄与が大きいとした報告⁶⁾もある。その他、本邦の非結核性抗酸菌症の約1~2割に*M. kansasii*による肺疾患が認められる。また、MAC及び*M. kansasii*以外の菌種による感染症はまれであるが、*M. gordonae*、*M. abscessus*、*M. chelonae*、*M. fortuitum*、*M. szulgai*、*M. scrofulaceum* 及び *M. xenopi* などによる非結核性抗酸菌症も認められている。（坂谷光則：結核 80:25-30,2005）

以上より、本邦において非結核性抗酸菌症は主に肺疾患として発症することが確認された。また、中でもその多くを占める肺MAC症においては近年特に明確な発症素因のない中高年女性での nodular bronchiectasis を呈する症例が増加しており、本症は緩徐な進行を示しつつも、病状の進行は不可逆的であることが多く、継続した病状の進行を示す症例を無治療とした場合、日常生活に著しい影響を及ぼし、予後不良となり得る疾患である。

上述のように、MAC症などの非結核性抗酸菌症は経年的に増加傾向にあり、いずれも長期予後確保には薬物治療が必要となる病態と考えられる。

2. 国内外における、非結核性抗酸菌症の治療に対するガイドラインの状況

近年、国内外では、非結核性抗酸菌症の治療に対するガイドラインの改訂・制定が進んでいる。

米国では、2007年にATS/IDSA公式宣言¹⁾が公表されており、1997年に公表されたATSの公式宣言⁷⁾に比べ、診断基準の簡略化、記載菌種の増加、及び検査・治療・予防の推奨内容に対するエビデンスレベルの追加等、大幅な改訂が図られた。背景には、HIV感染症末期のAIDSに合併して発生する全身散布性MAC症がHAART (highly active antiretroviral therapy) 療法の導入により著しく減少し、他方でHIV非感染患者における肺非結核性抗酸菌症例が増加してきた状況があると考えられている⁸⁾。非結核性抗酸菌症の中で最多となる肺MAC症では、nodular bronchiectasis、及び空洞形成性病変の基本的な一次治療は、従来と同様にCAM又はAZM+EB+RFP±アミノグリコシド系薬である。進行した病態(重症)又は既治療例では、リファマイシン系薬としてRBT又はRFPの使用が推奨されている。一方、HIV感染患者における播種性MAC症にはCAM+EB+RBTが推奨され、RFPはHAART療法に用いられているprotease inhibitorの作用を減弱するため推奨されていない。また、これらの薬剤の連日投与による治療のほかに、週3回の間歇投与法が、副作用軽減や高齢者治療に有用な推奨治療法として追加されている。肺*M. kansasii*症に対しては、RFP+EB+INH+ピリドキシンが推奨治療薬とされている。サンフォード感染症治療ガイド2010(第40版)²⁾では、免疫正常者におけるMAC症の結節型/気管支拡張症型に対してCAM又はAZM、EB及びRFPの週3回投与が推奨され、空洞性病変を伴う場合には、これにストレプトマイシン(SM)又はアミカシン(AMK)の追加投与が推奨されている。*M. kansasii*感染症については、RFP+INH+EBの連日投与が推奨されている。

本邦でも、ATS/IDSA公式宣言¹⁾の発表を受け、国際的整合性の見地から2008年4月に日本結核病学会と日本呼吸器学会合同による新しい「肺非結核性抗酸菌症診断基準に関する指針-2008年」⁹⁾が制定された。また、同月には、日本結核病学会による「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」¹⁰⁾が制定された。外科治療と化学療法との関係について、基本的な考え方の項では、「術前後の化学療法は必須である。散布源となる粗大病変のない術後こそ相対的に非力な現今の化学療法であっても効果発揮の最適時期であるという集学的治療の観点が必要である」と記載され、指針の「3.外科治療の時期」の項では、化学療法との関係について「少なくともある程度の化学療法の有効性があり、また菌量の減少を図る目的のためにも緊急の場合を除いて術前3~6カ月程度の化学療法は行われるべきである」と記載されている。さらに、RBT及びCAMの非結核性抗酸菌症に対する適応追加がなされたことから、2008年10月に「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008暫定」¹¹⁾が発表された。この見解では、「肺MAC症化学療法の原則はRFP、EB、CAMの3薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じさらにSM、又はカナマイシン(KM)の併用を行う。肺MAC症の場合いかなる薬剤でも単剤投与はほとんど有効でなく、特にCAM単剤投与は数カ月以内にCAM耐性菌が出現することが警告されている」として、成人の推奨1日用量を、RFPは300~600mg/日、分1、EBは500~750mg/日、分1、CAMは600~800mg/日、分1又は分2とされた。EBについては、「結核症より投与期間が長期に及ぶので15mg/kgでも視力障害の発生

に注意を要する」と記載されている。また、RBT については、「RFP が投与できないとき又は RFP の効果が不十分なときに投与を行う」こと、RBT 特有の副作用としてぶどう膜炎に注意が必要であり、発症機序はアレルギー性ではなく中毒性と考えられ、投与量に依存すること、RBT は CAM と併用した場合には血中濃度が約 1.5 倍に上昇するため、ぶどう膜炎発症に留意すること、RBT と CAM の 2 剤に加えて EB を併用する際には視力障害に関していっそうの注意が必要であること等の、注意喚起が行われている。

上記のように、非結核性抗酸菌症に対する化学療法では多剤併用療法が原則となっている（菌種によって薬剤の組み合わせは異なる）。その理由は、1) 単剤で十分な抗菌力を持つ薬剤が未だなく、抗菌力の増強を目指して多剤併用を行うこと、2) 単剤投与では耐性出現頻度が高くなるため、機序の異なる薬剤の併用を行うこと、3) 本症は結核と異なり化学療法を行っても菌の完全な陰性化は困難であり、再排菌がしばしば見られること。その際、ポリクローナル感染の常態（1 つの個体に薬剤感受性などの異なる複数株が共存する）に対しては、多剤併用が効果的であると考えられること、とされている⁴⁾。また、試験管内での感受性と臨床効果の関係が確認されているものは、MAC に対する CAM、*M. kansasii* に対する RFP、迅速発育群における一般の抗菌薬に限られており、一般の感受性検査実施はこれらの菌種・抗菌薬の組み合わせの場合のみで推奨されている¹⁾。倉島⁴⁾も、一般に非結核性抗酸菌の場合、*M. avium* に対する CAM、*M. kansasii* に対する RFP の場合以外は結核菌用の感受性検査は無効であり、治療薬の選択は菌種毎に蓄積された臨床経験に依存していると述べている。

以上より、RFP と EB は、特に症例が多い MAC、*M. kansasii* の肺感染等において、国内外の最新の治療ガイドラインにおいて標準治療として推奨されていることを確認した。また、非結核性抗酸菌症の薬物治療では結核症と同様に多剤併用が必須であることも確認した。

3. 国際的に評価された教科書等の記載

ハリソン（2008）³⁾では、*M. kansasii* 感染症に対して RFP+INH+EB の連日投与が、推奨される処方として記載されている。肺 MAC 症では、CAM 又は AZM+EB が推奨されるとし、「著者は推奨していないが、ATS/IDSA 公式宣言¹⁾では連日の 2 剤による治療よりも RFP を加えた 3 剤による間歇治療が勧められている。重篤な例では SM を加えた 4 剤治療が必要である」と付記されている。

なお、マンデル及びセシルに関しても、上記と同様の内容が記載されている。

以上より、RFP は EB とともに、特に非結核性抗酸菌症の多くを占める MAC 症、及び次に頻度の高い *M. kansasii* による肺感染等の治療において、国際的に評価された教科書等で標準治療として記載又は付記されていることを確認した。

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (RIFADIN[®] (rifampin capsles USP)) (文献 12)

効能・効果	適応症
-------	-----

結核及び髄膜炎菌保菌状態の治療のいずれにおいても、感受性菌の大きなポピュレーションの中に存在している少数の耐性菌が急速に優勢なタイプになり得る。RFP に対する起炎菌の感受性を確認するため、治療開始前に細菌培養を行うべきである。また、細菌培養は、治療に対する反応性をモニターするため、治療中も繰り返し行うべきである。薬剤耐性は急速に出現する可能性があるため、治療中に培養陽性が継続する場合は感受性試験を実施すべきである。もし、試験成績から RFP 耐性が判明し、患者が治療に反応しない場合には、薬物治療法を変更すべきである。

結核症

RFP はすべての病態の結核症に対して処方される。

RFP、INH、及びピラジナミド (PZA) から成る 3 剤併用療法 (例えば、RIFATER[®]) は、通常 2 カ月間続く初期治療の段階での使用が推奨される。結核排除のための諮問会議、ATS、及び疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention ; CDC) は、INH 耐性の可能性が極めて低くない限り、結核の初期治療における RFP、INH、及び PZA の 3 剤併用療法に、SM 又は EB を第 4 の薬剤として追加することを推奨している。第 4 の薬剤の必要性は、感受性成績が得られた時点で再評価すべきである。地域における INH 耐性率が現在 4%未満であれば、4 剤未満の薬剤による初期治療を考慮してもよい。

初期治療後、RFP 及び INH による治療 (例えば、RIFAMATE[®]) を少なくとも 4 カ月間継続すべきである。

もし、患者が引き続き喀痰検査又は培養検査で陽性である場合、耐性菌が存在する場合、又は患者が HIV 陽性である場合は、より長期間の投与を行うべきである。

RIFADIN IV は、薬剤の経口投与が不可能なときに、初期治療及び再治療で処方される。

髄膜炎菌保菌者

RFP は、髄膜炎菌の無症候性保菌者の治療において鼻咽腔からの髄膜炎菌の除菌目的で処方される。RFP は急速に耐性菌が発現する可能性があるため、髄膜炎菌感染治療の目的では使用されない (警告欄参照)。

RFP は、無差別に使用されてはいけない。したがって、保菌状態の確証及び正しい治療のために、血清型別及び感受性測定を含む診断用検査手順が実施されなければならない。無症候性髄膜炎菌保菌者の治療における RFP の有用性が維持されるよう、本剤は髄膜炎菌感染のリスクが高いときに限定して使用されるべきである。

	<p>耐性菌出現のリスクを低減し、RFP 及び他の抗菌薬の有効性を維持するため、RFP は、感受性菌による感染症であることが立証又は強く示唆される場合にのみ治療又は予防に使用されるべきである。培養及び感受性情報が得られた場合、抗菌薬治療の選択又は変更においてそれらの情報を考慮すべきである。そのようなデータがない場合、周辺地域の疫学及び感受性パターンが治療法の経験的な選択に貢献するかもしれない。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>RFP は、経口又は点滴静注で投与可能である（適応症の項参照）。点滴静注の場合の用量は経口と同じである。腎不全を有する患者における投与情報については「臨床薬理」の項を参照すること。</p> <p>結核症</p> <p>成人：10mg/kg、1日1回投与。600mg/日を超えないこと。経口又は静脈内投与。</p> <p>小児：10～20mg/kg、600mg/日を超えないこと。経口又は静脈内投与。</p> <p>経口投与の場合、1日1回投与とし、食前1時間又は食後2時間にコップ1杯の水で服用することが推奨される。</p> <p>RFP はすべての病態の結核の治療で処方される。RFP、INH、及びPZA から成る3剤併用療法（例えば、RIFATER[®]）は、通常2カ月間続く初期治療の段階での使用が推奨される。結核排除のための諮問会議、ATS 及び CDC は、INH 耐性の可能性が非常に低くない限り、結核の初期治療にはINH、RFP、及びPZA の3剤併用療法に、第4の薬剤としてSM かEB のいずれかを追加することを推奨している。第4の薬剤の必要性は、感受性成績が得られた時点で再評価すべきである。もし、地域でのINH 耐性の発現頻度が現在4%未満であれば、4剤未満の薬剤による初期治療を検討してもよい。</p> <p>初期治療後、RFP 及びINH による治療（例えば、RIFAMATE[®]）を少なくとも4カ月間継続すべきである。もし、患者が引き続き喀痰検査又は培養検査で陽性である場合、耐性菌が存在する場合、又は患者がHIV 陽性である場合は、より長期間の投与を行うべきである。</p> <p>髄膜炎菌保菌者</p> <p>成人：成人には1回600mg、1日2回、2日間の投与が推奨される。</p> <p>小児：生後1カ月以上の小児患者では、10mg/kg（1回量として600mgを超えない）を12時間毎に2日間投与する。</p>

	生後 1 カ月未満の患者：5mg/kg を 12 時間毎に 2 日間投与する。
承認年月（または米国における開発の有無）	1981 年 7 月
備考	
2) 英国 (Rifadin 150mg Capsules, Rifadin 300mg Capsules) (文献 13)	
効能・効果	<p>臨床的適用</p> <p>結核症：初発、進展型、慢性型、薬剤耐性例を含むすべての病態の結核症に対して、他の活性のある抗結核薬との併用で用いる。<u>また、RFP は大部分のマイコバクテリウム属の非定型菌株に有効である。</u></p> <p>ハンセン病：多菌型及び少菌型のハンセン病において、感染性の状態から非感染性の状態への変換を達成するための、少なくとも 1 種の、活性のある他の抗ハンセン病薬との併用による治療。</p> <p>他の感染症：ブルセラ症、レジオネラ症、及び重篤なブドウ球菌感染症。RFP は、当該疾患の治療に適した他の抗生物質と併用すべきである。</p> <p>髄膜炎菌による髄膜炎：髄膜炎菌の無症候性保菌者における、鼻咽腔からの髄膜炎菌の除菌のための治療。</p> <p>インフルエンザ菌：インフルエンザ菌の無症候性保菌者の治療及びインフルエンザ菌に曝露した 4 歳以下の小児における発症予防化学療法。</p>
用法・用量	<p>経口投与</p> <p>RFP の 1 日用量は患者の体重に基づき算定し、急速かつ完全な吸収を確実にするため、少なくとも食前 30 分以上前又は食後 2 時間以上後に服用させるべきである。</p> <p><u>結核症</u></p> <p><u>RFP は、マイコバクテリウム属の RFP 耐性株の発現の可能性を阻止するため、他の有効な抗結核薬と併用すべきである。</u></p> <p><u>成人：結核症に対し推奨される単回 1 日用量は 8～12mg/kg である。</u></p> <p><u>1 日当たりの常用量：体重 50kg 未満の患者－450mg。体重 50kg 以上の患者－600mg。</u></p>

	<p>小児：小児では、1日当たり 10～20mg/kg の経口投与が推奨される。 ただし、600mg/日を超えない。</p> <p>ハンセン病</p> <p>1カ月に1回、RFP 600mg を投与する。代替として連日投与も可能である。推奨される単回1日用量は 10mg/kg である。</p> <p>1日当たりの常用量：体重 50kg 未満の患者－450mg。体重 50kg 以上の患者－600mg。</p> <p>ハンセン病の治療においては、RFP は常に、少なくとも1種の他の抗ハンセン病薬と併用すべきである。</p> <p>ブルセラ症、レジオネラ症又は重篤なブドウ球菌感染症</p> <p>成人：1日当たりの推奨用量は 600～1200mg であり、2～4回に分けて服用する。原因菌からの耐性菌の発現を抑制するため、他の適切な抗菌薬と併用する。</p> <p>髄膜炎菌による髄膜炎の予防</p> <p>成人：1回 600mg、1日2回、2日間</p> <p>小児（1～12歳）：1回 10mg/kg、1日2回、2日間 （3カ月～1歳）：1回 5mg/kg、1日2回、2日間</p> <p>インフルエンザ菌の予防</p> <p>成人及び小児：世帯内に4歳以下の小児がいる場合、インフルエンザ菌 b 型に曝露した世帯内の全員（小児を含む）に対し、RFP 20mg/kg を、1日1回（最大1日量 600mg）、4日間投与する。 典型例は、病院から退出する前に治療すべきである。 新生児（1カ月）：1日 10mg/kg、4日間。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1982年6月
備考	
3) 独国 (EREMFAT® 150, 300, 450, 600) (文献 14)	
効能・効果	<p>適用領域</p> <p>あらゆる病態及び病期の結核症の治療。</p> <p>RFP に感性の結核菌、又は「非定型」マイコバクテリウム属を原因菌</p>

	<p>とする感染症。<u>Eremfat</u> は 1 種又は複数の他の抗結核薬と併用してのみ使用すること。</p> <p>ハンセン病及び<u>ブルーリ潰瘍</u>（病原体：マイコバクテリウム・レプラ又は<u>マイコバクテリウム・ウルセランス</u>）。</p> <p>髄膜炎菌保菌者の予防的治療。</p>																		
<p>用法・用量</p>	<p>用法・用量及び投与期間</p> <p>1 回投与量及び 1 日投与量</p> <p>結核治療のためには以下の処方を用いる：</p> <table border="1" data-bbox="491 689 1398 1043"> <tr> <td colspan="3">フィルム錠</td> </tr> <tr> <th>年齢</th> <th>1 日用量 mg/kg</th> <th>注意</th> </tr> <tr> <td>成人及び 12 歳を超える小児</td> <td>10</td> <td>平均 1 日用量は 600mg である。成人の 1 日用量は 450mg 未満であってはならず、また 600 ～ (750) mg を超えてはならない。</td> </tr> <tr> <td>6～12 歳の小児</td> <td>10～20</td> <td>長期治療においては 1 日あたり 450mg を超えてはならない。</td> </tr> <tr> <td>生後満 2 カ月を超える乳児及び幼児</td> <td>15</td> <td></td> </tr> <tr> <td>早産児及び新生児並びに生後満 2 カ月前の乳児</td> <td>10</td> <td>これらの年齢群において RFP の分解及び排泄は遅延する。</td> </tr> </table> <p>注意：</p> <p>INH との併用においては毎回の推奨用量を超えてはならない。間歇的治療（毎週 2～3 回投与）においても 1 回投与量を増加させてはならない。</p> <p>髄膜炎菌性髄膜炎の予防：</p> <p>成人及び 12 歳を超える小児：600mg を 1 日に 2 回、2 日間。 6 歳から 12 歳の間の小児：10mg/kg を 1 日に 2 回、2 日間。</p> <p>その他の感染症：</p> <p>その他の感染症においては、結核治療と同様に、EREMFAT[®] 150/300/450/600 を抗生物質感受性データに従い、他の検証された化学療法剤との併用でのみ処方すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> － 成人に対しては病原菌感受性に従い、RFP 1 日あたり 600～1200mg を 2（～3）回で投与する。 － 小児に対しては結核治療と同様の用量を用いる。 	フィルム錠			年齢	1 日用量 mg/kg	注意	成人及び 12 歳を超える小児	10	平均 1 日用量は 600mg である。成人の 1 日用量は 450mg 未満であってはならず、また 600 ～ (750) mg を超えてはならない。	6～12 歳の小児	10～20	長期治療においては 1 日あたり 450mg を超えてはならない。	生後満 2 カ月を超える乳児及び幼児	15		早産児及び新生児並びに生後満 2 カ月前の乳児	10	これらの年齢群において RFP の分解及び排泄は遅延する。
フィルム錠																			
年齢	1 日用量 mg/kg	注意																	
成人及び 12 歳を超える小児	10	平均 1 日用量は 600mg である。成人の 1 日用量は 450mg 未満であってはならず、また 600 ～ (750) mg を超えてはならない。																	
6～12 歳の小児	10～20	長期治療においては 1 日あたり 450mg を超えてはならない。																	
生後満 2 カ月を超える乳児及び幼児	15																		
早産児及び新生児並びに生後満 2 カ月前の乳児	10	これらの年齢群において RFP の分解及び排泄は遅延する。																	
<p>承認年月（または独 国における開発の有 無）</p>	<p>1983 年 5 月</p>																		

備考	
4) 仏国 (RIFADINE 300 mg, gélule) (文献 15)	
<p>効能・効果</p>	<p>適応症</p> <p>適応症は RFP の抗菌活性及び薬力学的特性に基づいて設定している。また、本剤に関する臨床試験の結果のほか、治療薬として実際に使用可能な様々な抗菌薬のなかで本剤の適用価値を考慮して設定している。</p> <p>以下に示す条件のいずれかに該当しない場合には、投与しないこと。</p> <p>1- あらゆるタイプの結核</p> <p>a) 多剤併用療法の一環としての投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺結核の初回発症及び再発 ・肺外結核：結核性髄膜炎、尿路性器結核、骨関節結核、リンパ節結核、漿膜結核、消化器結核、肝脾病変を来す結核、皮膚結核 <p>b) 多剤併用療法又は単剤療法としての予防的化学療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・皮膚ツベルクリン反応の陽転が確認された場合 ・ツベルクリン反応陰性者が結核患者と接触した場合 ・結核患者と接触したか、結核の発症又は再発のおそれのある免疫抑制患者 <p>2- <u>感受性が高いマイコバクテリウム属によるその他の感染症</u></p> <p>3- ハンセン病：多剤療法が適用されるもの</p> <p>4- ブルセラ症</p> <p>5- 重症感染症：疾患に対する感受性が亢進するグラム陽性菌（ブドウ球菌、腸球菌）又はグラム陰性菌の感染によって入院治療を受けている場合</p> <p>6- 髄膜炎菌による髄膜炎の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> ・当該予防の目的は、鼻咽頭部に存在する病原菌（髄膜炎菌）を根絶することとする。 ・RFP は、髄膜炎菌による髄膜炎の治療薬ではない。 ・RFP は、以下に示す 2 つの条件のいずれかに該当する場合、予防薬として推奨される。 <ul style="list-style-type: none"> ○根治的治療が終了し、地域社会への復帰に備えている患者 ○感染患者が入院前の 10 日間に患者の口咽頭分泌物に曝露した

	<p>場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一定の集団に属する患者をすべて治療の対象とするか、特に小児を対象とするかに関する決定にあたっては、「感染源への曝露」のリスクを考慮する必要がある。RFPによる副作用が発生し耐性菌が発現する可能性を抑えるため、本剤処方への指示は厳格に遵守すること（数件の試験で、予防的治療による耐性菌発現率は1～10%と報告されている）。 <p>抗菌薬の適正使用については、公式の推奨事項を考慮すること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>用量及び用法</p> <p>1) 結核</p> <p>a) 治療方針</p> <p>継続することが妥当な治療の概念は、細菌検査により持続的に陰性化が確認されることによって、本質的に治癒に至ることを基準とする。患者背景にかかわらず、細菌検査によって陽性結果が示された場合には直ちに治療を開始すること。細菌検査として、直接検査、培養試験、及び薬剤耐性検査を頻回に実施する。</p> <p>ただし、緊急を要する場合、あるいは病変が典型的で再発が認められるにもかかわらず細菌検査の結果が陰性である場合（検体 4～6 件）には、本剤による治療を開始し、後に培養結果を入手した時点でその都度治療内容を検討すること。</p> <p>本剤による治療効果を得るため以下の点を遵守すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗結核薬を多剤併用すること。 <ul style="list-style-type: none"> ○初回耐性が発現する可能性を考慮し、薬剤耐性検査の結果を入手するまで（いかなる場合も少なくとも2カ月間）は3～4剤 ○耐性が発現することを防ぐため、その後は少なくとも2剤 ・力価の高い抗結核薬（殺菌薬）を有効用量で投与すること（ただし、過量投与を回避するため、用量は調節すること）。 <p>結核の化学療法には通常、RFP、INH 及び PZA を併用し、場合によっては EB を追加する。</p> <p>b) 用量</p> <ul style="list-style-type: none"> － 成人：8～12mg/kg/日の1回投与、食事の前後を避けることが望ましい。 － 6歳以上の小児（6～15歳）：成人と同量。平均10mg/kg/日の1回投与。併発疾患がみられず薬剤耐性が示されていない肺結核の治療と

	<p>して通常推奨される治療計画は、初期治療として2カ月間にわたってRFP、PZA及びINHの3剤を併用する方法である。再発例のほか、耐性発現又は結核の既往が疑われる場合には、上記併用療法にEBを追加し、初期治療として4剤併用療法を実施する選択肢がある。</p> <p>上記の初期治療に続き、RFPとINHとを併用する4カ月間の強化段階の治療を実施する（治療期間は計6カ月間）。</p> <p>初期段階にPZAを投与しなかった場合には、強化段階を7カ月間継続すること（治療期間は計9カ月間）。</p> <p>強化段階（治療3カ月目以降）には、RFP+INH併用投与を週2～3回間歇的に実施する選択肢がある。本投与方法は、特にモニタリングを併用する治療の一環として実施し、INHの1回量を増量する必要がある。</p> <p>c) 予防的化学療法としての投与 診断が確定した結核患者と用量は同じである。治療期間は通常、6～12カ月間とする。</p> <p>2) ハンセン病 ハンセン病の治療薬としては、世界保健機関（WHO）により以下に示す用量が推奨されている。</p> <p>多菌型（LL、BL、BB） 成人 RFP：600mgを1カ月に1回モニタリング下で投与 +ダブソン：100mg/日の自己投与 +クロファジミン：300mgを1カ月に1回モニタリング下で投与し、50mg/日の自己投与</p> <p>小児 RFP：10 mg/kgを1カ月に1回投与 +ダブソン：1～2mg/kg/日 +クロファジミン：200mgを1カ月に1回+50mgを2日に1回 治療期間：少なくとも2年間</p> <p>少菌型（TT、BT） 成人 RFP：600mgを1カ月に1回モニタリング下で投与 +ダブソン：100mg/日（1～2mg/kg）の1日1回の自己投与</p> <p>小児 RFP：10mg/kgを1カ月に1回</p>
--	---

	<p>+ダブソン：1～2mg/kg/日 治療期間：6カ月間</p> <p>3) ブルセラ症 以下に示す薬剤との併用療法： RFP：900mg/日を朝の空腹時に1回投与 ドキシサイクリン：200mg/日を夕食時に1回投与 急性ブルセラ症の場合には、治療期間は45日間とする。</p> <p>4) グラム陽性菌及びグラム陰性菌による重症感染 結核である可能性を否定した上でRFPを投与すること。耐性記録の結果に基づき必ず別の力価の高い抗生物質を併用し、用量は以下の通りとすること。 －成人：20～30mg/kg/日を2回に分け、食事の時間を避けて投与。 －6歳以上の小児：成人と同量。</p> <p>5) 髄膜炎菌感染による髄膜炎の予防的治療 RFPを以下の用量で48時間投与する。 －成人：12時間毎に600mgを投与 －6歳以上の小児：12時間毎に10mg/kgを投与</p> <p>肝機能不全の既往がある場合：用量を減量すること（例えば、結核患者の場合、5mg/kg/日の1日1回投与とし、900mg/日を上回らないこと）。 血中RFP値の測定値を参考にする。</p> <p>腎不全患者： グラム陽性菌又はグラム陰性菌による重症感染の場合は高用量投与となるため、腎機能不全の程度に応じて投与間隔をあけること。 ・中等度腎機能不全（クレアチニンクリアランス 60～30mL/min）： 治療開始から2日目又は3日目に血中RFP値を測定し、場合によっては投与間隔をあけること。 ・重度腎機能不全（クレアチニンクリアランス 30mL/min未満）：必ず投与間隔をあけること。 透析実施日には、腎不全をきたしていない患者を対象に推奨される投与量で投与すること。</p> <p>用法</p>
--	---

	カプセル剤の投与は成人及び6歳以上の小児を対象とする。 RFPのカプセル剤及び経口懸濁液は、至適吸収率を確保するため空腹時に服用する必要があるため、少なくとも食事の30分前に服用すること。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1968年12月
備考	

(2) 欧米4カ国の公的医療保険制度の適用状況について

英、独、仏国にて承認されているため記載対象外

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

特になし

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

・海外文献

アメリカ国立医学図書館が提供する文献データベースである PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>) において、下記のキーワードを用いて検索したところ28報の文献が得られた。RFPの有効性・安全性評価を主目的とした文献は確認できなかったが、RFPを含む薬物治療群が設定されている文献を抽出することで、ガイドライン等に記載された薬物療法の有効性・安全性について一定の評価が可能と考え、該当する文献3報を抽出した。

検索語：(Randomized trial) AND ((nontuberculous mycobacterium) OR (mycobacterium avium complex) OR (mycobacterium avium) OR (mycobacterium intracellulare) OR (mycobacterium kansasii)) AND (Rifampicin)

1) Research Committee of the British Thoracic Society :First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M avium intracellulare*, *M malmoense*, and *M xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. Thorax. 2001; 56: 167-172. (文献16)

HIV陰性の肺非結核性抗酸菌症患者において、RFP+EB(RE群)とRFP+EB+INH(REH群)の併用療法を比較した無作為化比較試験が実施された。本試験では16歳以上の患者223例(*M. malmoense*感染症患者106例、MAC症患者75例、*M. xenopi*感染症患者42例)が組み入れられた。本試験では各薬剤の投与量が以下のとおり設定され、盲検下で空腹時に投与された。薬剤の投与は2年間行われ、臨床的、細菌学的、及び放射線学的な観察は

6 カ月毎に最長 5 年まで行われた。

- RFP : 450mg を 1 日 1 回経口投与 (体重 50kg 以上の場合は 600mg)
- EB : 15mg/kg を 1 日 1 回経口投与
- INH : 300mg を 1 日 1 回経口投与

また、各種薬剤に対する *in vitro* 感受性測定は Modal resistance method を用いて実施された。

治療の失敗/再発率を RE 群と REH 群間で比較した結果、*M. malmoense* 感染症では両群間に明らかな相違は認められなかったが、MAC 症では、REH 群の方が治療の失敗/再発率が低かった (16%/41%、 $p=0.033$)。 *M. xenopi* 感染症では、MAC 症と同様の傾向を示したが、有意な差は認められなかった (5%/18%、 $p=0.41$)。3 種類のマイコバクテリウム属感染症を統合して評価した結果、RE 群の治療の失敗/再発率が 22%であるのに対し、REH 群は 11%と有意に治療の失敗/再発率が低かった ($p=0.033$)。なお、治療の失敗/再発と *in vitro* 感受性試験結果との間に相関は認められなかった。

2) Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. Thorax. 2008; 63(7): 627-34. (文献 17)

本報告は、肺非結核性抗酸菌症の治療において、RFP 及び EB を 2 年間併用投与した後、3 番目の治療薬として CAM 又はシプロフロキサシン (CPFX) を追加投与した際の治療効果、及び *M. vaccae* による免疫療法の役割を検討することを目的とした比較試験に関する報告である。本試験では、(1) 16 歳以上、(2) 臨床症状及び/又は X 線画像により活動性マイコバクテリウム感染症と診断できる、(3) 1 週間以上間隔を空けた 2 回以上の喀痰培養検査にて、MAC、*M. malmoense*、又は *M. xenopi* 陽性である、(4) HIV 陰性の条件を満たす計 371 例 [RFP+EB+CAM 群 (RE-CAM 群) 186 例、RFP+EB+CPFX 群 (RE-CPFX 群) 185 例] の患者が登録され、各種感染症の内訳は、MAC 症 170 例 (RE-CAM 群 83 例、RE-CPFX 群 87 例)、*M. malmoense* 感染症 167 例 (RE-CAM 群 86 例、RE-CPFX 群 81 例)、*M. xenopi* 感染症 34 例 (RE-CAM 群 17 例、RE-CPFX 群 17 例) であった。投与量は以下のとおりであり、体重 50kg 未満の患者では、空腹時に薬剤を服用した。

- RFP : 450mg を 1 日 1 回経口投与 (体重 50kg 以上の場合は 600mg)
- EB : 15mg/kg を 1 日 1 回経口投与
- CAM : 500mg を 1 日 2 回
- CPFX : 750mg を 1 日 2 回
- *M. vaccae* : 0.1mL を組み入れ時、2、4、6 カ月後に皮内投与

罹患していたマイコバクテリウム感染症で死亡した患者は RE-CAM 群、RE-CPFX 群ともに 3%であった。治療終了時に培養陽性であった患者は、RE-CAM 群で 4%、RE-CPFX 群で 10%であった。治療終了時に培養陰性であった患者のうち、RE-CAM 群の 6%及び RE-CPFX 群の 4%に再発が認められた。割り付けられた投薬を 5 年後に完了し、生存及び

治癒したことが確認された患者は RE-CAM 群で 30%であったのに対し、RE-CPFX 群では 21%であった ($p=0.04$) が、このような相違は、*M. malmoense* 感染症患者 (RE-CAM 群 38%、RE-CPFX 群 20%) の存在が主要な原因であった。*M. malmoense* 感染症患者と比べると MAC 症又は *M. xenopi* 感染症患者の転帰が不良となりやすかった ($p=0.004$) が、RE-CAM 群と RE-CPFX 群の間に相違は認められなかった。すべての菌種を総合的に考えると、RE-CAM 群、RE-CPFX 群の有効性に差は認められなかったが、RE-CAM 群に比べて RE-CPFX 群の方が多くの副作用が認められた (RE-CAM 群 9% vs. RE-CPFX 群 16%、 $p=0.05$)。 *M. vaccae* 免疫療法を受けた患者と同免疫療法を受けなかった患者を比較したが、転帰に関して有意差は認められなかった。

- 3) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.* 2007; 101: 130-8. (文献 18)

肺 MAC 症の治療における SM の臨床的有効性を評価するため、多施設共同二重盲検比較試験が実施された。本試験では、1998 年 4 月から 2004 年 12 月までの間に新たに肺 MAC 症と診断され、かつ同症に対するマクロライド系薬 (CAM、AZM) による治療歴、及び同薬に対する *in vitro* 感受性試験の実施歴が無い患者が登録された。

本試験では、HIV 陰性で、(1) 組み入れ時の喀痰培養が MAC 陽性、(2) MAC 株の陰性転化後 24 カ月以上にわたって他の 3 種類の抗菌薬投与が可能である、の 2 点が組み入れ基準とされた。組み入れられた 160 例中、地理的に継続的な通院が困難であるため不適格として除外された 14 例を除く 146 例が、下記のとおり併用化学療法に SM を加えた治療群と SM を加えない治療群に無作為に割り付けられた。

SM 投与群 : 73 例

- RFP 10mg/kg/日
- EB 15mg/kg/日
- CAM 15mg/kg/日
- SM 15mg/kg 含有の 10%塩化ナトリウム溶液 1mL を週 3 回筋肉内投与 (治療開始後 3 カ月間)

プラセボ投与群 : 73 例

- RFP 10mg/kg/日
- EB 15mg/kg/日
- CAM 15mg/kg/日
- 10%塩化ナトリウム溶液 1mL を週 3 回筋肉内投与 (治療開始後 3 カ月間)

治療期間の中央値は SM 投与群で 27.6 カ月、SM 非投与群で 28.4 カ月であり、両群の患者背景に統計学的な有意差は認められなかった。微生物学的所見と放射線学的所見に関しては両群間で差はなかったが、肺 MAC 症の治療終了時における喀痰検査の陰性化率は、SM 非投与群 (50.7%) よりも SM 投与群 (71.2%) で有意に高かった ($p<0.05$)。喀痰検

査における再発率（SM 非投与群 35.1%、SM 投与群 30.8%）、並びに臨床症状と放射線学的所見を含めた臨床所見の改善において両群間に有意差は認められなかったが、初期の微生物学的反応は、SM 非投与群よりも SM 投与群の方が良好であった。SM 投与群及び非投与群における有害事象発現率はそれぞれ 24.7%及び 20.5%であった。本試験で認められた有害事象はすべて非重篤であり、非回復性の有害事象及び臨床検査値異常は認められなかった。有害事象発現率及び臨床検査値異常については、両群間に有意差は認められなかった。

以上 3 報の文献はいずれも RFP 又は EB 単剤の有効性を明らかにする試験ではないものの、これらの情報から、RFP+EB+CAM 療法及びこれらに SM を加えた 4 剤療法、又は RFP+EB+INH 療法は、肺非結核性抗酸菌症に対して一定の有効性を示すものと考えられた。

・小児の用法・用量に関する無作為化比較試験等

医中誌 WEB を使用、以下の検索条件で文献を検索したが、該当する論文は 0 件であった。

【検索対象年】

1983 年～2010 年

【検索条件】

リファンピシン and 非結核性抗酸菌症 and 小児

【検索対象の限定】

メタアナリシス（1999 年～）、ランダム化比較試験（1983 年～）、準ランダム化比較試験（1983 年～）、比較研究（2003 年～）

PubMed にて以下の条件で文献を検索した。その結果、15 の文献が検索されたが、小児における RFP の有効性が確認できる文献は認められなかった。

【検索語】

rifampicin and nontuberculous mycobacterial infection or mycobacterium avium complex or mycobacterium kansasii

【Limit】

Humans, Clinical Trial, Meta-analysis, randomized controlled trial, all child:0-18

・小児における薬物動態試験等の公表論文

小児における用法・用量について、薬物動態の面から検討するため、小児での RFP の薬物動態に関する情報を検索した。

医中誌

医中誌 WEB を使用し、『リファンピシン』、『動態』、『小児』の検索語を掛け合わせて検索を実施した（検索対象年：1983 年～2010 年）結果、4 件の文献が該当したものの、

原著論文は 0 件であった。

PubMed

PubMed を用いて下記の条件で検索した結果、46 報の文献が得られた。成人と小児の体内動態を直接比較した試験は確認されなかったが、得られた文献の中から、小児の体内動態を検討した試験に関する文献 3 報を以下に示す。これらの文献では、小児における血中薬物濃度が測定されている。

【検索語】

rifampicin and pharmacokinetics and (child or pediatric or infant)

【Limit】

Humans, All Child:0-18 years

- 1) Acocella G, Buniva G, Flauto U, et al. Absorption and elimination of the antibiotic rifampicin in newborns and children. Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy University of Tokyo Press 1969; 2: 755-60. (文献 19)

本文献は PubMed を用いた検索で抽出された総説 (Acocella G, Clinical pharmacokinetics of rifampicin. Clin. Pharmacokinet.3(2): 108-27 (1978)) 中の引用文献である。

新生児及び幼児における RFP の吸収、代謝、排泄に関する知見を得ることを目的として、33 名の新生男児 (誕生時 3.2kg 以上、生後 3 日以内)、12 名の幼児 (生後 4~18 カ月、体重 5.0~11.8kg) に対して、10mg/kg の投与量で RFP の懸濁液を単回経口投与した。投与 2、4、8、12 時間後に採血を行い、釣り合い型不完備ブロック法に従って各被験者から 2 時点で採血が行われ、新生児では各時点 9、幼児では 6 のデータが取得された。また 0~6 及び 6~12 時間後の尿を採取し、尿中濃度を測定した。

新生児では投与 8 時間後に血清中濃度が最大となり、その濃度は $5.79 \pm 1.23 \mu\text{g/mL}$ であった。幼児においては、血清中濃度が 4 時間後に最大となり、その濃度は $3.47 \pm 0.54 \mu\text{g/mL}$ であった。幼児と比較して、新生児では概して血清中濃度が高く、濃度のピークが遅延していた。また、12 時間後の尿中回収率は、新生児 37%、幼児 2.5%であり、成人と異なる代謝物は認められなかった。本試験では成人との体内動態を直接比較する試験を実施していないが、考察及び結論では、生後 18 カ月までの幼児に 10mg/kg を投与した場合、平均の血清中濃度は成人の 3~10 分の 1 相当であると記載されている。

- 2) Schaaf HS, Willemse M, Cilliers K, et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. BMC Med. 2009; 7(19). (文献 20)

本試験は、HIV 感染あるいは HIV 非感染の小児結核患者における RFP の薬物動態評価を目的として実施された。

HIV 感染を伴う結核患者 21 名 (平均 3.73 歳、平均体重 12.26kg [組み入れ時]) 及び HIV 非感染の結核患者 33 名 (平均 4.05 歳、平均体重 13.97kg [組み入れ時]) に対し、

集中治療期では Rimacure (RFP 60mg、INH 30mg、PZA 150mg 含有) を体重 5kg につき 1 カプセル、その後は RFP 60mg、INH 30mg を体重 5kg につき 1 カプセル投与した。RFP の体内動態は、治療開始から 1 カ月後及び 4 カ月後に評価した。

HIV 非感染結核患者における投与 1.5 時間後の血漿中薬物濃度及び AUC_{0-6h} は、治療開始 1 カ月後では $5.63 \pm 4.07 \mu\text{g/mL}$ 及び $18.07 \pm 12.52 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、治療開始 4 カ月後では $5.31 \pm 3.01 \mu\text{g/mL}$ 及び $17.94 \pm 10.36 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。HIV 感染結核患者における投与 1.5 時間後の血漿中薬物濃度及び AUC_{0-6h} は、治療開始 1 カ月後では $4.26 \pm 1.96 \mu\text{g/mL}$ 及び $14.88 \pm 7.43 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、治療開始 4 カ月後では $4.28 \pm 2.66 \mu\text{g/mL}$ 及び $16.52 \pm 8.84 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

- 3) Thee S, Detjen A, Wahn U, et al. Rifampicin serum levels in childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13(9): 1106-11. (文献 21)

治療前歴のない小児肺結核患者 27 名 (2~14 歳) を対象として、RFP 単独 (10mg/kg)、もしくは EB (35mg/kg) と併用時の体内動態を検討した。解析では、患者を 3 つの年齢群 (2~5 歳 [n=7]、6~9 歳 [n=11]、10~14 歳 [n=9]) に分けて評価した。RFP 10mg/kg を単回経口投与後の C_{\max} 平均値は、単独投与時で $6.5 \sim 7.1 \mu\text{g/mL}$ 、EB との併用投与時で $4.5 \sim 5.4 \mu\text{g/mL}$ であった。EB と併用投与した際の C_{\max} はいずれの年齢群でも単独投与に比べて低値であったが、統計的な有意差は認められなかった。単独投与時の T_{\max} は $3.5 \sim 4.3 \text{h}$ で、年齢群間、及び併用投与による違いはほとんど認められなかった。 $T_{1/2}$ は、単剤投与時が $1.9 \sim 2.6 \text{h}$ 、併用投与時が $2.1 \sim 2.5 \text{h}$ であった。 AUC_{0-7h} は、すべての年齢群において、併用投与時 ($13.6 \sim 17.95 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) の方が単独投与時より小さかった。

本試験で得られた単剤投与時の血清中濃度は、成人で予想される血清中濃度よりも低かったことから、RFP の小児に対する投与量は体重換算ではなく体表面積換算で設定した方がより妥当であろうと結論している。(現行ガイドラインの推奨用量が低いとも述べている。)

以上の文献情報から、薬物動態面では、体重あたり同量を投与した場合は、小児では成人に比べて RFP の血中濃度が低くなると考えられる。

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

1) Peer-reviewed journal の総説

- Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29(5): 569-76. (文献 22)

[MACによる肺感染症]

数々の臨床試験成績に基づいて、ATS/IDSAはMAC及びその他の非結核性抗酸菌の感染症に対する治療ガイドラインを発行している。MACによる肺感染症に対する初回治療では、3種類の経口剤 [マクロライド系薬 (CAM又はAZM)、EB及びリファマイシン系薬 (RFP

又はRBT)]を使用する。初回治療として、結節性及び気管支拡張症を有する病態は週3回投与が、空洞性病変を有する病態は連日投与が推奨される。専門家によっては、空洞性病変を有する場合、最初の2~3カ月にAMK又はSMを投与することを推奨している。投与は培養陰性になってから12カ月以上継続すべきであり、治療期間は通例18~24カ月となる。一方、空洞性病変を有する症例、治療無効症例、再発症例では、アミノグリコシドの投与が推奨されているが、長期投与での有用性はまだ明確になっていない。

治療レジメンの詳細は、下表のとおり。

Table 4 Treatment Regimens for *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease

Nodular/Bronchiectatic Disease	Cavitary Disease	Advanced/Previously Treated Disease
Clarithromycin 1000 mg tid or azithromycin 500–600 mg tid	Clarithromycin 500*–1000 mg daily or azithromycin 250–300 mg daily	Clarithromycin 500*–1000 mg daily or azithromycin 250–300 mg daily
Ethambutol 25 mg/kg tid	Ethambutol 15 mg/kg daily	Ethambutol 15 mg/kg daily
Rifampin 600 mg tid	Rifampin 450*–600 mg daily	Rifampin 450*–600 mg daily or rifabutin 150*–300 mg daily
Aminoglycoside—none	Streptomycin 15 mg/kg IV/IM† or amikacin 15 mg/kg IV/IM	Streptomycin 15 mg/kg IV/IM† or amikacin 15 mg/kg IV/IM

*Lower dose for weight < 50 kg.

†For older patients with nodular/bronchiectatic disease or for patients who require a prolonged course (i.e., >6 months), some experts recommend 8 to 10 mg/kg/day two to three times per week.

Adapted from Griffith et al.⁶

[播種性 MAC 症]

播種性 MAC 症の治療には、少なくとも2種類の薬剤使用が推奨され、1剤目はマクロライド系薬 (CAM 又は AZM)、2剤目は EB とされている。単剤治療は耐性化の恐れから実施すべきではない。RBT のような3剤目を追加することには議論の余地がある。

- Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest. 2008; 133(1): 243-51. (文献 23)

非結核性抗酸菌症の治療についていくつかの原則がある。

- ① MAC、*M. kansasii* など一般的な菌種の経験則から、多くの非結核性抗酸菌症の治療期間は12カ月間の喀痰培養陰性期間を含む必要がある。
- ② 非結核性抗酸菌の *in vitro* 感受性試験結果の利用については議論の途上であるが、菌種に応じた試験方法が推奨されている (下表参照)。これらの試験は特に経験的治療法が効かない患者や再発の患者に役立つかもしれない。

Table 2—Initial Medical Treatment of Common NTM Pulmonary Disease*

Species	Recommended Susceptibility Testing	Suggested Treatment
Slow-growing NTM <i>M. kansasii</i>	Rifampin for new (untreated) isolates; if rifampin resistant: macrolide, quinolones, isoniazid, ethambutol, rifabutin, amikacin, sulfamethoxazole	Daily rifampin, ethambutol, isoniazid (three times weekly may be effective); if rifampin resistant, consider high-dose isoniazid, ethambutol plus one to two others (sulfa, amikacin/streptomycin, macrolide, quinolone), or macrolide/quinolone-based regimen
<i>Mycobacterium szulgai</i>	Isoniazid, rifampin, ethambutol, aminoglycoside, with/without quinolone and macrolide	Isoniazid, rifampin, ethambutol with or without fourth drug pyrazinamide may be effective
MAC	Clarithromycin (especially if retreatment); with or without aminoglycoside, rifabutin, ethambutol; possibly quinolone if macrolide resistant	Macrolide, rifampin, ethambutol (add aminoglycoside for extensive/cavitary disease) treatment three times weekly for limited disease; treatment daily for extensive disease, repeat treatment or with coexisting COPD; for macrolide resistance, isoniazid, rifampin (possibly rifabutin) ethambutol, amikacin/streptomycin (first 3 to 6 mo)
<i>M. malmoense</i>	Ethambutol, isoniazid, rifampin, macrolide, quinolone (correlation with outcome uncertain)	Isoniazid, rifampin, ethambutol with/without macrolide and/or quinolone
<i>M. xenopi</i>	Macrolide, rifampin, ethambutol, isoniazid, quinolone (correlation with outcome uncertain)	Isoniazid, rifampin, with/without streptomycin for first 3 to 6 mo (quinolones may be active)
RGM <i>M. abscessus</i>	Macrolide, amikacin, ceftazidime, linezolid, imipenem, clofazimine, tigecycline; correlation with clinical response is poor	No clear curative medical regimen; macrolide plus one to two drugs before resection of limited disease or periodically for several months for symptom control; amikacin plus ceftazidime (imipenem) when macrolide resistant
<i>M. chelonae</i>	Tobramycin, amikacin, macrolide, quinolones, linezolid, imipenem, clofazimine, doxycycline	Clarithromycin plus one or more additional agent with <i>in vitro</i> susceptibility
<i>M. fortuitum</i>	Macrolides (may be misleading), quinolones, doxycycline, minocycline, sulfa, amikacin, imipenem, ceftazidime	Two agents with <i>in vitro</i> susceptibility (NB: macrolide with inducible resistance; use with caution)

*Macrolide = clarithromycin/azithromycin; quinolone = moxifloxacin preferred; NB = *nota bene* (note well).

- ③ MAC による結節性の気管支拡張症や HIV 感染を伴う MAC 症患者などでは複数の菌株が関与していることがあり、それが治療に与える影響については定かではない。
- ④ 症状のパターン、関与する臓器、症状の程度、患者の一般症状を考慮して治療法を選択すべきである。肺の広範囲に病変が見られ、外科的治療の対象とし難い場合や、薬剤に対する応答性があると思われる患者については、内科的な治療を行うべきである。病変が局所的である場合、治療の難しい非結核性抗酸菌症の場合は、外科的な切除と補助的な化学療法が有用である可能性がある。
- ⑤ 非結核性抗酸菌の吸引により発生した過敏性肺臓炎の場合、非結核性抗酸菌との再接触を避け、ステロイド剤による治療を行う。

[*M. kansasii*, *M. szulgai*]

M. kansasii 及び *M. szulgai* は一般的に治療に対する反応が良く、*M. kansasii* の治療には RFP、EB、INH の 3 剤が用いられている。重篤/広範囲に病変が見られる場合には、最初の 2~3 カ月にアミノグリコシド系薬（特に SM）が追加される。*M. szulgai* は一般的に *in vitro* で感受性のある 3 又は 4 剤の併用投与で治療できる。

英国の試験で *M. kansasii* 感染症の治療期間の短縮の試みとして RFP 及び EB (15mg/kg) を 9 カ月間連日投与したところほぼ 100%の喀痰培養陰性化が達成されたが、5 年後の再発率は 10%であった (Jenkins PA, 1994)。18 名の患者に CAM (500~1000mg)、RFP (600mg)、EB (25mg/kg) を週 3 回、平均 13 カ月間投与したところ、投与後平均 46 カ月の追跡調査

で良好な結果が得られた (Griffith DA, et al. 2001)。これらの結果は検証の必要がある。

[MAC, *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. malmoense*]

MAC、*M. simiae*、*M. xenopi*、*M. malmoense* 等は症状が広範囲に及ぶ場合、*M. kansasii* に比べて治療が困難である。

初発の MAC 呼吸器疾患の現在の治療法は、マクロライド系薬 (CAM 又は AZM)、リファマイシン系薬 (RFP 又は RBT) 及び EB の併用であり、病状が進行し、空洞性病変のある患者又は塗抹標本で強度陽性の場合、最初の 2~3 カ月にアミノグリコシド系薬を追加すべきである。(下表参照)

Table 3—Dosing of Commonly Use Drugs for NTM

Drug	Dose/Frequency	Comment
Aminoglycoside		
Streptomycin	8 to 25 mg/kg three times weekly	Lower dose for longer-duration treatment; amikacin lower dose for patients > 50 yr old; some use maximum dose of 500 mg; no clearly superior agent
Amikacin	8 to 25 mg/kg IV three times weekly	
Ethambutol	15 mg/kg/d; 25 mg/kg per dose three times weekly	May use 25 mg/kg/d for resistant <i>M. kansasii</i>
Isoniazid	300 mg/d	May use 900 mg/d plus pyridoxine for rifampin-resistant <i>M. kansasii</i> (macrolide plus quinolone preferred by some experts) ¹⁰
Macrolide		
Clarithromycin	500 to 1,000 mg/d; 1,000 mg three times weekly	Some prefer azithromycin for less GI azithromycin distress; lower-range clarithromycin for weight < 50 kg or age > 70 yr; lower ranges of azithromycin preferred for better patient tolerance
Azithromycin	250 to 300 mg/d; 500 to 600 mg three times weekly	
Rifamycin		
Rifampin	450 to 600 mg/d; 600 mg three times weekly	Lower range for rifampin weight < 50 kg; rifampin preferred for better tolerability
Rifabutin	150 to 300 mg/d; 300 mg three times weekly	

[迅速発育群]

M. fortuitum、*M. abscessus* 及び *M. chelonae* を含む迅速発育群は、標準の抗結核薬に反応しないため、使用すべきではない。治療の必要がある場合は、感受性試験の結果に基づいて使用すべきであり、*M. fortuitum* 及び *M. chelonae* には感受性のある 2 剤以上の薬剤を使用すること。*M. abscessus* には、マクロライド系薬による治療に加え、AMK/セフォキシチン (CFX) [又はイミペネム (IPM)] の静脈内投与を少なくとも 2~4 カ月行うことが、症状を緩和する上で推奨される。

- Griffith DE. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. Curr Opin Infect Dis. 2007; 20(2): 198-203. (文献 24)

[肺 MAC 症に対するマクロライドを含む治療レジメン]

肺 MAC 症においては、AZM 又は CAM、EB、RBT 又は RFP、及び初期の SM 投与による治療法に関する研究が行われているが、RFP と RBT を直接比較した研究はない。RBT は MAC に対する *in vitro* 抗菌活性が RFP より高く、また、HIV 感染患者における播種性 MAC 症の予防及び治療においても RFP より優れた効果を示すため、理論的には RFP より優れている。また、RBT は肝 cytochrome P450 の誘導作用が RFP に比べて弱いため、他の薬剤濃度に与える影響は小さい。これらの違いがあるものの、RFP を含む治療レジメンが RBT を含む治療レジメンと比較して治療の失敗率の増加もしくはマクロライド耐性 MAC の出現の促進につながることを示すデータはない。

[MAC の状況及び *in vitro* 感受性試験とは異なる非結核性抗酸菌症の治療]

肺 MAC 症の治療において最も難しい点は、CAM 及び AZM を除いて *in vitro* の感受性試験

と臨床効果の相関が明確でない点である。MACを含む多くの非結核性抗酸菌においては、*in vitro*感受性試験における感性又は耐性のcutoff値と臨床との相関が確認されておらず、MAC及び他の非結核性抗酸菌 (*M. abscessus*、*M. simiae*、*M. malmoense*など) に対する治療時の薬剤選択の指標となる感受性試験はほとんどない。(The Research Committee of the British Thoracic Society. 2002)。小橋らも、薬剤に対する*in vitro*感受性試験と治療結果との間の相関性がないことを報告している。(Kobashi Y, et al. 2006)。

[*M. kansasii* 感染症]

15名の患者にRFP、EB及びCAMを週3回投与した試験では*M. kansasii*感染症に対する間歇治療法が有効であることを示唆している。(Griffith DE, et al. 2003)。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008. (文献 3)

肺MAC症の治療は、2～3剤を毎日又は週3回併用投与する。すなわち、成人の結節性気管支拡張病変を伴う場合は、通常CAM (500mgを朝と夕)、EB (25mg/kg)、及びRFP (600mg)を月曜－水曜－金曜のスケジュールで投与し、上葉に空洞を伴う場合は連日投与の治療が推奨される。また、当該治療法は、菌の培養が陰性化したのち、少なくとも12カ月間治療を継続すべきである。しかし、CAMとEBの2剤併用療法とRFPを加えた3剤併用療法を比較したデータはない。RFPの併用投与はCAMの血中レベルを下げることになる。進行性で重篤な患者には、CAM、EB及びRFPに加え、SM又はAMKを加えた4剤療法を考慮すべきである。標準の治療薬及び標準投与量で治療された患者の30%程度は一般に胃腸への副作用が発現するため、治療に耐えられない。

*M. kansasii*による肺感染症に対して推奨される処方は、INH 300mg、RFP 600mg及びEB 15mg/kgの3剤を毎日投与する方法である。治療は最後の喀痰培養陰性時から12カ月間続ける必要がある。

M. marinum : 外傷後に生じる局所性の皮膚感染症の原因である*M. marinum*は、CAMとEBの併用を病巣消退後1～2カ月間継続し、一般には3～4カ月間治療する。広範で深部まで達した疾患では外科的デブリードマンが必須であるが、一般的な切開とドレナージは有用でない。骨髄炎の例にはRFPを加えるべきである。

M. ulcerans : RFP、diaphenylsulfone、CAM、SM、AMKは、*M. ulcerans*に対し*in vitro*で感受性を示すが、抗菌薬治療の有効性はまだ示されていない。外科手術が第一であり、皮膚移植を必要とする。潰瘍化前の治療の一つにRFPがあげられ、潰瘍の悪化を抑制するためにはCAMとRFPが最適の治療薬であると記載されている。

- Tuberculosis & Nontuberculous Mycobacterial Infection Fifth edition 2005, edited by David Schlossberg. MacGraw-Hill Medical Publishing Division. (文献 25)

肺MAC症では、CAM又はAZM+EB+RBT、場合により追加でSM又はAMKの間歇投与又は連日投与が推奨されている。(下表参照)

M. kansasii 肺感染症では、EB と RFP を 9 カ月間投与する治療法で大多数の患者に対して十分であると思われるが、免疫抑制状態の患者では、15～24 カ月間、又は喀痰培養陰性が 12 カ月間続くまでの間、投与を継続しなくてはならない。もし、EB 及び RFP の治療効果が認められない場合は、Prothionamide 及び/又は SM を追加する。

迅速発育群による感染症の治療については、*M. chelonae* 感染症に対する CAM の単剤治療を除いて、臨床試験による治療法は確立されていない。*M. fortuitum* 肺感染症では、一般的に注射剤による治療を 3～6 週間行い、その後複数の経口剤を培養陰性後最低 6 カ月間投与する。*M. abscessus* は薬物による治療が困難であり、臨床症状を改善するため、CAM、もしくは短期・少量の AMK 及び CFX を用いる。

Type of Disease	Recommended Therapy
Prophylaxis for disseminated MAC	Azithromycin 1200 mg po once weekly OR Clarithromycin 500 mg po qd or bid
Disseminated MAC	Clarithromycin 500 mg po bid* OR azithromycin 500–600 mg po qd PLUS Ethambutol 15 mg/kg po qd +/- Rifabutin 300–450 mg po qd OR fluoroquinolone (ciprofloxacin 750 mg po bid, levofloxacin 750 mg po qd, moxifloxacin 400 mg po qd, gatifloxacin 400 mg po qd) PLUS ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR PATIENTS WITH HIV
Pulmonary MAC	<i>Intermittent dosing</i> Clarithromycin 500 mg po bid* OR azithromycin 250–500 mg po thrice weekly PLUS Ethambutol 15–25 mg po thrice weekly PLUS Rifabutin 300–600 mg po thrice weekly PLUS OR MINUS Aminoglycoside (streptomycin 500–1000 mg or amikacin 15 mg/kg 2–3 times weekly) for the first 2 months <i>Daily dosing</i> Clarithromycin 500 mg po bid* OR azithromycin 250–500 mg po QD PLUS Ethambutol 25 mg/kg po QD × 2 months, then 15 mg/kg po QD PLUS Rifabutin 150–300 mg po QD PLUS OR MINUS Aminoglycoside (streptomycin 500–1000 mg or amikacin 15 mg/kg 2–3 times weekly) for the first 2 months

*Clarithromycin may be administered as 1000 mg of the XL formulation instead of 500 mg twice daily of the usual formulation.

- Korvic JA, Benson CA. *Mycobacterium avium*-Complex Infection. Progress in Research and Treatment. Marcel Dekker, Inc Volume 87, 1996. (文献 26)

米国公衆衛生局の MAC 症の予防及び治療に関する調査特別委員会は、HIV 感染患者における播種性 MAC 症の治療では、マクロライド系薬 (CAM) と MAC に感受性のある薬剤を少なくとも 2 剤以上使用することを推奨している。調査特別委員会は、2 剤目の薬剤として EB を推奨しており、さらにクロファジミン、CPFX、RFP 又は RBT、AMK を多剤併用療法のための薬剤として提案している。本書の中では、HIV 感染患者における MAC 症に使用される抗菌薬の一つとして、RFP 及び EB が提示されている。RFP の成人に対する投与量は 10mg/kg/日であり、副作用は食欲不振、吐き気、嘔吐、下痢、発疹、肝酵素の上昇が挙げられている (下表参照)。また、EB については、成人に対する投与量は 15mg/kg/日であり、副作用は食欲不振、吐き気、嘔吐、下痢、発疹、肝酵素の上昇、(まれに) 眼変化—球後視神経炎があげられている。

Table 4 Antimycobacterial Agents Commonly Used in the Treatment of MAC Infections

Agent	Adult dose	Adverse effects
Amikacin	7.5–15 mg/kg qd iv ^a	Ototoxicity, nephrotoxicity
Azithromycin	500 mg/day	Nausea, diarrhea, vomiting, abdominal pain, headache, dizziness, elevations in hepatic enzymes
Ciprofloxacin	750 mg bid ^b	Anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, rash (rarely) mental status changes
Clarithromycin	500 mg bid ^c	Diarrhea, nausea, vomiting, elevations in hepatic enzymes, abdominal pain, renal insufficiency
Clofazimine	100–200 mg/day	Skin discoloration, ichthyosis, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, peripheral neuropathy, (rarely) ocular changes
Ethambutol	15 mg/kg/day	Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, rash, elevations in hepatic enzymes, (rarely) ocular changes-retrobulbar neuritis.
Rifabutin	300 mg/day ³	Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, rash, uveitis, myalgias, arthralgias, headache
Rifampin	10 mg/kg/day	Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, rash, elevations in hepatic enzymes

^aOD iv; every day intravenously.

^bBID; twice per day.

^cFDA approved dose.

Source: Adapted from Ref. 51.

- Ausiello DA, Goldman L. Cecil Textbook of Medicine 23rd edition. W. B. Saunders Company; 2007 (文献27)

MAC 症の治療の基本は、マクロライド系薬 (CAM 又は AZM)、EB 及びリファマイシン系薬 (RFP 又は RBT) の投与であるとされている。肺 MAC 症では、薬剤の週 3 回投与による治療が有用であり、投与期間は培養が陰性化してから 12 カ月、通常的全投与期間は少なくとも 18 カ月を要する。

肺 *M. kansasii* 症の治療においては、INH (300mg/日) + RFP (600mg/日) + EB (15mg/kg/日) の併用投与で、培養陰性化後少なくとも 1 年間の治療を継続する。

肺 *M. abscessus* 症の治療は困難であるが、通常、マクロライド系薬と注射薬 1 種 (AMK、カルバペネム系薬、CFX 又はチゲサイクリン) を併用投与する。

その他の非結核性抗酸菌症に対する治療方法は明確にされていないが、通常、マクロライド系薬及びアミノグリコシド系薬の投与が有効とされている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 米国のガイドライン等

- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416. (文献 1)

[肺 MAC 症の治療]

結節性又は気管支拡張症の患者では、週 3 回の CAM (1000mg) 又は AZM (500mg)、

RFP (10mg/kg, 最大 600mg)、及び EB (25mg/kg) の併用投与が推奨されている。線維性空洞病変を有する肺 MAC 症や、重篤な結節性/気管支拡張症の患者では、CAM (1000mg、又は 500mg 1 日 2 回) 又は AZM (250mg)、RFP (10mg/kg、最大 600mg) 又は RBT (150~300mg)、EB (15mg/kg) を連日投与し、さらに治療早期に週 3 回の AMK 又は SM の投与を検討することが推奨されている。この治療は喀痰培養陰性化から 1 年間行うべきとされている。(下表参照)

TABLE 5. THERAPY FOR *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX LUNG DISEASE: RECOMMENDATIONS ACCORDING TO DISEASE STATUS AND/OR SEVERITY

	Initial Therapy for Nodular/Bronchiectatic Disease*	Evidence Quality [†]	Initial Therapy for Cavitory Disease	Evidence Quality [†]	Advanced (Severe) or Previously Treated Disease	Evidence Quality [†]
Macrolide	Clarithromycin 1,000 mg TIW or azithromycin 500-600 mg TIW	B, II	Clarithromycin 500 [‡] -1,000 mg/d or azithromycin 250-300 mg/d	A, II	Clarithromycin 500 [‡] -1,000 mg/d or azithromycin 250-300 mg/d	B, II
Ethambutol	25 mg/kg TIW		15 mg/kg/d		15 mg/kg/d	
Rifamycin	Rifampin 600 mg TIW		Rifampin 450 [‡] -600 mg/d		Rifabutin 150 [‡] -300 mg/d or rifampin 450 [‡] -600 mg/d	
IV aminoglycoside	None		Streptomycin or amikacin [§] or none		Streptomycin or amikacin [§]	

Definition of abbreviations: IV = intravenous; TIW = three times weekly.

* Not recommended for severe or previously treated disease.

[†] Rating for entire multidrug regimen, not necessarily for individual agents. For evidence quality, see Table 1.

[‡] Lower dose for weight < 50 kg.

[§] See text for dosing recommendation.

[播種性 MAC 症の治療]

播種性 MAC 症では、CAM (あるいは AZM)、EB、(及び RBT) を投与することが推奨されている。(下表参照)

TABLE 7. REGIMENS FOR TREATMENT AND PREVENTION OF DISSEMINATED *MYCOBACTERIUM AVIUM* IN HIV-INFECTED PATIENTS

Preferred (A, I)*	Alternative (B, I)*
Treatment	
Clarithromycin 500 mg orally twice daily + Ethambutol 15 mg/kg orally daily ± Rifabutin [†] 300 mg orally daily	Azithromycin 500 mg daily Ethambutol 15 mg/kg daily Rifabutin [†] 300-450 mg orally daily
Prevention[‡]	
Azithromycin 1,200 mg orally weekly	Clarithromycin 500 mg orally twice daily or Rifabutin [†] 300 mg orally daily

* For evidence quality, see Table 1.

[†] Rifabutin dose may need to be modified based on drug-drug interactions (see text).

[‡] Preventive therapy indicated for persons with < 50 CD4⁺ cells/ μ l; may stop if > 100 cells/ μ l.

[*M. kansasii* 肺感染症の治療]

M. kansasii 肺感染症では、RFP (10mg/kg/日、最大 600mg/日)、EB (15mg/kg/日)、INH (5mg/kg/日、最大 300mg/日) 及びピリドキシン (50mg/日) で治療する。喀痰培養陰性化後 1 年間は治療を継続するべきである。

[播種性 *M. kansasii* 症の治療]

播種性 *M. kansasii* 症の治療は肺感染症と同じ治療レジメンとするべきである。

[その他の菌種]

播種性の *M. haemophilum* 症に対する CAM、RFP、RBT、及び CPF 等を含む多剤併

用療法の有効性が報告されている。

肺 *M. malmoense* 症に対する INH、RFP 及び EB（場合によってフルオロキノロン系薬、マクロライド系薬を併用）を用いた治療の有効性を示した臨床報告がある。

M. marinum による皮膚及び軟部組織感染症に対する CAM 及び RFP の併用、又は、CAM 及び EB（骨髄炎や深部組織感染症には RFP を追加）の併用による治療の有効性を示した臨床報告がある。

M. szulgai に対して INH、RFP 及び PZA を含む 6 カ月の抗結核療法で治療に成功した報告（少なくとも 1 症例）がある。

M. ulcerans による潰瘍のコントロールには CAM と RFP が最適な治療薬との記載がある。

M. xenopi に対する治療としては INH 及び RBT 又は RFP、EB 及び CAM、（場合によって初期に SM）が適正なレジメンかもしれないとの記載がある。

なお、迅速発育群（*M. abscessus*、*M. chelonae*、*M. fortuitum*）による非結核性抗酸菌症の治療は、*in vitro* 感受性に基づいて実施することとされている。*M. abscessus* 肺感染症には、有効性が証明された薬物療法はなく、CAM を含む多剤薬物療法が症状の改善につながる可能性があり、局所病変の外科的切除と CAM を基本とする注射剤との多剤併用療法を行うことが、最も成功の見込みが高いとされている。

[RFP の安全性]

RFP に関連した有害事象には消化管症状、肝毒性、過敏性反応、及びまれに起こる免疫反応（急性腎不全、血小板減少症）がある。ほとんどの専門家は RFP の副作用の発現頻度は RBT ほど高くないと考えている。肺 MAC 症の高齢者に投与する際は、肝ミクロソーム酵素の誘導による薬物相互作用の可能性に留意する必要がある。これらの患者は複数の薬剤の処方を受けていることがあり、RFP の併用によって薬剤の有効性が減弱するおそれがある。（下表参照）

TABLE 6. COMMON SIDE EFFECTS AND TOXICITIES OF DRUGS USED FOR THERAPY OR PROPHYLAXIS OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL DISEASE

Drug	Major Side Effects/Toxicity	Monitoring Procedures
Ethambutol	Optic neuritis (loss of red/green color discrimination, loss of visual acuity)	Discontinue drug immediately with subjective visual loss; periodic and symptomatic testing for red/green color discrimination and visual acuity (monthly if receiving 25 mg/kg/d); ophthalmology evaluation for symptomatic patients
Rifampin, rifabutin	Orange discoloration of secretions and urine; staining of soft contact lenses Gastrointestinal disturbance (nausea, vomiting) Hypersensitivity (fever, rash) Hepatitis Increased hepatic metabolism of numerous agents, including birth control pills, ketoconazole, quinine, prednisone, oral hypoglycemics (sulfonylureas), digitalis, methadone, warfarin, clarithromycin, and protease inhibitors "Flu-like" syndrome, thrombocytopenia, renal failure	None Clinical symptoms Clinical symptoms Clinical symptoms; AST or ALT determination based on symptoms Monitor clinical status and appropriate serum levels when possible. Clinical symptoms; platelet count, serum creatinine as indicated

Definition of abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; WBC = white blood cell.

2) 国内のガイドライン等

- ・ 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺

非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008 暫定. 結核 2008; 83: 731-3. (文献 11)

肺 MAC 症化学療法の原則は RFP、EB、CAM の 3 薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じさらに SM 又は KM の併用を行う。肺 MAC 症の場合いかなる薬剤でも単剤投与はほとんど有効でなく、特に CAM 単剤投与は数カ月以内に CAM 耐性菌が出現することが警告されている。本委員会が推奨するわが国成人の標準的用量、用法は以下のとおりである。

RFP 300mg～600mg/日、分 1

EB 500mg～750mg/日、分 1

結核症より投与期間が長期に及ぶので 15mg/kg でも視力障害の発生に注意を要する。

CAM 600mg～800mg/日、分 1 又は分 2 処方

SM 又は KM の各々 15mg/kg/日以下を週 2 回又は週 3 回の筋注

以上の化学療法において発生する一般的な副作用は、個々の薬剤情報に詳細を譲るが、上記の併用療法時に多い副作用として、投与初期数カ月以内に発生する白血球減少と血小板減少があげられる。多くの場合、およそ白血球で $2000/\text{mm}^3$ 、血小板で $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上で経過するが、それ以下になる場合は RFP の中止を考慮する必要がある。時に広範囲な皮疹が生ずるが、EB 又は RFP に起因する 경우가多く、減感作療法により対処可能である。

薬剤投与期間について、日米のガイドラインに記載されている「菌陰性化後約 1 年」はエビデンスではなく、従ってそこで終了してもよいという論拠は得られていない。英国胸部学会 (BTS) のガイドラインでは薬剤投与期間は 2 年間としており、本邦の長期観察報告では ATS ガイドライン指示期間以降も継続投与の方が予後は良いとしており、最適化学療法期間の設定は今後の課題の一つである。

従来、治療開始時期は暗黙に診断基準合致が治療開始時期とされてきたが、日米双方とも診療基準合致は即治療開始ではないという立場を表明し、治療開始時期は別個に決めるべき要件になった。一般論として早期診断、早期治療がより望ましいと思われるが、副作用を考慮した上で現行の化学療法をいつ開始するのが妥当なのか明確な根拠が未だなく、臨床医の総合的な判断に依存する。以上の問題や外科適応も含め、治療全般に関して専門医への相談が望ましい。

本見解は肺非結核性抗酸菌症治療に関する総合的、包括的なものではなく MAC 以外の菌種による肺非結核性抗酸菌症治療については本委員会の「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」の見解（詳細は、下記参照）を変更するものではない。

〈日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会:「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」結核. 1998; 73: 599-605. (文献 28)〉

-*M. kansasii* 感染症

INH、RFP、エチオナミド (ETH)、サイクロセリン (CS)、EB、CPFX、スパルフロキサシン (SPFX)、レボフロキサシン (LVFX)、CAM、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤 (ST 合剤) などに感受性があり、INH、RFP、EB の 3 剤併用が有効である。

治療期間は12（～18）カ月とすることが望ましい。

-*M. szulgai* 感染症、*M. xenopi* 感染症

RFP、ETH、EB 及び SM、KM、エンビオマイシン（EVM）に感受性を示すものが多く、RFP、EB に SM 又は ETH を加えて治療する。

-*M. fortuitum* 感染症、*M. abscessus* 感染症、*M. chelonae* 感染症

M. fortuitum には AMK、フルオロキノロン系薬、テトラサイクリン系薬 [ミノサイクリン（MINO）、ドキシサイクリン（DOXY）] が使用されている。

M. abscessus は CAM 以外の経口薬に感受性がなく、AMK、IPM、CFX の注射や症例により外科的切除も試みられている。

M. chelonae は、トブラマイシン（TOB）、AMK、エリスロマイシン（EM）以外に、CPFX にも感受性がある。

-その他の菌種による感染症

M. scrofulaceum には、比較的有効と思われる KM、RFP、EB 又は RFP、ETH、EVM の組合せを試みる。*M. nonchromogenicum* には EB、RFP、ETH に感受性を示すものがあり、これらを組合せて治療し、さらに両感染症ともに CAM も組み合わせる。

3) その他のガイドライン等

- THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 40th ed. Antimicrobial Therapy, Inc., 2010. (文献2)

[免疫正常患者における MAC 症]

免疫正常患者における MAC 症に対する治療法は、疾患の状況別に以下の処方が記載されている。空洞病変を伴う患者、既治療の患者、中等症又は重症の患者では間歇的な治療（週3回）は推奨されていない。

- 結節性/気管支拡張型では、CAM 1000mg 又は AZM 500～600mg、EB 25mg/kg、及び RFP 600mg をそれぞれ週3回投与する。
- 空洞病変を伴う場合は、CAM 500～1000mg（体重<50kg なら低用量）又は AZM 250～300mg、EB 15mg/kg、RFP 450～600mg をそれぞれ連日投与し、さらに SM 又は AMK を投与する。
- 進行性（重症）又は既治療の場合、CAM 500～1000mg（体重<50kg なら低用量）又は AZM 250～300mg、EB 15mg/kg をそれぞれ連日投与し、さらに SM 又は AMK を投与する。

[免疫不全の患者における MAC 症]

- 第一次予防

第二選択薬に RFP の記載あり。: RBT 300mg 経口 24 時間毎、又は AZM 1200mg 経口 毎週 + RFP 300mg 経口 24 時間毎

- 治療（臨床的診断による治療又は通常無菌である体液の培養で陽性が判明した後の治療）
第一選択薬に EB の記載あり。: CAM + EB + RBT（詳細略）

- ・長期の治療後抑制 二次的な予防

第一選択薬に EB の記載あり。：(CAM 又は AZM) + EB 15mg/kg/日

[*M. kansasii* 感染症]

M. kansasii 感染症に対しては、INH 300mg、RFP 600mg、EB (25mg/kg で 2 カ月、その後 15mg/kg) を 24 時間毎に経口投与し、治療は 18 カ月間 (喀痰培養陰性が 12 カ月持続するまで；HIV 陽性であれば 15 カ月) 継続する。

[その他の菌種]

- ・*M. celatum* EB の記載あり。：最も多く報告されているのは 3~4 剤使用の例で、CAM + EB + CPFX ± RBT
- ・*M. genavense* RFP、EB の記載あり。：2 剤以上の併用が処方される (EB、RFP、RBT、クロファジミン、CAM)
- ・*M. goodii* RFP、EB の記載あり。：決まった処方はないが、RFP + EB + KM 又は CPFX 又はリネゾリド (LZD) を考慮。
- ・*M. marinum* RFP、EB の記載あり。：CAM (500mg × 2/日)、又は MINO (100~200mg 24 時間毎)、又は DOXY (100~200mg 24 時間毎)、又は ST 合剤 (800/160mg 経口 × 2/日)、又は RFP + EB を 3 カ月間。
- ・*M. scrofulaceum* RFP、EB の記載あり。：化学療法の適用はまれ。決まった処方はないが、CAM + クロファジミン ± EB。INH、RFP、SM + CS も使用される。
- ・*M. ulcerans* (Buruli 潰瘍) RFP、EB の記載あり。：RFP + AMK (7.5mg/kg 筋注 1 日 2 回) 又は EB + ST (800/160mg 経口 1 日 3 回) を 4~6 週。外科的切除が最も重要。WHO は RFP + SM 8 週を推奨しているが、薬剤治療の全体的な価値は不明。WHO は RFP + CPFX を他の選択肢として推奨している。
- ・*M. xenopi* RFP、EB の記載あり。：決まった処方はない。マクロライド系薬 + (RFP 又は RBT) + EB ± SM の処方、又は RFP + INH ± EB を推奨する者もいるが、最近の研究では、ほとんどの HIV 感染患者で治療が不必要であることが示唆されている。

[安全性に関する記載]

- ・EB：視力低下、中心暗点や緑と赤色覚低下を伴う視神経炎：(以下、詳細略)
- ・RFP：INH/RFP は毒性のため 3%以下の患者で投与中止となる：消化管刺激、抗生物質起因性大腸炎、薬剤による発熱 (1%)、発疹を伴うことのある掻痒 (1%)、HIV 感染患者でのアナフィラキシー様反応、精神混乱、血小板減少症 (1%)、白血球減少症 (1%)、溶血性貧血、一過性の肝機能異常、インフルエンザ症候群 (発熱、悪寒、頭痛、骨痛、息切れ：RFP 使用が不規則か又は無治療の期間後 24 時間毎の投与が再開された場合に生じる)、尿・涙・汗などの分泌液のオレンジから褐色への変色 (コンタクトレンズに着色することもある)、薬剤誘発性紅斑性狼瘡 (ループス)。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

【リファジンカプセル 150mg】

社団法人日本呼吸器学会及び日本結核病学会より、厚生労働大臣宛に「非結核性抗酸菌症への抗菌薬の適応拡大のお願い（平成 17 年 7 月 25 日付け）」として要望書が提出され、平成 18 年にかけて厚生労働省医政局研究開発振興課と公知申請の可能性の協議が進められていた。しかしながら、以下の理由により、公知申請はなされなかった。

1. 米国では当該効能の承認がなく、文献情報から臨床的な使用実態は確認できたものの、公知申請の条件は満たしていないと判断されたこと。
2. 当時の国際的な教科書において、MAC 症に対する推奨治療法として RFP の記載がなされていないこと。
3. 当時の治療ガイドラインには RFP を含む併用療法を推奨する記載があったが、総説・文献において、非結核性抗酸菌症に対する RFP を含めた併用療法の情報が十分に集積されているとは判断できなかったこと。

【リマクタンカプセル 150mg】

社団法人日本呼吸器学会及び日本結核病学会より、厚生労働大臣宛に「非結核性抗酸菌症への抗菌薬の適応拡大のお願い（平成 17 年 7 月 25 日付け）」として要望書が提出されたものの、以下の理由により、公知申請はなされなかった。なお、本剤の承認は、平成 20 年 2 月にノバルティスファーマ株式会社からサンド株式会社へと継承されている。

1. 海外では要望の適応が承認されていないこと。
2. 学会が作成した要望の適応に対する治療ガイドラインにおいては、RFP を含む 3 剤併用療法を推奨してはいるものの、その根拠となる資料として無作為化比較試験（well controlled study）がないこと。
3. 総説文献においても、要望の適応に対する RFP の有効性を裏付ける科学的根拠が十分とは言えないこと。
4. 国際的な教科書において、要望の適応に対する標準的な治療法に RFP が記載されていないこと。

(2) 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について

今回要望のあった非結核性抗酸菌症については、本邦において臨床試験が実施されていない。本邦において適応外で非結核性抗酸菌症に使用された際の有効性及び安全性の情報は、公表文献、学会報告等から収集した。

国内の使用実態に関する文献

非結核性抗酸菌症の化学療法においては、国内外のガイドラインに準じた多剤併用療法、菌陰性化後の再発防止のための長期追跡調査、外科療法を含めた集学的治療の施行等を念頭におく必要がある。国内の使用実態に関して、以下に、本邦で最も頻度の高い肺 MAC 症に関し、多数例で検討された本邦の 1998 年のガイドライン²⁸⁾ 導入前後の治療の比較、化学療

法における CAM を基盤とする治療法、並びに長期追跡調査に関する文献を示す。また、2009 年の日本結核病学会で行われた、「非結核性抗酸菌症における外科療法」のミニシンポジウムの内容を示す。さらに、RBT、CAM が非結核性抗酸菌症に対する適応の承認を取得する前後の時期から現在に至るまでの、直近 5 年間の本邦での RFP の使用実態（症例報告）に関する文献検索結果を示す。小児の使用実態については、RFP の使用例が極めて少ないことから、さらに過去に遡って文献検索を行い調査した結果を示す。

1. 肺 MAC 症に関する本邦の 1998 年の結核病学会ガイドライン導入前後の治療の比較

1) Kobashi Y, Matsushima T. Comparison of clinical features in patients with pulmonary *Mycobacterium-avium* complex (MAC) disease treated before and after proposal for guidelines. J Infect Chemother 2004; 10: 25-30. (文献 29)

1998 年に日本結核病学会から出された非結核性抗酸菌症の治療に関するガイドライン（以下、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解－1998 年」）の、公表前（1993 年 4 月～1998 年 3 月）と公表後（1998 年 4 月～2003 年 3 月）で、肺 MAC 症治療における使用抗菌薬と臨床成績を比較した報告。

使用抗菌薬を「ガイドライン前」と「ガイドライン後」で比較すると、RFP+EB+SM+CAM の 4 剤併用療法が 3/105 例 (2.8%) から 73/115 例 (63.5%) に増加し、抗結核薬+CAM は 42/105 例 (40.0%) から 19/115 例 (16.5%) に、抗結核薬のみの使用は 33/105 例 (31.5%) から 0/115 例 (0%) に減少し、ガイドラインに準じた適切な治療法が普及したことが示された。（下表参照）

Table 3. Treatment of pulmonary MAC disease

Treatment	April 1993 to March 1998 (n = 105)	April 1998 to March 2003 (n = 115)	P value
RFP + EB + SM + CAM	3 (2.8)	73 (63.5)	P < 0.05
Antituberculous drugs + CAM	42 (40.0)	19 (16.5)	P < 0.05
Antituberculous drugs + CAM + NQs	3 (2.8)	4 (3.5)	
CAM	4 (3.8)	2 (1.7)	
Antituberculous drugs + NQs	3 (2.8)	2 (1.7)	
CAM + NQs	1 (1.0)	1 (0.9)	
Antituberculous drugs	33 (31.5)	0	P < 0.05
Total	89 (84.8)	101 (87.8)	
No treatment	16 (15.2)	14 (12.2)	
	CAM, 53 patients (400 mg/day, 41 patients; 600 mg/day, 12 patients)	CAM, 98 patients (400 mg/day, 54 patients; 600 mg/day, 42 patients; 800 mg/day, 2 patients)	

Figures in parentheses in Table body are percentages

NQs, new quinolones; RFP, rifampicin; EB, ethambutol; SM, streptomycin; CAM, clarithromycin

これに伴い、細菌学的効果、臨床的効果ともに「ガイドライン後」に改善傾向が認められており、菌陰性化率の変化を「ガイドライン前」と「ガイドライン後」で比較すると、*M. avium* で 13/39 例 (33.3%) から 25/47 例 (53.2%)、*M. intracellulare* で 14/40 例 (35.0%) から 24/44 例 (54.5%) に増加し、肺 MAC 症の臨床効果の「改善」判定率も 12/65 例 (18.5%) から 26/76 例 (34.2%) に増加した。すなわち、ガイドラインに従った適切な治療法の普及により治療効果の改善が達成されたことが示された。（下表参照）

Table 4. Sputum conversion rates in pulmonary MAC disease

	April 1993 to March 1998 (n = 89)	April 1998 to March 2003 (n = 101)	P value
Causative microorganism			
<i>M. avium</i>	13/39 (33.3)	25/47 (53.2)	<i>P</i> < 0.05
<i>M. intracellulare</i>	14/40 (35.0)	24/44 (54.5)	<i>P</i> < 0.05
MAC	3/10 (30.0)	6/10 (60.0)	<i>P</i> < 0.05
Infectious type			
Primary	20/54 (37.0)	43/67 (64.2)	<i>P</i> < 0.05
Secondary	10/35 (28.6)	14/34 (41.2)	
Extension of lesion (radiological findings)			
1	15/36 (41.7)	31/46 (67.4)	<i>P</i> < 0.05
2	12/40 (30.0)	22/42 (52.4)	<i>P</i> < 0.05
3	3/13 (23.1)	4/13 (30.8)	
Type of disease (radiological findings)			
I	3/12 (25.0)	4/12 (33.3)	
II	14/41 (34.1)	24/42 (57.1)	<i>P</i> < 0.05
III	13/36 (36.1)	29/47 (61.7)	<i>P</i> < 0.05
Total	39/89 (43.8)	57/101 (56.4)	<i>P</i> < 0.05

Figures in parentheses in Table body are percentages

Table 6. Outcome of pulmonary MAC disease

	Outcome	April 1993 to March 1998 (n = 105)	April 1998 to March 2003 (n = 115)	P value
Primary	Improving	12/65 (18.5)	26/76 (34.2)	<i>P</i> < 0.05
	Unchanging	32/65 (49.2)	32/76 (42.1)	
	Worsening	17/65 (26.2)	18/76 (23.7)	
	Death	4/65 (6.2)	0/76 (0)	
Secondary	Improving	5/42 (11.9)	9/39 (23.1)	
	Unchanging	19/42 (45.2)	17/39 (43.6)	
	Worsening	8/42 (19.0)	9/39 (23.1)	
	Death	10/42 (23.8)	4/39 (10.3)	

Figures in parentheses in Table body are percentages

一方、副作用発現率及びその内訳についてはガイドライン前後で大きな変化はなく、「ガイドライン前」と「ガイドライン後」の発現率は各々16/89例（18.0%）、23/101例（22.8%）であり、肝機能障害、めまい、消化器症状、発疹などが主な事象として挙げられた。

2. 肺 MAC 症の化学療法における CAM を基盤とする治療法

2) Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, et al. Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. J Infect Chemother 2006; 12: 195-202. (文献 30)

肺 MAC 症の化学療法における臨床効果と分離 MAC 菌株の抗菌薬感受性との相関について、プロスペクティブに検討した報告。

1998年4月から2005年12月の間に、RFP+EB+SM+CAMの併用療法を受け、ATSのMAC診断基準に合致した52例が対象とされた。分離菌種は*M. avium*（30例）及び*M. intracellulare*（22例）であった。基本用量・用法はRFP（450mg/日）+EB（750mg/日）+CAM（600mg/日）に加えSM（1g、3回/週）を最初の2~3カ月間用いるものであり、重篤な副作用がない限り最低12カ月間処方された。

有効性については、臨床効果で改善が認められた症例は*M. avium*で10/30例（33.3%）、*M. intracellulare*で8/22例（36.4%）、除菌が認められたのは*M. avium*で17/30例（56.7%）、*M. intracellulare*で14/22例（63.6%）であり、これらの菌種間で除菌率又は臨床効果に統計学的

な有意差は認められなかった (unpaired Student's *t*-test)。分離菌株の最小発育阻止濃度 (MIC) について有効性 (除菌率、臨床効果) との相関を検討した結果、CAM のみで関連が認められ (MIC が低いほど除菌率、有効率が高い)、RFP、EB、及び SM では明確な相関は認められなかった。

副作用発現は、*M. avium* 症例で 7/30 例 (23%)、*M. intracellulare* 症例で 5/22 例 (23%) に認められ、その内訳は肝障害 (3 例)、めまい (2 例)、胃腸症状 (2 例)、視覚障害 (2 例)、発熱 (2 例)、発疹 (1 例) であった。副作用発現 12 症例中 10 例は、副作用に対する対応をとりつつ 4 剤併用療法を継続したが、残り 2 例 (EB による視覚障害、SM によるめまい) は副作用のため 4 剤併用療法が中止された。

3. 肺 MAC 症の治療に関する長期追跡調査

3) 小橋吉博, 岡三喜男. ガイドラインに沿った治療が行われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の長期追跡調査. 結核 2008; 83(12): 779-84. (文献 31)

本文献では、肺 MAC 症の治療終了時期の検討を目的として、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」で規定している「非定型抗酸菌症 (肺感染症) の診断基準」を満たし、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」に沿った治療を 12 カ月間以上施行し、その後 1 年以上経過観察された肺 MAC 症 90 例における長期臨床効果が評価された。化学療法は、CAM 400mg 又は 600mg/日、EB 750mg/日、RFP 450mg/日、SM 0.75~1.0g/週 2~3 回 (SM は初期 2~3 カ月間のみ) とし、12 カ月間以降の化学療法の継続は主治医が判断した。治療効果の判定では、菌陰性化率、再排菌率及び自覚症状や画像所見を含めた臨床的改善度が評価された。

対象患者は 90 例で、年齢が平均 64.8±10.5 歳、性別は男性 34 例、女性 56 例であった。菌陰性化率は全体で 60% (54/90 例) であり、CAM の投与量別には 400mg/日が 45.7% (16/35 例)、600mg/日が 69.1% (38/55 例) と 600mg/日で有意に高かった。また、臨床的改善率は全体で 38.9% (35/90 例) であった。菌陰性化の得られた 54 例について、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」に沿った化学療法が継続された症例は 24 例、治療中止が 30 例であり、これら 54 例のうち化学療法を継続した 24 例における再排菌は 41.7% (10/24 例) で 3~24 カ月 (平均 8.6 カ月) 後に認められ、12 カ月時点で治療を中止した 30 例では 60.0% (18/30 例) で 3~24 カ月 (平均 7.0 カ月) 後に再排菌が認められた。一方で、臨床的改善が得られた 35 例における再発率は、治療を中止した 17 例では 53% (9/17 例) であったが、治療を継続した 18 例では 33% (6/18 例) に留まった。また、再排菌がみられた症例や悪化した症例は、男性、基礎疾患に呼吸器疾患を有する症例、陰影・病変の拡がり大きい症例、空洞を有する症例に多かった。なお、投与中止に至るような副作用は認められなかった。

以上より、肺 MAC 症は、一旦菌陰性化が得られても治療薬中止後に再排菌をきたす比率が高く、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」に沿った化学療法はできる限り長期にわたり継続することが望ましいと考えられた。

4) 原田進, 原田泰子, 落合早苗, 他. 10年以上経過を観察した肺 *M. avium complex* 症の臨床的検討. 結核 2003; 78(8): 517-23. (文献 32)

本文献では、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準（以下、国療ガイドライン）に従って診断された肺 MAC 症のうち、10年以上経過観察ができた症例の臨床経過や予後をレトロスペクティブに検討し、本症に対する治療や管理について考察された。評価の指標には胸部 X 線像、胸部 CT 像及び排菌状況が用いられた。

1982～1992年に当施設に入院し、国療ガイドラインに従って診断された肺 MAC 症は 94 例であり、年齢は平均 69.8 ± 12.4 歳、男性 45 例、女性 49 例であった。2002 年 12 月現在、治療継続中は 3 例、経過観察中は 11 例、途中で治療又は経過観察を中断した症例は 29 例、死亡 45 例（肺 MAC 症の進展による呼吸不全死 22 例、他病死 15 例、不明 8 例）及び不明 6 例であった。94 例のうち、10年以上経過観察できた肺 MAC 症例は 22 例であり、転帰は経過観察及び治療継続中が 14 例、中断 5 例、死亡 3 例（原病死、細菌性肺炎、自殺）であった。長期観察例 22 例の患者背景（初診時）は、年齢が平均 60.1 ± 10.1 歳、男性 8 例、女性 14 例であった。臨床病型は一次感染型 16 例（結核類似型 5 例、小結節・気管支拡張型 11 例）では女性が多く、二次感染型 6 例では男性が多かった。初回化学療法は、INH、RFP、SM 又は EB の 3 剤併用（投与量の記載はなし）が 18 例と主であり、化学療法の通算期間は平均 5.8 年であった。初診時と最終観察時の画像所見の進展度は、改善 2 例（9.1%）、軽度進展 11 例（50%；うち 7 例は小結節・気管支拡張型）、中等度進展 4 例（18.2%）、高度進展 5 例（22.7%）であったが、進行は比較的緩徐な症例が多かった。高度進展例では 3 例に排菌持続が認められ、画像上の増悪回数は高度進展例で有意に多く、多剤を長期に使用する傾向が認められた。画像上の悪化と排菌は多くの症例で一致したが、一致しない例も認められた。

なお、肺 MAC 症の進展によって死亡した 22 例は、治療開始時から死亡までの期間は平均 4.1 ± 3.9 年で、観察期間が 10 年に満たない症例が多かったと報告されている。

4. 非結核性抗酸菌症における外科療法

5) VI. 肺非結核性抗酸菌症の外科治療（第 84 回日本結核病学会総会ミニシンポジウム、座長：中島由槻、菊池功次）. 結核 2010; 85(3): 191-210. (文献 33)

肺非結核性抗酸菌症は結核症とは異なり、ヒトからヒトへの感染性はないとされ、病状の進行も比較的遅いとされている。治療は原則として多剤併用化学療法であるが、薬剤の有効性に限界があり一部の菌種を除けば難治であるとされている。こうした非結核性抗酸菌症に対して外科治療の有効性が報告され、治療方針の中に外科療法が組み込まれてきている。2008 年 4 月には、日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会より「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」が示されている。このような非結核性抗酸菌症治療を取り巻く背景を踏まえ、本論文では、国内で多数の非結核性抗酸菌症例に対する外科治療を経験している 7 施設の臨床成績が報告されている。（下表参照）

対象症例の平均年齢は 50～60 歳で、肺に空洞などの病変が残存し、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. abscessus* などが多く分離された。手術は肺全摘術、葉切除術、区域切除術

などが施行されており、手術の前後に RFP、EB 及び CAM を主体とした化学療法が施行された。外科治療後のフォローにおける菌陰性化率は 80%程度の報告が多いとされている。すなわち、排菌源と考えられる主病巣が明らかに存在する化学療法無効/再排菌例などの非結核性抗酸菌症では外科治療を含む治療方針が有用であり、積極的に手術の適応を検討すべきであると考察されている。

表 全施設における非結核性抗酸菌の臨床成績 (参考)

報告	例数	菌種	化学療法		手術 (重複あり)	効果
			術前	術後		
1	21	<i>M. avium</i> 15 <i>M. intracellulare</i> 2 <i>M. szulgai</i> 1 ----- <i>M. abscessus</i> 2 ----- <i>M. nonchromogenicum</i> 1	RFP+EB+CAM 17* 4例 SM/KM 追加 1例 CAM→AZM CAM+AMK+IPM 1 CAM+AMK+GFLX 1 INH+RFP+EB 1	RFP+EB+CAM 18 1例 KM 追加 1例 CAM→AZM CAM+AMK+GFLX 1 EB+CAM 1 INH+RFP 1	肺全摘術 2 葉切除術 11 区域切除 or 亜区域切除 7 空洞切除 1	無排菌率 90% (18/20)
2	170	<i>M. avium</i> 121 <i>M. intracellulare</i> 34 <i>M. kansasii</i> 2 <i>M. szulgai</i> 1 <i>M. abscessus</i> 3 <i>M. fortuitum</i> 3 <i>M. chelonae</i> 1 <i>M. peregrinum</i> 1 その他 4	RFP+EB+CAM 75 EB+CAM 5 CAM 16 EB 18 その他 23 無治療 33 化学療法期間： 平均 16.9 カ月間	RFP+EB+CAM 109 EB+CAM 7 CAM 14 EB 14 その他 12 無治療 14 化学療法期間： 平均 21.7 カ月間	部分切除 16 区域切除 28 肺葉切除 97 肺葉切除+ 部分切除 4 肺葉切除+ 区域切除 10 全摘 12 胸郭形成 5 開窓術 1	再発なし ・全体 82.4% (140/170) ・MAC83.2% (129/155) 至適投与期 間は結論で きなかった
3	105	<i>M. avium</i> 90 <i>M. intracellulare</i> 6 <i>M. kansasii</i> 3 <i>M. abscessus</i> 4 <i>M. fortuitum</i> 1 詳細不明 1	記載なし	記載なし	区域切除又は 肺葉切除 67 VATS** 3 肺全摘又は 胸膜肺全摘 30 両側同時手術 5	無排菌率 ・2年 89.9% ・5年 84.6% ・10年 81.7%
4	10	<i>M. avium</i> 7 <i>M. intracellulare</i> 2 <i>M. kansasii</i> 1	INH + RFP + EB/SM 2 RFP 含むレジメン 7 CAM+LVFX 1 化学療法期間： 4~46 カ月間	INH+RFP 1 INH+RFP+EB 1 RFP+EB+CAM 7 RFP + CAM + LVFX 1 化学療法期間： 6~12 カ月間以上	肺葉切除 6 区域切除 1 部分切除 3	再燃なし 60% (6/10)
5	35	MAC 35	RFP+EB+CAM (主なレジメン) 化学療法期間： 6~37 カ月間	全例実施 (内容記載なし) 化学療法期間： 6~35 カ月間	二葉切除 4 肺葉切除 19 区域切除 8 肺部分切除 10	菌陰性化 82.9% (29/35) 関連死 1
6	42	<i>M. avium</i> 29 <i>M. intracellulare</i> 12 <i>M. fortuitum</i> 1	RFP+EB+CAM " (+SM) 未実施 3 化学療法期間： 8.3 カ月間 治療効果： 効果不十分 93%	RFP+EB+CAM 24 治療なし 18	肺葉切除 12 区域切除 8 部分切除 22	無排菌率 93% (39/42)
7	A 群 17	<i>M. avium</i> 12 <i>M. intracellulare</i> 4 <i>M. abscessus</i> 1	RFP+EB+CAM " (+SM) " (+LVFX) " (+AZM) 化学療法期間： 3 カ月~10 年間	記載なし 化学療法期間： 原則菌陰性後 1 年間	肺全摘術 3 胸膜肺全摘 2 肺葉切除 9 区域切除 2 部分切除 1	無排菌率 82.4% 3 例死亡
	B 群 14	<i>M. avium</i> 12 <i>M. intracellulare</i> 1	施行せず (確定診断目 的で手術施行)	RFP+EB+CAM 2 CAM 4	肺葉切除 2 区域切除 2	菌陰性化率 100%

	不明 1		無治療 8	部分切除 10	
--	------	--	-------	---------	--

* : 1 例は前化療なし ** : VATS (胸腔鏡下肺手術 : 部分又は区域切除術)

(報告者)

1:松村晃秀、2:竹内恵理保、3:大内基史、4:中山光男、5:渡辺真純、6:徳島 武、7:前田 元

5. 直近 5 年間の本邦における RFP の使用実態 (症例報告) に関する文献検索結果

医中誌 web を用いて、「リファンピシン」、「非結核性抗酸菌」、「非結核性抗酸菌症」に関連するキーワードで検索 (2005~2010 年) し、得られた文献 234 報から非結核性抗酸菌症に RFP を投与した旨の記載がある症例報告 77 報 (会議録、総説・解説、結核に関する文献を除く) を抽出した。そのうち、非結核性抗酸菌症の診断が確定していない症例及び学会抄録、あるいは混合感染例で非結核性抗酸菌症の治療経過の情報が不十分な症例、服薬がきわめて短期間 (3 日間) である症例を除く 103 症例について内容を確認した。その一覧を、項目 6. (2) の別表「RFP 投与例の概要」に示す。

1) 原因菌種

RFP を投与した症例における非結核性抗酸菌症の原因菌として検出された非結核性抗酸菌は、*M. intracellulare* 25 株、*M. avium* 22 株、MAC 5 株、*M. marinum* 11 株、*M. kansasii* 8 株、*M. szulgai* 7 株、*M. chelonae* 4 株、*M. abscessus* 4 株、*M. goodii* 3 株、*M. xenopi* 3 株、*M. scrofulaceum* 3 株、*M. fortuitum* 2 株、*M. shimoidei* 2 株、*M. nonchromogenicum* 2 株、*M. simiae* 1 株、*M. malmoense* 1 株、*M. shinshuense* 1 株であり、*M. intracellulare* と *M. abscessus* の混合感染が 1 例報告された。*M. avium* 及び *M. kansasii* はそのほとんどが肺感染症から検出されたが、*M. intracellulare* は肺感染症のみならず腱鞘滑膜炎や脊椎炎からも検出された。また、*M. marinum* は全て皮膚感染症 (腱鞘滑膜炎) から検出された。

2) 用法・用量

RFP の投与量の記載のある症例 (39 報 43 症例) について投与量を調べたところ、用法・用量 (案) の範囲内である 450mg/日が多くを占めた。(下表参照)

表 文献中に記載された用法・用量

投与量		症例数
要望の用法・用量に合致した症例	300mg/日	8
	300→450mg/日 ^{a)}	1
	400→450mg/日 ^{a)}	1
	450mg/日	28
	450→300mg/日 ^{a)}	1
その他の用法・用量	130mg/日 ^{b)}	1
	750mg/日	1

	150mg×3/日	1
	100mg×3/日	1
合計		43

a) 投与量を治療期間中に変更した症例

b) 小児

3) 安全性

103 例中 7 例（6.8%）で RFP による副作用が認められた。内訳は、皮疹・発疹が 3 例、肝機能障害、薬剤アレルギー・薬剤性肝障害、血圧上昇及び譫妄が各 1 例であった。

一方、多剤併用療法全体において、副作用は 103 例中 13 例（12.6%）に認められ、内訳は皮疹・発疹が 4 例、視力障害・視力低下が 2 例、肝機能障害、薬剤アレルギー・薬剤性肝障害、薬剤性肺炎、下腹部痛・食欲低下・嘔気、消化器症状、血圧上昇、譫妄が各 1 例であった。このうち、皮疹・発疹の 2 例、薬剤アレルギー・薬剤性肝障害、血圧上昇及び譫妄の各 1 例では副作用発現により全ての薬剤の投与が中止された。また、発現した副作用について、視力障害・視力低下の 2 例、発疹及び下腹部痛・食欲低下・嘔気の各 1 例は EB に、肝機能障害の 1 例は RFP に、薬剤性肺炎の 1 例は INH に、及び消化器症状の 1 例は LVFX に起因すると判断され、当該薬剤の投与が中止され他剤に変更された。

これらの報告された副作用は、ほとんどが薬剤の投与を中止せざるを得ない副作用であった。したがって、非結核性抗酸菌症の治療を行う際には、副作用の発現に留意する必要がある。

4) 臨床効果

103 例のうち、経過が不明であった 2 例及び副作用のため 1 週間で化学療法が中止された 1 例を除いた 100 例における治療効果を検討した。主治医が改善あるいは治癒と判定した症例、及び菌培養成績、画像所見あるいは臨床症状などに何らかの改善が認められたと報告された症例は、100 例中 91 例（91%）であった。100 例の感染症診断名は、肺感染症が 57 例と多く、次に滑膜炎 18 例、皮膚感染症 8 例、脊椎炎 3 例などであった。また、35 例で外科治療が併用されていた。

ガイドラインで RFP の使用が推奨されている菌種（MAC、*M. kansasii*、*M. szulgai*、*M. xenopi*、*M. scrofulaceum*、*M. nonchromogenicum*、*M. marinum*、及び *M. malmoense*）について、以下に概要を記載する。なお、*M. marinum* 及び *M. malmoense* の 2 菌種は、本邦のガイドラインには記載されていないが、ATS/IDSA 公式宣言¹⁾ に推奨の記載があることから取り上げた。また、本邦のガイドラインでは *M. intracellulare* 及び *M. avium* は MAC として記載されていることから MAC 症としてまとめた。

MAC 症では、肺感染症 27 例、滑膜炎 8 例、脊椎炎 3 例、その他の部位感染症 11 例の合計 49 例（1 例は小児）に RFP を含む化学療法が実施されていた。外科治療が 20 例に併用されたが、5 例では治療効果が得られなかった。ガイドラインで推奨されている RFP+EB+CAM を基本とする多剤併用治療が 38 例に用いられ、36 例（94.7%）で臨床的な改善が認められた。

*M. marinum*症では、皮膚感染症2例及び滑膜炎9例の合計11例にRFPを含む薬剤が投与され、全例で改善がみられた。*M. kansasii*症では、肺感染症8例に投与され、全例で軽快がみられた。*M. szulgai*症では、肺感染症5例、皮膚感染症1例、及び全身感染1症例の合計7例にRFPを含む薬剤が投与され、全例で改善がみられた。*M. xenopi*症では、肺感染症3例に対してRFPを含む薬剤が投与され、いずれも軽快がみられた。*M. scrofulaceum*症では、肺感染症3例（皮膚感染症との混合感染1例を含む）で全例にRFPを含む薬剤治療により改善がみられた。その他、まれな菌種として、*M. malmoense*感染による肺感染症の1例では改善がみられたが、*M. nonchromogenicum*症の2例のうち滑膜炎の1例は症状の悪化がみられた。

以上、非結核性抗酸菌症の主な原因菌はMACであり、MACによる感染症にはRFP+EB+CAMを基本とする多剤併用治療が中心に用いられ、良好な治療効果が得られていた。

なお、上記評価は、論文及び学会に報告された症例情報を取りまとめたものであり、症例により治療期間、治療効果の判定時期が異なり、また治癒、症状・所見の改善、再発なども統一した基準で評価されたものではない。

小児に対する使用実態（国内）に関する文献

医中誌 WEB を使用し、以下の検索条件で文献検索を行った。抽出された 14 報のうち、会議録及び総説・解説を除く小児の症例報告は 4 報であった。

【検索対象年】

2001 年～2010 年

【検索条件】

リファンピシン and 非結核性抗酸菌症 and 小児

また、6 (2) 4. に記載した「直近 5 年間の本邦での RFP の使用実態（症例報告）に関する文献検索結果」で抽出した症例報告に小児に関する文献が 1 報あった。

以上の 5 件の症例報告³⁴⁻³⁸⁾のうち、起炎菌及び治療薬剤の用法・用量が明確であった症例報告は 1 件のみであった。（下表参照）

表 症例報告における小児への RFP 投与事例

患者	疾患名	菌種	用法・用量	化学療法以外の治療内容	治療結果	副作用	文献	文献番号
3歳、男児	腋窩と頸部リンパ節感染を主体とした非定型抗酸菌症 (Omenn症候群、臍帯血移植後に発症)	<i>M. avium complex</i>	・EB 130mg ・RFP 130mg ・CAM 130mg * : 投与6ヶ月後、CAMをAZMIに変更。	・CD4活性化T細胞を定期的投与 ・治療期間中腋窩リンパ節の切開排膿を繰り返し実施	・EB、RFP、CAM投与期間中には、リンパ節腫大が改善せず。 ・AZM変更後、症状が改善。 ・投薬開始551日後には、培養陰性。	(記載なし)	日本小児血液学会雑誌 22(2): 129-32, 2008	34
6歳、男児	<i>Mycobacterium avium</i> 皮膚感染症	<i>M. avium</i>	・CAM ・CPF (一時中断。再燃傾向が見られたため、再度追加。) ・RFP	なし	・CPF中止後、再燃傾向あり。CPF再開後、6か月で皮疹平坦化。	(記載なし)	旭川厚生病院医誌 14(1): 26-9, 2004	35
8歳、男児	治療終了後に非定型抗酸菌症と診断	不明(結核菌、MAC陰性)	・INH 250mg 分1 ・RFP 250mg 分1 ・PZA 750mg 分2 * : 治療開始約2か月後にPZAを中止し、CAM 200 mg分2を開始。	なし	・CPF内服開始2週間後に腫瘍軟化、3か月後には瘢痕を残すのみ。その後は検査値にも異常なし。	副作用は認められなかった。	小児科臨床 56(10): 2037-40, 2003	36
10歳、女児	<i>Mycobacterium avium</i> 肺感染症	<i>M. avium</i>	ATSが推奨する初期治療レジメンに準拠して、RFP、EB、CAMの併用を実施。	なし	・治療開始2ヶ月後は囊胞性病変の縮小と左上葉の斑状影が改善。 ・治療開始5ヶ月後には、右下葉の薄壁囊胞状変化を残すのみで、左上葉の陰影は完全に消失。	(記載なし)	日本小児科学会雑誌 107(3): 495-8, 2003	37
14歳、男児	非結核性抗酸菌症による脊椎炎	不明(5歳時、左鎖骨部皮膚の潰瘍からMACが検出)	術後EB、CAM、RFPを内服。	・インストゥルメンテーションを併用した後頭骨から胸椎に及ぶ後方固定術	・内服を継続したところ炎症の再燃もなく、術後2年7ヶ月現在、矯正損失なく、骨癒合が獲得され、頸部の不安感も消失している。	(記載なし)	関東整形災害外科学会雑誌40(3): 148-53, 2009	38

また、小児の非結核性抗酸菌症例について、医中誌の検索結果から得られた高松らの文献³⁹⁾にて引用された岡田らの文献⁴⁰⁾、及び岡田らの文献にて引用されていた症例報告⁴¹⁾について検討を行った。

1) 岡田賢司. 非定型抗酸菌感染症—成人と小児の臨床像の違い— 感染症 2000; 30:30-34. (文献 40)

自験例 5 例中 3 例に RFP を含む多剤併用療法を行った。症例 1 (1 歳女児) では、ツベルクリン反応自然陽転のため結核性リンパ節炎が疑われた。培養で非結核性抗酸菌 (菌種 ; 未同定) が分離されたが、INH+RFP の併用により以後再発は認められていない。症例 2 (1 歳女児) では、上咽頭にまで及ぶ腫瘤を認め、悪性リンパ腫が疑われたが、ツベルクリン反応は強陽性であった。生検では、巨細胞を伴う乾酪性類上皮細胞肉芽腫であり、抗酸菌染色にて抗酸菌が認められた (Gaffky 1 号相当)。INH+RFP+PZA による化学療法では縮小傾向が認められず、表層リンパ節摘出術が施行された。深部の腫大リンパ節は INH+CAM の 1 年間継続内服にて縮小した。分離菌は *M. avium* であった。症例 4 (15 歳男子) では、急性腹症にて開腹術を受けた後に 1 カ月以上術創が閉鎖しなかった例であり、培養にて *M. fortuitum* が分離された。化学療法に抵抗性であり、最終的には感染巣切除術が実施された。

2) 片岡直樹、稲葉 淳、涌波淳子、他 : 非定型抗酸菌性頸部リンパ節炎の 3 小児例と文献的考察. 日本小児科学会雑誌 1995 ; 99 (2) : 556-63. (文献 41)

非定型抗酸菌による頸部リンパ節炎の3症例が報告された。3例はいずれもBCG未接種の3歳未満の幼児であり、それぞれ病巣からMAC、*M. scrofulaceum*、*M. kansasii*が分離された。症例1は1歳4カ月の男児で、右耳下腺部腫瘤にて発症。ツベルクリン反応が陽性のためINH、RFPによる治療が始められたが、耳下腺腫瘍を否定できないため浅葉切除術が施行された。術後、INH、RFPを2カ月間投与したが、その後再発は認められていない。分離菌はMACであった。症例2は2歳3カ月の男児で、左下顎部腫瘤にて発症。診断確定のため、腫瘤摘出術が施行されたが、摘出リンパ節は組織学的に結核性リンパ節炎に一致した病理像を示した。手術後、INH、RFPによる治療が2カ月間行われたが、術後4年間再発は認められていない。摘出リンパ節の培養で、*M. scrofulaceum*が分離された。症例3は1歳9カ月女児で、右下顎部腫瘤にて発症。CT上、右下顎部に被膜を持つ2個の腫瘤が認められた。INH、RFPによる治療が開始されたが、2カ月後に腫瘤は自潰し、排膿がみられた。局所治療（ガーゼドレーン）と抗結核剤投与が続けられたところ、約3カ月後に創は閉鎖し、腫瘤も縮小・消失した。膿からは*M. kansasii*が分離された。

以上の文献情報にもあるように、小児では非結核性抗酸菌症は頸部リンパ節炎を主とする表在リンパ節炎が多いとされ、本疾患は外科治療が第一選択である。本邦では小児に対しRFPを含む多剤併用療法を行った文献報告は極めて少なく、用法・用量の情報も不明であった。非結核性抗酸菌症の化学療法では多剤併用療法が基本であり、治療薬の選択はガイドラインや菌種毎に蓄積された臨床経験に依存しているとされている。すなわち、現状ごく稀に認められるRFPを含む多剤併用療法の適用対象となる小児患者に対しては、海外添付文書や臨床経験を元に副作用の有無を確認しながら多剤併用療法におけるRFPの用法・用量の判断が行われている可能性がある。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

今回、効能・効果として、「非結核性抗酸菌」及び「非結核性抗酸菌症」の追加が学会から要望されている。本邦においては、非結核性抗酸菌症のうち、肺MAC症が8割を占め、分離株ではMAC及び*M. kansasii*の合計で約90%を占めるとされている。前項の「国内の使用実態に関する文献」の項で示した臨床文献に示されたとおり、非結核性抗酸菌症の治療開始基準は主治医の判定に委ねられ、判定基準は統一されていない。しかし、本邦ではMAC症を中心とした非結核性抗酸菌症に対し、ほぼ国内外のガイドラインに準じてRFPを含む多剤併用投与が行われた結果、当該感染症に対する治療の臨床効果は認められているものと判断した。

なお、HIV感染患者における非結核性抗酸菌症については、本邦における報告が少ないこと、及びRFPについては抗HIV薬との相互作用（CYP誘導作用により、HIV治療薬のうちprotease inhibitorの作用を減弱する）によりATS/IDSA公式宣言¹⁾でも推奨されていないこと

を考慮し、他の適切な薬剤による多剤併用療法を行うべきであると考えられる。

海外で小児用法・用量が設定されていることを考慮し、小児に対する適応について検討したが、本邦では小児における非結核性抗酸菌症の報告は極めて少なく、かつ外科療法が第一選択である頸部リンパ節炎を主とする表在リンパ節炎が多くを占めていた。また、国内文献の記載からは、適切な用法・用量の設定に繋がる情報は得られなかったため、今回の申請には小児用法・用量を含めないが、今後も引き続き文献情報等の収集を行う必要があると考える。

非結核性抗酸菌に対して単剤で十分な抗菌力が期待できる薬剤はまだ存在せず、薬剤耐性菌の発現抑制を的確に行う上では多剤併用療法が必須と考えられる。また、専門学会においても指摘されているように、非結核性抗酸菌症の治療では外科療法を組み合わせた集学的治療が行われる必要がある。今回、専門学会から要望の提出された RFP 及び EB については、長年の使用経験に基づき作成されたガイドラインにおける多剤併用療法の推奨薬剤に含まれている。MAC 及び *M. kansasii* 感染症はもとより、報告例数が少なく分離も稀な非結核性抗酸菌による感染症についても、国内外のガイドラインの推奨治療に従った多剤併用療法が行われるよう、添付文書等への記載を通じて、適切に情報提供を行っていく必要があると考える。RFP の非結核性抗酸菌症の治療における位置付けを考えると、RFP の効果を期待する菌種は限定的であることに注意が必要であり、有効性については菌種毎に判断する必要がある。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1. 用法・用量、投与期間と安全性について

欧州におけるRFPの非結核性抗酸菌症に対する用法・用量は、結核症に対する用法・用量と同一であり、1日最大量は600mgを超えないこととされている。本邦では、結核症治療におけるRFPの通常用法・用量は1回450mg、1日1回投与であり、年齢、症状により適宜増減するとされている。また、ハンセン病での通常用法・用量は、1回600mg、1カ月に1～2回投与又は1回450mg、1日1回投与であり、年齢、症状により適宜増減するとされている。したがって、欧州におけるRFPの非結核性抗酸菌症に対する1日最大量は、本邦における結核症の用量の適宜増量の範囲、及びハンセン病の1日用量の範囲である。

日本人にRFP 450mgを単回経口投与したときの最高血中濃度 (C_{max}) は7.99 μ g/mL (投与後1.9時間) であり (本邦のRFPの添付文書)、RFPの体内動態は非線形性を示し、 C_{max} は用量比例性から予測されるよりも上昇することが報告されている¹⁹⁾。Fureszら⁴²⁾は、欧米人にRFP 450mg及び600mgを経口投与した際の投与2時間後の血中濃度を、各々7.92 μ g/mL及び8.80 μ g/mLと報告しており、450mgから600mgへの増量による血中濃度の上昇比は1.1倍であった。一方、Riessら⁴³⁾の報告では、RFP 450mg及び600mgの経口投与2時間後における血中濃度は、各々約6.1 μ g/mL及び9.2 μ g/mLとされ、増量による血中濃度の上昇比は約1.5倍であった。したがって、RFPの用量を450mgから600mgに増量したときの C_{max} 上昇比が1.1から1.5の幅に収まると仮定すると、日本人にRFP 600mgを投与したときの C_{max} は約9～12 μ g/mLと推定される。

この値は、欧米人にRFP 600mgを投与したときの C_{max} である約10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （仏国の添付文書）と同程度であり、また、RFP 600mgをカプセル剤として単回経口投与したときの平均的な C_{max} として報告された約12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁴⁴⁾と比べても大きな違いはないと判断した。ただし、海外において「1日最大量は600mgを超えない」とされていることから、本邦においても同様に1日最大量に対する規定を設ける必要があると考える。

投与期間については、ATS/IDSA 公式宣言¹⁾において、非結核性抗酸菌症に対する投与期間は肺 *M. kansasii* 症では18カ月間（少なくとも培養菌陰性化後12カ月間投与）、肺 MAC 症では菌陰性化後12カ月間とされており、国内のガイドライン²⁸⁾でも、同様に菌陰性化後約9カ月～1年以上の投与（*M. kansasii* 感染では、～18カ月とすることが望ましい）と記載されている。この投与期間は、結核症に対する標準短期治療〔ハリソン（2008）〕における初期2カ月間のINH+RFP+PZA+EBの4剤併用治療+維持期4カ月間のINH+RFPの2剤併用治療に比べると長期間となる。結核症と非結核性抗酸菌症を比較した場合、特に結核症に対する現在の標準治療（A）、（B）*におけるRFPの投与期間は、それぞれ6カ月、9カ月までと従前に比べ短期で治療は終了するのに対し、非結核性抗酸菌症では、培養菌陰性化後1年間以上の投与を必要とするため、長期投与に伴う副作用発現には継続した注意深い観察と十分な留意が必要である。

*結核症に対し原則として標準治療（A）が用いられ、PZA投与ができない場合、例外的に標準治療（B）が実施される。

（A）：4剤併用治療〔INH+RFP+PZA+（EB又はSM）〕初期2カ月間+2剤併用治療（INH+RFP）維持期4カ月間

（B）：3剤併用治療〔INH+RFP+（EB又はSM）〕初期2カ月間+2剤併用治療（INH+RFP）維持期7カ月間

（日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し2008年。結核83：529-535, 2008）

2. 併用薬と安全性について

結核症に対する治療において、RFPはINH、PZA、EBとの併用が行われている。また、非結核性抗酸菌症のうち *M. kansasii* 症では、結核症の治療に準じて同様の薬剤による併用治療が行われている。一方、MAC症ではCAM、EB、アミノグリコシド系薬等との併用治療が行われる。

HIV感染患者における播種性非結核性抗酸菌症については、抗HIV薬との相互作用によりATS/IDSA公式宣言¹⁾でもRFPの投与が推奨されていないことを考慮し、他の適切な薬剤による多剤併用療法を行うべきであると考えられる。なお、抗HIV薬については、添付文書の「禁忌」の項及び、「相互作用」の項で併用禁忌又は併用注意薬として注意喚起がなされている。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績が

あり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等があることから、RFP の MAC 症を含む非結核性抗酸菌症に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果

〈適応菌種〉

本剤に感性的のマイコバクテリウム属

〈適応症〉

肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症、ハンセン病

設定の根拠：

- ・ 現行の適応菌種に記載のある「結核菌、らい菌」はマイコバクテリウム属に含まれるため「本剤に感性的のマイコバクテリウム属」とし包括的な記載とした。
- ・ 「マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む」の記載は、非結核性抗酸菌症に適応を有する他剤の記載を参考に設定した。
- ・ なお、非結核性抗酸菌には現在約 150 種の菌種が含まれるが、ヒトへの病原性が確認されている菌種はその一部に留まる。非結核性抗酸菌症の治療については、既存の他剤と同様に、「用法・用量に関連する使用上の注意」の中で「ガイドライン等の最新の情報を参考にする」旨を記載することで、適正使用が図られると考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量

[MAC 症を含む非結核性抗酸菌症]

通常、成人には、リファンピシンとして 1 回 450mg (力価) を 1 日 1 回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状、体重により適宜増減するが、1 日最大量は 600mg (力価) を超えない。

設定の根拠：

- ・ RFP の 1 回用量については、国内使用実態では主に 450mg が用いられていることから、通常用量として 450mg と設定することが適切と考える。ただし、①日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008 暫定¹⁾ では、RFP の 1 回推奨用量として、300mg～600mg と幅記載がなされていること、②海外では体重換算で用量が設定されていること、③非結核性抗酸菌症においても結核症と同様に、皮疹が発生した場合には減感作療法が施行されることを踏まえると、「年齢、症状、体重により適宜増減する」と記載することが適切と考える。
- ・ RFP における「1 日最大量は 600mg (力価) を超えない。」の記載については、「要望内容

に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項で説明した理由のとおりである。

- ・併用薬については、非結核性抗酸菌症の場合、抗結核薬以外の抗菌薬（CAM、アミノグリコシド系薬）を含めた多剤併用療法が必要となることから、使用する抗菌薬については＜使用上の注意＞において国内外のガイドライン等を参考にするという記載を行い注意喚起することとした。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤を使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン^{1)~3)}等、最新の情報を参考にし、投与すること。
 2. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 1) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：結核 83, 731 (2008)
2) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：結核 73, 599 (1998)
3) Griffith, D. E. et al. : Am J Respir Crit Care Med 175, 367 (2007)

設定の根拠：

1. の「ガイドライン等の最新の情報を参考にする」という記載については、非結核性抗酸菌症に適応を有する他剤の記載を参考に設定した。

(3) 上記（1）及び（2）以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容（注意喚起等）の異同について

注意喚起の内容の違いについて：

仏国のみで、ポルフィリン症の患者、授乳婦への投与、ホルモン系避妊薬、及びネビラピンとの併用が禁忌とされている。ポルフィリン症については、本邦では「その他の注意」の項で、「海外において、ポルフィリン症の患者に投与した場合、症状を誘発又は悪化させたとの報告がある」と記載し、情報提供が行われている。授乳婦への投与については、本邦では「使用上の注意」の「6. 授乳婦への投与」の項において、「授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕」として注意喚起が行われている。米国、英国、独国でも本邦と同様、禁忌とされていないことから、現状の記載により適正使用を図ることとする。ホルモン系避妊薬及びネビラピンについては、本邦では併用注意に記載され、注意喚起が行われている。

独国では、活動性結核以外のすべての細菌性感染において、妊娠初期における RFP 投与が禁忌とされている。本邦の添付文書では妊娠初期を禁忌とされていないが、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人全般について、投与しないことが望ましい、として注意喚起されている。また、独国ではマニジピン及び蠕動抑制薬が併用禁忌とされている。マニジピンは本邦では併用注意に記載し、注意喚起が行われている。蠕動抑制薬については、米国、英国、仏国及び本邦の添付文書では禁忌とされていない。

2) 上記 1) 以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

特になし

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

有効性に関しては、成書や国内外の各種ガイドラインにおいて標準的な治療薬として位置づけられており、エビデンスに不足はないと考える。

安全性に関しては、抗結核薬として長年の使用経験が集積されており、非結核性抗酸菌症に対する用法・用量は、既承認用法・用量の範囲内であるものの、非結核性抗酸菌症に対する治療は長期間に及ぶこと、及び併用薬剤が結核症とは異なることから、新たな安全性の懸念が生じる可能性が否定できないため注意喚起が必要と考える。しかしながら、非結核性抗酸菌症に対しても、既に国内外で広く RFP が使用されている実情を鑑みると、今回新たに調査を実施する必要はないと考えられる。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

上記 (1) を鑑みると、臨床使用実態下における新たな使用実態調査は不要と考える。

(3) その他、市販後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

2 の引用文献

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee : An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases . Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.
- 2) THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 40th ed. Antimicrobial Therapy. Inc., 2010.
- 3) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008.
- 4) 倉島篤行. 結核、非結核性抗酸菌症について. 都臨技会誌. 2009; 37: 422-35.
- 5) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解 2003 年. 結核 2003; 78: 569-72.
- 6) 西内由紀子, 前倉亮治. *Mycobacterium avium* complex の感染源について. 結核. 2010; 85:

330.

- 7) American Thoracic Society : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156 :S1-25.
- 8) 倉島篤行. ATS/IDSA 非結核性抗酸菌症診療のガイドライン. 感染症. 2008; 38: 30-3.
- 9) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. 結核. 2008; 83: 525-6.
- 10) 倉島篤行, 鈴木克洋, 網島優, 他. 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. 結核. 2008; 83: 527-8.
- 11) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008 暫定. 結核. 2008; 83: 731-3.

3 の引用文献

- 12) 米国の添付文書 (RIFADIN[®] (rifampin capsules USP))
- 13) 英国の添付文書 (Rifadin 150 mg capsules, Rifadin 300 mg capsules)
- 14) 独国の添付文書 (EREMFAT[®] 150, 300, 450, 600)
- 15) 仏国の添付文書 (RIFADINE 300 mg, gélule)

5. (1)の引用文献

海外文献

- 16) Research Committee of the British Thoracic Society: First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M avium intracellulare*, *M malmoense*, and *M xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. Thorax. 2001; 56: 167-72.
- 17) Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al: Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of Mycobacterium vaccae immunotherapy. Thorax. 2008; 63:627-34.
- 18) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M : A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Respir Med. 2007; 101: 130-8.

小児における薬物動態試験等の公表論文

- 19) Acocella G, Buniva G, Flauto U, et al. Absorption and elimination of the antibiotic rifampicin in newborns and children. Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy University of Tokyo Press 1969; 2: 755-60.
- 20) Schaaf HS, Willemsse M, Cilliers K, et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. BMC Med. 2009; 7:19-28.
- 21) Thee S, Detjen A, Wahn U, et al. Rifampicin serum levels in childhood tuberculosis. INT J

Tuberc Lung Dis. 2009; 13: 1106-11.

5. (2)の引用文献

- 22) Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. Semin Respir Crit Care Med. 2008; 29: 569-76.
- 23) Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest. 2008; 133: 243-51.
- 24) Griffith DE. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. Curr Opin Infect Dis. 2007; 20: 198-203.

5. (3)の引用文献

- 3) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008.
- 25) David Schlossberg. Tuberculosis & Nontuberculous Mycobacterial Infection Fifth edition 2005, MacGraw-Hill Medical Publishing Division.
- 26) *Mycobacterium avium*-Complex Infection. Progress in Research and Treatment. edited by Korvic JA, Benson CA. Marcel Dekker, Inc Volume 87, 1996.
- 27) Ausiello DA, Goldman L. Cecil Textbook of Medicine 23rd edition, W. B. Saunders Company; 2007.

5. (4)の引用文献

米国のガイドライン

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee : An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases . Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.

国内のガイドライン

- 11) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008 暫定. 結核 2008; 83: 731-3.
- 28) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 : 「非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998 年」 結核. 1998; 73: 599-605.
- 2) THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 40th ed. Antimicrobial Therapy. Inc., 2010.

6. (2)の引用文献

国内の使用実態に関する文献

- 28) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 : 「非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998 年」 結核. 1998; 73: 599-605.
- 29) Kobashi Y, Matsushima T. Comparison of clinical features in patients with pulmonary *Mycobacterium-avium* complex (MAC) disease treated before and after proposal for guidelines.

J Infect Chemother 2004; 10: 25-30.

- 30) Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, et al. Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. J Infect Chemother 2006; 12: 195-202.
- 31) 小橋吉博, 岡三喜男. ガイドラインに沿った治療が行われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の長期追跡調査. 結核 2008; 83: 779-84.
- 32) 原田進, 原田泰子, 落合早苗, 他. 10年以上経過を観察した肺 *M. avium* complex 症の臨床的検討. 結核 2003; 78: 517-23.
- 33) VI. 肺非結核性抗酸菌症の外科治療 (第 84 回日本結核病学会総会ミニシンポジウム, 座長: 中島由槻, 菊池功次). 結核 2010; 85: 191-210.

国内の使用実態 (小児) に関する文献

- 34) 若井公子, 嶋田明, 竹内紗耶香, 他. Omenn 症候群患児の臍帯血移植後に発症した *Mycobacterium avium* complex 感染症. 日本小児血液学会雑誌. 2008; 22: 129-32.
- 35) 坂井博之, 大坪紗和, 坂田宏, 小児の *Mycobacterium avium* 皮膚感染症の 1 例. 旭川厚生病院医誌. 2004; 14: 26-9.
- 36) 樋口重典, 福島一雄, 森永信吾. 左下顎部腫瘍の診断と治療に苦慮した非定型抗酸菌症の 1 例. 小児科臨床. 2003; 56: 2037-40.
- 37) 安藤直樹, 服部哲夫, 金原有里, 他. 多発性空洞を伴う広範囲肺非定型抗酸菌症の 1 例. 日本小児科学会雑誌. 2003; 107: 495-8.
- 38) 竹内弘毅, 辻崇, 渡邊航太, 他. インストゥルメンテーションを併用して加療した非結核性抗酸菌症による脊椎炎の 1 例. 関東整形災害外科学会雑誌. 2009; 40: 148-53.
- 39) 高松勇. [特集 細菌感染症] 結核, 非結核性抗酸菌感染症. 小児科診療. 2005, 68: 2395-400.
- 40) 岡田賢司. 非定型抗酸菌感染症—成人と小児の臨床像の違い— 感染症 2000; 30:30-4.
- 41) 片岡直樹, 稲葉淳, 湧波淳子. 非定型抗酸菌性頸部リンパ節炎の 3 小児例と文献的考察. 日本小児科学会雑誌. 1995; 99: 556-63.

7. (2)の引用文献

- 19) Acocella G, Buniva G, Flauto U, et al. Absorption and elimination of the antibiotic rifampicin in newborns and children. Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy University of Tokyo Press 1969; 2: 755-60.
- 42) Furesz S, Scotti R, Pallanza R et al. Rifampicin: A New Rifamycin III: Absorption, distribution, and elimination in man. Arzneimittel-Forsch. 1967; 17: 534-43.
- 43) Riess W, Schmid K, Keberle H et al. Pharmacokinetic studies in the field of rifamycins. Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy, University of Tokyo Press. 1969; 2: 905-13.
- 44) Buniva G, Pagani V, Carozzi A. Bioavailability of rifampicin capsules. Int. J. Clin. Pharmacol.

Ther. Toxicol. 1983; 21: 404-9.

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee : An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases . Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.
- 28) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 :「非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998年」結核. 1998; 73: 599-605.

項目 6. (2) の別表：RFP 投与例の概要

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
1	47	男	皮膚感染症	<i>M. szulgai</i>	RFP 750 EB 750 INH 300	3 カ月後潰瘍は癒痕化。
2	81	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP 300 EB 500 CAM 600	38 日後 HRCT は著しく改善。
3	51	男	肺感染症	<i>M. szulgai</i>	RFP、EB、PZA ↓ INH、RFP、EB、 SM、CPFX	結核を否定できず 3 剤併用により治療開始。陰影やや改善。副作用なく治療終了。 2 カ月後悪化し、5 剤併用治療により自覚症状と画像所見が著名に改善。
4	59	男	全身感染症	<i>M. szulgai</i>	INH RFP PZA SM	胸部 X 線、CT 上陰影改善、呼吸不全改善。
5	47	男	肺感染症	<i>M. scrofulaceum</i>	INH 200 RFP 450 EB 750 (PZA 1200) → CAM 600	原因菌判明後、PZA を CAM へ変更。自覚症状と画像所見は改善傾向。明らかな副作用は認められなかった。
6	80	男	膝関節炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 分 3 EB 750 分 3 CAM400 分 2	化学療法開始後 1 年 5 カ月で瘻孔は閉鎖。
7	77	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	CAM RFP	乳頭型腺癌合併。右下葉切除。肺 NTM 症に関しても排菌を認めていなかったが、術後 10 カ月に癌性髄膜炎が再発し、死亡。
8	58	女	肺感染症	<i>M. gordonae</i>	RFP 300 EB 500 CAM 400	7 日目より培養は陰性化。1 カ月後の胸部 CT 像では結節影の集簇は改善。
9	14	男	脊椎炎	MAC	RFP EB CAM	2 年 7 カ月間、炎症の再燃なし。
10	66	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 LVFX 400 CAM 800 + EB 1000(術後 2 W 後から)	術後約 1 年の現在、腫脹を認めず。
11	23	男	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH 300 RFP 450 EB 750	3 カ月間の治療により呼吸器症状、微熱は完全に消失。
12	21	男	肺感染症	<i>M. szulgai</i>	INH、RFP、EB、 SM(3 カ月間) ↓ RFP、EB、TH (1 年間)	TB 疑いで治療開始後 1 カ月で菌陰性化、その後 NTM 治療を行い、治癒。
13	33	男	肺感染症	<i>M. szulgai</i>	INH RFP EB	速やかに培養陰性化し、治療継続中。
14	70	男	肺感染症	<i>M. szulgai</i>	INH、RFP、SM PZA ↓ RFP、EB、TH	原因菌、薬剤感受性結果判明後、レジメン変更。培養陰性化、治癒。
15	54	男	肺感染症	<i>M. szulgai</i>	INH、RFP ↓ OFLX ↓ LVFX ↓ INH、RFP、SM ↓ RFP、EB、TH	INH+RFP で治療するも顔面発疹により中止。原因菌、薬剤感受性判明後レジメン変更。22 カ月で培養陰性化、37 カ月で治癒。肺アスペルギルス症を発症し、肺下膿瘍を併発して死亡。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
16	42	女	肺感染症	<i>M. fortuitum</i>	INH RFP EB LVFX	症状、陰影ともに改善、菌陰性化。
17	69	男	肺感染症	<i>M. fortuitum</i>	INH RFP EB	症状、陰影ともに改善、菌陰性化。
18	46	女	脊椎炎	<i>M. avium</i>	RFP 300 EB 750 CAM 600 KM 1g 週 3 回 ↓ 4 週間後 RFP 300 EB 750 CAM 800 MFLX 400 ↓ 8 週間後 RFP 300 CAM 800 MFLX 400 ↓ 4 カ月後 RFP 300 CAM 800	MRI 上大きな変化なし。血沈、CRP は低下傾向。腰痛治療薬の投与を中止可能となった。
19	49	女	肺感染症 (Hot tub lung)	MAC	RFP EB CAM SM	治療 2 カ月後、粒状スリガラス影は著名に改善。治療は 6 カ月間で終了。再発なし。
20	55	男	肺感染症	<i>M. scrofulaceum</i>	INH RFP CAM (EB)→LVFX	肺病変は軽快したが、皮下膿瘍は外科的処置（分層植皮術）を要した。1 年後排菌なし。
21	20	男	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP 450 CAM 600 EB 500 ↓ RFP 450 CAM 600 KM1g(週 3 回) ↓ RFP 450 CAM 600	下腹部痛、食欲低下、嘔気などの腹部症状が出現し EB の投与中止。KM 投与開始 2 カ月後、咳嗽・喀痰が軽減し退院。RFP と CAM の外来治療へ。9 カ月後、胸部 CT で空洞ほぼ消失、一年後排菌陰性化。
22	16	女	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 CAM 600 SM 750 CPFX 600	右中葉切除術施行後に化学療法開始し、3 カ月後に菌陰性化。
23	64	男	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH RFP EB	1 カ月後菌陰性化、咳嗽・喀痰はほぼ消失。
24	81	男	肺感染症	<i>M. intracellulare</i> <i>M. tuberculosis</i>	INH RFP EB	症状、X 線像改善し、6 カ月後に退院。
25	82	女	肺感染症 脊椎炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP 300 EB 500 CAM 400	肺病変改善、排菌停止し、腰痛も軽減。
26	67	女	肺感染症 脊椎炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400	軽快。画像上病状の進行を認めなかったが、化療 2 カ月で退院。
27	64	女	脊椎炎	<i>M. avium</i>	INH 450 RFP 450 PZA 1500 ↓ RFP 450 CAM 400 EB 750	MRI 上病変の増悪を認めず。疼痛軽減し、ベッドから車椅子への移動動作が自立し、2 カ月で退院。
28	87	女	脊椎炎 感染性滑液 包炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP 300 EB 750 CAM 600	画像上、病状の進行を認めず。化療 2 カ月後、椎弓切除術施行、下肢痛と腰痛はやや軽減。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
29	79	女	肺感染症 脊椎炎	<i>M. intracellulare</i>	CAM EB RFP SM (週3回、3 カ月間)	肺；画像陰影は消退、自覚症状消失。 下肢；神経症状悪化、浮腫出現→椎間 板摘出術→下肢症状軽減。 副作用なし。
30	70	男	肺感染症	<i>M. abscessus</i> <i>M. intracellulare</i>	RFP EB CAM	解熱、炎症反応は低下、陰影改善。 1カ月後、 <i>M. abscessus</i> は消失したが、 <i>M. intracellulare</i> は存続し、治療継続 中。副作用なし。
31	78	男	肺感染症	<i>M. nonchromogenicum</i>	RFP EB TH CAM	解熱、胸部 X 線陰影は徐々に改善、 全身状態も良好で治療継続中。
32	35	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	RFP EB CAM +MINO (iv 1 カ月間)	滑膜切除術施行後に3カ月間化療。 腫脹、発赤改善し、機能障害を残さず 治癒。
33	70	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	EB RFP INH→MINO	滑膜切除術施行後に化療。 疼痛消失、可動域改善、腫脹軽度残存。
34	3	男	全身感染症	MAC	EB 130 RFP 130 CAM 130 ↓6 カ月後 EB 130 RFP 130 AZM	リンパ節の外科的切開排膿を継続的 に実施。 化療開始 551 日後、菌陰性化。
35	63	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP EB CAM	滑膜切除術施行後に化療を1年間実 施。しびれ感の消失、Tinel 徴候(-)、 Phalen テスト陰性。その後再燃を認め ず。
36	65	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	CAM RFP EB SM	入院・外泊ともない陰影が変動。環 境中からは <i>M. avium</i> 検出されず。 感染そのものではなく、過敏性肺炎類 似の <i>M. avium</i> 症。
37	80	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	INH 300 RFP 450 EB 750 ↓ RFP 450 EB 750 CAM 600 SM 2.25g/週 (8 週間)	6 週間まで培養陰性。10 週間まで副作 用なし。50 日目結節陰影・陰影縮小、 改善傾向を認める。 RFP、EB、CAM の外来治療へ変更す る。9 カ月後、抗酸菌検査は陰性を維 持していたが、誤嚥性肺炎により死 亡。
38	77	男	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400 CPFX 400	8 週後、右 S6 は縮小するも、右 S8 は 変化なし。 右下葉切除後、化学療法実施。12 カ 月後まで再燃なし。
39	56	女	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH RFP EB LVFX	18 カ月間化療し改善。18 カ月間フォ ローアップ。
40	66	女	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH RFP EB	3 カ月間治療し改善。3 カ月間フォ ローアップ。
41	42	女	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH RFP EB	9 カ月間治療し改善。25. 間フォロ ーアップ。
42	53	女	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH RFP EB 18 カ月間	18 カ月間治療し改善。26 カ月間フォ ローアップ。
43	77	女	肺感染症	MAC ↓ <i>M. triplex</i>	RFP EB CAM	肺 MAC 症より菌交代。症状に著変な く抗菌剤継続しながら観察中である。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
44	84	女	胸膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP EB KM CAM	化療開始2カ月後、気管支鏡検査を施行したが、可視範囲には異常所見を認めず。気管支洗浄を行ったが抗酸菌の塗抹、培養及びPCRはすべて陰性。細胞診も陰性。化療開始4カ月後の胸部X線及びCTにて完全に胸水の消失。
45	74	男	肺感染症	<i>M. xenopi</i>	INH RFP EB CAM	右上葉肺 <i>M. xenopi</i> 症。副作用（譫妄）のため投与中止。肺癌のため左肺全摘術したが、死亡。術後、 <i>M. xenopi</i> 症の感染症状は認められていない。
46	62	女	肺感染症	<i>M. xenopi</i>	INH RFP EB CAM	寛解。
47	60	女	肺感染症	<i>M. chelonae</i>	INH 300 RFP 450 EB 750 ↓ CAM 800 RFP 450 LVFX 200 ↓外科治療 CAM 800 CPFX 400	CAMに対する耐性化、画像所見が悪化し、右上・中葉切除術施行。術後、再発なし。
48	29	女	肺感染症	<i>M. chelonae</i>	INH 400 RFP 450 PZA 1000 SM 500 ↓ INH 300 RFP 300 +CAM	TB疑いのため結核治療開始したが40℃台の発熱、全身倦怠感が出現。transaminase、γGTP、ALP、LDHの上昇を認め、薬剤アレルギー、薬剤性肝障害の可能性が強く疑われ全薬剤投与中止し、解熱、倦怠感の消失。減感作療法で、INH 300mg、RFP 300mgまで増量したが、副作用は認めず。 <i>M. chelonae</i> 同定後、CAM追加し病変縮小し、喀痰塗抹培養検査陰性。
49	72	女	皮膚感染症	<i>M. abscessus</i>	RFP 450 EB 750 CAM 600 +IPM 600 ↓ CAM 600 FRPM600	3カ月間の化療で略治（皮膚病変の痂皮）となり、3カ月半で退院。
50	54	男	肺感染症	<i>M. avium</i>	INH RFP EB	5カ月間化療。縮小軽度であり薬剤による発疹もあり、本人の希望により手術施行。5年経過後再発なし。
51	66	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	INH RFP EB CAM 800	16カ月間化療。陰影縮小、再発なし。10年間フォローアップ。
52	74	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP EB CAM 400	1年間化療。陰影縮小、4年間フォローアップ。
53	75	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	INH RFP	化療後、菌数減少、画像所見も縮小。5カ月後、血圧上昇のため投与中止。1年後、石灰化が主体の癒痕治癒、フォローアップ中。
54	75	男	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP EB SM CAM 600 SPFX	1年6カ月間の化療により、陰影縮小。増大認めず、4年間フォローアップ。
55	61	女	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 750 CAM 600 SM 1g(週3回)	化学療法開始1.5カ月目には病巣は著明に縮小。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
56	70	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	EB INH RFP	術後に化療、1年間副作用なく投与。 投与終了1年2カ月後に再発。再手術、 再化療。5カ月間投与継続中。
57	71	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	EB INH RFP	術後1年間内服継続。術後3年現在再 発認めず。
58	24	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP CAM +EB +CPFX	発熱、炎症ともに改善。
59	47	男	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP EB CAM	解熱、炎症ともに改善。
60	17	男	肺感染症	<i>M. avium</i>	CAM 800 RFP 450 EB 750 SM 750（週3 回） ↓ 外科治療 ↓ CAM RFP EB	初回治療約5カ月経過で、右上葉空洞 影は残存するものの他肺葉の陰影は 改善したため、持続排菌の原因となり うる右上葉空洞を含めた右上葉切除 術施行。術後化学療法開始9カ月経過 しているが、現在排菌陰性、胸部 X 線上の増悪所見は認めていない。
61	84	女	胸膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP EB CAM KM	胸水徐々に減少し経過良好。
62	68	女	肺感染症	<i>M. gordonae</i>	RFP 450 EB 750 CAM 600	治療開始1年後、咳嗽・喀痰は軽減。 労作時呼吸困難は変化なし。 <i>M.</i> <i>gordonae</i> は陰性化した。新たに <i>Nocardia cyriacigerodica</i> を分離。CT 所 見は著変なし。
63	61	男	皮膚感染症	<i>M. marinum</i>	MINO 200 ↓ CAM 800 ↓ RFP 450 EB 750	MINO で治療開始したが増悪傾向の ため CAM に変更。CAM への変更後 も悪化したため、RFP、EB に切り替 え2カ月で病変は消失。
64	64	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	LVFX 300 RFP 450 ↓ CAM 400 RFP 450	術後化学療法開始後、腫脹及び炎症反 応は消失し、環指は自動伸展 0° に回 復した。
65	70	男	皮膚感染症	<i>M. chelonae</i>	CAM 400 RFP 450 EB 750	1カ月間化療にて潰瘍は上皮化。化療 2カ月後、嚥下困難で服薬を中止。そ の后再発せず。
66	20	女	皮膚感染症	<i>M. shinshuense</i>	INH RFP EB	化療開始2及び3カ月後に皮膚・皮下 組織切除及び分層植皮を施行。経過良 好。
67	55	男	皮膚感染症 肺感染症	<i>M. scrofulaceum</i>	INH RFP CAM +LVFX	6カ月後に肺炎、皮下膿瘍ともにほぼ 治癒。デブリードマン施行。
68	70	男	皮膚感染症	<i>M. chelonae</i>	CAM RFP EB	潰瘍、膿瘍ともに消失。
69	63	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	RFP EB INH	腱鞘滑膜切除後に化療。 12カ月間投与し、寛解。15カ月間フ ォローアップ。
70	72	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	RFP INH	腱鞘滑膜切除後に化療。 10カ月間投与し寛解。33カ月間フ ォローアップ。
71	63	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	RFP EB INH	腱鞘滑膜切除後に化療（10カ月間投 与）。寛解。 10カ月間フォローアップ。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
72	75	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP EB INH ↓ CAM MINO	腱鞘滑膜切除後に化療。12 カ月間投与後 CAM と MINO へ変更し 12 カ月間投与し、寛解。 66 カ月間フォローアップ。
73	63	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP INH	腱鞘滑膜切除後に化療（5 カ月間）。 寛解。5 カ月間フォローアップ。
74	90	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. nonchromogenicum</i>	RFP INH	腱鞘滑膜切除後に化療。 7 カ月間投与後寛解。 8 カ月間フォローアップし、再発。
75	73	男	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 500 CAM 600 MEPM 0.5g	化療開始し数日の内に自覚症状、炎症所見、画像が改善したが、治療開始 1 週間後に下痢と食欲低下を認めた。化療中止。 検査の結果、消化管アミロイドーシスがみつかると。消化管症状は治療にて一時改善するも、肺炎とアミロイドーシスの進展により死亡。
76	76	男	皮膚感染症	<i>M. marinum</i>	MINO 200 +LVFX 300 +CAM 400 ↓ RFP 300 EB 750	RFP と EB 化療変更後 4 カ月で皮膚結節は縮小し、潰瘍部も上皮化した。
77	75	男	肺感染症	<i>M. shimoidei</i>	RFP 450 EB 750 CAM 800 SM 500（週 2 回、3 カ月間）	2 カ月後に培養陰性。検査値、胸部映と自覚症状の軽減が見られた。 EB は視力低下のため 10 カ月で投与中止。RFP と CAM でフォローアップし、11 カ月間で治療終了。
78	56	男	肺感染症 (Hot Tub Lung)	<i>M. avium</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400	7 カ月後、スリガラス陰影消失。
79	49	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	MINO RFP	腱鞘滑膜切除後に化療。 10 カ月間投与し、その後 4 年間再発兆候を認めず。
80	77	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	MINO RFP	腱鞘滑膜切除後に化療。 9 カ月間投与し、その後 3 年間再発兆候を認めず。
81	62	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	MINO RFP →CAM	腱鞘滑膜切除後に化療。 1 カ月後、肝機能障害を認め RFP を CAM へ変更し、9 カ月間投与し、その後 1 年間再発兆候を認めず。
82	70	男	肺感染症	<i>M. gordonae</i>	INH RFP EB	化療により散布陰影が消失した後、右肺上葉切除術を施行した。その後、排菌を認めず。
83	24	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400 SM 750 ↓ RFP 450 EB 750 CAM 400 ↓ RFP 450 EB 750 CAM 400 KM 750	化学療法による効果が不十分であり、陰影が局限しているため上葉切除。
84	68	男	肺感染症	<i>M. shimoidei</i>	RFP EB CAM PZA→CPFX	治療開始後、すみやかに自覚症状及び画像所見は改善し、3 カ月で陰性化した。4 カ月目を実施した胸部 CT でも改善が認められた。6 カ月で治療を終了したが、以後再発は認められていない。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
85	61	男	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP EB CAM SM	左上葉切除後の化療により再燃を認めず。
86	81	女	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH 300 RFP 300 EB 500	3剤併用開始7カ月後の胸部CTで小結節縮小、気管支拡張は残存するも抗酸菌培養は陰性。
87	83	男	膿胸	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400 SM 750（週3回）	4剤併用にて感染は改善するも、高齢であり、長期の慢性炎症による衰弱のため治療開始後6カ月半後に死亡。
88	82	男	播種性感染症	<i>M. avium</i>	RFP 300 EB 750 CAM 800 SM 2g/週	頸部・縦隔リンパ節腫大に対し4剤併用にて病変消退、18カ月間で治療を終了するも、1年後に左中耳炎と左背部皮下膿瘍を認め、同一レジメンの治療により改善。
89	27	男	皮下膿瘍	<i>M. intracellulare</i>	INH200 隔日 EB 500 隔日 RFP 450 ↓ EB 500 隔日 RFP 450 CAM 200 SPFX 200	4剤併用と病巣部切開排膿、ドレナージを実施。約5カ月間で抗菌剤を中止したが、その後再発を認めず。
90	61	男	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	RFP 450 EB 1000 CAM 400 +INH 400 ↓ RFP 450 EB 1000 CAM 400	3剤治療を開始したが、浸潤影の改善が認められずINHを追加。INHによる薬剤性肺炎疑いによりINH中止。3剤併用を1年6カ月間継続し、1年9カ月現在まで再燃は認められず。
91	74	女	膿胸	<i>M. avium</i>	RFP 450 EB 750 INH 300 ↓ RFP 450 EB 750 CAM 400 SM 500	原因菌判明後4剤併用に切り替え、右側の胸水と右舌区の粒状影は残存するも、菌数減少、炎症所見の改善、肺浸潤影の縮小を認める。
92	26	男	過敏性肺炎	MAC	RFP 450 EB 750 CAM 600	ステロイド・抗菌薬の投与にて、8カ月後、胸部CTで小粒状陰影、スリガラス状陰影ともに消失。
93	71	男	滑膜炎	<i>M. avium</i>	RFP 300 分3 CAM 600 分3 LVFX 600 分3	右手関節滑膜切除術後3剤併用するも、術後4カ月に右手関節尺側痛及び腫瘤出現のため再手術し、化学療法継続。
94	51	男	滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	INH 400 EB 500 RFP 450 ↓ RFP 450 CAM 800 ↓ RFP 450 CAM 800 SM 400	再燃を繰り返し、10年の経過で左手関節・肘関節の滑膜切除術、固定術、左肩関節や右足関節の滑膜切除術など再々実施している。
95	56	女	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400	3剤併用にて画像所見改善。12カ月後、小結節影は著しく減少、新たな陰影の出現はない。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
96	74	女	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 300 EB 500 CAM 400 SM 500（週 2 回） ↓ RFP 300 EB 500 CAM 400 ↓ RFP 300 CAM 400 ↓ （中止） ↓ RFP 450 CAM 800 SM 750（週 2 回） GFLX 200 ↓ RFP 450 CAM 400 GFLX 200	発疹のため EB 中止。RFP と CAM の 2 剤併用を 2 カ月で中止したが、再燃のため RFP+CAM+SM+GFLX で治療。SM を 2 カ月で中止し、残る 3 剤で治療継続。化療開始 4 カ月後、胸部 CT 画像改善、自覚症状の改善、排菌量の減少。
97	60	男	肺感染症	<i>M. malmoense</i>	INH RFP EB PZA ↓ INH RFP EB ↓ RFP EB CAM	TB を疑い標準的治療開始したが、2 カ月間で PZA を中止。原因菌判明し INH を CAM に変更。化療開始から 20 カ月後、画像上著明な改善を認めた。
98	42	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP EB CAM ↓ RFP EB CAM KM	3 剤併用で血痰が改善しなかったため、左舌区摘除術施行、術後に残存した散布病巣に対して KM を追加した 4 剤を併用し、残存病巣消失。
99	67	男	皮膚感染症	<i>M. avium</i>	RFP EB CAM	右顎下部腫瘍ほぼ消失。呼吸苦改善。3 剤併用療法にて軽快。
100	66	男	肺感染症	<i>M. abscessus</i>	RFP EB CAM ↓ RFP CAM	自覚症状、排菌ほぼ消失。画像所見も一部改善。視力障害の疑いのため EB 中止。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
101	74	男	肺感染症	<i>M. abscessus</i>	INH RFP EB PZA ↓ (休薬) ↓ INH EB PZA LVFX ↓ INH EB PZA CAM CPFX	初回治療後、皮疹のため休薬。 LVFX の追加投与により、自覚症状、 画像所見及び排菌の改善が認められ た。抗酸菌培養にて、 <i>M. abscessus</i> が 検出され CAM を追加、薬剤感受性成 績を考慮し LVFX を CPFX へ変更し た。喀痰、画像所見ともにさらに改善。 薬剤感受性検査で耐性ではあったが、 抗菌薬治療により画像所見改善。（感 受性と臨床効果が相関せず）
102	74	男	肺感染症	<i>M. xenopi</i>	INH RFP EB PZA ↓ INH RFP SM	結核疑いにて標準療法を実施。 原因菌判明後、薬剤変更した。 副作用を認めず、菌量（CFU）は減少 した。
103	61	女	肺感染症	<i>M. simiae</i>	RFP 450 EB 750 CAM 600 ↓ RFP 450 EB 750 CAM 600 LVFX ↓ RFP 450 EB 750 CAM 600	喀痰からの排菌、胸部 X 線画像の陰 影は持続。 LVFX を追加したが、消化器症状の副 作用により中止し、RFP、EB、CAM の治療を継続するも悪化傾向。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
 ネフローゼ症候群の効能の追加

1. 要望内容の概略について

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 40mg、同 125mg、同 500mg、同 1000mg	
	会社名： ファイザー株式会社	
要望者名	小児腎臓病学会	
要望内容	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. Endocrine Disorders 2. Rheumatic Disorders 3. Dermatologic Disease 4. Allergic States 5. Gastrointestinal Disease 6. Hematologic Disorders <u>7. Edematous States</u> <p style="margin-left: 40px;"><u>To induce diuresis or remission of proteinuria in the nephritic syndrome, without uremia, of the idiopathic type or that due to lupus erythematosus</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Nervous system <p style="text-align: right;">（米国 PDR より）</p> <p style="text-align: right;">下線部：今回要請の効能・効果</p>
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ネフローゼ症候群（要望）</u> <p><u>通常のプレドニゾロン使用（2mg/kg）で効果がないネフローゼ症候群に対してメチルプレドニゾロンとして1日 30mg/kg（最大量 1g）を使用する。症状によって追加投与を行う。</u></p> <p>日本の添付文書</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血性ショック <p>通常メチルプレドニゾロンとして1回 125～2000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 感染性ショック <p>成人にはメチルプレドニゾロンとして1回 1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000mg を追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>

		<p>・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制</p> <p>通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日40～1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>・受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善</p> <p>受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾロンとして30mg/kgを15分間かけて点滴静注し、その後45分間休薬し、5.4mg/kg/時間を23時間点滴静注する。</p> <p>米国PDRより</p> <p><u>When high dose therapy is desired, the recommended dose of Solu-medrol, sterile powder is 30mg/kg administered intravenously over at least 30 minutes.</u></p> <p><u>Dosages may be reduced for infants and children but should be governed more by the severity of the condition and response of the patient than by age or size. It should not be less than 0.5mg/kg every 24 hours</u></p> <p style="text-align: right;">下線部：今回要請の用法・用量</p>
	<p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）</p>	<p>なし</p>
<p>備考</p>	<p>メチルプレドニゾロンパルス療法については、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文、国際機関で評価された総説、国際的に標準とされる教科書、国際的な診療ガイドライン、国内の教科書、国内のガイドラインが存在している。</p> <p>症例数が少ないこと、効果を見るのに5年以上かかること、すでに海外では古くは1959年より認可されていることから、高いエビデンスを提示した論文は少ない。しかしながら、Mendozaらがメチルプレドニゾロンパルス療法を23例に実施した結果、平均4年の観察で1例が腎不全になったのみで、過去の報告と比較し最も腎不全を減少させたと1990年に報告された。その後、多数の論文、国際機関で評価された総説、教科書、診療ガイドラインに取り上げられている。</p>	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 医療上の必要性（総論）

ステロイド^{注1)}は強力な抗炎症作用や免疫抑制作用を有することから、きわめて広範な疾患

注1) 治療薬としてのステロイドとしては性ホルモン製剤も含まれるが、ここではグルココルチコイド製剤を示

に使用されている。また、その投与量は疾患の重症度や臓器障害の範囲により異なっており、1日20mg以下（プレドニゾロンとして）の少量投与から大量投与まで幅広い。特に、ステロイド療法以外に特異的な治療法がなく、重要臓器の障害を呈する場合^{註1)}、ステロイドの大量投与が用いられている。

ステロイドを大量投与する方法としてパルス療法があるが、この方法は短期間に大量のステロイド剤を投与する方法で、これにより最大の抗炎症効果を得ることで、危険な状態からの緊急脱出をはかるというものである。今日では全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性筋炎、間質性肺炎、急性呼吸窮迫症候群（Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS）、骨髄抑制・骨髄線維症、ネフローゼ症候群などの腎疾患の治療に実施されている¹⁾。

ネフローゼ症候群は腎及び腎外症状に特徴付けられる臨床症候群で、特に蛋白尿（3.0～3.5g/日以上）、低アルブミン血症、浮腫、高脂血症、脂肪尿と凝固亢進状態を特徴とし、糸球体原発性である一次性ネフローゼ症候群と、糖尿病や高血圧などの全身性疾患に伴う糸球体疾患による二次性ネフローゼ症候群に大別される。二次性ネフローゼ症候群の場合、基礎疾患に対する治療が優先される。一次性ネフローゼ症候群の場合、小児、成人を問わず、薬物治療の第一選択薬は、副腎皮質ステロイドである。原疾患や病態に応じて、経ロステロイドあるいはパルス療法が選択される。また、重症のネフローゼが続く場合や経ロステロイドで効果がない場合には、腎不全に進行する危険性が高いことが知られている。

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムはメチルプレドニゾロンをコハク酸エステル化して水溶性としたものであり、本邦においては、ソル・メドロール静注用40mg等、様々な用量の注射剤（以下、「本剤」という。）が開発されている。メチルプレドニゾロンはコルチゾンやプレドニゾロンに比べ、ミネラルコルチコイド作用が少ないことから、本剤は上述のパルス療法実施時に主に選択されている。本剤のネフローゼ症候群におけるパルス療法は、米国で既に承認されており、国内外の教科書や国内の診療ガイドラインにおいても記載がある。本邦においても本剤はネフローゼ症候群の治療に用いられており、症例報告がなされているが、これまで、本剤はネフローゼ症候群の効能・効果を有しておらず、適応外として使用されてきた。

(2) 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に係る開発予定企業の見解

開発予定企業は、医療上の必要性に関する基準について、下記の根拠により、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」、②医療上の有用性については、「イ：欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」と考えるとしている。

1) 適応疾病の重篤性について

ネフローゼ症候群では、糸球体基底膜障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮

す。
注1) 膠原病・膠原病類縁疾患（悪性関節リウマチや多発性筋炎など）、悪性血液疾患（急性白血病、悪性リンパ腫など）、自己免疫疾患（重症筋無力症、多発性硬化症など）が含まれる。

腫が起こる。欧米では、1年間に小児10万人に2人がネフローゼ症候群を発症し、わが国では、1年間に約1,300人が新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、これによると1年間に小児10万人のうち5人が発症するとされている。重症のネフローゼが続く場合で、また経口ステロイドで効果がない場合には、腎不全に進行する危険性が高いことが知られている。経口ステロイドで効果がないネフローゼ症候群（以下、「ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群」という。）の小児患者は、発症後10年で30～40%が末期腎不全に至る。組織学的には微少糸球体変化、巣状分節性糸球体硬化症、びまん性メサンギウム増殖に分類される。なかでも最終腎生検所見が巣状分節性糸球体硬化症の場合は、明らかに長期予後が不良である。透析移行に至る小児腎不全の原因としては、先天奇形（低形成腎や異形成腎）が最も多く、次いで多いのは後天性腎疾患に分類される巣状分節性糸球体硬化症であり、小児腎不全の原因の約20%を占めるとされている。現在、腎不全に対して透析や移植療法があるが、透析は著しく患者のQOLを下げ、家族の負担を増やすだけでなく、重篤な合併症、例えば感染症や心血管系合併症による死亡例も見られ、また腎移植については、ドナーの数が十分でないことや、巣状分節性糸球体硬化症の場合は移植後の再発率が高いことなどが問題となっており、腎不全移行の時期を少しでも遅らせることが、小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の管理においては不可欠である。

成人における、一次性ネフローゼ症候群の原疾患は、微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎があり、膜性腎症が成人のネフローゼ症候群の原因の30%を占めている²⁾。微小変化型の腎予後は一般的に良好であり、腎不全に移行することはまれであるが、その他の原疾患によるネフローゼ症候群は、難治性を呈し、腎機能予後も不良な場合が多い。

小児、成人にかかわらず、ネフローゼ症候群において腎機能が重度に損なわれた場合、腎透析に移行するため、日常生活に著しい影響を及ぼす。また腎透析に至った場合、移植以外に腎機能を再生する手段がない。したがって、本疾患は「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」に該当すると考える。

2) 医療上の有用性について

現在までに、Imbasciatiらにより、ネフローゼ症候群に対する本剤のパルス療法に関する無作為化比較試験の結果が報告されている³⁾。微小変化型ネフローゼ症候群（成人及び小児）を対象に、ステロイドパルス療法と経口ステロイド療法の2群に分けて比較検討され、成人・小児とも、効果の発現率や再発率及び一年当たりの再発の回数では有意な差は認められなかったが、小児ではパルス療法群で早期に効果の発現が認められた。パルス療法群は経口ステロイド療法群に比べて、早期に再発する傾向があったが、有意な差ではなかった。副作用はパルス療法群で有意に少なかったため、ステロイド剤の長期投与に伴う副作用の危険性を軽減できる可能性が指摘された（詳細は、5. 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、薬物動態試験等の公表論文の記載を参照のこと）。

小児ネフローゼ症候群に対する本剤のパルス療法に関する無作為化試験の報告は上述の1報だけだが、欧米及び我が国の報告でも高い寛解率を示したものは多く、複数の観察試験に

よればその完全寛解率は32～82%と報告され、現在多数の施設で広く施行されている^{4), 10)~18)}。このように欧米においてネフローゼ症候群に対するメチルプレドニゾロン大量療法（パルス療法）（免疫抑制剤と併用する場合を含む）は、標準療法に位置づけられている。我が国における適応外使用の中で、今回要望された用法・用量で使用されている患者も多く存在し、論文として有効性・安全性が報告され、かつ日本小児腎臓病学会が策定した「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版」⁴⁾がとりまとめられている。

成人ネフローゼ症候群に対する試験報告として、無作為化比較試験の報告は、海外においては、Imbasciatiらによる報告の他、Ponticelliらによる特発性膜性腎症患者を対象にした臨床試験の結果と、その長期経過観察結果が報告されている^{19)~21)}。一方、国内における無作為化比較試験の報告はないものの、過去に国内外において、パルス療法に関する治療が試みられ、良好な反応が得られることが報告されている^{5), 6), 7), 8)}。

以上のことから、本要望の「医療上の有用性」は、「イ：欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」に該当すると考える。

(3) 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に係るWGの見解

要望内容及び開発予定企業の見解を踏まえて、WGにおいて検討を行った結果、「医療上の必要性に係る基準」について、開発予定企業の見解と同じく、本要望は下記のとおり該当すると考えられた。

- ・適応疾病の重篤性についての該当性：
 - 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
- ・医療上の有用性についての該当性：
 - 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

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (SOLU-MEDROL、Pharmacia & Upjohn Company 添付文書の記載より) ⁹⁾	
効能・効果	<p>本剤は、経口投与が不可能で、本剤の含量、剤形、及び投与経路が症状の治療法として適切な場合に、静注又は筋肉内注射により以下の疾患に適応される。</p> <p>1. 内分泌疾患</p> <p>原発性又は続発性副腎皮質不全（ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。必要に応じて、合成類似化合物を電解質コルチコイドと共に用いることができる。幼児に対しては、電解質コルチコイドの補給が特に重要である）</p> <p>急性副腎皮質不全（ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。特に合成類似化合物を適用する場合は、電解質コルチコイドの補給が必要な場合がある）</p> <p>既知の副腎機能障害又は副腎皮質予備力に疑いがある患者における術前及び重傷又は重病時</p>

	<p>副腎皮質不全が認められる又は疑われる場合の通常治療に対する無反応性ショック</p> <p>先天性副腎過形成</p> <p>非化膿性甲状腺炎</p> <p>癌に伴う高カルシウム血症</p> <p>2. リウマチ障害</p> <p>以下の疾患における短期間投与の補助療法（患者の急性発作又は増悪緩和のため）：</p> <p>外傷後の変形性関節炎</p> <p>変形性関節炎における滑膜炎</p> <p>関節リウマチ（若年性を含む）</p> <p>関節リウマチ（低用量維持療法が必要な場合がある）</p> <p>急性及び亜急性滑液包炎</p> <p>上顎炎</p> <p>急性非特異的腱鞘炎</p> <p>急性痛風関節炎</p> <p>乾癬性関節炎</p> <p>強直性脊椎炎</p> <p>3. 膠原病</p> <p>以下の疾患における増悪期間中又は維持療法中：</p> <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>全身性皮膚筋炎（多発性筋炎）</p> <p>急性リウマチ性心臓炎</p> <p>4. 皮膚疾患</p> <p>天疱瘡</p> <p>重症多形紅斑（ステイブンス・ジョンソン症候群）</p> <p>剥離性皮膚炎</p> <p>疱疹状皮膚炎</p> <p>重症脂漏性皮膚炎</p> <p>重症乾癬</p> <p>菌状息肉症</p> <p>5. アレルギー状態</p> <p>以下の疾患の適切な通常療法に対して難治性を示す重度又は身体機能を損なうアレルギー症状の管理：</p> <p>気管支喘息</p> <p>接触性皮膚炎</p> <p>アトピー性皮膚炎</p> <p>血清病</p> <p>季節性又は通年性アレルギー性鼻炎</p> <p>薬物過敏症反応</p> <p>輸血時の蕁麻疹様反応</p> <p>急性非感染性喉頭浮腫（エピネフリンを第一選択薬とする）</p> <p>6. 眼疾患</p> <p>眼に関する重度急性及び慢性のアレルギー及び炎症性疾患：</p> <p>眼帯状疱疹</p> <p>虹彩炎、虹彩毛様体炎</p> <p>脈絡網膜炎</p> <p>びまん性後部ブドウ膜炎及び脈絡膜炎</p> <p>視神経炎</p>
--	---

	<p>交感性眼炎 前眼部炎症 アレルギー性結膜炎 アレルギー性角膜辺縁潰瘍 角膜炎</p> <p>7. 消化器疾患 以下疾患の重篤時における緩和： 潰瘍性大腸炎（全身療法） 限局性腸炎（全身療法）</p> <p>8. 呼吸器疾患 症候性サルコイドーシス ベリリウム症 適切な抗結核化学療法を併用した場合の劇症又は播種性肺結核 他の方法では管理できないレフラー症候群 嚥下性肺臓炎</p> <p>9. 血液学的障害 後天性（自己免疫性）溶血性貧血 成人における特発性血小板減少性紫斑病（静注のみ、筋肉内注射は禁忌） 成人における続発性血小板減少症 赤芽球減少症（赤血球貧血） 先天性（赤血球）再生不良性貧血</p> <p>10. 腫瘍性疾患 以下疾患の一時的管理： 成人における白血病及びリンパ腫 小児における急性白血病</p> <p><u>11. 浮腫性疾患</u> <u>特発性又はエリテマトーデスによる尿毒症を伴わないネフローゼ症候群に</u> <u>おける利尿作用と蛋白尿の緩和</u></p> <p style="text-align: right;">(1970年12月承認)</p> <p>12. 神経系 多発性硬化症の急性増悪</p> <p>13. その他 適切な抗結核化学療法を併用した場合のくも膜下ブロック又は切迫ブロックを伴う結核性髄膜炎 神経学的又は心筋障害を伴う旋毛虫症</p>
用法・用量	<p><u>高用量の治療が必要な場合の推奨用量は、本剤 30mg/kg を最低 30 分かけて</u> <u>静脈注射する。本用量を 48 時間中 4～6 時間毎に反復投与する。</u></p> <p>一般に、高用量コルチコステロイド療法は患者の状態が安定するまでの間に限って継続できる。通常 48～72 時間を超えない。</p> <p>短期間の高用量コルチコイド療法における副作用はまれであるが、消化性潰瘍がおこる可能性がある。予防的制酸薬療法が適応となる場合がある。</p> <p>その他の指示として、初回投与量は対象とする臨床的障害に応じて、メチルプレドニゾロンとして 10～40mg とする。重度、急性期の短期間の治療では、より高用量の投与が必要となる場合がある。通常、初回投与は数分かけて静脈内投与する。以後の用量は患者の反応と臨床状態に応じた間隔で静脈内又は筋肉内注射する。コルチコイド療法は通常療法の補助療法であり代替治療ではない。</p> <p>乳児及び小児では投与量を減量させるが、年齢又は体格よりも、むしろ症状</p>

	<p>の重症度及び患者の反応によるものとする。投与量は、24時間ごと0.5mg/kg未満にならないようにする。</p> <p>数日以上投与を行う場合は、投与量を減少させるか漸減させて中止する。慢性疾患の自然寛解期では、本剤による治療を中止すること。長期投与中は尿検査、食後2時間後血糖、血圧測定、体重などの基本的な臨床検査及び胸部X線を定期的実施する。潰瘍歴又は重度の消化不良を伴う患者については、上部消化器X線撮影を行うことが望ましい。</p> <p>本剤は静脈内又は筋肉内注射又は点滴静注によって投与され、初期救急治療においては静脈内投与が望ましい。静脈内（又は筋肉内注射）投与する場合、指示通りに溶液を調整すること。数分かけて目標用量を静脈内投与すること。必要に応じて、注射用水又は他の適切な希釈剤（以下を参照）をAct-O-Vial瓶に加えて希釈し、指示量を投与する。</p> <p>点滴静注用に溶液を調整する場合は、まず指示通りに注射用の溶液を調整する。次に本溶液に規定量の5%ブドウ糖液、生理食塩液、又は5%ブドウ糖生理食塩液を加えること。</p> <p>○多発性硬化症</p> <p>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、1日200mgを1週間投与後、1ヵ月80mg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4mgはプレドニゾン5mgに相当する）。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>Solu-Medrol 40mg: 1959年4月</p> <p>Solu-Medrol 125mg: 1965年4月</p> <p>Solu-Medrol 500mg: 1970年12月</p> <p>Solu-Medrol 1g: 1970年12月</p> <p>Solu-Medrol 2g: 1985年2月</p> <p>（いずれも本剤の承認年月である。）</p>
備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	本剤は英国で承認されているが、ネフローゼ症候群に対する適応は承認されていない。
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	本剤は独国で承認されていない（マーケット上の理由によりファイザー株式

	会社は本剤の承認を取り下げた)。
4) 仏国	
効能・効果	全身疾患の合併を問わず、通常の治療法が無効な特定の糸球体障害発作の治療（抜粋）
用法・用量	<p>プレドニゾン 5 mg と同等の抗炎症作用(同力価)：メチルプレドニゾロン 4 mg。</p> <p>本剤は、ネブライザーによる吸入投与には適していない。</p> <p>バイアル中粉末は注射用水で再溶解しなければならない(Solu-Médrol 500 mg)。</p> <p>本剤は、高用量副腎皮質ホルモン療法が必要な場合に用いる。</p> <p>用量は適応によって異なる：</p> <ul style="list-style-type: none"> - リウマチ性多発性関節炎の急性症状、特定の全身性疾患の腎外症状、特定の壊死性血管炎、特定の糸球体障害発作の治療：1日 500 mg～1 g。 - 臓器移植、移植片拒絶反応：10～15 mg/kg/日 - 移植片対宿主反応:48時間の期間に6時間ごとに10～20 mg/kg/日、ただし500 mg/m²まで。 <p>投与は静脈内に行う：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 直接低速注射、最低注射時間：20～30分(副作用の項参照) - 点滴静脈内注射、等張塩化ナトリウム注射液またはブドウ糖溶液に溶かす。 <p>この高用量副腎皮質ホルモン療法は一般に3～5日間に限定して行う。</p>
承認年月(または仏国における開発の有無)	<p>Solu-Medrol 500mg：1991年9月</p> <p>Solu-Medrol 1g：1991年9月</p> <p>(いずれも本剤の承認年月である。)</p>
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

これまでに要望内容について開発予定企業で実施した海外臨床試験の成績はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

1) 小児ネフローゼ症候群に係る臨床試験等に関する主な公表論文の概要

MEDLINE (PubMed) を用いて検索 (MeSH: Medical Subject Headings; methylprednisolone nephrotic syndrome pediatric) を行い、42 件の論文検索結果を得た (平成 22 年 4 月 30 日時点)。その中から総説、レビュー及び症例報告を除き、まとまった症例数で試験又は報告がなされ

ているメチルプレドニゾロンの小児ネフローゼ症候群に対する有効性及び安全性に関する重要な論文（海外症例文献 6 報、国内症例文献 3 報）を以下に示す。なお、この検索結果中には、小児ネフローゼ症候群に対して実施されたメチルプレドニゾロンに係る無作為化比較試験の報告は得られなかったが、別途、Imbasciati らによる成人及び小児の微小変化型ネフローゼ症候群を対象とした無作為化比較試験³⁾が実施されており、その概要は 15 ページに記載した。

【海外報告】

Sozeri B, Mir S, Mutlubas F, et al. The long-term results of pediatric patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010; 21(1): 87-92.¹⁰⁾

1992～2006 年までに巣状分節性糸球体硬化症と診断・治療され、ネフローゼ症候群を呈した小児 34 例（平均年齢：6.3±4.3 歳）にステロイド療法（必要に応じてメチルプレドニゾロン（MP）を併用、また 23 例はシクロフォスファミドの追加投与を受けた）を実施し、後ろ向きに解析を行った。

治療プロトコルでは、最初の 4 週間はプレドニゾン 2mg/kg/日（最大 60mg/日）を毎朝 1 回、経口投与し、続く 4 週間は同投与量の隔日投与を行った。8 週目から各週につき 25%の減量を開始し、12 週目までにプレドニゾンの投与を中止した。最初のプレドニゾン投与に反応しなかった患者に対しては MP 30mg/kg を 6 日間静脈内投与した。プレドニゾン及び MP に反応しなかった患者に対し、シクロフォスファミド 2mg/kg を 12 週間投与した。

平均 8.6±3.3 年間 [5 年以上の追跡例 29 例（85.2%）、10 年以上の追跡例 18 例（52.9%）を含む] 追跡した結果、59%（20/34 例）が完全寛解又は部分寛解を示した。20.5%（7/34 例）は腎症が進展し、慢性腎疾患に移行した。34 例中 29 例は初期ステロイド投与に良好な反応を示さなかったため、MP の投与を行った。このうち 6 例は寛解したが、23 例はシクロフォスファミドの追加投与を必要とした。

Kirpekar R, Yorgin PD, Tune BM, et al. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. Am J Kidney Dis 2002; 39(6):1143-52.¹¹⁾

1976～1994 年にスタンフォード大学で MP によるステロイドパルス療法（30mg/kg、最大 1 回 1g、計 6 回、隔日静脈内投与）が施行された小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 42 例（男児 30 例、女児 12 例、平均年齢 7.4±4.7 歳）を対象に後ろ向きに解析を行った。42 例の内訳は、微小変化型（Group I）が 10 例、メサンギウム増殖型（Group II）が 7 例、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）（Group III）が 10 例、FSGS にメサンギウム増殖を合併したもの（Group IV）が 15 例であった。平均 82.0±57.8 ヶ月時点の MP による寛解率（アルキル化剤の併用有無を問わず）は、Group I で 90%（9/10 例）、Group II が 71%（5/7 例）、Group III が 60%（6/10 例）、Group IV が 46%（7/15 例）であった。

Yorgin PD, Karasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant

nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 245-50¹²⁾

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 11 例に MP 30mg/kg を平均 24.8±10.5 回投与した結果を後ろ向きに解析した。寛解までは平均 23.4±29.9 日で、11 例中 9 例が完全寛解を得た。腎機能が低下した症例はなく、重大な有害事象もなかった。維持療法にはシクロフォスファミド、シクロスポリンを使用した。

Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 397-400.¹³⁾

10 例 (2~14 歳) の巣状分節性糸球体硬化症を伴ったステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に MP 30 mg/kg を計 12 回 (1 及び 2 週目は週 3 回、3~8 週目は週 1 回)、プレドニゾン及びシクロスポリン A を使用した結果、8 例が完全寛解し、1 例が腎不全となった (観察期間は約 2 年間)。

Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, et al. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-7.¹⁴⁾

巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) によるネフローゼ症候群患者のうち、ステロイド抵抗性例を対象に、MP 及びアルキル化剤による治療について後ろ向きに検討を行った。

平均 7.6 歳 (1~16 歳) の 23 例の患児を対象に、MP を 1 及び 2 週目は 30mg/kg/日を隔日で各 3 回、3~10 週目は 30mg/kg を週 1 回、11~18 週目は 30mg/kg を隔週 1 回、19~52 週目は 30mg/kg を月 1 回、53~78 週目は 30mg/kg を隔月 1 回投与し、再燃した場合はアルキル化剤を投与した。なお、3 週目以降はプレドニゾン 2mg/kg を隔日投与した。

平均 46 ヶ月の観察期間において 23 例中 1 例が腎不全になったのみで、過去の報告と比較し最も腎不全への進行を減少させた。

上記の報告は、いずれも小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に関する報告であるが、ステロイド抵抗性以外の症例も含む下記の報告もなされている。

Bahat E, Akkaya BK, Akman S, et al. Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis. *J Nephrol* 2007; 20: 234-45.¹⁵⁾

1982~2001 年に Akdeniz 大学 (トルコ) で治療・観察された小児の特発性膜性増殖性糸球体腎炎患者 19 例 (平均年齢: 9.75 歳、範囲: 3.7~14 歳) を対象に、経口ステロイド治療とステロイドパルス療法の長期予後 (末期腎不全) を比較した。

経口ステロイド治療は、最初の 4 週間はプレドニゾン 2mg/kg/日 (1 日最大 80mg) を経口投与した。ステロイドパルス療法は、MP 1,000mg/m² (最大 1,000mg) を隔日で計 6 回静脈内投与し、その後プレドニゾン 60mg/m² (最大 80mg) を隔日経口投与した。

ステロイドパルス治療を受けた 11 例中 10 例が、また経口ステロイド療法を受けた 8 例中 7 例がネフローゼ症候群を呈していた。平均 68.21 ヶ月 (4~124 ヶ月) 後、ステロイドパルス

療法を受けた 11 例中 1 例が、また経口ステロイド療法を受けた 8 例中 4 例で末期腎不全への進展が確認された。ステロイドパルス療法を受けた 11 例中 6 例は経口ステロイド療法抵抗例であり、ステロイドパルス療法を受けた結果、腎機能の悪化を認めず経過は良好であった。

【国内報告】

Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2177-85.¹⁶⁾

小児難治性腎疾患治療研究会が主体となって 2001 年に開始された多施設前向き研究で、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の小児患者に対する経口シクロスポリン及びステロイド併用療法の有効性及び安全性を検討した。

治療期間は 12 ヶ月とし、その後 12 ヶ月は観察期間とした。1 次評価項目は、12 ヶ月時の寛解率（完全寛解+不完全寛解）とした。シクロスポリンは最初の 3 ヶ月はトラフ血中濃度が 120~150ng/mL を維持するよう投与し、4~12 ヶ月はトラフ血中濃度が 80~100ng/mL を維持するよう投与した。プレドニゾロンは最初の 4 週間は 1mg/kg/日（1 日 3 回）を投与し、2~12 ヶ月は 1mg/kg/日（1 日 1 回）を隔日投与した。さらに巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）患者には、MP 30mg/kg/日（最大 1g）を 1、2、5、9 及び 13 週目に各 3 日間静脈内投与した。なお、微小変化型（MC）又はびまん性メサンギウム増殖（DMP）患者のうち、4 ヶ月目までに寛解が得られなかった患者に対しては、FSGS と同様なレジメン（シクロスポリン、プレドニゾロン及び MP パルス療法）を行った。

35 例が登録され、組み入れ時の年齢の中央値は 2.7 歳（範囲：1.4~15.0 歳）であり、57.1%（20/35 例）が 3 歳未満であった。ネフローゼ症候群の内訳は、MC/DMP が 28 例、FSGS が 7 例であった。12 ヶ月時の寛解率は、MC 又は DMP 群 82.1%（23/28 例）、FSGS 群 85.7%（6/7 例）であった。シクロスポリンによる腎毒性は 3.8%（1/26 例）に見られたが軽度のものであった。また、24 ヶ月の時点で MC 又は DMP 群の 1 例が末期腎不全となった。

以上から、MC 又は DMP を呈するステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の小児患者に対するシクロスポリン+プレドニゾロン、FSGS の小児患者に対するシクロスポリン+プレドニゾロン+MP パルス療法による治療は、高い寛解率を示した。

Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1232-6.¹⁷⁾

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者のうちシクロスポリン A、シクロフォスファミドに反応しなかった症例に MP 30mg/kg を 14 回（2 年間）投与する前向き研究を実施した。症例数は 10 例で、平均年齢は 4.4 歳（範囲：1.8~13.4 歳）であった。その結果、1 例が腹膜炎のため治療を中止したが、9 例が治療を完了した。4 例が寛解し、3 例に軽度蛋白尿が継続し、2 例には効果が認められなかった。

また、上記に加え、ステロイド抵抗性の有無は確認されていないが、発症後 1~35 ヶ月の小児患者に対し、MP パルス療法を実施した以下の報告がある。

長谷川 理、中原 千恵子、青才 文江、他. RPGN に対するメチルプレドニゾロン大量療法の検討. 基礎と臨床 1980; 14 (1) : 82-8.¹⁸⁾

3～14 歳までの急性進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) 7 例に MP 30mg/kg/回を 1 時間かけて点滴静注し、これを 3 日間連続で施行した。本療法はその施行中に一過性に腎機能障害を示し、施行後数日でその障害は改善され、以後は腎機能の著しい改善が得ることができた。また、長期間にわたり腎機能の改善が保たれており、臨床症状と併行して、腎組織学的にも著しい改善が認められた。しかしながら発症後、本療法までの期間が 6 ヶ月以上の場合には、その治療効果は一過性であり、また病勢によっては本療法をくり返し施行することが必要と思われた。次に本療法施行中はナトリウム貯留の傾向がみられ、尿中カリウム排泄量も減少する傾向がみられたが、カリウム交換樹脂、フロセミドなどの薬剤併用の際には、逆に低カリウム血症を示した症例もあり、腎不全状態における本療法の施行は、厳重な管理のもとで行うことが必要と考えられた。

(参考)

現在、我が国においては、厚生労働省小児疾患臨床研究事業の「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備」班で、小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン+プレドニゾロン併用療法と本剤+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法の多施設共同非盲検無作為化比較試験 (主任研究者 和歌山県立医科大学医学部小児科 吉川 徳茂) を実施中である (患者登録を 2014 年に終了予定)。

2) 成人のネフローゼ症候群に係る臨床試験に関する公表論文の概要

MEDLINE (PubMed) を用いて検索 (MeSH: Medical Subject Headings; Adult, Methylprednisolone, Pulse therapy, Nephrotic syndrome) を行い、64 件の論文検索結果を得た (2010 年 8 月 10 日時点) が、ネフローゼ症候群に対する比較試験に関するものはなく、多くは症例報告に関連するものであった。

なお、海外では、Ponticelli らにより特発性膜性腎症患者を対象に臨床試験が実施され、以下に示す長期経過観察結果が報告されている。

Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989; 320(1): 8-13.¹⁹⁾

特発性膜性腎症患者を対象に MP と chlorambucil により治療したときの長期の有効性を検討するために臨床試験を実施し、平均 31 ヶ月後の経過は良好であった。今回、さらに経過観察した結果を報告する。

蛋白尿 ($\geq 3.5\text{g}/\text{日}$) 及び腎生検により膜性腎症と診断された 81 例を無作為に補助療法のみあるいはコルチコステロイド又は chlorambucil ($0.2\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) を隔月で投与する群に割り付けた。メチルプレドニゾロンは始めにパルス療法 ($1\text{g}/\text{日}$ 、静脈内投与) を 3 回実施し、その後

27 日間の経口投与を行った。

患者を 2～11 年（中央値：5 年）間、経過観察した。コントロール群の 2 例及び治療群の 1 例が死亡した。今回の最終来院時点で、コントロール群の 39 例中 9 例（23%）及び治療群の 42 例中 28 例（67%）はネフローゼ症候群を有していなかった。5 年の経過観察時点においてネフローゼ症候群の寛解率に差が認められた（治療群 22/30 例 vs. コントロール群 10/25 例; $p=0.026$ ）。ベースライン値と比較すると、血漿中クレアチニン濃度の逆数の平均値は、対照群では有意な減少が認められた（33%; $p=0.0002$ ）のに対し、治療群では認められなかった（6%; 有意差なし）。血漿中クレアチニン濃度が 50%以上増加した患者は、コントロール群 19 例（49%）、治療群 4 例（10%）であった。

メチルプレドニゾンと chlorambucil による 6 ヶ月間の治療は、ネフローゼ症候群の寛解を維持させ、特発性膜性腎症患者の腎機能を保護することが可能であると結論付けた。

Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1992; 327(9): 599-603.²⁰⁾

MP と chlorambucil の併用治療が、特発性膜性腎症患者の腎機能を保護し、ネフローゼ症候群の寛解率を向上させると考えられている。今回、MP 単独でも同様の結果が得られるか否かを検討するため、特発性膜性腎症によるネフローゼ症候群患者 92 例を対象に MP 及び chlorambucil 併用と MP 単独の効果を比較した。MP と chlorambucil を合計 6 ヶ月間にわたって 1 ヶ月毎に交替で投与する群（グループ 1）又は同じ累積投与量の MP 単独を 6 ヶ月間にわたって投与する群（グループ 2）に、患者を無作為に割り付けた。グループ 1 の患者 45 例中 4 例（9%）及びグループ 2 の患者 47 例中 1 例（2%）が、副作用のため投与を中止した。1、2 及び 3 年後においてネフローゼ症候群に罹患していない患者の割合は、グループ 2 よりグループ 1 の方が有意に高かった（グループ 1 ではそれぞれ 58、54 及び 66%、グループ 2 では 26、32 及び 40%）（ $p=0.002, 0.029, 0.011$ ）。4 年後では、差は有意ではなかった [ネフローゼ症候群に罹患していない患者の割合；グループ 1 62%、グループ 2 42%（ $p=0.102$ ）]。グループ 1 の患者は、グループ 2 の患者より寛解期間が長かった（ $p=0.008$ ）。以上のことから、特発性膜性腎症によるネフローゼ症候群の患者において、MP と chlorambucil の 6 ヶ月間投与は、MP 単独投与よりネフローゼ症候群を速やかに寛解させるが、その差は時間経過とともに失われると結論付けた。

Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600-4.²¹⁾

膜性腎症に対する MP と chlorambucil の併用療法を検討する無作為化試験の 10 年間の経過観察について報告する。特発性膜性腎症の自然経過は多岐にわたり、緩やかに腎機能が悪化する場合、あるいは正常な腎機能を維持する場合もある。この疾患を治療すべきか否かは治療の長期的効果についてのコントロール試験データがないため議論となってきた。今回、81 例の特発性膜性腎症及びネフローゼ症候群患者に対するコントロール試験における 10 年目

の治療結果を報告する。本試験では患者を対症療法群（39例）又はMPとchlorambucilにより6ヵ月間治療を行う群（42例）に無作為に割り付けた。末期腎障害を発症することなく10年目に生存する確率はコントロール群の60%に対しMPとchlorambucilの併用群では92%であった（ $p=0.0038$ ）。10年目までの血漿中クレアチニン値の逆数の傾きはコントロール群と比較してMPとchlorambucilの併用群で良好であった（ $p=0.035$ ）。ネフローゼ症候群の寛解又は部分寛解率は治療群でコントロール群と比較して有意に高かった（ $p=0.000$ ）。ネフローゼ症候群に罹患していない期間は治療群で有意に長かった（ $p=0.0001$ ）。4例が可逆的な副作用のため治療を中止した。長期経過観察において治療群の1例が糖尿病に罹患し、さらに1例が肥満となった。以上のことから、6ヵ月間のMPとchlorambucilの治療は長期的にも蛋白尿の寛解率を増加させ、腎機能の悪化を防ぐことが示された。この治療法は、膜性腎症のネフローゼ患者の約1/3が10年以内に腎透析又は死亡するのを防ぐことを示唆している。

また、上記に示したPonticelliらの報告等において引用され、参考とされている無作為化比較試験がImbasciatiらにより実施されており以下に要約を示す。

Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. Br Med J 1985; 29: 1305-8.³⁾

微小変化型ネフローゼ症候群を有する被験者89例（小児67例および成人22例）に対し、MPによるパルス療法（20mg/kg/日、3日間）を3回施行後、低用量のプレドニゾンを6ヵ月間経口投与（小児：20mg/m²、成人：0.5mg/kgを1日1回、4週間、同様に10および20mg/m²、0.5および0.25mg/kgを1日おき、4週間、さらに同様に20mg/m²、0.5mg/kgを隔日、4ヵ月）するMP群、及び4週間の高用量プレドニゾ経口投与後、低用量プレドニゾンを5ヵ月間経口投与（小児：60mg/m²、成人：1mg/kgを1日1回、4週間、同様に40mg/m²、1mg/kgを隔日、4週間、さらに同様に20mg/m²、0.5mg/kgを隔日、4ヵ月）する群を対照群として、多施設共同、無作為化、前向き試験を実施した。MP群の5例および対照群の1例は、治療初期に効果が認められなかった。治療効果発現までの時間は、MPの投与を受けた小児の方が短かった。両群の再発例数あるいは各被験者の年間再発回数に、統計的に有意な差は認められなかった。MP群では対照群の被験者と比較してより短期間で再発する傾向がみられたが有意な差ではなかった。治療と関連した副作用は、MP群の方が対照群より有意に少なかった。

以上の結果から、短期MPパルス療法後、低用量のプレドニゾ経口投与による治療は、高用量のステロイド経口投与と比較して、効果はわずかに劣るが、微小変化型ネフローゼ症候群の治療におけるリスクを軽減し、安全性を高めることが示唆された。

（参考）

本邦にて実施された、MPの新しい水溶性注射液（スレプタン酸メチルプレドニゾロン（国内未承認））を用い臨床至適投与量〔MP換算 200mg/日（L群）、400mg/日（M群）及び800mg/日（H群）〕を検討した多施設による無作為割付試験においては、次のような成績が報告されている。総治験症例数159例のうち、有効性解析対象例L群42例、M群44例、H群48例

において、総合効果における有効率は、L 群 73.9%、M 群 77.8%、H 群 71.9%と 3 群間に有意差を認めなかった。安全性解析対象例 L 群 48 例、M 群 52 例、H 群 58 例において、概括安全度は 3 群間に有意差を認めなかった²²⁾。

3) その他の国内症例報告に関する主な論文の概要

MEDLINE (PubMed) を用いて検索 (MeSH: nephrotic syndrome children, steroid pulse therapy; nephrotic syndrome adult, steroid pulse therapy) を行い、小児 95 件、成人 88 件の論文検索結果を得た (平成 22 年 9 月 27 日時点)。その中から MP によるパルス療法を施行したネフローゼ症候群に対する国内症例報告に関する論文 (小児 9 報、成人 28 報) を以下に要約した。ただし、以下の症例報告の要約中の投与薬剤に関して「メチルプレドニゾロン」は、「メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム」と判断している。なお、すでに上記に提示した参考文献 16) 及び 17) は含めていない。

【小児ネフローゼ症候群】

NS 分類	文献名 ^{a)}	要約 (症例、用法用量、安全性・有効性の情報)
FSGS	Oto J. Low-density lipoprotein apheresis in a pediatric patient with refractory nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis. <i>J Anesth</i> 2009; 23: 284-7. ²³⁾	NS と診断された 8 歳女児に MPT (800mg/日、3 日間、第 1、2、5、7、9 週) を施行した。さらに CyA を併用し、LDL アフェレシスを施行した結果、尿蛋白の消失、尿蛋白排泄量/尿中クレアチニン比の低下が認められた。第 180 日に退院し、6 ヶ月後も尿蛋白排泄量/尿中クレアチニン比は低く維持されており、NS の再発は認められていない。
FSGS	Imaizumi T. Efficacy of steroid pulse, plasmapheresis, and mizoribine in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. <i>Pediatr Nephrol</i> 2007; 22: 1215-8. ²⁴⁾	ステロイド抵抗性 NS の 4 歳男児に MPT (500mg/日、週 1 回、5 クール) とミゾリビンを投与した。3 ヶ月以上の間、尿蛋白は 1g/日未満となり、肉眼的血尿は認められなくなり退院した。その後、24 ヶ月間、尿蛋白及び顕微鏡的血尿は認められていない。
rapidly progressive glomerulonephritis	Suyama K. Girl with garland-pattern poststreptococcal acute glomerulonephritis presenting with renal failure and nephrotic syndrome. <i>Pediatr Int</i> 2007; 49: 115-7. ²⁵⁾	急性腎不全及び NS を伴う溶連菌感染後急性糸球体腎炎の 6 歳女児に血漿交換療法とともに MPT (1g/日、3 日間) を施行した。その後、経口プレドニゾロン、ジピリダモール、ワルファリンを 6 ヶ月投与した。発症 6 ヶ月で PSL は投与中止となり、顕微鏡的血尿は認められるが尿蛋白は認められていない。
MC	Kawasaki Y. Mizoribine oral pulse therapy for steroid-dependent nephrotic syndrome. <i>Pediatr Nephrol</i> 2005; 20: 96-8. ²⁶⁾	NS と診断された 9 歳女児に経口 PSL (2mg/kg/日) にて治療を開始した。8 日後に尿蛋白は消失したが、21 日目に NS が再発し、MPT が施行され完全寛解となった。その後、ステロイド減量に伴い再発を繰り返し、ステロイド依存性 NS と診断された。10 歳時の腎生検により MC と判定された。その後ミゾリビnPルス療法が施行され、完全寛解となった。
FSGS	Tsugawa K. Effective therapy of a child case of refractory nephrotic syndrome with tacrolimus. <i>Tohoku J Exp</i>	難治性ステロイド抵抗性 NS の 9 歳男児に積極的免疫抑制療法及び MPT (3 回) を施行した。ステロイド抵抗性状態の克服には効果的であったが、その後、蛋白尿の陰性状態の維持のため

	Med 2004; 204: 237-41. ²⁷⁾	にステロイド依存状態となり、PSL の副作用が現出したため、タクロリムスの投与に切り替えた。タクロリムス投与開始 4 ヶ月以内に完全寛解を得、経口ステロイドの減量も可能となった。
NS を合併したループス腎炎	伊部 正明. 小児ループス腎炎における疾患活動性および治療効果の指標としての C3、CH50 の有用性について. リウマチ 1994; 34 (4): 715-24. ²⁸⁾	NS を合併し治療に難渋した 2 例が報告された。12 歳男児 (診断は 7 歳時): 7 回目の再燃を認め、MPT (15mg/kg/日、3 日間を 1 クール) を 3 クール施行し、血清補体価は正常化した。尿蛋白は 1.5 g/日前後持続した。15 歳女児 (診断は 8 歳時): 5 回目の再燃を認め、MPT を 4 クール施行し、低補体血症及び抗 DNA 抗体高値は改善したが、尿蛋白は 3.0~5.0g/日と持続した。
NS	Ueda N. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. Pediatr Nephrol 1988; 2: 29-31. ²⁹⁾	SLE 又は NS にてステロイド剤を投与したが、減量によって再燃、再発を繰り返すため、MPT (1g/日、3 日間を 1 クール) を施行し、その後 AF が出現した小児 2 症例を経験した。SLE では MPT 終了後 8 時間後に AF が出現し、抗不整脈薬 (SLE) により消失した。NS では施行から 13 時間後に AF が出現し、無治療で 12 時間以内に回復した。この AF は MPT と関連するものと思われた。NS の患者の尿蛋白の量は施行前に 8.8g/日だったが施行後には 1g/日未満に低下した。
INS	美濃和 茂. 小児特発性ネフローゼ症候群に対するパルス療法—初発例の遠隔成績—。日腎会誌 1986; 28 (1): 61-6. ³⁰⁾	ステロイド反応性 INS に、初発時に MPT (20mg/kg/日、3 日間) を施行した。経口ステロイドによる後療法は行わなかった。8 例中 6 例が有効であった。無効例の 2 例中 1 例は 3 度目の MPT のあと、経口ステロイド剤投与を開始し、その後の経過は良好であった。
NS を呈した慢性腎炎	香坂 隆夫. 抗凝固—pulse therapy の試み—ネフローゼ症候群を呈した慢性腎炎 12 症例についての検討—。日腎会誌 1980; 22 (8): 1095-111. ³¹⁾	NS を呈した慢性腎炎 12 例 (3~15 歳) に抗凝固剤と MPT の併用療法を行った。MPT は 20-30mg/kg を 3 日、隔日 3 回施行した。6 例に効果が認められた。Pulse therapy の副作用防止の観点から、両者の併用療法は検討の価値がある。

a) 文献の著者名は、First Author のみ記載

AF : atrial fibrillation (心房細動)、CyA : シクロスポリン、FSGS : focal segmental glomerulosclerosis (巣状分節性糸球体硬化症)、INS : idiopathic nephritic syndrome (特発性ネフローゼ症候群)、MC : minimal change (微小変化型ネフローゼ症候群)、MPT : methylprednisolone pulse therapy (メチルプレドニゾロンパルス療法)、NS : nephrotic syndrome (ネフローゼ症候群)、PSL : プレドニゾロン、SLE : systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス)

【成人ネフローゼ症候群】

NS 分類	文献名	要約 (症例、用法用量、安全性・有効性の情報)
膜性腎症	Uramatsu T. Membranous nephropathy complicating nasopharyngeal carcinoma. Internal Medicine 2010; 49: 585-8. ³²⁾	NS と診断された 38 歳女性 1 例に対し、MPT (0.5 g/日、3 日間)、PSL (20-40 mg) 及びミゾリビンにて約 10 カ月治療を行ったが、効果は認められなかった。この期間に上咽頭癌と診断され、また腎生検の結果、膜性腎症と診断された。上咽頭癌切除術を施行した結果、尿蛋白量は急速に減少した。本症例の膜性腎症は悪性腫瘍に起因するまれなものであった。
ステロイド抵抗性 NS を呈した	難波 倫子. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を	ステロイド抵抗性 NS を呈した重症 Henoch-Schönlein 紫斑病の 37 歳女性の NS に対

Henoch-Schönlein 紫斑病	呈しシクロホスファミドパルス療法が著効した成人発症 Henoch-Schönlein 紫斑病の 1 例. 日腎会誌 2010; 52 (1): 66-72. ³³⁾	して MPT (1 g/日、3 日間) を 2 回施行した。ステロイド治療開始後、右ヒラメ静脈外側枝と肺動脈内に血栓が認められた。PSL 50 mg/日以後治療を行ったが、治療開始 4 週間後において尿蛋白の減少は認められず、CyA に切り替えたが副作用として血清クレアチニン値及び血圧の上昇が認められたため、CyA は投与中止となった。その後、シクロホスファミドの経静脈的投与療法を試み、重篤な副作用を認めることなく 1 年後に完全寛解に至った。
膜性腎症	Nagayama Y. Light microscopic features of membranous nephropathy with unusual changes of the podocytes and glomerular basement membrane in a patient with sudden onset of nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2010; 55 (5): 962-6. ³⁴⁾	41 歳女性 1 例に関して、膜性腎症との診断にて MPT (250 mg/日、3 日間) を施行した。その後、経口 PSL 40 mg/日を投与した結果、尿蛋白量は劇的に減少し、尿量も増加した。
ループス腎炎からの NS (慢性ループス腹膜炎を併発)	福家 吉伸. ネフローゼ症候群に慢性ループス腹膜炎を合併し多量の難治性腹水を呈した 1 例. 日腎会誌 2009; 51 (8): 1067-74. ³⁵⁾	36 歳女性 1 例に関して、腹水貯留の原因とされる NS 及び慢性ループス腹膜炎に対し、利尿薬とアルブミン製剤の 5 日間投与後、MPT (1,000mg/日、3 日間) を施行し、経口 PSL 50mg/日より徐々に漸減を行った。治療開始後 220 日目で腹水は著明な減少を認めた。
NS を呈する紫斑病性腎炎	目黒 大志. IgA-λ型 M 蛋白血症を伴いネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の 1 例. 日腎会誌 2009; 51 (2): 145-9. ³⁶⁾	72 歳男性。NS を呈する紫斑病性腎炎と IgA-λ型 M 蛋白血症を伴っており、入院第 14 日目より MPT (500mg/日、3 日間) を施行し、PSL 30mg/日による後療法を行った。尿蛋白は入院時の 6g/日から入院 29 日後には 2g/日まで低下、約 10 カ月後には PSL 12.5mg/日にて NS も寛解している。
SLE/ループス腎炎	Tsubouchi Y. A case of lupus nephritis improved after appropriately adjusting the dosage of mizoribine. Mod Rheumatol 2008; 18: 91-5. ³⁷⁾	29 歳男性 1 例に対し、SLE の診断にて MPT (1 g/日、3 日間) を施行し、その後経口 PSL 60 mg/日を行った。これにより蛋白尿は消失し、退院した。その後、経口 PSL 30 mg/日とした結果、ループス腎炎が再燃した。MPT (1 g/日、3 日間) を施行し、その後経口 PSL 60 mg/日を行い、蛋白尿は消失した。その後、経口 PSL 30 mg/日としたところでミゾリビン 150 mg/日を追加した。その後、経口 PSL を 12.5mg/日としたところ、ループス腎炎が再燃した。ミゾリビンを 200mg/日に増量したところ、PSL を 7.5mg/日まで減量してもループス腎炎の再燃は見られず、副作用も生じていない。
シェーグレン症候群の患者に生じた膜性糸球体腎炎	Iwanaga N. Membranous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjögren's syndrome. Internal Medicine 2007; 46: 191-4. ³⁸⁾	シェーグレン症候群の 62 歳女性。NS となり、腎生検の結果、糸球体硬化症と診断された。MPT (250 mg/日、3 日間、2 回) が施行されたが尿蛋白は 2~3g/日が継続した。3 カ月後、舌部の非ホジキンリンパ腫と診断され、CHOP 療法及び放射線療法によりリンパ腫及び膜性糸球体腎炎は消失し、再発も認められていない。
MC	Matsumoto H. Favorable	MC の 36 例に対して、CyA 単独群 (2~3mg/日)、

	outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. Internal Medicine 2004 Aug; 43(8): 668-73. ³⁹⁾	CyA・MPT 併用群 (MPT: 1g/日、3日間)、PSL 単独群 (40~60mg/日) の3群 (各群12例) に分けて治療し、有用性の比較を行った。CyA 単独群では75% (9/12例) に、CyA・PSL 併用群では100% (12/12例) に、PSL 単独群では92% (11/12例) に効果が認められた。3群間では完全寛解の累積維持率に有意差は認められなかったが、CyA と MPT 併用は、CyA の毒性もほとんどなく、完全寛解への早期導入と寛解の維持の点で有用だった。
NSを合併した膜型ループス腎炎	松本 博. 膜型ループス腎炎に対するシクロスポリンを含む4薬併用療法. 日腎会誌 2003; 45 (7): 689-94. ⁴⁰⁾	腎生検で膜型ループス腎炎と診断され、NSを合併した未治療の女性患者5例 (年齢 37.8±12.9歳) に対し、MPT (1g/日を3日間) を施行し、終了翌日より PSL、CyA、アンジオテンシン11受容体拮抗薬を併用投与した。PSLは30または40mg/日から漸減した。治療後7.3±2.1ヵ月で4例が完全寛解し、1例は不完全寛解I型となった。副作用は重篤なものはなく、1例に軽度の多毛症、1例に歯肉腫脹を認めた。
NSを合併した糸球体腎炎	Kaneko Y. Younger onset myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody- (MPO-ANCA) related glomerulonephritis accompanied with nephrotic syndrome. Clinical Nephrology 2003; 60 (4): 275-8. ⁴¹⁾	NSを合併した、ミエロペルオキシダーゼ特異的抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) による糸球体腎炎の32歳女性に対してMPT (1g/日、3日間) を2回施行した。施行後、MPO-ANCAは消失したもののNSは継続した。腎生検の結果、活動性の壊死性半月体形成性糸球体腎炎が認められた。また、糸球体へのIgM及びフィブリノゲンのわずかな沈着が確認された。パルス療法は再度行ったが、NSはその後も悪化し、1年6ヵ月後には末期腎不全になり、血液透析を開始した。
ワクチン接種にてT cell 活性化増強により誘発されたMC	Kikuchi Y. Minimal change nephrotic syndrome, lymphadenopathy and hyperimmunoglobulinemia after immunization with a pneumococcal vaccine. Clinical Nephrology 2002; 58(1): 68-72. ⁴²⁾	67歳女性1例 (現病歴: 慢性関節リウマチ) に肺炎球菌ワクチンを接種。翌週、顔と胸に発疹が、また頸部リンパ節に腫脹が認められ、IgGが上昇した。入院させ、検査を実施した結果、ワクチン接種にてT cell 活性化増強により誘発されたMCと診断した。入院10日後よりMPT (750mg/日、3日間) を施行し、その後経口PSL 40mg/日を行った。経過は良好で、105日後には経口PSL 20mg/日にて退院した。1年後まで15mg/日の経口PSLを続けたが症状の再発はなかった。
FSGS	長井 チエ子. 巣状糸球体硬化症のCollapsing Variantと考えられたネフローゼ症候群の1例. 日腎会誌 2000; 42 (2): 47-52. ⁴³⁾	82歳男性に対してMCを疑い、MPT (レジメン記載なし) を2回施行したが改善なく、抵抗性が示された。腎生検を行った結果、FSGSのcollapsing variantに合致すると考え、CyAを投与したところ尿中蛋白が減少し、血清総蛋白量、アルブミンについても改善が認められ、1度は寛解と判断し、CyAを中止した。その後、再発したがCyAにて治療し、改善が認められた。
高齢者MC	吉本 敬一. 20年後に再発し、副腎皮質ステロイド、シクロスポリン併用療法が著効した高齢者微小	腎生検によってMCと診断された49歳女性1例に対して、経口PSL 20mg/日に加えてMPT (500mg/日を3日間) とCyA 3mg/kg/日の併用投与を開始し、28日目には完全寛解となった。再

	変化型ネフローゼ症候群の1例. 日腎会誌 2000; 42 (8): 640-3. ⁴⁴⁾	発は認められず、経過は良好であった。
NSを合併した進行性腎不全	Kakizawa T. A typical Wegener's granulomatosis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies, ophthalmologic manifestations, and slowly progressive renal failure without respiratory tract involvement. Internal Medicine 1999 Aug; 38(8): 679-82. ⁴⁵⁾	NSを合併した進行性腎不全により入院してきた68歳女性1例にMPT(1,000mg/日、3日間)とそれに引き続くPSL投与を施行した。シクロフォスファミドとヘパリンの投与も同時に開始した。腎不全の改善という点では成功したが、大量グルココルチコイド療法による免疫抑制の結果、患者はニューモシスティスカリニ感染と真菌性肺炎で死亡した。
NS caused by protein thrombi	Harada Y. Nephrotic syndrome caused by protein thrombi in glomerulocapillary lumen in Waldenström's macroglobulinaemia. British Journal of Haematology, 2000, 110: 880-3. ⁴⁶⁾	Waldenström's macroglobulinaemiaにおいてNSを呈した69歳の日本人男性に対し、入院第14日目よりMPT(用量不明)とDFPPを施行し、蛋白尿は改善し、治療からおおよそ9ヵ月後には病状は寛解した。
MC	高橋 恵子. 胸腺腫摘出後の免疫抑制療法中に微小変化型ネフローゼ症候群を併発した重症筋無力症の1例. 日腎会誌 2000; 42 (5): 394-8. ⁴⁷⁾	重症筋無力症と診断された58歳、女性。拡大胸腺摘出術施行2年後に浮腫、腹水が出現しMCと診断された。MPT(1g/日、3日間)を施行し、後療法としてPSL(60mg/日)の投与は継続した。約30日後、蛋白尿は陰性化し、PSLも10mg/日まで減量された。重症筋無力症については、その後ステロイドを減量しても再発は認められていない。
糸球体腎炎	Kusuda A. Successful treatment of adult-onset Henoch-Schönlein purpura nephritis with high-dose immunoglobulins. Internal Medicine 1999 Apr; 38(4): 376-9. ⁴⁸⁾	糸球体腎炎の26歳女性1例にPSLの投与を40mg/日から開始し、10mg/日まで漸減した。また、ヘパリンやワーファリン、ジピリダモールも併用したが、尿蛋白は減少せず、MPT(1g/日、3日間)によりわずかに減少し、免疫グロブリンの投与により著明に改善した。患者はステロイド抵抗例のため、効果が現れなかったと考えられる。
SLE	Kobayashi S. Hypopituitarism with empty sella after steroid pulse therapy. The Journal of Rheumatology 1997; 24: 236-8. ⁴⁹⁾	SLEの50歳女性がNSと診断され、MPT(1g/日、3日間)が施行された。尿中蛋白量及び浮腫は改善したが、2週間後、重度の嗜眠、倦怠感、頭痛、無月経及び寒冷不耐症が発現し、下垂体機能低下症と診断された。甲状腺製剤とPSLの投与により、3週間以内に症状は改善した。FSHとLHのベースレベルは4ヵ月後も正常だが、甲状腺製剤を含む補充療法は必要である。
NS	鈴木 道彦. MPO-ANCA 関連腎炎を呈した Cogan 症候群の一例. 日腎会誌 1996; 38 (9): 423-7. ⁵⁰⁾	血管炎症候群を伴うCogan症候群とMPO-ANCA関連腎炎と診断された71歳女性がNSを呈し、全身性血管炎症候の増悪が認められたため、ステロイド療法(PSL 60 mg/日)が開始された。血尿、蛋白尿が軽減したため、ステロイドの減量を開始したが、腎炎、呼吸不全が再び増悪したためMPT(レジメン記載なし)を含

		む大量のステロイドやシクロフォスファミドの投与を行ったが、敗血症と呼吸不全で死亡した。
紫斑病性腎炎	安川 香菜. 妊娠中に発症しネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の 1 例. 日本臨床免疫学会誌 1996; 19 (5): 505-11. ⁵¹⁾	妊娠中に発症し、NS を呈した紫斑病性腎炎の 1 例 (33 歳) が報告された。本症例は妊娠中の治療としてヘパリンの持続注入を行い健全な女児の出産に至った。出産後の腎生検は ISKDC 分類の III 型であった。MPT (0.5g/日、3 日間) を含むステロイドホルモンの治療を行い尿蛋白は陰性となった。
膜性増殖性糸球体腎炎	松本 博. シクロスポリン単独投与により抗蛋白尿効果を認めた膜性増殖性糸球体腎炎の一例. 日腎会誌 1995; 37 (4): 258-62. ⁵²⁾	ステロイド抵抗性 NS を示した膜性増殖性糸球体腎炎の 34 歳男性に対し MPT (1 g/日、3 日間) の後に経口 PSL (30 mg/日) の投与を行ったところ、腎機能の改善を認めたが尿蛋白の減少効果は認められなかった。その後、CyA (3 mg/kg) 投与により尿蛋白減少が認められ、ネフローゼ状態は不完全寛解に至った。
IgA 腎症	Komatsuda A. Successful delivery in a pregnant woman with crescentic IgA nephropathy. Internal Medicine 1994; 33 (11): 723-6. ⁵³⁾	NS を呈する半月体性 IgA 腎症の妊婦 (27 歳) に対して妊娠 21 週に MPT (500 mg/日、3 日間)、PSL 及びジピリダモールの投与を行ったが NS は継続したが、腎機能の悪化はなかった。妊娠 37 週に帝王切開にて分娩し、新生児に異常は認められず、その後 NS 及び腎機能ともに改善が認められた。
ステロイド抵抗性 NS	Muso E. Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 257-64. ⁵⁴⁾	8 例 9 件のステロイド抵抗性 NS に対し LDL アフェレーシス (LDL-A) を施行した。5 例 6 件に効果 (寛解 5 件、部分寛解 1 件) が認められ、うち 3 件では LDL-A の前後に、1 件では前のみ、2 件では後のみにそれぞれ MPT (1 g/日、3 日間) が施行された。3 例については LDL-A の効果が認められなかったが、いずれの症例も LDL-A の施行前にパルス療法を実施し、その内の 1 例では、LDL-A の施行後にもパルス療法を実施した。
急性腎不全を呈した高齢者 SLE	藤田 由美子. 急性腎不全を呈した高齢者 SLE の 1 例. 日腎会誌 1993; 35 (10): 1201-4. ⁵⁵⁾	NS を呈し、高度の腎障害を来たした 71 歳男性 SLE の 1 例を経験した。急速な腎機能低下に対し、MPT (1g/日、3 日間) を含めたステロイド療法を中心に血漿交換療法、線溶療法などの積極的な治療を試み、免疫学的パラメータの鎮静化とともに腎障害の軽減が得られた。
メサングウム増殖性腎炎	古田 隆史. メサングウム増殖腎炎を合併し、ステロイドパルス療法が著効した拡張型心筋症の一例. 日腎会誌 1992; 34 (6): 725-9. ⁵⁶⁾	腎組織上の IgA 腎症に加え、小動脈の血管の著しい狭窄をともない、また左室内腔の拡張、心収縮不全などの DCM 様病態を呈した症例 (28 歳、男性) に抗血小板、抗凝固療法に加え MPT (500mg/日、3 日間、3クール) を行った。その結果、尿蛋白・血尿の減少とともに、腎機能は改善し、胸部 X 線上、心胸比の縮小がみられた。
FSGS	Sakemi T. Effects of the methylprednisolone pulse therapy on renal function. Am J Nephrol 1991; 11: 48-53. ⁵⁷⁾	巣状糸球体硬化症の 47 歳女性に MPT (1 g/日、3 日間) を施行した。その結果、血清クレアチニン及び体重の急速な増加が認められ、尿量減少と血圧の上昇が認められた。フロセミドとアルブミンを静脈内投与した結果、尿量の増加と血清クレアチニン値の減少が認められたが、蛋白尿について変化は認められなかった。
NS	Fujimoto S. Holter	16~64 歳の NS 患者 22 例 (男性 13 例、女性 9

	electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. Am J Nephrol 1990; 10: 231-6. ⁵⁸⁾	例) 25 件の NS に対し、MPT (1 g/日、3 日間) を施行し、MPT が心リズム及び電解質代謝に与える影響を検討した。4 例に心室性不整脈が認められ、うち 2 例では心室性頻脈が認められたがいずれの症例も急性心筋梗塞は生じなかった。MPT 施行後、カリウム排出率と血清カリウム濃度はベースラインと比較して有意に増加した。MPT による不整脈の発現は、細胞からのカリウムの排出と関連しているものと考えられた。
NS (FSGS、MC、増殖性糸球体腎炎)	石本 二見男. ステロイドーパルス療法. 日本臨床 1981; 39 (4): 1833-40. ⁵⁹⁾	NS 7 例 (16~49 歳。FSGS 4 例、MC 1 例、増殖性糸球体腎炎 2 例) にステロイド療法に加えて MPT (最高 1g/日、3 日間、3 クールまで) を施行した。その結果、FSGS に対しては 4 例中 1 例が不完全寛解、3 例が無効であった。MC の 1 例は完全寛解が得られ、増殖性糸球体腎炎は 1 例で不完全寛解、1 例で増悪した。

a) 文献の著者名は、first author のみ記載
DCM : dilated cardiomyopathy (拡張型心筋症)、DFPP : double-filtration plasmapheresis (二重濾過血漿交換療法)、FSGS : focal segmental glomerulosclerosis (巣状分節性糸球体硬化症)、MC : minimal change (微小変化型ネフローゼ症候群)、LDL-A : LDL-apheresis (LDL-アフェレーシス)、MPT : methylprednisolone pulse therapy (メチルプレドニゾロンパルス療法)、NS : nephrotic syndrome (ネフローゼ症候群)、PSL : プレドニゾロン、SLE : systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス)

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

本要望に関するものは見当たらなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 小児ネフローゼ症候群関係

小児のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する MP のパルス療法は、Nelson textbook of Pediatrics⁶⁰⁾、Clinical pediatric nephrology⁶¹⁾、Pediatric Nephrology⁶²⁾ などに記載されており、関係部分を以下に抜粋した。

Nelson textbook of Pediatrics 18 th edition : Idiopathic Nephrotic syndrome, High-dose pulse methylprednisolone p2193 ⁶⁰⁾	TREATMENT An additional option for the child with complicated nephrotic syndrome is high-dose pulse methylprednisolone. Methylprednisolone is usually given as a 30 mg/kg bolus (maximum 1,000 mg), with the first 6 doses given every other day, followed by a tapering regimen for periods up to 18 mo. Cyclophosphamide may be added to this regimen in selected patients.
Clinical pediatric nephrology second edition : Steroid-resistant nephrotic syndrome, Pulse intravenous methylprednisolone p174 ⁶¹⁾	Methylprednisolone pulses have been used for many years in the management of SRNS. The most widely known protocol for IV pulse methylprednisolone was first proposed by Mendoza and Tune in 1990 ¹⁴⁾ and included IV methylprednisolone (30 mg/kg) in the following schedule: Alternate days for 2 weeks, then weekly for 8 weeks, then every other week for 8 weeks, then monthly for 9 months, then every other month for 6 months. This treatment was accompanied by oral

	prednisone, and if needed, cyclophosphamide or chlorambucil.
Pediatric Nephrology Fifth edition: Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children, Pulse Methylprednisolone p565 ⁶²⁾	Methylprednisolone pulse therapy has been advocated for patients with SRNS. The protocol proposed by Mendoza et al. consists of methylprednisolone (30 mg/kg IV) administered every other day for 2 weeks; weekly for 8 weeks; every other week for 8 weeks; monthly for 9 months; and then every other month for 6 months in association with oral prednisone and, if necessary, cyclophosphamide or chlorambucil.

また、今日の治療指針 2010 年版では、小児のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗例）の処方例⁶³⁾として以下のいずれか、または併用が示されている。

- 1) プレドニゾロン錠 (5mg) 1mg/kg 分 1 朝食後隔日、及びネオーラルカプセル 3~7mg/kg 分 2 朝・夕食前
- 2) ソル・メドロール注 1 回 20~30mg/kg (最大 1g) 1 日 1 回 点滴静注、3 回を 1 クールとして計 1~10 クール

2) 成人のネフローゼ症候群関係

今日の治療指針 2010 年版には、成人ネフローゼ症候群（ステロイド依存性、抵抗性、難治性を含む）に対し、「副腎皮質ステロイドの経口投与に加え、メチルプレドニゾロンのパルス療法、さらには免疫抑制薬の併用が一般的である。」との記載⁶⁴⁾があり、処方例として以下が示されている。

ソル・メドロール注 1 回 500~1,000mg 1 日 1 回 5%ブドウ糖液 250mL に溶解後 2~3 時間で点滴静注、1 週間のうち 3 日間連続投与を 1 クールとして、2~3 クール行う。点滴治療のない日は、プレドニン錠 (5mg) 6~8 錠 分 1 朝食後

また、内科学書⁶⁵⁾には、「糸球体腎炎・ネフローゼ症候群」の「治療」の項に「副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬あるいは血漿交換や吸着療法により免疫複合体形成を抑制。(中略) 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群の病型および個々の病期、腎機能、合併症などに応じて治療法が選択されるが、食事療法、降圧療法、抗凝固・抗血小板療法などが基本的な治療となり、ステロイド、免疫抑制薬の慢性期の長期使用は副作用の面から注意がいる。」とあり、また、副腎皮質ステロイドの項には「経口投与の初期量はプレドニゾロン 0.6~1.0mg/kg/日から開始し漸減する。パルス療法はメチルプレドニゾロン 500~1,000mg/日を 3 日間点滴静注し、病状により数週間ごとに繰り返す。」との記載がある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 海外ガイドライン

<小児関係>

米国の診療ガイドライン Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National kidney

foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 105:1242-9, 2000⁶⁶⁾において、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するMPのパルス療法に関して以下のように記載されている。

IV Pulse Steroids

Infusions of high-dose methylprednisolone (eg, 30 mg/kg of body weight, up to 1 g/infusion) have been used recently with success in some patients with steroid-resistant NS⁶⁷⁾. The first 6 infusions are usually given every other way, followed by a tapering regimen for periods up to 18 months. The decision to use such treatment regimens in children should only be made by a pediatric nephrologist. Side effects of IV steroids are essentially the same as the problems noted above with oral prednisone. Additionally, the patient may become hypertensive during the infusions, and cardiac arrhythmias have been described rarely in adults receiving such therapy.

2) 国内ガイドライン

<小児関係>

日本小児腎臓病学会が策定した「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0版」⁴⁾のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療（微小糸球体変化、巣状分節性糸球体硬化、びまん性メサンギウム増殖）：委員「池田昌弘（清瀬小児病院腎臓内科）、和田尚弘（静岡県立こども病院腎臓内科）」の項に、MPによるパルス療法に関する記載がある。

治療指針

プレドニゾロン：1mg/kg 隔日朝1回投与に下記の治療を併用する。

(1) シクロスポリン

3~7mg/kg/day のシクロスポリンを投与する。

投与量は以下のトラフ値を目安に調節する。

トラフ値 100-150ng/ml (3ヵ月)

トラフ値 80-100ng/ml (3ヵ月~1年)

トラフ値 60-80ng/ml (1年以降)

(2) ステロイド大量静注療法

メチルプレドニゾロン 20~30mg/kg/回(最大1g)静脈内投与3回を1クールとして計1~10クール施行する。ただしメチルプレドニゾロン投与時はプレドニゾロン投与を中止する。

* (1)又は(2)又は(1)+(2)併用の治療を選択する。

* 治療期間は6ヵ月~2年間とする。

* 寛解後の再発時は、ステロイド抵抗性から感受性に変化していることが多いので、まず初発時同様のステロイド投与を施行する。

注1：シクロスポリン2年間投与後に腎生検を施行し、腎障害の副作用を評価する。

注2：ネフローゼ状態での、ステロイド大量療法・シクロスポリン治療には、感染症・高血圧など重篤な合併症や副作用に十分な注意が必要である。腎臓専門医による治療が望ましい。

なお、ガイドラインには追記として「小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるランダム化試験の報告は極めて少なく、現在のところエビデンスに基づいた確立した治療法というものは存在しない。」「現時点では、あくまで暫定的なガイドラインであり、今後の研究

動向により随時変更していく必要がある。」と記載されている。

また、当該ガイドラインについては、現在、治療の改訂アルゴリズムが報告されており⁶⁸⁾、そのアルゴリズムでは、ステロイド療法（プレドニゾロン 0.6～0.8mg/kg/日、4週間投与）で不完全寛解又は無効の場合、ステロイドパルス療法（MP 500～1000mg 静注 3日連続×3回まで）の投与も示されている。

<成人関係>

難治性ネフローゼ症候群の診療指針は、進行性腎障害に関する調査研究班により平成13年度まで調査研究に基づき報告された⁶⁹⁾。その中で巣状糸球体硬化症の治療指針においてステロイドパルス療法については以下の記載がある。

「副腎皮質ステロイドの投与法は、プレドニゾロン 40mg/日を4～8週投与し、その後4～8週毎に10mg/日ずつ漸減する。著しい症状にはパルス療法も考慮する。」

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦においては、医療上の必要性が高いにもかかわらず、これまで小児ネフローゼ症候群の適応取得を目的とした開発がなされていない。その理由について、開発予定企業は、本邦では、年間に約1,300人の小児ネフローゼ症候群の新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、1年間に小児10万人に5人が発症するとされており、かつ、ネフローゼ症候群の中でもステロイド抵抗性のもはさらにその一部に留まることから、臨床試験に必要な症例の確保の点から困難が予想されるため、と説明している。

また、平成21年度厚生労働省難治性疾患克服事業における「進行性腎障害に関する調査研究班」が行った難治性ネフローゼ症候群の実態調査に関するアンケートの結果では、ネフローゼ症候群患者は新規に5,000～6,000人程度発症し、その内、難治性ネフローゼ症候群になるのは1,000～1,200人程度であるとされていることから、小児・成人を問わない場合であっても、臨床試験の実施に関し、症例数の確保の点から困難が大きいと考えられる。

（2）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について

要望内容に係る本邦での臨床試験は、「5.（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」で示したとおり、Hamasakiらによる試験等が小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する本剤の安全性・有効性を評価する目的で実施され、その成績が報告されている。これらの成績は、いずれも比較対照が置かれていない試験であることや、試験によっては他剤との併用が行われていることなどから、エビデンスとしての有用性については限界があると考えられるが、いずれも要望内容に係る一定の安全性・有効性が示されていると考えられた。一方、成人のネフローゼ症候群については、本邦で実施された臨床試験

は見あたらなかった。

要望内容に係る本邦での臨床使用実態については、同じく「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」で概要を示したとおり、本邦で要望内容に関して 37 報（小児 9 報、成人 28 報）の症例報告がなされており、エビデンスとしての有用性には限界があるが、臨床使用実態は示されていると考えられた。

その他、特発性小児ネフローゼ症候群 2,234 人に対し、シクロフォスファミドと本剤の適応外使用の実態調査を行った報告⁷⁰がある。本報告は、「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版」の策定の基盤となったものであり、報告では小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群で本剤を使用した患者は 260 人中 154 人（59.2%）を占めたとされており、本邦での臨床使用実態を示すものと考えられた。なお、本調査の中では、特発性小児ネフローゼ症候群 2,234 人のうち、本剤のパルス療法が施行された症例は 278 人（12.4%）と多く、ステロイド抵抗性以外のネフローゼ症候群の一部についても、本剤のパルス療法が用いられている可能性が考えられた。

また、臨床使用実態を補足するデータを集積する目的で、開発予定企業の安全性部門に集積された本剤の副作用情報（平成 22 年 4 月 20 日までに市販後副作用データベースに入力された国内自発報告）を基に、本剤のパルス療法と想定される用量の投与がある症例についてデータベースより検索した。その結果、1 日投与量が 500mg 以上であった 1,084 例のうち、ネフローゼ症候群を基礎疾患に持つ症例は 46 例で、そのうち成人が 31 例、小児が 15 例であり、その概要は以下のとおりであった。

（副作用データベース検索結果の概要）

ネフローゼ症候群を基礎疾患にもち、本剤を 1 日 500mg 以上投与された成人 31 例で発現した重篤な副作用は、成人ではクリプトコッカス皮膚感染、自殺企図、顆粒球減少症、敗血症性ショック、網膜虚血、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、呼吸困難、高血圧、網脈絡膜症、出血性胃潰瘍、ノカルジア症、肺塞栓症、高血糖、急性腎不全、肝機能異常であった。以上の症状のほとんどが 1 例 1 件であったが、肝機能障害、高血糖、及びノカルジア症についてはそれぞれ 2 例 2 件であった。なお、後者の合計 6 例のうち原疾患にネフローゼ症候群のみをもつ 5 例については、転帰として回復又は軽快に至っている。小児 15 例では、重篤な副作用は、虚血性大腸炎、サイトメガロウイルス腸炎、細菌性腹膜炎、十二指腸潰瘍穿孔、高血圧性脳症、ステロイド白内障、肺塞栓が各 1 例 1 件であった。腎不全や DIC を合併していたサイトメガロウイルス腸炎をおこした症例はサイトメガロウイルス腸炎にて死亡に至った。他の症例は他に合併症を伴っていたものの、転帰として回復もしくは軽快に至っている。以上より、成人及び小児のネフローゼ症候群患者に本剤を投与された場合の副作用は、本剤投与時に見られる既存の副作用と大きな違いは認められなかった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

要望内容のうち、小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する本剤の有効性については、5. (1) に示した海外での臨床試験等の結果が報告されている。その内、Imbasciati らによる小児を含むネフローゼ症候群に対する MP のパルス療法に関する無作為化比較試験の報告では、小児ではパルス療法群で早期に効果の発現が認められ、副作用はパルス療法群で少なく、ステロイド剤の長期投与に伴う副作用の危険性を軽減できる可能性が指摘されている。また、成人のネフローゼ症候群については、前述の Imbasciati らによる報告の他、Ponticelli らによる特発性膜性腎症患者を対象にした無作為化比較試験の報告があり、MP が他剤との併用によりネフローゼ症候群の緩解を維持させたとされている。これらの海外報告は、その多くが、比較対照を置かない試験であることや、後ろ向き研究であること、他剤との併用がなされていること等から、エビデンスとしての有用性については限界があると考えられるが、別紙にまとめたとおり、総じて高い寛解率又は腎不全への低い移行率が報告されている。また、要望された本剤の効能は、米国では既に 1970 年に承認され、米国の診療ガイドラインや、国外の複数の教科書にも標準的な治療法の一つとして記載されている。これらのことから、要望内容に係る外国人におけるエビデンスは、臨床試験から得られているエビデンスは十分とは言えないが、これまでに蓄積された使用経験等も含めて総合的に判断する場合、確立していると考えられる。

本邦においては、別紙に記載したとおり、Hamasaki らによる本剤の小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する前向き臨床試験等の結果が報告され、高い寛解率を示したとされている。これらの臨床試験は比較対照を置かない試験であることや、他剤との併用がなされていること、成人を対象とした臨床試験の報告がないこと等から、要望内容に係る有効性のエビデンスとしての有用性には限界があると考えられるが、国内のその他の症例報告でも小児・成人の多くの症例で有効性が認められたと報告されていることや、国内の教科書、診療ガイドライン等に標準的治療法として記載されていること、本剤の作用について、民族差・人種差を示す報告は見当たらないこと、水溶性 MP 注射剤の類薬（スレプタン酸メチルプレドニゾロン）を用いた日本人の成人原発性ネフローゼ症候群に対する臨床試験で有効性が報告されていることを踏まえて総合的に判断すると、本剤は、小児・成人を問わず日本人でのネフローゼ症候群に対しても一定の有効性を期待できる薬剤であると考えられる。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

要望内容に係る外国人における安全性のエビデンスに関して、5. (1) で示している海外での臨床試験等の報告のうち、Imbasciati らによる報告では、MP パルス療法を施行した群において、クッシング様顔貌、多毛症、胃痛、軽度感染症等の副作用が生じたが、副作用の発生は対照群よりも有意に少なかったとされている。また、その他の 4 報においても安全性に

関する情報の記載があり、MP パルス療法を施行している間、一部の患者において、気分動揺、白内障、悪心・嘔吐、高血圧、腹膜炎、蜂巣炎、帯状疱疹、扁桃炎が生じたが、いずれも MP の投与終了に伴って解消したり、適切な薬剤による治療で対応が可能であって、総じて重大な問題は生じなかったと報告されている。また、Waldo らの報告では、1 例の患者でホジキン病が生じたが、抗悪性腫瘍剤による治療で、36 ヶ月間再発せず腎機能も正常で保たれていると報告されている。前述のとおり、これらの臨床試験等の報告は、その多くが比較対照を置かない試験であるなど、エビデンスとしての有用性には限界があると考えられるが、要望された本剤の効能は、米国では既に 1970 年に承認され、米国の診療ガイドラインや、国外の複数の教科書にも標準的な治療法の一つとして記載されていること、ホジキン病を除いて報告されている副作用は本剤の既知の副作用であることを踏まえると、副作用の発現に留意しながら、本剤を適切な用法・用量で用いる場合には、要望内容に係る外国人における安全性のエビデンスは確立していると考えられた。

本邦においては、5. (1) で示している国内の臨床試験の報告のそれぞれにおいて、安全性に関する記載が認められた。Hamasaki らの報告では、併用薬（シクロスポリン）によると考えられる有害事象（腎毒性）を除き、重度の有害事象として、一部の患者で感染症（腹膜炎、敗血症）、posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)が生じ、その内、感染症については、抗生物質等による治療で速やかに回復し、PRES については、併用薬（シクロスポリン）の中止と降圧剤の投与等で完全に回復したとされている。Mori らの報告では、有害事象として腹膜炎と一過性の脈拍数減少が各 1 例の患者で生じたとされている。長谷川らの報告では、重度の副作用は認められなかったとされている。また、国内のその他の症例報告においては、小児の 1 例において心房細動が認められたが治療なしで回復したこと、成人において免疫抑制により重篤な感染症を生じ死亡したこと、本剤のパルス療法を含む大量のステロイド等の投与を受けた患者が敗血症と呼吸困難を生じて死亡したこと、心室性不整脈及び心室性頻脈や血栓症、舌部の非ホジキン性リンパ腫を生じたことが報告されているが、これらは、非ホジキン性リンパ腫を除き、いずれも本剤の既知の副作用であった。非ホジキン性リンパ腫については、治療により消失し再発も認められていないと報告されている。さらに、6. (2) で示しているとおり、ネフローゼ症候群に対する本剤のパルス療法が施行されたと考えられる症例の副作用情報の検索結果は、本剤投与時に見られる既知の副作用と大きな違いは認められなかったとされている。

前述のとおり、これらの国内の臨床試験等の報告は、比較対照を置かない試験であるなど、エビデンスとしての有用性には限界があると考えられるが、本剤に関する既知の副作用を除き、日本人において本剤をネフローゼ症候群に用いた場合の重大な安全性上の問題は認められないと考えられた。また、本剤に関する安全性について、民族差・人種差を示唆する報告は見当たらないことと、海外における本剤の安全性に関するエビデンスで未知の副作用が生じるおそれが示されていないことから、上記の判断は妥当であると考えられた。

以上を踏まえて、本邦において本剤をネフローゼ症候群に適切な用法・用量及び使用上の注意等に基づき用いる場合には、海外と同様に安全性は許容可能と考えられた。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記の(1)及び(2)における検討結果を踏まえて、本剤のネフローゼ症候群に対する効能の追加については、医学薬学上公知であると判断された。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

要望では、本剤の効能・効果について、「通常のプレドニゾロン使用(2mg/kg)で効果がな
いネフローゼ症候群」となっているが、要望内容に係る米国の効能・効果は、「ネフロー
ゼ症候群」となっていることや、ステロイド抵抗性ではないネフローゼ症候群に使用された
事例もあることを踏まえて、本邦において公知として考えられる効能・効果の範囲の検討を
行った。

7.(1)及び(2)において検討したとおり、小児・成人のネフローゼ症候群に関して、
本剤によるパルス療法の安全性・有効性は示されていると考えられるため、他剤における記
載も参考に、本剤の効能・効果を「ネフローゼ症候群」とすることが適当であると考えられ
た。

しかしながら、5.(1)で示しているとおり、これまで実施された臨床試験のほとんどが
プレドニゾロン投与に抵抗性のネフローゼ症候群の患者を対象としており、また、5.(3)
及び(4)の国内外における教科書、海外のガイドライン、国内のガイドラインにおいても、
経口ステロイド剤に抵抗性のネフローゼ症候群に対する標準的治療の一つとしてあげられて
いること、また、パルス療法が、通常、経口の副腎皮質ホルモン剤では治療効果が認められ
ない場合に、水溶性の副腎皮質ホルモン注射剤による大量投与により症状の改善を図るもの
として位置づけられていることを踏まえて、また、本剤の濫用による副作用の発生を防止す
る目的で、本邦における効能・効果に関連する使用上の注意において、プレドニゾロン等の
経口副腎皮質ホルモン剤では治療効果が認められないネフローゼ症候群に限定することが適
当であると考えられた。

なお、事前に治療効果が検討されるべき経口副腎皮質ホルモン剤の種類や、その用量は、
通常、患者の状態に応じて判断されるべきものであるため、特に限定を行わないこととし、
かつ文言は医薬品添付文書の用例を用いて調整して、効能・効果及び効能・効果に関連する
使用上の注意は下記のとおりとすることが適当であると考えられた。

<効能・効果>(追加)(案)

[ソル・メドロール静注用 40mg、125mg、500mg、1000mg]

○ネフローゼ症候群

<効能・効果に関連する使用上の注意>(追加)(案)

○ネフローゼ症候群

1.原則として、経口副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン等）による適切な治療を行っても効果が不十分な場合に、本剤の投与を行うこと。

（２）用法・用量について

要望では、本剤の用法・用量について、小児・成人を問わず、30mg/kg/日（最大量 1g）とされており、これを踏まえて、本邦において公知と考えられる用法・用量を小児・成人に分けて検討を行った。

小児の用量については、国内で行われた 3 つの臨床研究においていずれも用量を 30mg/kg/日に設定していること、小児ネフローゼ症候群の治療に関する国内のガイドライン及び教科書、海外の教科書でいずれも 30mg/kg/日は記載のある用量であることから、この用量を通常量とすることが適当であると考えられた。また、通常の日最大量については、国内の教科書・ガイドラインで 1g と設定され、国内臨床研究の一部でも同様に設定されていることから、臨床実態を踏まえて、これを採用することが適当であると考えられた。

成人の用量については、国内のガイドラインでは用量の記載は無かったが、国内の教科書でいずれも 500～1,000mg/日とされていること、国内の臨床報告での用量のほとんどがこの範囲であることから、これを採用することが適当であると考えられた。

次に、本剤の投与回数及び投与スケジュールについては、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に設定すべきものと考えられたので、用法・用量に関連する使用上の注意においてその旨を規定することが適当であると考えられた。

以上を踏まえて、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は下記のとおりとすることが適当であると考えられた。

<用法・用量>（追加）（案）

○ネフローゼ症候群

1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 500～1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。
2. 通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 30mg/kg（最大 1g）を緩徐に静注又は点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>（追加）（案）

○ネフローゼ症候群

本剤を投与する際は、本剤の投与回数や投与スケジュールについて、国内外のガイドライン（注）等の最新の情報を参考に行うこと。

（注）主要文献：「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版」（平成 17 年

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

我が国においては適応外使用ではあるが、既に臨床での使用実態が報告されていること、開発予定企業の安全性部門に集積された本剤の副作用情報等から未知の副作用等の発生等のおそれは少ないと考えられること等から、使用実態調査等の実施は不要と考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

(3) その他、製造販売後における留意点について

10. 備考

11. 参考文献一覧

- 1) 2.ステロイドパルス療法・間欠療法、実地医家のためのステロイドの上手な使い方、編 川合眞一、永井書店(2004)、第1版; pp. 239-50.
- 2) Part 12 腎・泌尿器疾患 277 糸球体疾患 ネフローゼ症候群. In: アンソニー S. ファウチ、他編. ハリソン内科学. 第3版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2009: 1853-7.

- 3) Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J* 1985; 29: 1305-8.
- 4) 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会（委員長：吉川徳茂（和歌山県立医科大学小児科）、副委員長：本田雅敬（都立八王子小児病院：現 東京都立小児総合医療センター））. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版. *日児誌* 2005; 109(8):1066-75.
- 5) Bolton WK, Couser WG. Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* 1979; 66: 495-502.
- 6) 酒井 糾、河西 紀昭、沼尻 志信、他. 腎疾患に対するメチールプレドニゾロン大量静注療法（Pulse-therapy）の効果. *医学のあゆみ* 1976; 98 (12): 791-6.
- 7) 市川 陽一、川越 光博、斉藤 栄造、他. ステロイド療法の実際ーパルス療法と少量長期療法ー. *臨床免疫* 1977; 9: 596-603.
- 8) 飯田 喜俊、岩崎 悦子、島津公隆、他. ネフローゼ症候群および急速進行性糸球体腎炎に対する Pulse 療法. *循環器科* 1980; 7(6): 489-500.
- 9) 米国添付文書
- 10) Sozeri B, Mir S, Mutlubas F, et al. The long-term results of pediatric patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21(1): 87-92.
- 11) Kirpekar R, Yorgin PD, Tune BM, et al. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(6):1143-52.
- 12) Yorgin PD, Karasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 245-50.
- 13) Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 397-400.
- 14) Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, et al. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-7.
- 15) Bahat E, Akkaya BK, Akman S, et al. Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis. *J Nephrol* 2007; 20: 234-45.
- 16) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2177-85.
- 17) Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1232-6.

- 18) 長谷川 理、中原 千恵子、青才 文江、他. RPGN に対するメチルプレドニゾロン大量療法の検討. 基礎と臨床 1980; 14 (1) : 82-8.
- 19) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989; 320(1):8-13.
- 20) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1992; 327(9): 599-603.
- 21) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int 1995; 48: 1600-4.
- 22) 東條 静夫、本田 西男、成田 光陽、他. スレプタン酸メチルプレドニゾロン (U-67,590A) の成人原発性ネフローゼ症候群に対する臨床評価 (後期第二相臨床試験) . 腎と透析 1994; 36 (4): 647-60.
- 23) Oto J, Suga K, Matsuura S, et al. Low-density lipoprotein apheresis in a pediatric patient with refractory nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis. J Anesth 2009; 23: 284-7.
- 24) Imaizumi T, Kawasaki Y, Matsuura H, et al. Efficacy of steroid pulse, plasmapheresis, and mizoribine in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1215-8.
- 25) Suyama K, Kawasaki Y, Suzuki H. Girl with garland-pattern poststreptococcal acute glomerulonephritis presenting with renal failure and nephrotic syndrome. Pediatr Int 2007; 49: 115-7.
- 26) Kawasaki Y, Suzuki J, Takahashi A, et al. Mizoribine oral pulse therapy for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005; 20: 96-8.
- 27) Tsugawa K, Tanaka H, Nakahata T, et al. Effective therapy of a child case of refractory nephrotic syndrome with tacrolimus. Tohoku J Exp Med 2004; 204: 237-41.
- 28) 伊部 正明、栗山 智之、森 雅亮、他. 小児ループス腎炎における疾患活動性および治療効果の指標としての C3、CH50 の有用性について. リウマチ 1994; 34 (4): 715-24.
- 29) Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M, et al. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. Pediatr Nephrol 1988; 2: 29-31.
- 30) 美濃和 茂、田辺 穰、都筑 一夫、他. 小児特発性ネフローゼ症候群に対するパルス療法—初発例の遠隔成績—. 日腎会誌 1986; 28 (1): 61-6.
- 31) 香坂 隆夫、小林 登、鈴木 洋、他. 抗凝固—pulse therapy の試み —ネフローゼ症候群を呈した慢性腎炎 12 症例についての検討—. 日腎会誌 1980; 22 (8):

1095-111.

- 32) Uramatsu T, Furusu A, Nishino T, et al. Membranous nephropathy complicating nasopharyngeal carcinoma. *Internal Medicine* 2010; 49: 585-8.
- 33) 難波 倫子、山本 毅士、松田 潤、他. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈しシクロホスファミドパルス療法が著効した成人発症 Henoch-Schönlein 紫斑病の 1 例. *日腎会誌* 2010; 52 (1): 66-72.
- 34) Nagayama Y, Morita H, Kawashima E, et al. Light microscopic features of membranous nephropathy with unusual changes of the podocytes and glomerular basement membrane in a patient with sudden onset of nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (5): 962-6.
- 35) 福家 吉伸、池田 和也、清水 千枝、他. ネフローゼ症候群に慢性ループス腹膜炎を合併し多量の難治性腹水を呈した 1 例. *日腎会誌* 2009; 51 (8): 1067-74.
- 36) 目黒 大志、秋元 哲、中澤 英子、他. IgA-λ型 M 蛋白血症を伴いネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の 1 例. *日腎会誌* 2009; 51 (2): 145-9.
- 37) Tsubouchi Y, Fukuda W, Kawahito Y, et al. A case of lupus nephritis improved after appropriately adjusting the dosage of mizoribine. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 91-5.
- 38) Iwanaga N, Kamachi M, Fujikawa K, et al. Membranous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Internal Medicine* 2007; 46: 191-4.
- 39) Matsumoto H, Nakao T, Okada T, et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Internal Medicine* 2004 Aug; 43(8): 668-73.
- 40) 松本 博、岡田 知也、長岡 由女、他. 膜型ループス腎炎に対するシクロスポリンを含む 4 薬併用療法. *日腎会誌* 2003; 45 (7): 689-94.
- 41) Kaneko Y, Kamijyo Y, Kobayashi N, et al. Younger onset myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody- (MPO-ANCA) related glomerulonephritis accompanied with nephrotic syndrome. *Clinical Nephrology* 2003; 60 (4): 275-8.
- 42) Kikuchi Y, Imakiire T, Hyodo T, et al. Minimal change nephrotic syndrome, lymphadenopathy and hyperimmunoglobulinemia after immunization with a pneumococcal vaccine. *Clinical Nephrology* 2002; 58(1): 68-72.
- 43) 長井 チエ子、横田 昌、木戸 美之、他. 巣状糸球体硬化症の Collapsing Variant と考えられたネフローゼ症候群の 1 例. *日腎会誌* 2000; 42 (2): 47-52.
- 44) 吉本 敬一、和田 隆志、岩田 恭宜、他. 20 年後に再発し、副腎皮質ステロイド、シクロスポリン併用療法が著効した高齢者微小変化型ネフローゼ症候群の 1 例. *日腎会誌* 2000; 42 (8): 640-3.
- 45) Kakizawa T, Ichikawa K, Yamauchi K, et al. A typical Wegener's granulomatosis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies, ophthalmologic manifestations, and slowly progressive renal failure without respiratory tract

- involvement. *Internal Medicine* 1999 Aug; 38(8): 679-82.
- 46) Harada Y, Ido N, Okada T, et al. Nephrotic syndrome caused by protein thrombi in glomerulocapillary lumen in Waldenström's macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*, 2000, 110: 880-3.
- 47) 高橋 恵子、井上 嘉彦、松田 治、他. 胸腺腫摘出後の免疫抑制療法中に微小変化型ネフローゼ症候群を併発した重症筋無力症の1例. *日腎会誌* 2000; 42 (5): 394-8.
- 48) Kusuda A, Migita K, Tsuboi M, et al. Successful treatment of adult-onset Henoch-Schönlein purpura nephritis with high-dose immunoglobulins. *Internal Medicine* 1999 Apr; 38(4): 376-9.
- 49) Kobayashi S, Warabi H, Hashimoto H. Hypopituitarism with empty sella after steroid pulse therapy. *The Journal of Rheumatology* 1997; 24: 236-8.
- 50) 鈴木 道彦、有村 義宏、蓑島 忍、他. MPO-ANCA 関連腎炎を呈した Cogan 症候群の一例. *日腎会誌* 1996; 38 (9): 423-7.
- 51) 安川 香菜、河野 通史、大本 晃裕、他. 妊娠中に発症しネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の1例. *日本臨床免疫学会会誌* 1996; 19 (5): 505-11.
- 52) 松本 博、柴崎 敏昭、大野 岩男、他. シクロスポリン単独投与により抗蛋白尿効果を認めた膜性増殖性糸球体腎炎の一例. *日腎会誌* 1995; 37 (4): 258-62.
- 53) Komatsuda A, Wakui H, Yasuda T, et al. Successful delivery in a pregnant woman with crescentic IgA nephropathy. *Internal Medicine* 1994; 33 (11): 723-6.
- 54) Muso E, Yashiro M, Matsushima M, et al. Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 257-64.
- 55) 藤田 由美子、湯淺 繁一、由良 高文、他. 急性腎不全を呈した高齢者 SLE の1例. *日腎会誌* 1993; 35 (10): 1201-4.
- 56) 古田 隆史、田熊 淑男、堀田 修、他. メサングウム増殖腎炎を合併し、ステロイドパルス療法が著効した拡張型心筋症の一例. *日腎会誌* 1992; 34 (6): 725-9.
- 57) Sakemi T, Yamaguchi M, Fujimi S, et al. Effects of the methylprednisolone pulse therapy on renal function. *Am J Nephrol* 1991; 11: 48-53.
- 58) Fujimoto S, Kondoh H, Yamamoto Y, et al. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol* 1990; 10: 231-6.
- 59) 石本 二見男、柴崎 敏昭、中野 光庸、他. ステロイドパルス療法. *日本臨床* 1981; 39 (4): 1833-40.
- 60) Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, et al. editors. Nephrotic syndrome: Idiopathic Nephrotic syndrome. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007: 2193.
- 61) Valentini RP, Smoyer WE. Nephrotic syndrome: Steroid-resistant nephrotic syndrome. In:

- Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, editors. Clinical pediatric nephrology. 2nd ed. London: Informa healthcare; 2006: 174.
- 62) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: Pulse Methylprednisolone. Pediatric Nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 565.
- 63) 池住 洋平. 小児のネフローゼ症候群. In: 山口 徹、北原 光夫、福井 次矢、他編. 今日の治療指針 2010 年版. Volume 52. 東京: 医学書院; 2010: 1130-2.
- 64) 遠藤 正之. ネフローゼ症候群 (ステロイド依存性、抵抗性、難治性を含む). In: 山口 徹、北原 光夫、福井 次矢、他編. 今日の治療指針 2010 年版. Volume 52. 東京: 医学書院; 2010: 490-2.
- 65) 藤乗 嗣泰. 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群. In: 小川 聡、藤田 敏郎 編. 内科学書 Vol. 3 循環器疾患 腎・尿路疾患. 改訂第 7 版. 東京: 中山書店; 2009: 432-41.
- 66) Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). Pediatrics 2000; 105: 1242-9.
- 67) Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. Pediatr Nephrol 1996; 10: 772-8.
- 68) 湯澤 由紀夫. 特集 ネフローゼ症候群：診断と治療の進歩 II. 一次性ネフローゼ症候群の病態・診断・治療 2. 巣状糸球体硬化症. 日本内科学会雑誌 2009; 98 (5): 1016-22.
- 69) 堺 秀人, 黒川 清, 斉藤 喬雄, 他. 難治性ネフローゼ症候群 (成人例) の診療指針 -平成 13 年までの調査研究より. 日腎会誌 2002; 44 (8): 751-61.
- 70) 矢田 菜穂子、本田 雅敬、大友 義之、他. 特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査、日本小児科学会雑誌 2005, 109 (6); 775-9.

(別紙)

著者、発表年、疾患名	平均観察期間	寛解率	腎不全への移行率	備考
小児				
Sozeri B, 2010 (FSGS)	8.6±3.3 年	59% (20/34)	21% (7/34)	・ MP の投与は 34 例中 29 例
Kirpekar R, 2002 (MC、MP、FSGS)	6.8±4.8 年	64% (27/42)	-	
Yorgin PD, 2001 (NS)	(注)	82% (9/11)	-	・ 効果判定は、MP 投与 終了時
Waldo FB, 1998 (FSGS)	約 2 年	80% (8/10)	10% (1/10)	
Mendoza SA, 1990 (FSGS)	約 3.8 年	-	4.3% (1/23)	
Bahat E, 2007 (MPGN)	約 5.7 年	-	9.1% (1/11)	・ MP 群
		-	50% (4/8)	・ 経口ステロイド療法群
Hamasaki Y, 2009 (FSGS)	2 年 (注)	86% (6/7)	0% (0/7)	・ 寛解の判定時期は 1 年
Mori K, 2004 (MC・FSGS)	2 年	40% (4/10)	-	
長谷川, 1980 (RPGN)	記載無し	43% (3/7)	57% (4/7)	
成人				
Ponticelli C, 1989 (membranous nephropathy)	5 年	73% (22/30)	-	・ MP+chlorambucil 群
		40% (10/25)	-	・ 補助療法群
Ponticelli C, 1995 (membranous nephropathy)	10 年	88%	-	・ MP+chlorambucil 群
		47%	-	・ 補助療法群
Ponticelli C, 1992 (membranous nephropathy)	3 年	66%	-	・ MP+chlorambucil 群
		40%	-	・ MP 群
小児+成人				
Imbasciati E, 1985 (MC)	約 0.15 年 (8 週)	89% (39/44)	-	・ MP 群
		98% (44/45)	-	・ 対照群

資料 4-4

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
リュープロレリン酢酸塩
中枢性思春期早発症の用法・用量変更

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リュープロレリン酢酸塩	
	販売名：リュープリン注射用 1.88 リュープリン注射用 3.75	
	会社名：武田薬品工業株式会社	
要望者名	日本内分泌学会 日本小児内分泌学会	
要望内容 (下線部分)	効能・効果	中枢性思春期早発症
	用法・用量	中枢性思春期早発症 現行 ¹⁾ :通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて90μg/kgまで増量できる。 要望:通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180μg/kgまで増量できる。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤型追加等)	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性

中枢性思春期早発症（Central Precocious Puberty、以下、「CPP」）は、二次性徴が早い年齢で発現することにより、心理的・社会的なストレスを受ける。また、骨成熟が進行し、早期に骨端線が閉鎖するため、通常より早く身長伸びが止まり、最終的に低身長となる。したがって、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患と考えられるため、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾患の重篤性は「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性

本邦における承認用量（最大 90 μ g/kg/4 週）では基礎値のゴナドトロピン抑制及び骨成熟の抑制ができなくなる場合があり、さらに高用量を必要とした症例が報告されている。欧米における承認用法・用量は、本要望用量（～180 μ g/kg/4 週）と概ね同じ用量またはそれ以上の用量であり、効果が不十分な場合には増量が可能となっている。また、米国の承認用法・用量は主要な教科書にも記載されており、標準的療法に位置づけられている。

したがって、検討会議は、医療上の有用性は「ウ：欧米において標準的治療に位置づけられている」に該当すると判断した。

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

下線部分：要望内容に関連する箇所

1) 米国<LUPRON DEPOT-PED/LUPRON INJECTION>	
効能・効果	<p><LUPRON DEPOT-PED/LUPRON INJECTION 共通></p> <p>本剤は CPP の小児の治療に効能がある。適応小児の選択の際は、以下の基準を用いる。</p> <ol style="list-style-type: none">1. <u>男児の場合には 9 歳未満、女児の場合には 8 歳未満で二次性徴が発現する CPP（特発性又は神経因性）であることが臨床的に診断されていること。</u>2. <u>治療開始前に以下をもって臨床診断を確認すること：</u><ul style="list-style-type: none">・ <u>性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下、「GnRH」）刺激試験において思春期レベルの反応を示すことにより診断を確認する。本検査の感度及び方法を理解すること。</u>・ <u>骨年齢が実年齢よりも 1 年以上進んでいること。</u>3. <u>ベースライン評価では以下の検査も実施する：</u><ul style="list-style-type: none">・ <u>身長・体重測定</u>・ <u>性ステロイドホルモン濃度測定</u>・ <u>先天性副腎過形成症を除外するための副腎ステロイド濃度測定</u>・ <u>絨毛性ゴナドトロピン分泌性腫瘍を除外するための β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン濃度測定</u>・ <u>ステロイドホルモン分泌性腫瘍を除外するための骨盤/副腎/精巣超音波検査</u>・ <u>頭蓋内腫瘍を除外するための頭部 CT スキャン</u>
用法・用量	<p><LUPRON DEPOT-PED/LUPRON INJECTION 共通></p> <p>本剤の用量は、各小児に合わせて処方する。用量は薬剤対体重比 mg/kg に基づいて処方する。年齢が低いほど mg/kg 比でより高い用量が必要</p>

	<p>となる。</p> <p>いずれの剤形についても、治療開始又は用量変更の 1～2 ヶ月後に、<u>ダウンレギュレーションを確認するために、GnRH 刺激試験、性ステロイドホルモン濃度、及び Tanner 段階により小児をモニタリングしなければならない。骨年齢の進行についての測定は 6～12 ヶ月毎に実施する。臨床的に及び/又は検査項目により判断して症状の進行が認められなくなるまで、用量を徐々に増量する。</u></p> <p>ほとんどの患者においては、十分なダウンレギュレーションが認められた最初の用量を治療期間中維持することが可能である。しかし、極めて若い年齢でかつ低用量での治療を開始した後、より高い体重区分になった場合の、用量調整を示すデータは不足している。治療中に体重が顕著に増加した患者においては、<u>ダウンレギュレーションが十分であるかどうか検証することが望ましい。</u></p> <p><u>LUPRON DEPOT-PED による治療は、女児では 11 歳、男児では 12 歳になる前に中止を検討する。</u></p> <p><LUPRON DEPOT-PED> <u>推奨される投与開始用量は、0.3mg/kg/4 週間（最小用量 7.5mg）の単回筋肉内投与である。開始用量は小児の体重により決定する。</u></p> <table border="1" data-bbox="491 1288 933 1422"> <tr> <td><u>≤25kg</u></td> <td><u>7.5mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>> 25～37.5kg</u></td> <td><u>11.25mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>> 37.5kg</u></td> <td><u>15mg</u></td> </tr> </table> <p><u>完全なダウンレギュレーションが見られない場合には、4 週間ごとに 3.75mg ずつ徐々に増量する。増量したこの用量が維持量になると考えられる。</u></p> <p><LUPRON INJECTION> 本剤単回皮下投与の推奨開始用量は、50µg/kg/日である。完全なダウンレギュレーションが見られない場合には、10µg/kg/日単位で増量する。増量したこの用量が維持量になると考えられる。</p>	<u>≤25kg</u>	<u>7.5mg</u>	<u>> 25～37.5kg</u>	<u>11.25mg</u>	<u>> 37.5kg</u>	<u>15mg</u>
<u>≤25kg</u>	<u>7.5mg</u>						
<u>> 25～37.5kg</u>	<u>11.25mg</u>						
<u>> 37.5kg</u>	<u>15mg</u>						
承認年月（または米国における開発の有無）	1993 年 4 月（LUPRON INJECTION） 1995 年 10 月（LUPRON DEPOT-PED）						
備考	米国では、以下の 7 製剤が市販されているが、CPP の効能を有する「LUPRON DEPOT-PED」 ²⁾ 及び「LUPRON INJECTION」（For pediatric						

use) ^{参1)} の効能・効果、用法・用量を上記に記載した。

- ・ LUPRON INJECTION (注射剤) ^{参2)}
- ・ LUPRON DEPOT (3.75mg/7.5mg) ^{参3) 参4)}、LUPRON DEPOT-PED (1 ヲ月徐放性製剤)
- ・ LUPRON DEPOT-3 Month (11.25mg/22.5mg) ^{参5) 参6)} (3 ヲ月徐放性製剤)
- ・ LUPRON DEPOT-4 Month ^{参7)} (4 ヲ月徐放性製剤)

「LUPRON INJECTION」、「LUPRON DEPOT」、「LUPRON DEPOT-3 Month」及び「LUPRON DEPOT-4 Month」における CPP 以外の効能・効果、用法・用量の概略を下表に示した。

表 3-1 効能・効果及び用法・用量

	効能・効果	用法・用量
LUPRON INJECTION	- 進行性前立腺癌に対する緩和的治療	- LUPRON INJECTION 1mg (0.2mL 又は 20 目盛り) を 1 日 1 回皮下投与する。
LUPRON DEPOT 3.75mg	- 子宮内膜症 - 子宮平滑筋腫 (子宮筋腫) によって引き起こされた貧血患者に対する鉄剤との併用療法による術前の血液学的改善	- LUPRON DEPOT 3.75mg を月 1 回筋肉内投与する。 - 子宮内膜症： LUPRON DEPOT 3.75mg 単剤又は酢酸ノルエチンドロンとの併用での初回治療期間及び再治療期間は最長 6 ヲ月。 - 子宮平滑筋腫： LUPRON DEPOT 3.75mg での投与期間は最長 3 ヲ月。
LUPRON DEPOT 7.5mg	- 進行性前立腺癌に対する緩和的治療	- LUPRON DEPOT 7.5mg を月 1 回筋肉内投与する。
LUPRON DEPOT -3 Month 11.25mg	- 子宮内膜症 - 子宮平滑筋腫 (子宮筋腫) によって引き起こされた貧血患者に対する鉄剤との併用療法による術前の血液学的改善	- LUPRON DEPOT-3 Month 11.25mg を 3 ヲ月に 1 回筋肉内投与する。 - 子宮内膜症： LUPRON DEPOT-3 Month 11.25mg 単剤又は酢酸ノルエチンドロンとの併用での初回治療期間及び再治療期間は最長 6 ヲ月 - 子宮平滑筋腫： LUPRON DEPOT-3 Month 11.25mg での投与期間は最長 6 ヲ月
LUPRON DEPOT -3 Month 22.5mg	- 進行性前立腺癌に対する緩和的治療	- LUPRON DEPOT-3 Month 22.5mg を 3 ヲ月 (84 日) に 1 回筋肉内投与する。

	LUPRON DEPOT -4 Month 30mg	- 進行性前立腺癌に対する緩和的治療	- LUPRON DEPOT-4 Month 30mg を4ヵ月(16週)に1回筋肉内投与する。						
2) 英国									
効能・効果	-								
用法・用量	-								
承認年月(または英国における開発の有無)	CPPの効能は承認されていない〔開発計画なし〕(2010年10月現在)								
備考	<p>英国では、以下の2製剤が市販されているが、いずれもCPPの効能・効果は有していない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PROSTAP SR^{参8)}(1ヵ月徐放性製剤) ・ PROSTAP 3^{参9)}(3ヵ月徐放性製剤) <p>上記製剤の効能・効果、用法・用量の概略を下表に示した。</p> <p style="text-align: center;">表 3-2 効能・効果及び用法・用量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 45%;">効能・効果</th> <th style="width: 40%;">用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PROSTAP SR</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - 転移性前立腺癌 - 局所進行性前立腺癌(去勢手術の代替) - 高リスク限局性、又は局所進行性の前立腺癌を有する患者に対する放射線治療後の補助療法 - 疾患進行のリスクが高い局所進行性前立腺癌を有する患者に対する根治的前立腺切除術後の補助療法 - 子宮内膜症 - 子宮内手術の子宮内膜の前処置 - 子宮筋腫の術前管理 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 3.75mgを月1回皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮内膜症： 3.75mgを月1回、6ヵ月間のみ皮下又は筋肉内投与する。必要であれば、ホルモン代替療法(HRT-エストロゲン及びプロゲステロン)を併用する。 - 子宮内手術の前処置： 手術の5~6週間前に3.75mgを単回、皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮筋腫の術前管理： 3.75mgを月1回、3~4ヵ月間(最長6ヵ月間)、皮下又は筋肉内投与する。 </td> </tr> </tbody> </table>				効能・効果	用法・用量	PROSTAP SR	<ul style="list-style-type: none"> - 転移性前立腺癌 - 局所進行性前立腺癌(去勢手術の代替) - 高リスク限局性、又は局所進行性の前立腺癌を有する患者に対する放射線治療後の補助療法 - 疾患進行のリスクが高い局所進行性前立腺癌を有する患者に対する根治的前立腺切除術後の補助療法 - 子宮内膜症 - 子宮内手術の子宮内膜の前処置 - 子宮筋腫の術前管理 	<ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 3.75mgを月1回皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮内膜症： 3.75mgを月1回、6ヵ月間のみ皮下又は筋肉内投与する。必要であれば、ホルモン代替療法(HRT-エストロゲン及びプロゲステロン)を併用する。 - 子宮内手術の前処置： 手術の5~6週間前に3.75mgを単回、皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮筋腫の術前管理： 3.75mgを月1回、3~4ヵ月間(最長6ヵ月間)、皮下又は筋肉内投与する。
	効能・効果	用法・用量							
PROSTAP SR	<ul style="list-style-type: none"> - 転移性前立腺癌 - 局所進行性前立腺癌(去勢手術の代替) - 高リスク限局性、又は局所進行性の前立腺癌を有する患者に対する放射線治療後の補助療法 - 疾患進行のリスクが高い局所進行性前立腺癌を有する患者に対する根治的前立腺切除術後の補助療法 - 子宮内膜症 - 子宮内手術の子宮内膜の前処置 - 子宮筋腫の術前管理 	<ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 3.75mgを月1回皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮内膜症： 3.75mgを月1回、6ヵ月間のみ皮下又は筋肉内投与する。必要であれば、ホルモン代替療法(HRT-エストロゲン及びプロゲステロン)を併用する。 - 子宮内手術の前処置： 手術の5~6週間前に3.75mgを単回、皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮筋腫の術前管理： 3.75mgを月1回、3~4ヵ月間(最長6ヵ月間)、皮下又は筋肉内投与する。 							

	<p>PROSTAP 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - 転移性前立腺癌 - 局所進行性前立腺癌（去勢手術の代替） - 高リスク限局性、又は局所進行性の前立腺癌を有する患者に対する放射線治療後の補助療法 - 疾患進行のリスクが高い局所進行性前立腺癌を有する患者に対する根治的前立腺切除術後の補助療法 - 子宮内膜症 	<ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 11.25mg を 3 ヶ月に 1 回皮下投与する。 - 子宮内膜症： 11.25mg を 3 ヶ月に 1 回、6 ヶ月間のみ筋肉内投与する。必要であれば、ホルモン代替療法（HRT－エストロゲン及びプロゲステロン）を併用する。
--	---	--

3) 独国<ENANTONE>

<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 男性 診断： ホルモン抑制薬／ホルモン除去療法の必要性を評価するための、前立腺癌のホルモン感受性検査。 治療： 進行型ホルモン依存性前立腺癌の対症療法。 - 小児 <u>特発性又は神経性ゴナドトロピン依存性思春期早発症</u>
<p>用法・用量</p>	<p>単回及び 1 日投与量</p> <p><u>小児の場合、診断及び長期治療モニタリングは、小児内分泌科を有する施設で実施されることが望ましい。適応症である「前立腺癌」の治療は、癌治療に精通した医師により実施されること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 男性 懸濁用液 1mL 中に、リユープロレリン酢酸塩 3.75mg を含有した徐放性マイクロカプセル 44.1mg を月 1 回、皮下投与。 - 小児 <ul style="list-style-type: none"> a) <u>小児（体重≥20kg）</u> <u>懸濁液 1mL 中に、リユープロレリン酢酸塩 3.75mg を含有した徐放性マイクロカプセル 44.1mg を月 1 回、皮下投与。</u> b) <u>小児（体重<20kg）</u> <u>患者の思春期早発症の症状・状態を考慮して、以下の事項が適用される：</u> <u>リユープロレリン酢酸塩 3.75mg 及び懸濁用液 1mL を用いて、徐放性マイクロカプセル 44.1mg の懸濁液（既製）を月 1 回調製す</u>

	<p><u>る。当該懸濁液中、0.5mL（リュープロレリン酢酸塩 1.88mg を含有した徐放性マイクロカプセル 22.05mg）が皮下投与される。残りの懸濁液は廃棄される。</u></p> <p><u>体重増加のモニタリングを実施すること。思春期早発症の病態によっては、ホルモン抑制が不十分なため、用量の増量が必要となる場合がある（性器出血等の臨床的な所見又は黄体ホルモン放出ホルモン（以下、「LHRH」）試験によるゴナドトロピン抑制不十分な所見）。その場合は、投与される最小有効量（1 ヶ月あたり）は、LHRH 試験によって決定すること。</u></p> <p>投与方法及び投与期間</p> <p>- 小児</p> <p><u>投与期間は、投与開始時又は投与中の臨床パラメータ [予測される最終的な身長、成長率、骨年齢及び/又は骨年齢促進] によって変わり、小児科医と法的保護者、適切ならば患児自身とにより決定される。</u></p> <p><u>女兒の場合、投与開始前に妊娠は除外されなければならない。投与期間中に妊娠する可能性は排除できない。投与期間中に妊娠した場合は、医療上の助言が必要となる。</u></p> <p>特記事項</p> <p><u>思春期早発症の症状再発を防ぐために、投与間隔は 30±2 日とすること。</u></p>
承認年月（または独国における開発の有無）	1998 年 1 月（思春期早発症の承認年月）
備考	<p>独国では、以下の 5 製剤が市販されているが、CPP の効能を有する 1 ヶ月徐放性製剤「ENANTONE」^{3) 4)} の効能・効果、用法・用量について上記に記載した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ENANTONE、ENANTONE-GYN^{参10) 参11)}（1 ヶ月徐放性製剤） ・ TRENANTONE^{参12) 参13)}、TRENANTONE-GYN^{参14) 参15)}（3 ヶ月徐放性製剤） ・ SIXANTONE^{参16) 参17)}（6 ヶ月徐放性製剤） <p>CPP の効能を有さない製剤について効能・効果、用法・用量の概略を下表に示した。</p> <p style="text-align: center;">表 3-3 効能・効果及び用法・用量</p>

	効能・効果	用法・用量
ENANTONE-GYN	<ul style="list-style-type: none"> - 症候性子宮内膜症 - 症候性子宮平滑筋腫における、筋腫核出術又は子宮摘出術のための術前処置 - 計画的手術的子宮鏡下インターベンション治療前の子宮内膜平坦化 - 閉経前及び閉経周辺期の乳癌 	<ul style="list-style-type: none"> - リュープロレリン酢酸塩 3.75mg を月 1 回皮下又は筋肉内投与。 - 子宮内膜症：単剤療法では投与期間は最長 6 ヶ月。ノルエチステロンアセテート 5mg/日との併用療法としては最長 1 年。 - 子宮平滑筋腫：投与期間は最長 6 ヶ月。 - 子宮内膜平坦化：2 回目の投与が必要であると考えられる場合は、初回投与の 1 ヶ月後に行う。
TRENANTONE	<ul style="list-style-type: none"> - 進行型ホルモン依存性前立腺癌の対症療法 - 閉経前及び閉経周辺期の女性の乳癌 	<ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌：リュープロレリン酢酸塩 11.25mg を 3 ヶ月に 1 回皮下投与する。 - 乳癌：リュープロレリン酢酸塩 11.25mg を 3 ヶ月に 1 回皮下又は筋肉内投与する。
TRENANTONE-GYN	<ul style="list-style-type: none"> - 症候性子宮内膜症 - 症候性子宮平滑筋腫における、筋腫核出術又は子宮摘出術のための術前処置 	<ul style="list-style-type: none"> - いずれの効能もリュープロレリン酢酸塩 11.25mg を 3 ヶ月に 1 回皮下又は筋肉内投与する。 - 投与期間は最長 6 ヶ月
SIXANTONE	<ul style="list-style-type: none"> - 進行型ホルモン依存性前立腺癌の緩和的治療 	<ul style="list-style-type: none"> - リュープロレリン酢酸塩 30.0mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与する。

4) 仏国<ENANTONE LP 3.75mg/11.25mg>

効能・効果	<p><ENANTONE LP 3.75mg/11.25mg 共通></p> <ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌 局所進行型又は転移性の前立腺癌の治療。 - <u>思春期早発症の治療（女兒 8 歳未満、男児 10 歳未満）。</u> - 内性及び外性子宮内膜症の治療（病期 I~IV）。 子宮内膜症治療における臨床使用経験は 18 歳以上に限られている（18 歳未満の使用経験がない）。 投与期間：「用法・用量」の項を参照のこと。 <p><ENANTONE LP 3.75mg></p> <ul style="list-style-type: none"> - 卵巣機能の抑制が必要な閉経前女性におけるホルモン依存性転移性乳癌の治療 - 子宮筋腫の手術前治療： <ul style="list-style-type: none"> ・ 貧血を伴う場合（ヘモグロビン濃度 8g/dL 以下）
-------	---

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 外科的手技（内視鏡手術又は経腔手術）を容易にする又は改善するために子宮筋腫の腫瘍サイズの縮小が必要な場合 投与期間は3ヵ月までに制限される。
用法・用量	<p><ENANTONE LP 3.75mg></p> <ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 皮下注射（1回）を4週間毎に反復投与。 - <u>思春期早発症</u>： <u>皮下注射（1回）を4週間毎に反復投与（体重20kg未満の小児に関しては、投与量1.88mgのみ。当該用量は、バイアル中のマイクロカプセルを2mLの懸濁用液に懸濁した液量の半分に該当）。</u> - 子宮内膜症： 月経周期の最初の5日間に投与を開始すること。 皮下注射又は筋肉内注射（1回）を4週間毎に反復投与。 投与期間：病期に関係なく、最大6ヵ月間投与する。 しかし、慢性の骨盤痛症状を伴い妊娠希望のない子宮内膜症患者では、Enantone®投与3ヵ月目からホルモン補充療法を併用する場合（add-back療法）は、治療期間を1年まで延長可能。 安全性・有効性が確認された投与レジメンとして、エストラジオール吉草酸（微粒子製剤）2mg/日（経口投与）及びプロメゲストン0.5mg/日（経口投与）とEnantone®との併用レジメンがある。 Enantone®又は他のいずれかのGnRHアナログを用いた2コース目の投与は推奨されない。 - 転移性乳癌： 皮下注射又は筋肉内注射（1回）を4週間毎に反復投与。 - 子宮筋腫の手術前治療： 皮下注射又は筋肉内注射（1回）を4週間毎に反復投与。 投与期間：治療は3ヵ月までに制限される。 <p><ENANTONE LP 11.25mg></p> <ul style="list-style-type: none"> - 下記効能に対し、皮下又は筋肉内注射（1回）を3ヵ月毎に反復投与 <ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌 - 子宮内膜症 <p>投与期間：病期に関係なく、子宮内膜症に対しては最大6ヵ月間投与可能。 しかし、慢性の骨盤痛症状を伴い妊娠希望のない子宮内膜症患者では、Enantone®投与3ヵ月目からホルモン補充療法を併用する場合（add-back療法）は、治療期間を1年まで延長可能。</p>

	<p>安全性・有効性が確認された投与レジメンとして、エストラジオール吉草酸（微粒子製剤）2mg/日（経口投与）及びプロメゲストン 0.5mg/日（経口投与）と Enantone[®]との併用レジメンがある。Enantone[®]又は他のいずれかの GnRH アナログを用いた2コース目の投与は推奨されない。</p> <p>- CPP に対し、皮下注射（1回）を3ヵ月毎に反復投与。</p>						
承認年月（または仏国における開発の有無）	1995年1月（CPPの承認年月）						
備考	<p>仏国では、以下の3製剤が市販されているが、CPPの効能を有する「ENANTONE LP 3.75mg」^{5) 6)}及び「ENANTONE LP 11.25mg」^{参18) 参19)}の効能・効果、用法・用量を上記に記載した。なお、日、米、独とは異なり、増量に関する記載はない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ENANTONE LP 3.75mg（1ヵ月徐放性製剤） ・ ENANTONE LP 11.25mg（3ヵ月徐放性製剤） ・ ENANTONE LP 30mg^{参20) 参21)}（6ヵ月徐放性製剤） <p>CPPの効能を有さない製剤の効能・効果、用法・用量の概略を下表に示した。</p> <p style="text-align: center;">表 3-4 効能・効果及び用法・用量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>効能・効果</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ENANTONE LP 30mg</td> <td>- アンドロゲン抑制を要する局所進行又は進行前立腺癌の治療</td> <td>- 皮下注射（1回）を6ヵ月（26週）毎に反復投与</td> </tr> </tbody> </table>		効能・効果	用法・用量	ENANTONE LP 30mg	- アンドロゲン抑制を要する局所進行又は進行前立腺癌の治療	- 皮下注射（1回）を6ヵ月（26週）毎に反復投与
	効能・効果	用法・用量					
ENANTONE LP 30mg	- アンドロゲン抑制を要する局所進行又は進行前立腺癌の治療	- 皮下注射（1回）を6ヵ月（26週）毎に反復投与					

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

欧州では2試験（TAP/III/90/004試験、EC108試験、いずれも皮下投与）が実施され、各国での申請に用いられた。欧州での承認用量を体重換算すると今回の要望用量と概ね同じ用量である。米国では、1ヵ月徐放性製剤におけるCPP効能取得時の臨床試験として、筋肉内投与による（一部皮下投与を含む）2試験（医師主導によるP90-053試験、M90-516試験、）が実施されており、承認用量を体重換算すると今回の要望用量（～180µg/kg/4週）を超えている。CPP患者を対象とした各試験の概要は以下のとおり。

(1) 欧州 TAP/III/90/004 試験⁷⁾（多施設共同非盲検）

リュープロレリン酢酸塩（以下、「本薬」）1.88mg又は3.75mgが計68例に24ヵ月間皮下投与された（初回推奨用量は<20kg：1.88mg、≥20kg：3.75mgとし、効果不十分な場合（患

者の状態による医師の判断) 1.88mg から 3.75mg、3.75mg から 7.5mg への増量可能)。ゴナドトロピンについて、LHRH 刺激試験における LH 頂値 (以下、「LH 頂値」) (平均値±標準偏差) は測定可能な 52 例の投与前値は 16.6±8.58mIU/mL であったが、投与 24 ヶ月後に評価可能であった 44 例では 1.33±1.29mIU/mL まで有意に減少した。骨年齢について、投与後 24 ヶ月の時点で評価可能であった 45 例は、投与前と投与後 24 ヶ月の骨年齢 (BA) と暦年齢 (CA) の比 (以下、「BA/CA」) に変化はみられなかった。安全性について、本試験では有害事象の全体及び因果関係別集計は実施されていないが、あらかじめ集計を計画していた有害事象のうち、膣出血、頭痛及びホットフラッシュの発現率は、それぞれ 20% (56 例中 11 例)、32% (68 例中 22 例) 及び 9% (68 例中 6 例) であった。

(2) 欧州 EC108 試験⁸⁾ (第Ⅲ相試験、多施設共同非盲検)

本薬 1.88 又は 3.75mg が計 40 例に皮下投与された (初回推奨用量は <20kg: 1.88mg、≥20kg: 3.75mg とし、効果不十分な場合 (LH 頂値>5U/L 又は患者の状態による医師の判断) 1.88mg から 3.75mg、3.75mg から 7.5mg への増量可能。2 年間+追跡治療期)。ゴナドトロピンについて、投与後 12 ヶ月及び 18 ヶ月に評価可能であった 36 例中において、LH 頂値が 5U/L 以下に抑制された症例は、それぞれ 34 例 (94.4%) 及び 35 例 (97.2%) であった。骨年齢について、投与後 2 年、3 年において評価可能なそれぞれ 34 例及び 19 例での投与前からの一定期間における骨年齢と暦年齢の比 (以下、「 Δ BA/ Δ CA」) (平均値±標準偏差) はそれぞれ 0.740±0.297、及び 0.685±0.287 であり投与前と比べて有意に減少した。安全性について、治験薬と因果関係を否定できない有害事象は、20 例 (50.0%) 77 件報告され、主な有害事象は、思春期早発症に関連する有害事象 (膣出血 5 例、帯下 3 例、乳房腫大 1 例、計 12 件) 及び注射部位反応 (8 例、39 件) であった。注射部位反応については、総注射回数が 1,481 回であり、1 回の注射あたりの発現頻度は 2.6% であった。また、発現した有害事象 77 件のうち、重篤な有害事象は 2 件 (頭痛、注射部位膿瘍)、高度な有害事象は 1 件 (片頭痛) であった。

(3) 米国 P90-053 試験^{9), 10)} (研究者 Investigational New Drug (IND) 下でのレトロスペクティブ試験)

Daily 製剤 (Lupron Injection) 又は Depot 製剤 (Lupron Depot 3.75mg 又は 7.5mg) が用いられ、皮下又は筋肉内投与された。Depot 製剤のみが投与された被験者 (92 例) の最終評価時点での投与量は 3.75~17.2mg (中央値、女児: 7.5mg、男児: 15mg) であった。ゴナドトロピンについて、評価可能な 45 例の最終評価時点の LH 頂値 (平均値±標準誤差) は 5.0±0.9mIU/mL であり、投与前値 42.0±6.3mIU/mL から有意に減少した。骨年齢について、評価可能な 35 例の最終測定時点における Δ BA/ Δ CA は、投与前と比較したところ有意な変化はみられなかった。なお、M90-516 試験の被験者と併合解析した場合、1 年以上投与された 20 例において、投与前と比べて BA/CA は 0.17 減少した。安全性について、被験者の体重に応じて Depot 製剤又は及び Daily 製剤が投与された合計 365 例のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 66 例 (18.1%) 報告され、そのうち最も高頻度で認められた有害事

象は注射部位反応であり、365 例中 19 例（5.2%）で認められた。また、抑制が不十分であったことによる思春期早発症に関連する事象が 365 例中合計 23 例（6.3%）で認められた。注射部位反応以外の事象の発現率はいずれも 2%以下であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、高度と判定された有害事象は 2 例 4 件（注射部位反応、注射部位膿瘍、頭痛、失神）であった。

(4) 米国 M90-516 試験^{9),11)}（第Ⅲ相、多施設共同非盲検）

LUPRON DEPOT 7.5、11.25 又は 15mg が計 32 例に 24 週間筋肉内投与された（初回推奨用量は $\leq 25\text{kg}$: 7.5mg、 $> 25\text{-}37.5\text{kg}$: 11.25mg、 $> 37.5\text{kg}$: 15mg とし、効果不十分な場合（LH 頂値 $>1.75\text{U/L}$ ）、3.75mg ごとの増量可能）。有効性が評価された 22 例における最終評価時点での投与量の平均値は $349\mu\text{g/kg}$ であった。ゴナドトロピンについては、投与 24 週後に評価可能であった 20 例中 19 例において、LH 頂値は 1.75U/L 以下に抑制された。骨年齢については、投与 24 週後に評価可能であった 21 例において、投与 24 週後 BA/CA は、投与前と比較したところ変化はみられなかった。安全性について、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、5 例（15.6%）7 件報告され、それぞれ注射部位疼痛、注射部位反応、情緒不安定、膣炎、膣分泌物、疼痛、腹痛が各 1 件であった。注射部位疼痛及び注射部位反応は同一症例内で発現し、注射部位に関連する有害事象の発現率は 3.1%（32 例中 1 例）であった。これら有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

CPP に対する本薬による治療に関して、PubMed 及び EMBASE の 2 種類のデータベースにより、国内外の公表文献・成書が検索された。

PubMed に対して、「leuprorelin」OR「leuprolide acetate」AND「central precocious puberty」の条件で検索され、更に「Humans」及び「All Child: 0-18 years」で絞り込んで検索されたところ 65 件の文献が抽出された（検索日：2010 年 7 月 13 日）。また、EMBASE に対して、「leuprorelin」OR「leuprolide acetate」AND「central precocious puberty」の条件で検索を行い、更に「Humans」及び「Child」で絞り込んで検索されたところ 78 件の文献が抽出された（検索日：2010 年 7 月 13 日）。このうち 45 件は重複する文献であったため、2 種類のデータベースを利用して得られた文献は計 98 件であったが、これら 98 件の文献の中に、本要望内容の用法・用量に係る臨床使用実績及び無作為化比較試験の公表論文はなかった。

その後、要望内容に係る重要な位置付けと考えられる以下の国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾が公表された。当該報告の概要は以下のとおりである。

<日本成長学会雑誌（2010）>

本邦において CPP に対して本剤により性腺抑制療法を受けていた 194 例を対象として、本

剤の既承認用量（最大投与量 90 μ g/kg/4 週）で十分な効果が得られているか否かについて検討した。本剤は 3～5 週間ごとに皮下投与され、主に LH 基礎値が 0.5mIU/mL 以下に抑制されないときに増量された。また、有効性を評価するために 3～6 ヶ月ごとに身長、体重、骨年齢、ゴナドトロピン、性ホルモンの測定、思春期の Tanner 段階評価が行われた。全症例（194 例）における治療終了状態の内訳は、無効による中止例（3 例）を含む「治療終了例」が計 116 例であり、治療継続例及びその他転院等による治療脱落例が計 78 例で、副作用による中止例はなかった。本検討実施時において投与継続中等で治療が終了していない症例（78 例）については今後増量又は変更される可能性があることから、投与継続中の最大治療量では治療終了時までの最大治療量としては過小推定となる可能性が否定できないため、最大治療量の評価は治療終了例（116 例）における成績を主として評価した。有効性は、その目的に応じて全症例もしくは治療終了例で評価し、安全性の評価は主に 90 μ g/kg を超える用量を投与された症例について行った。

治療終了例 116 例のうち最大投与量が 90 μ g/kg を超えた症例は 51 例（44.0%）で、このうち治療開始後の増量により 90 μ g/kg を超えた症例は 41 例（35.3%）であり、治療終了例 116 例の平均最大投与量（平均値 \pm 標準偏差）は 94.3 \pm 46.8 μ g/kg（投与量の幅は 44～435 μ g/kg）であった。増量にもかかわらず無効と考えられた症例が 435 μ g/kg まで増量された男子 1 例及び 170 μ g/kg、176 μ g/kg まで増量された女子 2 例の計 3 例認められた。男子 1 例はゴナドトロピン受容体の異常等が考えられる非常に特殊な症例であったため、治療が中止された症例であった。また、女子 2 例は治療開始時の年齢が 9 歳及び 9 歳 2 ヶ月と比較的高く、思春期段階も進行した状態で治療が開始されており、本剤投与のたびに月経が認められたため治療が中止された症例であった。また、最大投与量が 180 μ g/kg を超えた有効例が 2 例みられたが、その用量は 185 μ g/kg、191 μ g/kg であった。

90 μ g/kg を超えた投与量へ増量された 41 例（35.3%）について、増量直前の LH 基礎値（中央値）は 0.89mIU/mL であったが、増量後は 0.35mIU/mL に低下した。また、効果不十分のために増量されたが、増量後の治療量が 90 μ g/kg 以下の症例も 24 例（20.7%）認められ、それらの症例における増量直前の LH 基礎値（中央値）は 0.65mIU/mL であり増量後は 0.26mIU/mL であった。増量後の投与量が 90 μ g/kg を超えた症例とそれ以外の症例のいずれの場合にも、主に LH 基礎値を指標にして増量することにより、増量後に LH 基礎値の低下が認められた。また、治療終了例の Δ BA/ Δ CA の平均値は 0.32 であった。このうち増量により 90 μ g/kg を超えた症例とそれ以外の症例とで、治療終了時における Δ BA/ Δ CA を比較したところ、それぞれの平均値は 0.43 及び 0.26 であり、いずれの場合にも骨年齢の進行抑制が認められた。

最大治療量が 90 μ g/kg を超えた症例 74 例のうち、90 μ g/kg を超えた治療量で投与中に発現した主な副作用は注射部位反応（疼痛、硬結、感染、腫脹、無菌性膿瘍）8 例、帯下 1 例、ざ瘡 1 例等であった。いずれも程度は軽度であり、本剤の副作用として未知の事象は認められず、副作用のために投与中止した症例はなかった。注射部位反応は、90 μ g/kg 以下が投与された症例でも認められており、90 μ g/kg を超えた治療量投与にのみ高頻度でみられる事象はなく、安全性には大きな問題は認められなかった。したがって、90 μ g/kg を超える投与量におけ

る安全性は 90 μ g/kg 以下の用量で投与される場合と同様、特に懸念すべき問題はない。

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

特になし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- 1) Nelson TEXTBOOK OF PEDIATRICS, 18th Edition: Saunders¹³⁾ : 4 週間毎に 250~300 μ g/kg (最小 7.5mg) を筋肉内投与する (米国) 旨の記載
- 2) Pediatric Endocrinology, 3rd Edition:Saunders¹⁴⁾ : 7.5~15mg/月を筋肉内投与する (米国) 旨の記載

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

特になし

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

本邦では 1994 年に「中枢性思春期早発症」の効能が追加されている。この承認申請に用いられた臨床試験成績 (国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相試験、国内長期投与試験 : 計 94 例) を基に、本邦における CPP に対する承認用法・用量は「通常、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 30 μ g/kg を皮下投与する。なお、症状に応じて 90 μ g/kg まで増量できる。」とされた。この第Ⅲ相試験 (投与期間 48 週間) 及び第Ⅱ相試験の投与開始 24 週間後における評価によって投与の継続が妥当と判断された症例を対象とした長期投与試験 (投与期間 96 週) が実施されたが、90 μ g/kg を超える用量が必要と考えられた症例は認められなかったことから、90 μ g/kg を超える投与量の検討は行われなかった。

その後、本邦において要望内容に関連する開発は行われていない。

(2) 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について

上述のとおり本邦において要望内容に関する開発は行われておらず、また関連する医師主導の試験も実施されていない。なお、国内での CPP 効能取得時に提出された第Ⅱ相試験 (長期投与試験含) 及び第Ⅲ相試験の概要は以下のとおりである。

(1) 有効性について

1) 国内第Ⅱ相試験 (投与 24 週間以降長期投与試験として継続)

30 又は 90 μ g/kg を投与された症例のうち、投与後 4~12 週間において LH 基礎値が前思春期レベルを維持していた症例はそれぞれ 12/13 例 (92.3%)、11/12 例 (91.7%) であった。30 μ g/kg で前思春期レベルを逸脱した 1 例は、12 週間以降 90 μ g/kg に増量された。骨年齢については、

第Ⅱ相試験から投与 24 週後以降継続投与された 34 例のうち、投与後 48 週及び 96 週に評価可能な 27 例及び 23 例の $\Delta BA/\Delta CA$ （平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 0.83 ± 0.78 及び 0.69 ± 0.47 であった。

2) 国内第Ⅲ相試験

30 μ g/kg を投与された 58 例のうち、ゴナドトロピン分泌抑制効果が「著明抑制」、「抑制」と判断されたのは、投与後 24 週及び 48 週においてそれぞれ 55 例（95%）及び 54 例（93%）であった。骨年齢については、投与後 24 週、48 週において評価可能な 54 例及び 55 例の $\Delta BA/\Delta CA$ （平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 0.70 ± 0.93 及び 0.71 ± 0.64 であった。

(2) 安全性について

CPP 効能取得時の上述の臨床試験（投与量は 90 μ g/kg 以下）及び使用成績調査（投与量は 90 μ g/kg 以下又は、体重未記載により体重あたりの投与量が不明）における副作用発現状況は以下のとおりであった。

表 6-1 CPP 効能取得時の臨床試験及び使用成績調査における副作用発現状況

時 期	承認時までの調査	市 販 後 の 調 査	合 計	副作用の種類	承認時までの調査	市 販 後 の 調 査	合 計
調査施設数	41	36	77	[代謝・栄養障害]	1(0.94)	0	1(0.52)
調査症例数	106	85	191	総コレステロール低下	1(0.94)	0	1(0.52)
副作用発現症例数	22	3	25	[白血球・網内系障害]	2(1.89)	0	2(1.05)
副作用発現件数	32	3	35	白血球増加(症)	1(0.94)	0	1(0.52)
副作用発現症例率(%)	20.8	3.5	13.1	白血球減少(症)	1(0.94)	0	1(0.52)
副作用の種類	副作用の発現件数(%)			[血小板・出血凝血障害]	1(0.94)	0	1(0.52)
[皮膚・皮膚付属器障害]	2(1.89)	0	2(1.05)	血小板減少	1(0.94)	0	1(0.52)
蕁麻疹	1(0.94)	0	1(0.52)	[女性生殖(器)障害]	9(8.49)	0	9(4.71)
陰部多毛(恥毛出現)	1(0.94)	0	1(0.52)	月経延長	1(0.94)	0	1(0.52)
[筋・骨格系障害]	1(0.94)	0	1(0.52)	帯 下	1(0.94)	0	1(0.52)
側弯症	1(0.94)	0	1(0.52)	性器出血	8(7.55)	0	8(4.19)
[消化管障害]	3(2.83)	0	3(1.57)	[一般的な全身障害]	0	2(2.35)	2(1.05)
食欲不振	1(0.94)	0	1(0.52)	顔面腫脹	0	1(1.18)	1(0.52)
腹 痛	3(2.83)	0	3(1.57)	気分不良	0	1(1.18)	1(0.52)
[肝臓・胆管系障害]	6(5.66)	0	6(3.14)	[適用部位障害]	2(1.89)	1(1.18)	3(1.57)
AL-P上昇	2(1.89)	0	2(1.05)	注射部腫脹	0	1(1.18)	1(0.52)
血清LDH上昇	2(1.89)	0	2(1.05)	注射部硬結	1(0.94)	0	1(0.52)
血清AST(GOT)上昇	2(1.89)	0	2(1.05)	注射部発赤	2(1.89)	0	2(1.05)
血清ALT(GPT)上昇	2(1.89)	0	2(1.05)				

注) 副作用名は厚生省医薬品副作用用語研究班編「医薬品副作用用語集」(1996年度版)による。

[承認時資料集計:1994年7月、市販後の調査:再審査終了時点]

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1) 有効性の評価

①ゴナドトロピン

ゴナドトロピン (LH) については、国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾では治療が終了し

た 116 例（平均治療年数 3.2 年、平均最大投与量 94.3 μ g/kg）のうち 90 μ g/kg 以下の用量で効果が不十分であった症例において 90~180 μ g/kg まで増量することでほとんどの症例で LH 値が抑制された。

また、欧州で皮下投与により実施された臨床試験 2 試験では、ともに投与後 6~24 ヶ月以上で、いずれの投与量でも 90%程度の LH 値の抑制効果を示した。

②骨年齢

LH を抑制することによる骨年齢への影響について、国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾では Δ BA/ Δ CA が評価されており、治療が終了した症例において 30%程度に抑制された。また、国内臨床試験では投与後 24 週から 96 週において Δ BA/ Δ CA はおよそ 70%に抑制された。

海外の臨床試験において、欧州 EC108 試験では投与後 2 年、3 年時点の Δ BA/ Δ CA は 70%程度に抑制されていた。欧州 TAP/III/90/004 試験においては、BA/CA が評価されたが、著しい変化はなく、また、思春期に認められる著しい骨成長はみられなかった。筋肉内投与で実施された試験を含め、これらの臨床試験では、いずれの投与量でも投与後 12 ヶ月以降は、暦年齢と同程度又は下回る骨成長が認められた。

国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾及び海外における臨床試験においては LH 値を主な増量の指標として投与量が調整されており、そのいずれの投与量においても、ほとんどの症例で LH 値が抑制された。なお、欧州 TAP/III/90/004 試験においては増量の基準が明確に定められていなかったが、LH 値が抑制された。

骨年齢については、暦年齢の進行に対して骨年齢の進行が緩徐になった。骨成長は性ホルモン依存性であることから、LH の分泌抑制により性ホルモンの分泌が抑制され、結果として骨年齢の進行が抑制されたと考えられる。

以上より、いずれの投与量においてもゴナドトロピンが十分に抑制され、それに伴い骨年齢の抑制が認められたと考えられる。

2) 有効性に対する結論

国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾では、治療終了例の平均最大治療量は 94.3 μ g/kg であり、長期間の治療を要する臨床現場では、現在国内で承認されている用量の上限である 90 μ g/kg は必ずしも十分量ではなく、40%以上の症例で 90 μ g/kg を超える治療量が必要であった。また、増量により 90 μ g/kg を超えた症例のほとんどは 180 μ g/kg 以下の用量で LH 値の低下及び骨年齢の進行抑制が認められ、十分な抑制効果を示していた。

なお、国内臨床試験成績では、ほとんどの症例において 90 μ g/kg 以下で効果がみられた一方、国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾では 90 μ g/kg を超える投与が必要であった症例が認められた理由として、当該報告では平均治療年数が 3.2 年であり国内臨床試験で検討された 24 週間に比較して長かったこと、国内臨床試験よりも多数例での調査であったことから、効果不十分のため高用量が必要とされる症例が検知できた可能性が考えられる。さらに、国内臨

床試験を実施した際には、思春期早発症の確実例のみで主に女子を対象としていたため平均治療開始年齢が7歳前後であったが、当該報告においては思春期段階が進行してから来院する症例が多く40%以上の症例において治療開始時の Tanner 段階が4度以上であり、平均治療開始年齢は男児が12.7歳、女児が9.8歳と治療の開始が遅いことから、二次性徴の進行の程度が著しく、高用量が必要とされる症例が含まれていた可能性も考えられる。

海外においては、アジアにおけるコンセンサス会議¹⁵⁾で、多くの国において80~100 μ g/kgの用量が適切とされており、維持用量は症例ごとのモニタリングに基づいて定めるべきと報告されている。また、欧州における承認用法・用量は、体重換算した場合75~188 μ g/kg（体重10~50kgの場合）となり、今回の要望用量（~180 μ g/kg/4週）と概ね同等で、この用量における成績は、前述のとおり十分な効果を示しているものと考えられる。

以上より、国内における90 μ g/kg以下の治療量で効果不十分な症例に対しても、LH値や症状に応じて90~180 μ g/kgまで増量することにより、ほとんどの症例で十分な効果が期待できると考えられることから、検討会議は、国内における増量の上限を180 μ g/kgと設定することが妥当と判断する。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1) 安全性に対する評価

国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾の全症例（194例）のうち、最大投与量が90 μ g/kgを超えていた74例において、主な副作用として注射部位反応及び帯下、ざ瘡等が認められたが、程度はいずれも軽度であり、本薬の副作用として新たな事象は認められなかった。最大投与量が90 μ g/kgを超えていた症例における注射部位反応の発現率（10.8%）は、国内臨床試験成績と比較して高かったが、今回の国内の要望用量（~180 μ g/kg/4週）と同程度又はそれ以上の本薬が投与された欧州EC108試験における注射部位反応の20.0%よりは低い値であった。また、国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾において発現した注射部位反応の程度はいずれも軽度であったこと、同一症例内で90 μ g/kgを超える投与量で治療中及び90 μ g/kg以下の投与量で治療中の両方で注射部位反応が発現したことが確認されている症例や、最大投与量が90 μ g/kgを超えていたものの、90 μ g/kg以下の投与量で治療中にのみ注射部位反応が発現したことが確認されている症例が認められたこと等から、特段の問題はないと考えられた。

欧州の臨床試験（EC108試験）では主に1.88、3.75mgが、米国の臨床試験（M90-516試験、P90-053試験）では主に7.5~15mgが投与され、多くの症例の投与量は現状の国内承認用量上限の90 μ g/kgを超えており、180 μ g/kgを超えて投与された症例も多数存在した。これら欧米臨床試験における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、前述のとおりそれぞれ50.0%、15.6%及び18.1%であった。主な有害事象は、性器出血等の原疾患又は本薬の薬理作用に基づく事象及び注射部位反応であり、その他の事象についても危惧される事

象は発現していない。なお、欧州 EC108 試験における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 50% (40 例中 20 例、77 件) と、他の試験と比較して高頻度であった。77 件のうち 12 件は腔出血等の原疾患等に基づく事象であり、また 40 例中 8 例 (20.0%) で発現した 39 件の注射部位反応については、総注射回数が 1481 回であり、1 回の注射あたりの発現頻度は 2.6% であった。欧州 TAP/III/90/004 試験については、あらかじめ集計を計画していた原疾患及び薬理作用に基づくと考えられる腔出血、頭痛及びホットフラッシュを除き、すべて 4 例以下での発現であった。

なお、国内臨床試験で報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、臨床第Ⅲ相試験及び第Ⅱ相試験 (長期投与試験含) においてそれぞれ 20.7 及び 26.5% であり、主な事象は性器出血等の本薬の薬理作用に基因するものであった。その他の事象はほとんどが薬剤との因果関係は不明であり、また確認できる症例においてはいずれも投与中に改善している。また、CPP 患者における製造販売後調査では、本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 3.5% であり、特筆すべき事象は認められなかった。

2) 安全性に対する結論

最大投与量が 90 μ g/kg を超えた症例を含む国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾、90 μ g/kg 以下の用量で実施された国内臨床試験、主に 7.5~15mg で実施された米国臨床試験、及び主に 1.88~3.75mg で実施された欧州臨床試験において、特に危惧される事象はなく、発現した主な副作用の種類、程度及び頻度に大きな違いはなかった。

以上より、検討会議は、日本人に 90~180 μ g/kg を投与しても、安全性に大きな問題はないと考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

欧州での承認用法・用量は、体重 10~50kg として換算すると 75~188 μ g/kg で、今回の要望用量 (~180 μ g/kg/4 週、皮下投与) と同程度の投与量であり、国内と同様に 10 年以上にわたり臨床使用されている。米国の承認用法・用量は、筋肉内投与ではあるが、体重 10~50kg として換算すると 300~750 μ g/kg であり、Nelson 小児科学等の標準的教科書にも記載されている。以上より、欧米の臨床用量における有効性・安全性は確立されていると考えられる。また、疾患や治療法等について、民族学的な差があるとの報告はなされていない。

国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾ より、90 μ g/kg 以下の治療量で効果不十分な症例に対しても、症状に応じて 90~180 μ g/kg まで増量することにより無効例は僅かに留まり、ほとんどの症例で十分な効果が期待できると考えられる。また、90 μ g/kg を超えて投与しても大きな問題はなく、90 μ g/kg 以下の用量で実施された国内臨床試験の成績と比べて安全性に大きな差はないと考えられた。

以上を踏まえ、検討会議は、CPP に対する本剤の増量の上限を 180 μ g/kg とすることは医学薬学上公知に該当すると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

要望内容に係る変更はない

(2) 用法・用量について

国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾によると、40%以上の患者に現行の最大投与量(90 μ g/kg)を超えた投与量が投与されており、90 μ g/kg以下の治療量で効果不十分な症例に対しては、90~180 μ g/kgまで増量すれば、ほとんどの症例で十分な効果が得られ、また、90~180 μ g/kgまで増量しても安全性上、特段の問題は認められなかった。

以上より、検討会議は増量時の最大投与量を180 μ g/kgとし、以下のとおり用法・用量を設定することは妥当であると考えます。

通常、4週に1回リュープロリン酢酸塩として30 μ g/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180 μ g/kgまで増量できる。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

リュープリン注射用キット1.88、同3.75(キット品)は「中枢性思春期早発症」の効能を有していない。

11. 参考文献一覧

1) 添付文書(リュープリン注射用1.88及びリュープリン注射用3.75)、武田薬品工業株式

- 会社, 2010年9月改訂 (第16版)
- 2) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT-PED) , Abbott Laboratories, 2010年8月
 - 3) 独国添付文書 (ENANTONE Monats-Depot) , Takeda Pharma GmbH, 2009年10月
 - 4) 独国添付文書 (ENANTONE Monats-Depot) (和訳)
 - 5) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 3.75mg) , Laboratoires Takeda, 2009年8月
 - 6) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 3.75mg) (和訳)
 - 7) Study TAP/III/90/004 Final Report. Efficacy and safety of leuproreline LP 3.75mg administered via the subcutaneous route every 28 days in the treatment of precocious puberty of central origin., Laboratoires Takeda (欧州申請添付資料)
 - 8) Clinical Trial Report of Study E08 (EC108). Interim Report. Clinical trial to evaluate efficacy and tolerability of subcutaneously administered leuprorelin acetate as a 1-month depot formulation in a weight-dependent dosage in female patients with central precocious puberty., Takeda Pharma GmbH (欧州申請添付資料)
 - 9) Overview of the study of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty., TAP Pharmaceuticals Inc., (米国申請添付資料)
 - 10) Study No. P90-053. Combined results of independent investigators' studies of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty., TAP Pharmaceuticals Inc. (米国申請添付資料)
 - 11) Protocol No. M90-516. Interim Summary. Study of Lupron Depot in the treatment of central precocious puberty., TAP Pharmaceuticals Inc. (米国申請添付資料)
 - 12) 中枢性思春期早発症に対する性腺抑制療法における LHRH アナログの治療量の検討, 田中敏章、内木康博、堀川玲子, 日本成長学会雑誌, Vol.16; 2010: 85-92
 - 13) Disorders of Pubertal Development, Luigi Garibaldi, Nelson TEXTBOOK OF PEDIATRICS, 18th Edition: Saunders; 2007: 2309-2316.
 - 14) Puberty and Its Disorders in the Female, Robert L. Rosenfield, David W. Cooke, Sally Radovick, Pediatric Endocrinology, 3rd Edition:Saunders; 2008: 530-573.
 - 15) Treatment approaches for central precocious puberty in Asia and the US : the role of gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa)., Tanaka T, Lee PA, Pediatric Endocrinology; Rev6; 2008: 258-261
- 参 1) 米国添付文書 (LUPRON INJECTION for pediatric use) , Abbott Laboratories, 2010年8月
 参 2) 米国添付文書 (LUPRON INJECTION) , Abbott Laboratories, 2010年4月
 参 3) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT 3.75mg) , Abbott Laboratories, 2009年6月
 参 4) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT 7.5mg) , Abbott Laboratories, 2010年4月
 参 5) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT -3 Month 11.25mg) , Abbott Laboratories, 2009年6月
 参 6) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT -3 Month 22.5mg) , Abbott Laboratories, 2010年4月
 参 7) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT -4 Month 30mg) , Abbott Laboratories, 2010年4月
 参 8) 英国添付文書 (PROSTAP SR) , Takeda UK, 2010年6月
 参 9) 英国添付文書 (PROSTAP 3) , Takeda UK, 2010年6月

- 参 10) 独国添付文書 (ENANTONE -GYN) , Takeda Pharma GmbH, 2009 年 10 月
- 参 11) 独国添付文書 (ENANTONE -GYN) (英訳)
- 参 12) 独国添付文書 (TRENANTONE) , Takeda Pharma GmbH, 2009 年 10 月
- 参 13) 独国添付文書 (TRENANTONE) (英訳)
- 参 14) 独国添付文書 (TRENANTONE -GYN) , Takeda Pharma GmbH, 2009 年 10 月
- 参 15) 独国添付文書 (TRENANTONE -GYN) (英訳)
- 参 16) 独国添付文書 (SIXANTONE) , Takeda Pharma GmbH, 2009 年 10 月
- 参 17) 独国添付文書 (SIXANTONE) (英訳)
- 参 18) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 11.25mg) , Laboratoires Takeda, 2009 年 8 月
- 参 19) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 11.25mg) (英訳)
- 参 20) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 30mg) , Laboratoires Takeda, 2009 年 8 月
- 参 21) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 30mg) (英訳)

医療上の必要性が高いとされた品目に係る 専門作業班（WG）の検討状況

目 次

代謝、その他 WG	1	循環器 WG	7
<代謝性疾患用薬分野>		<循環器器官用薬分野>	
本邦における未承認薬	2	本邦における未承認薬	8
		本邦における適応外薬	8
<その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）>		<生殖器官用薬分野>	
本邦における未承認薬	3	本邦における適応外薬	13
本邦における適応外薬	4		
		<体内診断用薬分野>	
		本邦における未承認薬	15
		本邦における適応外薬	15

目 次（つづき）

精神・神経 WG	17	抗がん WG	27
<精神・神経用薬分野>		<抗がん剤分野>	
本邦における未承認薬.....	18	本邦における未承認薬.....	28
本邦における適応外薬.....	19	本邦における適応外薬.....	29
抗菌・抗炎症 WG	21	生物 WG	31
<抗菌薬分野>		<血液製剤分野>	
本邦における未承認薬.....	22	本邦における未承認薬.....	32
本邦における適応外薬.....	22	本邦における適応外薬.....	32
<抗炎症薬・呼吸器管用薬分野>		<ワクチン分野>	
本邦における適応外薬.....	24	本邦における未承認薬.....	33
		小児 WG	35
		本邦における未承認薬.....	36
		本邦における適応外薬.....	37

注) 今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

代謝、その他 WG

<代謝性疾患用薬分野>

本邦における未承認薬…………… 2

<その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）>

本邦における未承認薬…………… 3

本邦における適応外薬…………… 4

1. 代謝・その他WG
○代謝性疾患用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
293	日本小児神経学会 日本先天代謝異常学会	ミグルスタット	Zavesca	アクテリオンファーマ シューティカルズジャ パン	①小児例から成人例のNiemann-Pick病C型 (ニーマン・ピック病C型)及び②酵素補充療 法が有効ではないまたは継続できない成人 のGaucher病I型(ゴーシェ病I型)	○	①については、国内患者に対する ミグルスタットの安全性と薬物動態 を検討する臨床試験等を平成22年 中に開始する予定。 ②については、平成22年中に、要 望者と相談の上、国内患者に対す るミグルスタットの適応の妥当性等 について検討を行い、方針を決定 する予定。	①について、代謝・その他WG及び小児WGは、国 内の用法・用量設定のため、日本人健康成人を対 象とした薬物動態試験が必要と考える。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

1. 代謝・その他WG

○その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他)

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
11	日本核医学会 日本医学放射線学会	Ca-DTPA	Ditripentat-Heyl (独)、Pentetate calcium trisodium injection(米)	日本メジフィジックス	(独)放射性金属(アメリシウム、プルトニウム、キュリウム、カリホルニウム、バークリウム)中毒の長期治療 (米)プルトニウム、アメリシウム、キュリウム体内汚染が判明した、またはその疑いのある患者の汚染物質の排泄の促進		平成22年11月頃承認申請予定。	
13	日本核医学会 日本医学放射線学会	Zn-DTPA	Zink-trinatrium- pentetat(独)、 Pentetate Zinc Trisodium Injection (米)	日本メジフィジックス	(独)放射性金属(アメリシウム、プルトニウム、キュリウム、カリホルニウム、バークリウム)中毒の長期治療 (米)プルトニウム、アメリシウム、キュリウム体内汚染が判明した、またはその疑いのある患者の汚染物質の排泄の促進		平成22年11月頃承認申請予定。	
177	個人	デクスラゾキサソ	Totect(米)、Savene (英、独、仏)	(国内関係企業なし)	アントラサイクリン系薬剤静脈内投与による血管外漏出			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
287	日本中毒学会 財団法人日本中毒情報センター	ホメピゾール	Antizol(米、英、独)、 Fomepizole(仏)	(国内関係企業なし)	エチレングリコール中毒、及びメタノール中毒の治療			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
306	日本中毒学会 財団法人日本中毒情報センター	メチレンブルー	Methylene Blue Injection, 1%	(国内関係企業なし)	薬剤性のメトヘモグロビン血症			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
348	小児腎臓病学会 日本内分泌学会 厚生労働科学研究費補助金難 治性疾患克服研究事業ホルモ ン受容機構異常に関する調査 研究班	経口リン酸塩製剤	Phosphate Sandoz (英)、PhosphoNeuros (仏)	ゼリア新薬工業	①原発性低リン血症性くる病、②Fanconi症 候群、③低リン血症	○	①については、原発性低リン血症 性くる病患者における用法・用量を 確認する臨床試験等を平成22年 中に開始する予定。 ②③については、原発性低リン血 症性くる病の臨床試験結果が出た 時点で、当該結果と既存情報を合 わせ、公知申請の可能性を再検討 する。 また、③については、以下の理由 から慢性低リン血症として評価し た。 低リン血症とは、単に血清の無機 リン濃度が成人および年長児まで は2.5mg/dl以下、年少児では 4.0mg/dl以下の場合を指す。この ため、消化管からの吸収不良・栄 養不良のような一過性・急性の低 リン血症も含むこととなり、医療上 の必要性について一概に評価が 不可能である。 日本内分泌学会及び厚生労働省 難治性疾患克服研究事業ホルモ ン受容機構異常に関する調査研 究班の要望書では、医療上の必要 性の論拠として、くる病・骨軟化症 といった症状の重篤性を挙げてお り、急性の低リン血症ではくる病・ 骨軟化症をきたさないことと考え合 わせると、要望書の「低リン血症」 は慢性の低リン血症を指すと考え られる。	①について、平成22年7月 治験相談実施済み。
358	個人	亜セレン酸ナトリウム		(国内関係企業なし)	セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、 神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品であ る。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
176	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイ リー	デキサメタゾン(4mg 錠)		(国内関係企業なし)	4mg製剤の剤形追加 [抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴 う消化器症状(悪心・嘔吐)]			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品であ る。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
304	小児腎臓病学会	メチルプレドニゾン コハク酸エステルナ トリウム	ソル・メドロール静注 用	ファイザー	ネフローゼ症候群	○	米国においては既にネフローゼ症候群に対する効能・効果で承認されており、小児の用法・用量も設定されている。また、国内においてもステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療ガイドラインに記載があるなど、医療現場でこれまでに広く患者の治療に用いられていることから、公知申請を希望する。	代謝・その他WG及び小児WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への妥当性に係る報告書(案)」参照)。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

循環器 WG

<循環器器官用薬分野>

本邦における未承認薬…………… 8

本邦における適応外薬…………… 8

<生殖器官用薬分野>

本邦における適応外薬…………… 13

<体内診断用薬分野>

本邦における未承認薬…………… 15

本邦における適応外薬…………… 15

2. 循環器WG
○循環器器官用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
50	特定非営利法人PAHの会	イロプロスト	Ventavis	バイエル薬品	肺動脈性肺高血圧症		治験実施予定	臨床データパッケージについて、治験相談が必要。
96	日本老年精神医学会 若年認知症オアシス虹の会 社団法人 認知症の人と家族 の会 若年認知症家族会・彩星の会	ガラタミン	ラザダイン(米国)、 レミニール(英国)	ヤンセンファーマ	軽度から中等度のアルツハイマー型認知症		承認申請中	
202	日本心不全学会 日本循環器学会	トルバプタン	サムスカ錠	大塚製薬	心性浮腫		平成22年10月27日承認済み	
203	特定非営利法人PAHの会	トレプロスチニル	リモジュリン	持田製薬	肺動脈性肺高血圧症		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
319	日本老年精神医学会 社団法人 認知症の人と家族 の会	メマンチン	ナメンダ(米)、 エビクサ(英、独、仏)	第一三共	アルツハイマー型認知症		承認申請中	
341	日本老年精神医学会 社団法人 認知症の人と家族 の会	リバスチグミン	エクセロンパッチ	ノバルティスファーマ	軽度から中等度のアルツハイマー型認知症		承認申請中	

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
27	日本心不全学会 日本循環器学会 日本心血管インターベンション 治療学会 日本不整脈学会	アミオダロン	アンカロン錠100	サノフィ・アベンティス	心不全を伴う心房細動		平成22年9月10日承認済み	

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
33	日本小児循環器学会	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 アムロジン錠	ファイザー 大日本住友製薬	小児における用法及び用量の追加	○	海外において、小児の高血圧症患者を対象に第Ⅲ相試験を実施し、アムロジピン 1日2.5mg～5mgの有効性、及び安全性が確認され、この試験成績により、アムロジピンの小児に対する用量が承認されている。また、国内外の総説、解説記事、代表的な教科書およびガイドラインに、アムロジピンによる小児における高血圧症治療に関する記載がある。 以上のことから、公知申請を希望する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。
64	日本小児腎臓病学会 日本小児循環器学会	エナラプリル マレイン酸塩	レニベース錠	萬有製薬	小児における用法及び用量の追加	○	小児における高血圧症の適応は、臨床試験成績に基づき、2010年5月現在、23か国以上の国と地域において承認されている。また、本邦の高血圧治療ガイドライン2009(日本高血圧学会)においても、本剤は有効性・安全性が確立された第一選択薬として位置づけられている。さらに、本剤の小児への投与は保険適応が認められており、使用実績がある(審査支払機関における診療報酬請求に関する審査情報提供事例について、平成19年9月21日)。 以上のことから、公知申請を希望する。 なお、米国における添付文書では、少量投与若しくは嚥下できない患者に対しては、本剤の懸濁液の調製方法が記載されているが、調製に用いられるクエン酸緩衝液[Bicitra(登録商標)]及びシロップ[Ora-Sweet SF(登録商標)]は、本邦では入手ができない。「調剤指針(第12改訂)」等を参照すると本邦の臨床現場では、小児等のように様々な用量に調整して処方する場合や規格単位(錠剤、カプセル)に合わない場合は、調剤時に錠剤を粉砕し、自己製剤化して処方されている。したがって、これまで本邦で慣例的に行われている処方・調製の範囲で患者に合わせて用法・用量を調節することを想定している。なお、米国本社では、新たな製剤開発の計画はない。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
65	日本心血管インターベンション 治療学会	エノキサパリンナトリ ウム	エノキサパリン	サノフィ・アベンティス	急性冠症候群におけるPCI施行時に使用			要望者、及び企業に問い合わせ中
70	日本心不全学会 日本循環器学会	エブレノン	セララ錠 25mg、 50mg、100mg	ファイザー	心筋梗塞後の心不全		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
230	日本小児腎臓病学会	バルサルタン	ディオバン錠	ノバルティス ファーマ	小児における用法及び用量の追加	○	使用実態調査、及び治験の実施 予定。	循環器WGは、小児適応の追加(高血圧症)につい ては、国内外で使用されている製剤が異なること から、治験の実施が必要であると判断。
231	一般社団法人日本頭痛学会 日本神経学会	バルプロ酸ナトリウム	デパケン、 デパケン R	協和発酵キリン	片頭痛の予防		米国では承認されており、欧米及 び本邦における神経内科学教科 書や頭痛診療ガイドラインが、片頭 痛の予防に対してバルプロ酸の使 用を推奨している。また、外因的・ 内因的民族的要因の検討から、海 外の臨床試験成績の本邦への外 挿は可能と考えている。なお、本邦 においても、米国承認用量と類似 する範囲で、バルプロ酸の片頭痛 予防に対する有効性を示す報告が 蓄積され、国内てんかん患者及び 双極性障害患者への投与経験か ら、長期投与における安全性も確 認されている。以上より、公知申請 を希望する。	平成22年10月6日第5回検討会議にて、公知申請 の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。
244	日本心不全学会 社団法人日本循環器学会	ビソプロロールフマル 酸塩	メインテート	田辺三菱	慢性心不全		海外での大規模プラセボ対照二重 盲検比較試験、総説、及びメタア ナリシスにおいて、その有用性が 示され、国際的標準教科書及び日 米欧の慢性心不全治療ガイドラ インで慢性心不全における標準的治 療薬として推奨されている。また、 国内慢性心不全患者における適 応外の使用実績についても学術論 文や学会報告等で多数報告されて いる。以上より、公知申請を希望す る。	平成22年10月6日第5回検討会議にて、公知申請 の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
273	日本神経学会 一般社団法人日本頭痛学会 個人	プロプラノロール塩酸 塩	インデラル	大日本住友	片頭痛の予防		欧米4カ国において承認されており、また、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文や国際機関で評価された総説がある。 以上のことから、公知申請を希望する。しかしながら、今後、関連学会の協力を得て、日本人での用量に関する使用実態調査等の内容を検討する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。
282	日本小児循環器学会	ベラパミル塩酸塩	①ワソラン静注5mg ②ワソラン錠40mg	エーザイ	小児における用法及び用量の追加	○	注射剤: 米、英及び独において承認され、小児の標準的教科書(Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition)に小児用量が記載されている。また、国内外のオープン試験において有用性が示されている。 経口剤: 英、独及び仏において承認され、小児の標準的教科書(Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition)に小児用量が記載されている。また、国内のオープン試験において、有効性を示す報告があり、国内の薬物治療ガイドラインで小児用量の記載がある。 以上のことから、公知申請を希望する。	平成22年10月6日第5回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。
331	日本小児腎臓病学会	リシノプリル	ロンゲス錠 ゼストリル錠	アストラゼネカ 塩野義製薬	小児適応の追加(高血圧症)	○	米国において小児の高血圧症に対する承認を有しており、医療における相当の使用実績がある。また、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文がある。 以上のことから、公知申請を希望する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
357	日本小児循環器学会	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠0.5mg、 1mg、5mg	エーザイ	小児における用法及び用量の追加	○	<p>仏において承認され、小児の標準的教科書(Nelson Textbook of Pediatrics)に小児用量が記載されており、海外のオープン試験において、有効性を示す報告もある。また、国内の循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドラインに小児領域での使用の有効性が評価されており、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドラインで小児用量の記載がある。さらに、厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究 総合研究報告書」から、日本においても相当の使用実績があることが示され、また、「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について 総合研究報告書」で報告された症例では、多くの症例で有効性が認められ、小児における特別な副作用の報告はなかった。以上のことから、公知申請を希望する。</p>	平成22年8月3日第4回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。承認申請中。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

2. 循環器WG
○生殖器官用薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
180	中枢性尿崩症(CDI)の個人	デスモプレシン酢酸塩	DDAVP Tablets	フェリングファーマ	中枢性尿崩症に対する経口剤の剤形追加	○	平成22年9月治験相談実施済み	
270	日本更年期医学会 日本産科婦人科学会	プロゲステロン	Utrogestan(英、仏) Prometrium(米) Utrogest(独)	国内関連企業なし(富士製薬より開発の意思の申し出)	子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法(HRT)の補助に対する経口剤の剤形追加		<p>【開発の意思の申し出をした富士製薬の見解】</p> <p>効能・効果については、欧米4カ国を含む世界各国において承認され、多くの使用実績がある。なお、婦人科及び内科で有名な教科書(婦人科:Berek and Novak's Gynecology 14th edition、内科:Cecil MEDICINE 23rd edition)において、経口剤の使用方法が記載されており、北米閉経学会、国際閉経学会及び本邦のHRTのガイドラインにおいても天然型プロゲステロンについて記載されている。また、大規模な無作為化試験の報告、及び総説においてもプロゲステロン経口投与の有用性について評価されている。</p> <p>ただし、経口剤は本邦においては未承認である。</p> <p>以上のことから、公知申請を希望する。</p>	<p>当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。</p> <p>当該医薬品は「新投与経路医薬品」に該当し、日本人を対象として薬物動態を検討する臨床試験の実施が必要と考える。</p>
271	日本受精着床学会 NPO法人Fine	プロゲステロン	Utrogestan(英、仏) Prometrium(米) Utrogest(独)	国内関連企業なし(富士製薬より開発の意思の申し出)	体外受精-胚移植(IVF-ET)の際の黄体補充に対する経腔剤の剤形追加		<p>【開発の意思の申し出をした富士製薬の見解】</p> <p>効能・効果については、仏において承認されており、経腔剤の当該効能に関する総説、メタ・アナリシス、無作為化比較試験が多数存在することから多くの使用実績があると考えられる。なお、婦人科で有名な教科書(Berek and Novak's Gynecology 14th edition)において、経腔剤の使用方法が記載されており、米国生殖医学会及び本邦の生殖医療ガイドラインにおいても経腔投与について記載されている。</p> <p>ただし、経腔剤は本邦において未承認である。</p> <p>以上のことから、公知申請を希望する。</p>	<p>当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。</p> <p>当該医薬品は「新投与経路医薬品」に該当し、日本人を対象として薬物動態を検討する臨床試験の実施が必要と考える。</p>

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
363	日本産科婦人科学会	抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D(Rho)人免疫グロブリン-Wf	日本製薬 ベネシス	Rh(D)陰性の妊婦及び女性に対し、以下の場合に投与することにより、母体血液中での抗D(Rho)抗体の産生を抑制し、血液型不適合の成立を抑制。妊娠28週投与、検査・処置後(羊水検査、臍帯血検査、児頭外回転の実施)、流産後、子宮外妊娠後、子宮内胎児死亡後における投与		要望の効能の多くが欧米のRhIGで承認され、教科書、ガイドライン等でも本剤の投与が推奨されている。また、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医学会が作成した産科診療ガイドラインにおいても、妊娠28週前後での投与、自然及び人工流産後、子宮外妊娠後、羊水穿刺(絨毛生検、胎児血採取)後に本剤の投与が推奨されていることから、RhIGのエビデンスレベルは高いと考える。 以上のことから、公知申請を希望する。	平成22年10月6日第5回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

2. 循環器WG

○体内診断用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
5	(社)日本脳神経外科学会	5-アミノレプリン酸塩 酸塩	Gliolan	ノーベルファーマ	悪性神経膠腫(WHOグレードⅢ及びⅣ)に対する手術における悪性組織の視覚化		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
12	一般社団法人日本核医学会 日本医学放射線学会	Ioflupane 1123 Injection	DaTSCAN	日本メジフィジックス	特発性パーキンソン病(PD)に関連するPS、多系統萎縮症(MSA)、及び進行性核上麻痺(PSP)から本態性振戦(ET)の鑑別診断		これまでに実施した国内外の臨床試験成績を使用したデータパッケージにより、申請できると考える。	治験相談(申請前相談)利用予定あり(平成23年1月頃)。
51	一般社団法人日本核医学会 日本内分泌学会 日本医学放射線学会	インジウム(111In)ペンテトレオチド	OctreoScan	コヴィディエンジャバン	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断		既に実施済みの国内臨床試験及び海外で実施された臨床試験、既存の文献及び海外のガイドライン等から、本剤の有効性・安全性などは十分に示されていると考える。	治験相談(申請前相談)利用予定あり(平成23年2月頃)。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
2	一般社団法人日本核医学会 日本医学放射線学会 日本内分泌学会	3-ヨードベンジルグア ニジン(123I)	ミオMIBG-I 123注射 液	富士フイルムRIファーマ	褐色細胞腫の診断		「ミオMIBG-I123注射液」と同一有効成分を含む123I-MIBG製剤が欧米4カ国等で承認されており、国内においても、(社)日本アイソトープ協会及び弊社がそれぞれ実施した実態調査で相当数の使用実績がある。さらに、本品の有効性及び安全性は、国内外の公表文献及び成書等の記載内容からも明らかである。以上のことから、公知申請を希望する。	平成22年10月6日第5回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野に関係	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
55	(社)日本脳神経外科学会	インドシアニングリーン	オフサグリーン	第一三共	脳主幹動脈の血流状態観察(赤外線照射時の蛍光測定による)		本邦では医療機器の導入が先行していることから、医療機器販売企業に対して当該企業が保有するICGの実地応用における情報の提供を受けるとともに、当該医療機器を導入済の医療機関からも情報を収集することが必要と考える。現在得られている文献情報に加え、投与後の至適観察時期、血流観察に不適な部位・条件を含め海外における知見が国内における使用の実態調査の中でも再現よく確認できれば、公知申請に該当すると思われる。なお、使用実態の情報を承認申請に活用するとともに、製造販売後の適正使用に反映することとする。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。
246	一般社団法人日本核医学会 日本医学放射線学会	ヒトチロトロピンアルファ(遺伝子組換え)	タイロゲン筋注用0.9mg	佐藤製薬	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘または準全摘を施行された患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーション(甲状腺機能廃絶)を受ける際の補助		放射性ヨウ素を用いた残存甲状腺のアブレーションは本邦において、一般的な甲状腺癌治療法であり、本剤の診断補助とアブレーション補助の作用機序は同じである。また、診断補助剤として、放射性ヨウ素の甲状腺組織への取込みを促進することが本邦において実証され、本邦における臨床試験では、海外と同様の有効性が示されている。なお、欧米の関連学会のガイドラインでは、本剤のアブレーションの補助での使用が推奨されている。したがって、海外における診断補助とアブレーション補助の用法用量が同じであること、国内外の診断補助の用法用量が同じであることから、国内においても、アブレーションの用法用量は、海外のアブレーションの用法用量が外挿できる。また、安全性は、診断補助の適応において、使用成績調査(全例)を実施しており、少数例の治験よりも多くのデータが収集できている。以上のことから、外国における資料による公知該当性を希望する。	既承認の「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン(Tg)試験の併用又はTg試験単独による診断の補助」について、全例調査中であることも踏まえ、要望の適応についての臨床データパッケージの組み方等について検討する必要がある。治験相談を利用予定。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

精神・神経 WG

<精神・神経用薬分野>

本邦における未承認薬…………… 18

本邦における適応外薬…………… 19

3. 精神・神経WG
○精神・神経用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
1	個人	3、4-ジアミノピリジン	Firdapse(欧州)	(国内関係企業なし)	Lambert-Eaton筋無力症候群による筋力低下の改善			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
6	日本アルコール精神医学会 日本アルコール関連問題学会 日本アルコール・薬物医学会	Acamprosate (INN)	Campral(米、英、独、仏)、Aotal(仏)	日本新薬	アルコール依存症患者における抗酒療法		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
81	日本てんかん学会 日本小児神経学会	Oxcarbazepine (INN)	Trileptal(米、英、独、仏)	ノバルティス ファーマ	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児の部分発作の併用療法	○	治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
105	個人 全国多発性硬化症友の会	Glatiramer acetate (USAN)	Copaxone	テバファーマスーティカル	多発性硬化症の再発予防		欧米において標準的治療薬として使用されていること、本剤を個人輸入している日本人患者の主治医から入手した臨床経過記録(平成22年6月現在7例)によれば有効性及び安全性に大きな問題が生じていないこと等を勘案し、本剤をできるだけ早く我が国の患者に提供すべく公知申請を希望する。しかしながら、日本人患者における臨床試験の成績を得ることは重要と考え、開始した臨床試験は継続し、その有効性及び安全性に関する最新のデータを適宜報告する所存である。なお、本剤は平成21年3月10日付で希少疾病用医薬品に指定されている。	当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当し、承認申請時において日本人における当該医薬品の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要がある。その際に日本人を対象とした臨床試験成績は重要である。また、精神・神経WGは、本剤は希少疾病用医薬品に指定されており、本邦では集積可能な多発性硬化症患者の症例数が限られていることは理解するが、本剤を個人輸入している日本人患者の臨床経過記録等のデータのみでは日本人患者における本剤の有効性及び安全性の評価が十分ではないと考えられることから、承認申請時には、少なくとも、治験相談を踏まえ実施した臨床試験成績が必要と考える。
156	日本てんかん学会 日本小児神経学会	Stiripentol (INN)	Diacomit	明治製菓	乳児重症ミオクロニーてんかん	○	治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
205	個人 全国多発性硬化症友の会	Natalizumab	Tysabri	バイオジェン・アイデック・ジャパン	多発性硬化症		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
286	日本てんかん学会 日本小児神経学会	ホスフェニトインナトリウム水和物(JAN)	Cerebryx(米)、Pro-Epanutin(英)、Pro-Dilantin	ノーベルファーマ	てんかん重積状態、脳外科手術前・術中・術後及び頭部外傷後にけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合、並びに経ロフェニトイン製剤の投与が不可能又は不適切な場合の代替	○	承認申請中	
349	日本てんかん学会 日本小児神経学会	Rufinamide (INN)	Inovelon(欧州)、Banzel(米)	エーザイ	レノックス・ガストー症候群(4歳以上)に伴う発作に対する併用療法	○	治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
352	日本てんかん学会 日本小児神経学会	レベチラセタム	Keppra	ユーシービー・ジャパン	① 4歳児以上の小児てんかん患者における部分発作に対する併用療法 ② 6歳以上(欧州では12歳以上)の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法	○	①については、治験実施中。②については、「4歳以上の強直間代発作に対する併用療法を対象とした臨床試験」等を2010年中に開始する(予定)。	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
9	厚生省特発性局所多汗症診療ガイドライン作成班	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注50、ボトックス注100	グラクソ・スミスクライン	腋窩多汗症		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
23	あどれす患者会	アトモキセチン塩酸塩	ストラテラカプセル	日本イーライリリー	成人期(18歳以上)における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の効能追加		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
89	日本てんかん学会 日本小児神経学会	ガバペンチン	ガバペン錠	ファイザー	てんかん部分発作の小児適応の追加	○	承認申請中	
193	日本てんかん学会 日本小児神経学会	トピラマート	トピナ錠	協和発酵キリン	2-16歳の小児における部分発作に対する併用療法	○	治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
199	日本線維筋痛症学会	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	日本新薬	経口剤の剤型追加、効能・効果は線維筋痛症		平成22年8月治験相談実施済み(対象:慢性非がん性疼痛)	
200	個人	トラマドール塩酸塩	徐放錠: Ultram ER, Ryzolt(米)、Zydol SR, Tramulief SR 他(英)、Tramal, Amadol, Tial 他(独)、Contramal, Topalgic 他(仏)	日本臓器製薬	経口徐放剤の剤型追加、効能・効果は慢性疼痛		治験実施中	治験相談利用予定あり(2010年10月頃)。
269	日本口腔顔面痛学会	プレガバリン	リリカカプセル	ファイザー	歯科治療後神経障害性疼痛		平成22年10月27日承認済み(承認された効能・効果は「末梢性神経障害性疼痛」)	

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

抗菌・抗炎症 WG

＜抗菌薬分野＞

本邦における未承認薬…………… 22

本邦における適応外薬…………… 22

＜抗炎症薬・呼吸器管用薬分野＞

本邦における適応外薬…………… 24

4. 抗菌・抗炎症WG

○抗菌薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
20	日本エイズ学会 東京HIV診療ネットワーク	アトバコン	Mepron	グラクソ・スミスクライ ン	ニューモシスチス肺炎の治療、予防		平成23年3月頃、承認申請予定。	企業において申請準備中。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
60	日本結核病学会 社団法人 日本呼吸器学会 東京HIV診療ネットワーク	エタンプトール塩酸塩	エサンプトール エプトール	サンド 科研製薬	非結核性抗菌薬および非結核性抗真菌薬		日、米、英の非結核性抗真菌薬の治療に対する各種学会診療ガイドライン及び国際的に評価されている教科書において、本剤は推奨または標準的治療薬とされている。また、いくつかの無作為比較試験等に関する公表論文、さらに国内外での使用実績等も勘案し、公知申請を希望する。	平成22年10月6日第5回検討会議より、検討会議において公知申請の該当性について検討中。
129	社団法人日本化学療法学会	コリスチンメタンスル ホン酸ナトリウム塩	Coly-Mycin M	国内関連企業なし(グラクソ・スミスクラインが開発の意思の申し出)	注射剤の剤形追加 多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌による各種感染症		(開発の意思の申し出をしたグラクソ・スミスクラインの見解) 平成22年10月頃、治験実施予定。	当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品であり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
313	日本感染症教育研究会 社団法人日本感染症学会 東京HIV診療ネットワーク 厚生労働科学研究費補助金・ 政策創薬総合研究事業「輸入 熱帯病・寄生虫症に対する稀 少疾病治療薬を用いた最適な 治療法による医療対応の確立 に関する研究」班	メロニダゾール	フラジール内服錠	塩野義製薬	嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症、クロストリディウム・ディフィシル関連腸炎		今回申請予定の効能・効果は、欧米四カ国で既に承認されており、コクランレビューあるいは各ガイドラインにおいても記載され、科学的根拠となりうる論文も国際的に信頼できる学術雑誌に掲載されている。国内でも診療・治療ガイドライン等に記載され、本剤の使用が推奨されている。国内患者数が非常に少ないため、国内では比較試験等が実施されていないものの、臨床現場では第一選択薬として使用されている点を併せると、臨床使用実態は充足していると考えられたため、公知申請を希望する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
315	社団法人 日本産科婦人科学会 日本周産期新生児学会 性の健康医学財団	メロニダゾール	フラジール内服錠・腔錠	塩野義製薬	流産・早産、産褥子宮内膜炎、帝王切開後感染症の原因となる細菌性陰症の治療		本薬の細菌性陰症に対する有効性は国外・国内ともに認められ、米国CDCの性感染症治療ガイドラインにおいても推奨療法として位置づけられている。 また、早産防止についてのエビデンスは混沌としているものの、現時点では早産ハイリスク妊婦に対する早産防止効果が強く示唆されている。 加えて、国内においては適応外であるものの、複数のガイドラインで本剤の使用が推奨されていることから医学薬学上公知であるとみなすことが出来ると考え、公知申請を希望する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。
316	日本感染症教育研究会 社団法人日本感染症学会 厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班	メロニダゾール	Metronidazole Injection	国内関係企業なし	静注剤の剤形追加 嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
342	日本結核病学会 社団法人 日本呼吸器学会	リファンピシン	リファジン リマクタン	第一三共 サンド	非結核性抗酸菌および非結核性抗酸菌症		成書や国内外の各種ガイドラインにおいて標準的な治療薬として位置づけられている。 また、国内ではMAC症を中心とした非結核性抗酸菌症に対し、ほぼ国内外のガイドラインに準じて本剤を含む多剤併用投与が行われた結果、当該感染症に対する治療の臨床効果は認められているものと判断したため、公知申請を希望する。	平成22年10月6日第5回検討会議より、検討会議において公知申請の該当性について検討中。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

4. 抗菌・抗炎症WG

○抗炎症薬・呼吸器官用薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
17	厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班	アザチオプリン	アザニン イムラン	グラクソ・スミスクライン 田辺三菱製薬	顕微鏡的多発血管炎及びWegener肉芽腫症		外国人については、無作為化比較試験により本剤の有効性が確認されている。また、国内のガイドラインにおいてもシクロホスファミドを本剤に切り代えることにより安全性上のベネフィットがある本剤が推奨されており、日本人においても同様に有効であると考えられる。本剤の安全性については、海外の無作為化比較試験により確認されており、用法・用量も国内既承認の範囲内であることから、本剤の安全性に大きな問題はないと考えられる。以上のことから、公知申請を希望する。	平成22年10月6日第5回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。
132	日本ハンセン病学会	サリドマイド	サレドカプセル	藤本製薬	らい性結節性紅斑		米国では、1998年にENLの承認がされており、医療における使用実績が既にある。日本においては、教科書及び学会の診療ガイドラインにも、ENLに対するサリドマイドの治療効果が有効であることが明記されている。またCochrane reviewの評価ではより質の高い規模の大きい試験でのエビデンスが必要とされているものの、8報の小規模な無作為化比較試験によりENLに対するサリドマイドの有効性は示されている。ENLに対するサリドマイドの使用量について、海外では1日100-300mgである。また、国内の使用実態より国内では1日50-300mgで使用されていた。このように海外と国内では、サリドマイド使用量に大差はなく、人種差はないと考えられる。以上のことから、公知申請を希望する。	使用実態調査の結果を踏まえて、WGで詳細に検討中。
137	日本リウマチ学会	シクロホスファミド水和物	エンドキサン錠・注射用	塩野義製薬	全身性血管炎の寛解導入効果	○	既に外国(ドイツ)で効能・効果が承認されており、国内外の治療ガイドラインにも記載されている。また、本剤の有効性・安全性について総合評価を行ったところ、外国人と日本人で異なる点はなく、本剤とステロイドを用いた治療法は、要望疾患に対する公知の治療法として用いられていることを確認したため、公知申請を希望する。	平成22年8月3日第4回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。承認申請中

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
138	日本リウマチ学会	シクロホスファミド水和物	エンドキサン錠・注射用	塩野義製薬	全身性エリテマトーデスの難治性病態の寛解導入効果	○	既に外国(ドイツ)で効能・効果が承認されており、国内外の治療ガイドラインにも記載されている。また、本剤の有効性・安全性について総合評価を行ったところ、外国人と日本人で異なる点はなく、本剤とステロイドを用いた治療法は、要望疾患に対する公知の治療法として用いられていることを確認したため、公知申請を希望する。	平成22年8月3日第4回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。承認申請中
140	厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班	シクロホスファミド水和物	エンドキサン錠・注射用	塩野義製薬	多発性血管炎、weganar肉芽腫症	○	既に外国(ドイツ)で効能・効果が承認されており、国内外の治療ガイドラインにも記載されている。また、本剤の有効性・安全性について総合評価を行ったところ、外国人と日本人で異なる点はなく、本剤とステロイドを用いた治療法は、要望疾患に対する公知の治療法として用いられていることを確認したため、公知申請を希望する。	平成22年8月3日第4回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。承認申請中

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

抗がん WG

<抗がん剤分野>

本邦における未承認薬	28
本邦における適応外薬	29

5. 抗がんWG
○抗がん剤分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
15	日本臨床腫瘍学会 特定非営利活動法人血液情報 広場・つばさ 個人	アザシチジン	ピダーザ注射用	日本新薬	骨髄異形成症候群		承認申請中	
26	個人 慢性骨髄増殖性疾患患者・家 族会	アナグレリド	Xagrid(欧州) Agylin(米国)	シャイアー ファーマ シューティカルズ ア イルランド リミテッド	本態性血小板血症の治療		治験開始前(平成22年中に治験着 手予定)	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
104	日本脳腫瘍学会	Carmustine	Gliadel Wafer(米国) Gliadel Implant(欧州)	ノーベルファーマ	悪性神経膠腫		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
157	個人	Streptozocin	Zanosar	ノーベルファーマ	転移を有する悪性内分泌腫瘍・神経内分泌 腫瘍・カルチノイド腫瘍		米国及び仏国で承認されており多 くの使用実績があること、国際的に 使用されている教科書・成書、総 説及びガイドラインに記載があり、 エビデンスレベルの高い雑誌にも 掲載されていること、国内で個人 輸入による使用経験の臨床報告 があること等を勘案し、本剤を中心 とした多剤併用療法の臨床的位置 付けは医学薬学上公知であると考 えており、公知申請することは妥当 と考えた。	当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当 し、承認申請において日本人における当該医薬品 の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要 があり、その際に日本人を対象とした臨床試験成 績は重要である。 日本人患者における情報は、個人輸入での使用 経験に限られており、当該情報から日本人患者に おける本剤の安全性及び有効性について、評価 することは困難と考える。少なくとも、本邦にお ける製造販売後に注意・着目すべき安全性に関 する情報を承認申請前に得ておく必要があり、小 規模でも日本人患者を対象とした臨床試験の実 施は必要と考える。なお、具体的な試験の実施 方法等については、機構と治験相談を実施する ことを推奨する。
171	日本呼吸器内視鏡学会 社団法人日本呼吸器学会 日本臨床腫瘍学会	タルク	STERITALC	ノーベルファーマ	悪性胸水の再貯留抑制		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
182	個人	Denileukin diftitox	ONTAK(米国)	TSD Japan	悪性細胞がインターロイキン2(IL-2)受容体 の構成要素CD25を発現している(CD25+)、 持続性もしくは再発性の皮膚T細胞リンパ腫 (CTCL)の治療		治験開始前	治験相談利用予定あり(2010年11月頃)。 企業見解によると、CTCLの患者数が少ないことや グローバルでの開発計画方針等から、まずCTCL とは異なる疾患を対象として開発計画が開始され る予定である。企業は、CTCLに対する開発の促 進を考慮して開発計画の再考をすべきであり、機 構との治験相談において、CTCLを対象とした開発 計画について議論することを推奨する。 なお、本薬については、企業見解において以下の 状況が説明されている。 ・米国で承認条件とされた原薬の純度改善につ いて、改善目処がたったため、新製剤への切替えに 関する協議をFDAと実施した後本邦での開発を 開始すると説明されている。したがって、本邦で の開発着手が遅れる可能性があること ・欧州では、製剤の品質の観点、臨床試験成績の 評価について、否定的な見解が示された。このこ とから、申請を取下げた経緯があること
266	個人	フルベストラント	フェノロデックス筋注 用	アストラゼネカ	閉経後進行・再発乳癌		承認申請中	

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
291	特定非営利活動法人グループ・ネクサス	ポリノスタット	ゾリンザカプセル	万有製薬	皮膚T細胞性リンパ腫		承認申請中	
359.3	日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 個人	アルデスロイキン	Proleukin(米国)	国内関連企業なし	悪性黒色腫			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
53	日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 個人	インターフェロン アル ファ-2b	イントロンA注射用	シュERING・プラウ	悪性黒色腫		悪性黒色腫患者に対する本剤の用法・用量(導入2000万IU/m ² 静脈内投与、維持1000万IU/m ² 皮下投与)は、本邦の最大承認用量(1000万国際単位筋肉内投与)よりも高く、かつ投与経路も異なる。日本人悪性黒色腫患者への投与経験、静脈内投与の経験、2000万IU/m ² の投与経験はないが、①本邦においてハイリスクの悪性黒色腫患者は少なく、有効性の評価を目的とした試験の実施は困難と考えること、②海外で健康成人を対象に実施した筋肉内、皮下、静脈内の3つの投与経路を比較した薬物動態試験で投与経路による安全性プロファイルに差異はないと考えられること、③国内外の薬物動態に著しい差異はないと考えられること、④国内第I相試験において2000万IU/m ² に近いと思われる用量が継続投与可能な最大用量と推定されていること、⑤海外第III相試験で導入期と維持期で安全性プロファイルに差異はないと考えられることから、日本人において新たに臨床試験を実施することなく、海外臨床試験成績を利用して公知申請することは妥当と考えた。	日本人患者において静脈内投与が行われた経験はなく、かつ静脈内投与での投与量は既承認用量を大きく上回る。また、企業見解によると、投与経路間での安全性プロファイルに大きな差異はないと説明されているが、当該検討がなされた健康成人と癌患者では薬物動態プロファイルが大きく異なるとの説明も企業見解ではなされている。そのため、提出された情報から、日本人患者に高用量で静脈内投与した際の安全性担保を評価することは難しいと考える。少なくとも、本邦における製造販売後に注意・着目すべき安全性に関する情報を承認申請前には得ておく必要があり、小規模でも日本人患者を対象とした臨床試験の実施は必要と考える。なお、製造販売後も含めた長期投与時の安全性情報に関する情報収集の方法や、具体的な試験の実施方法等については、機構と治験相談を実施することを推奨する。
76	特定非営利活動法人パンキャン ンジャパン	エルロチニブ	タルセバ錠	中外製薬	膵臓がん		承認申請中	
95	日本胃癌学会	カペシタビン	ゼローダ錠	中外製薬	治癒切除不能な進行・再発の胃癌		公知申請を希望する。	8月3日第4回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。承認申請中。
122	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイ リー	ゲムシタビン	ジェムザール注射用 リ	日本イーライリリー	がん化学療法後に増悪した卵巣癌		公知申請を希望する。	8月3日第4回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。承認申請中。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
159	日本臨床腫瘍学会 日本口腔外科学会 社団法人日本耳鼻咽喉科学会	セツキシマブ	アービタックス注射液	メルクセローノ	頭頸部扁平上皮癌		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。 企業見解によると、承認申請時には、化学療法剤との併用療法に関する国内第Ⅱ相試験について、2010年10月末時点で組み入れられた症例の情報を集約した資料を含める予定である、とされている。しかし、当該試験の情報では、承認申請時点において、日本人での有効性及び安全性の説明ができるか不明であり、申請前に機構との治験相談を実施し、スムーズな審査が可能となるような対応をとる必要があると思われる。
189	日本骨髄腫患者の会	ドキシソルピシン塩酸塩 リボソーム注射剤	ドキシル注	ヤンセン ファーマ	多発性骨髄腫		治験開始前	治験相談利用予定あり(2010年9月頃) 企業見解によると、ドキシルとボルテゾミブの併用における日本人患者での忍容性を確認する目的の第Ⅰ相試験を実施予定とのことである。詳細内容は不明なため、治験相談にて十分に議論する必要があると考えるが、方針として大きな問題はないと思われる。ただし、要望の効能・効果にて欧米では2007年に承認されている一方で、国内開発が2010年時点で未着手である原因は明確にすることが望ましい。
190	日本臨床腫瘍学会	ドセタキセル	タキソテール点滴静注用	サノフィ・アベンティス	局所進行頭頸部扁平上皮癌、乳癌における1回投与量75mg/m ² への増量		承認申請中	
212	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー 日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会	ノギテカン	ハイカムチン注射用	日本化薬	がん化学療法後に増悪した卵巣癌		公知申請を希望する。	8月3日第4回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。承認申請中。
278	有限責任中間法人日本乳癌学会 あけぼの神奈川 オリーブの会 個人	ペバシズマブ	アバステン点滴静注用	中外製薬	乳癌		承認申請中	
292	特定非営利活動法人グループ・ネクサス	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用	ヤンセン ファーマ	マントル細胞リンパ腫(MCL)		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。 企業見解によると、米国では第Ⅱ相試験の結果を以て「前治療回数を1回以上有するMCL」の効能・効果にて承認されている。一方、欧州では第Ⅱ相試験での主要評価項目である無増悪期間等の妥当性が指摘され、現時点で申請に至っていない状況である。企業は、初発のMCLを対象として国際共同第Ⅲ相試験が実施中であり、当該結果に基づき、日米欧での申請を予定していると説明している。
350	個人	レナリドミド	レブラミドカプセル	セルジーン	5q欠損染色体異常を伴う低または中等度リスク骨髄異形成症候群		2010年8月20日承認済み	

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

生物 WG

<血液製剤分野>

本邦における未承認薬…………… 32

本邦における適応外薬…………… 32

<ワクチン分野>

本邦における未承認薬…………… 33

6. 生物WG
○血液製剤分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
372	日本小児感染症学会	人免疫グロブリンG	ヴィヴァグロビン (Vivaglobin)	CSLベーリング	原発性免疫不全症(PID)	○	ヴィヴァグロビンと同じ皮下注用ガンマグロブリン製剤であるIgPro20について、治験実施中。	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
69	日本小児血液学会 日本小児がん学会	エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)	注射用ノボセブン、ノボセブンHI静注用	ノボ ノルディスク ファーマ	血小板蛋白GP IIb-IIIa或いはHLAに対する抗体を保有するため、血小板輸血に対する治療効果が見込めないگرانツマン血小板無力症患者の出血抑制	○	・国内では症例報告及び医学書において適応外使用の有効例が紹介されている。 ・海外では欧米4カ国中、英、独、仏の3カ国において承認を取得しており、英国ではガイドラインに記載されている。約10年に渡る各国における使用実績があり、医学書にも記載されている。 以上、上述の国内外の状況から公知性が認められると考えられることから、公知申請を希望する。	平成22年10月6日第5回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

6. 生物WG
○ワクチン分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
173	日本渡航医学会 日本小児感染症学会 社団法人日本感染症学会	チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン (Typhoid Polysaccharide Vaccine)	Typhim Vi	サノフィ・アベンティス	成人及び2歳以上の小児の腸チフス感染予防	○	本剤は、海外100ヶ国で数多く使用されており、安全性及び有効性に問題ないことが判明している。 また、海外では複数のガイドラインに掲載され、渡航者等への接種が推奨されている。 また、本邦においても、厚生労働科学研究「海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究」により、日本人(191例)での安全性と有効性が検討され、海外と同じ用法・用量で、腸チフス感染予防の安全で有効なワクチンであることが示唆された。 本剤の作用機作及び使用目的から判断して、本剤は民族的要因を受けにくい薬剤と考えられることから、公知申請を希望する。	当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当し、承認申請時において日本人における当該医薬品の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要があり、その際に日本人を対象とした臨床試験成績は重要である。 また、生物WGは、現在得られているデータは限られた臨床研究結果のみであるため、有効性・安全性を十分に説明できないと考える。 さらに、本剤の接種が推奨される対象は、感染蔓延国への渡航者等、一部の感染リスクの高い者に限定されているものの、有効性評価に抗体価等のサロゲートマーカーが活用できるのであれば、健康成人・小児を対象とした臨床試験の実施は不可能ではない。 加えて、GCPに基づいて信頼性が担保された安全性情報が得られることは、本剤の承認にあたって重要であり、その点でも治験の実施が望ましいと考えられる。 以上の理由から、本邦で臨床試験を改めて実施し、有効性(免疫原性)及び安全性を評価する必要があると考える。
374	日本渡航医学会 日本小児感染症学会 社団法人日本感染症学会	髄膜炎菌(グループA,C,Y及びW-135)多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチン (Meningococcal conjugate vaccine)	Menactra	サノフィ・アベンティス	<i>Neisseria meningitidis</i> serogroup A, C, Y and W-135による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防(2歳から55歳)	○	本剤は、海外では複数のガイドラインに掲載され、髄膜炎菌感染予防に必須なワクチンとして標準的に使用されている。 また、本剤と同じ莢膜多糖を含有し、世界100ヶ国以上で数多く使用されているトキソイド結合体でない髄膜炎菌多糖体ワクチンMenomuneは、安全性及び有効性に問題ないことが判明している。 本邦においても、厚生労働科学研究「海外渡航者に対する予防接種の在り方に関する研究」により、日本人(197例)におけるMenomuneの有効性(免疫原性)と安全性が確認されており、欧米での臨床試験成績と免疫原性に特段の差異は認められていない。したがって、人種間、民族間で髄膜炎菌多糖体抗原に対する免疫応答に差異は無いと考えられる。 さらに、海外でのMenactraとMenomuneの比較試験データから、本剤はMenomuneと同様の有効性・安全性を示すことが海外臨床試験で示されていること及び日本人でのMenomuneの臨床研究結果から、トキソイド結合型のMenactraが日本人においても、海外と同様の有効性・安全性を示すことが十分に期待できることから、公知申請を希望する。	当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当し、承認申請時において日本人における当該医薬品の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要があり、その際に日本人を対象とした臨床試験成績は重要である。 また、生物WGは、多糖体ワクチン(Menomune)とトキソイド結合型多糖体ワクチン(本剤)は、免疫学的作用機序が異なり、日本人における有効性(免疫原性)・安全性を評価するにあたっては、海外データ及び多糖体ワクチンのデータからの推測では不十分である可能性があること、接種対象は渡航者等の健康成人・小児であり、有効性評価に抗体価等のサロゲートマーカーが活用できるのであれば、治験の実施は不可能ではないことから、本剤そのものを用いた臨床試験を実施する必要があると考える。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

小児 WG

本邦における未承認薬	36
本邦における適応外薬	37

7. 小児WG

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
42	日本先天代謝異常学会	安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤	Ammonul	(国内関係企業なし)	尿素サイクル異常症患者における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
97	日本先天代謝異常学会	カルグルミック酸	Carbaglu	(国内関係企業なし)	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
142	日本小児腎臓病学会 日本先天代謝異常学会	メルカプトアミン(INN) システアミン(USAN)	Cystagon Capsule	マイラン製薬	シスチノーシス(シスチン蓄積症)	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)	国内患者を対象とした臨床試験等を平成22年中に開始する予定。	治験相談利用予定あり。
209	日本先天代謝異常学会	ニチシノン	Orfadin	(国内関係企業なし)	チロシン血症Ⅰ型	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
257	日本先天代謝異常学会	フェニル酪酸ナトリウム	Buphenyl(米)、 Ammonaps(英、独、 仏)	シミック	尿素サイクル異常症	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)		治験相談利用予定あり。
275	日本先天代謝異常学会	ベタイン	Cystadane	(国内関係企業なし)	ホモシスチン尿症	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
238	膵嚢胞線維症の治療環境を実現する会	パングレアチン	Creon	アボット ジャパン	嚢胞線維症患者の脂肪吸収および栄養状態の改善	代謝・その他WG(その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他))	承認申請中	
87	一般社団法人日本リウマチ学会	カナキヌマブ	ILARIS 150 mg/mL powder for solution for injection	ノバルティスファーマ	クリオピリン関連周期熱症候群(家族性寒冷蕁麻疹症およびMuckle-Wells症候群)患者の炎症症状の軽減	抗菌・抗炎症(抗炎症薬・呼吸器官用薬分野)	治験実施中	
94	日本未熟児新生児学会 特定非営利活動法人 神戸市難病団体連絡協議会	カフェインクエン酸塩	CAFICIT Injection、 CAFICIT Oral solution	ベーリンガーインゲル ハイム	早産児無呼吸発作の短期治療	抗菌・抗炎症(抗炎症薬・呼吸器官用薬分野)	平成23年5月頃、治験実施計画書提出予定。	治験相談利用予定あり(平成23年1月頃)。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
201	肺嚢胞線維症の治療環境を実現する会	ドルナーゼアルファ	Pulmozyme	中外製薬	嚢胞線維症患者の喀痰排泄促進作用および呼吸機能の改善	抗菌・抗炎症(抗炎症薬・呼吸器官用薬分野)	本剤は、海外での有効性及び安全性が十分に確認されており、本剤による吸入療法は民族的要因による影響を受けにくいと考える。よって、海外での承認申請の際に提出された臨床試験成績、海外公表論文、海外教科書やガイドライン等の記載状況から本剤のCF患者に対する有用性が確認でき、海外の承認状況から実医療での相当数の使用実績があり、また国内の「肺嚢胞線維症の診療の手引き」や要望者からの要望内容を総合的に勘案し、公知申請を希望する。CFは、本邦では平成16年までの過去10年間の患者数が推定38名と極めて稀な疾患であり、大半が死に至る重篤性の高い難病である。よって、投与対象となるすべての患者がその使用を待ち望んでいると推察され、一日も早い医療現場への製品供給こそが製薬企業としての責務と考える。	国内における使用実績としてレトロスペクティブデータが企業から提出される予定であり、そのデータを踏まえて検討予定。
345	一般社団法人日本リウマチ学会	リロナセプト	Arcalyst	国内関係企業なし	クリオピリン関連周期熱症候群(家族性寒冷尋麻疹症およびMuckle-Wells症候群)患者の炎症症状の軽減	抗菌・抗炎症(抗炎症薬・呼吸器官用薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
77	日本先天代謝異常学会	レボカルニチン塩化物	エルカルチン錠	大塚製薬	①エルカルチン錠について、「一次性カルニチン欠乏症及びその他の二次性カルニチン欠乏症」の適応追加 ②液剤及び静注用製剤の剤形追加	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)	①について、要請のあった効能・効果及び用法・用量について、レボカルニチン製剤が既に海外で承認され使用されていること、カルニチンとして文献等でその有効性について多数報告されていること、標準的な教科書やガイドライン等でカルニチン欠乏症の治療薬としてカルニチン補充が挙げられていること、本剤が国内で既に承認された適応症以外で使用されていること、関係学会からの要望があること等を踏まえ、公知申請を希望する。 ②について、臨床試験を実施する予定。	①について、平成22年10月6日 第5回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。 ②について、治験相談利用予定あり(平成22年11月頃)。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
255	日本 LCH 研究会 厚生労働科学研究費補助金難 治性疾患克服研究事業 乳児 ランゲルハンス細胞組織球症 の病態解明と診療研究班	ピンプラスチン塩酸塩	エクザール注射用 10mg	日本化薬	ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)	代謝・その他WG(その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他))	LCHにおいて本剤は、欧米4カ国で既に承認され、標準療法の基本薬剤としての相当の使用実績があり、エビデンスレベルの高い臨床試験が実施されていることから、公知申請を希望する。	平成22年10月6日 第5回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。
318	日本未熟児新生児学会	メナテレノン	ケイツー・シロップ 0.2%	サンノーバ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する予防	循環器WG(循環器器官用薬分野)	欧米4カ国において、新生児・乳児VK欠乏性出血症に対する予防投与が承認されており、標準的教科書、日本を含めた各国のガイドラインでも、VKの注射あるいは経口投与、若しくは注射及び経口投与が新生児・乳児VK欠乏性出血症の予防対策として推奨されている。国内でも、広く普及しているが、現在まで安全性上の問題は報告されていない。以上より、公知申請を希望する。	日本未熟児新生児学会から要望された用法・用量は、「出生後、数回の哺乳により、その確立したことを確かめてから2mgを経口投与、ついで2回目として生後1週又は産科退院時のいずれか早い時期に2mgを経口投与する。その後、生後3ヵ月まで1回2mgを週1回経口投与する。ただし、1ヵ月健診の時点で人工栄養の場合は、それ以降の投与を中止してよい。」である。生後1ヵ月までに計3回の投与を行うことについては、有効性及び安全性についてエビデンスもあり、現在臨床現場において広く実施されているものの、生後3ヵ月まで週1回投与することについては、エビデンスは得られていない。しかしながら、生後1ヵ月以降も投与を継続することによる有用性は否定するものではないため、小児WGは、日本未熟児新生児学会等において、生後3ヵ月までの適切な投与方法について継続して検討すべきと考える。
343	日本内分泌学会 日本小児内分泌学会	リュープロレリン酢酸塩	リュープリン注射用 1.88、リュープリン注射用3.75	武田薬品工業	中枢性思春期早発症の最大用量を180 μ g/kg/4週に増大	循環器WG(生殖器官用薬分野)	欧米での承認用法・用量は、今回の要望用量と同程度、あるいはそれを超える投与量であり、米国の承認用法・用量についてはNelson小児科学等の標準的教科書にも記載されている。これら海外成績を基に申請に必要な検討は可能であり、また、第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、国立成育医療研究センター等で国内の承認用量を上回る200例を超える臨床使用実績が報告されている。以上より、公知申請を希望する。	小児WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への妥当性に係る報告書(案)」参照)。
130	腭嚢胞線維症の治療環境を実現する会	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム	Colomycin Injection	国内関係企業なし	吸入用製剤の剤形追加 嚢胞線維症患者の気道感染症の治療	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注	特記事項等
195	肺嚢胞線維症の治療環境を実現する会 特定非営利活動法人 神戸市難病団体連絡協議会	トブラマイシン	TOBI	ノバルティスファーマ	吸入用製剤の剤形追加 嚢胞線維症患者の緑膿菌気道感染症の治療	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)	本剤の国内の使用実態としては、個人輸入している患者一名に限定されるが、過去の記録から使用経験を論述することは可能である。国内での患者数が極端に少ないこと、患者のほとんどは他の治療に参加していたり、多剤併用が必須であることから治療を行うことは難しいと考える。 また、本剤は海外にて臨床試験を実施し、既に欧米にて承認を取得済みであり、また、種々の診療ガイドラインにも記載されていることから、国外のエビデンスに不足はないと考えるため、公知申請を希望する。	国内における使用実績としてレトロスペクティブデータが企業から提出される予定であり、そのデータを踏まえて検討予定。
264.2	日本小児血液学会／日本小児がん学会	フルコナゾール	DIFLUCAN Oral Suspension ジフルカン静注液・カプセル	ファイザー	小児用経口混濁液の剤形追加 小児適応の追加	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)	本剤は、成人においては、カンジダ及びクリプトコッカス感染症の治療薬として、国内外でその位置付けは確立されている。また、小児に対する総合的な評価としては、外国でのランダム化比較試験において、小児に対する有効性・安全性は確認されている。さらに教科書等への小児の真菌症治療薬としての記載もあり、世界中で広く使用されている。そのため、小児において有すると考えて問題ないと判断したため、公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。
289	日本小児感染症学会	ポリコナゾール	ブイフェンド静注用・錠	ファイザー	小児適応の追加	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)	小児を対象にした、深在性真菌症に対するポリコナゾールの有効性を検証した臨床試験はごく限られているものの、単施設で十数例程度を対象とした検討や、後方視的コホート研究を含めると、アスペルギルス症をはじめ糸状菌感染症に対するポリコナゾールの有効性を報告した論文が数編ある。ただし、カンジダ症に対する有効性を示した論文は少ない。 安全性について、小児に特異的に発現する事象、もしくは成人より重篤あるいは高頻度に出現する事象は認められなかった。国内外で報告されている小児科領域の公表情報情報は、小児におけるポリコナゾールの有効性と安全性について必要十分なエビデンスを提供していると判断し、公知申請を希望する。	小児における本剤の国内での使用経験が乏しく、本剤の予定される小児用法・用量における有効性及び安全性情報が限られていることや、本剤の予定される小児用法・用量は既承認である成人の用法・用量と比較し、高用量となることなどを踏まえると、承認申請時には、小児における本剤の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要があると考える。そのため臨床試験の実施に際し集積可能な症例数が限られていることは理解するものの、日本人小児における有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験の成績は、必要と考える。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
16	一般社団法人日本リウマチ学会 日本小児リウマチ学会	アザチオプリン	アザニン イムラン	グラクソ・スミスクライン 田辺三菱製薬	ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス(成人、小児)	抗菌・抗炎症(抗炎症薬・呼吸器官用薬分野)	本剤は国内外の教科書及び学会等のガイドラインにおいて、既に標準治療薬の一つとして位置付けられている。SLEは重篤な疾患であり、第一選択薬のステロイド治療だけでは病態のコントロールが難しい患者が存在することや、ステロイドの大量投与による副作用も問題となっている。また、疾患活動性を抑えた後に病態を維持することも、患者の生命予後を向上させるうえで極めて重要である。しかし、現状においては有効な代替治療はなく、免疫抑制剤による治療が極めて重要な治療法となっている。その状況において、本剤は日本においても既にSLEの治療薬として広く普及しており、十分な使用経験から、有効性と安全性は確立されているものと考えられるため、公知申請を希望する。	平成22年10月6日 第5回検討会議にて、公知申請の該当性に係る報告書を取りまとめ済み。 なお、報告書は抗菌・抗炎症WGにおいて検討されている要望番号17「顕微鏡的多発性血管炎及びWegener肉芽腫」に対する要望と併せて作成した。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

現在、専門作業班（WG）にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の品目

目 次

循環器 WG	1
<循環器器官用薬分野>	
本邦における適応外薬.....	2
精神・神経 WG	3
<精神・神経用薬分野>	
本邦における適応外薬.....	4
抗がん WG	5
<抗がん剤分野>	
本邦における適応外薬.....	6

循環器 WG

＜循環器器官用薬分野＞

本邦における適応外薬…………… 2

2. 循環器WG
○循環器器官用薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	備考
274.1	日本小児循環器学会	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠10mg、20mg	大日本住友製薬	小児に関わる不整脈	○	企業から新たに提出された情報によると、現在、唯一承認を取得している英国で承認が取り消される可能性があるため、その状況を考慮し慎重に検討中。
274.2	日本小児循環器学会	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠10mg、20mg	大日本住友製薬	小児に関わる片頭痛の予防	○	
274.3	日本小児循環器学会	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠10mg、20mg	大日本住友製薬	小児に関わるファロー四徴症	○	
362	一般社団法人日本脳卒中学会	血栓溶解剤(rt-PA製剤)	①グルトバ注600万、同注1200万、同注2400万 ②アクチバシン注、600万、同注1200万、同注2400万	①田辺三菱製薬 ②協和発酵キリン	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善の適応を発症後3時間以内から発症後4.5時間以内に変更		欧米4カ国では、公的保険適用のみで、現在、ドイツで承認審査中であることなどを考慮し、詳細に検討中

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

精神・神経 WG

<精神・神経用薬分野>

本邦における適応外薬…………… 4

3. 精神・神経WG
○精神・神経用薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	備考
327	日本定位・機能神経外科学会 日本ニューロモデュレーション学会 国立がんセンター研究所・東京女子医科大学合同髄腔内薬物投与疼痛治療チーム 長崎緩和医療創薬開発・利用促進連携グループ	モルヒネ塩酸塩くも膜下投与用製剤	アンベック注、モルヒネ塩酸塩注射液「シオノギ」、モルヒネ塩酸塩注射液「第一三共」、塩酸モルヒネ注射液「タケダ」、モルヒネ塩酸塩注射液「タナベ」	塩野義製薬、大日本住友製薬、田辺三菱製薬、武田薬品工業、第一三共プロファーマ	体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた持続くも膜下腔投与用製剤の剤形追加		企業に問い合わせ中(現在販売されている各社モルヒネ塩酸塩製剤には防腐剤が含まれているものもあり、またpH調整を行わない状況で使用した場合、薬剤投与ポンプの不具合が生じる可能性が懸念されることから、企業側各社にて製剤開発の実施可能性について検討中)

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

抗がん WG

＜抗がん剤分野＞

本邦における適応外薬…………… 6

5. 抗がんWG
○抗がん剤分野

本邦における適応外薬

要望 番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	備考
52	個人	インターフェロン α	インターフェロン α :スミフェロン注/バイアル、スミフェロン注DS(大日本住友)、オーアイエフ(大塚) インターフェロン α -2b:イントロンA(シエリング・ブラウ) ペグインターフェロン α -2a:ペガシス(中外) ペグインターフェロン α -2b:ペグイントロン(シエリング・ブラウ)	大日本住友製薬 大塚製薬 シエリングブラウ 中外製薬	真性多血症(PV)及び本態性血小板血症(ET)		欧米4ヶ国では公的保険適用のみであること、また、文献によって用法・用量が様々であるため、有用性を示す標準的な用法・用量が確立しているのかどうか慎重に検討中。
144	日本産科婦人科学会 日本婦人科腫瘍学会	①シスプラチン ②パクリタキセル ③カルボプラチン	①プリプラチン注(プリストル)、ランダ注(日本化薬) ②タキソール注射液(プリストル) ③パラプラチン注射液(プリストル)	プリストル・マイヤーズ 日本化薬	卵巣癌の腹腔内投与の新投与経路追加(シスプラチン・カルボプラチンとパクリタキセルの併用投与)		欧米4ヶ国では公的保険適用のみであること、また、腹腔内投与は国内では様々な用法・用量で実施されており、有用性を示す標準的な用法・用量が確立しているのかどうか慎重に検討中。
	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー	シスプラチン	プリプラチン注(プリストル)、ランダ注(日本化薬)	プリストル・マイヤーズ 日本化薬	卵巣癌の腹腔内投与の新投与経路追加		

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

資料 6 - 2

欧米4か国（米、英、独、仏）のいずれの国においても承認
（適応外薬については公的医療保険制度の適用を含む）
が確認されなかった品目

目次

代謝、その他 **WG**

<代謝性疾患用薬分野>

本邦における未承認薬	1
本邦における適応外薬	1

<その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）>

本邦における未承認薬	2
本邦における適応外薬	2

循環器 **WG**

<循環器器官用薬分野>

本邦における未承認薬	3
本邦における適応外薬	3

<生殖器官用薬分野>

本邦における適応外薬	4
------------	---

<体内診断用薬分野>

本邦における未承認薬	5
本邦における適応外薬	5

目次（つづき）

精神・神経 WG

<精神・神経用薬分野>

本邦における未承認薬	6
本邦における適応外薬	6

抗菌・抗炎症 WG

<抗菌薬分野>

本邦における未承認薬	8
本邦における適応外薬	8

<抗炎症薬・呼吸器管用薬分野>

本邦における未承認薬	9
本邦における適応外薬	9

抗がん WG

<抗がん剤分野>

本邦における未承認薬	10
本邦における適応外薬	10

小児 WG

本邦における未承認薬	11
本邦における適応外薬	11

1. 代謝・その他WG
○代謝性疾患用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	備考
32	日本内分泌学会	アミノグルテチミド	Cytadren tablet	ノバルティス ファーマ	クッシング症候群(クッシング病、クッシング症候群、副腎癌)		

本邦における適応外薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	備考
39	個人	アレンドロン酸ナトリウム	ボナロン錠35mg	帝人ファーマ	(原発性・遺伝性)肥厚性皮膚骨膜炎(pachydermoperiostosis)および二次性肥大型骨関節症		
108	日本小児内分泌学会 日本内分泌学会	グリメピリド	アマリール錠	サノフィ・アベンティス	小児適応の追加	○	要望内容「小児適応の追加」については、本邦で用法・用量の変更が承認(平成22年6月18日付)されている。
120	日本内分泌学会	ケトコナゾール(経口剤)	ニゾラルクリーム(経口剤として適用となる製剤は国内にはない)	ヤンセンファーマ	経口剤の剤形追加、効能効果は「クッシング症候群による高コルチゾール血症」		

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

1. 代謝・その他WG

○その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他)

本邦における未承認薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関 係	備考
7	個人	(AJM300)	(AJM300)	味の素	活動期クローン病		
369.3	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会	スコボラミン	Transderm Scop	ノバルティス ファーマ	貼付剤によるオピオイド投与に伴う 悪心・嘔吐の防止		

本邦における適応外薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関 係	備考
40	個人	アロプリノール	ザイロリック錠	グラクソ・スミスクライン	がん化学療法時の口腔粘膜炎の症 状緩和		
150	個人	シナカルセット塩酸塩	レグパラ錠	協和発酵キリン	腎移植後に遷延する副甲状腺機能 亢進症に伴う高Ca血症		
167	個人	タクロリムス	プロトピック軟膏	アステラス製薬	より高濃度の薬剤		
224	日本移植者協議会	バシリキシマブ(遺伝 子組換え)	シムレクト静注用	ノバルティス ファーマ	他臓器移植(腎移植以外)		
252	個人	ビルフェニドン	ピレスパ錠200mg	塩野義製薬	慢性腎臓病(進行性慢性腎不全)に おける腎不全の進展抑制		
261	難治性の肝・胆道疾患に関 する調査研究班	ブデソニド	Entocort EC(米) Entocort GR 3mg(英) Entocort(独) Entocort 3mg(仏)	アストラゼネカ	軽症から中等症の活動性自己免疫 性肝炎患者における寛解導入、また プレドニゾンによる寛解維持療法 を要する患者においてプレドニゾ ンからブデソニドへの切り替えによる 寛解維持		
334	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会	リスベリドン	リスパダール錠 リスパダールOD錠 リスパダール細粒 リスパダール内用液	ヤンセンファーマ	がんに伴う嘔気嘔吐		
367	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会	山椒・人參・乾姜・粉 未飴	ツムラ大建中湯エキ ス顆粒(医療用)	ツムラ	イレウス、癌性腹膜炎、オピオイドに よる便秘の効果・効能追加		
371	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会	人參・桂枝・川芎・地 黄・茯苓・蒼朮・黄耆・ 当帰・芍薬・甘草(十 全大補湯)	ツムラ十全大補湯エ キシ顆粒(医療用)	ツムラ	悪性腫瘍によるQOL低下、抗がん 剤・放射線療法の副作用		

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

2. 循環器WG

○循環器器官用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関係	備考
183	日本造血細胞移植学会	デフィプロタイド	プロシクライド (Prociclide)	(国内関係企業なし)	血栓症(類洞閉塞症候群を含む)		

本邦における適応外薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関係	備考
30.1	日本頭痛学会 日本神経学会	アミトリプチリン塩酸塩	トリプタノール (10mg錠、25mg錠)	萬有製薬	片頭痛の予防		
48	特定非営利法人PAHの会	イマチニブ	グリベック	ノバルティス ファーマ	肺動脈性肺高血圧症		
59	血管腫・血管奇形研究会	エタノール	無水エタノール	(国内関係企業なし)	血管奇形における経皮的硬化療法 および経カテーテル的塞栓術		
99	日本心不全学会 日本循環器学会	カルペリチド	ハンブ注射用1000	アスピオファーマ	急性心筋梗塞		
112.1	日本心血管インターベンション治療学会	クロピドグレル	プラビックス錠25mg 他	サノフィ・アベンティス	以下のアテローム血栓症イベントの抑制 待機的PCIが適用される安定狭心症、 陳旧性心筋梗塞		
153	日本内分泌学会	ジメチルクロルテトラサイクリン	レダマイシン	ポーラファルマ	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (バングレリン分泌過剰症(SIADH))		
290	血管腫・血管奇形研究会	ポリドカノール	ポリドカスクレロール、 エトキシスクレロール	(国内関係企業なし)	血管奇形における経皮的硬化療法		
323	日本内分泌学会	モザバプタン	フィズリン錠30mg	大塚製薬	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 における低ナトリウム血症の改善		
354	個人	ロサルタン	ニューロタン	萬有製薬	高血圧を伴わない糖尿病性腎症の 効能追加		

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

2. 循環器WG
 ○生殖器官用薬分野
 本邦における適応外薬

要望 番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	備考
66	日本産婦人科・新生児血液 学会 日本産科婦人科学会	エノキサパリンナトリ ウム	クレキサン皮下注キット 2000IU	サノフィ・アベンティス	血栓塞栓症の予防、抗リン脂質抗体 陽性の不育症(習慣流産)症例に対 して流・死産を減少		
225	日本内視鏡外科学会 日本産科婦人科内視鏡学会	バソプレシン	ピトレシン注射液20	第一三共	婦人科手術(子宮筋腫核出術、子宮 外妊娠手術、卵巣嚢胞摘出術)にお ける子宮・卵管・卵巣への局注によ る止血処置		
281	日本産科婦人科学会	ヘパリンカルシウム	カプロシン皮下注用ヘ パリンカルシウム皮下 注5千単位/0.2mLシ リンジ	持田製薬	抗リン脂質抗体陽性の不育症(習慣 流産)の流・死産の減少、在宅自己 注射での使用		
361	日本産婦人科・新生児血液 学会	乾燥濃縮人アンチトロ ンビンⅢ	アンスロピンP	CSLベーリング	Gestosis Index 6点以上の妊娠高血 圧症候群重症		

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

2. 循環器WG

○体内診断用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	備考
4	個人	5-アミノレブリン酸塩 酸塩	Gliolan	ノーベルファーマ	蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断		

本邦における適応外薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	備考
18	日本自律神経学会	アセチルコリン	オビソート	第一三共	交感神経節後繊維機能検査(発汗試験)の診断薬として		
179	日本内分泌学会	デスマプレシン酢酸塩	デスマプレシン注	協和発酵キリン	ACTH依存性クッシング症候群の偽性クッシング症候群との鑑別診断		

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

3. 精神・神経WG
○精神・神経用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関係	備考
174	個人	ディメボン	なし	ファイザー	筋萎縮性側索硬化症(ALS)ならびに前頭側頭葉変性症(FTLD-TDP)		
284	日本線維筋痛症学会	ベンラファキシン	Effexor XR	ファイザー	線維筋痛症		
306	個人	塩化メチルチオニウム(メチレンブルー)	なし	(国内関係企業なし)	筋萎縮性側索硬化症(ALS)ならびに前頭側頭葉変性症(FTLD-TDP)		

本邦における適応外薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関係	備考
19.2	日本線維筋痛症学会	アセトアミノフェン	カロナール錠	昭和薬品化工	小児科領域における線維筋痛症	○	
28	日本ペインクリニック学会 個人 厚生労働省科学研究費補助 金研究班	アミトリプチリン	トリプタノール錠	万有製薬	がん疼痛		
31	日本線維筋痛症学会	アミトリプチリン	トリプタノール錠	万有製薬	線維筋痛症		
85	日本サイコオンコロジー学会	オランザピン	ジブレキサ錠	日本イーライリリー	せん妄		
93	日本線維筋痛症学会	ガバベンチン	ガバベン錠	ファイザー	線維筋痛症		
111	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	クロナゼパム	リボトリール、ランドセ ン錠、ランドセン細粒	中外製薬、大日本住 友製薬	がん疼痛		
123	日本めまい平衡医学会	ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン注	シェリング・プラウ	鼓室内注入の新投与経路、効能効果はめまい発作の治療		
135	個人 免疫性神経疾患に関する調 査研究班 全国CIDPサポートグループ 個人	シクロスポリン	ネオーラルカプセル	ノバルティス ファーマ	慢性炎症性脱髄性多発神経炎		
163	日本線維筋痛症学会	セルトラリン	ジェイゾロフト錠	ファイザー	線維筋痛症		
169	個人	タミバロテン	アムノレイク錠	東光薬品工業	HTLV-1関連脊髄症(HAM)		
191	日本小児遺伝学会	ドネベジル	アリセプト錠	エーザイ	ダウン症候群患者におけるQOLの改善	○	
192	厚生労働省科学研究費補助 金研究班	ドネベジル	アリセプト錠	エーザイ	がん疼痛の鎮痛薬、鎮痛補助薬による眠気の抑制		
215	日本口腔顔面痛学会	ノルトリプチリン	ノリレン錠	大日本住友製薬	歯科治療後神経因性疼痛		
232	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	バルプロ酸ナトリウム (経口剤)	デパケン錠	協和発酵キリン	がん疼痛		
234	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	パロキセチン	パキシル錠	グラクソ・スミスクライ ン	がん疼痛		
253	日本自律神経学会	ピロカルピン	サンピロ点眼液	参天製薬	体内診断薬の剤形追加、効能効果は「発汗検査における汗腺刺激による診断補助」		
256	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	フェニトイン	アレビアチン注 250mg、アレビアチン 錠、アレビアチン散 10%	大日本住友製薬	がん疼痛		

要望 番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	備考
258	日本神経学会 日本神経治療学会	フェンタニル	デュロテップMTパッチ	ヤンセン ファーマ	神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善		要望内容「神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静」については、本邦で「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(平成22年1月20日付)されている。
267	日本線維筋痛症学会	フルボキサミン	ルボックス錠 デプロメール錠	アボット製薬、明治製菓	線維筋痛症		
296	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会	ミダゾラム	ドルミカム注射液 10mg	アステラス製薬	緩和ケアにおける苦痛緩和を目的とする鎮静		
298	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	ミルナシبران	トレドミン錠	旭化成ファーマ	がん疼痛		
302	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会	メチルフェニデート	リタリン錠10mg, リタリン散1%	ノバルティス ファーマ	オピオイド投与中のがん患者の眠気の改善に関する効能追加		
335	日本サイコオンコロジー学会	リスペリドン	リスパダール錠, OD錠, 細粒, 内用液	ヤンセン ファーマ	せん妄		
337	日本緩和医療薬学会 日本緩和医療学会	リドカイン	静注用キシロカイン2%	アストラゼネカ	神経障害性疼痛		
338	日本口腔顔面痛学会	リドカイン	キシロカインゼリー 2%	アストラゼネカ	口腔内神経障害性疼痛(口腔内においてプラスチック TENT を用いた治療)		
339	個人	リドカイン	静注用キシロカイン2%	アストラゼネカ	難治性がん性疼痛		
356	日本線維筋痛症学会	ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液	ノイロトロピン錠4単位	日本臓器製薬	線維筋痛症		
368	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会	柴胡・蒼朮・茯苓・川芎・当帰・釣藤・甘草	ツムラ抑肝散エキス 顆粒(医療用)	ツムラ	せん妄、認知症の周辺症状		
369.1	日本めまい平衡医学会	臭化ブチルスコポラミン	ブスコパン	ペーリンガーインゲル ハイム	めまい時の悪心・嘔吐症状の改善		
369.2	日本めまい平衡医学会	臭化水素酸スコポラミン	ハイスコ皮下注0.5mg	杏林製薬	めまい時の悪心・嘔吐症状の改善		

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

4. 抗菌・抗炎症WG

○抗菌薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関係	備考
3	個人	5-アミノレブリン酸塩 酸塩	艾拉(日本語訳 ア ラ)	ノーベルファーマ	尖圭コンジローマ		
147	日本造血細胞移植学会	シドフォビル	Vistide	国内関係企業なし	アデノウイルス感染症		
364.2	日本産婦人科・新生児血液 学会	抗サイトメガロウイル ス免疫グロブリン	Cytogam	CSLベーリング	先天性および周産期サイトメガロウ イルス感染症	○	

本邦における適応外薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関係	備考
36	社団法人日本化学療法学会	アルベカシン硫酸塩	ハベカシン注射液	明治製菓	【適応菌種】本剤に感性の緑膿菌を 含むグラム陰性桿菌 【適応症】 ・緑膿菌を含むグラム陰性桿菌によ る肺炎、敗血症 ・本剤に感性のメチシリン耐性黄色 ブドウ球菌(MRSA)または、緑膿菌を 含むグラム陰性桿菌の関与が想定 される場合の悪寒戦慄を伴って惹起 されるカテーテル由来血流感染症		
240	社団法人日本化学療法学会	ピアベネム	オメガシン®点滴用	明治製菓	用法用量の増大		
314.1	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会	メロニダゾール	フラジール内服錠	塩野義製薬	がん性悪臭の軽減		
365.1	社団法人日本感染症学会	アルベカシン硫酸塩	ハベカシン注射液	明治製菓	MRSA感染症(個々の疾患名を削 除)		
365.4	社団法人日本感染症学会	リネゾリド	ザイボックス注射液・ 錠	ファイザー	MRSA感染症(個々の疾患名を削 除)		

4. 抗菌・抗炎症WG

○抗炎症薬・呼吸器官用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	備考
154	厚生労働省難治性疾患克服 研究事業 呼吸不全に関する 調査研究班 個人	シロリムス	Rapamune	ワイス	リンパ脈管筋腫症(LAM)		
247	個人	ヒト組み替えGM-CSF (sargramostim)	Molgramostim(大腸菌 由来) Leukine(酵母由来)	ジェンザイムジャパン	特発性(自己免疫性)肺胞蛋白症		

本邦における適応外薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	備考
71	厚生労働省難治性疾患克服 研究事業 呼吸不全に関する 調査研究班 個人	エベロリムス	サーティカン錠	ノバルティス ファーマ	リンパ脈管筋腫症 (LAM:Lymphangiomyomatosis)		
136	日本顎関節学会	ジクロフェナクナトリウ ム	ボルタレン	ノバルティス ファーマ	顎関節症		
207	日本顎関節学会	ナプロキセン	ナイキサン	田辺三菱製薬	顎関節症における疼痛改善		
307	個人	メトレキサート	メトレキセート錠	ワイス	慢性進行型神経パーチエット病		

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

5. 抗がんWG
○抗がん剤分野

本邦における未承認薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関係	備考
37	日本造血細胞移植学会	Alemtuzumab	Campath	ジェンザイム・ジャパン	造血幹細胞移植の前治療		
45	日本小児血液学会 日本小児がん学会	イソトレチノイン	Accutane	中外製薬	神経芽腫	○	
109	日本小児血液学会 日本小児がん学会	グルカルピダーゼ	Voraxaze	(国内関係企業なし)	メトトレキサートの排泄遅延等	○	
211	個人	ネラチニブ	未定	ワイス	乳癌		

本邦における適応外薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関係	備考
41.1	個人	アナストロゾール	アリミデックス錠	アストラゼネカ	閉経前乳がん		
41.2	個人	エキセメスタン	アロマシン錠	ファイザー	閉経前乳がん		
41.3	個人	レトロゾール	フェマール錠	ノバルティス ファーマ	閉経前乳がん		
74.1	卵巣がん体験者の会スマイリー	エポエチン ベータ	エポジン注	中外製薬株式会社	がん化学療法施行に伴う貧血(進行癌もしくは再発した非骨髄性悪性腫瘍患者)		
128	日本臨床腫瘍学会	ゴセレリン酢酸塩	ゾラデックスLA 10.8 mg デポ	アストラゼネカ	閉経前乳癌		
160	個人	セツキシマブ	アービタックス注射液	メルクセローノ	治癒切除不能な進行性・再発乳癌		
170	個人	タミバロテン	アムノレイク錠	東光薬品工業	成人T細胞性白血病		
175	日本産科婦人科学会 日本婦人科腫瘍学会	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	ティーエスワン配合カプセル	大鵬薬品工業	子宮頸癌		
210	東北大学病院・腫瘍内科および東北大学加齢医学研究所・癌化学療法研究分野	ニムスチン	ニドラン	第一三共	悪性黒色腫		
280	個人	ペバシズマブ	アバスチン	中外製薬	脳放射線壊死		
351.3	個人	ナルトグラステム	ノイアップ	協和発酵キリン	がん化学療法による好中球減少症について、乳癌(根治的手術との併用)への予防投与(がん化学療法投与翌日からの用法・用量への乳癌の追加)		
359.1	日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 個人	セルモロイキン	セロイク注射用	武田薬品工業	悪性黒色腫		
359.2	日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 個人	テセロイキン	イムネース注	塩野義製薬	悪性黒色腫		

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

6. 小児WG

本邦における未承認薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	備考
25	一般社団法人日本リウマチ学会	アナキンラ	Kineret	(国内関係企業なし)	クリオピリン関連周期熱症候群	抗菌・抗炎症WG(抗炎症薬・呼吸器官用薬分野)	

本邦における適応外薬

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	備考
245	日本先天代謝異常学会	必須アミノ酸製剤	アミュー配合顆粒	味の素	尿素サイクル異常症や有機酸血症	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)	
106	日本LCH研究会 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の病態解明と診療研究班	クラドリビン	ロイスタチン	ヤンセンファーマ	ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)	代謝・その他WG(その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他))	
141	日本LCH研究会 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の病態解明と診療研究班	シクロホスファミド	エンドキサン錠 注射用エンドキサン	塩野義製薬	ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)	代謝・その他WG(その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他))	
146	日本LCH研究会 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の病態解明と診療研究班	シタラビン	キロサイド注 キロサイドN注	日本新薬	ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)	代謝・その他WG(その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他))	
300	日本LCH研究会 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の病態解明と診療研究班	メトレキサート	注射用メトレキサート メトレキサート点滴 静注液200mg	ワイズ	ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)	代謝・その他WG(その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他))	
320	日本LCH研究会 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の病態解明と診療研究班	メルカプトプリン	ロイケリン散10%	大原薬品工業	ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)	代謝・その他WG(その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他))	
162	社団法人日本化学療法学会	セフジトレンピボキシル	メイアクトMS®小児用 細粒・錠	明治製菓	PRSP、BLNARによる気道感染症および中耳炎、副鼻腔炎	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)	
227	社団法人日本感染症学会	パニペナム・ベタミロン	カルペニン点滴用	第一三共	小児化膿性髄膜炎	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)	

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

資料 6 - 3

開発要請・開発企業の公募を行う前に承認された品目 (承認日順)

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容 (効能・効果等の概略)	承認内容 (効能・効果等の概略)	承認年月日
259	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会	フェンタニル	デュロテップMTパッチ	ヤンセン ファーマ	慢性難治性疼痛	中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛	平成22年1月20日
121	有限責任法人日本乳癌学会 あけぼの神奈川個人	ゲムシタビン	ジェムザール注射用	日本イーライリリー	乳癌	手術不能又は再発乳癌	平成22年2月5日
226	癌と共に生きる会	パニツムマブ	ベクティビックス	武田薬品工業	フルオロピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法によっても進行したEGFR陽性の転移性結腸・直腸癌	KRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	平成22年4月16日
248	日本リウマチ学会 日本神経学会	ヒト免疫グロブリン	献血ヴェノグロブリンIH5%静注、献血ヴェノグロブリン-IHヨシトミ、献血グロベニン-I静注用	ベネシス、化学及血清療法研究所、日本製薬	ステロイド抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎	多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)	平成22年10月27日

注)今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

米国における保険適用が確認された品目

米国においては、がん化学療法に関して、下記の4つのCompendiumに記載されている適応外使用について、公的保険適用がなされているとの情報があった。それを踏まえて、欧米4ヶ国で保険適用なしと報告していた全108件のうち適応外薬90件に対し、がん化学療法に関係する医薬品の当該Compendiumにおける記載を調査したところ、下記6件が確認された。これらについては、今後、医療上の必要性に係る評価を進めることとする。

<Compendium>

- ① American Hospital Formulary Service Drug Information(American Society of Health-System Pharmacists)
- ② Clinical Pharmacology(Gold Standard)
- ③ DRUGDEX(Thomson MICROMEDEX)
- ④ National Comprehensive Cancer Network Drugs and Biologics Compendium(NCCN)

要望番号	提出者	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)
61	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 日本疼痛学会 厚生労働省科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)癌性疼痛患者のQOL向上のための橋渡し研究連携拠点の構築(H21-3次がん一般-017)研究班	エトドラク	オステラック錠 ハイペン錠	ワイス 日本新薬	癌性疼痛
79	個人	オキサリプラチン	エルプラット(日本)	ヤクルト本社	乳癌
83	日本ペインクリニック学会 日本緩和医療学会 日本疼痛学会 厚生労働省科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)癌性疼痛患者のQOL向上のための橋渡し研究連携拠点の構築(H21-3次がん一般-013)研究班	オランザピン	ジプレキサ錠 ジプレキサザイデイス錠 ジプレキサ細粒	日本イーライリリー	がんによる嘔気、がんの治療に伴う嘔気
119	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会	ケタミン	ケタラール静注用	第一三共	オピオイド抵抗性の癌性疼痛
164	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 日本疼痛学会 厚生労働省科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)癌性疼痛患者のQOL向上のための橋渡し研究連携拠点の構築(H21-3次がん一般-016)研究班	セレコキシブ	セレコックス錠	アステラス製薬	癌性疼痛
294	日本造血細胞移植学会	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル250	中外製薬	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制

企業から提出された開発工程表について

開発工程表の提出状況について

- 第5回検討会議において104件の開発工程表の評価を行った。結果は以下のとおり。

現時点において、下記の評価基準に照らして適切であると評価したもの	84件
公知申請を予定しているが、WGが検討中であったためその評価を保留したもの	19件
公知申請を予定しているが、臨床試験の実施が必要であると評価したもの。	1件

- 提出された開発工程表の現状については資料7-2「企業から再提出された開発工程表の概要等」参照。

(参考) 開発工程表の評価基準について (第4回検討会議にて了承されたもの)

- 開発要請を受けた企業が適切な開発計画を立てているか評価を行う。
- 「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の条件として、開発要請を受けた品目について「半年以内の公知申請」または「一年以内の治験の着手」を求めていることから、以下の基準に基づいて各開発計画の評価を行う。

開発工程表の評価基準

- ①. 既に承認申請済みのもの、治験届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。
- ②. 公知申請予定のもので、開発要請から半年以内(2010年11月まで)に申請を予定しており、WGの結論により公知申請が可能とされたものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発について適切に開発計画をたてたものと評価する※。
- ③. 治験を予定しているのもので、開発要請から1年以内(2011年5月まで)に治験届提出予定としたものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発について、適切に開発計画をたてたものと評価する。
- ④. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間を考慮して個別に評価を行う。

- ※ 公知申請予定のもので、開発要請から半年以内(2010年11月まで)に申請を予定しているが、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。

企業から提出された開発工程表の概要等

資料 7-2

1. 企業から開発工程表の提出のあった医薬品

第5回検討会議(平成22年10月6日)終了後、企業からの開発工程表の再提出を踏まえた状況(網掛け部分は、第5回検討会議資料との変更点)

	件数
承認申請済み	20
治験届提出済み	32
公知申請予定	32
治験届提出予定	13
その他	7
合計	104

(参考) 第5回検討会議前に企業から提出された開発工程表の提出状況

	件数
承認申請済み	20
治験届提出済み	31
公知申請予定	32
治験届提出予定	14
その他	7
合計	104

※以下の理由により開発要請件数(91件)以上の開発工程表(104件)が提出された。

- 効能ごとに区別した開発工程表の提出があったもの
(5件の開発要請に対し、12件の開発工程表の提出)
- 複数企業への開発要請に対してそれぞれの企業から開発工程表の提出があったもの
(6件の開発要請に対し、12件の開発工程表の提出)

2. 開発工程表の評価基準別表

※ 網掛け部分は、第5回検討会議資料との変更点

a. 評価基準①に該当するもの(承認申請済みのもの、治験届提出済みのもの)

		計
承認済み	3	52
承認申請済み	17	
治験届提出済み	32	

※第5回検討会議終了時点より、1件増加。

増加した1件については、第5回検討会議において「c」と分類していたが、今般開発工程表に記載の開発計画に基づき治験届の提出があったもの。

なお、第5回検討会議において「承認申請済み」としていた3件について、既に承認済みであるため「承認済み」とした。

b. 評価基準②に該当するもの

(開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの)

	2010年						計
	6月	7月	8月	9月	10月	11月	
公知申請予定	0	0	0	0	0	10	10

※第5回検討会議資料においては、14件を「b」と分類していたが、会議の結果、4件について「g」と分類し、評価を保留していた。

c. 評価基準③に該当するもの(開発要請後一年以内に治験届を提出するもの)

	2010年							2011年					計
	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	
治験届提出予定	0	0	0	0	0	0	0	4	0	3	2	4	13

※第5回検討会議終了時点より、1件減少。

減少した1件については、開発工程表に記載の開発計画に基づき治験届の提出があったため、「a.治験届提出済み」に移行したもの。

12月に提出を予定していた1件について、3月の提出予定となった。

計
75

d. 評価基準④に該当するもの(開発要請後半年後以降に公知申請を予定するもの。)

	2010年		2011年						計	
	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月		8月
公知申請予定	10	0	0	0	0	0	0	1	0	11

※第5回検討会議終了時点より、6件増加。

増加した6件については、公知申請予定日を平成22年12月と変更したため、「g」から移行したものの。
 なお、この6件について、今般WGより公知申請が可能とされた。

なお、第5回検討会議終了時点では、このうち2件について公知申請が可能とされた。
 他3件については、WGにおいて公知申請の該当性について検討中であったため評価保留とされた。

e. 評価基準④に該当するもの(その他)

その他	7
-----	---

※第4回検討会議において、個別の事情を考慮し、現時点では適切なものと評価したものの。

f. 評価基準④に該当するもの(公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施が必要とされたもの)

公知申請予定	0
--------	---

※第5回検討会議終了時点より、1件減少

減少した1件については、第5回検討会議の結果において「f」と分類したが、
 引き続きWGにおける検討が必要と考えられたことから「g」に移行したものの。

計
18

g. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であることから今回は評価を保留するもの

	2010年						計
	6月	7月	8月	9月	10月	11月	
公知申請予定	0	0	0	0	0	11	11

※第5回検討会議終了時点^注より、6件減少、1件増加。

減少した6件については、公知申請予定日を平成22年12月と変更したため、「d」に移行したものの。
 なお、この6件について、今般WGより公知申請が可能とされた。

増加した1件については、第5回検討会議にて「f」と分類していたが、
 WGにおいて引き続き検討中であることから今回は評価を保留とするもの。

注 第5回検討会議資料においては、12件を「g」と分類していたが、会議の結果、
 4件について「c」から「g」に移行した。

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 評価基準①に該当するもののうち、既に承認済みのもの(3件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認された効能・効果(下線部)
27	サノフィ・アベンティス	アミオダロン	アンカロン錠	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 <u>心室細動、心室性頻拍、心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動</u>
269	ファイザー	プレガバリン	リリカカプセル	<u>末梢性神経障害性疼痛</u>
350	セルジーン	レナリドミド	レブラミドカプセル	再発又は難治性の多発性骨髄腫 <u>5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群</u>

a-1. 評価基準①に該当するもののうち、既に承認申請済みのもの(17件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
15	日本新薬	アザシチジン	ビダーザ注射用	骨髄異形成症候群
76	中外製薬	エルロチニブ	タルセバ	治癒・切除不能な膵癌(注:申請中の効能・効果の記載。タルセバ錠25mg, 同100mgに係る一変申請。)
95	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
96	ヤンセンファーマ	ガラントミン	Radazyne (米国)、 Reminyl (英国)	軽度から中等度のアルツハイマー型認知症
122	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	卵巣癌
137	塩野義製薬	シクロホスファミド経 口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エ ンドキサン	全身性血管炎の自覚的並びに他覚的症状の寛解導入
138	塩野義製薬	シクロホスファミド経 口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エ ンドキサン	全身性エリテマトーデスの自覚的並びに他覚的症状の寛解 導入
140	塩野義製薬	シクロホスファミド静 注剤	エンドキサン錠、注射用エ ンドキサン	全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症)の 自覚的並びに他覚的症状の寛解導入
190	サノフィ・アベンティス	ドセタキセル	タキソテール点滴静注用	頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、子 宮体癌の用法用量の1回最高用量を75mg/m ² へ増大
202	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	心性浮腫
212	日本化薬	ノギテカン	ハイカムチン注射用	ハイカムチン注射用1.1mg(ノギテカン塩酸塩)初回化学療法 が無効の再発卵巣癌
238	アボット製薬	パンクレアチン	Creon	「嚢胞線維症(cystic fibrosis, CF)患者の脂肪吸収および栄 養状態の改善」を適応症とした製剤の開発

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
266	アストラゼネカ	フルベストラント	フェソロデックス筋注用	内分泌療法後に進行または再発したエストロゲン受容体陽性の閉経後乳癌患者を対象として開発
278	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	手術不能又は再発乳癌
319	第一三共	メマンチン	Namenda(米)、 Ebixel/Axural(英独仏)	中等度から高度のアルツハイマー型認知症
341	ノバルティス ファーマ	リバスチグミン	exelon	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症の治療
357	エーザイ	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	小児適応の追加

a - 2. 評価基準①に該当するもののうち、既に治験届提出済みのもの(32件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
5	ノーベルファーマ	5-アミノレブリン酸塩酸塩	Gliolan	悪性神経膠腫(WHOグレードⅢ及びⅣ)に対する手術における悪性組織の視覚化
6	日本新薬	アカムプロセートカルシウム	未定	アルコール依存症患者における抗酒療法
9	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	腋窩多汗症
12	日本メジフィジックス	Ioflupane I123 Injection	DaTSCAN	PS患者及び当該疾患を疑う患者におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ. レビー小体型認知症患者及び当該疾患を疑う患者におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ
23	日本イーライリリー	アトモキセチン	ストラテラカプセル	成人期(18歳以上)における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)
26	シャイアー	アナグレリド	未定	本態性血小板血症(ET)の治療
51	コヴィディエン ジャパン	インジウム(111In)ペンテトレオチド	OctreoScan	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断
70	ファイザー	エプレレノン	セララ錠	心筋梗塞後の心不全
81	ノバルティス ファーマ	オクスカルバゼピン	Trileptal	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児の部分発作の併用療法
87	ノバルティス ファーマ	カナキヌマブ	ILARIS	2歳以上の次のクリオピリン関連周期性症候群(CAPS) ・家族性寒冷自己炎症症候群(FCAS) ・Muckle-Wells 症候群(MWS) ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患(NOMID) (要望を含むCAPSの3つのフェノタイプすべてについて申請予定)
89	ファイザー	ガバペンチン	ガバペン錠	てんかん部分発作の小児適応の追加
104	ノーベルファーマ	カルムスチン脳内留置用製剤	Gliadel Wafer/Gliabel Implant	悪性神経膠腫

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
105	テバ・ファーマスーティカル	グラチラマー酢酸塩	Copaxone	効能・効果: 多発性硬化症の再発予防 用法・用量: <米国、英国、独国、仏国> 用量: 20mg 投与経路: 皮下注射 投与頻度: 毎日 適応病型: 再発寛解型
156	明治製菓	スチリペントール	Diacomit	乳児重症ミオクロニーてんかん治療薬としての承認
159a	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部扁平上皮癌 (局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法との併用)
159b	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部扁平上皮癌 (再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対する白金製剤を含む化学療法との併用)
171	ノーベルファーマ	タルク	STERITALC	悪性胸水の再貯留抑制
193	協和発酵キリン	トピラマート	トピナ錠	2-16歳の小児における部分発作に対する併用療法
199	日本新薬	トラマドール経口剤	トラマートカプセル	<ul style="list-style-type: none"> ・経口剤を癌性疼痛で申請中(2010年4月部会通過) ・慢性非がん性疼痛の適応拡大(線維筋痛症に適用可能)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
200	日本臓器製薬	トラマドール経口徐放剤	未定	経口徐放剤の剤形追加 慢性疼痛の効能追加
203	持田製薬	トレプロスチニル	Remodulin(米)	肺動脈性肺高血圧
205	バイオジェン・アイデック	ナタリズマブ	Tysabri	再発寛解型多発性硬化症患者の再発抑制
286	ノーベルファーマ	ホスフェニトイン	CereByx /Pro-Epanutin	てんかん重積状態、脳外科手術前・術中・術後及び頭部外傷後にけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合、並びに経口フェニトイン製剤の投与が不可能又は不適切な場合の代替
291	MSD	ポリノスタット	ゾリンザカプセル(予定名)	皮膚T細胞リンパ腫
292	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド	マントル細胞リンパ腫
293a	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ミグルスタット	Zavesca	ニーマン・ピック病C型
348a	ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	未定	原発性低リン血症性くる病患者を対象とした、第Ⅲ相試験と継続投与試験
349	エーザイ	ルフィナマイド	Inovelon (欧州)、Banzel (米)	レノックス・ガストー症候群(4歳以上)に伴う発作に対する併用療法
352a	ユーシービージャパン	レベチラセタム	Keppra	4歳児以上の小児てんかん患者における部分発作に対する併用療法等
352b	ユーシービージャパン	レベチラセタム	Keppra	6歳以上(欧州では12歳以上)の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法
372	CSLベーリング	人免疫グロブリンG	ヴィヴァグロビン	原発性免疫不全症候群(PID)の成人及び小児患者における抗体補充療法
180	フェリング・ファーマ	デスモプレシン酢酸塩経口剤	デスモプレシン酢酸塩経口剤	中枢性尿崩症、経口剤の追加

b. 評価基準②に該当するもの

(開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの)(10件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					公知申請予定(予定月)
2	富士フイルムRIファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン(123I)	ミオMIBG-I 123注射液	褐色細胞腫の診断	2010年11月
16	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン	ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス(成人、小児)	2010年11月
16	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン	ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス(成人、小児)	2010年11月
17	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン	顕微鏡的多発血管炎及びWegener肉芽腫症	2010年11月
17	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン	顕微鏡的多発血管炎及びWegener肉芽腫症	2010年11月
231	協和発酵キリン	バルプロ酸ナトリウム経口剤	デパケン、デパケン R、デパケン細粒、デパケンシロップ	片頭痛	2010年11月
244	田辺三菱製薬	ビスプロロール fumarate 塩	メインテート	慢性心不全	2010年11月
255	日本化薬	ビンブラスチン硫酸塩	エクザール	ランゲルハンス細胞組織球症(LCH) 6 mg/m ² , 週1回静脈内注射	2010年11月
282	エーザイ	ベラパミル塩酸塩	ワソラン静注 ワソラン錠	上室性の頻脈性不整脈の小児適応の追加	2010年11月
363	ベネシス	抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン筋注用 抗Dグロブリン筋注用	妊娠28週、検査・処置後(羊水検査、臍帯血検査、児頭外回転の実施)、流産後、子宮外妊娠後、子宮内胎児死亡後	2010年11月

c. 評価基準③に該当するもの(一年以内に治験届を提出するもの)(13件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					公知申請予定(予定月)
50	バイエル薬品	イロprost	Ventavis	成人における肺動脈性肺高血圧症(NYHA機能分類Ⅲ又はⅣ)	2011年1月
77b	大塚製薬	レボカルニチン	未定	乳幼児のための液剤の開発	2011年1月
77c	大塚製薬	レボカルニチン	未定	急性期の患者及び経口摂取ができない患者に対して静注用製剤の開発	2011年1月
182	TSD Japan	デニロイキン ディフ ティックス	ONTAK	悪性細胞がインターロイキン2(IL-2)受容体の構成要素CD25を発現している(CD25+)、持続性もしくは再発性の皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)の治療	2011年1月
142	マイラン製薬	システアミン	Cystagon Capsule	シスチノーシス(シスチン蓄積症)	2011年3月
157	ノーベルファーマ	ストレプトゾシン	Zanozar	転移を有する悪性膵内分泌腫瘍・神経内分泌腫瘍・カルチノイド腫瘍	2011年3月
289	ファイザー	ポリコナゾール	ブイフェンド静注用、錠	小児用法用量の設定	2011年3月
173	サノフィ・アベンティス	チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン	Typhim Vi	成人及び2歳以上の小児の腸チフスの感染予防	2011年4月
189	ヤンセンファーマ	ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤	ドキシル	多発性骨髄腫	2011年4月
53	MSD	インターフェロン α -2b	イントロンA注射液	悪性黒色腫	2011年5月
94	ベーリンガー・インゲルハイム	カフェインクエン酸塩	CAFCIT Injection、 CAFCIT Oral solution	早産児無呼吸発作(在胎28~33週)の短期治療	2011年5月

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					公知申請予定(予定月)
230	ノバルティス ファーマ	バルサルタン小児用製剤	ディオバン錠	6～16歳の小児高血圧症	2011年5月
374	サノフィ・アベンティス	髄膜炎菌(グループA、C、Y and W-135)多糖体ジフテリアトキソイド結合体	Menactra	Neisseria meningitides serogroup A, C, Y and W-135による侵襲性の髄膜炎菌感染症の予防(2歳から55歳)	2011年5月

d. 評価基準④に該当するもの(開発要請後半年後以降に公知申請を予定するもの)(11件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報	WGの検討状況
					公知申請予定(予定月)	
69	ノボ ノルディス クファーマ	エプタコグ アルファ (活性型)(遺伝子組 換え)	注射用ノボセブン ノボセブンHI静注用	血小板蛋白GP IIb-IIIa或いはHLAに 対する抗体を保有するため、血小板 輸血に対する治療効果が見込めない グランツマン血小板無力症患者の出 血抑制	2010年12月	公知申請に該当する
77a	大塚製薬	レボカルニチン塩化 物	エルカルチン錠	一次性カルニチン欠乏症及びその他 の二次性カルニチン欠乏症 150mg/kgまで増量可能	2010年12月	公知申請に該当する。
60	サンド	エタンプトール塩酸 塩	エサンプトール錠	効能・効果:非結核性抗酸菌症 用法・用量:エタンプトール塩酸塩と して0.5~0.75gを1日1回経口投与	2010年12月	公知申請に該当する
60	科研製薬	エタンプトール塩酸 塩	エプトール錠	非結核性抗酸菌症	2010年12月	公知申請に該当する
304	ファイザー	メチルプレドニゾン コハク酸エステルナ トリウム	ソル・メドロール静 注用	ネフローゼ症候群	2010年12月	公知申請に該当する
342	サンド	リファンピシン	リマクタン	効能・効果:非結核性抗酸菌症 用法・用量:リファンピシンとして1回 300mg~600mg(力価)を1日1回毎 日経口投与(最大600mg(力価))	2010年12月	公知申請に該当する
342	第一三共	リファンピシン	リファジン	非結核性抗酸菌および非結核性抗 酸菌症	2010年12月	公知申請に該当する
343	武田薬品工業	リユープロレリン酢 酸塩	リユープリン注射用	中枢性思春期早発症、最大投与量 を90 μ g/kg/4週から180 μ g/kg/4週 に変更する(皮下投与)	2010年12月	公知申請に該当する

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報	WGの検討状況
					公知申請予定(予定月)	
64	MSD	エナラプリル マレイ ン酸塩	レニベース錠	小児高血圧	2010年12月	検討中
246	佐藤製薬	ヒトチロトロピンアル ファ(遺伝子組換え)	タイロゲン筋注用	アブレーションの補助	2010年12月	検討中
55	第一三共	インドシアニングリー ン	ジアグノグリーン注 射用	脳主幹動脈の血流状態観察(赤外線 照射時の蛍光測定による)	2011年7月 使用実態調査に時間を 要するため	検討中

e. 評価基準④に該当するもの(その他)(7件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
11	日本メジフィジックス	Ca-DTPA	Ditripentat-Heyl(独) pentetate calcium trisodium injection (米)	放射性金属(アメリシウム、プルトニウム、キュリウム、カリホルニウム、バークリウム)中毒の長期治療 プルトニウム、アメリシウム、キュリウム体内汚染が判明した、またはその疑いのある患者の汚染物質の排泄の促進	治験の実施が困難であるため、既存データを以て2010年11月頃申請予定
13	日本メジフィジックス	Zn-DTPA	Zink-trinatrium-pentetat (独) Pentetate Zinc Trisodium Injection(米)	放射性金属(アメリシウム、プルトニウム、キュリウム、カリホルニウム、バークリウム)中毒の長期治療 プルトニウム、アメリシウム、キュリウム体内汚染が判明した、またはその疑いのある患者の汚染物質の排泄の促進	治験の実施が困難であるため、既存データを以て2010年11月頃申請予定
20	グラクソ・スミスクライン	アトバコン	Mepron	ニューモシスチス肺炎の治療、予防	既存データを以て2011年3月頃申請予定
201	中外製薬	ドルナーゼ アルファ	プルモザイル(予定)	嚢胞性線維症患者の肺機能の改善	ライセンス保有者と交渉中
293b	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ミグルスタット	Zavesca	ゴーシェ病 I 型	同成分にて開発要請がされている効能の試験結果等を踏まえ、今後治験の実施を検討する
348b	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	未定	ファンコニ症候群を適応とする経ロリン酸製剤の開発	同成分にて開発要請がされている効能の試験結果等を踏まえ、今後公知申請を検討する
348c	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	未定	低リン血症を適応とする経ロリン酸製剤の開発	同成分にて開発要請がされている効能の試験結果等を踏まえ、今後公知申請を検討する

f. 評価基準④に該当するもの

(公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施が必要とされたもの)(0件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					公知申請予定(予定月)
-	-	-	-	-	-

g. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、
WGが検討中であることから今回は評価を保留するもの(11件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					公知申請予定(予定月)
33	ファイザー	アムロジピン ベシル酸	ノルバスク錠、ノルバスクOD	高血圧症に対する小児用法用量の設定	2010年11月
33	大日本住友製薬	アムロジピン ベシル酸	アムロジン錠、アムロジンOD	小児高血圧症	2010年11月
132	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル	らい性結節性紅斑の効能追加	2010年11月
195	ノバルティス ファーマ	トブラマイシン	TOBI	吸入用製剤の剤形追加 腺嚢胞線維症患者の緑膿菌気道感染症の治療	2010年11月
264.2	ファイザー	フルコナゾール小児用経口混濁剤	ジフルカンカプセル、ジフルカン静注用	小児用法用量の設定 小児用懸濁剤の開発	2010年11月
273	大日本住友製薬	プロプラノロール塩酸塩	インデラル	片頭痛における頭痛発作の予防	2010年11月
313	塩野義製薬	メロニダゾール経口剤	フラジール内服錠	○バクテロイデス属, プレボテラ属, ポルフィオモナス属, フソバクテリウム属, ペプトストレプトコッカス属による下記疾患 表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, 骨髄炎, 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 肝膿瘍, バルトリン腺炎, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 脳膿瘍 ○アメーバ赤痢 ○ランブル鞭毛虫感染症	2010年11月

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					公知申請予定(予定月)
315	塩野義製薬	メロニダゾール経口剤、経腔剤	フラジール内服錠、腔錠	流産・早産、産褥子宮内膜炎、帝王切開後感染症の原因となる細菌性膣症の治療	2010年11月
331	アストラゼネカ	リシノプリル	ゼストリル錠	6歳以上且つ20kg以上の幼児、20kg以上の小児に対する投与についての用法・用量の一部変更	2010年11月
331	塩野義製薬	リシノプリル	ロンゲス	高血圧症の6-16歳の小児の適応追加	2010年11月
318	サンノーバ	メナテトレノン	ケイツー・シロップ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する予防	2010年11月

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて 開発企業の募集を行った医薬品のリスト(平成22年11月9日時点)

- 下表の医薬品については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いという評価を得て、開発企業の募集を行った医薬品のリストです。
- 開発企業の募集又は開発要請の取扱いについては、「開発要請先の指定の考え方について」(参考資料4-3)に基づいて決定しています。
- デキサメタゾン(4mg錠の剤形追加、抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐))については、0.5 mg錠の承認を有するMSD(株)及び別効能(多発性骨髄腫)の4 mg錠の承認を有するセルジーン(株)に開発要請を行いました。

<開発企業が見つからないもの>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業
1	亜セレン酸ナトリウム	セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善	
2	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム塩	吸入用製剤の剤形追加、腭嚢胞線維症の気道感染症	
3	リロナセプト	12歳以上のクリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome、CAPS)の中の、家族性寒冷蕁麻疹症(familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS)およびMuckle-Wells 症候群(MWS)における炎症症状の軽減	
4	3,4- ジアミノピリジン	Lambert-Eaton筋無力症候群による筋力低下の改善	

<企業より開発の意思の申し出があったもの>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業
5	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム塩	注射剤の剤形追加 <適応菌種> 多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌 <適応症> 多剤耐性グラム陰性菌による各種感染症	あり(グラクソ・スミスクライン(株))
6	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	あり(シミック(株))
7	プロゲステロン	経腔剤の剤形追加、体外受精-胚移植(IVF-ET)の際の黄体補充	あり(富士製薬工業(株))
8	プロゲステロン	経口剤の剤形追加、子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法(HRT)の補助	あり(富士製薬工業(株))
9	ベタイン	ホモシスチン尿症	あり(企業名未公表)
10	アルデスロイキン	悪性黒色腫	あり(企業名未公表)
11	メチレンブルー	薬剤性のメトヘモグロビン血症	あり(企業名未公表)
12	カルグルミック酸	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	あり(企業名未公表)
13	ニチシノン	チロシン血症 I 型	あり(企業名未公表)
14	デクスラゾキサソ	アントラサイクリン系薬剤静脈内投与による血管外漏出	あり(企業名未公表)
15	ホメピゾール	エチレングリコール中毒、及びメタノール中毒の治療	あり(企業名未公表)
16	安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤	尿素サイクル異常症患者における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下	あり(企業名未公表)
17	メトロニダゾール	静注剤の剤形追加、嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢	あり(ファイザー(株))

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

厚生労働省医政局研究開発振興課
医薬食品局審査管理課

1. 目的

- 欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応（以下「未承認薬・適応外薬」という。）について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資することを目的とする。

2. 検討事項

(1) 医療上の必要性

- ・ 生命に重大な影響がある疾患である等、適応疾患が重篤であること
- ・ 当該疾患に係る既存の療法が国内にない等、医療上の有用性があること

のいずれにも該当するか否かを検討する。

(2) 公知申請への該当性及び追加実施が必要な試験

医療上の必要性が高いと評価された未承認薬・適応外薬について、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認する。

(3) その他

製薬企業が開発を行う医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬について、定期的の開発進捗状況を確認する。

また、未承認薬・適応外薬の開発助成の是非、支援額の上限についての検討・確認を行う。

その他、必要な事項の検討を行う。

3. 構成員

- 検討会議は、薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者で構成し、各疾患領域に対応する。
- 検討会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。

4. 運営

- 検討会議は、年4回を目途に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。
- 検討会議は、知的財産権等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成・公表する。
- 検討会議は、検討事項について具体的な調査を行うため、各疾患領域に係る専門家からなる専門作業班会議を開催することができる。

5. 庶務

- 検討会議の庶務は医薬食品局審査管理課が行い、医政局研究開発振興課及び保険局医療課がこれに協力する。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」

構 成 員

五十嵐 隆	東京大学医学部教授
伊藤 進	香川大学医学部教授
岩田 敏	慶應義塾大学医学部感染制御センター教授
大塚 頌子	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授
岡部 信彦	国立感染症研究所感染症情報センター長
小川 聡	国際医療福祉大学三田病院病院長
落合 和徳	東京慈恵会医科大学産婦人科教授
川西 徹	国立医薬品食品衛生研究所
後藤 元	杏林大学医学部長
白幡 聡	北九州八幡東病院院長
友池 仁暢	財団法人日本心臓血圧研究振興会付属榊原記念病院院長
中川 俊男	日本医師会副会長・治験促進センター長
西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
樋口 輝彦	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター理事長
藤原 康弘	独立行政法人国立がん研究センター中央病院副院長・ 乳腺科・腫瘍内科 科長
堀田 知光	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター院長
村山 純一郎	昭和大学病院薬剤部長
山本 一彦	東京大学医学部アレルギーリウマチ内科教授
横谷 進	独立行政法人国立成育医療研究センター内科系専門診療部長
吉村 功	東京理科大学名誉教授

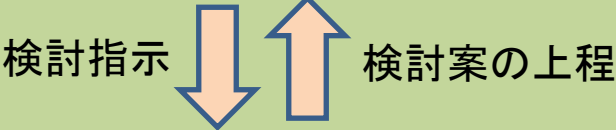
(※ 他の専門分野は、必要に応じて適宜参考人として出席を要請。)

(第6回検討会議 参考人)

小早川 雅男	独立行政法人国立国際医療研究センター病院消化器科
中林 哲夫	独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・ メディカルセンター 臨床研究支援室長
金澤 實	埼玉医科大学 呼吸器病センター呼吸器内科 教授
安藤 正志	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 医長
中村 秀文	独立行政法人国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室長

専門作業班(WG)の設置について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議



専門作業班(WG)

7つの班で、品目毎の個別具体的検討



※ 小児WGは、分野横断的に対応

各WGに5～10名程度の専門家を配置

<検討事項>

- 医療上の必要性
- 公知申請への該当性
- 承認申請のために追加で実施が必要な追加試験 等

企業見解
文献報告
海外規制情報
等

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」
 専門作業班(WG)メンバー

WG名	氏名	所属
代謝・その他WG	花岡 英紀 小早川 雅男 川上 由育 軒原 浩 大森 崇	国立大学法人千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長・診療教授 独立行政法人国立国際医療研究センター病院消化器科 広島大学医学部附属病院臨床研究部 講師 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 医長 同志社大学 文化情報学部・准教授
循環器WG	山本 晴子 戸高 浩司 池田 正行 又吉 哲太郎 水上 愛弓 海野 信也 齊藤 英和 高野 幸路 日下部 きよ子 中込 忠好 大森 崇	独立行政法人国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部長 国際医療福祉大学 教授 長崎大学 医歯薬学総合研究科 生命医科学講座 創薬科学 教授 琉球大学医学部附属病院専門研修センター 特命助教 榊原記念病院小児科 北里大学医学部産婦人科学教室 教授 独立行政法人国立成育医療研究センター病院 母性医療診療部 不妊診療科医長 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 講師 東京女子医科大学 名誉教授 帝京大学医学部 教授 同志社大学 文化情報学部・准教授
精神・神経WG	中林 哲夫 勝野 雅央 中村 治雅 稲垣 中 渡邊 衡一郎 山口 拓洋	独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援室長 名古屋大学高等研究院(医学系研究科神経内科) 特任講師 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援室長代理 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科准教授 慶応義塾大学医学部精神・神経科学講座 専任講師 東北大学病院 教授
抗菌・抗炎症WG	金澤 實 宮崎 義継 竹中 圭 井上 彰 小早川 雅男 越前 宏俊 鈴木 文仁 花岡 英紀 齋藤 好信 山口 拓洋	埼玉医科大学 呼吸器病センター呼吸器内科 教授 国立感染症研究所 国立感染症研究所 部長 博慈会記念総合病院第一内科部長 国立大学法人東北大学病院 呼吸器内科 助教 独立行政法人国立国際医療研究センター病院消化器科 明治薬科大学 薬物治療学教室 教授 横浜市立みなと赤十字病院 内科 医長 国立大学法人千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長・診療教授 日本医科大学付属病院 呼吸器内科 講師 東北大学病院 教授
抗がんWG	安藤 正志 軒原 浩 山中 康弘 高島 純哉 北澤 英徳 秋山 哲平 柴田 大朗	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 医長 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 医長 栃木県立がんセンター 医長 兜町診療所 院長 富山県済生会高岡病院 副部長 国立病院機構 豊橋医療センター 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター 室長
生物WG	中川 雅生 土田 尚 石川 洋一 林 邦彦	滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター長 独立行政法人国立成育医療研究センター総合診療部 独立行政法人国立成育医療研究センター副薬剤部長 群馬大学医学部保健学科教授
小児WG	中村 秀文 中川 雅生 土田 尚 石川 洋一 小村 誠 林 邦彦	独立行政法人国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室長 滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター長 独立行政法人国立成育医療研究センター病院総合診療部 独立行政法人国立成育医療研究センター病院副薬剤部長 独立行政法人国立成育医療研究センター病院薬剤部主任 群馬大学医学部保健学科教授

※上記は、各WGのコアとなるメンバーであり、必要に応じて、随時、追加して協力依頼を行うものとする。

医療上の必要性の評価の基準について

医療上の必要性の評価の基準について、下記のとおり分類している。

(1) 適応疾病の重篤性

- 重篤性あり {
- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
 - 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
 - ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - エ 該当しない

(2) 医療上の有用性

- 有用性あり {
- ア 既存の療法が国内にない
 - 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
 - ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている
 - エ 該当しない

※1 ア、イ、ウのうち複数に該当すると考えられる場合には、もっとも適切と判断されるものにあてはめることとした。

(1)(2)の両方について、ア、イ又はウと評価された場合には、「医療上の必要性の基準に該当」とする。この場合、国から開発要請を行うことに対して企業の特段の意見^{※2}がないことを確認の上、開発要請を行うこととする。

※2 特段の意見については、海外とわが国の間での医療環境の違い等の状況から、開発を進めて承認を受けたとしても、その意義が乏しいとする意見に限る。

この場合、企業はどのように判断する十分な根拠を付して意見を提出することとし、事務局は、この意見について関係学会の見解を求めることとする。両者の見解をもとに、検討会議で開発要請の妥当性を判断する。

海外公的医療保険制度の適用外とするものについて

適応外薬のうち、欧米4カ国で承認がないものについて、各国で公的医療保険の適用を確認したが、「公的医療保険の適用なし」と分類したものについては、少なくとも下記には該当しないものであることとした。

記

米国：Centers for Medicare & Medicaid Service (CMS) が保険適応の対象としているもの。

英国：MIMS に収載されているもの。

独国：Rote Liste に収載されているもの。

仏国：VIDAL に収載されているもの。

開発要請先企業の指定の考え方について

- 要望された適応外薬については、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業に対して要請
- 要望された未承認薬については、
 - 1 既に開発を行っている企業があれば、当該企業に対して要請
 - 2 1以外の場合で、海外で先発医薬品として承認を取得している企業が特定され、その日本法人企業が存在する場合には、当該企業に対して要請
 - 3 1及び2以外の場合で、わが国での開発権を有することが確認された企業があれば、当該企業に対して要請
 - 4 1～3以外の場合は、開発企業を公募
- 要望された剤型追加については、
 - 1 わが国において新たに追加される剤型と同じ投与経路の製剤について、先発医薬品として承認を取得している企業に要請
 - 2 1以外の場合は、未承認薬の場合と同様の考え方で要請又は公募