

第15回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
議事次第

平成25年3月25日(月) 13:00~15:00
厚生労働省 専用第15・16会議室(12階)

議 事

1. 第I回要望に係る専門作業班(WG)の検討状況等について
2. 第II回要望に係る専門作業班(WG)の検討状況等について
3. 企業から提出された開発工程表等について
4. その他

配付資料一覧

資料 1 検討会議における検討の進め方

資料 2-1 第 I 回要望に係る専門作業班 (WG) の検討状況の概要等について

資料 2-2 第 II 回要望に係る専門作業班 (WG) の検討状況の概要等について

資料 3-1~7 医療上の必要性に関する専門作業班 (WG) の評価

○ 資料 4 公知申請への該当性に係る検討会議報告書 (案)

4-1 ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

4-2 クロミプラミン塩酸塩

4-3 人血液凝固第 XIII 因子

○ 資料 5-1 第 I 回要望で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 (前回会議時に検討中であったもの)

○ 資料 5-2 第 II 回要望で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 (前回会議時に検討中であったもの)

○ 資料 6-1 企業から提出された開発工程表について

○ 資料 6-2 企業から提出された開発工程表の概要等 (第 I 回要望)

○ 資料 6-3 企業から提出された開発工程表の概要等 (第 II 回要望)

○ 資料 7 開発企業の募集を行った医薬品のリスト

○ 資料 8 II-207 ベバシズマブの要望の取り下げについて

注) ○を付した資料は開発要請等を行った品目に関する資料
下線を付した資料は第 II 回要望募集に関する資料

参考資料 1 「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

参考資料 2 「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

参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について

参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー

参考資料 4-1 医療上の必要性の評価の基準について

参考資料 4-2 開発要請先企業の考え方について

未承認薬・適応外薬解消に向けての検討について

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療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。

未承認薬・適応外薬に係る要望を公募。募集期間は第Ⅰ回は2009年6月18日から8月17日まで、第Ⅱ回は2011年8月2日から9月30日まで。

＜公募した要望の要件(第Ⅱ回)＞

○未承認薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認されていること。

○適応外薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む)されていること。

次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1)適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

ア 生命の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

(2)医療上の有用性が次のいずれかの場合

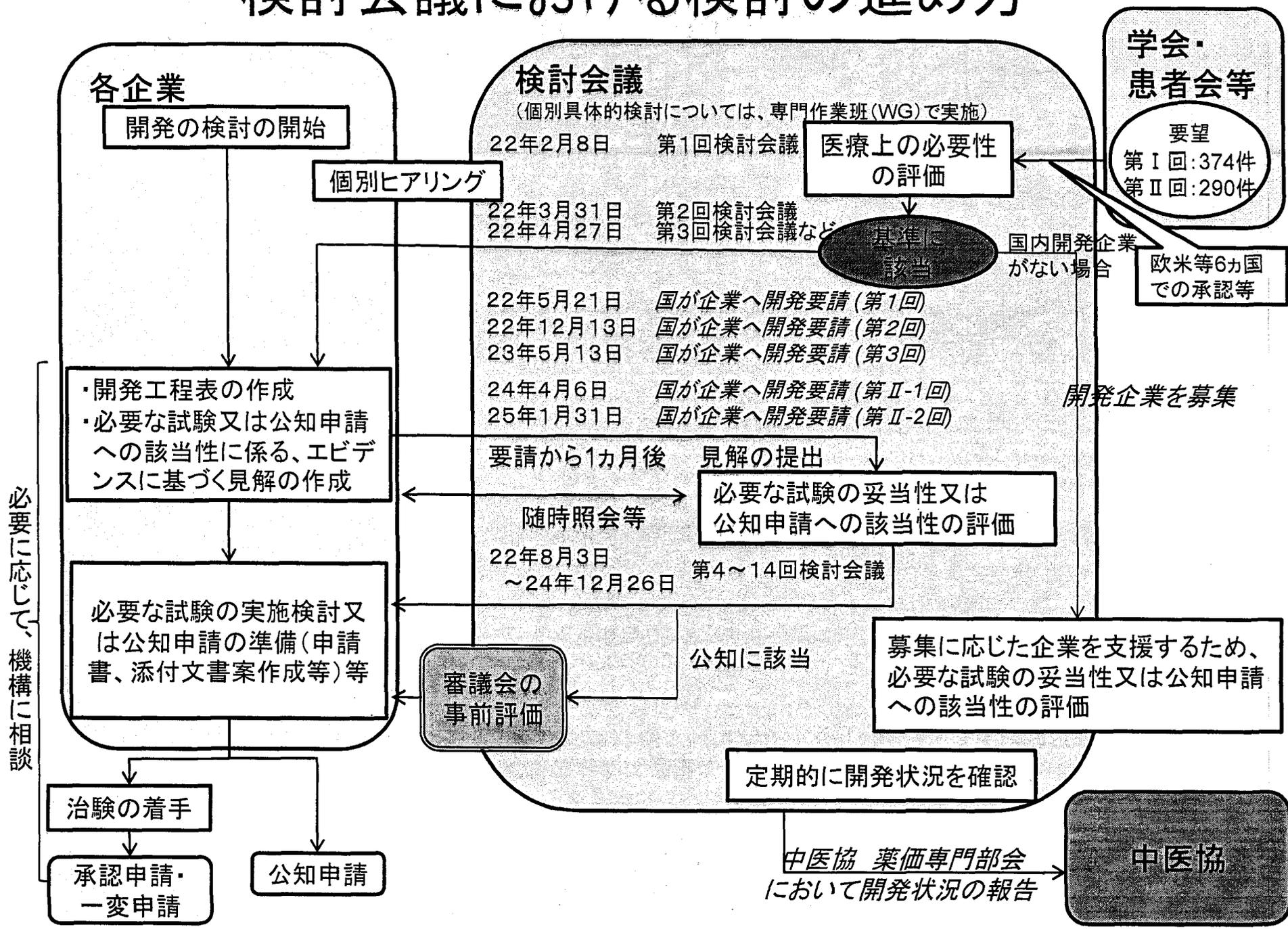
ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる



検討会議における検討の進め方



第 I 回要望に係る専門作業班（WG）の 検討状況の概要等について

1. 医療上の必要性の評価について

検討会議における医療上の必要性の評価は、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	10	5	10	3	11	56	185
		適応外薬	12	22	21	23	31	2	18	129	
	必要性高くない	未承認薬	4	1	2	0	2	1	1	11	81
		適応外薬	9	4	27	9	18	3	0	70	
海外承認等なし	未承認薬	3	2	3	5	4	0	1	18	104	
	適応外薬	12	14	30	9	13	0	8	86		
承認済み	未承認薬	0	0	0	0	1	0	0	1	4	
	適応外薬	0	0	2	0	1	0	0	3		
合計		48	52	95	51	80	9	39	374		

2. 医療上の必要性が高いとされた品目について

医療上の必要性が高いとされたものについては、下記の通り開発要請等を行っている。

- ①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（108件）については、平成22年5月21日に企業に開発要請（92件）又は開発企業の募集（16件）を行った（第1回開発要請等）。
- ②第1回開発要請等以降、平成22年11月10日に開催された第6回会議までに医療上の必要性が高いとされたもの（74件）については、平成22年12月13日に企業に開発要請（72件）し、又は速やかに開発企業の募集（2件）を行った（第2回開発要請等）。
- ③平成23年4月18日に開催された第7回会議において医療上の必要性が高いとされたもの（4件）については、平成23年5月13日に企業に開発要請（3件）し、又は速やかに開発企業の募集（1件）を行った（第3回開発要請等）。

開発要請等を行ったものについては、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。

(1) 開発要請等したものの検討状況

第I回要望品目について、開発要請等したもののうち、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1件について、検討状況の一覧を資料5-1に掲載した。各専門作業班(WG)における平成25年2月までの検討状況は下表のとおりである。

各WGの検討状況		合計		(参考)	
				12/26開催 第14回会議時点	
企業に開発要請したもの		165		165	
公知申請が妥当であるもの	適応外薬	59		58	
既開発に着手しているもの (承認申請済みものを含む)	未承認薬	29	53	29	53
	適応外薬	24		24	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	14	52	14	52
	適応外薬	38		38	
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	1	0	2
	適応外薬	1		2	
開発企業を公募したもの		20		20	
合計		185		185	

第Ⅱ回要望に係る専門作業班（WG）の
検討状況の概要等について

1. 第Ⅱ-1回開発要請等時点での状況

平成24年12月26日に開催された第14回会議を踏まえた医療上の必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりであった。

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	8	2	3	8	1	3	25
		適応外薬	11	9	5	12	24	2	10	73
	必要性高くない	未承認薬	1	0	2	3	2	3	0	11
		適応外薬	4	2	13	21	21	1	5	67
検討対象外	未承認薬	3	0	0	1	3	0	6	13	
	適応外薬	18	7	9	15	13	1	11	74	
検討中	未承認薬	0	0	0	1	0	0	0	1	
	適応外薬	0	6	8	3	1	0	8	26	
合計			37	32	39	59	72	8	43	290

2. 第14回会議時点で検討中であったものに関する評価の進捗状況

第14回会議時点で医療上の必要性について検討中であったもの（27件）について、平成25年3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。

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	0	0	0	0	0	0
		適応外薬	0	0	0	0	0	0	2	2
	必要性高くない	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0
		適応外薬	0	0	0	0	0	0	0	0
検討対象外	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0	
	適応外薬	0	0	0	0	1	0	0	1	
検討中	未承認薬	0	0	0	1	0	0	0	1	
	適応外薬	0	6	8	3	0	0	6	23	
合計			0	6	8	4	1	0	8	27

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本資料の別添に掲載した。

なお、要望の取り下げのあった1品目（資料8参照）については、検討対象外して取り扱うこととした。

3. 医療上の必要性が高いとされた品目の現状について

医療上の必要性が高いとされ、下記のとおり開発要請等を行ったものについては、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。

- ① 平成24年3月23日に開催された第11回会議において医療上の必要性が高いとされた80件については、平成24年4月6日に企業に開発要請（67件）又は開発企業の募集（13件）を行った。
- ② 平成24年7月30日に開催された第12会議において医療上の必要性が高いとされたイブプロフェン リジン塩（要望番号Ⅱ-33）について、開発企業の募集を行った。
- ③ 平成24年12月26日に開催された第12回から第14回会議において医療上の必要性が高いとされた17件については、平成25年1月31日に企業に開発要請（14件）又は開発企業の募集（3件）を行った。

これらについて、企業から提出された見解に対する検討状況の一覧を資料5-2に掲載した。平成25年3月までの検討状況は下表のとおりである。

各WGの検討状況		合計		12/26開催 第14回会議時点	
企業に開発要請したもの		81		67	
公知申請が妥当であるもの	適応外薬	20		18	
既に関済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	5	15	5	15
	適応外薬	10		10	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	4	23	4	23
	適応外薬	19		19	
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	4	23	3	11
	適応外薬	19		8	
開発企業を公募したもの		17		14	
合計		98		81	

(別添)

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-22.1	アミトリプチリン	神経障害性疼痛	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	日本ペインクリニック学会	日医工株式会社	B	精神・神経WG
II-22.2	アミトリプチリン	神経障害性疼痛	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	日医工株式会社	B	精神・神経WG
II-23	アモキシシリン水和物	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	協和発酵キリン株式会社 アステラス製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-47	エノキサバリンナトリウム	抗リン脂質抗体陽性女性における反復流産の予防	通常、エノキサバリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-48	エノキサバリンナトリウム	静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い妊娠女性における静脈血栓塞栓症の発症抑制	通常、エノキサバリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-50	エノキサバリンナトリウム	担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症	1mg/kg/dose 12時間おき ※自己注射による投与も要望	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-59	オメプラゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	アストラゼネカ株式会社 田辺三菱製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-64	カルバマゼピン	各種神経痛	経口・100mg～300mg/日。年齢、症状に応じて適宜減量する。	日本神経学会	ノバルティスファーマ株式会社	B	精神・神経WG
II-71	クラリスロマイシン	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	大正製薬株式会社 アボット ジャパン株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-92	サラソスルファピリジン (またはスルファサラジン)	関節リウマチ	<用法・用量変更> 本剤は、通常、サラソスルファピリジンとして成人1日投与量1gを朝食及び夕食後の2回に分割経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、増量する場合は1日0.5gずつ漸増し、1日の投与量が2g、1回の投与量が1gを超えないようにする。	一般社団法人日本リウマチ学会	ファイザー株式会社	B	抗菌・抗炎症WG
II-104	シプロフロキサシン	がん化学療法による骨髄抑制に起因する感染予防	1回500 - 750mgを12時間毎	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	バイエル薬品株式会社	B	抗菌・抗炎症WG

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-110	スピラマイシン	妊婦のトキソプラズマ感染症	妊娠中のトキソプラズマ初感染が否定できない場合、胎児への感染を防ぐ目的で、スピラマイシンとして1日量6,000,000～9,000,000国際単位を1日2～4回に分けて経口投与する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	A	抗菌・抗炎症WG
II-123	ダルテパリン	胆がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症	始めの1ヶ月:200 int.units/kg 1日1回 2～6ヶ月:150 int. units/kg以下 1日1回 ※自己注射による投与も要望	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	ファイザー株式会社	B	循環器WG
II-128	チオペンタールナトリウム	痙攣重症症	5～7mg/kgを20秒程度で静注し、脳波上“burst suppression”が得られるまで50mgずつボース投与を2～3時間隔で繰り返す。さらに3～5mg/kg/hrの持続静注を12～48時間継続する。	公益社団法人 日本麻酔科学会	田辺三菱製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-149.1	ノルトリプチリン	神経障害性疼痛	ノルトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	日本ペインクリニック学会	大日本住友製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-149.2	ノルトリプチリン	神経障害性疼痛	ノルトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	大日本住友製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-161	ハソプレシン	敗血症などによる急性低血圧やショック時の補助治療	点滴静注:生理食塩水、5%ブドウ糖などで溶解し、0.01～0.04 U/分で持続静注	小児救急医学会	第一三共株式会社	B	循環器WG(小児WG)
II-162	ハソプレシン	心停止(心室細動、心室頻拍、PEA、心静止)	1回40 U静注また骨髄中	小児救急医学会	第一三共株式会社	B	循環器WG
II-173	人免疫グロブリン	血液型不適合溶血性黄疸	0.5～1.0g/kgを2時間の点滴静注、必要なら12時間後に繰り返す	日本未熟児新生児学会	一般財団法人 化学及血清療法研究所 日本製薬株式会社 株式会社ベネシス CSLベアリング株式会社 日本赤十字社	B	小児WG(生物WG)
II-246	メロニダゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合、通常、小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びメロニダゾールとして1回5～10mg/kgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する	日本小児栄養消化器肝臓学会	塩野義製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-247	メピバカイン塩酸塩	歯科領域における小児の浸潤麻酔または伝達麻酔	54mg(適宜増減)。増量する場合は注意する。小児最大投与量は次の計算式で求めた量とする。 小児最大投与量=(体重(kg)/68)×成人の最大投与量(400mg) ただし、体重45kg以上の小児は成人の推奨最大1回投与量の270mgを越えないこととする。	日本小児歯科学会	日本歯科薬品株式会社	B	精神・神経WG(小児WG)
II-248	メピバカイン塩酸塩	疼痛疾患および四肢手術に対する局所静脈内麻酔時の静脈内投与	局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-259	ランソプラゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	武田薬品工業株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-261	リツキシマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	メトトレキサートとの併用で、1回当たり1,000mg/bodyを2週間間隔で計2回(day 1, 15)点滴静注する。各リツキシマブの投与前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、及び静注メチルプレドニゾン 100mgによるプレメディケーションを行う	一般社団法人日本リウマチ学会	全薬工業株式会社	B	抗菌・抗炎症WG
II-270.1	リドカイン塩酸塩	局所(区域)静脈内麻酔	四肢手術等において、術野近位に駆血帯を用いて血液循環を遮断し、遠位静脈内に0.5% 3~4mg/kg(40mlまで)を1回投与	日本手外科学会	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG
II-270.2	リドカイン塩酸塩	疼痛疾患および四肢手術に対する局所静脈内麻酔時の静脈内投与	局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する。	日本ペインクリニック学会	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG
II-271	リドカイン塩酸塩・アドレナリン	歯科領域における小児の浸潤麻酔または伝達麻酔	10歳以下の小児では1歯~数歯の場合には0.9~1.0mL(リドカイン塩酸塩として18~20mg)以上投与が必要なのは稀である。小児最大投与量は7mg/kgをこえてはならない。	日本小児歯科学会	デンツプライ三金株式会社	B	精神・神経WG(小児WG)

「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>

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

＜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>

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
＜抗菌・抗炎症 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

＜抗がん 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

＜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

<血液製剤分野>

【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

抗 HBs 人免疫グロブリン（要望番号；II-87）…… 1

<ワクチン分野>

【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

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）

（要望番号；II-290）…………… 2

要望番号	II-87	要望者名	日本産科婦人科学会
要望された医薬品	一般名	抗 HBs 人免疫グロブリン	
	会社名	株式会社ベネシス (現 一般社団法人 日本血液製剤機構) 日本製薬株式会社 日本赤十字社 (現 一般社団法人 日本血液製剤機構) 一般財団法人 化学及血清療法研究所	
要望内容	効能・効果	新生児の B 型肝炎予防 (原則として、沈降 B 型肝炎ワクチンとの併用) (既承認効能・効果)	
	用法・用量	初回注射量は 0.5~1.0mL を筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後 5 日以内とする。なお、生後 12 時間以内が望ましい。 ※望ましい初回注射時間の変更	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア]</p> <p>[特記事項]</p> <p>母子感染による B 型肝炎ウイルス感染は容易にキャリア化し、肝炎から肝硬変、肝細胞癌といった致命的な疾患に至る場合があるため、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>既承認用法・用量の範囲内ではあるが、米国等のガイドラインで推奨されているプロトコルであり、国内の医療実態に沿った用法用量であるため、接種漏れが少なくなることが期待できる。したがって B 型肝炎の母子感染予防における当該記載内容変更の医療上の有用性は認められ、「ウ」に該当すると判断した。</p>		
備考	併用される B 型肝炎ワクチンの要望内容 (II-290) の調整結果を踏まえ、要望者からの希望により要望の記載が変更された。 (変更前要望:「生後 12 時間以内に 0.5mL を筋肉内に注射する。」を用法・用量に追加)		

要望番号	II-290	要望者名	日本小児栄養消化器肝臓学会・日本産科婦人科学会
要望された医薬品	一般名	組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）	
	会社名	MSD 株式会社 一般財団法人 化学及血清療法研究所	
要望内容	効能・効果	B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）（既承認効能・効果）	
	用法・用量	通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。 ※新生児への投与に関する用法・用量の追加	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/>ア</p> <p>[特記事項] 母子感染によるB型肝炎ウイルス感染は容易にキャリア化し、肝炎から肝硬変、肝細胞癌といった致死的な疾患に至る場合があるため、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/>ウ</p> <p>[特記事項] B型肝炎の母子感染予防においては早期の予防が重要であるが、現在の用法・用量では接種開始月齢は生後2か月以降とされ、2か月未満の新生児・乳児への使用は適応外である。一方、海外のB型肝炎ワクチンの承認状況及び各国のガイドラインにおいては、生後直後、生後1か月及び生後6か月に計3回注射する用法・用量が標準的な接種スケジュールとされている。また、当該接種スケジュールは国内の医療実態（乳児の受診時期）に沿うものであり、現行の用法・用量よりも接種漏れが少なくなることが期待できる。以上より、医療上の有用性は「ウ」に該当すると判断した。</p>		
備考	要望者間の調整により、II-290.1（日本小児栄養消化器肝臓学会）及びII-290.2（日本産科婦人科学会）の要望内容が統一された。		

資料 4 - 1

要望番号：II-253

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）
ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル
シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル
	販売名：リピオドール480 注 10mL
	会社名：ゲルベ・ジャパン株式会社
要望者名	一般社団法人 日本消化器内視鏡学会 一般社団法人 日本インターベンショナルラジオロジー学会
要望内容	効能・効果 <日本消化器内視鏡学会> 出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療 <日本インターベンショナルラジオロジー学会> 出血性胃静脈瘤に対する経カテーテル血管塞栓術
	用法・用量 <日本消化器内視鏡学会> 胃静脈瘤からの出血がみられる場合、緊急かつ救命治療として、シアノアクリレート薬剤との混合比率を50%以下とし、内視鏡下に出血部位に直接穿刺注入する。注射量は混合液において一回に3mL以内にとどめる。 <日本インターベンショナルラジオロジー学会> 胃静脈瘤からの出血がみられる場合、緊急かつ救命治療として、シアノアクリレート薬剤との適切な混合比率を50%以下とし、選択的カテーテル法を用いて出血部位に投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等) 特になし
備考	本要望品目は、第6回医療上ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会（以下、「ニーズ検討会」）において臨床上の必要性があると判断されたヒストアクリル（シアノアクリレート剤）の調製剤として、「シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療」を対象疾病として開発要請された。なお、ヒストアクリルは、胃静脈瘤の内視鏡的血管塞栓材料として承認申請され、平成25年3月の医療機器・体外診断薬部会において審議予定である。

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

胃静脈瘤は、門脈圧亢進症の重篤な合併症で出血時の致死率は高く、また、主たる基礎疾患は肝硬変であることから、出血により肝不全が進行し死亡する場合もある¹⁾。したがって、「生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」の基準に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

出血性胃静脈瘤に対する止血作用の主体はヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル（以下、「本薬」）と混合して用いるヒストアクリルによるもので、本薬は重合時間の調節等を目的としてヒストアクリルと混合して使用される。ニーズ検討会において、血管塞栓物質としてのヒストアクリルの臨床使用実態が検討された結果、臨床上の必要性があり、また、本薬とあわせて承認を取得する必要があると報告されていることを踏まえ、本薬の医療上の有用性は高いと判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ²⁾	
効能・効果	子宮卵管造影及びリンパ系造影時の陽性造影剤としての使用を適応とする。
用法・用量	子宮卵管造影 5mLを注入した後、予備撮影を行い、透視画像を作成する。 卵管の疎通性が得られるまで、又は患者が不快感に耐えられなくなるまで2mLずつ追加注入することで、良好な画像が得られる。 リンパ系造影 注入は緩徐な速度、すなわち0.1～0.2mL/分で開始すること。リンパ管内に確実に注入されていれば、次に約6～8mLを注入する。 成人患者における平均用量は、上肢の片側リンパ系造影で2～4mL、下肢の片側リンパ系造影で6～8mL、陰茎リンパ系造影で2～3mL、頸部リンパ系造影で1～2mLである。 小児患者には、目的の解剖学的部位に応じて最低1mLから最高6mLまで投与可能である。 注) 主な用法・用量を抜粋
承認年月（または米国における開発の有無）	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない【開発計画なし】（2012年10月9日現在）。
備考	米国において脳動静脈奇形の塞栓療法に用いる医療機器キットとして販売

	<p>されている TRUFILL n-Butyl Cyanoacrylate (n-BCA) Liquid Embolic System (Cordis Neurovascular, Inc.) において、シアノアクリレート剤と混合して用いられる Ethiodized Oil として本薬が用いられている。</p>
2) 英国 ³⁾	
効能・効果	<p>リンパ系造影、子宮卵管造影、唾液腺造影用の油性 X 線検査造影剤である。粘稠度が低いため、狭い経路への注入にも適しており、管、瘻孔、洞への使用が可能である。</p>
用法・用量	<p>注入量は手技及び患者の体格といった特定要件に応じて選択する。投与方法は、リンパ系造影ではリンパ管内への挿管、子宮卵管造影ではシリンジ及び適切なカニューレを用いて子宮頸管内に緩徐に注入、唾液腺造影では唾液管への挿管とする。</p> <p>小児又は高齢者への投与は医師の判断により行うこと。</p> <p style="text-align: right;">注) 主な用法・用量を抜粋</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない【開発計画なし】（2012年10月9日現在）。</p>
備考	
3) 独国 ⁴⁾	
効能・効果	<p>リンパ系造影（リンパ管及びリンパ節の可視化）。診断にのみ用いること。</p>
用法・用量	<p>リンパ管内に投与する（緩徐に注入）。</p> <p>特別の指示がない限り、以下の用量を推奨する。</p> <p>通常、1回の検査で1回のみ使用する。</p> <p>鼠径リンパ節、腸骨リンパ節、傍大動脈リンパ節の可視化</p> <p>成人の鼠径リンパ節、腸骨リンパ節、傍大動脈リンパ節の可視化における用量は通常、四肢いずれか1部位につき、4～7mL以下とする。大きく腫大したリンパ節では、下肢片側につき最高10mLの注入を必要とする場合がある。</p> <p>総量として14mLを超えると、胸部X線上で肺に油による微小塞栓が検出されることがある。総量として20mLを超えて投与してはならない。</p> <p>腸骨及び傍大動脈リンパ節群が取り込み能を失っている場合（放射線照射又はリンパ節郭清後）、用量は必ず半分に減量すること。</p> <p>腋窩リンパ節の可視化</p> <p>腋窩リンパ節の可視化における至適用量は、3～6mLであり、手背から投与する。</p> <p>胸管に至るリンパ系の可視化</p> <p>末梢のリンパ管に注入することで、胸管に至るまでのリンパ系を可視化することができる。</p>

	<p>緩徐に注入するには、自動注入器が必要である。注入速度は0.1mL/分を超えないようにし、必ずリンパ管の輸送能力に合わせて調節すること。痛みが生じた場合には、注入速度を緩めること。</p> <p>造影剤の流れ方をX線で観察し、漏出や穿刺ミスをすぐに検出できるようにしておくこと。</p> <p>第5腰椎まで造影剤が到達した時点で、注入を終了すること。</p> <p>小児及び低体重の患者では減量すること。1～2歳の幼児では四肢いずれか1部位につき1mLで十分である。</p> <p>心血管、呼吸器又は神経系の基礎疾患がある65歳超の高齢者には注意して投与すること。心肺の機能不全のある高齢者では肺毛細血管において一時的な塞栓を形成する可能性があることから、用量を調節するか、又は処置を中止する。</p> <p style="text-align: right;">注) 主な用法・用量を抜粋</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	<p>シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない【開発計画なし】（2012年10月9日現在）。</p>
備考	
4) 仏国 ⁵⁾	
効能・効果	<p>放射線診断</p> <ul style="list-style-type: none"> -リンパ系造影 -肝臓病変の診断 <p>悪性病変の拡がりについて、肝臓内にあるか否か、選択的肝動脈造影によって診断する。</p> <p>インターベンショナルラジオロジー</p> <ul style="list-style-type: none"> -外科用接着剤との併用による塞栓 血管塞栓術において外科用接着剤と併用する。 <p>内分泌科の使用</p> <ul style="list-style-type: none"> -ヨウ素欠乏障害の予防 <p>本治療法は、特にヨウ素を添加した塩及び又は飲料水による補充療法などの他の方法が使用できない場合にのみ適用すること。</p>
用法・用量	<p>放射線診断</p> <ul style="list-style-type: none"> -リンパ系造影 <p>上下肢いずれか1部位のみを造影する場合には、5～7mLをリンパ管内注入する（用量は患者の身長に応じて調節する）。すなわち、両側下肢のリンパ系造影を行う場合には、10～14mLを注入する。</p> <ul style="list-style-type: none"> -肝臓病変の診断 <p>動脈内注入以外で投与しないこと。</p>

	<p>標準用量は病変の大きさによるが、1回の検査で2～10mLの範囲内で調節する。場合によっては少量の水溶性ヨード造影剤との混合使用も可能である。</p> <p>インターベンショナルラジオロジー</p> <p>-外科用接着剤との併用による塞栓</p> <p>選択的動脈カテーテル挿入術以外で投与しないこと。</p> <p>1回の塞栓で投与する用量は、病変の大きさによって調節する。液体接着剤を混合する場合、その割合は20～80%の範囲で調節可能だが、通常は50: 50の割合とする。</p> <p>総投与量として15mLを超えないこと。</p> <p>内分泌科的使用</p> <p>筋肉内注射以外で投与しないこと。</p> <p>-成人及び4歳超の小児：1mL/3年。</p> <p>-4歳以下の小児：0.5mL/2年。総投与量として3mLを超えないこと。</p> <p>甲状腺結節を有する患者には、1回量を0.2mLとする。</p> <p style="text-align: right;">注) 主な用法・用量を抜粋</p>
承認年月（または他国における開発の有無）	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない【開発計画なし】（2012年10月9日現在）。
備考	
5) 加国 ⁶⁾	
効能・効果	<p>-リンパ系造影</p> <p>-子宮卵管造影</p> <p>-唾液腺造影</p> <p>-瘻造影</p>
用法・用量	<p>成人</p> <p>-リンパ系造影：</p> <p>上下肢いずれかの片側検査では5～6mLをリンパ管に投与する（患者の身長/体格に応じて選択）。すなわち両側リンパ系造影では10～12mLを投与する。</p> <p>-子宮卵管造影：</p> <p>子宮腔容積に応じて5～10mLを投与する。</p> <p>-唾液腺造影：</p> <p>耳下腺造影には2～5mL、顎下腺造影には1mLを投与する。</p> <p>推奨用量を超えて投与しないこと。</p> <p>小児 適応に応じて減量すること。</p> <p style="text-align: right;">注) 主な用法・用量を抜粋</p>

承認年月（または他国における開発の有無）	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない【開発計画なし】（2012年10月9日現在）。
備考	
6) 豪州 ⁷⁾	
効能・効果	子宮卵管造影、リンパ系造影、尿道造影、精嚢腺・精管・精巣上体のX線撮影、副鼻腔（この用途では通常、流動パラフィン又は適切な植物油を使って2分の1又は3分の1に濃度を希釈して使用すること）、涙嚢造影、唾液腺造影、洞・瘻孔などの検索。副鼻腔炎のX線検査には20%乳濁液の形で使用。
用法・用量	<p>子宮卵管造影：</p> <p>卵管造影等における使用には、不利益や危険が生じる可能性（油塞栓及びヨード中毒の発生率は極めて低い）を伴うため、放射線科医の多くは水溶性造影剤のほうを選択する。</p> <p>リンパ系造影：</p> <p>自動注入器を用いて10分につき1mLの速度で注入する。成人患者における通常用量は、下肢リンパ系造影で8mL、腋窩腺造影で腕に3～4mLである。両側の鼠径部、腸骨、傍大動脈のリンパ腺造影検査における至適用量は通常、総量として15mLを充満させる。小児では、体重に応じて用量を減量し、約0.25mL/kgで投与する。</p> <p style="text-align: right;">注) 主な用法・用量を抜粋</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない【開発計画なし】（2012年10月9日現在）。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	①AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) PRACTICE GUIDELINES Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis ⁸⁾ ②ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005 ⁹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	①胃底部の出血性静脈瘤を有する患者には、シアノアクリレート剤等の組織接着剤を用いた内視鏡的治療を行う。 ②出血性胃静脈瘤に対し、シアノアクリレート剤、硬化剤による硬化療法あるいは内視鏡的静脈瘤結紮術 (endoscopic variceal ligation、以下、「EVL」) による内視鏡治療を行う。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	根拠論文において用いられている混合比は以下のとおりである。 ①について 1) ヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.5mL 2) ヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.7mL 3) ヒストアクリル 0.5mL と本薬 1.5mL ②について 4) ヒストアクリルと ethiodol (本薬の同種同効品) 1:1
ガイドラインの根拠論文	①について 1) Tan PC, <i>et al.</i> Hepatology 2006; 43: 690-697. ¹⁰⁾ 2) Sarin SK, <i>et al.</i> Am J Gastroenterol 2002;97: 1010-1015. ¹¹⁾ 3) Lo GH, <i>et al.</i> Hepatology 2001; 33: 1060-1064. ¹²⁾ ②について 4) Greenwald BD, <i>et al.</i> Am J Gastroenterol. 2003; 98: 1982-1988. ¹³⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. ¹⁴⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	出血性の孤立性胃静脈瘤の初期治療には、硬化剤、シアノアクリレート剤又はトロンピンによる硬化療法を行う。

連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	根拠論文において用いられている混合比は以下のとおりである。 ヒストアクリルと本薬 1:1
ガイドラインの根拠論文	Oho K, <i>et al.</i> Endoscopy 1995; 27: 349-354. ¹⁵⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

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

企業により実施された海外臨床試験はない。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

1) El Amin H *et al.* A randomized trial of endoscopic variceal ligation versus cyanoacrylate injection for treatment of bleeding junctional varices. *Trop Gastroenterol.* 2010; 31 (4): 279-284.¹⁶⁾

胃食道接合部に出血性静脈瘤を有する患者 (150 例) を対象に、内視鏡下でのヒストアクリル群 (ヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.7mL の混合液の注入) (75 例) と EVL 群 (75 例) の効果を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。いずれの手法も、2 週間毎に静脈瘤が消失するまで繰り返された。

有効性について、主要評価項目である 72 時間以上の初期止血が得られたのはヒストアクリル群及び EVL 群 (以下同順) において 91% (68 例) 及び 81% (61 例) で、両群間に有意差は認められなかった。再出血は 6% (5 例) 及び 16% (12 例) で認められた。静脈瘤の消失は、1 回の治療では 52% (39 例) 及び 33% (25 例)、2 回目の治療では 93% (70 例) 及び 67% (50 例) で認められた。治療不成功は 4% (3 例) 及び 1.3% (1 例) であった。

安全性について、主な合併症はヒストアクリル群及び EVL 群で、胸痛が 6 例及び 1 例、発熱が 5 例及び 1 例、嚥下障害が 5 例及び 1 例、肝腎症候群が 4 例及び 1 例、治療後の静脈瘤からの致死性出血が 3 例及び 0 例、肝性脳症が 3 例及び 1 例、特発性細菌性腹膜炎が 2 例及び 0 例に認められた。死亡例は、ヒストアクリル群 5 例 (肝腎症候群 4 例及び大量出血 1 例)、EVL 群 1 例 (肝腎症候群) に認められた。

2) Tan PC *et al.* A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology.* 2006; 43 (4): 690-697.¹⁰⁾

胃静脈瘤からの急性出血が内視鏡的に確認された肝硬変患者 (18~80 歳) を対象に、ヒストアクリル群 (ヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.5mL の混合液の注入 (最高 6 回まで投与可)) と EVL 群の効果を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。ヒストアクリル群 49 例及び EVL 群 48 例が解析対象とされた。

有効性について、内視鏡時に活動性出血が認められた例における止血率は、両群ともに 93.3% (14/15 例) で、両群間に有意差は認められなかった。再出血は、ヒストアクリル群及び EVL 群 (以下同順) において 11/49 例及び 21/48 例で認められ (p=0.44)、累積再出血率 (全ての門脈圧亢進症関連の出血性病変と定義) はヒストアクリル群で EVL 群と比較して低かった (p=0.0451)。胃静脈瘤の消失は 31/49 例及び 32/48 例 (p=0.89)、再発は 7/31 例及び 19/32 例に認められた (p=0.007)。治療不成功は 11/49 例及び 15/48 例で、両群間に有意差は認めら

れなかった。

安全性について、両群間に合併症の相違は認められなかった。複数例に認められたのは発熱及び白血球数増加（ヒストアクリル群 7 例及び EVL 群 7 例）及び感染症（ヒストアクリル群 3 例及び EVL 群 4 例）であった。その他、ヒストアクリル群の 1 例で門脈血栓が認められた。

3) Lo GH *et al.* A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology*. 2001; 33 (5): 1060-1064.¹²⁾

胃静脈瘤からの出血の既往を有する肝硬変患者（20～70 歳）を対象に、ヒストアクリル群（ヒストアクリル 0.5mL と本薬 1.5mL の混合液の注入（1 回の手技で通常 2mL、最高 4mL））（31 例）と EVL 群（29 例）の効果を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。いずれの手技も、3～4 週間毎に静脈瘤が消失するまで繰り返された。

有効性について、内視鏡時に活動性出血が認められた例における止血率は、ヒストアクリル群及び EVL 群（以下同順）において 87%（13/15 例）及び 45%（5/11 例）であった（ $p=0.03$ ）。胃静脈瘤の消失は 51%（16/31 例）及び 45%（13/29 例）（ $p=0.78$ ）、再出血は 31%（9/29 例）及び 54%（14/26 例）（ $p=0.0005$ ）に認められた。また、治療不成功は 13%（4/31 例）及び 38%（11/29 例）（ $p<0.05$ ）であった。手術の 24 ヶ月後までの患者生存率はヒストアクリル群が EVL 群と比較して高かった（ $p=0.05$ ）。

安全性について、重篤な合併症はヒストアクリル群及び EVL 群（以下同順）において 19%（6/31 例）及び 38%（11/29 例）に認められた（ $p<0.05$ ）。死亡例は 29%（9/31 例）及び 48%（14/29 例）に認められ、胃静脈瘤からの出血による死亡は 2/31 例及び 7/29 例であった（ $p=0.07$ ）。

4) Sarin SK *et al.* A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(4): 1010-1015.¹¹⁾

内視鏡により孤立性胃静脈瘤が確認され、静脈瘤からの出血の既往を有する門脈圧亢進症患者を対象に、ヒストアクリル群（ヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.7mL の混合液の注入（静脈瘤 1 か所あたり 1.2～4.6mL））（20 例）と無水アルコールによる硬化療法群（17 例）の効果を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。両群とも 1 週間後に内視鏡を実施し、必要に応じて 1 週間毎に治療を繰り返した。

有効性について、組入れ時に静脈瘤からの活動性出血を伴っていた 17 例における止血率はヒストアクリル群及び無水アルコール群（以下同順）において 89%（8/9 例）及び 62%（5/8 例）で統計学的有意差は認められなかった。再出血は 22%（2/9 例）及び 25%（2/8 例）に認められた。残りの 20 例について、静脈瘤の閉塞は 100%（11/11 例）及び 44%（4/9 例）に認められ（ $p<0.05$ ）、閉塞するまでの期間は 2.0 ± 1.6 週及び 4.7 ± 3.2 週であった（ $p<0.05$ ）。再出血は 27%（3/11 例）及び 33%（3/9 例）に認められた。

安全性について、ヒストアクリル群及び無水アルコール群（以下同順）における合併症は、

潰瘍が 65%（13/20 例）及び 82%（14/17 例）、発熱が 35%（7/20 例）及び 53%（9/17 例）、胸骨後部/腹部痛が 25%（5/20 例）及び 35%（6/17 例）、嚥下障害が 10%（2/20 例）及び 24%（4/17 例）に認められた。死亡例は 10%（2/20 例）及び 29.4%（5/17 例）に認められ、無水アルコール群で肝不全により死亡した 1 例以外は出血が原因であった。

5) Hong CH *et al.*, Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24 (3): 372-378.¹⁷⁾

胃静脈瘤患者（20～75 歳）（27 例）を対象に、急性の出血が認められた場合にはヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.8mL の混合液の注入（1 回の手技で 1～7mL、平均 3mL）（14 例）が、急性の出血がなく出血リスクの高い場合（静脈瘤が 5mm 以上で red spot を有し、Child-pugh 分類が B 又は C の肝硬変患者）にはバルーン下逆行性経静脈的塞栓術（balloon-occluded retrograde transvenous obliteration、以下、「BRTO」）（13 例）が実施された。

有効性について、手技の成功率（活動性出血の止血あるいは治療後のヘモグロビン上昇）はヒストアクリル群及び BRTO 群（以下同順）において 100%（14/14 例）及び 76.9%（10/13 例）、胃静脈瘤の消失は 42.9%（6/14 例）及び 76.9%（10/13 例）、再出血は 71.4%（10/14 例）及び 15.4%（2/13 例）に認められた。

安全性について、合併症は、ヒストアクリル群では感染性心内膜炎 1 例（下大静脈に流入したヒストアクリル重合体が原因）、BRTO 群では BRTO 施行中の胃静脈瘤の大量出血及び左副腎静脈破裂が各 1 例に認められた。死亡例は、ヒストアクリル群では 50.0%（7/14 例）（胃静脈瘤の再出血 3 例、肝腎症候群 2 例、肝不全及び感染性心内膜炎各 1 例）、BRTO 群では 23.1%（3/13 例）（胃静脈瘤の再出血、肝腎症候群及び肝癌の進行各 1 例）であった。

6) Procaccini NJ *et al.* Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70 (5): 881-887.¹⁸⁾

出血性胃静脈瘤に対し、ヒストアクリル 1mL と本薬 1mL の混合液の注入（1 回の手技で平均 3mL）（61 例）又は経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（transjugular intrahepatic portosystemic shunt、以下、「TIPS」）（44 例）が実施された肝硬変患者を対象に、後ろ向きコホート調査が実施された。調査期間 1997～2004 年のうち 2004 年までは大部分の患者でヒストアクリルが用いられ、2004 年以降は全例 TIPS が実施された。

有効性について、主要評価項目である 3 ヶ月の生存率は、ヒストアクリル群及び TIPS 群（以下同順）で 83.6%（51/61 例）及び 79.55%（35/44 例）、1 年の生存率は 72.1%（44/61 例）及び 66.7%（28/42 例）であり、両群間に有意差は認められなかった。副次的評価項目である手術 72 時間、3 ヶ月及び 1 年の再出血率は、ヒストアクリル群では 6.9%（4/58 例）、10.6%（5/47 例）及び 10.0%（4/40 例）、TIPS 群では 9.5%（4/42 例）、20.7%（6/29 例）及び 25.0%（6/24 例）であり、両群に有意差は認められなかった（途中死亡例及び追跡不能例は以降の解析対

象から除外された)。

安全性について、緊急処置を必要とする合併症の発現率に差は認められなかったが、ヒストアクリル群の2例では塞栓症が疑われた。治療に関連する有害事象のうち、入院又は入院期間の延長を要した事象は、ヒストアクリル群では1.6% (1/61例) (肝性脳症)及びTIPS群では41.0% (18/41例) (肝性脳症11例、TIPS狭窄6例、急性腎不全1例)に認められた ($p<0.0001$)。

7) Hou MC *et al.* A randomized trial of endoscopic cyanoacrylate injection for acute gastric variceal bleeding: 0.5 mL versus 1.0 mL. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70 (4): 668-675.¹⁹⁾

胃静脈瘤からの急性出血を有する肝硬変患者 (18~80歳) を対象に、ヒストアクリル0.5mL群と1.0mL群 (いずれも本薬と1:1で混合) の比較を目的とした無作為化比較試験が実施された。1回の手技での注入回数は4回以内とされ、静脈瘤が消失するまで3~4週間毎に繰り返された。当初の予定症例数は各群79例であったが、予定していた群間差を検出するためには453例が必要となることが判明し、約半数を組み入れた段階で中間解析後に試験は中止され、解析対象は0.5mL群44例及び1.0mL群47例の合計91例とされた。

有効性について、活動性出血の止血は0.5mL群及び1.0mL群 (以下同順) において9/10例及び13/15例で得られ、止血率は両群とも約90%であった。再出血率は38.6% (17/44例) 及び29.8% (14/47例) であり、再出血原因、再出血までの期間及びKaplan-Meier法で計算した累積出血率について両群間で有意差は認められなかった。治療不成功 (止血失敗、1ヵ所以上の再出血及び出血に関連した死亡) は13/44例及び13/47例で認められた。

安全性について、0.5mL群及び1.0mL群において発熱が12/44例及び23/47例、治療後の感染が6/44例及び8/47例、白血球数増加を伴う高熱が4/44例及び8/47例に認められたが、両群間に有意差はなかった。死亡例は、0.5mL群20例 (肝不全9例、出血7例、敗血症3例及び肝癌破裂1例) 及び1.0mL群21例 (肝不全10例、出血7例、敗血症3例及び肝癌破裂1例) に認められた。30日時点の死亡率、死因及び観察期間の生存率について、両群間に有意差は認められなかった。

8) Seewald S *et al.* A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2008; 68: 447-454.²⁰⁾

胃底部静脈瘤からの活動性出血を有する患者 (63例) 及び出血既往を有する (静脈瘤に凝血塊あるいは潰瘍がある、食道静脈瘤あるいは他の出血原因がない) 患者 (68例) を対象に、ヒストアクリル0.5mLと本薬0.8mLの混合液による内視鏡的治療 (1回の注入で1mL) の安全性と標準化した手技の効果についてレトロスペクティブに検討された。処置回数は1~3回 (平均1回)、総投与量は1~13mL (平均4mL) であった。

有効性について、初期止血及び静脈瘤の消失が全例で認められた。30日以内の再出血例は認められず、観察期間 (6~86ヵ月、中央値25.8ヵ月) 中30日以降の再出血は6.9% (9/131

例) で、平均16.4ヵ月後に再出血が認められた。施術時出血例及び出血既往例の再出血率は11.1% (7/63例) 及び2.9% (2/68例) であった。施術1、3及び5年後における累積非再出血率は、94.5、89.3及び82.9%であった。

安全性について、治療に関連した合併症は認められなかった。8例が30日以内に肝不全で死亡した。

9) Mostafa I *et al.* Endoscopic control of gastric variceal bleeding with butyl cyanoacrylate in patients with schistosomiasis. *J Egypt Soc Parasitol.* 1997; 27 (2): 405-410.²¹⁾

下部食道から胃小湾部に続く静脈瘤 (20例) 又は穹窿部の静脈瘤 (80例) から出血が認められた肝硬変患者を対象に、ヒストアクリルと本薬の1:1.4混合液による内視鏡的治療が実施された。混合液の投与量は静脈瘤の大きさにより決定された。

有効性について、胃穹窿部静脈瘤からの出血患者 (80例) の12.5% (10例) で24時間後に再出血が認められ、再治療が実施された結果6例で止血し、全体の止血率は95%であった。残りの4例については止血できず外科的な処置が実施された。また、27.5% (22例) で静脈瘤消失に2回の治療が必要であり、静脈瘤の消失までの平均治療回数は1.27回であった。

安全性について、1例が混合液の静脈瘤外への流出による肺塞栓で、5例が肝不全で死亡した。胃及び静脈瘤からの出血に起因する死亡は認められなかった。

10) Belletrutti PJ *et al.* Endoscopic management of gastric varices: efficacy and outcomes of gluing with N-butyl-2-cyanoacrylate in a North American patient population. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22 (11): 931-936.²²⁾

北米において、出血性胃静脈瘤に対しヒストアクリル0.5mLと本薬0.5mLの混合液による内視鏡的治療が実施された患者 (34例) をCalgary Health Regionの内視鏡データベースより抽出し、安全性及び有効性が評価された。投与回数は1~5回 (平均値2.5回、中央値2回)、投与量は1~8mL (平均値3.6mL、中央値4mL) であった。

有効性について、活動性出血の止血が得られたのは93.8% (15/16例) であり、48時間以内の再出血が10.0% (4/40例、複数回例あり) で認められた。フォローアップの内視鏡検査において、84.0% (21/25例) で胃静脈瘤の消失が確認された。観察期間 (5日~52ヵ月、中央値11ヵ月) 中、生存率は82.4% (28/34例) であり、治療不成功 (再出血) による死亡は1例であった。

安全性について、合併症は、発熱が10.6% (5/47例、複数回例あり)、注入部の潰瘍が6.4% (3/47例) に認められ、致命的な合併症は、急性上腸間膜静脈血栓及び制御不能の静脈瘤出血の各2.1% (1/47例) であった。ヒストアクリルによる塞栓例は認められなかった。出血により死亡した1例以外の死亡は5例 (肝疾患2例、肺癌2例及び肝細胞癌1例) であった。また、内視鏡の損傷が2件発生した。

<国内における報告>

国内臨床試験の報告はないが、胃静脈瘤に対してヒストアクリルと本薬による内視鏡的治療が行われた以下の公表論文が確認された。

- 1) Iwase H *et al.* Endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for isolated gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53 (6): 585-592.²³⁾

孤立性胃静脈瘤の出血に対しヒストアクリルと本薬の 1: 1 混合液を用いた内視鏡的治療を行った患者 (37 例) について、静脈瘤の型別 (胃底部にある結節状あるいは腫瘤状で境界明瞭な localized-type、胃底部から噴門部に及ぶ境界が不明瞭な diffuse-type) にプロスペクティブな検討が行われた。

有効性について、活動性出血が確認された 13 例全例で止血が得られた。再出血率、静脈瘤の消失率及び 5 年生存率は、localized-type (14 例) が diffuse-type (23 例) と比較して良好な結果を示した。

安全性について、合併症は localized-type では認められず、diffuse-type では発熱 4 例、菌血症 1 例及び胃潰瘍出血 2 例が認められた。

- 2) Ogawa K, *et al.* Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using *n*-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 14: 245-250.²⁴⁾

出血性胃静脈瘤に対して、ヒストアクリルと本薬の 7: 3 混合液による内視鏡的治療 (1 回あたりの注入量は 0.8~1.0mL、総投与量は 3mL 以下) (17 例) 又はエタノールアミンオレイン酸塩 (以下、「EO」) による内視鏡的硬化療法 (21 例) が実施された患者について、レトロスペクティブに評価された。

有効性について、14 日間以上の止血はヒストアクリル群では全例で得られ、EO 群の 52.4% (11/21 例) と比較して有意差が認められた。累積非出血率はヒストアクリル群の方が高く、また、ヒストアクリル群では施術後に外科的手術が実施された患者はいなかったが、EO 群では 42.8% (9/21 例) であった。1、3 及び 5 年の累積生存率について、ヒストアクリル群ではそれぞれ 56.0、36.0 及び 17.5%、EO 群ではそれぞれ 27.8、0 及び 0% であった。

安全性について、合併症は発熱がヒストアクリル群 17.6% (3/17 例)、EO 群 19.0% (4/21 例) で認められたが、両群ともに重大な合併症は認められなかった。死亡例はヒストアクリル群 11 例 (肝不全 7 例、肝細胞癌 3 例及び他の疾患 1 例) 及び EO 群 21 例 (肝不全 13 例、出血 5 例及び肝細胞癌 3 例) であった。

- 3) 島川武. Histoacryl を用いた食道胃静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の基礎的および臨床的研究. *Gastroenterological Endoscopy* 1993; 35 (7): 1531-1542.²⁵⁾

胃静脈瘤 (8 例) 又は食道静脈瘤 (3 例) を有し、5%EO による硬化療法が無効であった患者 (肝硬変 6 例、肝癌合併肝硬変 4 例、原発性胆汁性肝硬変 1 例) を対象に、ヒストアクリル又はヒストアクリルと本薬の混合液 (ヒストアクリル 75%) による内視鏡的治療が実施さ

れた。緊急例が 9 例、待期例及び予防例が各 1 例であった (緊急例、待期例及び予防例の定義については記載されていない)。

有効性について、緊急例では 9 例全例で静脈瘤破裂部の止血が得られ、待期例及び予防例では静脈瘤の縮小及び発赤所見の消失が認められた。

安全性について、施術前後の肝機能及び出血凝固系機能検査値に明らかな変動は認められず、施術後の塞栓物による脳梗塞等の他臓器塞栓症状も認められなかった。

- 4) 村島直哉他. 全国コホート調査に基づく出血性胃噴門穹窿部・胃穹窿部静脈瘤に対する各種治療法の治療効果. *日門亢会誌.* 2010; 16: 88-103.²⁶⁾

日本門脈亢進症学会評議員の所属する 81 施設を対象に、胃噴門穹窿部・胃穹窿部静脈瘤を有する患者のうち、活動性出血又は 1 年以内の出血既往があり、2004~2008 年 (組織接着剤を使用しない症例については、症例数確保のため 1999~2008 年) の期間に胃静脈瘤の治療を受けた症例についての調査が依頼され、31 施設の 338 例が集計対象とされた。

胃静脈瘤止血の初回治療に用いられた方法のうち、ヒストアクリルと本薬の混合液が 24.6% (83/338 例)、 α -シアノアクリレートと本薬の混合液が 14.8% (50/338 例)、及び BRTO が 13.3% (45/338 例) であり、比較的多く用いられていた。2 回目までの治療で最も多かったのはヒストアクリルと本薬の混合液単独 (49 例) で、 α -シアノアクリレートと本薬の混合液は 29 例であった。ヒストアクリルと本薬の混合液及び α -シアノアクリレートと本薬の混合液による治療における再出血率について、BRTO あるいは EVL と比較して有意差はなかった。

組織接着剤と本薬の混合液による初回治療における合併症として、ヒストアクリルと本薬の混合液では腹水、肝機能低下及び投与液が血管外に漏出したことによる潰瘍出血が各 1 例、 α -シアノアクリレートと本薬の混合液では針穴出血が 4 例に認められたが、組織接着剤による肺塞栓及び死因と判断された合併症はなかった。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

- 1) Lim YS. Practical approach to endoscopic management for bleeding gastric varices. *Korean J Radiol.* 2012; 13 (Suppl 1): S40-S44.²⁷⁾

出血性胃静脈瘤の治療法について、大規模な無作為化臨床試験が実施されていないものの、選択肢として、IVR 治療 (TIPS 又は BRTO) 及び内視鏡的治療 (組織接着剤注入、トロンピン注入、硬化療法又は結紮術) がある。現時点において、出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療の中では、ヒストアクリルを用いた療法が優れているとのエビデンスがもっとも多く、AASLD ガイドライン⁸⁾、ASGE ガイドライン⁹⁾及び Baveno V Consensus²⁸⁾等において推奨されている。

出血性胃静脈瘤に対する内視鏡的治療の標準的な方法は、以下の通りである。

- ① ヒストアクリル (0.5mL) を本薬 (0.5 又は 0.8mL) で希釈する
- ② (治療部位以外の) 塞栓のリスクを最小限にするために 1 回あたりの混合液の投与量は 1.0~1.3mL とする

- ③ 止血されるまで、静脈瘤に1.0~1.3mL ずつ混合液の注入を繰り返す
 - ④ 胃静脈瘤の全ての分枝を閉塞させる
 - ⑤ 初回治療の1~4 日後に再度内視鏡検査を実施し、全ての静脈瘤の完全な閉塞を確認する。必要に応じて完全に閉塞するまで施術を繰り返す
- ヒストアクリルの投与による合併症については、以下の通りである。

腎静脈、下大静脈、肺又は全身の血管の塞栓、発熱、静脈瘤周囲に注入された場合の粘膜の壊死及び出血、腹腔内に注入された場合の重度の疼痛、静脈瘤への注射針の固着、内視鏡への組織接着剤の付着等の重篤な合併症を引き起こす場合がある。しかしながら、これらの合併症の多くは標準化された投与方法を遵守することにより回避可能であり、発生率は総じて低いといえる。

2) Sarin SK *et al.* Endoscopic therapy for gastric varices. Clin Liver Dis. 2010; 14 (2): 263-279.²⁹⁾

ヒストアクリルは一般的に欧州及びアジアで使用されているが、米国では使用されていない。しかしながら、米国では類薬の2-octyl cyanoacrylate が皮膚の接着剤として承認されており、胃静脈瘤の治療にも使用されている。シアノアクリレート剤は希釈なし、あるいは本薬との1:1 混合液1~1.5mL を静脈瘤が硬くなるまで注入する。胃静脈瘤出血に対してシアノアクリレート剤を使用したエビデンスの大部分はインド、日本、欧州及び米国から得られており、初回の止血率は90%以上とされている。

シアノアクリレート剤投与に関連した合併症として、主に塞栓症（脳塞栓、脳卒中、門脈塞栓、脾臓梗塞、冠動脈塞栓を含む）が報告されており、これらの症例のうち5%までの患者が致死性的か否かに関わらず肺塞栓を伴っていた。

組織接着剤を用いた内視鏡的治療は、胃静脈瘤の活動性出血の止血及び再出血の予防において有効かつ安全であり、治療選択肢の一つである。

3) Consolo P *et al.* Cyanoacrylate glue in the management of gastric varices. Minerva Med. 2009; 100 (1): 115-121.³⁰⁾

出血性胃静脈瘤に対するシアノアクリレート剤を用いた内視鏡的治療は、他の内視鏡治療に比べて効果的で合併症や死亡率が低く、胃静脈瘤の活動性出血及び再出血の予防の第一選択として用いられる。シアノアクリレート剤は本薬で希釈する方法がもっとも頻繁に使用されており、シアノアクリレート剤と本薬の混合比は多くが1:1~1.6 である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

Clinical Gastrointestinal Endoscopy, 2005; edited by Gregory G. Ginsberg *et al.* Elsevier Saunders.³¹⁾

出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療について、以下の内容が記載されている。

- ・組織接着剤による内視鏡的治療法は出血性胃静脈瘤の治療に有効であることが報告されている。ヒストアクリルは血液等の生体内物質と接触すると急速に重合、硬化し、出血して

いる静脈瘤を塞ぐが、急速な重合による針の閉塞又は内視鏡の損傷をきたすことがある。それらを防ぐため、ヒストアクリルを本薬で希釈する必要がある（比率は0.5:0.8mL）。

- ・胃穹窿部静脈瘤に対するシアノアクリレート剤の1回の投与量は2mL までに制限すべきである。シアノアクリレート剤の治療による胃静脈瘤の活動性出血の止血率は93~100%、再出血率は概ね30%以下と報告されている。シアノアクリレート剤はアルコールやEOの注入及びEVLよりも止血効果や静脈瘤閉塞効果が高い。静脈瘤が完全に閉塞するまで、繰り返し注入する方が再出血時に注入するよりも効果的である。
- ・安全性については、まれではあるが肺、脾、門脈、腎静脈、下大静脈あるいは脳の塞栓が起きることが重大な問題である。塞栓は2~5%に起きるが、多くは微小なものである。

<日本における教科書等>

1) 食道・胃静脈瘤 改訂第3版. 2012年. 村島直哉他. 日本メディカルセンター³²⁾

出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療について、以下の内容が記載されている。

- ・出血性胃静脈瘤に対し、シアノアクリレート剤を使用する治療は研究成果が数多く発表されており、各国の診療ガイドラインでも高い推奨度が得られている。
- ・胃静脈瘤出血は、食道静脈瘤治療に準ずる治療が可能な噴門静脈瘤と、シアノアクリレート剤による治療が必要な孤立性胃静脈瘤とに分かれる。孤立性胃静脈瘤の出血に対しては組織接着剤の注入による内視鏡的治療が第一選択であるが、予防的治療に対しては未だ結論が出ていない。
- ・シアノアクリレート剤は胃静脈瘤に穿刺する直前に調製する。シアノアクリレート剤と本薬の混合液は静脈瘤の径によりシアノアクリレート剤として62.5%と75%を使い分ける。

また、本薬によるヒストアクリルの希釈について、以下の内容が記載されている。

- ・組織接着剤を本薬で希釈することによって血管内注入が容易となり、また血管内における注入範囲も確認できる。
- ・イヌの橈側皮静脈を用いた検討において、ヒストアクリル濃度が40%までは血管内視鏡で移動し、60%以上で確実に停滞した。80%以上になるとX線透視下での観察が難しいため、ヒストアクリルの至適注入濃度は60~80%と考えられる。

2) 胃静脈瘤破裂. 消化器内視鏡 2011年11月増大号. 細川貴範他. 東京医学社³³⁾

出血性胃静脈瘤の治療について、以下の内容が記載されている。

胃静脈瘤破裂は大量出血となり、致命的になりうる。様々な治療法が存在し、病態も複雑であるため治療法の選択は難しい。孤立性静脈瘤の出血に対する止血法としてはヒストアクリルを用いた内視鏡的治療が標準的となっており止血効果は良好であるが、透視下での処置となる、準備がやや煩雑である、適応外使用となるといった問題点がある。

また、組織接着剤を用いた胃静脈瘤の止血法について、以下の内容が記載されている。

- ・組織接着剤として用いられるシアノアクリレート剤は、血液に接触すると瞬時に重合し物理的に止血する。穿刺する際は本薬と混和して使用する。本薬の濃度が高いと透視下に視認性が高くなるが、重合速度が低下するため局所に停留しにくくなり、他臓器への塞栓の危険性が高くなる。一方、本薬の濃度が低いと注入中に穿刺針の中で硬化しやすくなるため、一般にシアノアクリレート剤の濃度は62.5～75%程度とする。治療は透視下に行うことが望ましい。
- ・合併症として組織接着剤の大循環への流入による脳梗塞、肺塞栓等があり、組織接着剤を低濃度にしないうこと、透視にて位置を確認することが重要である。

3) 今日の消化器疾患治療指針 第3版. 2010年. 幕内雅敏他. 医学書院³⁴⁾

胃静脈瘤の治療方針について、以下のように記載されている。

出血例は組織接着剤〔ヒストアクリル：皮膚創傷に対する組織接着剤（保険適応外）〕などの併用が望ましい。

4) 新臨床内科学 第9版. 2009年. 高久史磨他. 医学書院³⁵⁾

胃静脈瘤の治療について、以下の内容が記載されている。

接着剤を用いた内視鏡による緊急止血を行う。胃静脈瘤の完全消失を得るため、BRTOがきわめて有効である。

5) 内科学 第九版. 2007年. 朝倉書店³⁶⁾

胃静脈瘤の治療について、以下の内容が記載されている。

血流量の多い胃静脈瘤出血に対しては、組織接着剤であるヒストアクリルが有用である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

以下のガイドラインにおいて、胃静脈瘤に対するシアノアクリレート剤を用いた内視鏡的治療について記載されている。

<海外におけるガイドライン等>

1) AASLD PRACTICE GUIDELINES

Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology. 2007; 46: 922-938.⁸⁾

胃静脈瘤出血の治療として、以下のように推奨されている。

- ・胃底部の出血性静脈瘤を有する患者には、シアノアクリレート剤等の組織接着剤を用いた内視鏡的治療を行う。その他、EVLが選択肢となる。(Class I、Level B)
- ・薬剤及び内視鏡的治療を実施しても出血する場合には、TIPSを考慮すべきである。(Class I、Level B)

Class I：根拠データ（エビデンス）及び／あるいは一般的な合意が得られている（診断、

手技、治療法が有益、有用、有効である)

Level B: ランダム化試験（1報）あるいは非ランダム化試験に基づいた成績

2) ASGE Guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. Gastrointestinal Endoscopy 2005; 62: 651-655.⁹⁾

出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療について、以下の内容が記載されている。

- ・出血性胃静脈瘤に対し、シアノアクリレート剤、硬化剤による硬化療法あるいはEVLによる内視鏡治療を行う。
- ・活動性出血を伴う孤立性胃静脈瘤に対してどの内視鏡治療を推奨するかについて、十分なデータはない。
- ・胃静脈瘤に対する一次及び二次予防として内視鏡的治療を推奨する十分なデータはない。

3) UK Guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut 2000; 46 (Suppl III): iii1-iii15¹⁴⁾

胃静脈瘤に対する接着剤を用いた内視鏡的治療は、報告によれば90%程度の症例で初期止血には成功するが、約半数で再出血が見られる。また、シアノアクリレート剤を用いた治療法は他の治療法と比較して初期止血率が有意に高く、生存率についても硬化剤による硬化療法と比較して良好である。

孤立性胃静脈瘤からの活動性出血の治療について、以下のように推奨されている。

初期治療として、硬化剤、シアノアクリレート剤又はトロンビンを注入する硬化療法を実施する（推奨グレードB II：中程度のエビデンス、中程度の重要度）。

4) Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2010; 53: 762-768.²⁸⁾

門脈圧亢進症患者における出血性胃静脈瘤の組織接着剤を用いた内視鏡的治療について、以下の内容が記載されている（エビデンス：1〈高〉～5〈低〉、推奨度：A〈強〉～D〈弱〉）。

- ・組織接着剤（例：ヒストアクリル）を用いた内視鏡的治療は、孤立性胃静脈瘤の急性出血に対して推奨される（エビデンス1b；推奨度A）。また、噴門部を超えて広がる胃食道静脈瘤タイプ2に対して推奨される（エビデンス5；推奨度D）。
- ・EVL又は組織接着剤は、胃食道静脈瘤タイプ1からの出血に使用することができる（エビデンス5；推奨度D）。

<日本におけるガイドライン等>

1) 肝硬変診療ガイドライン. 日本消化器病学会 編. 南江堂.³⁷⁾

胃静脈瘤の治療について、以下の内容が記載されている。

孤立性胃静脈瘤に対する治療法として、日本では主にシアノアクリレート剤（ヒストアクリル、 α -cyanoacrylate monomer）を中心とした内視鏡的治療とBRTOが行われている。

【推奨】

- ・胃静脈瘤破裂に対して、シアノアクリレート剤注入法は有用である（レベルII（海外）、グレードA）。
- ・シアノアクリレート剤注入法はEVLよりも安全で、再出血率も低く効果的である（レベルII（海外）、グレードA）。

【レベルII：1つ以上のランダム化比較試験による、グレードA：行うよう強く勧められる】

【解説】

- ・シアノアクリレート剤の方が硬化剤を用いた内視鏡的治療よりも早く静脈瘤を消失させ、出血のコントロールもよく、外科的手術の必要性も少なかった。
- ・ヒストアクリル群とEVL群で活動性の胃静脈瘤出血のコントロールに差はないが、再出血率はヒストアクリル群の方が有意に低かった。

2) 消化器内視鏡学会ガイドライン第3版。日本消化器内視鏡学会 編。医学書院。¹⁾

胃静脈瘤に対するヒストアクリルによる内視鏡的治療について、以下の内容が記載されている。

ヒストアクリル単独、又は本薬と混合し、ヒストアクリル濃度を62.5又は75%として使用される。シアノアクリレート剤の濃度が低いほど重合時間が延長し、大循環に流入し重篤な合併症発生の恐れがあるので高濃度で使用する。本薬の混合は、術中、術後にX線でシアノアクリレート剤の位置を確認できるメリットがある。

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

国内開発なし

(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

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、国内臨床試験成績の報告はないが、胃静脈瘤に対するヒストアクリルと本薬の混合液を用いた内視鏡的治療の実態が報告されており、有効性及び安全性が検討されている²³⁻²⁵⁾。また、全国調査においても当該治療が広く実施されていることが確認されている²⁶⁾。

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

海外臨床試験において、ヒストアクリルと本薬の混合液を用いた内視鏡的治療により、出血性胃静脈瘤の止血、再出血の抑制、静脈瘤の消失等について有効性が示されている。また、これらの成績に基づき、海外の教科書及び診療ガイドラインにおいて当該療法が胃静脈瘤に

に対する治療選択肢の一つとして記載されている。本邦では無作為化比較試験等の報告はないものの、公表論文及び全国コホート調査等の臨床使用実態において有効性が報告されており、当該治療が広く実施されていることが確認された。また、当該治療は国内の教科書及び診療ガイドラインにおいて推奨されている。

以上より、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、胃静脈瘤に対する本薬と混合したヒストアクリルを用いた内視鏡的治療について、国内外の教科書及びガイドラインにその使用法等について記載があり、医療における相当の使用実績があると考えられることから、有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

(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

シアノアクリレート剤を用いた胃静脈瘤の内視鏡的治療において、海外臨床試験等で認められた主な合併症は、発熱、疼痛、感染症に関連する事象、肝不全、塞栓症、潰瘍及び出血等であり、国内の使用実態においても同様の報告がなされている（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。また、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおいても、組織接着剤の大循環への流入による脳梗塞や肺塞栓、静脈瘤周辺組織への接触による潰瘍、穿刺針の静脈瘤との固着等に留意が必要とされている。さらに、国内における全国コホート調査により、胃静脈瘤の治療においてヒストアクリルと本薬による内視鏡的治療が広く使用されている実態が確認され、国内外における安全性について問題となる差異は報告されていない²⁶⁾。

また、本薬は、治療の主体となるヒストアクリルの調製用として用いられることを踏まえ、胃静脈瘤以外の疾患に対して本薬を同様に用いた臨床使用実態についても調査された結果、以下の内容が確認された（注記：国内未承認の治療法も含む）。国内外において、脳動静脈奇形や静脈瘤等に対し、ヒストアクリルと本薬を用いた治療が行われており、処置に関連すると考えられる有害事象として、目的以外の血管における塞栓、重合の促進又は遅延、血管攣縮等が報告されている³⁸⁻⁴⁶⁾。また、肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法（以下、「TACE」）として、本薬と混合したミリプラチン、ジノスタチン スチマラマー、エピルピシン塩酸塩、シスプラチン、マイトマイシンC等の抗悪性腫瘍剤の投与が行われているが、本薬に関連があると考えられる有害事象は、目的以外の血管における塞栓等であった⁴⁷⁻⁶⁴⁾。これらの報告を踏まえると、限られた情報ではあるものの、本薬は胃静脈瘤の内視鏡的治療の他にも、それぞれの治療法において目的に応じた調製用剤として必要とされ、使用されている実態があり、安全性についても共通して留意が必要な点があると考えられる。

以上より、検討会議は、対象疾患の重篤性を踏まえると、ヒストアクリルと本薬の混合液を用いた胃静脈瘤の内視鏡的治療について、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、以下の点に留意して実施されるのであれば安全性は許容可能と考える。

- ・ヒストアクリルの添付文書の警告、禁忌、使用上の注意等を必ず確認すること。

・標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるので、投与に際しては標的とする部位以外への流入に注意するとともに、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

また、本薬によるヒストアクリルの調製は、ヒストアクリルの重合反応の速度を調節することが目的の一つであるが、注入前に、本薬とヒストアクリルを混合し、混合した時点で硬化していないこと等、性状を確認した上で注入するよう留意する必要があると考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上記(1)及び(2)より、日本人の胃静脈瘤に対し、本薬で調製したヒストアクリルを用いた内視鏡的治療の有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

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・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)
医薬品又は医療機器の調製

【効能・効果に関連する使用上の注意】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)
調製用剤として、下記の医薬品又は医療機器に用いる。

血管内塞栓促進用補綴剤 ヒストアクリル

【設定の妥当性について】

「7. 公知申請の妥当性について」において記載したように、本薬は要望された胃静脈瘤の内視鏡的治療の他にも、それぞれの治療法において目的に応じた調製用剤として必要とされ、使用されている実態があることから、本薬の効能・効果は調製用剤とすることが妥当と判断した。ただし、治療の主体となる医薬品又は医療機器において、本薬を用いて調製した際の有効性及び安全性を評価した上で、適切な効能・効果等が設定される必要があると考える。ヒストアクリルについては、本薬を調製用剤として用いる胃静脈瘤の内視鏡的治療が承認される予定であることから、本薬の効能・効果に関連する使用上の注意にはヒストアクリルの調製用剤として用いる旨を記載することが妥当と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

医薬品又は医療機器の調製

本剤を適量とり、医薬品又は医療機器の調製に用いる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

調製用剤として用いる場合には、下記の医薬品又は医療機器の添付文書を必ず確認すること。

血管内塞栓促進用補綴剤 ヒストアクリル

【設定の妥当性について】

本薬を調製用剤として用いる場合、治療の主体となる医薬品又は医療機器において適切な用法・用量又は使用方法等が設定されることを前提に、本薬では当該医薬品又は医療機器の添付文書に従って適切に使用されるよう注意喚起することが妥当と判断した。

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

国内外の公表論文、教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人の出血性胃静脈瘤に対する内視鏡的治療において、本薬がヒストアクリルの調製に用いられていることは医学薬学上公知と判断可能であり、当該療法の有効性及び安全性について一定の知見が得られていると考える。したがって、現時点において追加すべき試験又は調査はないと考える。

(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

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

1. 日本消化器内視鏡学会ガイドライン第3版 2006 医学書院 215-233.
2. 米国添付文書
3. 英国添付文書
4. 独国添付文書
5. 仏国添付文書
6. 加国添付文書
7. 豪州添付文書
8. Garcia-Tsao G *et al.* Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 46: 922-938.
9. ASGE guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 62: 651-655
10. Tan PC *et al.* A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006; 43: 690-697.
11. Sarin SK *et al.* A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1010-1015.
12. Lo GH *et al.* A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001; 33: 1060-1064.
13. Greenwald BD *et al.* N-2-butyl-cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a United States pilot study and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1982-1988
14. Jalan R *et al.* UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2000; 46(Suppl III): iii1-iii15
15. Oho K *et al.* Ethanolamine oleate versus butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy* 1995; 27(5): 349-354
16. El Amin H *et al.* A randomized trial of endoscopic variceal ligation versus cyanoacrylate injection for treatment of bleeding junctional varices. *Trop Gastroenterol*. 2010; 31(4): 279-284
17. Hong CH *et al.* Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(3): 372-378.
18. Procaccini NJ *et al.* Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70 (5): 881-887.
19. Hou MC *et al.* A randomized trial of endoscopic cyanoacrylate injection for acute gastric variceal bleeding: 0.5 mL versus 1.0 mL. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70(4): 668-675.
20. Seewald S *et al.* A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2008; 68: 447-454.
21. Mostafa I *et al.* Endoscopic control of gastric variceal bleeding with butyl cyanoacrylate in

- patients with schistosomiasis. *J Egypt Soc Parasitol*. 1997; 27(2): 405-410.
22. Belletrutti PJ *et al.* Endoscopic management of gastric varices: efficacy and outcomes of gluing with N-butyl-2-cyanoacrylate in a North American patient population. *Can J Gastroenterol* 2008; 22(11): 931-936.
23. Iwase H *et al.* Endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for isolated gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2001; 53(6): 585-592.
24. Ogawa K *et al.* Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 245-250.
25. 島川武. Histoacryl を用いた食道胃静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の基礎的および臨床的研究. *Gastroenterological Endoscopy* 1993; 35 (7): 1531-1542.
26. 村島直哉他. 全国コホート調査に基づく出血性胃噴門穹窿部・胃穹窿部静脈瘤に対する各種治療法の治療効果. *日門丸会誌* 2010; 16: 88-103
27. Lim YS. Practical approach to endoscopic management for bleeding gastric varices. *Korean J Radiol*. 2012; 13 (Suppl 1): S40-S44.
28. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768.
29. Sarin SK *et al.* Endoscopic therapy for gastric varices. *Clin Liver Dis* 2010; 14(2): 263-279.
30. Consolo P *et al.* Cyanoacrylate glue in the management of gastric varices. *Minerva Med*. 2009; 100(1): 115-121.
31. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*, edited by Gregory G. Ginsberg *et al.* Elsevier Saunders, 2005; 176-177.
32. 食道・胃静脈瘤 村島直哉他 2012年 [改訂第3版] 日本メディカルセンター 69-78. 194-200. 247-253.
33. 消化器内視鏡 2011年11月増大号 東京医学社 1889-1894.
34. 今日の消化器疾患治療指針 幕内正敏他 2010年 第3版 医学書院 312.
35. 新臨床内科学 高久文麿他. 2009年 第9版 医学書院 413-415.
36. 内科学 第九版 2007年. 朝倉書店 813-818
37. 日本消化器病学会 肝硬変診療ガイドライン 2010 南江堂 99-100
38. Toyoda H *et al.* Estimation of usefulness of N-butyl-2-cyanoacrylate-lipiodol mixture in transcatheter arterial embolization for urgent control of life-threatening massive bleeding from gastric or duodenal ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 252-258.
39. Goto K *et al.* Embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) -material selection, improved technique, and tactics in the initial therapy of cerebral AVMs-. *Neurol Med Chi Suppl* (Tokyo) 1998; 38: 193-199.
40. 吉村智士他. 動脈塞栓術で救命しえた腓十二指腸動脈破裂の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2009; 70(S): 575

41. 長谷川仁他. 手に発生した動静脈奇形に対し経動脈的塞栓術と外科的摘出を施行した 1 例 整形外科 2010; 61: 41-44.
42. 関根基樹他. 塞栓療法 2 ヶ月後に摘出した鼻腔血管腫例. 耳鼻臨床 2006; 99: 1005-1010
43. 南口博紀他. 腹壁 AVM に対し NBCA-Lp-TAE を施行した症例. 日本 Interventional Radiology 学会 第 32 回関西地方会 2012: 11
44. Ljubicic N *et al.* A randomized-controlled trial of endoscopic treatment of acute esophageal variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection vs. variceal ligation. *Hepato gastroenterology* 2011; 58: 438-443.
45. Loh Y *et al.* A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2010; 113: 733-741.
46. The n-BCA trial investigators. N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations: results of a prospective, randomized, multi-center trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 748-755.
47. Okusaka T *et al.* A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplatin) for hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs* 2012; 30: 2015-2025.
48. 山口鐵男他. YM 881 (ジノスタチン スチマラマー) 油性懸濁液の肝動注における第 II 相試験 癌と化学療法 1991; 18: 1665-1675.
49. 荒井保明他. 切除不能肝細胞癌に対するエピルビシン/リビオドールを用いた肝動脈化学塞栓療法—日本・韓国共同研究の日本人症例におけるサブグループ解析— *Jpn J Intervent Radiol* 2012; 27: 299-304.
50. Ikeda M *et al.* Prospective study of transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: an asian cooperative study between Japan and Korea. *J Vasc Interv Radiol* 2013; in press.
51. Nakamura H *et al.* Five-year survival after transcatheter chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33(Suppl): S89-S92
52. Onodera H *et al.* Outcomes of 116 patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33(Suppl): S103-S108
53. Urata K *et al.* Lipiodolization for unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of 205 patients using univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1994; 56: 54-58.
54. Kawai S *et al.* Prospective and randomized trial of lipiodol-transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison of epirubicin and doxorubicin (second cooperative study). *Semin Oncol* 1997; 24(Suppl 6): S6-38-S6-45
55. Imaeda T *et al.* Lipiodol retention and massive necrosis after lipiodol-chemoembolization of hepatocellular carcinoma: correlation between computed tomography and histopathology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1993; 16: 209-213.
56. Nakamura H *et al.* Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology*

- 1989; 170: 783-786.
57. Hashimoto T *et al.* Hepatocellular carcinoma: efficacy of transcatheter oily chemoembolization in relation to macroscopic and microscopic patterns of tumor growth among 100 patients with partial hepatectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995; 18: 82-86
58. Matsui O *et al.* Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33(Suppl): S84-S88
59. Hatanaka Y *et al.* Unresectable hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors in transcatheter management. *Radiology* 1995; 195: 747-752.
60. Kasugai H *et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology* 1989; 97: 965-971.
61. Mabel M *et al.* A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Care* 2009; 18: 492-499.
62. Bouvier A *et al.* Transarterial chemoembolisation : effect of selectivity on tolerance, tumor response and survival. *Eur Radiol* 2011; 21: 1719-1726
63. Luo J *et al.* Hepatic resection versus transarterial lipiodol chemoembolization as the initial treatment for large, multiple, and resectable hepatocellular carcinomas: a prospective nonrandomized analysis. *Radiology* 2011; 259: 286-295.
64. Chung JW *et al.* Pulmonary oil embolism after transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1993; 187: 689-693

資料 4-2

要望番号 ; 114

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)
 クロミプラミン塩酸塩
 ナルコレプシーに伴う情動脱力発作

1. 要望内容の概略について

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 10 mg、同錠 25 mg	
	会社名：アルプレッサ ファーマ株式会社	
要望者名	日本睡眠学会	
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：10～75 mg/日。 治療は10 mg/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。情動脱力発作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、75 mg/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 25～75 mg/日のアナフラニールを投与する。</p> <p>※カタプレキシー：「情動脱力発作」と同義</p>
	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	なし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

- (1) 適応疾病の重篤性について
 ナルコレプシーに伴う情動脱力発作は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「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) 医療上の有用性について
 クロミプラミン塩酸塩は、英国及び独国において「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作」に係る効能・効果で承認されており、本邦においてナルコレプシーに伴う情動脱力発作に使用できる薬剤が承認されていないことから、「ア：既存の療法が国内にない」に該当すると考える。

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 ¹⁾	
効能・効果	アナフラニールは、強迫性障害 (OCD) の患者における強迫観念及び強迫行為の治療を適応とする。DSM-III-R (1989年) の OCD 診断に合致する強迫観念又は強迫行為は、著しい苦痛を生じ、時間の浪費あるいは社会的又は職業的能力を大きく妨げるものである。
用法・用量	<p>下記の用法は、強迫性障害の成人 520 例、小児及び青年 91 例を対象としたアナフラニールの比較対照臨床試験で使用された用法に基づいている。</p> <p>初期用量調整時には消化器副作用を軽減するため食事とともに分服することが望ましい。患者が許容できる範囲の副作用とすること、又は許容できなければ適応できるまで時間をかけることにより、副作用の発現が最小となるよう投与初期用量を調節する。クロミプラミンも活性代謝物のデスメチルクロミプラミンも消失半減期が長いため用量変更から 2～3 週後まで定常状態の血漿中濃度が得られないという事実を考慮して処方すべきである。したがって、初期用量調整から 2～3 週間後に用量調整を行うことが妥当である。</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 25 mg/日の用量で開始し、最初の 2 週間に忍容性に応じて約 100 mg/日まで徐々に増量する。初期用量調整の際に、消化器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 250 mg/日まで徐々に増量してもよい。用量</p>

	<p>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25 mg/日であり、最初の2週間に忍容性に応じて3 mg/kg又は100 mg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3 mg/kg又は200 mg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。 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、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>
承認年月（または米国における開発の有無）	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に関しては承認されていない【開発を行っていない】（2013年2月18日現在）
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p>成人： 特に鎮静を必要とするうつ病症状。強迫状態及び病的恐怖状態。ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の補助的治療。</p> <p>小児及び青年： 小児及び青年において、うつ状態、恐怖症及びナルコレプシーに伴う情動脱力発作の治療に対するアナフラニールの安全性及び有効性の十分なエビデンスはない。そのため、これら疾患に対する小児及び青年（0-17歳）へのアナフラニールの使用は推奨しない。</p> <p>注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>成人： 経口-初期用量10 mg/日、必要な場合は徐々に30～150 mg/</p>

	<p>日に増量し、分服又は就寝時に1日1回投与。多くの患者は30～50 mg/日で十分維持できる。一部の患者、特に強迫性障害又は恐怖症性障害の患者ではより高用量が必要なおことがある。重症例では、この用量を1日250 mg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25 mg 2～4カプセル又は75 mg 1錠の維持量に調整してもよい。</p> <p>高齢者： 初期用量は10 mg/日とし、約10日後には綿密な監視下に慎重に30～75 mg/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）： 推奨しない。</p> <p>強迫/恐怖症状態： 一般にアナフラニールの維持用量はうつ病で使用される用量より高い。重症度に応じて100～150 mg/日まで増量することが推奨される。25 mg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用量は10 mgの1日1回投与が望ましい。やはり、高用量が必要な場合は75 mg 徐放製剤が望ましい。</p> <p>ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の補助的治療： （経口療法）：10～75 mg/日。治療は10 mg/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。情動脱力発作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、75 mg/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>治療の中止 急な投与の中止は有害事象が発現する可能性があることから避けること。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>1976年10月25日 1996年8月（用量変更承認：10～50 mg/日→10～75 mg/日）</p>
備考	

<p>3) 独国^{3,4)} 効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・うつ病 ・強迫性障害、恐怖症及びパニック障害 ・治療計画枠内の長期疼痛治療 ・睡眠麻痺 ・<u>突然の筋緊張消失（情動脱力発作）</u> ・日中の強迫的睡眠発作における幻覚（ナルコレプシーにおける入眠時幻覚） ・治療計画枠内の機能性夜尿症（5歳以上、器質性原因を除く）
<p>用法・用量</p>	<p>用量及び使用期間は、個々の症状、適応及び重症度に応じて調整しなければならない。</p> <p>最初に、患者が治療に反応するまで承認された用量範囲内で徐々に増量し、その後、維持用量を決定するまで徐々に減量する。この場合、有効である場合はできる限り少量を維持すること、逆に無効である場合は使用可能な用量範囲を用いることが重要である。治療終了時は徐々に減量する。</p> <p>セロトニン症候群を予防するため、アナフラニールの推奨用量を守ることが望ましい。他の直接的又は間接的セロトニン作動薬を併用している場合、増量は特に注意すべきである。</p> <p>アナフラニール 10 mg パニック症候群： 治療は1日1錠のアナフラニール 10 mg コーティング錠（クロミプラミン塩酸塩 10 mg に相当）から開始し、場合によってはベンゾジアゼピン系薬を期限付きで併用する。1日量を10 mg 間隔で増量し、その忍容性に応じてベンゾジアゼピン系薬の用量を漸減する。クロミプラミン塩酸塩の有効1日量は一般に 50～100 mg である。必要であればクロミプラミン塩酸塩の用量を 150 mg まで増量できる。有効量に達すれば、アナフラニール 25 mg 又はアナフラニール 75 mg 徐放剤に切り替えるのが賢明である。安定した治療効果が得られればアナフラニール 10 mg を用いて 10 mg 間隔で徐々に減量する。</p> <p>高齢者： 治療は1日1錠のアナフラニール 10 mg コーティング錠（クロミプラミン塩酸塩 10 mg に相当）から開始する。1日3～5錠のアナフラニール 10 mg コーティング錠（クロミプラミン塩酸塩 30～50 mg に相当）までの漸増を約 10 日間で行う。</p>

	<p>この用量による治療を数週間～数カ月行う。</p> <p>小児： 治療は1日1錠のアナフラニール 10 mg コーティング錠（クロミプラミン塩酸塩 10 mg に相当）から開始する。10 日間で1日量を増量し、5～7歳の患者ではアナフラニール 10 mg コーティング錠2錠（クロミプラミン塩酸塩 20 mg に相当）まで、8～14歳の患者ではアナフラニール 10 mg コーティング錠2～5錠（クロミプラミン塩酸塩 20～50 mg に相当）まで、14歳以上の患者ではアナフラニール 10 mg コーティング錠5錠（クロミプラミン塩酸塩 50 mg に相当）まで増量する。14歳以上の患者では必要であれば成人の通常量まで増量できる。投与期間は一般に数カ月である。</p> <p>1日必要量はできるだけ均一に分割して食中又は食後に飲み物とともに投与する。</p> <p>遺尿症（5歳以上の小児で器質性原因が否定された場合）では、最後の食事（夕食）後にコーティング錠を単回投与する。早期夜尿の小児では16時頃に一部を投与する。治療結果が得られた後に維持量まで徐々に減量して治療を1～3カ月続ける。あるいは、維持療法では、より高い用量の剤形としてアナフラニール 25 mg コーティング錠を1～2錠（クロミプラミン塩酸塩 25～50 mg に相当）使用できる。</p> <p>5歳未満の小児ではアナフラニール 10 mg による治療の経験はない。</p> <p>アナフラニール 25 mg うつ病、強迫性障害、恐怖症及びパニック障害： 治療は1日2～3錠のアナフラニール 25 mg コーティング錠（クロミプラミン塩酸塩 50～75 mg に相当）から開始する。1週間以内に、個々の忍容性に応じて1日量を4～6錠のアナフラニール 25 mg コーティング錠（クロミプラミン塩酸塩 100～150 mg に相当）に増量する。臨床条件から可能であれば1日量をクロミプラミン塩酸塩 225 mg（アナフラニール 25 mg コーティング錠9錠）に増量する。例外的に、高い用量（250 mg を超えない）が臨的に必要になることがある。</p> <p>明らかな改善後に、1日2～4錠のアナフラニール 25 mg コーティング錠（クロミプラミン塩酸塩 50～100 mg に相当）の維持量による数週間～数カ月間の治療を続ける。注意深く減量しながらうつ病の回復期を確認する。</p>
--	--

<p><u>ナルコレプシー症候群 :</u> <u>アナフラニール 25 mg コーティング錠 1錠を 1日 1~3回 (クロミプラミン塩酸塩 25~75 mg に相当)。</u></p> <p>慢性疼痛状態 : 1日 1~6錠のアナフラニール 25 mg コーティング錠 (クロミプラミン塩酸塩 25~150 mg に相当)。それより低い用量では低含量の剤形を使用する。場合によっては鎮痛薬との併用を考慮して、用量を個々に調整しなければならない。 必要量は等分して分割投与し、食中又は食後に投与する。</p> <p>機能性夜尿症 : 器質性原因排除後の 5 歳以上の小児の治療。 アナフラニール 25 mg コーティング錠 1錠を 1日 1~2回 (クロミプラミン塩酸塩 25~50 mg に相当)。このコーティング錠は最後の食事 (夕食) 後に単回投与する。早期夜尿の小児では 16 時頃に一部を投与する。治療結果が得られた後に維持量まで徐々に減量して治療を 1~3 カ月続ける。それより低量の単回投与が望ましい場合は、低含量の剤形を使用できる。5 歳未満の小児におけるアナフラニール 25 mg による治療の経験はない。</p> <p>アナフラニール 75 mg 徐放錠 うつ病、強迫性障害、恐怖症及びパニック障害 : 治療は 1日 1錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 75 mg に相当) から開始し、できれば夜に投与する。それより低量が望ましい場合、治療は 1日 1/2錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 37.5 mg に相当) によって行うことができる。重症例では、この用量は 1週間以内に忍容性に応じて 1日 2錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 150 mg に相当) に増量できる。臨床条件によっては 3錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 225 mg に相当) への増量も可能である。 明らかな改善後に、1日 1錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 75 mg に相当) の維持量による数週間の治療を続ける。注意深く減量しながらうつ病の回復期を確認する。これには 1/2錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 37.5 mg に相当) 又はアナフラニール 25 mg を使用できる。</p>
--

<p>ナルコレプシー症候群 : 1日 1回 1錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 75 mg に相当) をできれば夜に投与する。それより低量が望ましい場合、1/2錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 37.5 mg に相当)、アナフラニール 25 mg 又はアナフラニール 10 mg を使用できる。</p> <p>慢性疼痛状態 : 1日 1回 1錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 75 mg に相当) をできれば夜に投与する。それより低量が望ましい場合、1/2錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 37.5 mg に相当)、アナフラニール 25 mg 又はアナフラニール 10 mg を使用できる。重症例では、この用量は 1週間以内に忍容性に応じて 1日 2錠のアナフラニール 75 mg 徐放錠 (クロミプラミン塩酸塩 150 mg に相当) に増量できる。場合によっては鎮痛薬との併用を考慮して、用量を個々に調整しなければならない。徐放錠は 2分割できる。</p> <p>注意 初期療法は段階的増量によって行い、治療終了は段階的減量によって行う。不安、発汗、悪心、嘔吐及び睡眠障害などの離脱症状が予想されるため、長期高量アナフラニール療法の突然の中止は避けるべきである。</p>	<p>承認年月 (または独国における開発の有無) 1983 年 5 月 27 日</p> <p>備考</p> <p>4) 仏国^{5,6)}</p>
<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・大うつ病エピソード (特有症状) ・強迫性障害 ・広場恐怖症を伴う又は伴わないパニック発作 ・統合失調症の神経鎮痛薬による治療時に現れる抑うつ状態 ・器質的な原因によるもの以外の小児の夜尿症 ・成人の神経因性疼痛
<p>用法・用量</p>	<p>処方された 1日量に応じて調整した用量を用いる</p> <p>うつ病 : 用量 うつ病の治療のための通常用量は 75~150 mg である。初期量は、ほとんどの場合、75 mg であるが、推奨用量範</p>

	<p>囲内で個々に調整が可能である。この用量は有効量による3週間の治療後に再評価することができる。</p> <p>用法 本剤の薬物動態学的特性によって食中又は食間の1日1回投与が可能である。</p> <p>治療期間 抗うつ薬による治療は対症療法である。うつ病エピソードの再発リスクを予防するためのエピソード治療期間は数カ月である（一般に6カ月）。</p> <p>強迫性障害：</p> <p>成人 通常量は75～150 mgである。ほとんどの場合、治療は低用量（25 mg/日）で開始し、忍容性に応じて75～150 mg/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（数週間又は数カ月）の経過後に、最大用量250 mg/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25 mg/日の初期量を徐々に増量する。最大1日量は3 mg/kg/日である。最初の2週間は100 mg/日以下とし、その後は200 mg/日以下とする。治療効果を定期的に再評価する。</p> <p>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20～150 mg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> <p>夜尿症（6歳以上）： 用量は必要に応じ、1日10～30 mg（0.5～1 mg/kg/日）の範囲で徐々に増量する。推奨用量は、うつ病で使われる用量より低い。就寝時の投与により、鎮静を誘導するとともに抗コリン作用はこの適応症に有用である。</p> <p>成人における神経障害性疼痛： 治療は低用量、すなわち10～25 mg/日の1週間投与から開始する。次いで、忍容性に応じて週あたり10～25 mgずつ徐々に</p>
--	--

	<p>に増量する。用量は個々の患者ごとに異なり（10～150 mg/日）、併用されている可能性がある鎮痛薬を考慮すること。維持療法は最小有効量で行わなければならない、治療を定期的に再評価する。</p> <p>高リスク集団</p> <p>高齢者： 薬物を代謝及び排泄する能力が低下している可能性があり、治療量の血漿中濃度が上昇する危険性がある。治療は低量、すなわち最低推奨量の半量で開始する。増量が必要であれば臨床監視下で徐々に行う；高齢者ではイミプラミン系薬物の副作用（特に抗コリン作用、神経・精神系に対する作用）によって重大な結果（転倒、錯乱）を招くことがある。 肝機能及び腎機能の低下が見られる患者： 減量が望ましい。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に関しては承認されていない〔開発を行っていない〕（2013年2月18日現在）
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

企業により実施された海外臨床試験はない。

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

EMBASE 及び医中誌 Web で、次の検索式により文献検索を行った。

(検索式)

EMBASE : (narcole* OR cataple* OR gelineau*) AND (clomipramine/exp OR clomipramine OR anaftranil/exp OR anaftranil OR anticataple* OR anticataplexy)

医中誌 Web : ((脱力発作/TH or カタプレキシー/AL) or 情動脱力発作/AL) or ((clomipramine/TH or クロミプラミン/AL) and ナルコ/AL)

(検索時期 : 2012 年 10 月 5 日)

抽出された 640 報 (EMBASE : 364 報、医中誌 Web : 276 報) のうち用法・用量と有効性・安全性について記載のある以下の文献報告が得られた。

- ①無作為化試験 : 1 報⁷⁾
- ②無作為化試験ではないが、有効性、安全性について記載のあるもの : 7 報^{8~15)}
- ③その他の臨床試験 : 4 報^{16~20)}
- ④症例報告 : 23 報^{21~43)}

①、②及び欧州神経学会ガイドラインに引用された文献の要約を示す。

《海外公表論文》

1) Schachter M et al. Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43(2): 171-4.⁷⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 18 例を対象に、フルボキサミンマレイン酸塩との無作為化交叉比較試験が実施された。用法・用量は、クロミプラミン塩酸塩 (以下、「クロミプラミン」) は 25~200 mg/日 (初回投与量 25 mg、その後 25~200 mg/日で用量調節、平均 60 mg/日) を就寝前、フルボキサミンマレイン酸塩は 25~200 mg/日 (初回投与量 50 mg、その後 25~200 mg/日で用量調節、平均 76 mg/日) を 1 日 2 回に分けて投与され、投与期間は各期 3 週間、各投与期間の休薬期間は 1 週間と設定された。

有効性は情動脱力発作の頻度の改善率で評価され、試験を完了した 12 例のうち、情動脱力発作はクロミプラミン投与により 4 例で消失、3 例で 50 %以上減少した。フルボキサミンマレイン酸塩投与では 3 例で消失、2 例で 50 %以上減少し、1 例で悪化がみられた。

副作用は、フルボキサミンマレイン酸塩投与で 18 例中 9 例に認められ (嘔気 2 例、心窩部痛などの消化器系症状 4 例、体重増加 1 例、頭痛 2 例)、うち 6 例が重度な副作用 (嘔気、上腹部痛などを伴う消化器系症状等) により投与を中止した。一方、クロミプラミン投与では 6 例 (体重増加 1 例、頭痛 1 例、口渇 2 例、射精遅延 2 例) に認められたが、重度のものはなく、いずれも試験を継続した。

2) Parkes JD. Clomipramine (Anaftranil) in the Treatment of Cataplexy. *J Int Med Res.* 1973; 1: 427-31.⁸⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 3 例にクロミプラミン 50 mg/日及びブ

ラセボを 1 日 2 回に分けて、単盲検クロスオーバー法で各 4 週間投与したところ、情動脱力発作はプラセボ投与期に発現したが、クロミプラミン投与期には発現しなかった。また、これに加えてオープンラベルでの投与も含め計 7 例にクロミプラミンを投与した結果、3 例で情動脱力発作が消失し、4 例では頻度が減少し、治療期間中 (6 カ月 1 例、12 カ月 6 例) 持続した。クロミプラミン投与により 1 例に体重増加 (6 カ月で 6 kg) がみられたが、他の症例で副作用はみられなかった。なお、5 例はアンフェタミンを、1 例はメチルフェニデートを併用した。

3) Parkes JD et al. Natural history, symptoms and treatment of the narcoleptic syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1975; 52(5): 337-53.⁹⁾

ナルコレプシーと診断されて通院中の患者 100 例を対象に調査が行われた。情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 93 例のうち 27 例にクロミプラミンが平均 28.7 mg/日 (10~75 mg/日)、平均 1 年間 (0.5~3 年間) 投与されており、6 例にイミプラミンが平均 27.5 mg/日 (25~40 mg/日)、平均 4 年間 (2~6 年間) 投与されていた。クロミプラミン又はイミプラミンを投与されていた 33 例のうち 30 例はアンフェタミンが平均 20.8 mg/日 (5~40 mg/日) 併用投与されていた。有効性は 3 段階 (Good, Moderate, Slight or NIL) で評価した。

クロミプラミン投与群では Good : 19 例 (70.4%)、Moderate : 2 例 (7.4%)、Slight or NIL : 6 例 (22.2%) であったのに対し、イミプラミン投与群では Good, Moderate, Slight or NIL が各 2 例 (33.3%) であった。副作用はクロミプラミン投与群では 7 例 (25.9%) に、イミプラミン投与群では 1 例 (16.7%) に発現した。アンフェタミンとクロミプラミン又はイミプラミンの併用で射精遅延が 4 例、体重増加が 3 例にみられた。また、クロミプラミン投与群で慢性緑内障、湿疹、頭痛が各 1 例みられた。

4) Guilleminault C et al. Evaluation of short-term and long-term treatment of the narcolepsy syndrome with clomipramine hydrochloride. *Acta Neurol Scand.* 1976; 54(1): 71-87.¹⁰⁾

①短期投与試験

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 11 例を対象にクロミプラミン 75 mg/日 (25 mg、1 日 3 回) が 18 週間投与された。評価は、前治療薬投与期 (C1)、三環系抗うつ薬の中止期 (C2 : 全ての三環系薬剤を少なくとも 15 日以上かけて中止した時点)、クロミプラミン投与期 (C3 : 投与開始後 6 週間、C4 : 投与開始後 18 週間) の 4 期に分けて行われた。情動脱力発作の回数 (平均 ± 標準偏差) は、C2 (24.0 回 ± 23.5) と比較して、C3 (0.8 回 ± 2.1)、C4 (6.4 回 ± 10.4) で有意に減少した (t 検定, C3 : p < 0.01, C4 : p < 0.05)。C4 では C3 に比べ、情動脱力発作が増加し、耐性の発現が示唆された。情動脱力発作を誘発させることを目的とした運動負荷時間を含む 24 時間のポリグラフ測定上の情動脱力発作回数の総数は、C2 で 68 回であったのに対し、C3 では完全に消失した。

副作用は、クロミプラミン投与により C3 で全例に口内乾燥、8 例に消化器系の症状、7 例に性機能に関する副作用がみられた。また、C4 では 3 例に口内乾燥、2 例に消化器系の症状、5 例に性機能に関する副作用がみられた。

開始前に三環系薬剤を服用していなかった 4 例で、試験終了後クロミプラミンを

徐々に減量し中止した。中止後 2 日間では離脱症状はみられなかったが、中止後 3 日目にはすべての症例で情動脱力発作の再発がみられ、中止後 6 日目がピークとなり 10 日目までには投与前のレベルに戻った。

②長期投与試験

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 7 例を対象にクロミプラミンが 14~26 カ月投与された。投与開始から 1 年以上経過した 4 例で耐性が発現し、情動脱力発作が再発したため、クロミプラミンを増量した。他の 1 例においても情動脱力発作が再発したが、性機能に関する副作用を誘発しない用量 (25 mg/日) で継続投与できた。1 例ではレボドパを併用し、クロミプラミンによる性機能に関する副作用は軽減した。

5) Schrader H. Behandlung av akessoriske symptomer ved narkolepsi med klomipramin (Anaftranil). Tidsskr Nor Laegeforen. 1981; 101(22): 1201-3.¹¹⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 13 例を対象に、クロミプラミン 25~175 mg/日が 1 日 1~3 回に分けて平均 19 カ月 (4~45 カ月) 投与された。うち 6 例はアンフェタミン 10~50 mg/日を、4 例はメチルフェニデート 15~20 mg/日が併用された。情動脱力発作は 7 例で消失し、残りの症例も発作頻度が減少した。睡眠麻痺を呈していた 8 例中 7 例、入眠時幻覚を呈していた 9 例中 8 例でそれぞれの症状が消失した。有害事象は、13 例全例に口内乾燥が、2 例に排尿困難が発現した。男性 7 例のうち 4 例に性機能障害が発現したが、うち 1 例は減量により消失した。他の男性 2 例では性的機能が向上し、その内の 1 例で不幸福感が改善した。

6) Parkes JD et al. Narcolepsy and Cataplexy. Clinical Features, Treatment and Cerebrospinal Fluid Findings. Q J Med. 1974; 43(172): 525-36.¹³⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 17 例にクロミプラミン 10~50 mg/日が *L*-アンフェタミン又は *D*-アンフェタミンと併用投与された。情動脱力発作は 4 例で消失、13 例で発作頻度の大幅な減少が見られた。クロミプラミン投与により 1 年にわたり情動脱力発作は完全に又は良好にコントロールされ、その時の投与量は 10 mg/日が 1 例、25 mg/日が 8 例、50 mg/日が 8 例であった。有害事象は、体重増加が 2 例、性欲減退が 1 例にみられた。

7) Parkes JD et al. Clomipramine and clonazepam in cataplexy. Lancet 1979; 2(8151): 1085-6.¹⁴⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 75 例に、クロミプラミン 10~150 mg/日が 4~7 年間投与された。有効性は、発作頻度を excellent (情動脱力発作の完全な消失)、good (情動脱力発作頻度の著しい減少)、poor (効果不十分) の 3 段階で評価された。情動脱力発作頻度は投与開始 24~48 時間以内に減少し、excellent : 18 例、good : 48 例、poor : 9 例であった。71 例においてクロミプラミンの効果は 4 年から 7 年間持続したが、4 例において投与開始から 2~4 週以降で効果が減弱した。22 例でクロミプラミンの投与を中止したところ、すぐに情動脱力発作の重症度と頻度が増加し、それらが 2~4 日間持続した。クロミプラミン単独投与ではナルコレプシーの重

症度に変化はみられなかったが、睡眠麻痺が減少した。副作用は 75 例中 18 例に発現した。5~25 kg の体重増加 14 例、光線過敏症を伴う発疹 1 例、悪心 1 例、射精遅延を伴う性欲の減退 5 例であった。

8) 欧州神経学会ガイドラインに引用されている文献

①Chen SY et al. Treatment in the narcoleptic syndrome: self assessment of the action of dexamphetamine and clomipramine. J Sleep Res. 1995; 4(2): 113-8.¹⁸⁾

ナルコレプシー患者 205 例に対して質問票を用いた調査が行われ、評価可能な回答が 124 例から得られた。124 例中 16 例にクロミプラミンが投与されており、平均投与量は 64 mg/日 (25~125 mg/日)、平均投与期間は 14 年 (1~24 年) であった。有効性は cataplexy postural atonia total score で評価した。クロミプラミン投与により cataplexy postural atonia total score は 335 ± 125 (平均 \pm 標準偏差) から 270 ± 139 へ有意に減少した (t 検定、 $p < 0.01$)。副作用は体重増加、口渇、便秘、食欲亢進等が、また、男性患者では性機能減少が見られた。

②Passouant P et al. Donnees actuelles sur le traitement de la narcolepsie action des imipraminiques. Concours Med. 1970; 92: 1967-70.^{19,20)}

ポリグラフ検査や継続的なテレメトリーにより日中の睡眠発作が明らかになったナルコレプシー患者 9 例にクロミプラミン 37.5 mg/日が投与された。9 例のうち情動脱力発作がみられた 5 例では、クロミプラミン投与により全例で情動脱力発作が消失した。また、1 例については一時的にクロミプラミンの投与を中断した際、情動脱力発作が再発した。副作用は嘔吐、多汗、食欲の変化による過食、体重増加、拒食及び体重減少等が認められた。1 例では忍容性の問題により投与が中止された。

③Shapiro WR. Treatment of cataplexy with clomipramine. Arch Neurol. 1975; 32(10): 653-6.²¹⁾

情動脱力発作を有するナルコレプシー患者 4 例にクロミプラミン 25~75 mg/日が投与され、4 例全例で投与開始から 48 時間以内に情動脱力発作、睡眠麻痺及び入眠時幻覚は完全に消失し、10~21 カ月の試験期間中も効果が持続した。

クロミプラミンが投与された 4 例全例で体重増加がみられ、うち 2 例は投与期間終了までに約 20 % 体重が増加した。また、口内乾燥、中等度の頻脈、男性被験者のインボテンシが見られた。男性被験者のインボテンシは用量依存的で、クロミプラミンの減量により情動脱力発作は再発傾向にあったが、性機能は改善した。血液、肝臓、循環器、腎臓に対する重篤な影響は見られなかった。

《国内公表論文》

9) 本多 裕, 高橋 康郎. ナルコレプシー患者におけるクロミプラミン長期投与の効果と問題点. 精神薬療基金研究年報. 1998; 29: 252-7.¹⁵⁾

1955~1995 年の間に初診したナルコレプシー患者 874 例を対象に、クロミプラミン (ごく少数のイミプラミン塩酸塩投与例を含む) を長期間投与した結果を後方視的

に検討した。

情動脱力発作に対する治療薬の服薬について回答の得られた 323 例中、調査時点にクロミプラミン又はイミプラミン塩酸塩を毎日服用している患者は 173 例 (53.6%)、服用していない患者は 131 例 (40.6%) であった。毎日クロミプラミンを服用している患者のうち 58 例について服用量を調べたところ、42 例 (72.4%) は 1 日 1~2 錠 (25~50 mg) で、1 日 4 錠 (100 mg) 以上の服用が必要な症例も 6 例 (10.3%) あった。また、6 例ではクロミプラミンを 1 日 4~9 錠 (100~225 mg) まで増量する必要があり、耐性の発現が示唆された。

クロミプラミン服薬時と非服薬時の情動脱力発作の頻度は、クロミプラミン服薬時では、改善例 (情動脱力発作が全くない、又はほとんどない) が 278 例中 138 例 (49.6%)、非改善例 (毎日 1 回以上情動脱力発作がある) は 34 例 (12.2%) であった。これに対して、クロミプラミン非服薬時では、改善例が 303 例中 98 例 (32.3%)、非改善例が 97 例 (32.0%) であった。

主な副作用としては、口渇 (36%)、動悸 (12%)、胃炎 (8%)、発汗 (5%) などがみられたが、全例で精神賦活剤と併用投与しており、クロミプラミン単独の副作用の頻度については明らかではなかった。

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

- 1) Nishino S et al. Emerging treatments for narcolepsy and its related disorders. *Expert Opin. Emerging Drugs*. 2010; 15(1): 139-58. ⁴⁴⁾
三環系抗うつ薬である protriptyline (通常一日用量 : 5~60 mg) とクロミプラミン (10~150 mg/日) は、情動脱力発作治療薬として一般的に使用されている。しかしながら、情動脱力発作の治療における三環系抗うつ薬の使用は抗コリン作用に基づく副作用 (口内乾燥、頻脈、尿閉、便秘、霧視) や、その他の副作用 (体重減少、性機能不全、振戦) の問題により制限される。
- 2) Zaharna M et al. Expert opinion on pharmacotherapy of narcolepsy. *Expert Opin. Pharmacother*. 2010; 11(10): 1633-45. ⁴⁵⁾
クロミプラミンは、日本と欧州で情動脱力発作に対する治療薬として最も一般的に使用されている。通常有効用量は 1 日 25~75 mg だが、1 日 10~20 mg の低用量でも有効であり、副作用を考慮し低用量の投与が推奨される。
- 3) Dauvilliers Y et al. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007; 369(9560): 499-511. ⁴⁶⁾
クロミプラミンの情動脱力発作に対する薬効を評価する無作為化試験は実施されていないが、クロミプラミンは広く使用されており、情動脱力発作に対して有効である。クロミプラミンの通常用量は 10~25 mg であり、情動脱力発作に対して耐性がある稀な場合には 75 mg が使用される。
- 4) Mignot E et al. Emerging Therapies in Narcolepsy-Cataplexy. *Sleep* 2005; 28(6): 754-63. ⁴⁷⁾
情動脱力発作を有するナルコレプシーの治療にあたっては、アンフェタミンやメチルフェニデートとともに、クロミプラミンや protriptyline などの古い三環系抗うつ薬が第一選択薬として頻繁に用いられている。これらの薬剤は効果があり安価ではあるが、最近開発された薬剤であるモダフィニル、sodium oxybate (GHB)、新しい再取り込み阻害剤の使用も考慮しなければならない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Harrison's Principles of Internal Medicine (第 17 版、2008 年) ⁴⁸⁾
情動脱力発作に対しては、三環系抗うつ薬 (protriptyline (10~40 mg/日)、クロミプラミン (25~50 mg/日) 等)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRIs) (fluoxetine (10~20 mg/日) 等) が一般的に使用される。Sodium oxybate (GHB) は代替的に使用する。
- 2) Oxford Textbook of Medicine (第 4 版、2003 年) ⁴⁹⁾
クロミプラミン (1 日 1 回夜間に投与、10~150 mg/日) は最も効果のある情動脱力発作の治療薬として知られている。長期間の治療上の問題点は体重増加である。Fluoxetine (1 日 1 回朝に投与、20 mg/日) についてはクロミプラミンより効果が弱く、代替的であるが、副作用は少ない。
- 3) Davidson's Principles and Practice of Medicine (第 20 版、2006 年) ⁵⁰⁾
情動脱力発作には、クロミプラミン (25~50 mg/8 時間) 又は fluoxetine (20 mg/日) が効果を示す。
- 4) Principles and Practice of Sleep Medicine (第 4 版、2005 年) ⁵¹⁾
一般的に使用する薬剤はクロミプラミン (25~200 mg/日) や fluoxetine (20~60 mg/日) 等である。著者は自身の治療経験から、クロミプラミンは就寝前の 50 mg 投与から始め、最大 200 mg を 1 日 2 回に分けて投与することを推奨している。

<国内における教科書等>

- 5) 睡眠学 (2009 年) ⁵²⁾
カタプレキシーに対しては中枢刺激薬は効果はほとんどなく、三環系抗うつ薬が有効であることが知られている。
【処方例】脱力発作にはクロミプラミン (アナフラニール®) (10~25 mg) 2 錠、分 1~2、朝食後、夕食後。クロミプラミンで副作用がづらい場合はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) であるミルナシبران (トレドミン®) (25 mg) 2 錠、分 2、朝食後、夕食後。入眠時幻覚、睡眠麻痺にはクロミプラミン (10~25 mg) 1~2 錠、分 1、夕食後。
- 6) 内科学 II (2006 年) ⁵³⁾

睡眠発作以外の3徴候(レム睡眠期関連)には、レム睡眠抑制作用を有する三環系抗うつ薬を使用する。

【処方例】クロミプラミン(アナフラニール®) 25~75 mg 就寝前

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外のガイドライン>

1) Guidelines on the diagnosis and management of narcolepsy in adults and children; Evidence-based guidelines for the UK with graded recommendations. Taylor Patten Communications Ltd. 2002.⁵⁴⁾

クロミプラミン(通常用量: 30~150 mg/日)は情動脱力発作に対する治療薬として承認された唯一の薬剤である。

2) EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006; 13(10): 1035-48.⁵⁵⁾

欧州神経学会のガイドラインには以下のように記載されている。

三環系抗うつ薬、特にクロミプラミン(10~75 mg)は、最も一般的に用いられる情動脱力発作の治療薬である。しかしながら、抗コリン作用を有するため、初期治療は出来るだけ低用量から開始すること。

3) Practice Parameters for the Treatment of Narcolepsy and other Hypersomnias of Central Origin. Standards of Practice Committee of the AASM. Sleep 2007; 30(12): 1705-11.⁵⁶⁾

米国神経学会の診療指針には、中等度の医学的妥当性のある治療方法として以下の記載がある。

三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRIs)、venlafaxine及びreboxetineはナルコレプシーに伴う情動脱力発作におそらく有効である。

<国内のガイドライン>

4) 睡眠障害の対応と治療ガイドライン(編集:内山真 発行所:株式会社じほう、厚生労働省・精神・神経疾患研究委託費「睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班」2002年)⁵⁷⁾

レム睡眠関連症状(情動性脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚)に対してはレム睡眠を抑制する作用のある三環系抗うつ薬(クロミプラミン、イミプラミンなど10~25 mg)が有効である。

5) 吉田祥, 本多真, 井上雄一, 神林崇. 過眠症の診断・治療・連携ガイドライン. 睡眠医療. 2008; 2: 311-23⁵⁸⁾

「ナルコレプシー治療のアルゴリズム」においてクロミプラミン(10~50 mg/朝)・眠前はイミプラミンとともにレム睡眠関連症状(情動脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚)の治療において第一選択薬として記載されている。

6) ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン(日本睡眠学会編、会員専用ページ用、2009年10月)⁵⁹⁾

【VI-3. 情動脱力発作を含めたREM睡眠関連症状に対する治療】

・治療薬の候補となるのは、少量の三環系抗うつ薬(クロミプラミン[アナフラニール]、イミプラミン[トフラニール]いずれも10~75 mg/日程度)、セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)(パロキセチン[パキシル]10~30 mg/日、フルボキサミン[ルボックス、デジレル]25~100 mg/日程度)、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)(ミルナシプラン[トレドミン]25~75 mg/日程度)などである。

・過去の治療経験では、三環系抗うつ薬の効果が最も安定しているようだが、便秘や口渇などの副作用が多いこと、連用により効果が減弱する可能性がある点が弱点となる。

7) ナルコレプシーの臨床的・クエスチョン(日本睡眠学会編、会員専用ページ用、2009年10月)⁶⁰⁾

【No.66】

Q: 情動脱力発作(カタプレキシー)に対する第1選択薬は何でしょうか?

A: クロミプラミンまたはイミプラミン(10~50 mg/day)が第一選択と考えられます。

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

本剤は2006年1月にノバルティスファーマ株式会社よりアルフレッサ ファーマ株式会社が承継した品目である。

いずれの企業においても、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

本邦において実施された臨床試験はないが、公表文献及び公表文献以外の情報に基づく国内臨床使用実態を以下に示す。

《公表文献に基づく臨床使用実態》

後方視的研究1報¹⁹⁾及び症例報告9報^{33~41)}で、合計288例の日本人における使用実績が公表されている。

有効性は、後方視的研究では服薬時の発作頻度について回答が得られた278例中138例(49.6%)に改善がみられた。症例報告では10例中6例に消失、2例に減少がみられた。

投与量は、後方視的研究では25~225 mg/日で用いられていたが、多くの患者は25~75 mg/日であった。症例報告では10~75 mg/日の範囲であった。

有害事象は、後方視的研究では主な副作用として口渇、動悸、胃炎、発汗がみられた。症例報告では、動悸、口渇、嘔気が認められ、10例のうち中止を要したのは2例（口渇と動悸の各1例）、減量（30 mg/日から20 mg/日へ）を要したのは1例（嘔気）であった。また、クロミプラミン75 mg/日とイミプラミン75 mg/日を長期間にわたって服薬した患者で、断薬後1週目頃より、毎日、数十回の脱力発作を起こす status cataplecticus がみられた。⁴¹⁾

公表文献の要約を下表に示す。

参考文献番号	対象 (診断名)	年齢 平均±SD (min~max)	用法・用量 投与期間	有効性	安全性	備考
15	329例 (ナルコレプシー)	51.54±13.4歳 (11~85歳)	25~150mg/日 (錠剤1~6錠/日) 25~50mg/日が全体の72.4%	改善 ¹⁾ : 49.6% 非改善 ¹⁾ : 12.2%	口渇 (36%) 動悸 (12%) 胃炎 (8%) 発汗 (5%)	精神試剤と併用投与
33	男性 (ナルコレプシー)	58歳	50 mg/日	消失	-	-
34	女性 (ナルコレプシー)	24歳	20 mg/日 就寝前投与	消失	動悸	・レム睡眠関連症状: 消失 ・動悸のため中止
35	男性 (ナルコレプシー)	60歳	①25 mg/日 1年間 ②50 mg/日 3ヶ月間	投与前: 30~50回/日 投与後①: 消失 投与後②: 消失	-	25mg/日投与1年後に再発、50mg/日に増量し消失
36	女性 (ナルコレプシー)	14歳	10 mg/日 就寝前投与	ほぼコントロールされた	口渇	口渇発現のため中止
37	男性 (ナルコレプシー)	10歳	10~30 mg/日 就寝前投与 約1年間	投与前: 1~11回/日 投与後: 0~1回/月	嘔気	・9歳2ヶ月から服薬開始 ・嘔気のため30mg/日から20mg/日に減量
38	女性 (ナルコレプシー)	53歳	25~75 mg/日 19ヶ月間 (うち1ヶ月間イミプラミンに変更)	消失	-	睡眠麻痺: 消失 入眠時幻覚: 消失
39	女性 (ナルコレプシー)	15歳	30~40 mg/日 7.5歳~12歳まで服用	消失	-	-
40	男性 (ナルコレプシー)	29歳	75 mg/日 (25mg×3/日)	消失	-	睡眠麻痺: 消失
41	女性 (ナルコレプシー)	59歳	75 mg/日 (イミプラミン75mg/日と併用) 長期間	投与前: 2+ 投与後: 2+ 断薬1日後: 3+ 断薬11日後: 4+	-	断薬後1週間目頃より、毎日数十回の脱力発作を起こす status cataplecticus の状態
	女性 (ナルコレプシー)	33歳	40 mg/日	断薬中: 1+ 断薬10日後: 2+	-	-

※: 特に記載のある場合を除き、投与経路は経口、剤型は錠剤。

1) 情動脱力発作に対する治療薬 (クロミプラミン、ごく少数例のイミプラミンを含む) 服薬時の発作頻度の有効回答例 (278例) のうち、「情動脱力発作が全くない、あるいはほとんどない」を「改善」、「情動脱力発作が毎日1回以上ある」を「非改善」とした。

- : 記載なし

《公表文献ではないが国内における使用実態》

1) ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対するクロミプラミン塩酸塩の使用実態調査⁶¹⁾

本要望にあたり、クロミプラミン塩酸塩の日本人における用法・用量の実態把握、有効性及び安全性に関する情報の収集を目的とするナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対するクロミプラミン塩酸塩の使用実態調査 (後方視的調査) が2012年6月~11月にかけて日本睡眠学会により実施された。

調査実施施設は、以下の選定条件のいずれかを満たす施設のうち、日本睡眠学会から指名された「クロミプラミン使用実態調査委員会」により選定された。

<選定条件>

1. クロミプラミン使用実態調査委員会を構成する医師が所属する医療機関
2. 日本睡眠学会の睡眠医療認定医療機関 (A型) のうち、特に過眠症の診断及び治療を専門とする医療機関

調査対象患者は、睡眠障害国際分類 第2版の診断基準において情動脱力発作を伴うナルコレプシーと診断され、2008年1月以降に情動脱力発作の治療を目的にクロミプラミン塩酸塩の投与が開始された後、2012年5月までの間に少なくとも1回以上評価されている患者全例を調査対象とした。

調査実施施設全13施設から214例の使用成績が報告された。

①クロミプラミン塩酸塩の開始用量、維持用量及び最終投与量

クロミプラミン塩酸塩の開始用量、維持用量、最終投与量は表1のとおりであった。開始用量は、16.0±10.1 mg/日、維持用量は24.1±19.8 mg/日、最終投与量は22.9±18.8 mg/日であった。

表1 クロミプラミン塩酸塩の開始用量、維持用量及び最終投与量

用量	例数 ^{a)}	投与量(mg/日)		
		平均値±SD	中央値	最小値~最大値
開始用量	214	16.0 ± 10.1	10.0	5 ~ 75
維持用量	185	24.1 ± 19.8	20.0	10 ~ 110
最終投与量	214	22.9 ± 18.8	20.0	5 ~ 110

a: それぞれの評価時期の用量が不明のものを除く

開始用量は、「10 mg/日以上 25 mg/日未満」が172例 (80.4%) と多くの症例で25 mg/日未満であった。また、開始用量が低用量 (10 mg/日) であった症例は135例 (63.1%) であり、その多くが安全性を考慮して低用量から開始されていた。

維持用量及び最終投与量においては、「10~75 mg/日」がそれぞれ179例 (83.6%) 及び206例 (96.3%) で多数を占めた。一方、少数ではあるものの、維持用量及び最終投与量において「100 mg/日以上」が必要とされたのは、いずれも6例 (2.8%) であった。なお、耐性発現を理由として増量された症例は、認められなかった。

②有効性 (情動脱力発作回数、全般改善度)

本剤投与前後の記録が確認できた患者における情動脱力発作回数の要約統計量及び変化量は表2のとおりであり、投与前値に比し有意な減少 (p < 0.001、対応のあるt検定) が認められた。

表2 投与前と最終評価時の情動脱力発作回数 (回/週)

	投与前	最終評価時	投与前からの変化量	対応のあるt検定	
				t値	p値
例数	47	41	32	-3.682	p < 0.001
平均値 ± SD	15.10 ± 41.76	3.89 ± 7.06	-8.23 ± 12.65		
最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 280.0	0.0 ~ 31.5	-52.5 ~ 6.8		
95%CI	-	-	-12.79 ~ -3.67		

開始用量投与期、維持用量投与期及び最終評価時における全般改善度は表3のとおりであり、最終評価時における全般改善度は、中等度改善以上159例 (74.3%)、軽度改善以上188例 (87.9%) であった。

表3 開始用量投与期、維持用量投与期及び最終評価時における全般改善度

時期	例数*	全般改善度カテゴリー							中等度改善以上 例数 (%)	軽度改善以上 例数 (%)
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化		
		開始用量投与期	214	56	73	44	40	1		
維持用量投与期	185	80	70	23	12	0	0	0	150 (81.1)	173 (93.5)
最終評価時	214	81	78	29	26	0	0	0	159 (74.3)	188 (87.9)

*: 評価時期の用量及び全般改善度が不明のものを除く

③安全性

有害事象は、57.9% (124/214例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、自殺企図、カタプレキシー、腸炎、関節脱臼、椎間板突出、末梢性ニューロパチー、糖尿病、剥離骨折、交通事故、四肢手術、肝機能異常、背部痛、蜂巣炎、肺炎、膀胱脱、意識消失各1例が認められたが、肝機能異常及び意識消失以外については、本剤との因果関係は否定されている。

副作用は、44.9% (96/214例) に認められ、主な事象は、口渇24例 (11.2%)、悪心17例 (7.9%)、倦怠感及び頭痛各15例 (7.0%)、動悸13例 (6.1%)、浮動性めまい12例 (5.6%)、食欲不振9例 (4.2%)、傾眠8例 (3.7%)、腹部不快感及び便秘各6例 (2.8%)、感覚鈍麻5例 (2.3%)、異常感4例 (1.9%)、排尿困難及び発疹各3例 (1.4%) であった。

クロミプラミン投与の減量もしくは中止に伴う反跳性情動脱力発作及び離脱症状はそれぞれ1例 (0.5%) 及び2例 (0.9%) に認められた。

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

クロミプラミンのナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する有効性については、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。Schachter 等²⁾は、情動脱力発作を有するナルコレプシー患者を対象とする無作為化比較試験において、クロミプラミン (25~200 mg/日) を3週間投与した患者において情動脱力発作が消失又は50%以上減少したことを報告している。また、その他の海外報告9報^{8~14,18~21)}のうち7報で複数の患者において情動脱力発作の消失が認められたことが報告されている。また、9報全てにおいて、患者の多くで情動脱力発作が改善したことが報告されている。これらの海外報告は、その多くが、比較対照をお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、実施時期が古いこと等から、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、10~200 mg/日の用量範囲で情動脱力発作の消失及び改善が報告されており、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する一定の効果を期待できると考えられる。

また、要望されたクロミプラミンの効能は、英国及び独国でそれぞれ1976年、1983年に承認されており、承認用量はそれぞれ10~75 mg/日と25~75 mg/日である。

さらに、欧州神経学会ガイドラインではクロミプラミン10~75 mg/日が標準的な治療法の一つとして記載されているのに加えて、海外の他のガイドラインや複数の教科書にも標準的な治療法の一つとして、10~200 mg/日の範囲でクロミプラミンが記載されている。

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、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して、確立しているものと考えられる。

本邦においては、臨床試験によるエビデンスはないものの、国内の教科書や診療ガイドライン等にクロミプラミン10~75 mg/日の用量範囲が標準的な治療法の一つとして記載されている。

また、限られた結果ではあるが、6. (2) に記載した使用実態調査の結果から、本邦においても情動脱力発作の治療に主に10~75 mg/日の用量範囲で使用されていることが確認され、クロミプラミン投与前後で発作回数の減少が認められた。

さらに、国内の症例報告等でも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、既承認の「うつ病・うつ状態」の国内外の承認用法・用量には大きな違いがないこと等を踏まえて総合的に判断すると、クロミプラミンは10~75 mg/日の用量範囲で日本人でのナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対して一定の有効性が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、Schachter ら⁷⁾による報告では、クロミプラミンを投与した時期において、体重増加、頭痛、口渇、射精遅延の副作用が認められたが、いずれも重度のものではなかったとされている。また、その他の9報^{8~14,18~20)}においても安全性に関する情報の記載があり、クロミプラミンを投与している間、口渇、排尿困難、緑内障、消化器系の症状、体重増加、湿疹、発疹、頭痛、悪心、便秘、嘔吐、多汗、過食、拒食、体重減少、射精遅延、性機能障害、性欲減退、頻脈が生じたことが報告されている。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お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、いずれもクロミプラミンの既知の副作用と同様であり、情動脱力発作を伴うナルコレプシー患者にクロミプラミンを使用した場合にも、他の疾患と安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられること。要望されたクロミプラミンの効能について、英国及び独国でそれぞれ1976年、1983年に承認されていること、海外のガイドラインや教科書に標準的な治療法として記載されていることを踏まえると、副作用の発現に留意しながらクロミプラミンを適切な用法・用量で使用する場合には、要望内容に係る外国人における安全性のエビデンスは既に確立していると考えられた。

本邦においては、ナルコレプシー患者329例を対象とした後方視的研究において、主な副作用として口渇、動悸、胃炎、発汗などが認められたこと、その他の国内症例報告において、動悸、口渇、嘔気が認められたことが報告されている。また、日本睡眠学会が実施した使用実態調査において、副作用は44.9% (96/214例) に認められ、主な副作用として、口渇、悪心、倦怠感、頭痛、動悸、浮動性めまい、食欲不振、傾眠、便秘、下痢、感覚鈍麻、異常感、排尿困難及び発疹が、重篤な副作用として、肝機能異常1例、意識消失1例が認められたこと、また反跳性情動脱力発作が1例で認められたことが報告されている。

上記の日本睡眠学会が実施した使用実態調査は後方視的な調査であり、安全性の評価には限界があるが、クロミプラミンをナルコレプシーに伴う情動脱力発作に使用したときに報告された副作用において、既知の副作用を除き、特に注意すべき事象は認められていないと考えられた。また、クロミプラミンの既承認の適応における安全性について、民族差・人種差を示唆する報告は見当たらないこと、海外における本剤の安全性においてナルコレプシーに伴う情動脱力発作に特有の副作用が生じるおそれが示されていないこと等からも、クロミプラミンをナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対して使用した時には、既知の副作用を除いて、特に注意すべき事象は認められないと考えられた。

以上を踏まえて、本邦においてクロミプラミンをナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対して、副作用の発現に留意しながら適切な用法・用量で投与した時の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

- (1) クロミプラミンは、英国及び独国で約30~40年前に「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作」に係る効能・効果で承認されており、それぞれの承認用量は10~75 mg/日、25~75 mg/日である。
- (2) 海外で実施された臨床試験等で、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対して主に10~200 mg/日の用量範囲でクロミプラミンの有効性及び安全性が報告されている。
- (3) 海外の睡眠学に関する教科書やガイドラインにおいて、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の治療に関してクロミプラミンが標準的な治療法の一つとして、10~200 mg/日の範囲で記載されている。
- (4) 国内の教科書や診療ガイドライン等にクロミプラミン10~75 mg/日の用量範囲が標準的な治療法の一つとして記載されている。
- (5) 使用実態調査の結果、ほとんどの症例で10~75 mg/日の範囲で使用していることが明らかとなった。
- (6) 国内症例報告等の公表文献においても、多くの症例で有効性が認められたことが報告されている。
- (7) 既承認の「うつ病・うつ状態」の国内外の承認用法・用量には大きな違いがない。
- (8) 国内外で報告されている副作用から、情動脱力発作を伴うナルコレプシー患者にクロミプラミンを使用した場合にも、他の疾患と安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられ、日本人においてクロミプラミンをナルコレプシーに伴う情動脱力発作に、既に知られている副作用の発現に留意しながら適切な用法・用量で用いた場合には安全性は許容可能と考えられる。

以上のことから、検討会議は、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の治療を目的にクロミプラミンを投与した時の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考える。

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

7. (1) 及び (2) において検討したとおり、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に関して、クロミプラミンの有効性は期待でき、及び安全性は許容可能と考えられるため、「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作」を追加効能・効果とすることが妥当と判断した。

【効能・効果】(追加)

ナルコレプシーに伴う情動脱力発作

(2) 用法・用量について

5. (1) に記載したとおり、海外で実施された無作為比較試験では、本剤10~200 mg/

日の範囲で有効性が認められたことが報告されている。また、英国及び独国ではそれぞれ 10~75 mg/日、25~75 mg/日の用量で承認されており、承認されている最高用量はいずれも 75 mg/日である。また、5. (3)、(4)に記載したとおり、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対する用量範囲は、欧州神経学会等の海外ガイドラインや国内外の教科書では 10~200 mg/日の範囲で推奨されている。

一方、国内ガイドラインでは 10~75 mg/日の範囲が推奨用量とされている。また、国内における情動脱力発作に対するクロミプラミンの使用実態調査の結果、6. (2)に記載したとおり、開始用量が「10 mg/日以上 25 mg/日未満」の患者が 80.4%、最終投与量が「10~75 mg/日」の患者が 96.3%であった。これらの結果等を踏まえ、本邦においては、通常、10~75mg/日の用量で効果が得られると考えられる。

以上を踏まえ、本邦においては、「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作には、通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として 1日 10~75 mg を 1~3 回に分割経口投与する。」を追加用法・用量とすることが妥当であると考えられる。

なお、本剤を急速に中断すると、反跳現象により症状が急速に増悪する可能性がある点に留意が必要と考える。

【用法・用量】(追加)

[アナフラニール錠 10 mg、同錠 25 mg]

ナルコレプシーに伴う情動脱力発作には、通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として 1日 10~75 mg を 1~3 回に分割経口投与する。

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

なし

(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

なし

(3) その他、市販後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 : Anafranil®
- 2) 英国添付文書 : Anafranil® 10 mg, 25 mg, and 50 mg Capsules
- 3) 独国添付文書 : Anafranil
- 4) 独国添付文書 : 和訳
- 5) 仏国添付文書 : Anafranil 25 mg
- 6) 仏国添付文書 : 和訳
- 7) Schachter M, Parkes JD. Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980; 43 (2): 171-174.
- 8) Parkes JD. Clomipramine (Anafranil) in the Treatment of Cataplexy. *J Int Med Res*. 1973; 1: 427-431.
- 9) Parkes JD, Baraitser M, Marsden CD, Asselman P. NATURAL HISTORY, SYMPTOMS AND TREATMENT OF THE NARCOLEPTIC SYNDROME. *Acta Neurol Scand*. 1975; 52(5): 337-353.
- 10) Guilleminault C, Raynal D, Takahashi S, Carskadon M, Dement W. EVALUATION OF SHORT-TERM AND LONG-TERM TREATMENT OF THE NARCOLEPSY SYNDROME WITH CLOMIPRAMINE HYDROCHLORIDE. *Acta Neurol Scand*. 1976; 54(1): 71-87.
- 11) Schrader H. Behandling av aksessoriske symptomer ved narkolepsi med klomipramin (Anafranil). *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1981; 101(22): 1201-1203.
- 12) 上記文献 11)の和訳
- 13) Parkes JD, Fenton G, Struthers G, Curzon G, Kantamaneni BD, Buxton BH, et al. Narcolepsy and Cataplexy. Clinical Features, Treatment and Cerebrospinal Fluid Findings. *Q J Med*. 1974; 43(172): 525-536.
- 14) Parkes JD, Schachter M. CLOMIPRAMINE AND CLONAZEPAM IN CATAPLEXY. *Lancet*. 1979; 2(8151): 1085-1086.
- 15) 本多 裕, 高橋 康郎. ナルコレプシー患者におけるクロミプラミン長期投与の効果と問題点. *精神薬療基金研究年報*. 1998; 29: 252-257.
- 16) Parkes D. Introduction to the Mechanism of Action of Different Treatments of Narcolepsy. *Sleep*. 1994; 17(Suppl.8): S93-S96.
- 17) Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in Prepubertal Children. *Ann Neurol*. 1998; 43(1): 135-142.
- 18) Chen SY, Clift SJ, Dahlitz MJ, Dunn G, Parkes JD. Treatment in the narcoleptic syndrome: self assessment of the action of dexamphetamine and clomipramine. *J Sleep Res*. 1995; 4(2): 113-118.
- 19) Passouant P, Baldy-Moulinier M. Donnees actuelles sur le traitement de la narcolepsie action des imipraminiques. *Concours Méd*. 1970; 92: 1967-1970.
- 20) 上記文献 19)の和訳
- 21) Shapiro WR. Treatment of Cataplexy With Clomipramine. *Arch Neurol*. 1975; 32(10): 653-656.

- 22) Schrader H, Gotlibsen OB, Skomedal GN. Multiple sclerosis and narcolepsy/cataplexy in a monozygotic twin. *Neurology*. 1980; 30(1): 105-108.
- 23) Chen CN. The use of clomipramine as an REM sleep suppressant in narcolepsy. *Postgrad Med J*. 1980; 56(Suppl.1): 86-89.
- 24) Passouant P, Baldy-Moulinier M, Aussilloux C. État de mal cataplectique au cours d'une maladie de Gélineau; influence de la clomipramine. *Revue Neurologique*. 1970; 123(1): 56-60.
- 25) Guilleminault C, Wilson RA, Dement WC. A study on Cataplexy. *Arch Neurol*. 1974; 31(4): 255-261.
- 26) Plazzi G, Montagna P, Provini F, Bizzi A, Cohen M, Lugaresi E. Pontine lesions in idiopathic narcolepsy. *Neurology*. 1996; 46(5): 1250-1254.
- 27) Van Dijk JG, Lammers GJ, Blansjaar BA. Isolated Cataplexy of more than 40 Years' Duration. *Br J Psychiatry*. 1991; 159: 719-721.
- 28) Calabrò RS, Savica R, Laganà A, Magaudda A, Imbesi D, Gallitto G, et al. Status cataplecticus misdiagnosed as recurrent syncope. *Neurol Sci*. 2007; 28(6): 336-338.
- 29) Grözinger M, Härtter S, Hienke C, Griese EU, Röschke J. Interaction of Modafinil and Clomipramine as Comedication in a Narcoleptic Patient. *Clin Neuropharmacol*. 1998; 21(2): 127-129.
- 30) Bental E, Lavie P, Sharf B. SEVERE HYPERMOTILITY DURING SLEEP IN TREATMENT OF CATAPLEXY WITH CLOMIPRAMINE. *Isr J Med Sci*. 1979; 15(7): 607-609.
- 31) Martínez-Rodríguez JE, Iranzo A, Santamaría J, Genís D, Molins A, Silva Y, et al. Estado de mal catapléjico inducido por la retirada brusca de clomipramina. *Neurologia*. 2002; 17(2): 113-116.
- 32) Parkes JD, Fenton GW. Levo(-) amphetamine and dextro(+) amphetamine in the treatment of narcolepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973; 36(6): 1076-1081.
- 33) 住吉 秀律, 山下 英尚, 萬谷 昭夫, 山脇 成人. 長期間難治性てんかんとして治療されていたナルコレプシーの 1 例. *精神医学*. 2008; 50(10): 997-1000.
- 34) 三津谷 秀芳, 元村 英史, 中川 雅紀, 小森 照久, 城山 隆, 浜中 健二, ほか. Paroxetine 単剤投与が有効であったナルコレプシーの 1 例. *精神科治療学*. 2004; 19(11): 1355-1357.
- 35) 渥美 正彦, 山崎 功次, 杉本 佳苗, 神林 崇, 清水 徹男. 髄液オレキシン A(ヒポクレチン 1) 定量が診断に有用であったナルコレプシー. *神経内科*. 2004; 60(2): 198-201.
- 36) 谷口 充孝, 中井 直治, 原田 優人, 大倉 睦美, 大井 元晴. 睡眠障害症例カンファレンス 2. 日中過眠 1) ナルコレプシー. *Prog Med*. 2002; 22(10): 2366-2369.
- 37) 塚本 東子, 石川 達也, 張 尚美, 水野 久美子. 8 歳で発症したナルコレプシーの 1 例. *脳と発達*. 2001; 33: 523-527.
- 38) Takeuchi N, Mukai M, Uchimura N, Satomura T, Sakamoto T, Maeda H. A narcoleptic patient exhibiting hallucinations and delusion. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000; 54(3):

- 321-322.
- 39) 東條 恵. 脳・神経疾患 4 歳 10 ヶ月発症のナルコレプシー女児例. *小児科臨床*. 1997; 50: 427-430.
- 40) 原 實. 名を呼ばれると停止する情動性脱力発作を有するナルコレプシーの一例. *神奈川県精神医学会誌*. 1995; 45: 112.
- 41) 菱川 泰夫, 手島愛雄. 薬物治療と睡眠. *精神医学*. 1983; 25(2): 189-96.
- 42) Zhixian Yang, Xiaoyan Liu, Xiaosong Dong, Jiong Qin, Jing Li, Fang Han. Epilepsy and narcolepsy-cataplexy in a child. *J Child Neurology*. 2012; 27(6):807-810.
- 43) Ajayi S, Kinagi R, Haslett E. Management of narcolepsy and cataplexy in pregnancy – a case report. *BJOG Int Obstetrics Gynaecology*. 2012; 119(Supple 1):84-85.
- 44) Nishino S, Okuro M. Emerging treatments for narcolepsy and its related disorders. *Expert Opin. Emerging Drugs*. 2010; 15(1):139-58.
- 45) Zaharna M, Dimitriu A, Guilleminault C. Expert opinion on pharmacotherapy of narcolepsy. *Expert Opin. Pharmacother*. 2010; 11(10):1633-45.
- 46) Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*. 2007; 369(9560): 499-511.
- 47) Mignot E, Nishino S. Emerging Therapies in Narcolepsy-Cataplexy. *Sleep*. 2005; 28(6): 754-763.
- 48) Sleep Disorders. Rx: Narcolepsy. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper OL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.177-178.
- 49) Parkes D. NEUROLOGY. Narcolepsy. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ Jr, editors. *Oxford Textbook of Medicine*. 4th ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2003. p.1014-1016.
- 50) PRESENTING PROBLEMS IN NERVOUS SYSTEM DISEASE. NARCOLEPSY. In: Boon NA, Colledge NR, Walker BR, Hunter JAA, editors. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 20th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. p.1177.
- 51) Neurologic Disorders. Narcolepsy: Diagnosis and Management. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.784-790.
- 52) 第三部 睡眠医歯薬学. 23 過眠症. In: 日本睡眠学会編. *睡眠学*. 初版. 東京: 朝倉書店; 2009. p.505-511.
- 53) 14. 発作性神経疾患. 14.4. ナルコレプシー. In: 金澤 一郎, 北原 光夫, 山口 徹, 小俣 政男編. *内科学 II*. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2006. p.2794-2795.
- 54) Britton T, Hansen A, Hicks J, Howard R, Meredith A, Stores G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of narcolepsy in adults and children: Evidence-based guidelines for the UK with graded recommendations. *Taylor Patten Communications Ltd*; 2002.
- 55) Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers J, Mayer G, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol*. 2006; 13(10): 1035-1048.
- 56) Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, et al. Practice

Parameters for the Treatment of Narcolepsy and other Hypersomnias of Central Origin.
Standards of Practice Committee of the AASM. Sleep. 2007; 30(12): 1705-1711.

- 57) 各論III 睡眠障害. ナルコレプシー. In: 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会
内山 真編. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン.第 1 版. 東京.株式会社 じほう;
2002. p.173-175.
- 58) 吉田 祥, 本多 真, 井上 雄一, 神林 崇. 過眠症の診断・治療・連携ガイドライン.
睡眠医療. 2008; 2: 311-323.
- 59) 日本睡眠学会 ナルコレプシーガイドライン作成班特別委員会 2009 年報告書 (I).
ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン.; 2009.
- 60) 日本睡眠学会 ナルコレプシーガイドライン作成班特別委員会 2009 年報告書 (II).
ナルコレプシーの臨床的・クエスチョン.; 2009.
- 61) ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対するクロミプラミン塩酸塩の使用実態調
査報告書.; 2013.

資料 4 - 3

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）
 人血液凝固第 XIII 因子
 後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：人血液凝固第 XIII 因子	
	販売名：フィブロガミン P 静注用	
	会社名：CSL ベーリング株式会社	
要望者名	厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「後天性血友病 XIII の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発研究」班	
要望内容	効能・効果	後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向
	用法・用量	1 日量 4~20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状、欠乏の原因（インヒビターなど）により適宜増減する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 出血の部位や程度によっては致死的な出血となる場合もある。
(2) 医療上の有用性についての該当性 要望内容について薬事承認を有する既存の治療薬はない。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	承認なし
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	

備考	Corifact (CSL Behring 社) の販売名で「先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症における定期的な予防投与」として承認されている。
2) 英国	
効能・効果	承認なし
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	Fibrogamin P (CSL Behring 社) の販売名で、先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症における出血傾向と創傷治療過程における出血、障害に対する治療、として承認されている。
3) 独国 ¹⁾	
効能・効果	1. 先天性 XIII 因子欠乏症 2. 後天性 XIII 因子欠乏症 3. 創傷治療に対する支持療法
用法・用量	1. 通常 10~35IU/kg を投与する。(予防: 10IU/kg を月 1 回投与。治療: 10~20IU/kg を投与。手術時: 通常 35IU/kg を手術の前より投与。) 2. 通常、改善が得られるまで 15~20IU/kg を投与。 3. 通常手術後より 3 日目まで 10IU/kg を投与。
承認年月（または独国における開発の有無）	1978 年
備考	
4) 仏国	
効能・効果	承認なし
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	Fibrogamin P (CSL Behring 社) の販売名で、先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症における出血傾向と創傷治療過程における出血、障害に対する治療、として承認されている。
5) 加国	
効能・効果	承認なし
用法・用量	
承認年月（または加	

国における開発の有無)	
備考	
6) 豪州	
効能・効果	承認なし
用法・用量	
承認年月 (または豪州における開発の有無)	
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

企業により実施された海外臨床試験はない。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

1) 後天性血液凝固第 XIII 因子 (以下、「FXIII」) 欠乏症を呈する急性白血病患者を対象に実施された非盲検比較試験

Havemann K et al.: Faktor XIII-Mangel bei acuter Leukämie des Erwachsenen: Ergebnisse einer Substituion mit Faktor XIII. Klin Wochenschr. 1977; 55 (16) :801-9.²⁾

後天性 FXIII 欠乏症を呈した急性白血病患者を対象に実施された非盲検比較試験。血漿中 FXIII 活性が < 50% であった患者 13 例に対して、ヒト胎盤由来の FXIII 製剤 : 7~40 単位/kg (注) (平均 18 単位/kg) が投与された。薬剤投与後に血漿中 FXIII 活性が最大値に到達するまで 7~21 日 (平均 11 日) を要した。同試験では対照群として急性白血病患者で血漿中 FXIII 活性が < 50% であった 12 例を設定した。この対照群に対して、FXIII 製剤投与群は出血症状において改善を示した。なお、当該試験では急性白血病患者で FXIII 活性が正常レベルか或いはわずかに低下していた 11 例をコントロール群として設定したが FXIII 製剤投与群に比し出血は少なかった。

(注) 本剤の容量あたりの単位 (IU) 数は 62.5IU/mL であることから、IU/kg = mL/62.5kg と換算できる。以下、同様。

2) 後天性 FXIII 低下に対する FXIII 補充の効果

Grothaus-Pinke B et al.: Factor XIII replacement in stem cell transplant (SCT) recipients with severe graft-versus-host disease of the bowel: report of an initial experience. Transplantation. 2001;72 (8) :1456-8.³⁾

血性下痢を呈する同種造血幹細胞移植後の重篤な腸管移植片対宿主病 27 症例に 5000IU の FXIII 濃縮製剤を初期投与し、その後 3 週間にわたって 1 回 20IU/kg を 1 日 3 回投与し続けたところ、21 例において、必要とされる赤血球輸血量が減少した。したがって、腸管移植片対宿主病における腸管出血の治療において、FXIII 濃縮製剤による補充が有効であることが示唆された。

3) 後天性 FXIII インヒビター症例の頭蓋内出血に対する FXIII 濃縮製剤の効果

Daly HM et al.: Intracerebral haemorrhage due to acquired factor XIII inhibitor--successful response to factor XIII concentrate. Blood Coagul Fibrinolysis. 1991;2 (4) :507-14.⁴⁾

右脳出血を発症した 63 歳女性に FXIII 濃縮製剤を高用量 (50~100IU/kg) 投与したところ、インヒビターは克服され、FXIII レベルが上昇し、出血がコントロールされた。

4) FXIII に対する IgG 抗体によって発症した後天性出血疾患に対する FXIII 濃縮製剤の効果

Tosetto A et al.: An acquired hemorrhagic disorder of fibrin crosslinking due to IgG antibodies to FXIII, successfully treated with FXIII replacement and cyclophosphamide. Am J Hematol. 1995;48 (1) :34-9.⁵⁾

後腹膜出血を来した 80 歳女性症例に対して、FXIII 濃縮製剤を高用量 (1000~10000IU) 投与したところ、インヒビターは克服され、急性出血がコントロールされた。

5) 後天性 FXIII 欠乏症に対する予防的、周術期補充療法の効果

Lim W et al.: Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor XIII deficiency. J Thromb Haemost. 2004;2 (6) :1017-9.⁶⁾

FXIII のインヒビターが検出され、下肢や腸腰筋血腫を呈した 73 歳男性症例に対し、FXIII 濃縮製剤 (1250~2500U (21~42U/kg)) を長期間 (57 ヶ月) 投与したところ、出血がコントロールされた。

6) 出血性膀胱炎に対する FXIII 濃縮製剤の効果

Demesmay K et al.: Factor XIII replacement in stem-cell transplant recipients with severe hemorrhagic cystitis: a report of four cases. Transplantation. 2002;74 (8) :1190-2.⁷⁾

同種幹細胞移植後、重篤な出血性膀胱炎を合併した患者 4 例について、FXIII 濃縮製剤を 1 回又は 2 回 50IU/kg を投与した。

4 例中 1 例のみが投与前の FXIII の活性が減少していたが、FXIII 濃縮製剤の投与後に回復した。4 例中 3 例は FXIII 濃縮製剤の投与が奏功し、そのうち 2 例の出血性膀胱炎が完治した。副作用は認められなかった。

FXIII 濃縮製剤は、FXIII レベルが低下あるいは正常な症例における幹細胞移植後における重篤な出血性膀胱炎の改善に寄与することが示唆された。

<国内における報告>

1) 自己免疫性 FXIII 欠乏症に対する FXIII 濃縮製剤の投与

Ichinose A et al.: Japanese collaborative research group on "Acquired haemorrhagic factor XIII deficiency". As many as 12 cases with haemorrhagic acquired factor XIII deficiency due to its inhibitors were recently found in Japan. *Thromb Haemost.* 2011;105 (5) :925-7.⁸⁾

21 例の日本人後天性血友病 13 において、18 例に FXIII 濃縮製剤が投与された。これらの症例のインヒビターをバイパスする製剤が存在しないため、殆どの症例が FXIII 濃縮製剤で治療されていることに注目すべきである、と述べられている。

2) 新生児期の後天性 FXIII 低下を合併する頭蓋内出血の FXIII 補充による予防

Shirahata A et al.: Blood coagulation findings and the efficacy of factor XIII concentrate in premature infants with intracranial hemorrhages. *Thromb Res.* 1990;57 (5) :755-63.⁹⁾

新生児においては、FXIII の低下が認められることが多く、頭蓋内出血を合併することがある。FXIII 濃縮製剤の脳室内出血に対する予防効果を調査する目的で、出生後 6 時間以内の 30 例の新生児に 70~100U の FXIII 濃縮製剤を投与したところ、6.7%に脳室内出血が認められた。非投与例 28 例では、28.6%に脳室内出血が認められた。投与前の FXIII レベルは 16~56%で、投与後は 58~164%に上昇した。さらに、脳室内出血のリスクの高い新生児において、は投与例 13 例中 2 例 (15.4%) が出血したことに対し、非投与例 8 例中 6 例 (75%) が出血した。以上より、FXIII 濃縮製剤の脳室内出血に対する予防効果が示唆された。

3) FXIII に対する IgG インヒビターによる出血に対する FXIII 濃縮製剤の効果

Nakamura S et al.: Bleeding tendency caused by IgG inhibitor to factor XIII, treated successfully by cyclophosphamide. *Br J Haematol.* 1988;68 (3) :313-9.¹⁰⁾

FXIII に対する IgG インヒビターを有し、大量出血を呈した 87 歳男性症例に対して、FXIII 濃縮製剤を大量に投与したところ、出血が一時的にコントロールされた。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) 後天性 FXIII インヒビター症例に対する FXIII 濃縮製剤の投与

Egbring R et al.: Factor XIII deficiency: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Semin Thromb Hemost.* 1996;22 (5) :419-25.¹¹⁾

「FXIII が減少するような急性の重篤な出血の際には FXIII 濃縮製剤を用いた FXIII 投与が推奨される。」

と記載されている。

2) 後天性 FXIII インヒビター症例に対する FXIII 濃縮製剤の投与

Egbring R et al.: Erworbene Inhibitoren gegen Faktor XIII. *Hämostaseologie* 1996;16:174-9.¹²⁾

「21 例の後天性 FXIII インヒビター症例が報告されており、先天性欠損症と同様の部位に重篤な出血を呈していた。FXIII 活性を回復させ、出血をコントロールするために、大量の FXIII 濃縮製剤の投与を推奨している。」旨の内容が記載されている。

3) 後天性血友病に対する FXIII 投与

Boggio LN et al.: Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol.* 2001;5 (4) :389-404.¹³⁾

FXIII に対する後天性インヒビターを持つ患者は、打ち傷、頭蓋内出血、軟部組織の出血を呈するが、FXIII 投与による治療で出血がコントロールされる旨の内容が記載されている。

4) 周術期の止血管理における FXIII 製剤投与の効果

Korte W.: F. XIII in perioperative coagulation management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24 (1) :85-93.¹⁴⁾

「後天性 FXIII 欠乏症はしばしば手術時に発症し、FXIII の軽度の減少であっても出血に至ることがある。そのような症例では手術中の早期に FXIII 濃縮製剤を投与することで止血栓が強固になり、出血によるフィブリノゲン減少が防止できる等の効果が認められている。」旨の内容が記載されている。

5) 後天性 FXIII 欠乏症の大出血に対する FXIII 濃縮製剤投与の必要性

一瀬白帝: 凝固 13 因子関連疾患の基礎と臨床 —とくに後天性血友病 13 (出血性後天性凝固 13 因子欠乏症) について— *日本小児血液学会雑誌.* 2010;24 (1) :3-13.¹⁵⁾

「後天性血友病 13 は小児から高齢者まで広範囲の症例が、突然、後天性血友病 A、B に酷似した大出血を発症し、F13 濃縮製剤投与などの適切な治療をしないと出血部位によっては生命が危機にさらされることもあるので、早期の診断が必要である。」

と記載されている。

6) 抗 FXIII 自己抗体に基づく後天性血友病の出血に対する FXIII 濃縮製剤による止血

一瀬白帝: 後天性血友病 XIII (13) (出血性後天性凝固第 13 因子欠乏症) とは? *日本内科学会雑誌.* 2010;99 (8) :1934-43.¹⁶⁾

「後天性血友病の治療は、低下した F13 の補充療法による止血が最優先である。我が国では血漿由来の F13 濃縮製剤 (240 単位/vial) が市販されているので、これを出血の部位と程度に応じて輸注する。F13 レベルと止血との関係は確立されていないが、頭蓋内出血や胸腔内、腹腔内出血のように重篤なものには、正常範囲に近い F13 レベルを目標にするべきであろう。F13 濃縮製剤の投与前後の F13 活性の変動と臨床的な止血の有無を元に、薬理的、臨床的效果を判定することが大切である。殆どの病例では、F13 濃縮製剤により止血が得られており、

短時間でも十分な量の F13 を補充することによって止血栓の安定化が達成されているものと思われる」

と記載されている。

7) 出血性後天性 FXIII 欠乏症と後天性血友病 13 に対する FXIII 濃縮製剤の投与
Ichinose A.: Hemorrhagic Acquired Factor XIII (13) Deficiency and Acquired Hemorrhaphilia 13 Revisited. Semin Thromb Hemost. 2011;37 (4) :382-8.¹⁷⁾

「後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症の患者においては、血液凝固第 XIII 因子製剤を注射して可及的速やかに出血を止めることが最も重要であり、240U/vial の血漿由来の FXIII 濃縮製剤が日本や多くのヨーロッパの国で入手できる。」旨の内容が記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 図説 血栓・止血・血管学

惣宇利正善 他：XIII 因子の分子病態学. 図説 血栓・止血・血管学-血栓症制圧のために-、2005;286-294.¹⁸⁾

「FXIII 因子に対する抗体（インヒビター）を生じた症例や頭蓋内出血に伴った FXIII 低下症があるので、注意が必要である」「一定期間 XIII 因子補充療法が必要であることが多い」と記載されている。

2) 三輪血液病学

新井盛大: FXIII に対するインヒビター. 三輪血液病学 (第 3 版). 2006;1741.¹⁹⁾

「FXIII のインヒビターの出血症状に対しては FXIII 濃縮製剤が有効である」

と記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Bolton-Maggs PH et al.: The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia. 2004;10 (5) :593-628.²⁰⁾

血友病の国際的専門学術雑誌に「稀な凝固異常症」のガイドラインとレビューがあり、「インヒビター：先天性 FXIII 欠損症における抗 FXIII インヒビターは極めて稀である。稀に抗 FXIII インヒビターは他の疾患の経過中に種々の薬物の長期的投与に関係して発生する。これらの症例では出血は重篤である。頭蓋内出血で死亡したものが数例ある。その管理にコンセンサスは存在しない。治療として、ステロイドやサイクロフォスファミドによる免疫抑制、大量の FXIII 投与、血漿の免疫吸着療法などが試みられている。」旨の内容が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「後天性血友病 XIII (13) の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発研究」班 平成 22 年度 総括・分担研究報告書、2011;9-10.²¹⁾

「本疾患では、FXIII/13 を含む製剤、例えば血漿由来 FXIII/13 濃縮製剤、クリオプレシビテート、新鮮凍結血漿などにより、欠乏した FXIII/13 を投与して、出血の重症度に応じて FXIII/13 レベルを上昇させることが当面の止血管理であり、研究班長がコンサルテーションした症例（22 例）では全例救命されている。」

と記載されている。

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

国内開発なし

(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

本邦における後天性 FXIII 欠乏症患者について、医学中央雑誌により症例報告を検索したところ 36 件がヒットした。さらに、PubMed による検索でヒットした文献も含め検討したところ、本要望者である研究班の班員が関与した症例を除いた 9 例が FXIII インヒビターを保有していたことが確認された。この 9 例のうち 7 例に FXIII 濃縮製剤が投与されていた。

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

独国で実施された、後天性 FXIII 欠乏症を呈した急性白血病患者を対象とした臨床試験²⁾において、本剤非投与群に比し FXIII 投与群において出血症状が改善している。また、後天性 FXIII 欠乏症の効能・効果は独国において承認されており、英国においてもガイドライン²⁰⁾が存在する。以上及び海外における報告³⁻⁷⁾を総合的に判断し、外国人における後天性 FXIII 欠乏症に対する本剤の有効性のエビデンスは確立しているものと考えられる。

また、本邦においても後天性 FXIII 欠乏症に対する臨床使用実態⁸⁻¹⁰⁾があり、本剤の有効性が報告されている。

以上より、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、日本人の後天性 FXIII 欠乏症による出血傾向に対する本剤の有効性は、医学薬学上公知であると判断した。

(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

後天性 FXIII 欠乏症の効能・効果は独国において承認されており、英国においてもガイドライン²⁰⁾が存在する。

また、本邦における報告²¹⁾において22例の患者が全て救命されたこと、さらに、今般要望された本剤の用法・用量は、既承認の「先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向」、「血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔」及び「シェーンライン・ヘノッホ紫斑病」における用法・用量を超えるものではなく、現時点で既承認での使用において安全性上懸念される報告はないことから、本邦における本剤の安全性に大きな問題点はないと考えられる。

検討会議は、以上の海外の承認状況及び国内外における臨床研究成績及び臨床使用実態の内容を踏まえ、日本人の後天性 FXIII 欠乏症患者に対する本剤の安全性は忍容可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外で実施された臨床試験において本剤の有効性が報告されている²⁻⁷⁾。本邦において本剤の有効性が報告がされており⁸⁻¹⁰⁾、安全性においても大きな問題はないと考えられる。また、後天性 FXIII 欠乏症については独国において承認されており、英国においてもガイドラインが存在する。

以上より、検討会議は、日本人の後天性 FXIII 欠乏症患者に対する本剤の有効性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。

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・効果については、以下の設定内容とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向

【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験成績、臨床使用実態及び国内の教科書の記載内容等を踏まえて、本剤の後天性 FXIII 欠乏症による出血傾向に対する有効性は医学薬学上公知であると判断可能と考えることから(「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照)、上記効能・効果の内容を設定することが適当と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載内容とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向

1. 日量 4~20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状などにより適宜増減する。

【設定の妥当性について】

後天性 FXIII 欠乏症に対する本剤の用量については、独国において 15~20IU/kg として承認されている。独国における製剤の容量あたりの国際単位は 62.5IU/mL であることから、独国における承認用量を mL/kg の単位に換算すると、0.24~0.32mL/kg に相当する。当該用量の内容は、国内における本剤の先天性 FXIII 欠乏症に対する既承認の用量内容(4~20mL)と比較すると、患者の体重が 20~60kg 程度である場合に相当する。したがって、独国における後天性 FXIII 欠乏症に対する承認用量は、国内における先天性 FXIII 欠乏症に対する既承認用量と同程度であると考えられる。

国内における本剤の既承認用量において安全性上懸念される報告はないことから、要望のとおり、後天性 FXIII 欠乏症患者に対して 1 日量 4~20mL と設定することは妥当と考える。

また、既承認の先天性 FXIII 欠乏症の用法・用量においては、「年齢、症状により適宜増減する」とこととされているところ、後天性 FXIII 欠乏症においては、「欠乏の原因」についても考慮することが適当と考える。なお、要望においては、「欠乏の原因(インヒビターなど)」とされているが、用法・用量に関連する使用上の注意等に示すことで対応は可能と考える。

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

国内外の臨床試験成績及び臨床使用実態及び国内の教科書の記載内容等を踏まえると、後天性 FXIII 欠乏症による出血傾向に対する本剤の有効性は期待され、安全性について懸念される事象は報告されていないことから、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(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

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 独国添付文書
- 2) Havemann K et al.: Factor XIII deficiency in adults with acute leukemia: results of a substitution therapy with factor . Klin Wochenschr. 1977; 55 (16) :801-9.
- 3) Grothaus-Pinke B et al.: Factor XIII replacement in stem cell transplant (SCT) recipients with severe graft-versus-host disease of the bowel: report of an initial experience. Transplantation. 2001;72 (8) :1456-8.
- 4) Daly HM et al.: Intracerebral haemorrhage due to acquired factor XIII inhibitor--successful response to factor XIII concentrate. Blood Coagul Fibrinolysis. 1991;2 (4) :507-14.
- 5) Tosetto A et al.: An acquired hemorrhagic disorder of fibrin crosslinking due to IgG antibodies to F XIII, successfully treated with F replacement and cyclophosphamide. Am J Hematol. 1995;48 (1) :34-9.
- 6) Lim W et al.: Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor deficiency. J Thromb Haemost. 2004;2 (6) :1017-9.
- 7) Demesmay K et al.: Factor XIII replacement in stem-cell transplant recipients with severe hemorrhagic cystitis: a report of four cases. Transplantation. 2002;74 (8) :1190-2.
- 8) Ichinose A et al.: As many as 12 cases with haemorrhagic acquired factor XIII deficiency due to its inhibitors were recently found in Japan. Thromb Haemost. 2011;105 (5) :925-7.
- 9) Shirahata A et al.: Blood coagulation findings and the efficacy of factor XIII concentrate in premature infants with intracranial hemorrhages. Thromb Res. 1990;57 (5) :755-63.
- 10) Nakamura S et al.: Bleeding tendency caused by IgG inhibitor to factor , treated successfully by cyclophosphamide. Br J Haematol. 1988;68 (3) :313-9.
- 11) Egbring R et al.: Factor XIII deficiency: pathogenic mechanisms and clinical significance. Semin Thromb Hemost. 1996;22 (5) :419-25.
- 12) Egbring R et al.: Erworbene Inhibitoren gegen Faktor XIII. Hämostaseologie 1996;16:174-9.
- 13) Boggio LN et al.: Acquired hemophilia. Rev Clin Exp Hematol. 2001;5 (4) :389-404.
- 14) Korte W.: F. XIII in perioperative coagulation management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010;24 (1) :85-93.
- 15) 一瀬白帝:凝固 13 因子関連疾患の基礎と臨床 —とくに後天性血友病 13 (出血性後天性凝固 13 因子欠乏症) について—。日本小児血液学会雑誌,2010 ; 24 (1) : 3-13.
- 16) 一瀬白帝:後天性血友病 XIII (13) (出血性後天性凝固第 13 因子欠乏症) とは? 日本内科学会雑誌, 2010 ; 99 (8) : 1934-43.
- 17) Ichinose A.: Hemorrhagic Acquired Factor XIII (13) Deficiency and Acquired

Hemorrhaphilia 13 Revisited. Semin Thromb Hemost. 2011;37 (4) :382-8.

- 18) 惣字利正善 他:XIII 因子の分子病態学, 図説 血栓・止血・血管学-血栓症制圧のために-. 2005;286-294.
- 19) 新井盛大: FXIII に対するインヒビター. 三輪血液病学 (第3版). 2006;1741.
- 20) Bolton-Maggs PH et al.: The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia. 2004;10 (5) :593-628.
- 21) 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「後天性血友病 XIII (13) の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発研究」班 平成 22 年度 総括・分担研究報告書, 2011;9-10.

第 I 回要望で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
（前回会議時に検討中であったもの）

目 次

精神・神経 WG	1	抗菌・抗炎症 WG	3
本邦における適応外薬	2	＜抗菌薬分野＞ 本邦における適応外薬	4

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…………… 2

1. 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	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
114	日本睡眠学会	クロミプラミン塩酸塩	アナフラニール錠	アルフレッサファーマ	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作		要望内容に関連する効能・効果は海外(英国、独国)で承認されており、国際的な診断治療ガイドラインや教科書等にも記載されている。また、本剤の効果については、1960年代より知られており(Expert Opin Emerging Drugs, 15:139-58, 2010)、多くの総説等に記載されているが、国内使用実態については現時点で十分に把握できていないため、今後、関連学会の協力を得て、要望内容に係る日本人の使用実態調査等を実施し、日本人における本剤の安全性及び有効性等について確認し、公知申請を希望する。	第2回(平成22年12月13日)開発要請品目 精神・神経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(「公知申請への該当性に係る報告書(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。

抗菌・抗炎症 WG

<抗菌薬分野>

本邦における適応外薬..... 4

2. 抗菌・抗炎症WG
○抗菌薬分野

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
239	日本感染症教育研究会 社団法人 日本感染症学会	バンコマイシン塩酸塩	塩酸バンコマイシン点 滴静注用	塩野義製薬	〈適応菌種〉 メチシリン耐性コアグラエ陰性ブドウ球 菌、ペニシリン耐性腸球菌 〈適応症〉 好中球減少時の発熱 等		有効性及び安全性について総合 評価を行ったところ、外国人と日本 人で異なる点もなく、本剤は要望 疾患に対する治療薬として臨床現 場で用いられていることを確認し た。また、要望内容について、既に 海外で承認され、国内外の治療ガ イドラインにも記載されていること、 更に、教科書に加え使用実態を示 す信頼できる海外文献も多数ある ことから、公知申請を希望する。 しかし、本剤は重症感染症に対す る最後の砦となる治療薬であるこ と、耐性菌拡大の懸念は医療現場 でも大きいと推察されることから、 耐性菌拡大防止のためのガイドラ インを策定し、適正使用が厳格に 推進される環境が整備されることが 要望された機能を追加する承認 申請の前提となる。	第2回(平成22年12月13日)開発要請品目 WGで詳細に検討中。

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。

第Ⅱ回要望で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
（前回会議時に検討中であったもの）

目 次

代謝、その他 WG.....	1	抗がん WG.....	7
循環器 WG.....	3	生物 WG.....	9
抗菌・抗炎症 WG.....	5	小児 WG.....	11

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

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-253	日本消化器内視鏡学会 日本インターベンショナル・ラ ジオリジー(IVR)学会	ヨード化ケン油脂肪酸エチルエス テル	シアノアクリレート剤を用いた出 血性胃静脈瘤の治療	ゲルベ・ジャパン株式会社	代謝・その他WG	公知申請を希望する。	代謝・その他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 (「公知申請への該当性に係る報告書 (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

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
II-91	日本外科学会	魚油由来ω3系静注用脂肪製剤	腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善	フレゼニウスカーピジャパン株式会社	循環器WG(小児WG)	対象患者も少なく、病態もそれぞれ大きく異なっており、比較試験等を計画することは困難であること、及び企業の規模等から、国内における臨床試験の実施が困難であることから、米国での臨床試験の結果及び日本での臨床研究成績をもとに申請することを検討している。	WGにて詳細検討中。
II-127	公益社団法人 日本麻酔科学会	チオペンタールナトリウム	頭蓋内圧亢進症	田辺三菱製薬株式会社	循環器WG	公知申請を希望する。	WGにて詳細検討中。
II-279	公益社団法人 日本産科婦人科学会	レボノルゲストレル	過多月経	バイエル薬品株式会社	循環器WG	公知申請を希望する。	WGで詳細検討中。

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。

抗菌・抗炎症 WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-189.1	日本熱帯医学会・日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒブノサイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。
II-189.2	日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒブノサイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。
II-190.1	日本熱帯医学会・日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒブノサイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG(小児WG)	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。
II-190.2	日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒブノサイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG(小児WG)	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。

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。

抗がん WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
II-5	個人	3-ヨードベンジルグアニジン (131I)	神経芽腫	富士フィルムRFファーマ株式会社	抗がんWG(小児WG)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
II-6.1	褐色細胞腫を考える会	3-ヨードベンジルグアニジン (131I)	褐色細胞腫	富士フィルムRFファーマ株式会社	抗がんWG		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
II-6.2	一般社団法人日本癌治療学会	3-ヨードベンジルグアニジン (131I)	褐色細胞腫	富士フィルムRFファーマ株式会社	抗がんWG		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
II-6.3	社団法人 日本内分泌学会	3-ヨードベンジルグアニジン (131I)	褐色細胞腫	富士フィルムRFファーマ株式会社	抗がんWG		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
II-6.4	個人	3-ヨードベンジルグアニジン (131I)	褐色細胞腫	富士フィルムRFファーマ株式会社	抗がんWG		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
II-7	個人	3-ヨードベンジルグアニジン (131I)	甲状腺髄様癌	富士フィルムRFファーマ株式会社	抗がんWG		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。

生物 WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
II-172	厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「後天性血友病XIIIの実態調 査、発症機序の解明と治療方 法の開発」研究班	人血液凝固第XIII因子	後天性血液凝固第XIII因子欠乏 症による出血傾向	CSLベーリング株式会社	生物WG	公知申請を希望する。	生物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。

小児 WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-17	小児救急医学会	アドレナリン	0.01%注射液の剤形追加 心停止の補助治療、各種疾患も しくは状態に伴う急性低血圧また はショック時の補助治療	第一三共株式会社	小児WG(循環器 WG)	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-33	日本未熟児新生児学会	イブプロフェン リジン塩	早産児動脈管開存症	LUNDBECK INC.	小児WG(循環器 WG)		当該医薬品は、開発企業を募集する医 薬品である。
II-44	日本小児内分泌学会	エストラジオール	性腺機能低下症、性腺摘出、ま たは原発性卵巣不全による低エ ストロゲン症の治療	久光製薬株式会社	小児WG(循環器 WG)	公知申請を希望する。	WGにて詳細検討中。
II-45	日本小児呼吸器疾患学会	エタンプトール塩酸塩	肺結核およびその他の結核症の 小児用法・用量の追加	サント株式会社 科研製薬株式会社	小児WG(抗菌・抗炎 症WG)	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-272.1	日本小児呼吸器疾患学会	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の 小児用法・用量の追加	第一三共株式会社 サント株式会社	小児WG(抗菌・抗炎 症WG)	公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。
II-272.2	日本感染症学会	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の 小児用法・用量の追加	第一三共株式会社 サント株式会社	小児WG(抗菌・抗炎 症WG)	公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。

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。

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

- これまで提出されていた開発工程表 186 件(第 I 回要望)及び 74 件(第 II 回要望)についても、開発要請先の企業より 2013 年 2 月 28 日現在の状況を踏まえた開発工程表が提出された。未提出の企業はなかった。
- また、2013 年 1 月 31 日に行われた開発要請 14 件に対して、2013 年 2 月 28 日現在の状況をふまえた開発工程表 14 件(第 II 回要望)が提出された。未提出の企業はなかった。
- 提出された開発工程表の現状については資料 6-2「企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)」及び資料 6-3「企業から提出された開発工程表の概要等(第 II 回要望)」参照。

開発工程表の評価基準について

- 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又は開発計画に従って適切に開発を行っているか評価を行う。
- 承認済みの医薬品については、その旨報告を行い、以降の評価を行わない。
- 「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、各開発計画又は実際の開発の状況について評価を行う。

開発工程表の評価基準

- (1) 第 I 回要望分開発要請品目(開発要請時:2010 年 5 月、2010 年 12 月、2011 年 5 月)
- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画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。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
 - ②. 開発要請から半年以内に 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、開発を適切に行ったものと評価する。
 - ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、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。
 - ④. 開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
 - ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
 - ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(2) 第Ⅱ回要望分開発要請品目 (開発要請時：2012年4月) (第Ⅱ-1回開発要請)

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画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。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内 (2012年10月まで) に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、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、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。
- ④. 開発要請から1年以内 (2013年4月まで) に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内 (2013年4月まで) に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(3) 第Ⅱ回要望分開発要請品目 (開発要請時：2013年1月) (第Ⅱ-2回開発要請)

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画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。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内 (2013年7月まで) にWGの結論により公知申請が可能とされたもの及び公知申請予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、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。
- ④. 開発要請から1年以内 (2014年1月まで) に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内 (2014年1月まで) に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

資料 6-2

企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)(平成25年2月28日現在)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1回開発要請分※ (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
承認済み	72	36	3	111
承認申請済み	13	7	0	20
治験計画届提出済み	19	26	2	47
公知申請予定	0	2	0	2
治験計画届提出予定	0	0	0	0
その他	3	3	0	6
合計	107	74	5	186

※要望番号176(デキサメタゾン)については2010年10月に開発要請

2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
承認済み	72	36	3	111
承認申請済み	13	7	0	20
治験計画届提出済み	19	26	2	47

b. 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

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
0	0	0	0

c. 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等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
0	2	0	2

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
3	3	0	6

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの（111件）

<第1回開発要請分(72件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
350	セルジーン	レナリドミド	レブラミドカプセル	5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	2010年8月
27	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	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 心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動	2010年9月
202	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	2010年10月
269	ファイザー	プレガバリン	リリカカプセル	末梢性神経障害性疼痛	2010年10月
190	サノフィ	ドセタキセル	タキソテル点滴静注用	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	2010年11月
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	2011年1月
96	ヤンセンファーマ	ガラントミン臭化水素酸塩	レミニール錠	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
319	第一三共	メマンチン塩酸塩	メモリー錠	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月
95	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	治療切除不能な進行・再発の胃癌	2011年2月
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	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月
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	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年2月
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	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年2月
140	塩野義製薬	シクロホスファミド静注剤	注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年2月
212	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月
357	エーザイ	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	小児における維持投与量(mg/kg/日)の目安を以下に示す。 12カ月未満:0.16mg/kg/日 1歳以上15歳未満:0.04~0.10mg/kg/日 (下線部追加)	2011年2月
77 a	大塚製薬	レボカルニチン塩化物	エルカルチン錠	カルニチン欠乏症	2011年3月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
255	日本化薬	ビンブラスチン硫酸塩	エクザール注射用	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ランゲルハンス細胞組織球症	2011年3月
238	アボットジャパン	パンクレリパーゼ	リパクレオン顆粒、リパクレオンカプセル	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充	2011年4月
341	ノバルティス ファーマ	リバスチグミン	イクセロンパッチ	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年4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)注射液	ミオMIBG-I 123注射液	腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断 褐色細胞腫	2011年5月
16	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月
16	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月
17	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月
17	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
60	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感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	2011年5月
60	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感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	2011年5月
244	田辺三菱製薬	ビソプロロールフマル酸塩	メインテート錠	次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	2011年5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	頻脈性不整脈(発作性上室性頻拍、心房細動・粗動)の小児用法・用量の追加	2011年5月
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	2011年5月
342	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	〈適応菌種〉 本剤に感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	2011年5月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
342	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	〈適応菌種〉 本剤に感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	2011年5月
343	武田薬品工業	リュープロレリン酢酸塩	リュープリン注射用	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。 (下線部追加)	2011年5月
363	日本血液製剤機構	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「日本血液製剤機構」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月
363	日本製薬	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチヤク」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5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	血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	2011年6月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
231	協和発酵キリン	バルプロ酸ナトリウム	デパケン錠、デパケンR錠、デパケン細粒、デパケンシロップ	片頭痛発作の発症抑制	2011年6月
76	中外製薬	エルロチニブ塩酸塩	タルセバ錠	治癒切除不能な膵癌	2011年7月
89	ファイザー	ガバペンチン	ガバペン錠	<p>通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量について、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。</p> <p>(下線部追加)</p>	2011年7月
286	ノーベルファーマ	ホスフェニトインナトリウム水和物	ホストイン静注	<ul style="list-style-type: none"> ・てんかん重積状態 ・脳外科手術又は意識障害(頭部外傷後等)のてんかん発作の発現抑制 ・フェニトインの経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法 	2011年7月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
291	MSD	ポリノスタット	ゾリンザカプセル	皮膚T細胞リンパ腫	2011年7月
11	日本メジフィジックス	ペンテト酸カルシウム三ナトリウム	ジトリペンタートカル静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月
13	日本メジフィジックス	ペンテト酸亜鉛三ナトリウム	アエントリペンタート静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月
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	閉経後乳癌	2011年9月
278	中外製薬	ベバシズマブ	アバステン点滴静注用	手術不能又は再発乳癌	2011年9月
87	ノバルティス ファーマ	カナキヌマブ	イラリス皮下注用	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	2011年9月
264.2	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカンカプセル、ジフルカン静注液	小児の用法・用量の追加 小児用懸濁剤の剤形追加	2011年11月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
20	グラクソ・スミスクライン	アトバコン	サムチレール内用懸濁液	ニューモシチス肺炎,ニューモシチス肺炎の発生抑制	2012年1月
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	脳神経外科手術時における脳血管の造影(赤外線照射時の蛍光測定による)	2012年2月
201	中外製薬	ドルナーゼ アルファ	プルモザイル	嚢胞性線維症における肺機能の改善	2012年3月
293 a	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	ブレーザカプセル	ニーマン・ピック病C型	2012年3月
315	塩野義製薬	メロニダゾール内服剤、経腔剤	フラジール内服錠 フラジール腔錠	<適応菌種>本剤に感性の gardnerella vaginalis、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、ペプトストレプトコッカス属、モビリンカス属 <適応症>細菌性膣症	2012年3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	2012年5月
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	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遠隔転移を認めない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の補助	2012年5月
318	サンノーバ	メナテレノン	ケイツー・シロップ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防	2012年5月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
33	ファイザー	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 ノルバスクOD錠	小児への投与 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月
33	大日本住友製薬	アムロジピン ベシル酸塩	アムロジン錠、アムロジンOD錠	小児の場合 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月
64	MSD	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠	高血圧症： 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。通常、生後1ヵ月以上の小児には、 <u>エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加)	2012年6月
331	アストラゼネカ	リシノプリル	ゼストリル錠	高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常、6歳以上の小児には、 <u>リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加)	2012年6月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
331	塩野義製薬	リシノプリル	ロンゲス錠	<p>高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10~20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (下線部追加)</p>	2012年6月
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	<p>注意欠陥/多動性障害(AD/HD) 18歳以上の患者 通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80~120mgで維持する。 ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。 (下線部追加)</p>	2012年8月
230	ノバルティス ファーマ	バルサルタン	ディオバン錠	<p>高血圧症 通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。 (下線部追加)</p>	2012年8月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
313	塩野義製薬	メロニダゾール内服剤	フラジール内服錠	<p>2. 嫌気性菌感染症 <適応菌種> 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 <適応症> 深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、肺炎、肺膿瘍、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍</p> <p>3. 感染性腸炎 <適応菌種> 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル <適応症> 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)</p> <p>6. アメーバ赤痢 7. ランブル鞭毛虫感染症 (下線部追加)</p>	2012年8月
104	ノーベルファーマ	カルムスチン脳内留置用製剤	ギリアデル	悪性神経膠腫	2012年9月
156	Meiji Seikaファルマ	スチリベントール	ディアコミット	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法	2012年9月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
195	ノバルティス ファーマ	トブラマイシン	トービイ吸入液	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状改善 吸入用製剤の剤形追加	2012年9月
77 b	大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン内用液	液剤の剤形追加	2012年12月
77 c	大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン静注	静注用製剤の剤形追加	2012年12月
180	フェリング・ファーマ	デスモプレシン酢酸塩経口剤	ミニリンメルトOD錠	経口剤の剤形追加	2012年12月
348 a	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	原発性低リン血症性くる病	2012年12月
348 b	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	ファンconi症候群	2012年12月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
348	ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	低リン血症	2012年12月
273	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	片頭痛における頭痛発作の予防	2013年2月

<第2回開発要請分(36件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
126	ジェンザイム・ジャパン	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	腎移植後の急性拒絶反応の治療	2011年4月
285	アストラゼネカ	ホスカルネットナトリウム	点滴静注用ホスカビル注	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	2011年5月
139	塩野義製薬	シクロホスファミド	エンドキサン錠	ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)	2011年9月
250	日本血液製剤機構	ヒト免疫グロブリン	献血ヴェノグロブリンIH5%静注	全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)	2011年9月
295	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル	腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児用法・用量の追加	2011年9月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
196	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法	2011年11月
197	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加	2011年11月
82	ノバルティス ファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチンLAR筋注用	消化管神経内分泌腫瘍	2011年11月
301	ノバルティス ファーマ	メチラポン	メピロンカプセル	クッシング症候群	2011年11月
264.1	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカン静注液、ジフルカンカプセル	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	2011年11月
100	ブリistol・マイヤーズ	カルボプラチン	パラプラチン注射液	乳癌	2011年11月
107	中外製薬	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル錠 カイトリル細粒 カイトリル注 カイトリル点滴静注 バッグ	放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2011年12月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
161	サノフィ	セフトキシムナトリウム	クラフォラン注射用	通常小児には、セフトキシムとして1日50～100mg(力価)/kgを3～4回に分けて静脈内に注射する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2～4回に分割投与する。また小児では150mg(力価)/kgまで増量し、3～4回に分割投与する。 <u>なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)/kgまで増量できる。</u> (下線部追加)	2011年12月
34	アステラス製薬	アモキシシリン	サワシリン細粒	小児:アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)/kgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、 <u>1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。</u> (下線部追加)	2012年2月
34	協和発酵キリン	アモキシシリン	パセトシン細粒	小児:アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)/kgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、 <u>1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。</u> (下線部追加)	2012年2月
47	ノバルティス ファーマ	イマチニブメシル酸	グリベック錠	FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	2012年2月
62	日本化薬	エトポシド	ラストットSカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月
62	ブリistol・マイヤーズ	エトポシド	ベプシドカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
143	ブリistol・マイヤーズ	シスプラチン	プリプラチン注	胆道癌	2012年2月
143	日本化薬	シスプラチン	ランダ注	胆道癌	2012年2月
276	Meiji Seikaファルマ	ベンジルペニシリンカリウム	注射用ペニシリンGカリウム	<適応菌種>梅毒トレポネーマ <適応症>梅毒	2012年2月
46	塩野義製薬	イホスファミド	注射用イホマイド	悪性リンパ腫	2012年3月
218	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	血管肉腫	2012年3月
219	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する食道癌	2012年3月
220	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	2012年3月
221	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	進行又は再発の子宮頸癌	2012年3月
222	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加	2012年3月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
43	Meiji Seikaファルマ	アンピシリンナトリウム	ビクシリン注射用	<p>小児 アンピシリンとして、通常、小児には1日100～200mg(力価)/kgを3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日400mg(力価)/kgまでとする。</p> <p>新生児 アンピシリンとして、通常、新生児には1日50～200mg(力価)/kgを2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。</p>	2012年5月
112 b	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	<p>経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞) (下線部追加)</p>	2012年8月
125	中外製薬	スルファメキサゾール・トリメプ リム配合剤	バクタミン錠、バクトラ ミン配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月
125	塩野義製薬	スルファメキサゾール・トリメプ リム配合剤	バクタ配合錠、バクタ 配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月
112 a	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	2012年9月
340	ファイザー	リネゾリド	ザイボックス錠、ザイ ボックス注射液	<p>通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200mgを2回に分け、1回600mgを12時間ごとに経口投与する。通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600mgを超えないこと。 (下線部追加)</p>	2012年11月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
22	グラクソ・スミスクライン	アトバコン・塩酸プロゲアニル配合剤	マラロン配合錠	マラリアの治療及び予防	2012年12月
237	ファイザー	パロモマイシン	アメパロモカプセル	腸管アメーバ症	2012年12月
265	日本メジフィジックス	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物	ラジオガルダーゼカプセル	タリウム中毒の治療	2012年12月

<第3回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
274.1	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	<p>期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合</p> <p>成人 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>小児 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。 (下線部追加)</p>	2012年5月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
362	協和発酵キリン	アルテプラゼ(遺伝子組換え)	アクチバシン注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)	2012年12月
362	田辺三菱製薬	アルテプラゼ(遺伝子組換え)	グルトパ注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)	2012年12月

a-1. 承認申請済みのもの (20件)

<第1回開発要請分(13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	アミノレブリン酸塩酸塩	アラベル	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	アカンプロサートカルシウム	レグテクト錠	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	ダットスキャン注	パーキンソン症候群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
171	ノーベルファーマ	タルク	ユニタルク	悪性胸水の再貯留抑制
159 a	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)
159 b	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)
176	日医工	デキサメタゾン	デカドロン錠	4 mg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)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
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	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	慢性非がん性疼痛
352 a	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠 イーケプラドライシロップ	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
349	エーザイ	ルフィナミド	イノベロン錠	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
372	CSLベーリング	人免疫グロブリンG	ハイゼントラ皮下注	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

<第2回開発要請分(7件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
12.2	日本メジフィジックス	Ioflupane I123 Injection	ダットスキャン注	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

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
19.1	テルモ	アセトアミノフェン	アセリオ静注	1. 軽度から中等度の疼痛、2. 中等度から重度の疼痛(オピオイドと併用)、3. 解熱。 ただし、疼痛または高熱に迅速に対応する必要がある場合、および/または他の投与経路が適切でない場合等、静脈内投与経路による投与が臨床的に適切な場合に限る。
124	MSD	ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン注	最大投与量の変更
229	アボット・ジャパン	パリビズマブ(遺伝子組換え)	シナジス筋注用	24ヶ月齢以下の免疫不全児(複合免疫不全症、抗体産生不全症、HIV感染、ダウン症候群、臓器移植後又は骨髄移植後、免疫抑制性化学療法施行中、高用量ステロイド療法施行中、免疫抑制療法施行中)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
277	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	卵巣癌
305	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	多発性硬化症の急性増悪時の治療
376	化学及血清療法研究所	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	エイムゲン	A型肝炎の予防(16歳未満)

<第3回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(47件)

＜第1回開発要請分(19件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
94	日本ベーリンガー・インゲルハイム	カフェインクエン酸塩	CAFCIT Injection、 CAFCIT Oral solution	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)	承認申請準備中
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(転移性膵・消化管神経内分泌腫瘍)	承認申請準備中
173	サノフィ	チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン	Typhim-Vi	腸チフスの感染予防	承認申請準備中
205	バイオジェン・アイデック・ジャパン	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	承認申請準備中
374	サノフィ	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	髄膜炎菌(血清型A、C、Y及びW-135)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防	承認申請準備中
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	
50	バイエル薬品	イロプロスト	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)	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
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	オクトレオスキャン	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	
53	MSD	ペグインターフェロン α -2b	シラトロン	悪性黒色腫	
70	ファイザー	エプレレノン	セララ錠	慢性心不全	
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	
105	テバ・ファーマスーティカル	グラチラマー酢酸塩	Copaxone	多発性硬化症の再発予防	
142	マイラン製薬	システアミン	Cystagon Capsule	腎性シスチン症	
182	エーザイ	デニロイキン ディフテイトックス	ONTAK	皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)	
200	日本臓器製薬	トラマドール塩酸塩	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	肺動脈性肺高血圧	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
289	ファイザー	ポリコナゾール	ブイフェンド静注用、ブイフェンド錠	小児用法用量の設定	
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	
352 b	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	6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	

<第2回開発要請分(26件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
35	大鵬薬品工業	パクリタキセル注射剤(アルブミン懸濁型)	アブラキサン点滴静注用	乳癌に対する4週間1サイクル投与(3週間隔週投与、1週間休薬)の用法・用量の追加	新たに症例を追加することとなったため治験実施期間を延長

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
314.2	ガルデルマ	メロニダゾール	未定	外用剤の剤型追加、がん性悪臭の軽減	新たに症例を追加することとなったため治験実施期間を延長
8	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	斜視	
56	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病	
57	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	ベーチェット病の特殊型(腸管型、神経型、血管型)	
75	大原薬品工業	エルウィニア L-アスパラギナーゼ	Erwinase	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	
78	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液、エルプラット注射用	治癒切除不能な進行・再発胃癌	
80	塩野義製薬	オキシコドン塩酸塩	オキシコンチン錠、オキノーム散	中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛	
148	協和発酵キリン	シナカルセト塩酸塩	レグパラ錠	副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
152	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサシ注	最大投与量の変更	
168	大鵬薬品工業	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤	ゾシン静注用	発熱性好中球減少症	
186	塩野義製薬	デュロキセチン	サインバルタカプセル	線維筋痛症	
213	日本化薬	ノギテカン	ハイカムチン	進行・再発子宮頸癌	
228	グラクソ・スミスクライン	バラシクロビル	バルトレックス錠、 バルトレックス顆粒	単純疱疹、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、帯状疱疹、生殖器ヘルペスの再発抑制の小児適応	
243	サノフィ	ビガバトリン	SaBril	点頭てんかん(West症候群)に対する単独療法(1箇月齢から2歳齢まで)	
250.2	サノフィ	ヒドロキシクロロキン	Plaquenil	皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス	
251	富山化学工業	ピペラシリンナトリウム	ペントシリン注射用、ペントシリン静注用	最大4gを6時間ごとに1日4回投与の用法・用量変更	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
260	アストラゼネカ	ブデソニド	未定	経口剤の剤形追加、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	
262	アステラス製薬	クエチアピンフマル酸塩	セロクエル錠、セロクエル徐放化錠	双極性障害におけるうつ状態	
283 b	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシ静注用	慢性リンパ性白血病	
283 c	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシ静注用	多発性骨髄腫	
308	大日本住友製薬	メホルミン塩酸塩	メグルコ錠	2型糖尿病に対する小児用法・用量の追加	
328	グラクソ・スミスクライン	ラパチニブ	タイケルブ錠	乳癌に対するトラスツズマブ併用療法及びホルモン剤併用療法	
329	グラクソ・スミスクライン	ラモトリギン	ラミクタール錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単剤療法、成人における強直間代発作に対する単剤療法、小児における定型欠伸に対する単剤療法	
332	ヤンセン ファーマ	リスペリドン	リスパダール錠、OD錠、細粒、内用液	自閉症障害における易刺激性	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
336	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	ABO血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制	

<第3回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
268	アボットジャパン	フルボキサミンマレイン酸塩	ルボックス錠	小児における強迫性障害	
268	Meiji Seikaファルマ	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール錠	小児における強迫性障害	

b. 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(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

c. 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等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(2件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
114	アルフレッサ ファーマ	クロミプラミン	アナフラニール錠	ナルコレプシーに伴う情動 脱力発作	2013年5月	WGで検討終了	公知申請に該当する
239	塩野義製薬	バンコマイシン	塩酸バンコマイシ ン点滴静注用	<適応菌種>メチシリン耐 性コアグラージェ陰性ブドウ 球菌、ペニシリン耐性腸球 菌 <適応症>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)、 好中球減少時の発熱、ペニ シリンアレルギーの代替薬	-	WGで検討中	公知申請の該当性を検討 中

<第3回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

g. その他(6件)

<第1回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
189	ヤンセンファーマ	ドキシソルピシン塩酸 塩リポソーム注射剤	ドキシル	多発性骨髄腫	2013年第1四半期	治験の中止基準に該当したため、治験中止し、再度、開発計画を検討中
293	b 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、治験実施可能性を検討中
176	セルジーン	デキサメタゾン	レナデックス錠4mg	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)	-	ライセンス保有者と交渉中

<第2回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
355	ファイザー	ロラゼパム	ativan	静注剤の剤形追加、てんかん重積状態	2013年4月	2010年3月より品質試験に着手(安定性試験の実施に時間を要しているため)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
353	第一三共	レボフロキサシン	クラビット錠、クラ ビット細粒	多剤耐性結核	-	現在実施中の臨床研究及び使用実 態調査の結果を踏まえて承認申請予 定
151	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	小児に対するβラクタム系薬無効 の尿路感染症(複雑性膀胱炎、 腎盂腎炎)及び嚢胞性線維症	-	使用実態調査の結果を踏まえて、 2013年10月承認申請予定

<第3回開発要請分(0件)>

資料 6-3

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)(平成25年2月28日現在)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	計
承認済み	4	0	4
承認申請済み	21	0	21
治験計画届提出済み	18	0	18
公知申請予定	10	13	23
治験計画届提出予定	4	0	4
その他	17	1	18
合計	74	14	88

2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	計
承認済み	4	0	4
承認申請済み	21	0	21
治験計画届提出済み	18	0	18

b. 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

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	計
0	0	0

c. 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等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	計
0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	計
0	13	13

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの。

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	計
10	0	10

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	計
4	0	4

g. その他

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	計
17	1	18

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの（4件）

<第1回開発要請分(4件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
II-109	ファイザー	スニチニプリンゴ酸塩	スーテントカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2012年8月
II-10	協和発酵キリン	L-アスパラギナーゼ	ロイナーゼ注用	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)悪性リンパ腫 (筋肉内投与)通常、1日1回体表面積1m ² あたり10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m ² あたり25000K.U.を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者の状態により適宜減する。 (下線部追加)	2013年2月
II-77	日本イーライリリー	ゲムシタピン塩酸塩	ジェムザール注射用	再発・難治性悪性リンパ腫	2013年2月
II-150	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍)	2013年2月

<第2回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの (21件)

<第1回開発要請分(21件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
II-21	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン注	電氣的除細動抵抗性の心室性不整脈による心停止時の心肺蘇生
II-37	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	小児悪性固形腫瘍
II-37	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	小児悪性固形腫瘍
II-51	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)	ノボセブンHI静注用	<p><効能・効果> 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制</p> <p><用法・用量> 軽度から中等度の出血に対して、270 μg/kgを単回投与する。</p>
II-58	グラクソ・スミスクライン	オフアツムマブ(遺伝子組換え)	アーゼラ点滴静注液	既治療の慢性リンパ性白血病(未治療の慢性リンパ性白血病に対しては現在治験実施中)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
II-67	一般財団法人化学及血清療法研究所	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療
II-67	CSL ベーリング	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療
II-96	ノバルティスファーマ	シクロスポリン	ネオーラルカプセル、ネオーラル内用液	ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎の場合)
II-98	塩野義製薬	シクロホスファミド水和物	注射用エンドキサン	褐色細胞腫
II-116	協和発酵キリン	ダカルバジン	ダカルバジン注用	褐色細胞腫
II-176	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	本態性血小板血症
II-177	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	真性多血症
II-186	日本化薬	ビンクリスチン硫酸塩	オンコビン注射用	褐色細胞腫
II-210	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン	再発膠芽腫

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
II-273	東亜薬品工業	硫酸マグネシウム	静注用マグネゾール	重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防および治療
II-195	塩野義製薬	プレドニゾン	プレドニン錠	デュシェンヌ型筋ジストロフィー
II-262	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
II-263	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人)
II-264	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児)
II-141	中外製薬	トラズツマブ(遺伝子組み換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加
II-148	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	小児悪性固形腫瘍

<第2回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(18件)

<第1回開発要請分(18件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
II-36	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	膀胱癌	これら4成分併用による治験をヤクルト本社が実施中
II-36	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	膀胱癌	
II-55	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注	膀胱癌	
II-194	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注	膀胱癌	
II-281	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン	膀胱癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	
II-25	大塚製薬	アリピプラゾール	エビリファイ錠	小児における自閉症障害による興奮性(かんしゃく、攻撃性、自傷行為などの症状)	
II-32	ブリストル・マイヤーズ	イピリムマブ	YERVOY	悪性黒色腫	
II-62	サノフィ	カバジタキセル	未定	前立腺癌	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
II-124	協和発酵キリン	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)	ネスプ注射液	骨髄異形成症候群に伴う貧血	
II-196	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	未定	CD30陽性のホジキンリンパ腫	
II-196	武田バイオ開発センター	ブレンツキシマブ・ベドチン	未定	CD30陽性のホジキンリンパ腫	
II-197	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	未定	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	
II-197	武田バイオ開発センター	ブレンツキシマブ・ベドチン	未定	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	
II-242	ヤンセンファーマ	メチルフェニデート塩酸塩	コンサータ錠	成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)	
II-254	ユーシービージャパン	ラコサミド	未定	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法	
II-268	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	CD20陽性の低悪性度又は濾胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に関する維持療法の用法・用量の追加	
II-276	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
II-277	ノバルティスファーマ	レボドパ/カルビドパ/エンタカポン (配合剤)	Stalevo錠	パーキンソン病における症状の日内変動(wearing off)の改善	

<第2回開発要請分(0件)>

b. 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(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

c. 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等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(13件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(13件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)
II-69	武田薬品工業	カンデサルタン シレキセチル	ブロプレス錠	小児高血圧症	2013年7月
II-72	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	2013年7月
II-73	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシン	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎	2013年7月
II-88	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Sttrauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患	2013年7月
II-107	MeijiSeikaファルマ株式会社	ストレプトマイシン	ストレプトマイシン	<適応菌種> 本剤に感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	2013年7月
II-163	ノバルティスファーマ	パミドロン酸二ナトリウム	アレディア点滴静注	骨形成不全症	2013年7月

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)
II-168	田辺三菱	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防	2013年7月
II-178	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	高用量の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2013年7月
II-179	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	小児の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2013年7月
II-203	アストラゼネカ	エタンブトール塩酸塩	インデラル	ファロー四徴症	2013年7月
II-223	ファイザー	ホリナートカルシウム	ロイコボリン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	2013年7月
II-231	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル	ループス腎炎	2013年7月
II-278	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	月経困難症	2013年7月

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(10件)

<第1回開発要請分(10件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-253	ゲルベ・ジャパン	ヨード化ケシ油脂 脂肪酸エチルエステ ル	リピオドール	シアノアクリレート剤を用い た出血性胃静脈瘤の治療	2013年5月	WGで検討終了	公知申請に該当する
II-172	CSL ベーリング	人血液凝固第XIII 因子	フィプロガミンP静 注用	後天性血液凝固第XIII因子 欠乏症による出血傾向	2013年5月	WGで検討終了	公知申請に該当する
II-17	第一三共	アドレナリン	ボスミン注	・0.01%注射液の剤型追加 ・心停止の補助治療、各種 疾患もしくは状態に伴う急 性低血圧またはショック時 の補助治療	2013年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討 中
II-44	久光製薬	エストラジオール	エストラーナテープ	性腺機能低下症、性腺摘 出、または原発性卵巣不全 による低エストロゲン症の 治療	2013年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討 中
II-45	サンド	エタンブトール塩 酸塩	エサンブトール錠	肺結核及びその他の結核 症の小児の用法・用量の追 加	2013年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討 中
II-45	科研製薬	エタンブトール塩 酸塩	エブトール錠	肺結核及びその他の結核 症(小児に関する要望)	2013年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討 中

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-127	田辺三菱製薬	チオペンタールナトリウム	ラボナール注射用	頭蓋内圧亢進症	2013年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2013年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2013年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-279	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	過多月経	2013年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第2回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(4件)

<第1回開発要請分(4件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請時期	治験計画届提出予定 (予定月)
II-219	アクテリオンファーマ シューティカルズジャパ ン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	小児の肺動脈性肺高血圧症(WHO機 能分類クラス3及び4に限る)	2012年4月	2013年3月
II-266	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換 え)	リツキサン注	CD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白 血病	2012年4月	2013年3月
II-20	ブリistol・マイヤーズ	アバタセプト	オレンシア点滴静注用	多関節に活動性を有する若年性特発 性関節炎(既存治療で効果不十分な 場合に限る)	2012年4月	2013年4月
II-220	アクテリオンファーマ シューティカルズジャパ ン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防	2012年4月	2013年4月

<第2回開発要請分(0件)>

g. その他(18件)

<第1回開発要請分(17件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-30	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入 用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不 全の改善(小児)	—	平成24年7月のPMDAとの対面助 言において、追加の治験が求められ たため、治験の実施について検討中
II-31	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入 用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不 全の改善(成人)	—	平成24年7月のPMDAとの対面助 言において、追加の治験が求められ たため、治験の実施について検討中
II-78	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反 応の治療(小児)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-79	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反 応の治療(小児)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-80	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶 反応の治療(小児)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-81	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶 反応の治療(小児)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-82	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	-	症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-83	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	-	症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-84	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	-	症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-85	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	膵臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	-	症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-86	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	-	症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-91	フレゼニウスカービ ジャパン	魚油由来 ω 3系静注用脂肪製剤	オメガベン	腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善	-	開発計画について検討中
II-189	サノフィ	プリマキンリン酸塩	未定	三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒプノゾイド)を殺滅する根治療法(再発予防)。(成人)	-	厚労省研究班(熱帯病治療薬研究班)のデータ及び海外データを用いて承認申請予定

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-190	サノフィ	プリマキンリン酸塩	未定	三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒプノゾイド)を殺滅する根治療法(再発予防)。(小児)	-	厚労省研究班(熱帯病治療薬研究班)のデータ及び海外データを用いて承認申請予定
II-200	CSL ベーリング	プロトロンビン複合体	ベリプレックス	ビタミンK拮抗薬投与時における重篤な出血や緊急手術が求められる場面でのINRの補正	2013年10月	FDAより、継続中の治験の安全性情報や解析結果等の提出を求められており、それらの審査結果等を踏まえて、国内治験実施計画を検討する予定。
II-274	グラクソ・スミスクライン	レチガビン	未定	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する併用療法	-	開発方針の変更により、日本での治験中止。オーストラリアでの日本人の第I相試験を2013年4月に実施予定。
II-283	ヤンセンファーマ	レミフェンタニル塩酸塩	アルチバ静注用	全身麻酔の維持における鎮痛(小児)	2013年7月	2012年12月の治験相談の結果を踏まえ、治験計画の一部変更を行うため。

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-183	グラクソ・スミスクライン	ピリメタミン	Daraprim	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	-	治験の要否についてPMDAと相談中

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25年2月28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、「開発要請先企業の指定の考え方について」(参考資料4-2)に基づいて決定しています。

<第 I 回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	シミックホールディングス(株)(承認後、オーファンパシフィック(株)へ承継)	承認済
2	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	キッセイ薬品工業(株)	承認申請中
3	ニチシノン	チロシン血症 I 型	アステラス製薬(株)	承認申請準備中
4	コリスチンメタンサ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	グラクソ・スミスクライン(株)	承認申請準備中
5	ベタイン	ホモシスチン尿症	(株)レクメド	承認申請準備中
6	メトニダゾール	静注剤の剤形追加、嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢	ファイザー(株)	治験実施中
7	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	藤本製薬(株)	治験実施中
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	富士製薬工業(株)	治験準備中
9	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	富士製薬工業(株)	治験準備中
10	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	武田薬品工業(株)	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	第一三共(株)	未公表
12	ハイドロモルフォン塩酸塩	癌性疼痛の軽減	第一三共(株)	未公表
13	モルヒネ塩酸塩水和物	中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛及び難治性慢性疼痛に対する鎮痛における体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与	あり(企業名未公表)	未公表
14	アルデスロイキン	悪性黒色腫	あり(企業名未公表)	未公表
15	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)	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)	未公表
17	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	あり(企業名未公表)	未公表
18	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	あり(企業名未公表)	未公表

19	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、肺炎球菌線維症の気道感染症	あり(企業名未公表)	未公表
20	ナフシリン	ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	あり(企業名未公表)	未公表

<第II回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(成人)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	治験準備中
2	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(小児)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	治験準備中
3	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(成人)	(株)三和化学研究所	未公表
4	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(小児)	参天製薬(株)	未公表
5	カルグルミック酸	イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症における高アンモニア血症の改善	あり(企業名未公表)	未公表
6	ジメチルスルホキシド	間質性膀胱炎	あり(企業名未公表)	未公表
7	メチロシン	褐色細胞腫	あり(企業名未公表)	未公表
8	ベガデマーゼ	アデノシン・デアミナーゼ(ADA)欠損症に対する酵素補充療法	あり(企業名未公表)	未公表
9	チオテパ	自家又は同種造血幹細胞移植の前治療(成人)	なし	未公表
10	チオテパ	自家又は同種造血幹細胞移植の前治療(小児)	なし	未公表
11	ベンジルペニシリンベンザチン	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(成人)	なし	未公表
12	ベンジルペニシリンベンザチン	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(小児)	なし	未公表
13	スルファジアジン	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	なし	未公表
14	イブプロフェン リジン塩	早産児動脈管開存症	なし	未公表
15	3-ヨードベンジルグアニジン ^(131I)	神経芽腫	なし	未公表
16	3-ヨードベンジルグアニジン ^(131I)	褐色細胞腫	なし	未公表
17	3-ヨードベンジルグアニジン ^(131I)	甲状腺髄様癌	なし	未公表

ベバシズマブの進行性腎細胞がんに対する要望の取り下げについて（報告）

ベバシズマブの進行性腎細胞がんに対する要望は、平成 23 年 8 月 2 日から平成 23 年 9 月 30 日にかけて実施された第 II 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集において、特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会から提出されたものであるが、当該疾患領域の治療薬については、昨今の開発状況等を踏まえ、要望者である学会から、下記のとおり要望の取り下げに関する要望が提出され、受理したので、報告する。

1. 要望の概要

要望番号	成分名	要望内容	要望者
II-207	ベバシズマブ	進行性腎細胞がん	特定非営利活動法人 日本臨床腫瘍学会

2. 学会からの取り下げに関する要望

このたび、未承認薬・適応外薬第 2 回開発要望に際し、当学会より「ベバシズマブ（一般名：アバステン）」に、「進行性腎細胞がん」の効能追加要望を申請いたしました。取り下げをお願いしたく存じます。

当初、進行性腎細胞がん（特に肺単独転移症例）におけるベバシズマブとインターフェロン α との併用療法は、PFS 延長効果が見られる等、既存の療法と比較し優れた成果をあげていることから、泌尿器を専門領域とする学会員より適応追加要望が出され、本学会所管委員会において妥当なものと判断し申請いたしました。

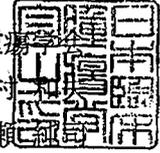
しかしながら、転移性腎細胞がんの適応で新薬（インライタ（一般名：アキシチニブ））が承認・市販されたことを受け、当要望の内容が臨床現場の実態と合わない状況となり、本学会からの要望は取り下げのべきと判断いたしました。

以上より、熟慮の上、本件に関する要望を取り下げさせていただきたく、お願い申し上げます。

2013年2月5日

厚生労働省
医薬品食品局 審査管理課
課長 赤川 治郎 殿

特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会
理事長 田村 和久
保険委員会委員長 古瀬 純司



未承認薬・適応外薬第2回開発要望申請の取り下げに関する要望

このたび、未承認薬・適応外薬第2回開発要望に際し、当学会より「ベバシズマブ（一般名：アバスチン）」に、「進行性腎細胞がん」の効能追加要望を申請いたしました。が、取り下げをお願いしたく存じます。

当初、進行性腎細胞がん（特に肺単独転移症例）におけるベバシズマブとインターフェロン α との併用療法は、PFS 延長効果が見られる等、既存の療法と比較し優れた成果をあげていることから、泌尿器を専門領域とする学会員より適応追加要望が出され、本学会所管委員会において妥当なものと判断し申請いたしました。

しかしながら、転移性腎細胞がんの適応で新薬（インライタ（一般名：アキシチニブ））が承認・市販されたことを受け、当要望の内容が臨床現場の実態と合わない状況となり、本学会からの要望は取り下げるべきと判断いたしました。

以上より、熟慮の上、本件に関する要望を取り下げさせていただきたく、お願い申し上げます。

「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、定期的に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。

(別記)

「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	独立行政法人国立成育医療研究センター 総長
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
岡部 信彦	川崎市衛生研究所 所長
小川 聡	国際医療福祉大学三田病院病院長
奥田 晴宏	国立医薬品食品衛生研究所薬品部 部長
落合 和徳	東京慈恵会医科大学産婦人科教授
北田 光一	日本病院薬剤師会 会長
後藤 元	杏林大学医学部長
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
葉梨 之紀	日本医師会常任理事
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	独立行政法人国立がん研究センター 理事長
松石 豊次郎	久留米大学 医学部小児科 教授
村島 温子	独立行政法人国立成育医療研究センター母性医療診療部 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

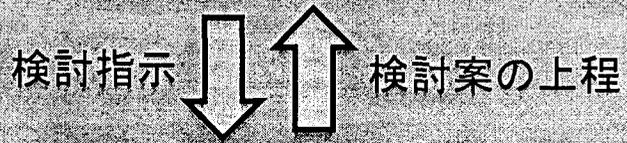
(※ 他の専門分野は、必要に応じて適宜参考人として出席を要請。)

(第15回検討会議 参考人)

石川 洋一	独立行政法人国立成育医療研究センター副薬剤部長
勝野 雅央	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科・准教授
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

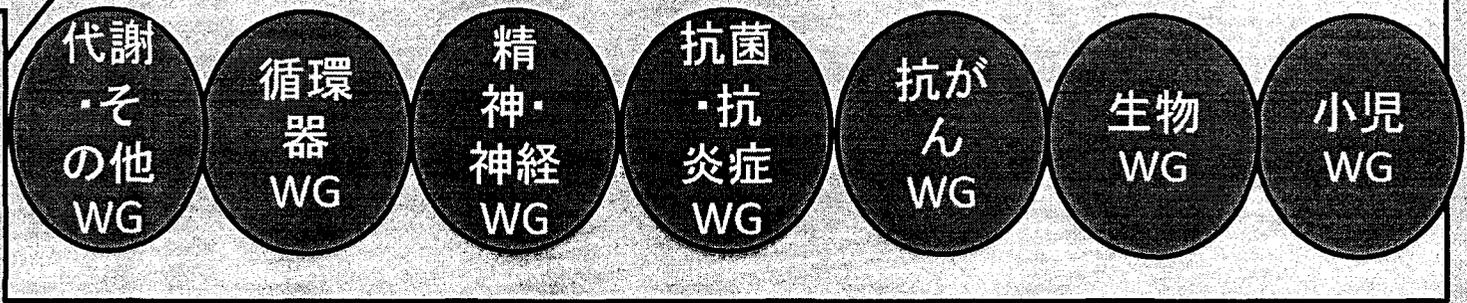
専門作業班(WG)の設置について

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



企業見解
文献報告
海外規制情報
等

※ 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

「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診療教授・臨床試験部長 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 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 九州大学病院 ARO次世代医療センター 准教授 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 立正佼成会附属佼成病院 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 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 講師 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	勝野 雅央 渡邊 衡一郎 稲垣 中 尾方 克久 笠井 清登 小杉 志都子 塩川 浩輝 山口 拓洋	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科・准教授 杏林大学医学部精神神経科学教室 准教授 公益財団法人神経研究所臨床精神薬理センター 副センター長 独立行政法人国立病院機構東埼玉病院臨床研究部長 東京大学医学部精神神経科 教授 慶應義塾大学医学部麻酔学教室 助教 九州大学大学院医学研究院麻酔蘇生学分野 助教 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野 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 花岡 英紀 齋藤 篤信 味澤 篤 松本 哲哉 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 生物活性物質部 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 臨床試験推進センター 特任准教授 独立行政法人国立国際医療研究センター消化器科 明治薬科大学 薬物治療学教室 教授 国立大学法人千葉大学医学部附属病院診療教授・臨床試験部長 日本医科大学附属病院 呼吸器内科 講師 東京都立駒込病院 感染症科 部長 東京医科大学 微生物学講座 主任教授 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野 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 柴田 大朗 飯田 真介 康 勝好	愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 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 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 名古屋市立大学大学院 医学研究科 腫瘍・免疫内科学分野 准教授 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科 科長兼副部長
生物WG	中川 雅生 土田 尚 齋藤 昭彦 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 新潟大学小児科学分野教授 独立行政法人国立成育医療研究センター副薬剤部長 群馬大学大学院保健学研究科教授
小児WG	中村 秀文 中川 雅生 土田 尚 齋藤 昭彦 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 新潟大学小児科学分野教授 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 群馬大学大学院保健学研究科教授

※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 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
 - ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
 - 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」とし、国が企業に開発要請又は開発企業の募集を行う。

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