

審査報告書

平成 28 年 1 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①トリプタノール錠 10、同錠 25 ②アミトリプチリン塩酸塩錠 10 mg 「サワイ」、同錠 25 mg 「サワイ」
[一 般 名]	アミトリプチリン塩酸塩
[申 請 者 名]	①日医工株式会社 ②沢井製薬株式会社
[申請年月日]	①平成 27 年 8 月 21 日 ②平成 27 年 9 月 4 日
[剤形・含量]	①②1 錠中にアミトリプチリン塩酸塩 10 mg 又は 25 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 27 年 7 月 31 日付 薬食審査発 0731 第 5 号）に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 28 年 1 月 14 日

[販 売 名] ①トリプタノール錠 10、同錠 25
②アミトリプチリン塩酸塩錠 10 mg「サワイ」、同錠 25 mg「サワイ」
[一 般 名] アミトリプチリン塩酸塩
[申 請 者 名] ①日医工株式会社
②沢井製薬株式会社
[申請年月日] ①平成 27 年 8 月 21 日
②平成 27 年 9 月 4 日

[審 査 結 果]

平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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：アミトリプチリン塩酸塩末梢性神経障害性疼痛」に関する事前評価及び提出された資料から、トリプタノール錠 10 及び同錠 25 並びにアミトリプチリン塩酸塩錠 10 mg「サワイ」及び同錠 25 mg「サワイ」の末梢性神経障害性疼痛における有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 精神科領域におけるうつ病・うつ状態、夜尿症、末梢性神経障害性疼痛
(下線部今回追加)

[用法・用量] うつ病・うつ状態：
アミトリプチリン塩酸塩として、通常、成人 1 日 30～75 mg を初期用量とし、1 日 150 mg まで漸増し、分割経口投与する。まれに 300 mg まで増量することもある。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

夜尿症：
アミトリプチリン塩酸塩として、1 日 10～30 mg を就寝前に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

末梢性神経障害性疼痛：
アミトリプチリン塩酸塩として、通常、成人 1 日 10 mg を初期用量とし、その後、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 150 mg を超えないこと。

(下線部今回追加)

審査報告

平成 28 年 1 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①トリプタノール錠 10、同錠 25 ②アミトリプチリン塩酸塩錠 10 mg 「サワイ」、同錠 25 mg 「サワイ」
[一 般 名]	アミトリプチリン塩酸塩
[申 請 者 名]	①日医工株式会社 ②沢井製薬株式会社
[申請年月日]	①平成 27 年 8 月 21 日 ②平成 27 年 9 月 4 日
[剤形・含量]	①②1 錠中にアミトリプチリン塩酸塩 10 mg 又は 25 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	精神科領域におけるうつ病・うつ状態、夜尿症、 <u>末梢性神経障害性疼痛</u> (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	うつ病・うつ状態： アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人 1 日 30～75 mg を初期用量とし、1 日 150 mg まで漸増し、分割経口投与する。まれに 300 mg まで増量することもある。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 夜尿症： アミトリプチリン塩酸塩として、1 日 10～30 mg を就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 <u>末梢性神経障害性疼痛：</u> <u>アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人 1 日 10 mg を初期用量とし、その後、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1 日 150 mg を超えないこと。</u> (下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

トリプタノール錠 10、同錠 25 及びアミトリプチリン塩酸塩錠 10 mg 「サワイ」、同錠 25 mg 「サワイ」（以下、「本剤」）は、アミトリプチリン塩酸塩（以下、「本薬」）を有効成分として含有し、本邦では「精神科領域におけるうつ病・うつ状態、夜尿症」を効能・効果として承認されている。

神経障害性疼痛は、体性感覚伝導路の損傷や病変によって直接引き起こされる痛みと定義され（Loeser JD, Treede RD. *Pain* 2008; 137: 473-7）、疼痛の原因となった神経の損傷部位により末梢性

神経障害性疼痛又は中枢性神経障害性疼痛に大別される。本薬は仏国において「成人における末梢神経障害性疼痛」¹⁾の効能・効果で既に承認されており、米国 International Association for the Study of Pain (IASP) の治療ガイドライン (Dworkin RH, et al. Pain 2007; 132: 237-51)、英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE) の治療ガイドライン (*Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings*, NICE Clinical guideline, 2013) 等において、本薬は神経障害性疼痛に対する第一選択薬として推奨されている。また、海外の複数の臨床試験により、末梢性神経障害性疼痛に対する本薬投与時の有効性及び安全性が報告されており、国内外の教科書等において本薬は末梢性神経障害性疼痛に対する第一選択薬の 1 つとして、推奨される用法・用量とともに示されている。

以上の状況を踏まえ、厚生労働省の「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」)において、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、平成 27 年 7 月 10 日開催の第 24 回検討会議において「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：アミトリプチリン塩酸塩 末梢性神経障害性疼痛」(以下、「公知申請の該当性報告書」)が取り纏められた。当該報告書を基に平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本薬の「末梢性神経障害性疼痛」に関する事前評価が行われた結果、新たな臨床試験を実施することなく医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 27 年 7 月 31 日付 薬食審査発 0731 第 5 号)及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について』(平成 22 年 9 月 1 日付 厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課 事務連絡)に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号)に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書(案)等が提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、用法・用量及び添付文書(案)について、さらに追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 用法・用量について

機構は、公知申請の該当性報告書において説明されている以下の①～⑥に基づき、本薬の末梢

1) 仏国における効能・効果を英語で表記した場合「peripheral neuropathic pain in adults」であり、検討会議において取り纏められた本薬の申請効能・効果である「末梢性神経障害性疼痛」と差異はない。

性神経障害性疼痛に対する有効性及び安全性が確認されており、申請者が提示している用法・用量を設定することに概ね問題はないと考える。

- ① 海外で実施された複数の無作為化比較試験において、本薬は末梢性神経障害性疼痛に対して 1 日 10 mg～200 mg の用量範囲で有効性及び安全性が示されていること
- ② 末梢性神経障害性疼痛に対する開始用量又は最低用量として、国内外のガイドライン及び教科書の多くにおいて、1 日 10 mg と記載されていること
- ③ 末梢性神経障害性疼痛に対する最高用量として、国内外のガイドライン、教科書及び文献の多くにおいて、1 日 150 mg と記載されており、本邦において 1 日 150 mg の使用実態が認められること
- ④ 仏国において本薬の投与量は、1 日上限 150 mg とされていること
- ⑤ 本薬の作用について、民族差・人種差を示す報告は見当たらないこと
- ⑥ 本薬において既に知られている副作用を除き、日本人において本薬を末梢性神経障害性疼痛に用いた際に重大な安全性上の懸念は認められないこと

なお、既承認の類薬における用法・用量の記載を踏まえ、以下のように整備することが適切と判断した。

[用法・用量]

うつ病・うつ状態：

アミトリプチリン塩酸塩として、通常、成人 1 日 30～75 mg を初期用量とし、1 日 150 mg まで漸増し、分割経口投与する。まれに 300 mg まで増量することもある。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

夜尿症：

アミトリプチリン塩酸塩として、1 日 10～30 mg を就寝前に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

末梢性神経障害性疼痛：

アミトリプチリン塩酸塩として、通常、成人 1 日 10 mg を初期用量とし、その後、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 150 mg を超えないこと。

(3) 添付文書（案）について

申請者は、本剤は末梢性神経障害性疼痛に対する対症療法に用いる薬剤であることから、類薬での記載を踏まえ、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、「本剤による末梢性神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行い、本剤を漫然と投与しないこと。」を追記することを説明した。

機構は、上記の対応は適切と判断した。また機構は、本剤を含む抗うつ薬は自殺及び敵意・攻撃性関連有害事象の潜在的なリスクを有することから、本剤を投与する際にはこれらのリスクを考慮した上で本剤の投与の適否を慎重に判断すべきである旨を注意喚起する必要があると考え、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「末梢性神経障害性疼痛に対して本剤を投与する場合は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し、本

