

	み、該当国にチェックする)	なし
--	---------------	----

### 3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	(1) 適応症の重篤性に関して、乳癌の重篤性は明白であるが、がん化学療法による好中球減少症については、基準(1)ア、イ、ウに該当するとは判断できない。また、(2) 医療上の有用性については、既に「がん化学療法による好中球減少症」の効能を取得しており、好中球減少時には治療的に投与が可能であるため必ずしも当該基準に合致しない。標準的治療として既に海外ではG-CSFの1次的予防投与が普及しているが、国内の用法・用量とは異なる。以上を勘案し、現時点においては必ずしも医療上の必要性が高いとは判断できない。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕 なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合は、その理由) 現時点において、本適応の医療上の必要性は必ずしも高いとは判断できない。また、過去に当局とも協議を行った上で、最終的に開発を断念している経緯がある。
11)	備考	

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

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

		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>海外では、乳癌において G-CSF の予防投与が必要となるような治療レジメンは、術後化学療法において、用いられている（ドセタキセル／ドキソルビシン／シクロホスファミド：TAC 療法、ドキソルビシン／シクロホスファミド：AC 療法の 2 週間隔投与）。NCCN ガイドラインでは、TAC 療法や 2 週間隔投与の AC 療法は、従来用いられてきた 3 週間隔投与の AC 療法などよりも優先される治療として位置づけられておらず、乳癌の術後化学療法の一つの選択肢として記載されている。TAC 療法や 2 週間隔投与の AC 療法は、従来の 3 週間隔投与の AC 療法などよりも骨髄抑制等が増強されるため、国内においてもその安全性を十分に検討する必要があると考えられる。現在、国内では 3 週間隔投与の AC 療法やシクロホスファミド／エピルビシン／5-FU：CEF 療法が承認されていることから、今回の要望内容について、医療上の有用性は高いとは判断できないと考える。</p> <p>また、適応疾病の重篤性については、抗悪性腫瘍剤の投与による好中球減少は、生命に重大な影響を及ぼす場合もあり、潜在的には、「ア 生命に重大な影響がある疾患」に該当すると考える。しかし、上述したとおり、現在、国内では必ずしも G-CSF の予防投与を必要とするような強い骨髄抑制を有する治療レジメンが標準的に用いられている状況ではないため、各基準の何れにも該当しないと判断する。</p>
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	個人		351.2
2)	要望された医薬品	一般名	フィルグラスチム
		販売名	グラン注射液
		会社名	協和発酵キリン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	がん化学療法による好中球減少症
		用法・用量	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん、 <b>乳癌(根治的手術と併用)</b> の場合 通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、X(遺伝子組換え)としてY量を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はX(遺伝子組換え)Z(量)を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。 X:レノグラスチム、 Y:2 $\mu$ g/kg、 Z:5 $\mu$ g/kg X:ナルトグラスチム、 Y:1 $\mu$ g/kg、 Z:2 $\mu$ g/kg X:フィルグラスチム、 Y:50 $\mu$ g/m <sup>2</sup> 、 Z:100 $\mu$ g/m <sup>2</sup>
		要望の分類(該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬(剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p><u>1. 適応疾病の重篤性</u></p> <p>乳癌患者は近年増加傾向にあり、年間約4万人の罹患が認められ我が国の女性の癌では罹患率が第1位である。さらに、我が国の乳癌の年齢調整死亡率は依然増加傾向にある。手術可能乳癌において、アンシラサイクリン系抗がん剤やタキサン系抗がん剤の導入により生存の改善が認められはしたが、特にリンパ節転移陽性(特に4個以上)患者における予後は依然として極めて不良である。乳癌はいったん再発すると治癒を望むことは困難である。また、乳癌患者は母親世代が多く、家族を含め乳癌という疾病は日常生活にも著しい影響を及ぼすものである。</p>	

		<p><u>アの「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当</u></p> <p><u>2. 医療上の有用性</u></p> <p>全身に広がる微小転移をコントロールし将来的な再発を防ぐ意味で、周術期に薬物療法を行う意義は大きい。現在再発高リスクの原発性乳癌患者において TAC 療法および ddAC-T 療法は、現在本邦で広く施行されている治療より（無再発）生存を 20～30%改善することが示されており標準的治療として既に海外では広く行われているが、いずれも G-CSF の 1 次的予防投与を必須としている。海外において有用性が確認されている標準治療を日本においても普及することは、乳癌患者とその家族において大きな進歩である。また、化学療法の減量が無病または全生存期間の短縮に繋がる可能性がある患者においては G-CSF の 2 次的予防投与が欧米では推奨されているが、乳癌の化学療法を施行する腫瘍内科医の多くが感染症治療の専門知識を持つ血液内科専門医の資格を持つ欧米と異なり外科医が担当することが多い本邦では、それだけでなくも不必要な減量がなされていることが多い。</p> <p>医療経済的側面からも、G-CSF 予防投与の導入は化学療法に伴う発熱性好中球減少症などの有害事象に対する治療費を抑えられるとともに、より有効な化学療法を導入しやすくなり、不必要な減量も避けられることで、さらに高額な医療費が予想される再発後の治療費を抑えられる。またそれは、乳癌患者の社会復帰の機会を増やすことにもつながる。したがって G-CSF の 1 次のおよび 2 次的予防投与の有用性は海外で確立しており、日本人においてもこの有用性を患者に供すべきである。</p> <p><u>ウの「欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当</u></p>
5)	備 考	

## 2. 海外での承認等の状況

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

み、該当国にチェックする)	なし
---------------	----

### 3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>今後の乳癌における化学療法の国際水準化を想定した場合、国内においても現状よりもより効果的な治療レジメンを採択するためには、G-CSF 製剤の一次的予防投与の必要性が高まるものと考えられる。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>本要望の適応癌腫である乳癌は、近年、手術可能な乳癌において、治療法の改善が認められるものの、リンパ節転移陽性等のリスク因子を有する患者における予後は依然として不良であり、生命に重大な影響がある疾患に該当する。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>9) に記載のとおり、欧米で乳癌化学療法の治療レジメンとして標準的に用いられているTAC やAC→T (dose dense レジメン) は、日本における現状の治療レジメンよりも高い効果があると考えられているが、現状国内ではG-CSF に当該用法がなく、これらの化学療法は施行できない状況にある。</p> <p>欧米のガイドラインでは、癌腫もしくは手術との併用等の条件にかかわらず、化学療法レジメンごとのFN 発現頻度 (&gt;20%) から、G-CSF の一次予防投与が推奨されており、海外ではTAC やAC→T (dose dense レジメン) 等のレジメンでは一次的予防投与が実施されている。</p> <p>海外においては、既存のG-CSF 製剤に加えて、G-CSF 製剤よりも消失半減期が長いという特徴を有する持続型G-CSF製剤 (一般名: pegfilgrastim) が承認を取得しており、外来癌化学療法の副作用管理により適した製剤として臨床使用されている。国内においては、弊社がKRN125 という治験成分記号で、本要望における乳癌化学療法での開発も考慮のうえ、「癌化学療法における好中球減少症」の治療薬として開発中である。国内における癌化学療法の多くは、従来は主に入院治療として行われていたが、昨今では外来癌化学療法が普及してきている。特に、乳癌における化学療法においては、外来がん化学療法が一般的である。一方、癌化学療法に伴う副作用に対して適切な支持療法を実施することは、安全かつ確実に外来で治療を遂行するために重要である。すなわち、多くの癌化学療法では骨髄抑制が生じるが、FN の発現頻度減少を目的に使用されている既存のG-CSF 製剤よりも、半減期を延長させた本剤が外来癌化学療法の副作用管理により適した製剤と考えている。</p>
----	-------------------------------	---

9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) 弊社では、持続型 G-CSF 製剤 (一般名 : pegfilgrastim、治験成分記号 : KRN125) の開発を進めており、現在、本要望を踏まえた形での治験を実施中である。よって、フィルグラスチムとして本要望を踏まえた開発は行わないこととしたい。
11)	備 考	

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

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] 海外では、乳癌において G-CSF の予防投与が必要となるような治療レジメンは、術後化学療法において、用いられている (ドセタキセル/ドキシソルビシン/シクロホスファミド: TAC 療法、ドキシソルビシン/シクロホスファミド: AC 療法の 2 週間隔投与)。NCCN ガイドラインでは、TAC 療法や 2 週間隔投与の AC 療法は、従来用いられてきた 3 週間隔投与の AC 療法などよりも優先され

		<p>る治療として位置づけられておらず、乳癌の術後化学療法の一つの選択肢として記載されている。TAC 療法や 2 週間隔投与の AC 療法は、従来 of 3 週間隔投与の AC 療法などよりも骨髄抑制等が増強されるため、国内においてもその安全性を十分に検討する必要があると考えられる。現在、国内では 3 週間隔投与の AC 療法やシクロホスファミド/エピルビシン/5-FU: CEF 療法が承認されていることから、今回の要望内容について、医療上の有用性は高いとは判断できないと考える。</p> <p>また、適応疾病の重篤性については、抗悪性腫瘍剤の投与による好中球減少は、生命に重大な影響を及ぼす場合もあり、潜在的には、「ア 生命に重大な影響がある疾患」に該当すると考える。しかし、上述したとおり、現在、国内では必ずしも G-CSF の予防投与を必要とするような強い骨髄抑制を有する治療レジメンが標準的に用いられている状況ではないため、各基準の何れにも該当しないと判断する。</p>
13)	備 考	