

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
に関する専門作業班（WG）の評価

＜抗がん WG＞

目 次

＜抗がん剤分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】		小児分野 との関係
本邦における未承認薬		
エルウィニア L-アスパラギナーゼ（要望番号；75）	1	○
デシタビン（要望番号；178）	5	
ベンダムスチン（要望番号；283）	9	
本邦における適応外薬		
イホスファミド（要望番号；46）	17	○
イマチニブ（要望番号；47）	21	
エトポシド（要望番号；62）	25	
シナカルセト（要望番号；148）	33	
トラスツズマブ（要望番号；197）	37	
【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】		
本邦における適応外薬		
ドキシソルビシンリポソーム注射剤（要望番号；188）	43	

注) 「小児分野との関係」列の「○」について

要望内容に、小児に関連する内容が含まれるが、成人と小児に共通する疾患等であることから、各疾患分野の WG が主に担当する品目

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	小児血液学会・小児がん学会		75
2)	要望された 医薬品	一般名	エルウィニア L-アスパラギナーゼ
		販売名	Erwinase
		会社名	大原薬品工業株式会社
3)	要望内容	効能・効果	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫。他の悪性新生物においてもアスパラギン枯渇が有用であると考えられる疾患には有用な可能性がある。 他の抗がん剤との併用療法にて使用する。
		用法・用量	静脈内注射、筋肉内注射または皮下注射。 6,000U/m ² (200U/kg) を週 3 回 3 週間投与する。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>ア <u>生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</u> 急性リンパ性白血病は小児がんの約 30%、悪性リンパ腫は約 10% を占める。いずれも適切な治療が行われなければ、必ず死に至る致死的な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>ア <u>既存の療法が国内にない</u> 小児急性リンパ性白血病も悪性リンパ腫も適切な治療を受けることができれば 80%以上の無病生存率が期待される一方、何らかの理由で治療が行われなかったり、早期に中止されたりした場合は死に至る疾患である。 小児急性リンパ性白血病と悪性リンパ腫に対する標準治療において、L-アスパラギナーゼは最も重要な薬の一つであるが、現在本邦で用いられている唯一のアスパラギナーゼ製剤である大腸菌由来製剤のロイナーゼは、回を重ねて使用することにより、25~76%の患者がアレルギー反応を引き起こし、投与継続が不能となる。治</p>	

		<p>療に必要不可欠な薬剤の一つが使用できなくなった結果、(1) - ③に記したように、再発等のイベント発生率は3.2倍となり、無病生存率の低下につながる事が確認されている。このような事態を回避するために、大腸菌由来アスパラギナーゼ(日本ではロイナーゼ)に対するアレルギー反応を起こした患者においては、非大腸菌由来のアスパラギナーゼ製剤であるエルウィナーゼに変更して治療継続することが非常に重要であり、海外の治療レジメンでは代替療法としてのガイドラインも標準療法と位置付けられている。しかし、現在流通している唯一の非大腸菌由来アスパラギナーゼ製剤であるエルウィナーゼは本邦では薬価収載しておらず、既存の代替治療はないため、アレルギーを発症した患者は個人輸入にてエルウィナーゼを入手するか、治療を中断しているのが現状である。以上より、エルウィナーゼは大腸菌由来製剤にアレルギー反応を起こした該当患者が治療完遂するための代替薬として医療上の有用性が極めて高い。</p> <p>現在国内で治験準備中とされる大腸菌由来製剤を Peg 化したアスパラギナーゼ製剤であるオンキヤスパが薬価収載された場合でも、大腸菌由来製剤へのアレルギーをきたした症例には代替薬とはならず、唯一の非大腸菌由来製剤であるエルウィナーゼが唯一の代替薬である。一方、Peg 化製剤であっても大腸菌由来であるオンキヤスパに対するアレルギー反応を発症した患者においては治療継続のためにはエルウィナーゼへの変更が必要となる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

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

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

<p>8) 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <u>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</u> 急性リンパ性白血病は小児がんの約 30%、悪性リンパ腫は約 10% を占める。いずれも適切な治療が行わなければ、必ず死に至る致命的な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性 <u>ア 既存の療法が国内にない</u> 小児急性リンパ性白血病も悪性リンパ腫も適切な治療を受けることができれば 80%以上の無病生存率が期待される一方、何らかの理由で治療が行われなかったり、早期に中止されたりした場合は死に至る疾患である。</p> <p>小児急性リンパ性白血病と悪性リンパ腫に対する標準治療において、L-アスパラギナーゼは最も重要な薬の一つであるが、現在本邦で用いられている唯一のアスパラギナーゼ製剤である大腸菌由来製剤のロイナーゼは、回を重ねて使用することにより、25～76%の患者がアレルギー反応を引き起こし、投与継続が不能となる。治療に必要不可欠な薬剤の一つが使用できなくなった結果、(1) -③に記したように、再発等のイベント発生率は 3.2 倍となり、無病生存率の低下につながることを確認されている。このような事態を回避するために、大腸菌由来アスパラギナーゼ（日本ではロイナーゼ）に対するアレルギー反応を起こした患者においては、非大腸菌由来のアスパラギナーゼ製剤であるエルウィナーゼに変更して治療継続することが非常に重要であり、海外の治療レジメンでは代替療法としてのガイドラインも標準療法と位置付けられている。しかし、現在世界では広く使用されているエルウィナーゼは本邦では薬価収載しておらず、既存の代替治療はないため、アレルギーを発症した患者は個人輸入にてエルウィナーゼを入手するか、治療を中断しているのが現状である。以上より、エルウィナーゼは大腸菌由来製剤にアレルギー反応を起こした該当患者が治療完遂するための代替薬として医療上の有用性が極めて高い。</p> <p>現在国内で治験準備中とされる大腸菌由来製剤を Peg 化したアスパラギナーゼ製剤であるオンキヤspaが薬価収載された場合でも、大腸菌由来製剤へのアレルギーをきたした症例には代替薬とはなりえず、唯一の非大腸菌由来製剤であるエルウィナーゼが唯一の代替薬である。一方、Peg 化製剤であっても大腸菌由来であるオンキヤspaに対するアレルギー反応を発症した患者においては治療継続のためにはエルウィナーゼへの変更が必要となる。</p>
---	---

9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕 なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

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

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし (2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	個人		178
2)	要望された医薬品	一般名	デシタビン
		販売名	DACOGEN
		会社名	ヤンセン ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	脱メチル化薬 白血病への進行を遅らせたり、生存期間の延長したり、血球減少の改善薬
		用法・用量	米国では、1日3回3時間の点滴を8時間繰り返すという方法と1日1回1時間5日繰り返す方法とが承認されています。主に体表面積辺り 20mg
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>MDS は現在日本では骨髄移植しか完治させる治療法がありません。しかしながら発症は高齢者に多く骨髄移植は体力的に無理な場合が多く、無治療、または輸血などの対症療法で経過観察をしていますが、染色体異常が多い場合など急に悪化し余命半年～1年などと診断されてしまう場合もあります。</p> <p>最終的には、白血化に進む場合も多く、また骨髄不全、感染症などを併発し命を落とす重篤な病であります。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>海外ではデシタビンなどの MDS 治療薬の効能で、明らかな QOL の向上、白血化への進行が遅くなったり、生存期間の延長が認められています。MDS の治療薬が一つもないので、本当に患者は困っております。どうか、MDS の治療薬として、早期承認をしていただきたくお願い懇願いたします。</p>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 欧州では、欧州で実施された第Ⅲ相試験において生存期間の延長を確認できなかったため (http://www.eisai.co.jp/news/news200843.html 、Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: Abstract 226)、MDS における承認取得は困難と判断され、開発が中止されている。
7)	海外での公的保険適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当 (根拠) MDS は、無効造血による血球減少に伴い、重篤な感染症、出血などを合併あるいは急性骨髄性白血病 (AML) への進展により死に至る難治性疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性 「ア 既存の療法が国内にない」に該当 (根拠) 現在の治療法としては、輸血、G-CSF、抗生剤投与等の支持療法が中心であり、標準的治療法が確立していない。上記、第Ⅲ相試験において、これら支持療法に比べ奏効率ならびに無増悪生存期間において本剤は良好な成績が得られており、有用性は高いと考える。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] 本薬 20mg/m ² の 5 日間連日投与時の有効性及び安全性を検討する国内第 I / II 相試験が実施中
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェック)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)

	する)	
11)	備 考	第 10 回未承認薬使用問題検討会議検討品目である。

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

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	<p>企業見解によると、米国で本薬が 3 日間レジメン (15mg/m² の 1 日 3 回 3 日間連日投与を 6 週毎に繰り返す、Cancer 2006; 106: 1794-803) にて承認された後、BSC 対照の海外第Ⅲ相試験において本薬 3 日間レジメンで BSC に対して生存期間に有意差が認められない結果が得られ、欧州での MDS を対象とした開発が中止された経緯がある。しかし、現在、本邦においては、当該第Ⅲ相試験とは異なる新用法・用量 (5 日間レジメン) での開発が行われており、新用法・用量での開発可能性はあると考えた。したがって、本薬について医療上の有用性はあると判断し、開発要請を行うことは適切と考えた。ただし、3 日間レジメンで得られている試験成績を踏まえると、本薬の有効性は慎重に検討する必要があるとあり、評価にあたっては、5 日間レジメンでの有効性を検証した成績が必要になると考えられる。</p> <p>なお、米国では、第Ⅱ相試験成績 (J Clin Oncol 2009; 27: 1-7) を基</p>

		に、2010年3月に5日間レジメンが承認されている。
--	--	----------------------------

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本臨床腫瘍学会 特定非営利活動法人グループ・ネクサス		283
2)	要望された 医薬品	一 般 名	ベンダムスチン塩酸塩
		販 売 名	トレアキシ点滴静注用（予定）
		会 社 名	シンバイオ製薬株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	<p><日本臨床腫瘍学会></p> <p>①低悪性度非ホジキンリンパ腫 ②慢性リンパ性白血病 ③多発性骨髄腫</p> <p><特定非営利活動法人グループ・ネクサス></p> <p>①低悪性度非ホジキンリンパ腫 ②慢性リンパ性白血病</p>
		用 法 ・ 用 量	<p><日本臨床腫瘍学会></p> <p>①低悪性度非ホジキンリンパ腫 （米国；単独療法）本剤 120mg/m²を2日間連日60分かけ点滴静脈内投与、3週毎繰り返す。 （ドイツ；BOP併用療法）本剤 60mg/m²を5日間連日点滴静注、ビンクリスチン 2mg 静注（第1日）、プレドニゾン 100mg/m²静注（第1～5日）を3週毎繰り返す。</p> <p>②慢性リンパ性白血病 （米国、ドイツ；単独療法）本剤 70～100mg/m²を2日間連日点滴静注、4週毎繰り返す。</p> <p>③多発性骨髄腫 （ドイツ；BP併用療法）本剤 120～150mg/m²を2日間連日点滴静注、プレドニゾン 60mg/m²静注（第1～4日）、4週毎繰り返す。</p> <p><特定非営利活動法人グループ・ネクサス></p> <p>①低悪性度非ホジキンリンパ腫</p>

		<p>120mg/m² infused intravenously over 60 minutes on Days 1 and 2 of a 21-day cycle, up to 8 cycles</p> <p>②慢性リンパ性白血病 100mg/m² infused intravenously over 30 minutes on Days 1 and 2 of a 28-day cycle, up to 6 cycles</p>
	<p>要望の分類 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む)</p> <p>[特記事項] なし</p>
4)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見</p>	<p><日本臨床腫瘍学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>濾胞性リンパ腫に代表される疾患群である低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は、進行が緩慢な疾患であり、生存期間中央値は7~10年と比較的長く、進行期においては、腫瘍の増大による圧迫症状や腹水・胸水などの貯留、造血障害などの臨床所見を伴うことも多い。初回治療で寛解導入に成功しても再発を認める症例が殆どで、再発・再燃を繰り返す度に寛解期間が短くなり、びまん性へと組織学的進展を生じる患者も多く、やがては死に至る代表的な難治性のリンパ腫である。リツキシマブの導入によって、殆どの患者はリツキシマブと化学療法の併用療法で治療され、化学療法のみ時代に比べると、生命予後(全生存率)は改善しているが、その代表的治療法である R-CHOP 療法で治療されても半数は約3年で増悪し、治癒を期待できる治療法は未だ確立していない。</p> <p>マンツル細胞リンパ腫患者は中悪性度リンパ腫に位置づけられ、生存期間中央値は3~5年と極めて予後不良であり、リツキシマブ併用の多剤併用化学療法でも再発を繰り返し、治癒の期待ができない、難治性リンパ腫の代表的疾患群である。</p> <p>両病型ともに初発例の80%以上を占める進行期(Ⅲ、Ⅳ期)の患者に対しては、濾胞性リンパ腫や高齢の初発マンツル細胞リンパ腫ではリツキシマブ併用の多剤併用化学療法(多くは R-CHOP 療法)、そして若年の初発マンツル細胞リンパ腫では、研究的治療法ではあるがリツキシマブ併用の多剤併用化学療法に連続する自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を含めた治療方法が選択される。</p> <p>しかしながら、R-CHOP 療法によって高い完全寛解率は得られるものの、ほとんどの患者は再発を繰り返しながら治療抵抗性となり、再発後は、無増悪生存期間は急速に減少し生命予後は不良となる。初発例に対する標準的治療法と同様に、再発例に対する標準的</p>

	<p>な救援療法も確立されていない。</p> <p>前治療歴を有する再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫患者、慢性リンパ性白血病ならびに多発性骨髄腫は、治癒が期待できない生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であり、重篤な疾患に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>本剤の適応疾患は、いずれも治癒が期待できない致命的な疾患であり、重篤な疾患であること、また、複数の前治療歴を有する再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫ならびに慢性リンパ性白血病に対して優れた有効性が示されおり、特に、極めて高い奏効率・完全寛解率が認められたことはその後の無増悪生存期間の持続をもたらすことの臨床上の意義は大きく、患者の長期生存に貢献する可能性が期待される。また、安全性に関しては、治療を受けたほぼ全例に有害事象が発現するが、臨床的に管理可能であり、その忍容性に特に問題ないと考えられた。</p> <p>以上の通り、当該疾患領域における再発・治療抵抗性の症例に対して、高い有用性を期待できることから、本剤は医療上の必要性が高い未承認薬に該当すると考えた。</p> <p><特定非営利活動法人グループ・ネクサス></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合</p> <p>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>⇒低悪性度リンパ腫やマントル細胞リンパ腫は緩慢な経過を辿り、多剤併用療法である R-CHOP 療法やプリン誘導体の抗がん剤による治療、造血幹細胞移植などが考えられるが、現状では治癒が期待できる治療は明らかではない。慢性リンパ性白血病については、シクロホスファミドの経口抗がん剤による治療や、ドキシソルビシンやビンクリスチン等の抗がん剤との併用、フルダラビンなどが第一選択とされているが、これらの治療による治癒は困難であるとされている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合</p> <p>ア 既存の療法が国内にない</p> <p>アルキル化作用と代謝拮抗作用による薬理作用が推定されており、</p>
--	---

		短時間の曝露によって長時間にわたり DNA 鎖を損傷するなど、既存の抗がん剤とは異なる作用機序と考えられ、薬剤耐性を有する様々な細胞株でも細胞増殖を抑制することが示されている。
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] ・ ①低悪性度非ホジキンリンパ腫、②慢性リンパ性白血病については、米国、独国で承認 ・ ③多発性骨髄腫については、独国で承認
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>①低悪性度非ホジキンリンパ腫 記載なし</p> <p>②慢性リンパ性白血病 慢性リンパ性白血病は、欧米では全白血病の約 3 割を占め最も頻度の高い白血病ですが、わが国における発症率は、年間 10 万人に 0.3 人前後と極めて稀な疾患です。 発症は緩やかな経過をたどり進行し、生存期間には個人差が見られるが中央値は約 10 年と長いことが特徴ですが、しばしば、治療困難なびまん性大細胞型リンパ腫への転換や急性リンパ性白血病に転化し、急激な経過をたどる致死的な疾患です。 現在、同種造血幹細胞移植は完治を期待できる唯一の治療法であると考えられていますが、移植関連死亡が高いため、標準的な治療法とはいえません。また、移植前処置を軽くしたミニ移植も行われていますが、再発がやや多く今後の結果検証が待たれる段階です。 抗がん剤による治療では、シクロホスファミド、ドキソルビシン、</p>
----	-------------------------------	--

	<p>ビンクリスチン、フルダラビン等の化学療法剤ならびにリツキシマブなどのモノクローナル抗体との併用療法が行われますが、治癒を期待することはできず、再発・再燃を繰り返し死亡に至る難治性の疾患です。</p> <p>本剤の医療上の有用性については、ドイツにおいて、化学療法の適応となる進行期患者の初期治療でクロラムブシルとの無作為化比較試験成績により初期治療における有用性が示されており¹⁾、米国がん診療ガイドラインである NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guideline 2010 V1²⁾において、「慢性リンパ性白血病」の 1st line における標準治療として、ベンダムスチン単剤投与が推奨されています。</p> <p>③多発性骨髄腫</p> <p>多発性骨髄腫は、形質細胞のがん化によって単クローン性免疫グロブリンや M 蛋白が大量に産生され、免疫能や造血機能に障害が起こり、慢性化する疾患です。加齢に伴い罹患率が高くなり、高齢者が患者の多くを占めています。</p> <p>65 歳以下で移植条件を満たす患者には治癒を期待し、自己末梢血幹細胞移植を伴う大量療法が行われます。66 歳以上または移植条件を満たさない患者には通常化学療法が行われますが、一時的な寛解が得られるものの、多くは治癒を期待することはできず、再発・再燃を繰り返し死亡に至る難治性の疾患です。</p> <p>標準療法としては、メルファラン/プレドニゾロン (MP) 療法のほかにサリドマイドやボルテゾミブをはじめとする新規薬剤による初期治療ならびに救援療法が行なわれています。</p> <p>本剤の医療上の有用性については、米国がん診療ガイドラインである NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guideline 2010.V3.³⁾において、「多発性骨髄腫」の救援療法における治療選択肢の一つとしてベンダムスチン単剤投与が推奨(17 頁)されています。</p> <p>◎多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病の海外での申請資料の利用について</p> <p>多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病の欧米での承認申請時に利用された資料及び当該資料の国内申請資料としての利用可能性について以下のように考えております。</p> <p>ドイツアステラス社は、ドイツ国内で実施した第 3 相試験結果をもとに、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫について EU13 ヶ国に対し承認申請を行いました。2010 年 3 月 18</p>
--	---

		<p>日に欧州医薬品委員会（CHMP）は、申請された全ての適応症についてドイツ及び全ての EU 加盟国で販売承認されるべきであると結論されました¹⁾。</p> <p>一方、米国においても、同じくドイツで実施された臨床試験成績に基づき 2008 年に慢性リンパ性白血病について承認されていることから、当該資料は医学・薬学的に一定の評価を既に得ていると考えます。</p> <p>国内においては、多発性骨髄腫の開発戦略について医薬品医療機器総合機構の助言を受け（医薬品追加相談、第 P1693 号；平成 21 年 4 月 15 日実施）、ドイツで実施された第 3 相試験成績の利用を前提とした承認申請に向けて、現在、後期第 2 相試験を準備中です。慢性リンパ性白血病と多発性骨髄腫は以下の欧州データを評価資料として利用できるかと考えております。</p> <table border="1" data-bbox="486 846 1362 1106"> <thead> <tr> <th>No.</th> <th>試験番号</th> <th>試験の対象（被験者数）</th> <th>相デザイン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>02CLLIII 試験</td> <td>慢性リンパ性白血病（296 例）</td> <td>Ph3 比較 オープン</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>94BP01 試験</td> <td>多発性骨髄腫（159 例）</td> <td>Ph3 比較 オープン</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) EMA/CHMP. Questions and answers on Levact and associated names (bendamustine hydrochloride, 2.5 mg/ml, powder for concentrate for solution for infusion). 18 March 2010</p>	No.	試験番号	試験の対象（被験者数）	相デザイン	1	02CLLIII 試験	慢性リンパ性白血病（296 例）	Ph3 比較 オープン	2	94BP01 試験	多発性骨髄腫（159 例）	Ph3 比較 オープン
No.	試験番号	試験の対象（被験者数）	相デザイン											
1	02CLLIII 試験	慢性リンパ性白血病（296 例）	Ph3 比較 オープン											
2	94BP01 試験	多発性骨髄腫（159 例）	Ph3 比較 オープン											
9)	<p>国内開発の状況 （該当するものにチェックする）</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>〔特記事項〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ①低悪性度非ホジキンリンパ腫については、2009 年 10 月 30 日付承認申請 ②慢性リンパ性白血病については、国内開発なし ③多発性骨髄腫については、第 II 相試験を計画中 												
10)	<p>企業の開発の意思 （該当するものにチェックする）</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>（開発が困難とする場合は、その理由）</p> <p>③慢性リンパ性白血病</p> <p>国内で実施した低悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とする第 2 相臨床試験において、小細胞性リンパ腫が 3 例登録され有効性ならびに安全性が示されています。小細胞性リンパ腫と慢性リンパ性白血病は、病理組織学的に差異が認められず、同一の疾患群とされていま</p>												

		<p>す。また、国内においては低悪性度非ホジキンリンパ腫と同じ治療戦略が取られていること、ならびに海外における本剤の使用実績より、公知申請とすることを検討したいと考えております。</p> <p>なお、慢性リンパ性白血病は、国内患者数が極端に少なく、症例集積には多くの治験施設の参加と長期間を要するため、開発コストが膨大となり、事業としての採算性が見込めないことから臨床試験の計画はありません。</p>
11)	備 考	<p>「再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定済みである。</p>

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

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

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	小児血液学会、小児がん学会		46
2)	要望された 医薬品	一般名	イホスファミド
		販売名	注射用イホマイド
		会社名	塩野義製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	小児悪性リンパ腫
		用法・用量	5. 小児悪性リンパ腫 (1)他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日800 g/m ² ~1.8g/m ² (体表面積)を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。なお、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。 (2)総投与量はイホスファミドとして、全治療コース80g/m ² 以下とする。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 ア <u>生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</u> 悪性リンパ腫は小児がんの 10%を占め、適切な治療を行わなければ必ず死に至る疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性 ウ <u>欧米において標準的療法に位置づけられている</u> 小児悪性リンパ腫は適切な治療を受けることができれば 90%近い無病生存率が期待される一方、そうでない場合には死に至る疾患である。小児悪性リンパ腫に対する世界的な標準治療の 1 つである BFM グループの治療においてイホスファミドが組み込まれてお</p>	

		り、本剤が保険適応になり本邦においても使用できることが可能になれば、本邦における悪性リンパ腫患者にとって非常に大きなメリットであり、医療上の有用性が高いと考えられる。
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 「小児悪性リンパ腫」の効能・効果での承認はないが、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫に関して承認されている。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	1. 適応疾病の重篤性 ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） 2. 医療上の有用性 該当しない。 欧米でのエビデンスはあるものの標準的療法とまでは言えないが、本剤の適応が追加される事により治療の選択肢は増えるため医療上の必要性は高い。
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)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)

	する)	
11)	備 考	<p>社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例中 (http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/index.html) に、平成19年9月21日付けで、『原則として、「イホスファミド【注射薬】」を「悪性リンパ腫」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』と規定され、「悪性リンパ腫」については、すでに本薬は本邦において医療保険上、償還が認められている。</p>

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

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p>
13)	備 考	<p>小児の悪性リンパ腫での本要望内容は標準療法と考える。一方、疾患の概念としては、「小児悪性リンパ腫」や「成人悪性リンパ腫」という分類はないため、最終的な申請効能・効果の設定を「悪性リンパ腫」とすることについて、検討する必要があると考える。</p>

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本臨床腫瘍学会		47
2)	要望された 医薬品	一般名	イマチニブメシル酸塩
		販売名	グリベック錠
		会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	慢性好酸球性白血病（CEL）/特発性好酸球増多症候群（HES） ① <i>FIP1L1-PDGFR α</i> 融合遺伝子陽性の全ての CEL 患者 ② <i>FIP1L1-PDGFRα</i> 融合遺伝子陰性あるいは分子異常不明の CEL/HES 患者
		用法・用量	慢性好酸球性白血病（CEL）/特発性好酸球増多症候群（HES） ① <i>FIP1L1-PDGFRα</i> 融合遺伝子陽性 CEL では、100mg/日から開始し、反応性が不十分な場合には 100mg/日～400mg/日まで増量する。 ② <i>FIP1L1-PDGFRα</i> 融合遺伝子陰性あるいは分子異常不明の成人 CEL/HES 患者には、通常イマチニブ 400mg/日を食後に経口投与する。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 特発性好酸球増多症候群（HES）/慢性好酸球性白血病（CEL）は難治性で致死的疾患である。従来、好酸球数のコントロールと臓器障害の軽減を目的として副腎皮質ステロイドや化学療法等の治療が行われてきたがほとんどが治療不応性となる。70年代にお	

		<p>ける平均生存期間は9ヶ月、3年生存率は12%と極めて予後不良であった。早期診断や心合併症などに対する治療の進歩により生存率は改善されてはきたが、依然として難治性骨髄増殖性疾患の1つと考えられている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><i>FIP1L1-PDGFRα</i> 融合遺伝子陽性例では、慢性骨髄性白血病よりも少量の100mg（1/4標準的使用量）で著効する。当該遺伝子陰性例でもイマチニブ使用量は慢性骨髄性白血病と同等であり、すでに本邦における慢性骨髄性白血病患者に対する標準投与量（400mg）の安全性が多数例で確認され、本邦の特発性好酸球増多症候群（HES）/慢性好酸球性白血病（CEL）患者にも安全であり有用と考える。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 （該当国にチェックする）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <p>〔特記事項〕 <英国、独国、仏国> 欧米では、同一の申請資料に基づき審査がなされたが、欧州では、<i>FIP1L1-PDGFRα</i> 融合キナーゼ陰性例に対するエビデンスは不足しているとされ、承認効能・効果は、<i>FIP1L1-PDGFRα</i> 融合キナーゼ陽性のみに限定された。</p>
7)	海外での公的保険 適応状況 （適応外薬についてのみ、該当国にチェックする）	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <p>〔特記事項〕 なし</p>

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>CEL/HES では増殖した好酸球による臓器浸潤が原因となって種々の臓器障害が生じ、その中でも心臓は好酸球浸潤の標的臓器として重要である。58%の患者で心臓への好酸球浸潤が認められ、心臓への浸潤を来した患者の予後は不良である [7]。したがって本疾患は生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）と考えられる。</p> <p>本邦における第一選択治療はステロイドであるが、対症療法と位置付けられる。ステロイドによって治療反応が得られた場合でも、減</p>
----	-------------------------------	---

		<p>量時の再燃や長期投与にともなう副作用が問題となる。これまでのイマチニブ治療の報告では約 6 割の患者で血液学的完全寛解が得られており， FIP1L1-PDGFRα陽性例に限定した場合は， 血液学的完全寛解はほぼ全例， 遺伝子異常が検出されない分子学的寛解は 8 割以上の患者で得られている。また， CEL/HES 患者でのイマチニブの安全性プロファイルは良好であることが報告されている。これらの欧米の臨床試験の結果より， イマチニブの有効性及び安全性は既存の治療と比べて明らかに優れていると考えられる。</p> <p>したがって， 適応疾病の重篤性， 及び医療上の有用性の観点から， CEL/HES の治療薬としてイマチニブの医療上の必要性は高いと判断した。</p> <p>7 Gotlib J, Cools J, Malone JM, 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. Blood. 2004;103:2879-2891.</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

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

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

	する)	<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
13)	備 考	<p>本薬は慢性骨髄性白血病 (CML) の効能・効果にて承認されており、新たに、慢性好酸球性白血病 (CEL) / 特発性好酸球増多症候群 (HES) という WHO 分類上の細かな分類にあたる効能・効果を承認する必要性・適切性について検討した。CEL/HES には CML との区別が明確ではない疾患のうち FIP1L1-PDGFRα 融合遺伝子陽性の疾患が新たに一つの疾患概念とされた経緯がある。また、FIP1L1-PDGFRα 融合遺伝子は本薬の標的分子であり、作用機序から判断して FIP1L1-PDGFRα 融合遺伝子陽性の CEL/HES に対する本薬の有効性は期待されるため、本効能・効果に対して、医療上の必要性はあると判断した。</p>

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー		62
2)	要望された医薬品	一般名	エトポシド
		販売名	ベプシドカプセル (ブリストル・マイヤーズ株式会社)、ラステットSカプセル (日本化薬株式会社)
		会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社 日本化薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> 初回化学療法が無効であった再発卵巣癌 <日本臨床腫瘍学会> <卵巣がん体験者の会スマイリー> 卵巣癌
		用法・用量	<日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間経口投与し、1~2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。 <日本臨床腫瘍学会> <卵巣がん体験者の会スマイリー> 50mg/m ² の21日間経口投与、4週毎
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> 1. 適応疾病の重篤性 本邦での卵巣がん罹患数は最近では毎年約8,000人と推定され、2005年には4,467人が卵巣がんで死亡し、近年死亡数が増加傾向にある。卵巣は骨盤内臓器であるために腫瘍が発生しても自覚症状に	

	<p>乏しく、また適切な検診法がないことから、卵巣癌の約半数の症例がⅢ・Ⅳ期の進行癌で発見される。シスプラチンの登場により上皮性卵巣癌の治療成績には向上がみられたが、進行卵巣癌（Ⅲ・Ⅳ期）の5年生存率はおよそ20%にとどまり、婦人科悪性腫瘍の中でも最も予後不良とされていた。その後パクリタキセルが導入されたことにより、Ⅲ・Ⅳ期の進行癌患者の5年生存率が明らかに改善していることがSEER（National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results）にて確認された。しかしながら長期生存率は依然として不良であり、5年生存率が約30%、10年生存率が約10%である。</p> <p>以上のように、卵巣癌、特に進行癌の治療成績は現在も決して良好とはいえ、今後より高い抗腫瘍効果を有し、延命に寄与する薬剤や効果的な投与方法の開発が待たれる。したがって国民の健康を守るためにも進行卵巣癌に対して質の高い化学療法としての治療戦略が必要である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>子宮頸癌での有用性、安全性は検証されており、QOLの面から外来投与は可能であり、予後不良な再発卵巣癌患者にとって、メリットはきわめて大きい¹⁾。審査情報提供委員会ではエトポシドを卵巣癌に処置した場合、審査上認めることになっている²⁾。</p> <p>文献</p> <p>1) Rose PG, Blessing JA, Mayer AR et al : Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma : A gynecologic oncology group study. 1998; 16: 405-410.</p> <p>2) 承認されている効能・効果（審査情報提供 社会保険診療報酬支払基金 審査情報提供検討委員会 より引用） （カプセル） 肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌 （注射） 肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍） 医科の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫、ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）</p>
--	--

		<p>使用例 原則として、「エトポシド」を「卵巣癌」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。</p> <p><日本臨床腫瘍学会><卵巣がん体験者の会スマイリー></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） 根拠： 卵巣がんの年間罹患数は7418名（2002年）、死亡数4435名（2006年）であり、発症者のうち約60%が死亡しており、難治性がんの一つである。</p> <p>2. 医療上の有用性 ア 既存の療法が国内にない イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている 根拠： 国内では、経口エトポシドは卵巣癌に対する効能・効果の承認がない。イ、ウに関しては、上述を参照。卵巣癌は、化学療法に感受性が高い癌腫の一つであり、再発後も長期間に渡り、化学療法が投与されるため、再発卵巣癌患者に対する有益な薬剤が承認されることは、患者にとっても大いに利益をもたらすと考えられる。</p>
5)	備考	<p>日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会から提出された要望書では、「文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価」の項のうち、「(1) 無作為化比較試験等の公表論文」として、50mg/m²/日の21日間経口投与後1週間休薬（J Clin Oncol 1998; 16: 405-10）、及び50mg/日の21日間経口投与後1週間休薬（癌と化学療法 1998; 25: 2061-8）の2通りの用法・用量における公表論文が示されていた。要望する用法・用量を明確にするために、当該学会へ問い合わせたところ、要望する用法・用量は50mg/日の21日間経口投与後1週間休薬である旨回答され、その設定根拠として、新たに提示された2報の公表論文（①50mgの1日2回7～14日間投与を21日毎に繰り返す（Br J Cancer 1994; 69: 191-5）、②50mg/日の20日間経口投与を28日毎に繰り返す（J Cancer Res Clin Oncol 1992; 119: 55-7））、並びに卵巣がん治療ガイドライン（日本婦人科腫瘍学会編、2007版）が挙げられた。</p>

--	--	--

2. 海外での承認等の状況

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

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p><ブリストル・マイヤーズ株式会社> 判断基準の(2)アについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤は経口剤であり、外来投与が可能である面から、在宅治療等においてニーズが高いと考えられるが、本疾患における治療の選択肢は比較的多く、国内において確立された治療法が既に存在する。 ● 再発卵巣癌に対する Gemcitabine や Liposomal doxorubicin、Bevacizumab などの新薬の有効性が報告され、NCCN ガイドライン(v.1.2010)において推奨されるに至っている。 <p>以上のことから、(2)アには該当しないと考える。</p> <p>判断基準の(2)イについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Rose らによる卵巣癌に対する二次治療での単剤の Oral Etoposide の第Ⅱ相試験 (J.Clin.Oncol. 16(2):405-10,1998) において、奏効率 27%、PFS5.7 ヶ月、全生存期間 10.8 ヶ月という成績が得られたことは、Etoposide が卵巣癌に対する治療に貢献しうる可能性を示唆しているものとする。しかし、卵巣癌に対し、Etoposide により全生存期間を延長することを示した無作為化第Ⅲ相比較試験のデータがない。 <p>以上のことから、(2)イには該当しないと考える。</p> <p>判断基準の(2)ウについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 卵巣癌の NCCN ガイドラインにおいてエトポシドは推奨 Category2A に分類されており、Category1 に分類された標準的治療法と考えられる治療法が存在する。
----	-------------------------------	--

		<p>以上のことから、(2)ウには該当しないと考える。</p> <p>上記より、本基準には該当しないと考える。</p> <p><日本化薬株式会社></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性 「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」及び「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」については、本疾患が悪性腫瘍であるため、全てに該当すると考えます。</p> <p>(2) 医療上の有用性 「ア 既存の療法が国内にない」については、本剤が経口剤であることから、在宅医療（終末期医療）の場面においては、価値があると考えられますが、在宅医療以外の場面ではエトポシドカプセル以外の治療の選択肢は比較的多く、医療上の必要性はそれほど高くはないと考えます。</p> <p>「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」については、既存の療法との比較試験が実施されていないため明確ではなく、該当しないと考えます。</p> <p>「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」については、欧米（国内も同様）の卵巣癌に対する標準療法は、パクリタキセルとカルボプラチンの併用療法であり、エトポシドカプセルは卵巣癌の標準療法として位置付けられていません。従って、該当しないと考えます。</p> <p>以上のことから、本剤は医療上の必要性はそれほど高いとは言えないと考えます。</p>
9)	<p>国内開発の状況 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input type="checkbox"/> 国内開発なし <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p> <p><ブリストル・マイヤーズ株式会社></p> <p>国内では、1992年より子宮頸癌・卵巣癌に対する etoposide (50mg/body)の21日間連日経口投与による前期第Ⅱ相臨床試験が実施された。卵巣癌において、完全例に対する奏効率は16.7%(3/18例)であり、一定の有効性は示唆された。しかしながら、本領域では、すでにほかに有用な薬剤が見いだされており、それらに比較し、有効性・安全性において優ることを示唆するデータはなく、試験の継続は断念された経緯がある。</p>

		<p><日本化薬></p> <p>本剤の21日連日投与法で実施した第2相試験の領域は、卵巣癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌及び悪性リンパ腫であった。</p> <p>50 mg/m²に近い用量として75 mg/body 投与時の安全性に関しては、これらの治験の中で合計30例程度の使用実績がある。</p> <p>卵巣癌に対する国内臨床としては、1992年から子宮頸癌・卵巣癌に対する本剤50mg/bodyの21日間連日経口投与による前期第2相臨床試験が実施された（癌と化学療法 25(13)：2061-2068, 1998）。卵巣癌において、完全例18例中3例のPRが得られ、一定の有効性は示唆された。しかしながら、本領域では、当時、他にも有用な薬剤が見出されており、それらと比較し、有効性・安全性において優ることを示唆するデータはなく、試験の継続を断念した経緯がある。</p> <p>なお、安全性の面では、骨髄抑制には十分注意が必要であるが、その他に問題となる副作用は認められなかったことから、対象を子宮頸癌に絞って後期第2相試験に移行した。</p>
10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p><ブリistol・マイヤーズ株式会社></p> <p>再発卵巣癌に対する Gemcitabine や Liposomal doxorubicin、Bevacizumab などの新薬の有効性が報告され、NCCN ガイドライン(v.1.2010)において推奨されるに至っており、再発卵巣癌に対する本剤の医療上の必要性はそれほど高くないと考える。</p> <p><日本化薬株式会社></p> <p>本剤は経口剤であるため卵巣癌での在宅医療等に対して価値があると考えられますが、在宅医療以外の場面では治療の選択肢は比較的多く、医療上の必要性はそれほど高くはないと考えます。</p>
11)	備 考	<p>社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例中 (http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/index.html) に、平成19年9月21日付けで、『原則として、「エトポシド」を「卵巣癌」に対し、処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』と規定され、すでに本薬は本邦において医療保険上、償還が認められている。</p>

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

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

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本内分泌外科学会及び日本甲状腺外科学会 日本内分泌学会		148
2)	要望された医薬品	一般名	シナカルセット塩酸塩
		販売名	レグパラ錠
		会社名	協和発酵キリン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<日本内分泌外科学会及び日本甲状腺外科学会> 副甲状腺癌に伴う高 Ca 血症 <日本内分泌学会> 外科治療の適応のない副甲状腺癌
		用法・用量	<日本内分泌外科学会及び日本甲状腺外科学会> (米国における添付文書) センシパー (米国における販売名) 30mg を 1 日 2 回投与より開始する。 血清 Ca 濃度を正常化するため、センシパーの用量を 2~4 週間おきに 30mg 1 日 2 回投与、60mg 1 日 2 回投与、90mg 1 日 2 回投与、90mg 1 日 3 回投与、90mg 1 日 4 回投与の順に増量する。 <日本内分泌学会> 経口内服・25~350mg/日
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<日本内分泌外科学会及び日本甲状腺外科学会> 1. 適応疾病の重篤性 副甲状腺癌はまれな疾患で、10 年生存率は約 50%と報告されている。一般的に、死因は高 Ca 血症である。遠隔転移などで外科的に切除不可能な進行例の副甲状腺癌では化学療法、放射線療法も有効ではない。	

		<p>2. 医療上の有用性</p> <p>副甲状腺癌に伴う高Ca血症に対しても有効ではある本剤は患者の生命予後、QOL改善にも有効で、諸外国と同様に本疾患に対しての適応拡大が認可されることが強く望まれる。</p> <p>尚、本剤の副甲状腺癌に伴う高Ca血症の適応取得に関しては2007年4月に日本内分泌外科学会ならびに日本甲状腺外科学会より要望書を提出させていただいている。</p> <p><日本内分泌学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>外科治療の適応がない副甲状腺癌に対する有効な治療法は確立されていない。これまでのところ、本疾患に有効な化学療法は存在せず、放射線療法も治療効果は期待できないとされている。一方、本疾患は悪性腫瘍としての進行は比較的緩徐であり、患者の多くは腫瘍からの副甲状腺ホルモンの過剰分泌による高カルシウム血症が原因で死亡する。したがって、高カルシウム血症のコントロールが可能となれば、患者の予後や生存中のQOLの改善が期待される。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>経口内服薬によって高カルシウム血症がコントロールされれば、高カルシウム血症による食欲低下、便秘、うつ症状、腎機能低下などが緩和される可能性があり、患者のQOLの改善が期待される。また、本疾患の死亡原因はコントロール不能の高カルシウム血症に基づくものであることが多く、その予後の改善も期待される。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input 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>以下の点により、医療上の必要性が高いと判断している。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性 「ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」及び「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当する。肺への転移や再発などを繰り返し、外科的治療が困難となった症例に対しては、化学療法や放射線療法が効果を示さず、有効な治療法が存在しない。これらの症例においては、腫瘍からの副甲状腺ホルモン(PTHrP)の過剰分泌による高カルシウム血症が原因で、錯乱、情動障害、意識の混濁、幻覚、昏睡を伴う脳の機能障害や筋力低下に伴う不整脈を引き起こす。副甲状腺癌の悪性腫瘍としての進行は比較的緩徐であるため、多くの患者は、腫瘍からの副甲状腺ホルモンの過剰分泌による高カルシウム血症が原因で、やがて死に至る。</p> <p>(2) 医療上の有用性 「ア 既存の治療法が国内にない」に該当する。外科的治療は困難になった副甲状腺癌に対しては、有効な治療法が存在しない。また、欧米においても、本適応を有する薬剤は本剤のみであり、他に有効な治療法はない。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>副甲状腺癌は非常に稀な疾患で、内分泌外科学会が実施した調査結果によると、国内において本剤の投与対象となる症例(肺への転移や再発などを繰り返し、外科的治療が困難となった症例)は年間1~2例程度しか存在しない。そのため、開発の意思はあるものの、症例の存在を把握することすら極めて困難であり、治験の実施は不可能である。よって、国内でのエビデンスは十分ではないものの、海外では既に承認され使用実績もあることから、新た</p>

		な治験を行うことなく、公知申請を行ないたいと考えている。
11)	備 考	

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

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p>
13)	備 考	海外での副甲状腺癌に対する承認用量（1日最大 360mg）は、本邦の既承認用量（維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症に対して上限 1日 100mg）に比べて高く、少なくとも日本人での安全性を確認するための試験は必要と考える。しかし、副甲状腺癌は症例数が極めて少なく治験の実施が困難であることが予測できるため、希少疾病用医薬品に指定した上での開発支援の可能性等、今後の開発方針については、医薬品医療機器総合機構と対面助言にて議論を行う必要があると考える。

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	有限責任中間法人日本乳癌学会		197
2)	要望された 医薬品	一 般 名	トラスツズマブ
		販 売 名	ハーセプチン注射用
		会 社 名	中外製薬株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	<p>< 欧州 ></p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Metastatic Breast Cancer (MBC)</p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with metastatic breast cancer whose tumours overexpress HER2:</p> <p>a) as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments.</p> <p>b) in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable.</p> <p>c) in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease.</p> <p>d) in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive metastatic breast cancer, not previously treated with trastuzumab.</p>

			<p>Early Breast Cancer (EBC)</p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive early breast cancer following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable) (see 5.1).</p> <p>Herceptin should only be used in patients whose tumours have either HER2 overexpressing or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay (see 4.4 and 5.1).</p>
	用法・用量	< 欧州 >	<ul style="list-style-type: none"> ● 初回投与時には 4 mg/kg (体重) を, 2 回目以降は 2 mg/kg (体重) を 1 週間間隔で点滴静注 ● <u>初回投与時には 8 mg/kg (体重) を, 2 回目以降は 6 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静注</u>
	要望の分類 (該当するものにチェックする)		<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む)</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性	<p><u>以下の根拠より, (1) の判断基準の (ア) に該当する。</u></p> <p>乳癌の発症リスクは, 加齢並びに遺伝要因や食生活などの環境因子によって増大すると考えられているが, 近年早期診断法の進歩もあり, 乳癌患者数は国内外で年々増加傾向にある。本邦における乳癌の年間罹患者数は, 2002 年で約 4.2 万人と推定され, 2020 年には, 女性では胃癌を上回って第 1 位となると推計されている。また, 死亡者数についても増加傾向にあり, 2006 年には約 1.1 万人で, 女性においては胃癌, 肺癌, 結腸癌に次いで第 4 位であった¹⁾。この事実からも, 乳癌は, 多岐にわたる診断・治療法の整備とともに標準的な診療体系の確立が急務である癌腫の一つであると言える。</p> <p>乳癌に対する治療は, その病期や患者背景等に応じて選択される。病期が進行していない早期乳癌, すなわち癌が局所に限定されている場合は外科的切除等により治癒の可能性はあるが, 多くの場合は引き続いて転移再発を認め, 最終的に病勢の進行により死亡に至ると考えられる。</p> <p>進行・再発乳癌に対する薬物療法は, 内分泌療法剤, 化学療法剤,</p>

あるいは分子標的薬剤により、延命と生活の質（QOL）の改善を目的として実施される。しなしながら、5年生存率は約30%程度と低く¹⁾、更なる有用性の高い薬剤の開発が望まれている。また、HER2過剰発現は、乳癌では20～30%程度に認められ、乳癌における独立した予後不良因子と考えられ²⁾、HER2分子標的薬剤を中心とした治療が標準的に実施されている。

以上のように、HER2過剰発現転移性乳癌は、現行の薬物療法では治癒が困難であり、その重篤性は高いと判断される。

2. 医療上の有用性

以下の根拠より、(2)の判断基準の全て（ア、イ、ウ）に該当する。

HER2過剰発現乳癌の治療薬であるトラスツズマブは、本邦では2001年4月に転移性乳癌の適応症で承認され、2008年2月に術後補助化学療法の適応症が追加されている。転移性乳癌の承認用法・用量は毎週投与（初回導入量：4 mg/kg、維持用量：2 mg/kg）であるのに対し、術後補助化学療法では3週1回投与（初回導入量：8 mg/kg、維持用量：6 mg/kg）となっている。トラスツズマブの導入により、HER2過剰発現転移性乳癌の予後が大きく改善されるようになり、現在では数年以上の長期間に亘って投与を継続中である患者も少なくない。また、年々、乳癌患者が増える中で、本剤の治療を必要とする患者数も増加していると考えられる。

こうした状況にあつて、トラスツズマブを投与するために毎週通院することは患者にとってかなりの負担であるとともに、医療機関側としても外来診療のスペース確保の問題や拘束時間等で不便を感じる事が度々ある。前述したとおり、本剤の3週1回投与の臨床的有用性は既に確立されていると考えられ、海外では既に転移性乳癌治療においても術後補助化学療法と同様に本剤の3週1回投与が認められている状況を考えると、本邦においても転移性乳癌におけるトラスツズマブの用法・用量として、3週1回投与を可能とすることは患者及び医療機関側にとってコンプライアンスの向上と利便性の改善に繋がるものと考えられ、強く希望するものである。

引用：

1) がんの統計編集委員会. がんの統計（2008年版）. 財団法人がん研究振興財団,

URL:http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2008_jp.html

2) Slamon DJ et al. Science, May12; 244(4905): 707-712, 1989.

5)	備 考	
----	-----	--

2. 海外での承認等の状況

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

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><u>以下の根拠より、(1)の判断基準の(ア)に該当する。</u></p> <p>乳癌患者数は、近年の早期診断法の進歩もあり、国内外で年々増加傾向にある。また、死亡者数についても増加傾向にあることから、乳癌の診断・治療法の整備は急務であると言える。</p> <p>進行・再発乳癌に対する薬物療法は、内分泌療法剤、化学療法剤、あるいは分子標的薬剤により、延命と生活の質(QOL)の改善を目的として実施されるが、5年生存率は約30%程度と低い¹⁾。また、乳癌において20~30%程度に認められるHER2過剰発現は、乳癌の予後不良因子と考えられる²⁾。</p> <p>以上の結果から、HER2過剰発現転移性乳癌は、現行の薬物療法では治癒が困難であり、その重篤性は高いと判断される。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><u>以下の根拠より、(2)の判断基準の全て(ア, イ, ウ)に該当する。</u></p> <p>本邦において、本剤は2001年4月に転移性乳癌の適応症で承認されている。本剤の導入により、HER2過剰発現転移性乳癌の予後が大きく改善されるようになり、また、年々、乳癌患者が増える中で、本剤の治療を必要とする患者数も増加していると考えられる。本剤を投与するためには、患者が医療機関に通院する必要があるが、頻回</p>
----	-------------------------------	--

		<p>の通院は患者にとって負担になるとともに、医療機関側にも外来診療のスペース確保等の面で負担となっている。</p> <p>英、仏、独をはじめとする EU 諸国では、転移性乳癌治療における本剤の用法・用量として、毎週1回投与（初回導入量：4 mg/kg，維持用量：2 mg/kg）に加えて、通院回数の軽減につながる3週1回投与（初回導入量：8 mg/kg，維持用量：6 mg/kg）が既に認められている。EU 諸国の使用実績等から、本剤の3週1回投与の臨床的有用性は既に確立されていると考えられる。</p> <p>一方、本邦では、転移性乳癌の用法・用量は毎週1回投与のみとなっている。実地医療において、本剤は長期間に亘って投与されることも報告されており、患者或いは医療機関から本剤の3週1回投与の早期導入に対する要望を受けている。本邦における海外と同様の3週1回投与の導入は、通院回数の減少に伴う患者並びに医療従事者の利便性の改善、及び患者のコンプライアンスの向上に繋がるものと考えられる。</p> <p>引用： 1) がんの統計編集委員会. がんの統計（2008年版）. 財団法人がん研究振興財団, URL: http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2008_jp.html 2) Slamon DJ et al. Science, May12; 244(4905): 707-712, 1989.</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 checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備考	

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

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
-----	----------------------	--

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

『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 個人		188
2)	要望された 医薬品	一般名	ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤
		販売名	ドキシル
		会社名	ヤンセンファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	乳癌
		用法・用量	<欧州> Caelyx is administered intravenously at a dose of 50 mg/m ² once every 4 weeks for as long as the disease does not progress and the patient continues to tolerate treatment.
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	記載なし	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 米国では、欧州での承認根拠となった、本剤単剤における2つの第Ⅲ相試験 (Ann Oncol 2004; 15: 440-9、J Clin Oncol 2004; 22: 3893-901) に加えて、ドセタキセル単独
----	--------------------------	--

		投与に対する本剤とドセタキセルの併用投与の有効性を検証する目的の第Ⅲ相試験（J Clin Oncol 2009; 27: 4522-9）を主な評価資料として承認申請したが、取下げている。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕 なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当（根拠） 乳癌は年間 11,000 人以上が死亡（2006 年）し、女性の癌としてはその第一位を占める癌腫であり、致命的疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性 いずれの有用性基準にも該当しないと考える。 （根拠） 本剤を単剤として使用した場合には、本剤の活性本体であるドキソルビシンと比べ心毒性が軽減できることが示されているが、心毒性を有しない他の治療法も多く存在することから医療上の有用性は高くないと思われる。一方、ドセタキセルとの併用においては、ドセタキセル単剤と比べて腫瘍増悪までの期間（Time to progression）の延長は見られたものの、生存期間の延長は認められておらず、副作用は併用時に高い傾向にあることから、リスク・ベネフィットを考慮した場合、有用性は高くないと考える。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕 なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) 日本では本剤の活性本体であるドキソルビシンを含め、他のアントラサイクリン系薬剤が乳癌に適応を有しており、医療上のニーズは高くないと考えられる。

		また、本剤は米国において乳癌の適応で申請されたが、アメリカ FDA 諮問委員会である Oncologic Drugs Advisory Committee において否定的な見解が示され (http://www.fda.gov/downloads/Advisory Committees /CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee /UCM179291.pdf)、その後 FDA より Complete Response Letter を受領していることから、日本においても承認取得が困難と考えられる。
11)	備 考	

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

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input 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] 企業見解によると、ドセタキセル単独投与に対する本剤とドセタキセルの併用投与の有効性を検証する第Ⅲ相試験が行われ、無増悪生存期間では本剤／ドセタキセル併用群の優越性は認められたが、生存期間の延長に関して、本剤のドセタキセルへの上乗せ効果は認められず (生存期間中央値：ドセタキセル単独群 20.6 カ月、本剤／ドセタキセル併用群 20.5 カ月)、安全性成績も含め、リスク・ベネフィットのバランスを総合的に勘案し、米国においては申請取り下げに至っている。加えて、本邦では、本剤が含有する有効成分であるドキシソルピシンが既に乳癌に対して承認されており、現時点で乳癌における有用性に関して本剤がドキシソルピシンよりも明らかに優れているとは判断できないため、本剤の臨床的有用性は乏しいと判断した。</p>
-----	---	---

13)	備 考	