

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
に関する専門作業班（WG）の評価

＜代謝・その他 WG＞

目 次

＜代謝性疾患用薬分野＞	小児分野
【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】	との関係
本邦における適応外薬	
メチラポン（要望番号；301）……………	1 ○
メトホルミン塩酸塩（要望番号；308）……………	7 ○
＜その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）＞	
【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】	
本邦における未承認薬	
テルリプレシン酢酸塩（要望番号；187）……………	13
本邦における適応外薬	
オンダンセトロン塩酸塩水和物（要望番号；86）……………	19

注) 「小児分野との関係」列の「○」について

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

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本小児内分泌学会 日本内分泌学会・日本小児内分泌学会		301
2)	要望された 医薬品	一 般 名	メチラポン
		販 売 名	メトピロンカプセル 250mg
		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	<p><日本小児内分泌学会> 成人及び小児患者における手術前、または外科手術にて根治不能、コントロール困難なクッシング症候群の cortisol 過剰産生の抑制</p> <p><日本内分泌学会・日本小児内分泌学会> 難治性クッシング症候群（クッシング病、クッシング症候群、異所性 ACTH 症候群、副腎癌）、高 cortisol 血症の是正</p> <p><英国> クッシング症候群患者のマネジメント</p> <p><仏国> ACTH 非依存性の副腎皮質機能亢進症（腫瘍性クッシング症候群）の治療</p>
		用 法 ・ 用 量	<p><日本小児内分泌学会> 通常成人、メチラポンとして 1 回 500～750mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。小児には、1 回 15mg/kg に相当する量を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与するが、1 回の最小量は、メチラポンとして 250mg が望ましい。 （注：国内既承認の効能・効果「下垂体 ACTH 分泌予備能の測定」に対する用法・用量）</p> <p><日本内分泌学会・日本小児内分泌学会> 成人：開始用量は 1 日 750～1000mg、3～4 回に分割（最大 1 日 4000mg、4 回に分割）</p>

			<p>小児：日本小児内分泌学会の記載と同様。</p> <p><英国・仏国> 1日 250～6000mg（患者の状態に合わせて設定される）</p>
		<p>要望の分類 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む）</p> <p>[特記事項] なし</p>
<p>4)</p>	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見</p>	<p><日本小児内分泌学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 乳幼児・小児におけるクッシング症候群は、放置すれば高度の成長障害を来すだけでなく、生命予後にも影響を及ぼす可能性がある。</p> <p>2. 医療上の有用性 外科的治療が困難、また、周術期の内科的管理が必要なクッシング症候群（クッシング病を含む）において、メチラポンは副腎のグルココルチコイド合成酵素を阻害することで、直接的にグルココルチコイド産生を抑制し、グルココルチコイド過剰による重篤な合併症を速やかに改善させることが可能である。内科的に副腎摘出術と同等の効果が期待できる。 若年小児、特に乳児クッシング症候群における高コルチゾール血症による発育不全等全身状態不良例では、安全な外科手術を遂行するために、術前に内科的に状態を改善させる必要があり、メトピロンは最も有効性の高い薬剤である。</p>	<p><日本内分泌学会・日本小児内分泌学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 クッシング症候群は病因を問わず高コルチゾール血症により多彩で重篤な併発症をきたす。中でも易感染性のため重症感染症や敗血症、また種々の代謝異常（高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満など）が集積するため心血管病（脳卒中、心筋梗塞など）、を合併する頻度が高く、放置されれば極めて予後不良の難治性疾患である。このような重篤な病態では直ちに感染症や代謝異常を是正する必要があり、メトピロンの持つ特異的で速効性と可逆性という薬効は本症での重篤性を回避できる唯一の薬剤といえる。 乳幼児・小児におけるクッシング症候群は、放置すれば高度の成</p>

		<p>長障害を来すだけでなく、生命予後にも影響を及ぼす可能性がある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>下垂体腫瘍によるクッシング病では微小腺腫のために同定は難しく、たとえ外科的治療が成功しても再発率が高い（10-20%）。異所性 ACTH 産生腫瘍（全身のため）では腫瘍の局在診断は極めて難しく、多くはたとえ発見されてもすでに転移しているために手術適応とならない。また副腎腫瘍（主に腺腫）でも心血管リスク因子が多く、易出血性、易感染性のために手術リスクが大きい。このような難治性疾患に対するメトピロンの治療薬としての保険適応は本症の合発症にかかる膨大な医療費を著明に軽減できるメリットを持つ。</p> <p>若年小児、特に乳児クッシング症候群における高コルチゾール血症による発育不全等全身状態不良例では、安全な外科手術を遂行するために、術前に内科的に状態を改善させる必要があり、メトピロンは最も有効性の高い薬剤である。本剤はクッシング症候群の薬物治療の適応として国際的にも広く承認されていることから本邦での早期の承認が望まれる。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

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

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

<p>8)</p>	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p>医療上その必要性：</p> <p>(1) 適応疾患の重篤性：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）であり（治療をしない場合、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症などの悪化のみならず、感染による敗血症で死に至る危険性がある）、かつ、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である。</p> <p>(2) 医療上の有用性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現時点で、要望の適応症には、ミトタン（オペプリム）が「副腎癌」及び「手術適応とならないクッシング症候群」に対して、またトリロスタン（デソパン）が「突発性アルドステロン症」及び「手術適応とならない原発性アルドステロン症及びクッシング症候群」に対して適応を有している。しかしながら、これらの薬剤はその作用機序から薬効発現に時間を要す（数週間～数ヵ月）こと、更にトリロスタンは薬効が弱いことが知られている。この点で、検査薬として確立された迅速（遅くとも 24 時間以内）に発現する血中コルチゾール低下作用を有するメチラポンは、クッシング症候群治療（特に急性期の高コルチゾール血症）において高い有用性を有する。また、ミトタンはその効果が不可逆で神経毒性が知られているが、メチラポンの効果は可逆であり安全性面での有用性も高い。 ・ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れているとのエビデンスはない。しかしながら、メチラポンの即効性及び可逆性が既存薬物療法に比べて優れていることは周知であり、更に下垂体 ACTH 分泌予備能検査薬として 1965 年に承認されて以来、長期にわたる臨床使用経験があることからその安全性が支持されている。 ・ 本剤は、欧米における標準療法の一つであり、英仏においては治療薬として承認されている。米国での承認は検査薬のみにとどまるが、クッシング症候群（成人）並びに下垂体依存性高コルチゾール血症（成人・小児）に対する治療薬として保険償還されている。
<p>9)</p>	<p>国内開発の状況 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p>

		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) クッシング症候群治療におけるメチラポンの有用性は確認されたが、国内のクッシング症候群患者数は約 1000 例（平成 20 年度難治性疾患克服研究事業調査）と希少疾患であり、かつ外科手術にて根治不能、コントロール困難なクッシング症候群患者はさらに少ないと考えられ、無作為化比較試験の実施は困難であると考えられた。一方、クッシング症候群における高コルチゾール血症に対する治療薬としてのメチラポンは、1)検査薬として確立された迅速（遅くとも 24 時間以内）に発現する血中コルチゾール低下作用、2)古くから国内外の教科書に治療薬として記載、3)国外での治療薬としての臨床試験成績、4)本邦での検査薬としての承認取得のための国内試験成績、5)本邦での承認（1965 年）以降の検査薬としての小児・成人での使用実績、6)本邦でのクッシング症候群に対する治療薬としての症例報告の蓄積があることから公知申請による開発が可能であると考えに至った。
11)	備 考	

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

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

		<input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本小児内分泌学会 日本内分泌学会・日本小児内分泌学会		308
2)	要望された 医薬品	一般名	メトホルミン塩酸塩
		販売名	①メルビン錠 250mg ②グリコラン錠 250mg (注：大日本住友製薬株式会社のメトグルコ錠 250mg が成人における 1 日最高投与量 2250mg までとして平成 22 年 1 月 20 日に承認された。)
		会社名	①大日本住友製薬株式会社 ②日本新薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	< 要望 > 2 型糖尿病の小児適応の追加 < 米国 > 10 歳以上（～16 歳）：単独療法 < 英国 > < 独国 > < 仏国 > 10 歳以上：単独療法及びインスリンとの併用療法
		用法・用量	< 要望 > 1 回 250mg、1 日 2 回 1 日最高投与量は 1500～2000mg < 米国 > 推奨 1 日最大用量は 2000mg < 英国 > 通常開始用量は 500mg 錠 1 錠又は 850mg 錠 1 錠、1 日 1 回食事中又は食後投与。推奨 1 日最大用量は 2000mg、2～3 回に分割投与。 < 独国 > 初回 500 mg または 850 mg フィルム錠 1 錠を 1 日 1

			<p>回、食中または食後に服用。最大推奨 1 日量メトホルミン量 2 g。</p> <p><仏国></p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常初回用量は、メトホルミン塩酸塩 500 mg または 850 mg 1 錠を 1 日 1 回、食中または食後に投与する。 - メトホルミン塩酸塩の 1 日最大用量は 2g とし、2～3 回分割投与する。
		<p>要望の分類 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む)</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
<p>4)</p>	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>小児・思春期 2 型糖尿病は臨床症状が乏しく、病識、治療に向かう動機付けが乏しい。結果として、臨床的にはもっと重篤な 1 型糖尿病より、長期予後は不良である。その意味では、経過は穏やかに進むが、疾患としては重篤と考えられる。</p> <p>疾患の性質として治癒することはないが、適切な食事・運動療法に合わせ、薬物療法を行うことにより、長期的に寛解の状態を維持することは可能である。遺伝的背景が濃厚であり、かつ肥満に伴ったいじめ、不登校など社会的背景を有する症例が多く、家族、学校、医療関係者の広範な支援が必要であることが多い。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>血糖を低下させる意味では、インスリンや SU 剤等も存在する。しかし、血糖は低下しても空腹のため食欲が更新し、肥満を助長することが多い。小児・思春期 2 型糖尿病児の 80% は肥満を有しており、体重増加は避けなければならない。メトホルミンはインスリン感受性を促進し、またインスリン分泌を刺激しないため、体重増加がみられない特色がある。又、低血糖が無く、軽い消化器症状以外重篤な副作用はなく、安全な医薬品である。</p> <p>ビグアナイド系の薬剤で問題になっていた、乳酸アシドーシス、乳酸値の上昇はメトホルミンではほとんど認められないことが、我々の臨床試験、他国の臨床試験でも認められている。</p> <p>以上の理由から、小児・思春期糖尿病患児に有用な薬剤と考えられる。</p>	
<p>5)</p>	<p>備 考</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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. (1) 国内での開発等の状況及び企業側の意見<大日本住友製薬株式会社>

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>小児2型糖尿病は、「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」であり(1) 適応疾病の重篤性のイに該当すると考える。</p> <p>また、メトホルミンを用いた治療法は「欧米において標準的療法に位置づけられている」ため、(2) 医療上の有用性のウに該当すると考える。</p> <p>以上より、メトグルコ錠の小児適応は、医療上その必要性が高いと判断する。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	メルビン錠は、1日最高投与量が750mgであるため、1日最高投与量が2250mgであるメトグルコ錠を用いた開発を実施する。

3. (2) 国内での開発等の状況及び企業側の意見<日本新薬株式会社>

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	(記載なし)
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) 現時点での成人における最大用量は 750mg/日であり、それ以上の用量での有効性・安全性については確認できていない。本要望の開発に着手する前には、成人の最大用量について見直す必要があると考えるが、弊社においては、現時点で成人の最大用量を見直す開発予定は無い。したがって、本要望について開発に着手することは困難であると考えた。
11)	備 考	

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

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] 小児における糖尿病に対し使用可能な治療薬は少なく、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であると考えられる。 (2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない
-----	---	---

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

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本門脈圧亢進症学会		187
2)	要望された 医薬品	一般名	テルリプレシン酢酸塩
		販売名	GLYPRESSIN
		会社名	フェリング・ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	I型肝腎症候群 <仏国> 腹水を有する重度肝硬変患者における特発性の急性腎不全を特徴とするI型肝腎症候群の治療
		用法・用量	1回1mg、1日3~4回急速静脈内投与。 3日間の投与で血清クレアチニン値の減少が認められない場合は、投与を中止する。 血清クレアチニン値が1.5mg/dL以下又は血清クレアチニン値が肝腎症候群と診断された時点から少なくとも30%減少するまで治療を続ける。標準治療期間は10日間。
		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 I型肝腎症候群は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当する。 肝腎症候群は、末期肝硬変又は劇症肝炎に併発する、急速な進行を特徴とする機能的腎不全であり、平均余命は約2週間と極めて致死的な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性 「ア 既存の療法が国内にない」、「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性が既存の治療と比べて明らかに優れている」及び「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」のいずれにも該当</p>	

		<p>する。</p> <p>「ア 既存の療法が国内にない」について</p> <p>本邦においては、I型肝腎症候群の保険適応を有する薬剤は存在しない。肝移植は唯一の根治療法であるが、急速に進行するI型肝腎症候群に対し肝移植を行うことは困難であり、本病態の改善をもたらす薬物療法が強く求められている。</p> <p>「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性が既存の治療と比べて明らかに優れている」について</p> <p>Terlipressin は、米国で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において、腎機能の改善効果が認められている。</p> <p>「ウ 欧米において標準的治療法に位置付けられている」について</p> <p>International ascites club は、治療の第一選択として、血管収縮薬及びアルブミンの併用を推奨し、Terlipressin は最も汎用される血管収縮薬であると述べている。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input 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：アに該当</p> <p>I型肝腎症候群は、末期肝硬変又は劇症肝炎に併発する、急速な進行を特徴とする機能的腎不全であり、平均余命は約2週間と極めて致命的な疾患であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性：ア、イ、ウに該当</p> <p>・本邦においては、I型肝腎症候群の保険適応を有する薬剤は存在しない。</p>
----	-------------------------------	---

		<p>・ 米国で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において、Terlipressin 群はプラセボ群に対し統計学的に有意な腎機能改善効果が認められている。</p> <p>・ International ascites club は、薬物治療の第一選択として血管収縮薬及びアルブミンの併用を推奨し、Terlipressin は最も汎用される血管収縮薬であると述べている。</p> <p>以上より、「ア 既存の療法が国内にない」、「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性が既存の療法と比べて明らかに優れている」及び「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」のいずれにも該当すると考える。</p>
<p>9)</p>	<p>国内開発の状況 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" 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 type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項]</p> <p>第Ⅱ相臨床試験を終了（「10）企業の開発の意思」項参照）。国内臨床試験にて、日本人患者における本薬のⅠ型肝腎症候群に対する有用性が示されたと判断したことから、本臨床試験成績に、海外の診療ガイドライン、教科書、総説及び論文等において示されたエビデンスを加えて承認申請することの妥当性について医薬品医療機器総合機構に相談（事前面談）したが、合意は得られなかった。</p>
<p>10)</p>	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input 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>希少かつ致死性疾患であるⅠ型肝腎症候群を対象とした比較試験の実施は、現実的に困難である。また、当社が実施した国内探索的臨床試験では、治験実施医療機関の各治験責任医師より全体で100施設を超える関連施設への患者紹介依頼を行うなどの対応を行ったにもかかわらず、2年間で登録された被験者がわずかに8例であり、症例の集積が困難を極めたことから、比較試験の実施可能性は極めて低いと言わざるを得ない。</p> <p>一方、国内探索的臨床試験では、限られた症例数の試験結果ではあるものの、日本人における有用性を示唆する良好な成績を得ている。また、海外ではⅠ型肝腎症候群に対する本剤の有用性を示した多くの臨床成績が報告され、国際的にも本剤の有用性は支持されていることから、本剤の有用性は医学薬学上公知であると考えられる。更に、国内における使用経験として、18例の患者に投与され、本薬による腎機能改善効果及び生存期間の延長が示唆された臨床研究成績</p>

		<p>が論文報告されている。</p> <p>以上を踏まえると、国内臨床試験成績と国内外公表論文による使用実績等を取り纏めた内容は、公知申請を準用した承認申請に十分な情報であると考ええる。</p>
11)	備 考	

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

12)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input 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>国内において、I 型肝腎症候群の保険適応を有する薬剤は存在しないものの、肝移植及び手術療法等の療法が存在する。一方、本剤は仏国において承認されているものの、臨床試験成績等により本剤の有効性等が十分に検証されているとは言い難い。また、過去に米国においてテルリプレシン含有製剤を開発していた Orphan Therapeutics 社が I 型肝腎症候群を対象に実施した第 III 相試験成績を以て FDA に承認申請を行ったが、追加臨床試験が必要とされたことから、現時点では海外におけるエビデンスは確立しているとはいえないと考えられる。なお、現在米国では Ikaria 社が開発中であり、有効性及び安全性を検証する臨床試験が実施される予定であることが公表されている。したがって、現時点において本剤の医療上の必要性は高いとまではいえないと考えられる。</p>
-----	---	---

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
	日本放射線腫瘍学会 日本医学放射線学会		86
2)	要望された 医薬品	一般名	オンダンセトロン塩酸塩水和物
		販売名	ゾフラン錠、ゾフラン注、ゾフランシロップ、ゾフランザイデイス
		会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）
		用法・用量	成人：オンダンセトロンとして1回4mg、1日1回 小児：オンダンセトロンとして1回2.5mg/m ² 、1日1回 なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量の注射液を投与できる。 <米国> 経口投与の推奨用量は1回8mg、1日3回 <英国> 経口投与の推奨用量は1回8mg、1日2回 <独国> オンダンセトロン8mgを12時間おきに経口投与 <仏国> 通常の初回用量は8mg
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） [特記事項] なし

4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）およびイ 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： 悪性腫瘍が放射線治療の対象である。放射線治療時、特に上腹部照射の場合時に重篤な悪心・嘔吐を伴い治療遂行が困難になることがある。適切な放射線治療が続行できずに治療を休止し治療期間が延長した場合や治療を中止した場合は根治性に影響し生存率などの治療成績が低下する。</p> <p>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患： 治療遂行が可能であったとしても悪心・嘔吐が数週に亘る治療期間中継続することは患者の QOL が低下する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>ア 既存の療法が国内にない： 欧米での第 3 相試験で証明された ondansetron および granisetron よりも有用性が劣っている薬剤を使用せざるを得ない。</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： 1. で示したように他の薬剤、placebo を対象とした複数の無作為化比較試験により ondansetron および granisetron の有効性、安全性が証明されている。（evidence level II）</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている： 複数の制吐剤使用ガイドラインにおいて投与を推奨されている薬剤であり標準的療法である。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 各国の承認用量は以下の通りであり、エビデンスはいずれも 8～32mg/日による臨床試験に基づくものであるが、本邦におけるゾフラン錠・注の承認用量は 4mg/日である。 米国：8～24mg/日 英国：8～32mg/日 独国：8～32mg/日
----	--------------------------	---

		仏国：8mg/日
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	放射線治療の対象である悪性腫瘍が、判断基準（1）ア（生命に重大な影響がある疾患）に該当する。5-HT ₃ 受容体拮抗型制吐剤は、判断基準（2）ウ（欧米において標準療法に位置づけられている）に該当する。 類薬が放射線治療に関連する適応を取得しているため、判断基準（2）ア（既存の療法が国内にない）に該当しない。： 5-HT ₃ 受容体拮抗型制吐剤には、本邦においても“造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射(TBI)に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）”に対する適応を取得している薬剤があり、放射線治療に関連する適応に対する有効性・安全性はほぼ確立していることが察せられる。
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕 なし
10)	企業の開発 の意思 (該当するも のにチェック する)	<input 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) 本剤（オンダンセトロン）については、既承認用量が本邦（4mg/日）と海外（8～32mg/日）とで大きく異なることから、海外臨床試験成績の利用は困難であり、日本人における用量設定試験が必要と考える。しかしながら、放射線全身照射または半身照射例は少なく、日本人における臨床試験を短期間に実施することは困難であると考えられる。
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

<p>12)</p>	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>[特記事項] 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本剤と同じ 5-HT₃ 受容体拮抗剤であるグラニセトロン塩酸塩に対しても放射線照射に伴う悪心・嘔吐の効能追加の要望が挙げられている（要望番号 107）。グラニセトロン塩酸塩については、既に注射剤が「造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射（TBI）に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」の効能を有しており、平成 22 年 8 月 3 日に開催された第 4 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、放射線部分照射も含む「放射線照射に伴う消化器症状」に対して開発要請される見込みである。したがって、グラニセトロン塩酸塩と同様に使用される本剤については、医療上の必要性が高いとまではいえないと考えられる。</p>
<p>13)</p>	<p>備 考</p>	