

「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】

本邦における適応外薬

パクリタキセル（要望番号；35）	1
オキサリプラチン（要望番号；78）	7
オクトレオチド（要望番号；82）	13
カルボプラチン（要望番号；100）	27
シスプラチン（要望番号；143）	33
トラスツズマブ（要望番号；196）	39
パクリタキセル（要望番号；218）	45
パクリタキセル（要望番号；219）	51
パクリタキセル（要望番号；220）	59
パクリタキセル（要望番号；222）	65
ベバシズマブ（要望番号；277）	69
ラパチニブ（要望番号；328）	73

【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

エトポシド（要望番号；63）	87
カルボプラチン（要望番号；101）	93
カルボプラチン（要望番号；102）	97
カルボプラチン（要望番号；103）	101
シスプラチン（要望番号；145）	105
テモゾロミド（要望番号；184）	109
パクリタキセル（要望番号；223）	113
ビンクリスチン（要望番号；254）	117
ベバシズマブ（要望番号；279）	121

『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
	有限責任法人日本乳癌学会 個人		35
2)	要望された 医薬品	一 般 名	パクリタキセル
		販 売 名	アブラキサン点滴静注用
		会 社 名	大鵬薬品工業株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	乳癌
		用法・用量	<p>1) 通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回 260 mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し，少なくとも20日休薬する．これを1コースとして，投与を繰り返す． なお，投与量は，患者の状態により適宜減量する．</p> <p>2) 通常，成人にはパクリタキセルとして，1コースを28日とし，1, 8, 15日目に1回，150 mg/m²を30分かけて静注し，7日休薬する．これを1コースとして，投与を繰り返す． なお，投与量は，患者の状態により適宜減量する． <u>（下線部が要望内容であり、用法・用量の追加に関するものである。）</u></p>
		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><有限責任法人日本乳癌学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であること． 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であること．</p> </div> <p>乳癌の重篤性については，Stage 分類によって異なる．Stage I～III の乳癌では治療を目的とした手術，放射線，術後補助化学療法</p>	

	<p>等が進歩した結果、比較的生存期間が長く、致死的な疾患ではなくなりつつある。</p> <p>しかし、再発及び Stage IV の転移性乳癌患者については、現状、完治できる治療法がなく緩和医療を目的とした薬物療法が主体となり最終的には終末を迎えることから、さらに QOL の高い有用性のある化学療法の薬剤の開発が望まれている疾患と考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>イ 有効性，安全性，肉体的・精神的な患者負担の観点から，医療上の有用性が既存の治療法，予防法若しくは診断法より優れていること。</p> </div> <p>転移性乳癌に用いられる治療の種類は内分泌療法，化学療法及び分子標的薬物療法に分けることができる。一般に，内臓への転移がなく，ホルモン感受性である患者の初期治療には内分泌療法を用いる。こうした患者には内分泌療法薬としてタモキシフェンが最も広く用いられているが，閉経後女性ではアロマターゼ阻害薬が第一選択薬に位置づけられるようになっている。</p> <p>現在，HER-2/neu 陽性転移性乳癌患者の治療には，モノクローナル抗体であるトラスツズマブが標準的に用いられる。腫瘍がホルモン感受性でないか内臓への転移がある患者に対しては，化学療法が初期治療になる。</p> <p>その代表的な薬剤としてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のドキソルビシンは，1970 年代に導入されて以来，乳癌の治療に最も効果が高い抗悪性腫瘍剤のひとつであると考えられてきた。事実，転移性乳癌患者を治療するにあたって，アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンが標準療法と考えられ，乳癌の標準療法になっている。</p> <p>また，タキサン系抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル，ドセタキセル）はアントラサイクリン系悪性腫瘍剤を含む療法が術後補助化学療法として使用されるにしたがって，アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤耐性乳癌患者の標準的治療法として定着してきた。さらに，最近では，タキサン系薬抗悪性腫瘍剤はアントラサイクリン治療歴がない転移性乳癌患者にも使用されている。</p> <p>タキサン系抗悪性腫瘍剤はこれまでに多くのエビデンスが得られ，本邦ではタキソールが乳癌の治療薬として広く汎用されるようになったが，タキソールの主成分であるパクリタキセルは水に対する溶解性が極めて低いため，同剤の溶解度を高めるため Cremophor EL/エタノールが用いられている。こうした溶剤には，以下にあげられるような重大な制約ないし欠点が指摘されている。</p>
--	---

		<p>1) アナフィラキシー反応</p> <p>Cremophor EL に起因する生体影響で最も広く報告されているのはアレルギー症状で、この反応の特徴として呼吸困難、潮紅、発疹、胸痛、頻脈、低血圧、血管浮腫及び蕁麻疹の発現が認められた。Cremophor EL によって誘発される補体活性化は明らかに濃度依存性で、補体活性化には約 2μL/mL 以上の濃度が必要であり、この濃度は、癌患者に標準用量のタキソールを投与した場合に容易に到達する血漿中濃度である。タキソールを投与する際には前投薬をする必要があり、前投与をしたにも拘らずタキソールを投与した全患者の約 40%には軽微ではあるが依然アレルギー症状（例えば、潮紅及び発疹）が発現し、1.5～3%には生命を脅かす可能性がある重篤な反応が認められている。</p> <p>本邦でも 2004 年 4 月 1 日～2006 年 3 月 31 日までの 2 年間に報告されたアレルギー症状（アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、過敏症、アナフィラキシー様ショックを含む）は 56 件であり、前投薬を行っているがアレルギー症状が発現しているという事実がある（厚生労働省 HP、国内副作用報告の状況（医療用医薬品））。</p> <p>2) 投与の際、患者を長時間拘束する投与時間及び前投薬</p> <p>現在、医療現場では Diagnosis Procedure Combination（DPC）の導入により、入院化学療法から外来化学療法に移行しており、投与時間が 1 日あたりの治療可能な患者数に影響を及ぼすことが示唆されている。タキソールを投与する際、アレルギー症状を予防するため、投与前に前投薬を 30 分前に行い、タキソール投与に 3 時間かかり、投与が終了するまでに 3 時間 30 分以上患者を長時間拘束することは患者にとっても医療機関にとってもデメリットである。この点を改善することができれば、さらに外来化学療法への移行が可能であると考えられる。</p> <p>また、前投薬としてリン酸デキサメタゾンナトリウム注射液を静注するが、デキサメタゾンの添付文書には原則禁忌の患者には慎重投与が必要であり、特にコントロール不良の糖尿病の患者は近年増加傾向にあり、このような患者にはタキソールの投与が制限されている。</p> <p>3) 無水エタノールによるアルコール過敏患者への投与制限及び投与後の運転等への支障</p> <p>タキソールには溶媒として無水エタノールを含有している</p>
--	--	---

		<p>ため、アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあり、アルコール過敏症（不耐症）の患者に対しては投与が制限されている。少数例ではあるがこのような患者にはタキソール以外のタキサン系抗悪性腫瘍剤が必要であると考えられている。</p> <p>タキソールの添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」に以下の様な注意喚起がされている。</p> <p>「本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与される塩酸ジフェンヒドラミン錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるため、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。」</p> <p>本剤はヒト血清アルブミンによるナノ粒子としたことにより、難溶性であるパクリタキセルを生理食塩水に懸濁することができ、タキソールに溶媒として用いられている Cremophor EL 及び無水エタノールが不要になったこと、特にこれまでタキソールを投与する際、患者を長時間拘束すること、前投薬を行うために投与が制限されていた患者に対しても投与が可能になったこと、投与後の自動車等の運転等に対して影響を与えないこと等、タキソールの問題点を改善できたことにより利便性の高いパクリタキセル製剤として位置付けすることが可能だと考える。</p> <p><個人> 記載なし</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 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)	<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] なし

	する)	
--	-----	--

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>本剤の医療上の必要性に係る基準への該当性は、以下の根拠から、(1) 適応疾患の重篤性が「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当し、(2) 医療上の有用性が「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられているもの」に該当すると考えられる。</p> <p>(1) 適応疾患の重篤性 ア</p> <p>「乳癌はいったん遠隔転移すると治癒を望むことは困難であり、再発後の 10 年生存率は 5~10%、根治したと考えられる患者は全体のわずか 2~5%程度である。」と乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法(日本乳癌学会/編, 2007 年版), 24 頁に記載されている様に、「致命的な疾患」に相当する。</p> <p>(2) 医療上の有用性 ウ</p> <p>NCCN Clinical Practice Guidelines on Oncology Breast Cancer V.1.2010 において、転移再発乳癌の化学療法レジメンの一つとして、本剤の 100mg/m², 及び 150mg/m² の毎週投与が推奨されている。</p> <p>この記載の根拠となった CA024 試験では、海外における転移再発乳癌の標準的治療の一つであるドセタキセル 100mg/m² の 3 週ごと投与と比較して、本剤の 150mg/m² 毎週投与が無増悪生存期間 (PFS) で優れている可能性が示唆されている¹⁾。</p> <p>引用文献 1) J Clin Oncol. 2009;27:3611-3619. Epub 2009 May 26.</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] ドセタキセル対照国内第Ⅱ相比較試験を実施中
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)	<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
	日本胃癌学会		78
2)	要望された 医薬品	一般名	オキサリプラチン
		販売名	エルプラット注射用、同点滴静注用
		会社名	株式会社ヤクルト本社
3)	要望内容	効能・効果	<p>米国</p> <p>Medicare : NCCN compendia</p> <p>Gastric cancer</p> <p>Palliative therapy in combination with fluorouracil or capecitabine or as a component of modified ECF (epirubicin, oxaliplatin, and fluorouracil or capecitabine) or modified DCF (docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil or capecitabine) regimens for</p> <ul style="list-style-type: none"> • unresectable locoregional disease • residual, locoregional, or distant metastatic disease following primary treatment • metastatic disease in patients with Karnofsky performance score greater than or equal to 60% or ECOG performance score less than or equal to 2 locoregional disease in medically unfit patients <p>英国、仏国、独国 (Xeloda SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen. • Xeloda has also been used in combination with oxaliplatin for the treatment of advanced gastric cancer.
		用法・用量	<p>米国</p> <p>Medicare : NCCN compendia</p>

		<p>modified ECF: EOF: epirubicin 50mg/m², day1/ oxaliplatin 130mg/m², day1/ fuluorouracil 200mg/m²/day, day1-21 EOX: epirubicin 50mg/m², day1/ oxaliplatin 130mg/m², day1/ capecitabine 200mg/m²/day, day1-21 modified DCF: 詳細不明</p> <p>英国、仏国、独国 (Xeloda SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS) - EOF: epirubicin (50mg/m² as a bolus on day 1 every 3 weeks), oxaliplatin (130mg/m² given as a 2 hour infusion on day 1 every three weeks), and 5-FU (200mg/m² daily given by continuous infusion via a central line) . - EOX: epirubicin (50mg/m² as a bolus on day 1 every 3 weeks), oxaliplatin (130mg/m² given as a 2 hour infusion on day 1 every three weeks), and Xeloda (625mg/m² twice daily continuously) .</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) [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>1. 適応疾病の重篤性 切除不能進行・再発胃癌は化学療法が治療の第一選択であるが、予後は不良であり、全生存期間の中央値は 11～13 ヶ月である。よって生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であると言える。</p> <p>2. 医療上の有用性 1) 有効性 REAL-2 試験 (N Engl J Med 2008; 358: 36-46) および AIO 試験 (J Clin Oncol 2008; 26: 1435-42) の結果より、CDDP とオキサリプラチンの同等性は証明されている。REAL-2 試験においては、ECF 療法に対して EOX 療法が生存期間中央値で優位差をもって優れていることが示された。</p>	

		<p>2) 安全性</p> <p>REAL-2 試験及び AIO 試験より、オキサリプラチンを含む併用療法は、CDDP に比べオキサリプラチンに特徴的である末梢神経毒性の発現頻度を上昇させたものの、血栓塞栓症、腎機能障害及び脱毛の発現頻度を低下させる可能性が示唆された。</p> <p>AIO 試験では、特に高齢者に対しては、シスプラチンを含む併用療法と比較し忍容性が優れていることが示された。</p> <p>3) 利便性および QOL</p> <p>オキサリプラチンは CDDP とは異なり腎毒性が軽度であることから、CDDP では必要な腎毒性予防を目的とした入院を伴う大量補液がオキサリプラチンを使用することにより、不要となる。そのため、外来投与が可能となる。よって、オキサリプラチンは医療現場において利便性が高く、患者及び投与に係わる医療従事者の拘束時間が短縮されることから、患者及び医療従事者の負担軽減に寄与する。また、CDDP に比べオキサリプラチンは全般的に毒性が軽度であるため、患者の QOL が向上する。</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 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 checked="" 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>切除不能進行・再発胃癌に対するオキサリプラチンの医療上の必要性は、以下のように考える。</p> <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）</p> <p>切除不能進行・再発胃癌の治療の第一選択は化学療法である</p>
----	-------------------------------	--

		<p>が、予後は不良であり、生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）である。</p> <p>(2) 医療上の有用性 ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている</p> <ul style="list-style-type: none"> ・米国では、海外第Ⅲ相試験の結果より、NCCN 胃癌治療ガイドラインにオキサリプラチンを含む治療が category 1 として胃癌に対する治療の選択肢として記載されている。また、NCCN Drugs&Biologics Compendium™ にも同様に記載されている。 ・英、独、仏では、カペシタビンはオキサリプラチンを含むプラチナベースの併用療法で承認されている。
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 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] S-1+シスプラチンに対する S-1+本剤の非劣性を検証する目的の国内第Ⅲ相試験を実施中 (2010年1月～)
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)	<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 <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 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
		厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「わが国における多発性内分泌腫瘍症の診療実態把握とエビデンスに基づく診療指針の作成」研究班	
2)	要望された医薬品	一般名	オクトレオチド酢酸塩
		販売名	サンドスタチン LAR 筋注用
		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>①カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍</p> <p>②グルカゴノーマ（グルカゴン産生腫瘍）</p> <p>③インスリノーマ（インスリン産生腫瘍）</p>
		用法・用量	<p>◆日本での承認内容：</p> <p>1. 消化管ホルモン産生腫瘍</p> <p>通常、成人にはオクトレオチドとして 20mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により 10mg、20mg 又は 30mg を 4 週毎に投与する。ただし、初回投与後 2 週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。</p> <p>◆米国の承認内容（添付文書）：</p> <p>Patients not currently receiving octreotide acetate should begin therapy with Sandostatin Injection given subcutaneously. The suggested daily dosage for carcinoid tumors during the first 2weeks of therapy ranges from 100-600mcg/day in 2-4 divided doses (mean daily dosage is 300mcg). Some patients may require doses up to 1500mcg/day. The suggested daily dosage for VIPomas is 200-300mcg in 2-4 divided doses (range 150-750mcg); dosage may be adjusted on an individual basis to control symptoms but usually doses above 450 mcg/day are not required. Sandostatin Injection should be continued for at least 2weeks. Thereafter, patients who are considered“responders” to</p>

		<p>octreotide acetate and who tolerate the drug may be switched to Sandostatin LAR Depot in the dosage regimen as described below (Patients Currently Receiving Sandostatin Injection).</p> <p>Patients currently receiving Sandostatin Injection can be switched to Sandostatin LAR Depot in a dosage of 20mg given IM intragluteally at 4week intervals for 2months. Because of the need for serum octreotide to reach therapeutically effective levels following initial injection of Sandostatin LAR Depot, carcinoid tumor and VIPoma patients should continue to receive Sandostatin Injection subcutaneously for at least 2 weeks in the same dosage they were taking before the switch. Failure to continue subcutaneous injections for this period may result in exacerbation of symptoms. (Some patients may require 3 or 4weeks of such therapy.)</p> <p>After 2months, dosage may be adjusted as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • If symptoms are adequately controlled, consider a dose reduction to 10mg for a trial period. If symptoms recur, dosage should then be increased to 20mg every 4 weeks. Many patients can, however, be satisfactorily maintained at a 10mg dosage every 4weeks. • If symptoms are not adequately controlled, increase Sandostatin LAR Depot to 30mg every 4weeks if symptoms are not adequately controlled. Patients who achieve good control on a 20mg dose may have their dose lowered to 10mg for a trial period. If symptoms recur, dosage should then be increased to 20mg every 4 weeks. • Dosages higher than 30 mg are not recommended. <p>◆英国の承認内容（添付文書）：</p> <p>After adequate control has been established with Sandostatin s.c., treatment should be started with 20mg Sandostatin LAR intramuscularly at 4week intervals. Treatment with Sandostatin s.c. should be continued at the previously effective dosage for 2weeks after the first injection of Sandostatin LAR. Response should be assessed after 3months of treatment.</p>
--	--	---

		<p>For patients in whom symptoms are only partially controlled after 3months of treatment, the dose may be increased to 30mg Sandostatin LAR every 4weeks.</p> <p>For patients in whom symptoms and biological markers are well controlled after 3months of treatment, the dose may be reduced to 10mg Sandostatin LAR every 4weeks.</p> <p>For days when symptoms associated with gastroenteropancreatic tumours may increase during treatment with Sandostatin LAR, additional administration of s.c. Sandostatin is recommended at the dose used prior to the Sandostatin LAR treatment.</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]</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カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍></p> <p>本剤は以下のとおり (1) のア及び (2) のア、イ、ウに該当する</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><u>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</u></p> <p>根拠：</p> <p>➤ 現時点でカルチノイド腫瘍に対する最も確実な治療法は外科的腫瘍摘出である。限局性カルチノイド腫瘍の場合でも 5 年生存率は 78%にすぎないが、遠隔転移をきたして切除不能となった例においては、5 年生存率は 40%未満と非常に不良となる (Raut et al., Curr Probl Surg 43: 383, 2006)。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><u>ア 既存の療法が国内にない</u></p> <p>根拠：</p> <p>➤ 現時点で、殺細胞性の抗がん剤ではストレプトゾシンなど一部の薬剤に限り有効性が認められているものの、一般に高分化型の腫瘍が多い NET においては、殺細胞性の抗がん剤は効果を発揮しづらく、大部分の NET に対し有効な抗腫瘍治療が存在しなかった。</p> <p><u>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</u></p>	

	<p>根拠：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 本剤は他に治療選択肢がない機能性（症候性）もしくは非機能性腫瘍（無症候性腫瘍）の原発腫瘍を有する局所性切除不能または転移性の高分化型神経内分泌腫を対象とし、プラセボを比較対照として行った無作為化二重盲検比較試験（PROMID 試験）において、プラセボに比し腫瘍の無増悪期間（TTP）を統計学的有意に延長し、その効果は機能性 NET でプラセボ投与群（n=16）が 5.45 ヶ月に対し、「サンドスタチン LAR」投与群（n=17）で 10.35 ヶ月（P=0.0007）、非機能性 NET ではプラセボ投与群（n=27）の 7.21 ヶ月に対し、「サンドスタチン LAR」投与群（n=25）は 27.14 ヶ月であった（P=0.0008）ことから医療用上の有意差が認められると考える。 <p><u>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</u></p> <p>根拠：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 今年の ASCO において発表された PROMID 試験によりプラセボを対照とした抗腫瘍効果（TTP 延長効果）が認められてからは、米国の NCCN ガイドラインに非症候性で切除不能の場合、3-6 ヶ月毎の観察またはオクトレオチドまたは臨床試験【Category2A】と即改訂された。 <p><②グルカゴノーマ><③インスリノーマ></p> <p>本剤は以下のとおり（1）のア、イ及び（2）のア、ウに該当する</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><u>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</u></p> <p>根拠：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ グルカゴノーマは多くの場合腫瘍自体の増殖は緩徐であるが、その一方で大多数の例では診断時にすでに遠隔転移をきたしている。遠隔転移を伴う悪性例の 5 年生存率は 33.4%に過ぎない。インスリノーマの大多数は良性であるが、5～10%は悪性化し、悪性例の 5 年生存率は 55.6%である（Lepage et al., Int J Cancer 2009 Jun 30 [Epub ahead of print]）。 <p><u>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</u></p> <p>根拠：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ グルカゴノーマでは過剰に産生されるグルカゴンにより、重度の下痢、腹痛、体重減少、糖尿病、血栓塞栓症、壊死性遊走性紅斑とよばれる特徴的は皮疹など多彩な臨床症状を呈する。インスリノーマでは過剰なインスリンにより低血糖を
--	---

		<p>きたし、これによる自律神経症状や意識障害を反復するとともに、慢性化すると記憶障害や精神症状を呈する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><u>ア 既存の療法が国内にない</u></p> <p>根拠：</p> <p>➤ NET は、疾患としての進行は緩徐であることが多いものの、切除不能で進行性の場合には、治療の選択肢が限られている。これらの腫瘍は 5mm ほどの大きさでも、腫瘍が分泌する高濃度のホルモンが標的臓器に作用して、生命を脅かしかねない症状を発現させる。インスリノーマは 90% が良性で単発性だが、その他の腫瘍はいわゆる消化管カルチノイドを含めて転移性が多く、悪性と考えて対処すべき腫瘍であり、肝転移を来すと予後不良となる。肝転移かつ切除不能（約 8 割が該当）の場合は、肝転移の部分切除、薬物療法、放射線療法といった選択肢があるが、いずれの選択肢が最も有効かということについて検討した無作為試験はない（The Cochrane Collaboration, currently published in The Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3）。</p> <p><u>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</u></p> <p>根拠：</p> <p>➤ 本剤は英・独・仏国においてグルカゴノーマに対する適応症を有し、NCCN のガイドラインや ENETS ガイドラインにおいてもインスリノーマ及びグルカゴノーマにおけるホルモン値の安定を目的とした投与が推奨されている。</p> <p>まとめ：</p> <p>薬物療法については、上記のエビデンスの項でも記載したとおり、欧米ではオクトレオチドなどのソマトスタチンアナログが症候性の NET に対しては標準的治療法として用いられ、ガイドラインや多くの peer-review journal に記載されている。一方、非症候性 NET に対しては、オクトレオチドの抗腫瘍効果が示唆されていたものの、最近までは明確にそれを示すことのできるエビデンスが存在しなかったが、最近発表された PROMID 試験により高分化型の NET に対しオクトレオチドが抗腫瘍効果を示したことは非常に大きな意義があり、わが国においても適応拡大が望まれる。</p>
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

<p>6) 海外での承認状況 (該当国にチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項]</p> <p><①カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍></p> <ul style="list-style-type: none"> ・各国で未承認。 ・独・仏はそれぞれ 2010 年 6 月 14 日, 2010 年 6 月 11 日に Rinke らの臨床試験成績 (J Clin Oncol 27 (1) : 4656, 2009 : PROMID 試験) を基に承認申請を行っており, 英では 2010 年 4Q に申請予定である。 ・米国では 2010 年 9 月に申請前相談を予定している。 <p><②グルカゴノーマ (グルカゴン産生腫瘍) ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・英, 独, 仏で承認あり。 ・米では審査の過程で有効性を結論づけるには症例数が少ないと判断され, 承認されなかった。 <p><③インスリノーマ (インスリン産生腫瘍) ></p> <p>各国で未承認。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・米では有効性を結論づけるには症例数が少ないと判断され, 承認されなかった。 ・英, 仏では有効性及び安全性の観点から審査の過程で却下され, 承認されなかった。 ・独では主に, 1) 治験における対象患者の症例数が少ないため十分な有効性が確認できなかったこと, 2) インスリノーマを有する患者では低血糖を悪化させる恐れがあること, を理由として承認されなかった。 <p>なお, サンドスタチン SC (皮下注射) 製剤について, 米 (1987 年 2 月 6 日申請), 英 (1987 年 3 月 6 日申請), 独 (1992 年 8 月 24 日申請), 仏 (1988 年 6 月 22 日申請) で, グルカゴノーマ及びインスリノーマを含む消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善を効能・効果として承認申請を行った。申請資料として, 欧州を中心に 12 カ国 38 施設で, 種々の消化管ホルモン産生腫瘍患者 86 例 (VIP 産生腫瘍 13 例, カルチノイド症候群 38 例, ガストリン産生腫瘍 15 例, グルカゴン産生腫瘍 7 例, インスリン産生腫瘍 12 例, ソマトスタチン産生腫瘍 1 例) から収集されたデータに基づく報</p>
-------------------------------------	---

		<p>告書が提出された。</p> <p>サンドスタチン LAR 製剤については、米（1998年5月29日申請，1998年11月25日承認），英（1998年4月30日申請，1998年7月26日承認），独（1998年1月14日申請，1999年12月8日承認），仏（1998年1月27日申請，1998年6月25日承認）で、先に承認されていたサンドスタチン SC 製剤と同様の効能にて承認申請し、承認されている。</p>
7)	<p>海外での公的保険 適応状況</p> <p>（適応外薬についてのみ、該当国にチェックする）</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項]</p> <p><①カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍>について、保険適応あり。</p>

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	<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><①カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>現時点でカルチノイド腫瘍に対する最も確実な治療法は外科的腫瘍摘出である。限局性カルチノイド腫瘍の場合でも5年生存率は78%にすぎないが、遠隔転移をきたして切除不能となった例においては、5年生存率は40%未満と非常に不良となる（Raut et al., Curr Probl Surg 43: 383, 2006）。従って、本疾患は「ア. 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>現時点で、殺細胞性の抗がん剤ではストレプトゾシン（本邦未承認）など一部の薬剤に限り有効性が認められているものの、一般に高分化型の腫瘍が多いNETにおいては、殺細胞性の抗がん剤は効果を発揮しづらく、大部分のNETに対し有効な抗腫瘍治療が存在しなかった。</p> <p>NCCNのガイドラインにおいて、得られているエビデンスレベルは低いものの転移性カルチノイドに対して本剤の使用が推奨されている（NCCN category 2A*）。</p> <p>従って、「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると考えられる。</p> <p>以上より、「医療上その必要性が高い」に該当すると考えられる。</p>
----	--------------------------------------	---

	<p>*NCCN category 2A : The recommendation is based on lower-level evidence and there is uniform NCCN</p> <p><②グルカゴノーマ（グルカゴン産生腫瘍）></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>グルカゴノーマは多くの場合腫瘍自体の増殖は緩徐であるが、その一方で大多数の例では診断時にすでに遠隔転移をきたしている。遠隔転移を伴う悪性例の5年生存率は33.4%に過ぎない。(Lepage et al., Int J Cancer 2009 Jun 30 [Epub ahead of print])。従って、本疾患は「ア. 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>本剤は英・独・仏国においてグルカゴノーマに対する適応症を有し、NCCNのガイドラインやENETSガイドラインにおいてもグルカゴノーマにおけるホルモン値の安定を目的とした投与が推奨されている。一方、抗腫瘍効果目的の治療についても推奨度は低いものの推奨されている。</p> <p>従って、「ア. 既存の療法が国内にない」及び「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると考えられる。</p> <p>以上より、「医療上その必要性が高い」に該当すると考えられる。</p> <p><③インスリノーマ（インスリン産生腫瘍）></p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>インスリノーマの大多数は良性であるが、5～10%は悪性化し、悪性例の5年生存率は55.6%である(Lepage et al., Int J Cancer 2009 Jun 30 [Epub ahead of print])。また、良性のインスリノーマであっても過剰なインスリンにより低血糖をきたし、これによる自律神経症状や意識障害を反復するとともに、慢性化すると記憶障害や精神症状を呈する。</p> <p>従って、本疾患は「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」に該当すると考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>本邦では「高インスリン性低血糖」を適応としてジアゾキシドが2008年に承認されており、欧米と同様の対症療法が可能となっている。</p>
--	--

		<p>一方、本剤のインスリノーマに対するエビデンスレベルは低く、NCCN のガイドラインにおいて使用が推奨されているものの、そのエビデンスレベルは低いとされている (NCCN category 2B*)。また、欧米のいずれの国においても、本効能・効果に関する承認は取得していない。</p> <p>従って、本疾患に対する本剤の位置づけは必ずしも標準療法であるとは認められないと考えられる。</p> <p>以上より、「医療上その必要性が高い」には該当しないと考える。</p> <p>*NCCN category 2B : The recommendation is based on lower-level evidence and there is non-uniform NCCN consensus (but no major disagreement)</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<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> <p>なし</p>
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<p><①カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍></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>米・英・独・仏においては、Rinke らの臨床試験成績 (JCO. 27(1): 4656, 2009) を基に、既に承認申請、あるいは承認申請が予定されている。また、海外のコンセンサスガイドライン (NCCN ガイドライン) にて本剤が標準治療薬として位置づけられている。さらに米国では保険償還の対象となっており、医療現場では既に使用されていることから公知申請に値するものと考えられる。</p> <p>海外では、消化管カルチノイドのうち、Midgut (中腸) 由来の疾患を対象として、2001 年 3 月から 2008 年 6 月までの約 7 年におよぶ臨床試験が実施されたが、本邦では対象が同じ被験者は非常に少なく、臨床試験の実施に非常に長い期間を要することが予想されることから、当該適応症の追加を目的とした臨床試験の実施は困難であると考えられる。</p> <p>以上のことから、公知申請による開発を希望する。</p>

		<p><②グルカゴノーマ（グルカゴン産生腫瘍）></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>前項でも述べたとおり、本邦では患者数が極めて少ないことから、本疾患の適応追加を目的として、本邦での臨床試験の実施は困難であると考えられる。しかしながら、海外のコンセンサスレポートやガイドラインでは、他の機能性膵内分泌腫瘍の治療薬であるオクトレオチドの有効性が期待できるとされている（Annals of Oncology 2004, 15(6):966-973, Neuroendocrinology 2006, 84:189-195）。また、欧州の主要3カ国では既に適応を取得していることから、公知申請による開発を希望する。</p> <p><③インスリノーマ（インスリン産生腫瘍）></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>インスリノーマに関するエビデンスレベルの高い臨床試験成績はなく（レベルⅣ）、欧米でも承認が得られていない。また、海外のガイドラインでは、インスリノーマにおける低血糖の予防に有効であるという記載もある一方、同時に低血糖を惹起する可能性についても言及されており、既存治療薬のジアゾキシドが推奨されている状況下で本疾患に対する医療上の必要性は高くないと考えられる。</p> <p>前項でも述べたとおり、対象となる被験者が非常に少ないことから、本邦で当該適応症の追加を目的とした臨床試験の実施は困難であるとも考えられる。</p> <p>表：エビデンスレベル</p> <table border="1" data-bbox="507 1496 1369 1733"> <tr> <td>レベルⅠ</td> <td>システマティックレビュー/メタアナリシス</td> </tr> <tr> <td>レベルⅡ</td> <td>1つ以上のランダム化比較試験による</td> </tr> <tr> <td>レベルⅢ</td> <td>非ランダム化比較試験による</td> </tr> <tr> <td>レベルⅣ</td> <td>分析疫学的研究（コホート研究や症例対象研究による）</td> </tr> <tr> <td>レベルⅤ</td> <td>記述研究（症例報告やケースシリーズ）</td> </tr> </table>	レベルⅠ	システマティックレビュー/メタアナリシス	レベルⅡ	1つ以上のランダム化比較試験による	レベルⅢ	非ランダム化比較試験による	レベルⅣ	分析疫学的研究（コホート研究や症例対象研究による）	レベルⅤ	記述研究（症例報告やケースシリーズ）
レベルⅠ	システマティックレビュー/メタアナリシス											
レベルⅡ	1つ以上のランダム化比較試験による											
レベルⅢ	非ランダム化比較試験による											
レベルⅣ	分析疫学的研究（コホート研究や症例対象研究による）											
レベルⅤ	記述研究（症例報告やケースシリーズ）											
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) 「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カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍></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〕 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> <p><②グルカゴノーマ（グルカゴン産生腫瘍）></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〕 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〕 教科書やガイドラインには、本薬は、症状をコントロールする薬</p>
---	--

	<p>剤として記載されているが、その根拠となる臨床試験は記載されていない。また、企業見解によると、米国では、グルカゴノーマ7例を含む報告書を基に承認申請がなされたが、有効性を結論づけるには症例数が少ないと判断され、承認されていない。</p> <p>本疾患の症例数は限られているものの、近年、本領域では、様々な臨床試験が実施されていることも踏まえると、要望内容であるグルカゴノーマに対する本薬の医療上の有用性が高いとは判断できない。</p> <p><③インスリノーマ（インスリン産生腫瘍）></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>教科書やガイドラインには、本薬は、症状をコントロールする薬剤として記載されている一方、低血糖を悪化させる恐れがあるとの記載もなされており、リスク・ベネフィットの慎重な検討が必要と考えるが、本薬の有効性を示す根拠としての臨床試験は記載されていない。また、企業見解によると、欧米4ヵ国では、インスリノーマ12例を含む報告書を基に承認申請がなされたが、有効性を結論づけるには症例数が少ないことや、インスリノーマを有する患者では低血糖を悪化させる恐れがあること等の安全性上の問題を理由として承認されていない。</p> <p>本疾患の症例数は限られているものの、近年、本領域では、様々な臨床試験が実施されていることも踏まえると、要望内容であるインスリノーマに対する本薬の医療上の有用性が高いとは判断できない。</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
	有限責任法人日本乳癌学会 日本臨床腫瘍学会 あけぼの神奈川 個人		100
2)	要望された 医薬品	一般名	カルボプラチン
		販売名	パラプラチン注射液
		会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	乳癌
		用法・用量	<p><有限責任法人日本乳癌学会> カルボプラチンとパクリタキセル（及び HER2/neu 陽性疾患におけるトラスツズマブ）の併用投与にてベネフィットが示されている用量・用法がいくつか有るため、個々の用法・用量は記載しない。用法・用量は医学文献及び/又は癌治療の専門医の意見を参考にすること。</p> <p><日本臨床腫瘍学会><個人> 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4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、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p><あけぼの神奈川><個人計3名> 記載なし</p>
		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

<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</p>	<p><有限責任法人日本乳癌学会><あけぼの神奈川><個人計 2 名><個人> 記載なし</p> <p><日本臨床腫瘍学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>1999 年におけるわが国の乳がん女性の年間罹患数は、36,139 人であり、罹患割合は人口 10 万人あたり 55.8 人で第 1 位であった。2003 年の年間死亡数は 9,806 人で、女性悪性腫瘍による死亡原因のうち、結腸・直腸がん、胃がん、肺がんに続いて第 4 位であった。現在、わが国の女性乳がん罹患数は増加傾向にあり、2020 年の年間罹患患者数は約 50,000 人に上ると推定される。このため、乳がんは女性悪性腫瘍のうち、罹患数が最も多い疾患となることが予想される。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>乳癌は罹患数が多い疾患であり、カルボプラチンの導入により、予後の改善が期待できる。</p> <p><あけぼの神奈川> 記載なし</p> <p><個人></p> <p>1. 適応疾病の重篤性 記載なし</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>ポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP) BSI-201 と、ゲムシタビン+カルボプラチン化学療法との併用は、転移性トリプルネガティブ乳癌患者の生存期間を延長させ、臨床的有用率、奏効率、無病生存期間も有意に改善する。</p> <p><個人></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</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、アントラサイクリン系抗がん剤による補助化学療法の導入により生存の改善が認められ標準治療として用いられるようになって</p>
--	--

		<p>きた。しかしながらアントラサイクリン系抗がん剤の重篤で不可逆的と考えられている副作用として、心毒性がある。欧米と比較して発症年齢が若くアントラサイクリン治療後の経過が長い本邦においては、晩期毒性として出現する心毒性の頻度に関してデータは少ない。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>乳癌治療においてアントラサイクリン系薬剤は必要な薬剤の1つであるが心毒性や二次性白血病が問題になるため、非アントラサイクリン系レジメンの開発が待たれている。</p> <p>またある特徴をもつ乳癌症例（例えばトリプルネガティブ症例）は、カルボプラチンのようなDNA障害性抗がん剤が奏効することが明らかになってきている。現状ではカルボプラチンを始めとするプラチナ系化合物に乳癌の適応はなく、乳癌の個別化治療を考えると治療に必要な薬剤であると考ええる。</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 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
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 checked="" 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>現時点では、以下、現在実施中の医師主導臨床試験の結果を待つて判断すべきであると考えている。</p> <p>US Oncology による転移性乳癌を対象とした TP (Trastuzumab+Paclitaxel) と TPC (Trastuzumab+Paclitaxel+Carboplatin) の無作為化第Ⅲ相比較試験¹⁾において、TPC 群が奏効率と PFS を有意に改善し、BCIRG006 試験における早期乳癌を対象とした AC→T (ADM+CPA→Docetaxel) と AC→TH (ADM+CPA→</p>
----	-------------------------------	---

		<p>Docetaxel+Trastuzumab)、TCH (Docetaxel+Carboplatin+ Trastuzumab) の無作為化第Ⅲ相比較試験²⁾において、TCH 群が PFS を改善したことは特筆すべきものであり、Carboplatin が乳癌治療に貢献しうる可能性を示唆したものと考える。しかし、US Oncology では全生存期間 (OS) の延長を証明するには症例数が少なく、under power であることが文献中に記載されており、同じく転移性乳癌を対象とした BCIRG007 試験 : TH (Docetaxel+Trastuzumab) と TCH の無作為化第Ⅲ相試験³⁾において、TCH 群の OS 及び奏効率での有意差は認められなかった。また、早期乳癌においては ECOG1199 試験⁴⁾における AC→Docetaxel の 3 週間隔投与 (3-weekly) 群では OS において標準療法群 (AC→Paclitaxel 3-weekly) に対して有意差が認められなかったのに対し、AC→Paclitaxel の毎週投与 (weekly) 群では標準療法群に対して有意差を持って優れていたことを考慮すると、現在の標準治療と考えられる AC→weekly Paclitaxel と比較したときに TCH が優れているというデータは現在のところ存在しない。</p> <p>Carboplatin の乳癌に対する評価は、現在、国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部部長 藤原康弘医師を治験調整医師として実施中の医師主導臨床試験、Trastuzumab を併用していない、HER2 陰性例を対象とした Paclitaxel→FEC v.s.Paclitaxel+Carboplatin→FEC の無作為化第Ⅱ相試験の結果を考慮する必要があると考える。</p> <p>文献 1) J Clin Oncol 24:2786-92,2006 文献 2) J Clin Oncol 25(18S):#19647,2007 文献 3) J Clin Oncol 25(18S):#LBA1008,2007 文献 4) N Engl J Med 358(16):1663-71,2008</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) 現在、国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部部長 藤原康弘医師を治験調整医師として医師主導臨床試験、Trastuzumab を併用していない、HER2 陰性例を対象とした Paclitaxel→FEC v.s.Paclitaxel+Carboplatin→FEC の無作為化第Ⅱ相試験が実施されている。Carboplatin の乳癌に対する評価は、この医師主導臨床試験の

		結果をもって判断すべきであると考え、現時点では企業としての開発の意思なしとした。
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)	<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 <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] 教科書、ガイドライン、第Ⅲ相試験を含む論文報告等での記載を総合的に判断した結果、現時点で、本薬の医療上の必要性が高いと判断できるのは、HER2 過剰発現が確認された乳癌患者に対して、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用で用いる場合に限定されると考える。トラスツズマブ非併用で本薬を用いる場合については、有用性を示す第Ⅲ相試験成績は存在せず、教科書やガイドラインでも治療選択肢の一つとしての記載はあるものの根拠文献は掲載されていないため、現時点においては、本薬の医療上の必要性は高いとは言えないと判断した。</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
	日本胆道学会、日本癌治療学会、日本外科学会、胆嚢友の会、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(第3次対がん総合戦略研究事業)「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」研究班 日本臨床腫瘍学会 東北大学病院腫瘍内科、東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野 個人		143
2)	要望された医薬品	一般名	シスプラチン
		販売名	ブリプラチン注射液(ブリストル・マイヤーズ株式会社)、ランダ注(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	胆道癌
		用法・用量	<p><日本胆道学会、日本癌治療学会、日本外科学会、胆嚢友の会、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(第3次対がん総合戦略研究事業)「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」研究班><日本臨床腫瘍学会><東北大学病院腫瘍内科、東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野></p> <p>胆道癌の場合</p> <p>ゲムシタビン塩酸塩との併用において、シスプラチンとして25mg/m²(体表面積)を60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。</p> <p>なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><個人></p> <p>シスプラチンとして25mg/m²(体表面積)を60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。</p>

		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><日本胆道学会、日本癌治療学会、日本外科学会、胆嚢友の会、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(第3次対がん総合戦略研究事業)「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」研究班><日本臨床腫瘍学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>全国胆道癌登録調査報告によると、非切除胆道癌例の5年生存率は胆管がん1%、胆嚢がん2%、乳頭部がん8%とされている。生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)であり、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り、重篤性は非常に高いと考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>海外の臨床試験において有効性が既存の療法と比べて明らかに優れていること、本邦の臨床試験においても再現性が示唆されていること、欧米において標準的療法に位置付けられていること、などより、医療上の有用性は非常に高いと考えられる。</p> <p><東北大学病院腫瘍内科、東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>胆道癌の予後は不良であり、手術法や化学療法、放射線療法のエビデンスは少ない。国立がんセンターの調査によると、胆嚢・胆管癌の死亡者数は男女とも増加しており、2005年では男性が約7,600人、女性が約9,000人である。罹患数と死亡数を2001年で比較すると、男性では罹患数約8,000人に対し死亡数約7,200人、女性では罹患数約9,800人に対し死亡数約8,900人であり、死亡率が高いことから胆道癌の予後は不良であることが明らかである。予後不良の原因の一つとしては、stageI/IIで診断される胆道癌が少なく、唯一の根治療法である手術が施行できる症例が少ないことなどがあげられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>胆道癌で大多数を占める切除不能進行胆道癌の治療には、化学療法と放射線療法が主体である。化学療法としては、最近、TS-1やゲムシタビンが保険適応となり、多くの施設で使用されているが、</p>	

	<p>その効果は不十分である。その結果、胆道癌に対する標準的化学療法は未だ確立しておらず、分子標的薬も含めて、大規模な臨床試験が必要である。放射線療法についても有効とされ、多くの施設で行われているが、化学療法と同様に大規模臨床試験は行われておらず、標準治療とはいえない。化学・放射線療法についても同様であり、今後エビデンスを確立する必要がある。そのような現状の中、ほぼ安全性が確立している既存の抗がん剤を用いて、これまでの治療方法より優れている可能性の高い治療方法が開発された。今後、効果や安全性を含めたエビデンスの蓄積は必要であるが、海外では第Ⅲ相試験も実施されており、抗がん剤の使用に慣れた施設であれば十分に施行できる治療法であると考えられる。</p> <p><個人></p> <p>1. 適応疾患の重篤性</p> <p>胆道癌は、世界的に稀な癌腫であるが、日本や南米においては他国に比べ罹患率が高いことが知られている。平成15年厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」によると、日本における胆道癌による年間死亡者数は15,897人であり、悪性新生物による死亡者数の中では、膵癌に次いで第6位です。胆道癌による死亡者数は増加傾向にあり、今後も増加することが予想されている。胆道癌に対して治癒が期待できる治療法は手術であるが、診断時に既に進行癌で手術のできないケースや術後再発するケースも多く、これらの症例に対しては全身化学療法が行われているものの、その治療効果はまだ満足の行くものではなく、難治性癌の一つに挙げられている。</p> <p><u>アの「生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当</u></p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>現在日常臨床で切除不能進行胆道癌に対して主に用いられている抗癌剤は塩酸ゲムシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の2剤のみである。日本国内で胆道癌に保険承認されている抗癌剤としては他にもテガフル・ウラシル配合剤、シタラビン、塩酸ドキシソルピシンの3剤があるが、これらはいずれも20年以上前に保険承認された薬剤であり、効果も不確実であることから現在の日常臨床ではほとんど用いられていない。先に述べた塩酸ゲムシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤にシスプラチンが選択肢の一つとして加われば、全身化学療法の治療成績の向上が期待される。</p> <p><u>イの「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</u></p>
--	---

		べて明らかに優れている」に該当
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 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 checked="" 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istol・マイヤーズ株式会社> 判断基準の (1) ア、イ、ウについて 本疾患が悪性腫瘍であることから全てに該当すると考える。</p> <p>判断基準の (2) アについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ゲムシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤が適応を取得している。 <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"> ● UK ABC-02 試験における進行胆道癌を対象とした Cisplatin+Gemcitabine 群と Gemcitabine 単剤群の無作為化第Ⅲ相比較試験¹⁾において、Cisplatin+Gemcitabine 群が全生存期間と PFS を有意に改善したことは特筆すべきものであり、Cisplatin が胆道癌治療に貢献しうる可能性を示唆したものと考える。また、国内で行われた無作為化第Ⅱ相比較試験²⁾においても同様の結果が得られている。 <p>以上のことから、(2) イに該当すると考える。</p>
----	-------------------------------	---

		<p>判断基準の (2) ウについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 国内の診療ガイドライン³⁾において Gemcitabine との併用療法が紹介され、更に欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) のガイドライン⁴⁾においては進行胆道癌に対する推奨の一つとして Gemcitabine+Cisplatin 療法が記載されている。 <p>以上のことから、(2) ウに該当すると考える。</p> <p>上記より、(1) 及び (2) の両方に該当するため、「医療上の必要性が高い」と考える。</p> <p>文献 1) J Clin Oncol 27 (15s):#4503,2009 文献 2) J Clin Oncol 27 (15s):#4579,2009 文献 3) エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン(2007 年) 文献 4) Ann Oncol 20 (Supl.4):46-48,2009</p> <p><日本化薬株式会社></p> <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」、「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」については、本疾患が悪性腫瘍であることから全てに該当すると考えます。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>「ア 既存の療法が国内にない」については、ジェムシタビン (GEM) 及び S-1 が適応を取得しており、該当しないと考えます。</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、治療ガイドライン等で標準療法に位置づけられてはいないが、大規模臨床試験の結果から予後を改善 (OS 延長) する事が示された (JCO 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings 2009; 27: 4503) ため、該当すると考えます。</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、欧米における各治療ガイドラインでは、何れも選択枝の一つとして GEM+CDDP 併用療法が紹介されており、該当する可能性があると考えます。</p> <p>以上より、手術不能な進行または転移性胆道癌に対し、既存の抗癌剤を組み合わせた当療法の医療上の必要性は高いと考えます。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するも)	<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

	のにチェックする)	[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)	<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 checked="" 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] 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
	有限責任中間法人日本乳癌学会		196
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	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
		用法・用量	通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には 8mg/kg（体重）を、2回目以降は 6mg/kg を 90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。
		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</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判断される。</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が、手術可能乳癌に対する治療としては、一般的に局所療法である手術療法及び放射線療法に加えて、微小転移の根絶を目指した全身療法（化学療法及び内分泌療法）を組み合わせた集学的治療が実施</p>	

	<p>される。全身療法は、患者背景と腫瘍の特性に基づいて有用とされる治療レジメンが選択される。しかしながら、こうした治療を実施したとしても、依然としてその再発率は高いと言わざるを得ず、更なる有用性の高い薬剤開発が期待される一方で、既存の薬剤を組み合わせ、再発率を少しでも下げるような治療レジメンの検討が積極的に進められているのが現状である。また、乳癌における HER2 陽性は他の因子とは独立した予後不良因子と考えられており、St. Gallen コンセンサス会議では²⁾、HER2 陽性患者に対する術前・術後全身療法の重要性が支持されている。</p> <p>以上のとおり、HER2 陽性の手術可能乳癌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>手術可能乳癌に対する術前化学療法と術後化学療法の幾つかのランダム化比較試験の結果、術前化学療法は術後化学療法と同様の有効性が得られることが示されており^{3),4)}、加えて術前化学療法により乳房温存率を高めること可能となることから、術前化学療法は手術可能乳癌に対する標準的治療の一つとみなされている。</p> <p>術前化学療法は、術後化学療法と同様にアントラサイクリン系薬剤やタキサン系薬剤を組み合わせたレジメンが汎用されているが、HER2 陽性の手術可能乳癌に対しては 2005 年以降にトラスツズマブの術後化学療法の有用性を示唆する大規模臨床試験の成績^{5),6),7)}が相次いで示された。近年では術前化学療法においてもトラスツズマブの有用性が期待され、いくつもの臨床試験・臨床研究が実施されるようになってきている。術前化学療法におけるトラスツズマブの有用性を示した代表的な臨床試験としては、前述したとおり Buzdar らによる MD Anderson 試験⁸⁾や NOAH 試験⁹⁾があるが、本邦でも医師主導治験として実施された結果が先の ASCO において発表され¹⁰⁾、シクロホスファミド+エピルビシン+5-FU (CEF 療法) 併用療法後に、トラスツズマブをパクリタキセルまたはドセタキセルとの併用療法で追加投与すると、どちらのレジメンでも同等の効果が得られ、顕著な毒性を伴うことなく高い有効性 (pCR) が得られたことが示されている。</p> <p>今回、抗 HER2 抗体薬であるトラスツズマブの術前化学療法の適応症追加を要望するが、本剤は本邦では 2001 年 4 月に転移性乳癌の適応症で承認取得され、2008 年 2 月に術後補助化学療法の適応</p>
--	---

		<p>症が追加されている。トラスツズマブの術前補助化学療法は、現時点で国内外のいずれの国でも承認されていないが、上述のとおり、これまでの国内外の臨床試験で有用性が多数示されているとともに、国際的な臨床ガイドライン^{2),11)}でHER2陽性の術前化学療法におけるトラスツズマブを含めた治療レジメンの使用が推奨されていることから、トラスツズマブの術前化学療法を早期に使用可能とすることにより、乳癌治療の成績の向上に繋がると考えられる。</p> <p>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</p> <p>2) Goldhirsch A, et al. Ann Oncol 2009.</p> <p>3) Fisher B et al. J Clin Oncol 16: 2672-85, 1998.</p> <p>4) Bear HD, et al. J Clin Oncol 21: 4165-4174, 2003.</p> <p>5) Romond EH, et al. N Engl J Med 353: 1673–1684. 2005.</p> <p>6) Piccart-Gebhart MJ, et al. N Engl J Med 353: 1659–1672. 2005.</p> <p>7) Slamon D, et al. Breast Cancer Res Treat 100 (Supple 1): 52, 2006</p> <p>8) Buzdar AU et al. J Clin Oncol 23(16): 3676-85, 2005.</p> <p>9) Gianni L, et al. Cancer Res 69(Suppl. 2): 71s(abstr 31), 2009.</p> <p>10) Masuda N et al. J Clin Oncol 27(suppl): 15s(abstr 565), 2009.</p> <p>11) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Breast Cancer Guideline, Version 1. 2009.</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 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 checked="" 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</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>手術可能乳癌に対する治療は，局所療法である手術療法と放射線療法，更に微小転移の根絶を目指した全身療法（化学療法及び内分泌療法）を組み合わせた集学的治療が一般的に実施される。しかし，集学的治療を実施しても乳癌の再発率は依然として高く，再発率の低下につながる治療レジメンの検討が進められている。さらに，乳癌において HER2 陽性は予後不良因子と考えられている。</p> <p>以上の結果から，HER2 陽性の手術可能乳癌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>手術可能乳癌に対する術前化学療法と術後化学療法のランダム化比較試験の結果^{1),2)}から術前化学療法は術後化学療法と同様の有効性が得られることが示されており，現在では術前化学療法は手術可能乳癌に対する標準的治療の一つとみなされている。</p> <p>近年，術前化学療法においてもトラスツズマブの有用性が期待され，いくつもの臨床試験・臨床研究が実施されるようになっている。術前化学療法におけるトラスツズマブの有用性を示した代表的な臨床試験としては，Buzdarらによる MD Anderson 試験³⁾や NOAH 試験⁴⁾がある。本邦でも，シクロホスファミド+エピルビシン+5-FU(CEF療法)併用後に，トラスツズマブとパクリタキセルまたはドセタキセルを併用する医師主導治験が実施されており⁵⁾，どちらのレジメンでも同等の効果が得られ，顕著な毒性を伴うことなく高い有効性(pCR)が得られたことが示されている。</p> <p>以上の臨床試験結果，並びに国際的な臨床ガイドライン^{6),7)}において，HER2 陽性の術前化学療法での本剤を含む治療レジメンの使用が推奨されていることから，トラスツズマブの術前化学療法を早期に使用可能とすることは，乳癌治療の成績の向上に繋がると考えられる。</p> <p>1) Fisher B et al. J Clin Oncol 16: 2672-85, 1998. 2) Bear HD, et al. J Clin Oncol 21: 4165-4174, 2003. 3) Buzdar AU et al. J Clin Oncol 2005;23(16):3676-85. 4) Gianni L et al. Lancet 2010;30(9712):377-384. 5) Masuda N et al. J Clin Oncol 27(suppl): 15s(abstr 565), 2009.</p>
---	--

		6) Goldhirsch A, et al. Ann Oncol 2009. 7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Breast Cancer Guideline, Version 1. 2009.
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〕 国立がんセンターを中心として実施された国内医師主導治験結果(2009年 ASCO で発表済)をピボタル成績として現在申請準備中であり、2010年中の適応症追加の一変申請を計画している。
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 (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
	日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 個人		218
2)	要望された 医薬品	一 般 名	パクリタキセル
		販 売 名	タキソール注射液
		会 社 名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	血管肉腫
		用法・用量	<p><日本皮膚悪性腫瘍学会><日本臨床腫瘍学会> <個人></p> <p>米国：血管肉腫に対して 1.A dose between 135-175mg/m² every 3 weeks 2.A dose of 75-100mg/m² weekly 3.90mg/m² weekly as a 1-hour infusion 4.60-minute infusion at a dose of 80mg/m² on days 1, 8, and 15 of a 4-week cycle.</p> <p>日本：3週1回投与方法 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p><個人> 血管肉腫にはA法又はB法を使用する。 A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。 B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p>

			なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。
		<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] 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	<p><日本皮膚悪性腫瘍学会><日本臨床腫瘍学会><個人></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) 根拠： 血管肉腫は稀な腫瘍であるが、5年生存率は10~20%と報告されており、予後は非常に不良である。皮膚悪性腫瘍の中では予後の悪い腫瘍の代表である悪性黒色腫を凌ぐ高い悪性度を持つ。日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会の調べによれば、皮膚悪性腫瘍は年を追うごとに増加しており、血管肉腫も同様の傾向を示している。典型的な血管肉腫は高齢者の頭頸部に発生するものであるが、高齢化社会を迎えさらに患者数が増えることが考えられる。以上、血管肉腫は今後克服すべき重要な癌腫のひとつである。</p> <p>2. 医療上の有用性 ○ア 既存の療法が国内にない ○ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている 根拠： 現在国内には血管肉腫に対する効能・効果の承認を持つ抗がん剤は全くない。このため、海外で血管肉腫に対して有効性が示されているパクリタキセルを導入することによって日本の血管肉腫患者の治療成績の向上が可能になると考えられる。</p> <p><個人></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) に該当 根拠：対象を悪性腫瘍である血管肉腫としている。</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：血管肉腫を適応とする抗がん薬 (細胞障害性抗腫瘍薬) は国内にない。</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 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 checked="" 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>判断基準の(2)アについて</p> <p>確立された既存の治療法は、現時点では国内にない。 しかしながら、近年、血管肉腫を含む軟部肉腫に対し、Sorafenib や Sunitinib といった分子標的薬が高い有効性を示し、NCCN ガイ ドライン (v.2.2009) において推奨 (Category2A) されるに至っている。 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> <p>切除不能の血管肉腫に対する ANGIOTAX 試験¹⁾において PFS4 ヶ 月、全生存期間で 8 ヶ月という成績が得られたことは Paclitaxel が血 管肉腫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考え る。しかしながら臨床試験では少数例を対象とした Phase II までしか 報告はなく、無作為化第Ⅲ相比較試験の結果は得られていないのが 現状である。</p> <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> <p>血管肉腫の NCCN ガイドラインにおいてパクリタキセルは推奨 Category2A に分類されているが、この疾患において推奨 Category1 の治療法の記載はなく、標準的治療法は存在しないと考えられる。</p> <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>文献 1) J.Clin.Oncol.26:5269-74,2008</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) 血管肉腫の NCCN ガイドラインにおいてパクリタキセルは推奨 Category2A に分類されているが、この疾患において推奨 Category1 の治療法の記載はなく、標準的治療法は存在しないと考えられる。血管肉腫を含む軟部肉腫に対し、Sorafenib や Sunitinib といった分子標的薬が高い有効性を示し、NCCN ガイドライン (v.2.2009) において推奨 (Category2A) されるに至っており、血管肉腫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。
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 (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	<p>本薬の血管肉腫に対するエビデンスは非常に限られている。しかし、血管肉腫は極めて希少な疾患であり、当該領域での有効な薬剤がない状況である。本薬は海外第Ⅱ相試験の結果から当該領域の治療に貢献し得る可能性が示唆されており、海外の悪性腫瘍の治療に関する主要なガイドラインであるNCCNガイドラインにも記載されているため、本薬の医療上の必要性は高いと判断した。</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
	日本食道学会 日本臨床腫瘍学会		219
2)	要望された 医薬品	一般名	パクリタキセル
		販売名	タキソール注射液
		会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	食道癌
		用法・用量	<p>米国 USP-DI (United States Pharmacopeia-Drug Information for the Health Care Professional, 26th Edition) に記載されている用法・用量 () は、米国の添付文書に記載されていない用法・用量 (膀胱癌)、(頭頸部癌)、(頸部癌)、(食道癌)、(子宮体癌)、(小細胞肺癌)、(前立腺癌)、(胃癌) <u>用量・用法は、医学文献及び製薬業者の資料を参考にすること。</u> (下線部が要望内容)</p>
		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><日本食道学会><日本臨床腫瘍学会> 1. 適応疾病の重篤性 食道癌は大腸癌や胃癌と比べて悪性度が高く、早期から頸胸腹部に広範囲のリンパ節転移をきたすとともに隣接する肺、大動脈、心臓などの重要臓器に浸潤しやすく、その治療は困難である。また、癌そのものの病態に加えて、担癌患者の高齢化による全身臓器の機能低下や併存疾患(高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病)が多いため、治療を均一化することも困難である。食道癌の治療は進行度、悪性度及び全身状態の評価を踏まえ決定されるが、外科療法が中心である。しかし、食道癌の根治手術は消化器癌手術の中で</p>	

	<p>も侵襲の大きな術式の一つであり、術後合併症の発症率も他疾患と比較して高率であり、術後の QOL の点でもいまだに満足とは言い難い。また、本邦において根治手術後の再発は 27～53%に認められる。再発時期は再発症例の 67～79%が術後 1 年以内、80～99%が 2 年以内であり予後は極めて不良である。</p> <p>また、食道癌の病気の進行が不可逆的であるのはもちろんのこと、食道は消化器臓器の一つであり、嚥下困難、嚥下時痛などを伴うことから食生活を始めとする日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。</p> <p>以上より、適応疾病の重篤性に関しては、「ア 生命に重大な影響がある疾患」、「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」のいずれにも該当する。</p> <p><日本食道学会></p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>食道癌領域においては世界的にランダム化比較試験の実施数は少ない。特に進行再発食道癌の全身化学療法に関しては、国内・国外問わず、本法のパクリタキセル治験（第Ⅱ相試験）の対象となったセカンドラインはおろかファーストラインですらランダム化比較試験は実施されていない。それは、疾患頻度が少ないことと、病態、治療法が多岐にわたるため、単一の薬剤を評価するような大規模試験を組むことが極めて困難だからと考える。欧米では胃癌及び胃食道接合部癌を含むランダム化比較試験の結果を基に、NCCN ガイドラインにおいて、推奨される治療法として記載されている。しかしながら、本邦においては欧米と異なり、胃癌と食道癌は、組織型の違いがあるなどのために、個々に評価されており、海外で創出されたエビデンスをそのまま適用出来ないという状況である。</p> <p>本邦においては、一次化学療法として CDDP+5-FU 併用療法が汎用され、二次化学療法としてドセタキセル単剤投与を行う場合が多い。しかしながら、ドセタキセル^{*1}は前治療を有する進行・再発食道癌での奏効率は 16%であり、好中球減少：Grade4 73%、発熱性好中球減少症：Grade3> 18%を始めとする骨髄抑制が強く認められている。一方、パクリタキセル^{*2}は前治療を有する進行・再発食道癌での奏効率は 44.2%であり、好中球減少：Grade4 11.3%、発熱性好中球減少症：Grade3> 3.8%であることが報告されている。パクリタキセルを用いることにより、これまで以上に有効性及び安全性の高い治療が、外来化学療法として実施可能となる。</p> <p>以上より、治療選択肢が極めて限定されている食道癌患者の利益</p>
--	--

	<p>に繋がることから、日本食道学会はパクリタキセルの食道癌への適応を速やかに承認していただけるように強く要望したい。また、そのために第Ⅲ相試験が必要であるならば、それを推進するために、国から製薬企業に強く働きかけていただくか、国から何らかの助成を供与していただくことをお願いしたい。それによって、第Ⅲ相比較試験がほとんど行われていない領域で試験が実施されることが可能となり、本邦から海外へ発信できるエビデンス創出に貢献するものとする。</p> <p>これらのことより、医療上の有用性に関しては、「ア 既存の療法が国内にない」に該当する。</p> <p>*1 K. Muro, T. Hamaguchi, A. Ohtsu, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2004;15(6):955-959</p> <p>*2 M.Tahara, N. Fuse, K. Kato et al. Weekly paclitaxel in patients with advanced or recurrent esophageal cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: Results of Phase II study: <i>Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings</i>, 2009,83(abstr 48)</p> <p><日本臨床腫瘍学会></p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>前述の通り、食道癌領域においては世界的にランダム化比較試験の実施数は少なく、また特に進行再発食道癌においてランダム化比較試験は国内外においてほとんど実施されていない。欧米では胃癌及び胃食道接合部癌を含むランダム化比較試験の結果を基に、NCCN ガイドラインにおいて、推奨される治療法として記載されている場合も認められている。しかしながら、本邦においては、胃癌と食道癌は個々に評価されており、海外で創出されたエビデンスをそのまま適用出来ないという状況である。</p> <p>本邦においては、一次化学療法として CDDP+5-FU 併用療法が汎用され、二次化学療法としてドセタキセル単剤投与を行うことが多い。しかしながら、ドセタキセル^{*1}は前治療を有する進行・再発食道癌での奏効率は 16%であり、好中球減少：Grade4 73%、発熱性好中球減少症：Grade3> 18%を始めとする骨髄抑制が強く認められている。一方、パクリタキセル^{*2}は前治療を有する進行・再発食道癌での奏効率は 44.2%であり、好中球減少：Grade4 11.3%、発熱性好中球減少症：Grade3> 3.8%であることが報告されている。パクリタキセルを用いることにより、これまで以上に有効性及び安全性の</p>
--	--

		<p>高い外来化学療法が可能であることから、新たな治療の選択肢を確立することが可能と考えられる。</p> <p>これらのことより、医療上の有用性に関しては、「ア 既存の療法が国内にない」に該当する。</p> <p>*1 K. Muro, T. Hamaguchi, A. Ohtsu, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Ann Oncol. 2004;15(6):955-959</p> <p>*2 M.Tahara, N. Fuse, K. Kato et al. Weekly paclitaxel in patients with advanced or recurrent esophageal cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: Results of Phase II study: Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings, 2009,83(abstr 48)</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 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 checked="" 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>NCCN ガイドライン (v.1.2010) において、同じタキサン系のドセタキセルを用いた DCF 療法 (ドセタキセル+シスプラチン+5-FU) が Category1 で推奨されるに至っているため、当該要望に係る医療上の必要性に係る基準に該当しないと考える。</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 type="checkbox"/> 国内開発なし <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] 国内にて、白金製剤の前治療歴を有する進行・再発食道癌に対す

		<p>るパクリタキセル (100mg/m²/1 時間, 毎週 1 回 6 週投与 2 週間休薬) の第 II 相試験¹⁾ を実施し、奏効率 44.2% (23/52 例)、生存期間中央値 10.4 ヶ月を示した。本邦において二次治療に使用されることが多いドセタキセルの国内臨床試験²⁾の前化学療法治療例における奏効率 15.8% (6/38 例) および化学療法未治療例を含めた生存期間中央値 8.1 ヶ月を上回る成績を示したことは、パクリタキセルが進行・再発食道癌に対する治療に貢献しうるものと考え、2008 年 12 月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請した。</p> <p>当該申請は機構により、①奏効率を主要評価項目とした国内第 II 相試験成績からは延命効果等の臨床的有用性を評価することは困難であると判断したこと、②適応対象となる患者集団において、奏効と延命効果等の臨床的有用性との関係は不明と判断したこと、③外部対照との比較のみに基づいてベネフィットを結論することは困難であると判断したことを理由に、生存期間等を指標とした検証試験成績が必要との判断で審査が継続できないとされた。</p> <p>弊社は本剤のさらなる開発の中止を決定し、2010 年 1 月に当該申請を取り下げ、開発を中止した。</p> <p>文献</p> <p>1) ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings, 2009,83 (abstr 48)</p> <p>2) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Ann Oncol. 2004;15:955-959</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>8) に記載したとおり NCCN ガイドライン (v.1.2010) において、同じタキサン系のドセタキセルを用いた DCF 療法が Category1 で推奨されるに至っているため、当該要望に係る医療上の必要性は高くないと考える。</p> <p>さらに、9) に記載したとおり、2008 年 12 月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請したが、総合機構との話し合いにより 2010 年 1 月に当該申請を取り下げ、開発の中止を決定した。そのため、今後、国内外で本剤における食道癌に対する更なる治験を実施する計画はない。</p> <p>また、弊社は、他の新薬開発候補品の食道癌に対する開発を国内で進めており、本年中に開始する予定である。よって、本開発に注力したいと考える。</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)	「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]</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 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]</p> <p>なし</p>
13)	備 考	<p>WG は、教科書、ガイドライン、論文報告等より、標準治療が確立していない食道癌の二次治療以降において、本薬の医療上の必要性はあると判断した。</p> <p>なお、企業見解によると、本邦で承認申請は行ったが、全生存期間等を指標とした第Ⅲ相試験成績が必要との機構見解が提示され、承認申請の取下げに至ったとされている。一方、要望者は、要望書内（「追加すべき試験の種類とその実施方法案」の項）で、第Ⅲ相試験の重要性及び必要性について、以下のように述べている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本食道学会からの要望書には、「適応追加には本来第Ⅲ相試験の必要性があること、そしてその重要性も強く認識しているところである。再三にわたり製薬企業に対して治験として第Ⅲ相試験を行うことを依頼してきたが、企業からの承諾が得られず叶わない状況である。それゆえ、本要望書を厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出することで、国から要請していただくか、あるいは何らかの助成を与您していただく形で、第Ⅲ相試験の治験を推進していただくことをお願いする次第である。」との記載

	<p>がある。</p> <ul style="list-style-type: none">日本臨床腫瘍学会からの要望書には、「現在、本学会の学会員を含む臨床研究グループにより、パクリタキセルの承認後にパクリタキセル療法（毎週投与方法）を含むランダム化比較第Ⅲ相臨床試験を計画している。従って、食道癌に対してパクリタキセルが承認されることは、治療選択肢が限定されている食道癌患者の利益に繋がることはもとより、比較試験がほとんど行われていない領域において試験を実施することにより、本邦から更なるエビデンス創出に貢献するものであり、一日も早い承認を要望するものである。」との記載がある。 <p>WG は、本薬の更なる臨床的エビデンスを得る目的の第Ⅲ相比較試験が実施されることは必要かつ重要であると考えます。</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
		社団法人 日本耳鼻咽喉科学会 日本臨床腫瘍学会	220
2)	要望された医薬品	一般名	パクリタキセル
		販売名	タキソール注射液
		会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	頭頸部癌
		用法・用量	米国 USP-DI (United States Pharmacopeia-Drug Information for the Health Care Professional, 26 th Edition) に記載されている用法・用量 () は、米国の添付文書に記載されていない用法・用量 (膀胱癌)、(頭頸部癌)、(頸部癌)、(食道癌)、(子宮体癌)、(小細胞肺癌)、(前立腺癌)、(胃癌) <u>用量・用法は、医学文献及び製薬業者の資料を参考にすること。</u> (下線部が要望内容)
		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 頭頸部癌は検診が確立しておらず、早期発見が困難であるため症状が発現した時点で進行している場合が多く、初回診断時において Stage III/IV の進行癌が 60% 以上を占め、5 年生存率は 20~50% である。さらに Stage III/IV の進行癌は治療後 2 年以内に 50~60% が局所再発し、20~30% に遠隔転移が発生する。再発・転移例の生存期間は 6 ヶ月程度、1 年生存率は 20% 程度と予後が極めて不良であり、生命に重大な影響がある疾患である。頭頸部癌は病気の進行が不可逆的であるのはもちろんのこと、頭頸部領域には発声、嚥下、味覚、聴覚及び臭覚などを司る器官が集中しており、また美容的な側面が	

		<p>らも日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。</p> <p>以上より、適応疾病の重篤性に関しては、「ア 生命に重大な影響がある疾患」、「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」のいずれにも該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>前述の通り、切除不能局所進行頭頸部癌に対する標準治療は化学放射線同時併用療法であり、NCCN ガイドラインではそこで使用される化学療法として CDDP+パクリタキセルおよび CDDP+ドセタキセルが推奨されている。また、再発・転移例に対する標準治療として、パクリタキセルは単剤化学療法として、また併用化学療法では CDDP 又は CBDCA+パクリタキセルが治療選択肢の一つとして推奨されている。ドセタキセルも同様に単剤もしくは、CDDP 又は CBDCA との併用が推奨されている。</p> <p>ドセタキセルは、本邦において頭頸部癌での承認を受けているものの、浮腫などの有害事象により治療中止が約 20%程度にみられ、他剤への変更が余儀なくされる。パクリタキセルは、ドセタキセルと安全性のプロファイルが異なり、また、ドセタキセル抵抗性の乳がんにおいて、パクリタキセルが有効であることが報告されている。こうした状況から、現状ではドセタキセルだけでは十分とは言えず、パクリタキセルが必要とされている。</p> <p>パクリタキセルは、医療上の有用性として、「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」に該当する。</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 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 checked="" 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>NCCN ガイドライン (v.1.2009) において、同じタキサン系のドセタキセルを用いた DCF 療法 (ドセタキセル+シスプラチン+5-FU) が推奨されている。</p> <p>さらに近年、セツキシマブといった分子標的治療薬が開発されて高い有効性が示された結果、NCCN ガイドラインにおいて推奨されるに至っている。</p> <p>以上のことから、当該要望に係る医療上の必要性に係る基準には該当しないと考える。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<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>国内にて、再発・遠隔転移性頭頸部癌に対するパクリタキセル (100mg/m²/1 時間, 毎週 1 回 6 週投与 2 週間休薬) の前期第 II 相試験及び後期第 II 相試験を実施し、2 試験を合わせた奏効率は 34.7% (25/72 例) を示した。また、白金製剤及びフッ化ピリミジン系抗癌剤の前治療歴を有する被験者においても奏効率は 30.8% (16/52 例) を示し、ドセタキセルや S-1 と同等若しくはそれ以上の腫瘍縮小効果を示したことから、パクリタキセルが再発・転移性頭頸部癌に対する治療に貢献しうると考え、2007 年 6 月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。</p> <p>当該申請は機構により、①奏効率を主要評価項目とした国内第 II 相試験成績からは、延命効果等の臨床的有用性を評価することは困難であり、また本薬の高い臨床的有用性を推測させる成績とは言えないと判断したこと、②承認取得後に研究グループが実施する臨床研究では、治験又は製造販売後臨床試験と同等以上の品質・信頼性が確保されることが担保されていると判断することは困難であり、また適切な管理下で申請者の意向や判断が反映された計画に基づく検討結果が得られる保証はないと判断したこと、③延命効果等の臨床的有用性の検証結果は、本薬のリスクとベネフィットのバランスを判断する上で極めて重要な資料であることを踏まえ、本薬の延命効果等の臨床的有用性を一定以上の信頼性が確保された条件下で検証する試験は、「治験」として開始する必要があると判断したことを理由に、審査を継続できないと判断された。</p> <p>弊社は本剤のさらなる開発の中止を決定し、2010 年 1 月に当該申請を取り下げた。</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>8) に記載したとおり、NCCN ガイドライン (v.1.2009) においては、同じタキサン系のドセタキセルを用いた DCF 療法が推奨されている。さらに近年、セツキシマブといった分子標的治療薬が開発されて高い有効性が示された結果、NCCN ガイドラインにおいて推奨されるに至っているため、当該要望に係る医療上の必要性は高くないと考える。</p> <p>さらに、9) に記載したとおり、2007 年 6 月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請したが、総合機構との話し合いにより 2010 年 1 月に当該申請を取り下げ、開発の中止を決定した。そのため、今後、国内外で本剤における頭頸部癌に対する更なる治験を実施する計画はない。</p> <p>また、弊社は、分子標的治療薬であるセツキシマブの頭頸部癌に対する開発を国内で進めている。セツキシマブの開発に注力したいと考える。</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	<p>WG は、教科書、ガイドライン、論文報告等より、標準治療が確立していない再発又は転移性の頭頸部癌の治療において、本薬の医療上の必要性はあると判断した。</p> <p>なお、企業見解によると、本邦で承認申請は行ったが、企業により、延命効果等の臨床的有用性を検証する第Ⅲ相試験が実施されることが必要との機構見解が提示され、承認申請の取下げに至ったとされている。一方、要望者は、要望書内（「追加すべき試験の種類とその実施方法案」の項）で、第Ⅲ相試験の重要性及び必要性について、以下のように述べている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 日本耳鼻咽喉科学会及び日本臨床腫瘍学会からの要望書には、「現在、本学会の学会員を含む国内の臨床研究グループでは、パクリタキセルの承認後に、白金製剤不応又は不適の再発・遠隔転移性頭頸部扁平上皮癌に対するパクリタキセルとドセタキセルのランダム化比較第Ⅲ相臨床試験を計画している。従って、頭頸部癌に対してパクリタキセルが承認されることは、治療選択肢が限定されている国内の頭頸部癌患者の利益に繋がることはもとより、これまで比較試験が行われることが少なかったわが国の頭頸部癌の領域において、国内発のエビデンス創出に貢献するものであり、一日も早い承認を要望するものである。」との記載がある。 <p>WG は、本薬の更なる臨床的エビデンスを得る目的の第Ⅲ相比較試験が実施されることは必要かつ重要であると考えます。</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 特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 卵巣がん体験者の会スマイリー		222
2)	要望された 医薬品	一般名	パクリタキセル
		販売名	タキソール注射液
		会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	卵巣癌（週1回投与方法）
		用法・用量	通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m ² （体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週間連続し、これを1クールとして、投与を繰り返す。
		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）</p> <p>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、発生者のうち約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</p> <p>ア 既存の療法が国内にない</p> <p>根拠： 国内では、パクリタキセル週1回投与方法は卵巣がんに対する効能・効果の承認がなく、卵巣がんに対して有効性が示されているパクリタキセル週1回投与方法を導入することにより、日本の卵巣がん患者への治療成績向上をもたらすことによる貢献は大きいと考えられる。</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 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 checked="" 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>判断基準の (1) ア、イ、ウについて 本疾患が悪性腫瘍であることから全てに該当すると考える。</p> <p>判断基準の (2) アについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 国内において、卵巣癌初回化学療法として Paclitaxel q.3wks + Carboplatin q.3wks が頻用され、また Docetaxel + Carboplatin 等も国内のガイドラインに記載されている。 以上のことから、(2) アには該当しないと考える。 <p>判断基準の (2) イについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Katsumata らによる JGOG3016 試験¹⁾ (Paclitaxel q.3wks + Carboplatin q.3wks v.s. Paclitaxel weekly + Carboplatin q.3wks) において Paclitaxel weekly 群で無増悪生存期間及び全生存期間を有意に延長したことは特筆すべきものであり、Paclitaxel weekly 投与法が卵巣癌治療に貢献しうる可能性を示唆したものと考えられる。 以上のことから、(2) イに該当すると考える。 <p>判断基準の (2) ウについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● NCCN ガイドライン (v.1.2010) では、卵巣癌初回化学療法の一つとして Paclitaxel weekly + Carboplatin 療法が Category1 で推奨されている。 以上のことから、(2) ウに該当すると考える。 <p>上記より、(1) 及び (2) の両方に該当するため、「医療上の必要性が高い」と考える。</p>
----	-------------------------------	---

		文献 1) Lancet.374:1331-8,2009
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 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 (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 checked="" 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 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
	卵巣がん体験者の会スマイリー		277
2)	要望された 医薬品	一般名	ベバシズマブ
		販売名	アバスチン点滴静注用
		会社名	中外製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	卵巣癌
		用法・用量	3週1回投与 15mg/kg iv.
		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 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) 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、発生者のうち約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、アバスチン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		

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 type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 2009年2月にGOG-218試験の結果速報が公表され、欧米において効能追加の申請準備が行われることになった。
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 checked="" 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>卵巣がんは基準(1) 適応疾病の重篤性の「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。</p> <p>また、2つのグローバル第Ⅲ相臨床試験(GOG218試験、ICON-7試験)において、現在の標準療法に対する優越性が示され、安全性にも問題がなかったとの報告がなされていることから、基準(2) 医療上の有用性の「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すぐれている」に該当すると考える。</p> <p>(1) 適応疾患の重篤性¹⁾</p> <p>本邦の卵巣がん罹患数は1999年には7,314人と推計され、最近では毎年約8,000人と推定される。1996年には4,006人が、2005年には4,467人が卵巣がん(悪性卵巣腫瘍)で死亡し、明らかに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乏しく、また適切な検診法がないことから、卵巣がんの約半数の症例がⅢ、Ⅳ期の進行癌で発見される。シスプラチン、パクリタキセルの登場によりⅢ、Ⅳ期の進行癌患者の予後が改善されたが、5年生存率が約30%、10年生存率が約10%と、長期生存率は依然として不良で、致死的な疾患である。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>国内の卵巣がん治療ガイドラインによると、卵巣がんの初回化学療法については、既存の標準療法すなわちタキサンとカルボプラチンの併用療法が推奨されており¹⁾、海外のガイドライン²⁾と同様である。二次治療以降については、プラチナ感受性再発卵巣癌に推奨されるのはプラチナ製剤を含む併用化学療法であり、プラチナ抵抗性再発卵巣癌単剤に対しては単剤(パクリタキセル、イリノテカン、</p>
----	-------------------------------	--

		<p>ドキシル、ゲムシタビンなど) による治療が基本とされている。</p> <p>2つのグローバルでの第Ⅲ相臨床試験 (GOG-218 試験及び ICON-7 試験) において本剤とカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用療法 (本剤単独維持投与を含む) の有効性・安全性が確認されたことから、今後、本剤は医療上有用な薬剤として位置付けられることと考える。</p> <p>なお、現時点においても、欧米における本剤の位置づけは再発例に対する治療薬として考慮する対象である旨ガイドラインに記載がある。</p> <p>以上、卵巣がんは重篤な疾病であることは明らかであり、GOG-218 試験、ICON-7 試験の2つのグローバル第Ⅲ相比較試験により有用性が示されたことから、近い将来、本剤は新たな標準療法に組み込まれることになり、医療上の必要性は極めて高くなると考える。</p> <p>【参考文献】</p> <p>1) 卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版</p> <p>2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer V.1.2010</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<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>GOG-Japan の施設が 1 次治療例を対象としたグローバル第Ⅲ相試験 (GOG-218 試験) に参加し、医師主導治験として実施されている。</p>
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<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>
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	<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>(該当するものにチェックする)</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		328
2)	要望された 医薬品	一般名	ラパチニブトシル酸塩水和物
		販売名	タイケルブ錠
		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	乳がん（用法・用量の追加）
		用法・用量	①単剤療法の追加 ②トラスツズマブ併用 ③ホルモン剤併用 ④タキサン系併用
		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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] <①単剤療法> 未承認。単剤療法での第Ⅱ相試験が実施されていたが、他の化学療法との併用療法でより高い有効性が示されたことから、併用療法による開発が進められることとなり、
----	--------------------------	---

		<p>欧米 4 カ国では承認申請に至らず、開発を中止している。</p> <p><②トラスツズマブ併用><④タキサン系併用> 開発中</p> <p><③ホルモン剤併用> 米国ではレトロゾールとの併用にて承認。 欧州では、アロマターゼ阻害剤との併用承認。</p>
7)	<p>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)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国</p> <p>[特記事項] <①単剤療法><②トラスツズマブ併用><④タキサン系併用>について保険適応</p>

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	<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>乳癌は高頻度に発生する悪性腫瘍であり、生活様式の欧米化に伴い本邦の女性においても新規患者数が急増しており、2015年には約4.8万人に達すると予測されている。また、乳癌は若年層での罹患率が高く、20代から発症し45歳～49歳の罹患率が最も高いことが報告されている。一般的に乳癌の予後は他の癌に比べ良好であると考えられているが、若年層での罹患率が高いことや全乳癌患者の約30%が転移のため死亡していることが報告されている。</p> <p>近年では、集学的治療の進歩に伴い、進行性または転移性乳癌でも長期生存例が見られるようになり、治療を受けながら社会生活を送ることが可能な場合もみられるが、進行性乳癌全体としての治療成績は十分ではなく、quality of life (QOL) を著しく低下させる有症性の脳転移など、既存の治療法に対して抵抗性を示す病態に対して治療成績の向上、有効な新たな治療法が必要とされている。</p> <p>HER2 は乳癌患者の 20～30%に過剰発現が認められ、HER2 が過剰に発現している患者では再発率の上昇および生存期間の短縮が報告されており、HER2 は予後不良因子として認識されている。また、HER2 過剰発現の乳癌患者は骨、肺、肝、脳などへの転移の頻度が高いことも報告されており、全身性の管理が重要とされている重篤な疾患である。さらに、HER2 陽性乳癌患者は内分泌療法に対して感受性が低く、十分な抗腫瘍効果が得られないことも報告されている¹⁵。</p> <p>現在、HER2 陽性患者に対してヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブが単独あるいは他の化学療法剤との併用療法におい</p>
----	--------------------------------------	---

	<p>て広く臨床使用されている（日本乳癌学会. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1 薬物療法. 金原出版. 2004.）。トラスツズマブの単独療法では、化学療法未実施の HER2 陽性転移性乳癌に対する奏効率は 34%（FISH 陽性例 79 例中 27 例）、化学療法などの前治療が実施された転移性乳癌（IHC:2+または 3+）に対する奏効率は 15%、無増悪期間（time to progression : TTP）は 3.1 ヶ月（中央値）、奏効期間の中央値は 9.1 ヶ月、全生存期間の中央値は 13 ヶ月と報告されている¹⁶。また、トラスツズマブとパクリタキセル毎週投与法の併用療法では、HER2 陽性転移性乳癌患者の奏効率は 59%～75%と高く、TTP の延長も認められている¹⁷⁻¹⁹。これらの成績に基づき、乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会編）では、転移性乳癌患者に対してトラスツズマブの単独または併用療法が日常診療で実践するよう最も高い推奨グレードにて推奨されている。</p> <p>HER2 を標的とした分子標的薬であるトラスツズマブは、HER2 陽性乳癌患者において QOL の向上および生存期間の延長が期待できる薬剤として標準的な治療薬に位置付けられているが、少なからぬ患者が再発を来しており、このような既存の治療法に抵抗性を示す HER2 陽性乳癌患者に対しては現在有効な治療手段は存在していない。また、HER2 陽性乳癌患者は脳を含む臓器に転移巣を好発するとされているが、トラスツズマブは血液脳関門を通過せず脳転移に対しては治療効果が期待できず、HER2 陽性乳癌患者の治療の大きな課題として脳転移の治療がクローズアップされている^{20,21}。</p> <p>以上より、予後不良とされる HER2 陽性転移性乳癌患者に対する現在の治療選択肢は極めて限られ、標準治療として使用可能な化学療法はなく、HER2 陽性乳癌は生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）である。このような患者に対して十分な治療効果があり、乳癌を原発とする脳転移に対して有効な新規治療法が必要とされている。</p> <p><①単剤療法></p> <p><u>医療上の必要性の判断基準：(1)、(2) アに該当</u></p> <p>2009 年 4 月に本剤はカペシタビンとの併用療法により本邦にて承認されている。これにより治療選択肢が限られたアントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤およびトラスツズマブを含む化学療法による治療後 HER2 過剰発現を示す転移性乳癌患者に対する 2 次治療として新規治療を提供することとなった。しかしながら、HER2 陽性転移性乳癌患者のうち、以下のような限られた患者集団に対しては、カペシタビン併用療法のみならず単剤療法で使用できる方策を検討することが意義のあることと考える。</p> <p>1. 前治療においてカペシタビンが使用された患者集団</p>
--	---

		<ul style="list-style-type: none"> ・ カペシタビンを含むレジメンにより不応もしくは再発を来した患者 ・ カペシタビン特有の副作用（手掌・足底発赤知覚不全症候群等）が見られた患者 <p>2. 前治療においてカペシタビンが使用されていない患者集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ カペシタビン特有の副作用（手掌・足底発赤知覚不全症候群等）を好まない患者 <p>単剤療法は国内外において複数の第Ⅱ相試験が実施され、有効性および安全性が示されており、治療対象の背景を考慮した場合には少なくとも有効な治療となる可能性が示唆されている。さらに本邦では、海外試験に比較して良好な奏効率が得られ、2つの第Ⅱ相試験により合計100例による結果としてその有効性が示されている。</p> <p>以上より、HER2陽性手術不能または再発乳癌患者に対して本剤の単剤療法は医療上の必要性が高いと判断した。</p> <p><②トラスツズマブ併用></p> <p>医療上の必要性の判断基準：(1)、(2)ア、ウに該当</p> <p>本剤は2009年4月にカペシタビンとの併用療法により本邦にて承認され、HER2陽性転移性乳癌患者に提供されることとなった。しかしながら、トラスツズマブ単独または他の化学療法剤との併用療法に抵抗性を示すHER2陽性転移性乳癌患者に対しては、治療効果が検証された治療レジメンはない現状であるものの、併用する他の化学療法剤を変更することによりトラスツズマブを含む治療が継続されており、その治療選択肢は限られている。</p> <p>トラスツズマブと本剤の併用は、前臨床試験にてHER2陽性乳癌細胞に対して相乗効果があることが報告されている。また、臨床試験では、海外においてHER2陽性乳癌患者を対象とした併用第Ⅰ相試験（EGF10023試験）が実施され、本剤1000mg/日の1日1回連日投与とトラスツズマブの標準的投与方法（初回投与量を負荷投与量として4mg/kg投与し、第2週目からは維持投与量として2mg/kgを週1回ずつ投与する）が至適忍容レジメン（Optimally Tolerated Regimen）として推奨されている²²。EGF10023試験の増量段階における27例では、既治療のHER2過剰発現乳癌患者に対しトラスツズマブ併用により7例の奏効例（CR1例、PR6例）及び1例のSD（>6ヵ月）が得られている。本邦では、HER2陽性乳癌患者に対して、EGF10023で決定された推奨用量における本剤とトラスツズマブの併用療法の安全性及び忍容性を検討する目的で併用第Ⅰ/Ⅱ相試験（EGF105635試験）が実施された結果、日本人における忍容性が確認されている。</p>
--	--	--

	<p>一方、海外では、トラスツズマブの併用療法を施行した際の有効性および安全性が、Blackwell らにより第Ⅲ相試験として検討された (EGF104900 試験)⁶。EGF104900 試験では、アンストラサイクリン系およびタキサン系製剤による前治療後に進行を認めた HER2 陽性乳癌患者を対象として本剤 1500mg 1 日 1 回単独投与または本剤 1000mg 1 日 1 回とトラスツズマブ週 1 回投与 (初回投与量 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg) 併用投与の比較が行われた。主要評価項目である無増悪生存期間は、本剤単独群 8.1 ヶ月に対してトラスツズマブ併用群では 12.0 ヶ月であり、統計学的に有意な延長が確認された (ハザード比 0.73、$p=0.008$)。また、295 例における安全性は、本剤単独投与においてより多くの発疹を認め、併用投与では Grade 1 または 2 の下痢の発現をより多く認めている。当該試験成績に基づき、トラスツズマブ前治療後に再発を認めた HER2 陽性浸潤性乳癌に対する治療として National Comprehensive Cancer Network Practice Guideline にて本剤とトラスツズマブの併用が推奨されている。</p> <p>このように、HER2 陽性乳癌患者に対する本剤とトラスツズマブの併用は、海外にて治療選択肢の一つとして推奨されており、医療上の必要性が高いと判断した。</p> <p>なお、国内では、本剤とトラスツズマブの併用に対する HER2 陽性転移性乳癌の日本人患者における忍容性を確認した後、術後補助療法における有効性および安全性を検討する国際共同第Ⅲ相試験に参加し、2010 年 6 月現在実施中である。</p> <p><③ホルモン剤併用></p> <p><u>医療上の必要性の判断基準：(1)、(2) ア・イに該当</u></p> <p>ホルモン受容体陽性を示す閉経後転移性乳癌患者に対する治療としてのトラスツズマブとホルモン療法の併用については、乳癌診療ガイドラインにおいて推奨グレード C とされているとおり、十分なエビデンスがなく、強く推奨されるものではない。一方、ホルモン療法のみでは効果が不十分である患者、トラスツズマブと化学療法の併用療法では、重度の好中球減少症などの致命的な副作用が認められるなどの理由によりリスクベネフィットの観点で標準治療とされない患者が存在する。</p> <p>ホルモン受容体陽性を示す閉経後転移性乳癌患者に対する治療として、タモキシフェンに代表される選択的エストロゲン受容体モジュレーターを用いた治療の検討が実施され、最初に標準的な治療とされた。その後、アロマターゼ阻害剤 (例：レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン) を用いてエストロゲンレベルを減少させる治療が検討され、閉経後患者に対する第一選択薬とされて</p>
--	---

	<p>いる。最も新しい治療法としては、選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーターを用いてエストロゲン受容体レベルを減少させる治療の検討が行われている⁸。</p> <p>閉経後女性では、アロマターゼ阻害剤によるエストロゲンレベル減少が顕著であり、一次治療としてはタモキシフェンよりも有効であるとされている。タモキシフェンと比較した場合、アロマターゼ阻害剤による奏効率はより高く、無増悪生存期間および全生存期間においても延長が認められている⁹⁻¹¹。</p> <p>また、Mauriらにより報告された23報の公表論文を用いたメタアナリシスでは、タモキシフェンと比較した際のアロマターゼ阻害剤による全生存期間の延長が報告されている(11%のハザードリスク減少；95%信頼区間：1%～19%；p=0.03)¹²。</p> <p>現在、ホルモン受容体陽性、HER2陽性を示す閉経後転移性乳癌患者に対する最適の治療法は示されておらず、従来よりホルモン療法が逐次的に施行されているが、2～3ヵ月以内に疾患進行に至るといった報告がなされており、ホルモン療法単剤での有効性は不十分とされている。このような不十分な無増悪生存期間の改善を目的として、ホルモン療法とHER2を標的とした分子標的薬の併用に関する検討が行われ、TAnDEM試験によって立証された¹³。TAnDEM試験では、ホルモン受容体陽性、HER2陽性転移性乳癌患者を対象に、アナストロゾールとトラスツズマブ併用療法とアナストロゾール単剤療法の比較が行われた。当該試験の結果、無増悪生存期間（中央値）はアナストロゾールとトラスツズマブ併用療法では4.8ヵ月、アナストロゾール単剤療法では2.4ヵ月であり、アナストロゾールに対するトラスツズマブの上乗せ効果が認められた。TAnDEM試験を主要試験として、アナストロゾールとトラスツズマブ併用療法は欧州において承認されたものの、米国では未だ承認に至っていない。TAnDEM試験における無増悪生存期間は、アナストロゾール単剤療法と比較して有意差を示したが、アナストロゾールとトラスツズマブの併用療法における無増悪生存期間は不十分（4.8ヵ月）であり、術後補助療法としては、化学療法剤の使用がより好ましいと考えられている¹⁴。</p> <p>ホルモン受容体陽性、HER2陽性を示す閉経後転移性乳癌患者に対しては、リスクベネフィットのバランスに優れた治療法が求められる。EGF30008試験で検討された本剤とレトロゾールとの併用療法における無増悪生存期間は8.2ヵ月であり、副次評価項目である無増悪期間、奏効率およびクリニカルベネフィット率においても改善が認められている。また、当該試験で報告された副作用はコントロール可能であり、レトロゾール併用療法は忍容可能であると考えられた。</p>
--	---

	<p>このように、HER2 陽性を示すホルモン受容体陽性閉経後乳癌患者に対する最適の治療法が必要とされており、本邦において選択可能な治療法では、不十分な患者が存在すると考えられ、本剤とアロマターゼ阻害剤との併用療法は医療上の必要性が高いと判断した。</p> <p><④タキサン系併用></p> <p>医療上の必要性の判断基準：(1)、(2) アに該当</p> <p>HER2 陽性転移性乳癌の一次治療には、トラスツズマブ単独投与またはタキサン系製剤、アントラサイクリン系製剤およびトラスツズマブなどの併用投与が標準的に行われる（日本乳癌学会. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1 薬物療法. 金原出版. 2007.）。しかしながら、トラスツズマブを含む治療レジメンにより生存期間が延長するものの²³、その多くは再発や転移を認め、さらに再発を来した患者の約 25%に脳転移が認められることが報告されている^{24, 25}。トラスツズマブの術後補助療法としての有効性が検討されたメタアナリシスにおいては、トラスツズマブ併用群の初回再発までの期間がパクリタキセル単独群と比較して延長する一方で、初回再発としての脳転移発現率がパクリタキセル単独群と比較して高いことも報告されている²⁶。</p> <p>トラスツズマブは術後補助療法における適応を本邦にて 2008 年に取得し、HER2 陽性乳癌に対する術後補助療法における標準治療として推奨されている。また、国際的にも HER2 陽性転移性乳癌患者に対する一次治療として標準治療とされていたトラスツズマブが、より早期の使用に標準治療として推奨されたことに伴い、術後補助療法としてトラスツズマブが使用された患者に対する一次治療においても繰り返しトラスツズマブが標準使用されている。そのため、トラスツズマブに代わる新たな一次治療として、HER2 を標的とした治療選択肢を提供することは急務であると考えられる。</p> <p>なお、本剤とパクリタキセルの併用療法については、海外にて併用第 I 相試験（EGF10009）が実施され、本剤 1500mg/日とパクリタキセル 80mg/m²（1 時間点滴静注、週 1 回投与）を併用した際の忍容性が確認された。本邦では HER2 陽性を示す進行性胃癌患者を対象として EGF10009 試験と同じ用法・用量にて国際共同第 III 相試験が進行中であり、日本人胃非切除患者における忍容性が確認されている。このように、本剤（1250mg/日）とパクリタキセル 80mg/m²（1 時間点滴静注、週 1 回投与）の併用療法は日本人において忍容性に問題はないと考えられ、2010 年 6 月現在、HER2 陽性転移性乳癌患者に対する一次化学療法としての本剤（1250 mg/日）とパクリ</p>
--	---

	<p>タキセル 80mg/m² (1 時間点滴静注、週 1 回投与) の併用療法による国際共同第Ⅲ相試験 (EGF108919 試験) に本邦も参加している。また、本剤 (1500mg/日) とパクリタキセル 80mg/m² (1 時間点滴静注、週 1 回投与) の併用療法による HER2 陽性転移性乳癌患者を対象とした第 I/II 相試験 (EGF113806 試験) も本邦にて 2010 年 3 月より実施中である。</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28: Published Ahead of Print on February 1 8. Colozza M, de Azambuja E, Personeni N, et al. Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer. <i>Oncologist</i> 2007; 12(3): 253-70. 9. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in post-menopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. <i>Am J Clin Oncol</i> 2003; 26(3): 317-22. 10. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. <i>J. Clin Oncol</i> 2003; 21(11): 2101-9. 11. Paridaens RJ, LY Dirix, LV Beex, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26(30): 4883-90. 12. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, et al. Survival With Aromatase Inhibitors and Inactivators Versus Standard Hormonal Therapy in Advanced Breast Cancer: Meta-analysis. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2006; 98(18): 1285-91. 13. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2006; 100 (abstr 3a). 14. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. <i>Nat Clin Pract Oncol</i> 2008; 5(9): 531-42. 15. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, et al. Correlation between
--	--

		<p>Long-Term Survival in Breast Cancer Patients and Amplification of Two Putative Oncogene-Coamplification Units: hst-1/int-2 and c-erbB-2/ear-1. <i>Cancer Res</i> 1989; 49: 3104-08.</p> <p>16. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. <i>J Clin Oncol</i> 1999; 17: 2639-48.</p> <p>17. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. <i>J Clin Oncol</i> 2001; 19 (10): 2587-95.</p> <p>18. Fountzilias G, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzila A, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. <i>Ann Oncol</i> 2001; 12: 1545-51.</p> <p>19. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Trastuzumab Administered Every Three Weeks in Combination With Paclitaxel. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21(21): 3965-71.</p> <p>20. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. <i>Br J Cancer</i> 2004;91:639-43.</p> <p>21. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. <i>Cancer</i> 2003; 97: 2972-7.</p> <p>22. Storniolo AM, Pegram MD, Overmoyer B, et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with trastuzumab in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. <i>J Clin Oncol</i>. 2008; 26(20): 3317-23.</p> <p>23. Amar S, Roy V, Perez EA. Treatment of metastatic breast cancer: looking towards the future. <i>Breast Cancer Res Treat</i>. 2009; 114: 413–22</p> <p>24. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. <i>British Journal of Cancer</i>; 2004; 91: 639-43.</p> <p>25. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. <i>Clin Cancer Res</i>. 2007; 13(6): 1648-55.</p> <p>26. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. <i>N Engl J</i></p>
--	--	---

		Med. 2005; 353(16): 1673-84.
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 checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] <①単剤療法> 国内第Ⅱ相試験(2試験)終了 このうち1試験の成績に基づき2007年3月に承認申請を行ったが、 検証的試験による成績がなく、カペシタビン併用においてのみ承認 された。 <②トラスツズマブ併用> 国内第Ⅰ相試験終了 術後補助療法を対象とした国際共同第Ⅲ相試験実施中 <③ホルモン併用> 国内試験未実施 <④タキサン系併用> 国際共同第Ⅲ相試験実施中(パクリタキセル併用) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験実施中(パクリタキセル併用)
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	<①単剤療法> (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(致死的な疾患)
-----	-------------------------	--

<p>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><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] 本薬単独投与について、国内第Ⅱ相試験 2 試験 (EGF100642、EGF104911) では 19% である一方、海外第Ⅱ相試験 2 試験 (EGF20002、EGF20008) における奏効率は 5% 及び 1% であることが、企業見解で説明されている。国内外の当該奏効率の差異の原因は不明であるが、海外試験成績からは、本薬単独投与では、殆ど奏効が得られないとのデータが示されている状況であり、本薬単独投与の臨床的意義は不明と考える。また、海外の主な臨床腫瘍学の教科書や海外の悪性腫瘍の治療に関する主要なガイドラインである NCCN ガイドラインには、治療選択肢として本薬単独投与の記載はない。</p> <p>以上より、現時点において、本薬単独投与の医療上の必要性が高いとは判断できない。</p> <p>なお、企業見解によると、乳癌に対する本薬単独投与について、欧米では承認申請を行っておらず、本邦では、第Ⅱ相試験成績を基に承認申請を行ったものの、検証試験成績がなく承認に至っていない、とされている (参考: <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g090412/34027800_22100AMX00647_A100_1.pdf>)。</p> <p><②トラスツズマブ併用、③ホルモン併用></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]</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 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〕</p> <p>なし</p> <p><④タキサン系併用></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>海外の主な臨床腫瘍学の教科書や海外の悪性腫瘍の治療に関する主要なガイドラインである NCCN ガイドラインには、治療選択肢として本薬とパクリタキセルの併用療法の記載はない。また、現時点で得られているパクリタキセルとの併用時の有効性に関するデータは、第Ⅲ相試験におけるサブグループ解析結果のみである。</p> <p>以上より、現時点で、本薬の医療上の有用性が高いとは判断できない。</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		63
2)	要望された 医薬品	一般名	エトポシド
		販売名	ペプシド注（ブリストル・マイヤーズ株式会社） ラステット注（日本化薬）
		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	膠芽腫を含む悪性神経膠腫などの原発性悪性脳腫瘍に対するCE療法(カルボプラチンとの併用療法)
		用法・用量	成人にはエトポシドとして、1日量 60～100mg/m ² （体表面積）を5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。 成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400mg/m ² （体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。
		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. 適応疾患の重篤性</p> <p>膠芽腫（グレード4）はあらゆる癌の中で最も予後不良の疾患である。また、悪性神経膠腫（グレード3）も再発するとグレード4に悪性転化し、これらの再発後のMSTは6ヵ月前後である。再発症例に対する標準治療は確定しておらず、再発例に対する有効な薬剤が無いのが現状である。再発膠芽腫・悪性神経膠腫は（1）適応疾患の重篤性が次のいずれにも該当する疾患である。</p> <p>ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p>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>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>CE療法は（2）医療上の有用性が次のア・ウに該当する</p> <p>ア 既存の療法が国内にない</p>	

		<p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている (NCCN guideline 2009)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>現在 Bevacizumab による治験が行われているが、それ以外に再発膠芽腫に対する有望な薬剤の治験予定はない。日本臨床腫瘍グループ (JCOG) 脳腫瘍グループ内での調査では、23 施設中 15 施設が再発膠芽腫に対して CE 療法の経験があるとの回答が得られ (3 施設は未使用・5 施設は回答なし)、再発症例に対して苦慮している実情が明らかとなった。2009 年に欧米で新規に承認された Bevacizumab に対する期待も高まるが、セカンドライン・サードラインとしての CE 療法が、膠芽腫・悪性神経膠腫の再発例に対して承認されることは、他に治療法がない悪性脳腫瘍の患者にとって極めて有用である。</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 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
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 checked="" 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> <p>脳腫瘍において既存の治療法としては、ニトロソウレアを中心とした治療法が存在していたが、近年、Temozolomide などの新薬が開発され、高い有効性も示され、国内で承認されている。Temozolomide・Bevericizumab とともに米国において承認され、有効な薬剤として NCCN ガイドライン (v.3.2009) に記載されるに至っている。</p> <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> <p>Watanabe らによる悪性脳腫瘍に対する JET 療法 (Carboplatin+Etoposide) の Phase II 試験¹⁾において再発 Glioblastoma で SD+PR:57%、生存期間中央値 25 ヶ月を示したことは、Etoposide が悪性脳腫瘍に対する治療に貢献しうる可能性を示唆しているもの と考える。また Etoposide は小児の神経芽腫、網膜芽腫、中枢神経系 胚細胞腫瘍に関しては適応症を有しており、成人においても有効性が期待される。しかしながら、Etoposide 併用による無作為化第Ⅲ相 比較試験のデータがない。</p> <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> <p>悪性脳腫瘍の NCCN ガイドラインにおいてエトポシドは推奨 Category2A に分類されているが、この疾患において推奨 Category1 の治療法の記載はない。しかしながら、近年、Temozolomide などの 新薬が開発され、高い有効性を示しており、Bevacizumab といった 分子標的薬とともに、有効な薬剤として NCCN ガイドライン (v.3.2009) に記載されるに至っている。</p> <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>文献 1) Acta Neurochirurgica. 144 (12) :1265-70, 2002</p> <p><日本化薬株式会社> 再発膠芽腫、悪性神経膠腫</p> <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)」「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、再発膠芽腫 または悪性神経膠腫が悪性腫瘍であり、全てに該当すると考えます。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>「ア 既存の療法が国内にない」については、既存の治療として Temozolomide が使用できることから該当しないと考えます。</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、欧米でも臨床試験報告が あるが、無効だとする報告もあり、本剤の臨床的位置づけは明確に はなっていないと考えられ、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、米国治療ガイドライン（NCCN 2009 年）に、Platinum-based regimens は、2nd または 3rd ラインの治療法（推奨度は 2A）として取り上げられていますが、CE 療法は標準的療法には位置づけられていないと考えております。</p> <p>以上より、本剤（または CE 療法）の再発膠芽腫または悪性神経膠腫に対する医療上の必要性はそれほど高くはないと考えます。</p> <p>髄芽腫</p> <p>(1) の適応疾病の重篤性については、ア、イ及びウの全ての基準に該当すると考えます。</p> <p>(2) の医療上の有用性については、髄芽腫に対する本剤の臨床報告がないことから、ア、イ及びウの全ての基準には該当しないと考えます。</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) 日本化薬株式会社、 Bristol-Myers Squibb 株式会社ともに開発の意思なし。 < Bristol-Myers Squibb 株式会社 > 8) に記載したとおり、近年、Temozolomide などの新薬が開発され、高い有効性も示され、国内で承認されている。Temozolomide・Bevacizumab とともに米国において承認され、有効な薬剤として NCCN ガイドライン (v.3.2009) に記載されるに至っており、悪性脳腫瘍に対する本剤とカルボプラチンとの併用療法の医療上の必要性はそれほど高くないと考える。 < 日本化薬株式会社 > 8) に記載したように、現在、再発膠芽腫または悪性神経膠腫に対して標準療法があり、また、本剤（または CE 療法）が欧米においても特に推奨された治療法ではないことから、本剤の医療上の必要性は高いとは判断しておりません。

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 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〕 再発悪性神経膠腫に対し、本薬とカルボプラチンの併用療法での第Ⅱ相試験成績の報告はあるが、国内外の主要な臨床腫瘍学の教科書には記載はない。また、悪性腫瘍の治療に関する海外の主要なガイドラインであるNCCNガイドライン（V.1.2010）に、本薬の単独投与の記載はあるものの、根拠となる具体的な論文等は掲載されていない状況である。本疾患の希少性や重篤度を考慮したとしても、現時点で、本薬の医療上の有用性が高いと判断することは困難である。</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	
日本臨床腫瘍学会 日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会					
101					
2)	要望された医薬品	一般名	カルボプラチン		
		販売名	パラプラチン注射液		
		会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社		
3)	要望内容	効能・効果	子宮体癌		
		用法・用量	<日本臨床腫瘍学会> AUC (area under the curve) 5-6、3週毎 <日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> 他の抗癌剤併用で AUC 5-6 の点滴投与になると予想される。		
		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	<日本臨床腫瘍学会> 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) 根拠： 子宮体がんの年間罹患数は 6625 名 (2002 年)、死亡数は年間約 2000 名である。子宮体がんの罹患数は年々増加しており、今後も克服すべき癌腫の一つとして重要な癌腫であると考えられる。 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、カルボプラチンは子宮体癌に対する効能・効果の承認			

		<p>がない。イ、ウに関しては、上述を参照。カルボプラチンが適応となることによって再発・進行子宮体癌患者にとって大いに利益をもたらすと考えられる。</p> <p><日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会></p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>子宮体癌の発生は近年顕著な増加傾向にあり、Stage III以上の進行子宮体癌も増加している。進行子宮体癌を手術治療のみで救命することは困難であり、子宮体癌の長期予後改善のためには術後再発高危険群に対する本剤を用いた術後化学療法の適用が必要である。</p> <p>2. 医療上の必要性</p> <p>タキサン+白金併用化学療法は子宮体癌術後ならびに再発子宮体癌治療にける標準治療の1法と理解されており、本剤は子宮体癌術後補助化学療法あるいは再発子宮体癌化学療法においてパクリタキセルあるいはドセタキセルと共に用いられる白金製剤として世界で広く適用されている。</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 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 checked="" 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>現時点では、以下、JGOG の試験の結果をもって判断すべきであると考えている。</p> <p>Weber らによる進行子宮体癌を対象とした AP 療法 (ADM+CDDP) と TC 療法 (Paclitaxel+Carboplatin) の無作為化第 II 相比較試験¹⁾の中間解析において、TC 群が奏効率、PFS、全生存期間を改善する傾</p>
----	-------------------------------	---

		<p>向を示していたことは、Carboplatin が子宮体癌治療に貢献しうる可能性を示唆していると考え。ただし、この試験の最終結果の報告はなく、さらに現在のところ、標準療法を対照群として Carboplatin を含む療法の有用性を比較検討した無作為化第Ⅲ相比較試験の結果は得られていない。現在、JGOG（婦人科悪性腫瘍療法研究機構）において、第Ⅲ相試験（JGOG2043：ADM+CDDP v.s. Docetaxel+CDDP v.s. Paclitaxel+Carboplatin）を実施中である。Carboplatin の子宮体癌治療への寄与は、本試験の結果をもって判断すべきと考える。</p> <p>なお、本試験の結果は、タキソール（Paclitaxel）子宮体癌の効能追加承認時の指示事項へ対応するものとして、医薬品総合機構へ提出予定である。</p> <p>文献 1) Proc Am Soc Clin Oncol 22:453a,2003</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) Carboplatin の子宮体癌に対する評価は、現在、JGOG（婦人科悪性腫瘍療法研究機構）において、第Ⅲ相試験（JGOG2043：ADM+CDDP v.s. Docetaxel+CDDP v.s. Paclitaxel+Carboplatin）を実施中であり、本試験の結果をもって判断すべきと考え、現時点では企業としての開発の意思なしとした。
11)	備 考	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、「カルボプラチン」を「子宮体癌」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。

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	(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
-----	----------------------------	--

	<p>の評価 (該当するものにチェックする)</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] 本薬とパクリタキセルの併用療法は、子宮体癌において、有用性が期待され、現在、国内外において標準療法との第Ⅲ相比較試験（GOG209 試験、JGOG2043 試験）が実施中で、有用性について確認されつつある。また、本邦では、既に社会保険診療報酬支払基金において、本薬の子宮体癌に対する保険償還が認められている。これらの状況から、本薬の開発を要請する必要性は乏しいと判断した。</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
		東北大学病院腫瘍内科、東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野	102
2)	要望された医薬品	一般名	カルボプラチン
		販売名	パラプラチン注射液
		会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	原発不明癌
		用法・用量	原発不明癌に対してパクリタキセル（200mg/m ² ）との併用療法において target AUC（area under the curve）として6（mg/mL×min）を1日間点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。
		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</p> <p>原発不明癌は、十分な全身検索を行っても原発巣が特定できない転移性のみを指摘された癌であり、頻度としては全癌患者の3~5%を占めるとされる。このうち、特定の治療を有するサブグループ以外の原発不明癌の予後は不良であり、生存期間中央値は6~9ヵ月とされる。現在確立した標準治療がないため、実地医療現場では各主治医の判断で治療を選択せざるを得ないのが現状であり、がん治療の均てん化という視点においても大きな問題となっている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>前記のように、カルボプラチン、パクリタキセル併用療法は、第Ⅱ相試験レベルではあるが、他の治療レジメンに比べて良好な成績が報告されている。予後不良な原発不明癌患者の治療成績向上に寄与すると考えられる。海外では既に原発不明癌に対する標準治療の一つとして位置づけられている。本邦においても標準治療として位置づけられることにより、今後カルボプラチン+パクリタキセル併用療法を対照群とした比較試験を行うことが可能となり、原発不明</p>	

		癌の治療法の進歩に寄与するものと考えられる。
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 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 checked="" 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>判断基準の(2)アについて</p> <p>確立された既存の治療法は、現時点では国内にない。</p> <p>しかし、原発不明癌の場合、基本的に様々な癌の可能性があり、その症状や病理検査の結果に応じてその都度最良の治療が行われる。そのため、外科療法、放射線療法による治療が薬剤療法とともに行われている現状である。特に、転移が多く見られる原発不明癌の治療法は十分であるとは言えないが、原発癌に関わらず治療効果が示せるオールマイティな薬剤が存在するとは、科学的に考えても難しいと考えられる。</p> <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> <p>Briasoulis らによる原発不明癌 77 例を対象とした TC 療法 (Paclitaxel+Carboplatin)の第Ⅱ相試験¹⁾において奏効率 38.7%、生存期間中央値 13 ヶ月を示したことは、標準治療の存在しない原発不明癌において Carboplatin が治療に貢献しうる可能性を示唆しているものとする。ただし、当該報告では肝臓、骨、多臓器病変を有する症例に対して効果は低く、さらなる検討が必要であると記載されて</p>
----	-------------------------------	--

		<p>いる。また、無作為化第Ⅲ相比較試験のデータがない。 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 原発不明癌の NCCN ガイドラインにおいてカルボプラチンは推奨 Category2A に分類されているが、この疾患において推奨 Category1 の治療法の記載はなく、標準的治療法は存在しないと考えられる。 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>文献 1) J Clin Oncol 2000; 18; 3101-7</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) 8) に記載したとおり、原発不明癌の場合、基本的に様々な癌の可能性があり、その症状や病理検査の結果に応じて、その都度最良の治療が行われる。そのため、外科療法、放射線療法による治療が薬剤療法とともに行われている現状である。転移が多く見られる原発不明癌の治療法は十分であるとは言えないが、原発不明癌の患者さんを対象にした臨床試験で有効性・安全性を示すことは科学的にも非常に難しいことが想定される。以上の理由から、「原発不明癌」を予想される効能効果とした開発は困難と考える。
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	<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 <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>(該当するものにチェックする)</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>現時点では、原発不明癌に対する標準的な化学療法レジメンは存在しない。原発不明癌に対しては、本薬が汎用されている状況ではあるが、癌の存在部位、癌の組織型、患者の性別等の情報を総合的に判断して化学療法レジメンが選択されるため、本薬以外の抗悪性腫瘍剤も用いられている。また、「原発不明癌」とは、十分な全身検索にもかかわらず、臨床的に原発巣が確認できない転移性の腫瘍のことであり、多種多様な腫瘍が混在した不均一な疾患の総称で、そもそも特定の疾患を示すものではない。したがって、効能・効果として、「原発不明癌」を設定することは、臨床的に適切でないと考えられる。また、海外においても当該効能・効果での承認はなく、対象患者集団を「原発不明癌」として臨床開発を行うことは、極めて困難と考える。</p> <p>このような状況を考慮すると、原発不明癌の効能・効果に対して、本薬の開発を要請する必要はないと考える。</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		103
2)	要望された医薬品	一般名	カルボプラチン
		販売名	パラプラチン注射液
		会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	膠芽腫を含む悪性神経膠腫などの原発性悪性脳腫瘍に対する CE 療法（エトポシドとの併用療法）
		用法・用量	成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400mg/m ² （体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。 成人にはエトポシドとして、1日量 60～100mg/m ² （体表面積）を5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。
		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. 適応疾患の重篤性</p> <p>膠芽腫（グレード4）はあらゆる癌の中で最も予後不良の疾患である。また、悪性神経膠腫（グレード3）も再発するとグレード4に悪性転化し、これらの再発後の MST は6ヵ月前後である。再発症例に対する標準治療は確定しておらず、再発例に対する有効な薬剤が無いのが現状である。再発膠芽腫・悪性神経膠腫は（1）適応疾患の重篤性が次のいずれにも該当する疾患である。</p> <p>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>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>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>CE 療法は（2）医療上の有用性が次のア・ウに該当する</p> <p>ア 既存の療法が国内にない</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている（NCCN guideline 2009）</p>	

		<p>2. 医療上の有用性</p> <p>現在 Bevacizumab による治験が行われているが、それ以外に再発膠芽腫に対する有望な薬剤の治験予定はない。日本臨床腫瘍グループ（JCOG）脳腫瘍グループ内での調査では、23 施設中15施設が再発膠芽腫に対してCE療法の経験があるとの回答が得られ（3施設は未使用・5施設は回答なし）、再発症例に対して苦慮している実情が明らかとなった。2009年に欧米で新規に承認された Bevacizumab に対する期待も高まるが、セカンドライン・サードラインとしての CE 療法が、膠芽腫・悪性神経膠腫の再発例に対して承認されることは、他に治療法がない悪性脳腫瘍の患者にとって極めて有用である。</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 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
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 checked="" 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>判断基準の (2) アについて</p> <p>脳腫瘍において既存の治療法としては、ニトロソウレアを中心とした治療法が存在していたが、近年、Temozolomide などの新薬が開発され、高い有効性も示され、国内で承認されている。Temozolomide・Beverizumab とともに米国において承認され、有効な薬剤として NCCN ガイドライン (v.3.2009) に記載されるに至っている。</p> <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> <p>Watanabe らによる悪性脳腫瘍に対する JET 療法 (Carboplatin+Etoposide) の Phase II 試験¹⁾において再発 Glioblastoma</p>
----	-------------------------------	---

		<p>で SD+PR:57%、生存期間中央値 25 ヶ月を示したことは、Carboplatin が悪性脳腫瘍に対する治療に貢献しうる可能性を示唆しているもの と考える。また Carboplatin は小児の神経芽腫、網膜芽腫、中枢神経系胚細胞腫瘍に関しては適応症を有しており、成人においても有効性が期待される。しかしながら、Etoposide 併用による悪性脳腫瘍に対する Carboplatin の報告は少なく (Phase II 5 試験:Medline)、無作為化第Ⅲ相比較試験の報告も現在のところなされていない。</p> <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> <p>悪性脳腫瘍の NCCN ガイドラインにおいてカルボプラチンは推奨 Category2A に分類されているが、この疾患において推奨 Category1 の治療法の記載はない。しかしながら、近年、Temozolomide などの新薬が開発され、高い有効性を示しており、Bevacizumab といった分子標的薬とともに、有効な薬剤として NCCN ガイドライン (v.3.2009) に記載されるに至っている。</p> <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>文献 1) Acta Neurochirurgica. 144 (12) :1265-70, 2002</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) 8) に記載したとおり、近年、Temozolomide などの新薬が開発され、高い有効性も示され、国内で承認されている。Temozolomide・Bevacizumab とともに米国において承認され、有効な薬剤として NCCN ガイドライン (v.3.2009) に記載されるに至っており、悪性脳腫瘍に対する本剤とエトポシドとの併用療法の医療上の必要性はそれほど高くないと考える。
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)	<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 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〕 再発悪性神経膠腫に対し、本薬とエトポシドの併用療法での第Ⅱ相試験成績の報告はあるが、国内外の主要な臨床腫瘍学の教科書には記載はない。また、悪性腫瘍の治療に関する海外の主要なガイドラインである NCCN ガイドライン（V.1.2010）に、本薬の単独投与の記載はあるものの、根拠となる具体的な論文等は掲載されていない状況である。本疾患の希少性や重篤度を考慮したとしても、現時点で、本薬の医療上の有用性が高いと判断することは困難である。</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		145
2)	要望された 医薬品	一般名	シスプラチン
		販売名	ブリプラチン注射液（ブリストル・マイヤーズ株式会社）、ランダ注（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	乳癌
		用法・用量	注射剤で点滴による静脈注射を行う。使用量は、通常1日1回、成分であるシスプラチンを体表面積 m^2 あたりで計算し投与し3~4週間の休薬。これを1クールとし、医師と相談しながら治療を繰り返す。（併用療法で）
		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 記載なし</p> <p>2. 医療上の有用性 副作用が強いことでも知られているが、優れた腫瘍縮小効果を持ち、多くのがん治療において中心的に使われる。米国では、トリプルネガティブ乳癌の治療には化学療法剤（特にドセタキセル）との併用でシスプラチンが適していると示唆された。</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)	<input type="checkbox"/> 米国	<input type="checkbox"/> 英国	<input type="checkbox"/> 独国	<input type="checkbox"/> 仏国
----	-------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

	る)	[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 checked="" 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 転移性乳癌を適応症にもつ化学療法剤は、ドキソルビシン、エピルビシン等が既にある。 さらに、近年、乳癌に対しては Gemcitabine や Lapatinib 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 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 現在まで転移性乳癌に対して、シスプラチンによる生存期間の延長を endpoint とした無作為化第Ⅲ相比較試験の結果は得られていない。 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 乳癌の NCCN ガイドライン (v.1.2010) においてシスプラチンは推奨 Category2A に分類されている。NCCN ガイドライン (v.1.2010) では、転移性乳癌に対する単剤療法としては Anthracycline、Taxanes、Capecitabine や Gemcitabine、Vinorelbine が望ましい治療法として記載されており、優先されるべき標準的治療と考えられる。 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> (1) 適応疾病の重篤性 「ア 生命に重大な影響がある疾患」、「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、全てに該当すると考</p>
----	---	---

		<p>えます。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>「ア 既存の療法が国内にない」及び「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、現在、本領域の治療薬には多くの治療選択肢があり、また、カルボプラチンを用いた試験が多数実施中であるため該当しないと考えます。「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」については、米国治療ガイドライン（NCCN 2009年）においても標準療法として位置づけられており、該当すると考えます。しかし、現在の乳癌に対する化学療法は外来投与が主流であることから、カルボプラチンが選択され、管理が複雑なシスプラチンは敬遠される傾向にあります。</p> <p>以上より、医療上の必要性はそれほど高くないと考えられます。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<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> <p>なし</p>
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<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>日本化薬株式会社、ブリストル・マイヤーズ株式会社ともになし。 <ブリストル・マイヤーズ株式会社></p> <p>乳癌に対して Gemcitabine や Lapatinib 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。また、転移性乳癌に対する単剤療法としては Anthracycline、Taxanes、Capecitabine や Gemcitabine、Vinorelbine が望ましい治療法として記載されており、優先されるべき標準的治療と考えられる。以上のことから、乳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>本剤の乳癌における医療上の必要性はかならずしも高くないと判断しております。</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> <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 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] 乳癌において術前・術後の化学療法、及び進行・再発例に対する化学療法は、既に治療体系が確立されている。それらの治療において有用性が評価されている既存の薬剤と比較した際の本薬の有用性を示した比較試験成績は存在しない。教科書やガイドラインに記載されている内容を検討しても、現時点においては、本薬の医療上の必要性は高いと判断できない。</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
	日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 個人		184
2)	要望された 医薬品	一 般 名	テモゾロミド
		販 売 名	テモダールカプセル
		会 社 名	シェリング・プラウ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	悪性黒色腫
		用法・用量	海外で150mg/m ² /day over 5 successive days orally (total dose, 750mg/m ²) in the first course. Courses were repeated every 4 weeks and the dose was escalated to 200mg/m ² /day×5 (total dose,1000mg/m ²) after the first course
		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 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) 厚生労働省の人口動態統計によると本邦における皮膚がん死亡数は最近 30 年間、右肩上がりが増え続け、年間 1100 人を越えるようになったが、その内のおよそ半数は悪性黒色腫が占める。人口の高齢化、紫外線の影響により今後も悪性黒色腫は増加し続けることが予測されている。</p> <p>2. 医療上の有用性 ○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</p> <p>悪性黒色腫の頻度には明らかな人種差があり、白人に非常に多い疾患である。日本人の悪性黒色腫の年間発生数から考えて、欧米と同等の phaseⅢ 試験を行なうことは不可能である。このため、豪州、</p>	

		米国をはじめ世界 20 カ国以上で標準治療として使われている Temozolomide をわが国に導入できれば、進行期悪性黒色腫患者にとって朗報である。Temozolomide には median progression-free survival の延長、central nervous system への良好な移行性など DTIC より優れた点があるが、内服薬であるということは患者の quality of life の向上を考えたとき、非常に大きな利点であると考ええる。
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 type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 欧米では、ダカルバジンに対する本剤の全生存期間 (OS) の延長を検証することを目的とした臨床試験が実施されたが、OS についてダカルバジンに対する優越性は認められなかった (ダカルバジンが生存率を改善するということはこれまでに証明されていない)。また、ダカルバジンと比較した際の本剤の無増悪生存期間 (PFS) には有意差が認められ、奏効率はわずかに高い傾向にあったが、これらの結果も、臨床症状の改善が見られていないことから、临床上、有用であるとは判断困難とされた。以上の内容を理由に承認申請が取下げられている。
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 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] 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	特にコメントなし。
----	-------------------------------	-----------

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) 本剤の特長を勘案すると、海外データの使用は可能であり、国内での臨床試験の追加実施は不要と考えていますが、米国で不承認とされた背景を考慮すると、現有データによる公知申請は困難と考えている。
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)	(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 (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 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] ダカルバジンに対する本薬の優越性を検証する第Ⅲ相比較試験が行われた結果、主要評価項目である OS について優越性は検証されなかった。また、当該結果を基に欧米において承認申請が取下げられている。これらの事実を踏まえると、本薬の開発を要請する必要性は乏しいと考える。
-----	---	---

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
	東北大学病院腫瘍内科、東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野		223
2)	要望された医薬品	一般名	パクリタキセル
		販売名	タキソール注射液
		会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	原発不明癌
		用法・用量	<p>原発不明癌に対して、カルボプラチン target AUC (area under the curve) として 6 (mg/mL×min) との併用療法において、パクリタキセル 200mg/m² を 1 日 1 回 3 時間かけて点滴静注投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p>
		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 原発不明癌は、十分な全身検索を行っても原発巣が特定できない転移性のみを指摘された癌であり、頻度としては全癌患者の 3~5% を占めるとされる。このうち、特定の治療を有するサブグループ以外の原発不明癌の予後は不良であり、生存期間中央値は 6~9 ヶ月とされる。現在確立した標準治療がないため、実地医療現場では各主治医の判断で治療を選択せざるを得ないのが現状であり、がん治療の均てん化という視点においても大きな問題となっている。</p> <p>2. 医療上の有用性 前記のように、カルボプラチン、パクリタキセル併用療法は、第 II 相試験レベルではあるが、他の治療レジメンに比べて良好な成績が報告されている。予後不良な原発不明癌患者の治療成績向上に寄</p>	

		与すると考えられる。海外では既に原発不明癌に対する標準治療の一つとして位置づけられている。本邦においても標準治療として位置づけられることにより、今後カルボプラチン+パクリタキセル併用療法を対照群とした比較試験を行うことが可能となり、原発不明癌の治療法の進歩に寄与するものと考えられる。
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 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 checked="" 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>判断基準の(2)アについて</p> <p>確立された既存の治療法は、現時点では国内にない。</p> <p>しかし、原発不明癌の場合、基本的に様々な癌の可能性があり、その症状や病理検査の結果に応じてその都度最良の治療が行われる。そのため、外科療法、放射線療法による治療が薬剤療法とともに行われている現状である。特に、転移が多く見られる原発不明癌の治療法は十分であるとは言えないが、原発癌に関わらず治療効果が示せるオールマイティな薬剤が存在するとは、科学的に考えても難しいと考えられる。</p> <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> <p>Briasoulis らによる原発不明癌 77 例を対象とした TC 療法 (Paclitaxel+Carboplatin) の第Ⅱ相試験¹⁾において奏効率 38.7%、生存期間中央値 13 ヶ月を示したことは、標準治療の存在しない原発不明癌において Paclitaxel が治療に貢献しうる可能性を示唆しているものとする。ただし、当該報告では肝臓、骨、多臓器病変を有する症例に対して効果は低く、さらなる検討が必要であると記載されて</p>
----	-------------------------------	--

		<p>いる。また、無作為化第Ⅲ相比較試験のデータがない。 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 原発不明癌の NCCN ガイドラインにおいてパクリタキセルは推奨 Category2A に分類されているが、この疾患において推奨 Category1 の治療法の記載はなく、標準的治療法は存在しないと考えられる。 以上のことから、本薬は (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>文献 1) J Clin Oncol 2000; 18; 3101-7</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) 8) に記載したとおり、原発不明癌の場合、基本的に様々な癌の可能性があり、その症状や病理検査の結果に応じて、その都度最良の治療が行われる。そのため、外科療法、放射線療法による治療が薬剤療法とともに行われている現状である。転移が多く見られる原発不明癌の治療法は十分であるとは言えないが、原発不明癌の患者さんを対象にした臨床試験で有効性・安全性を示すことは科学的にも非常に難しいことが想定される。以上の理由から、「原発不明癌」を予想される効能効果とした開発は困難と考える。
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	<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
-----	--------------------------------	---

	<p>(該当するものにチェックする)</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>現時点では、原発不明癌に対する標準的な化学療法レジメンは存在しない。原発不明癌に対しては、本薬が汎用されている状況ではあるが、癌の存在部位、癌の組織型、患者の性別等の情報を総合的に判断して化学療法レジメンが選択されるため、本薬以外の抗悪性腫瘍剤も用いられている。また、「原発不明癌」とは、十分な全身検索にもかかわらず、臨床的に原発巣が確認できない転移性の腫瘍のことであり、多種多様な腫瘍が混在した不均一な疾患の総称で、そもそも特定の疾患を示すものではない。したがって、効能・効果として、「原発不明癌」を設定することは、臨床的に適切でないと考えられる。また、海外においても当該効能・効果での承認はなく、対象患者集団を「原発不明癌」として臨床開発を行うことは、極めて困難と考える。</p> <p>このような状況を考慮すると、原発不明癌の効能・効果に対して、本薬の開発を要請する必要はないと考える。</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
	東北大学病院腫瘍内科、東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野		254
2)	要望された医薬品	一般名	ビンクリスチン
		販売名	オンコビン注射用
		会社名	日本化薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	悪性黒色腫
		用法・用量	ダカルバジン、ニムスチン、インターフェロンベータとの併用において、ビンクリスチンとして0.6mg/m ² を1回投与し、投与後4～6週休薬する。
		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</p> <p>悪性黒色腫は比較的まれな腫瘍であり、日本における悪性黒色腫の正確な罹患数は不明であるが、年間推定で1500～2000人前後である。このため大規模臨床試験によるエビデンスの確立が難しい上に、極めて予後不良の疾患である。DAV Feron (本薬+ダカルバジン+ニムスチン+インターフェロンベータ)療法は、エビデンスの報告されている数少ないレジメンであり、悪性黒色腫の多剤併用全身化学療法のオプションとして欠かせないものであると考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>悪性黒色腫は予後不良の疾患であり手術が治療の主体となるが、転移しやすい高悪性度な癌である。そのため有効な薬物療法の確立が必須である。DAV Feron 投与群は第II相試験レベルではあるが有意に良好な5年生存率を示した。しかし悪性黒色腫患者において、日本国内ではランダム化比較試験は施行されておらず、第III相ランダム化比較試験が必要である。DAV Feron 療法は本邦では臨床において一般的に頻用されており、安全性については十分なデータの蓄</p>	

		積があり、膨大な診療実績のある治療レジメンである。本邦の悪性黒色腫の治療の向上に有用な治療方法である。
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 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 checked="" 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>「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ことから、全てに該当すると考えます。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>「ア 既存の療法が国内にない」については、ダカルバジン単剤+IFN療法が使用できるため該当しないと考えます。</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、本剤を含む併用療法+IFN群でダカルバジン単剤+IFN群に比較し、奏効率は高い値を示しているものの有意ではなく、また、生存期間は、本剤群で低い値を示しており、本剤の有効性が、ダカルバジン単剤+IFN群に優るとの確証は得られていません (Melanoma Res. 2005 Aug; 15(4): 291-6.) ので、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、米国治療ガイドライン (NCCN 2009年) 等に記載がなく、該当</p>
----	-------------------------------	---

		<p>しないと考えます。</p> <p>従って、医療上の必要性が高いとは判断できませんでした。</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 checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止</p> <p>[特記事項] なし</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>8)に述べたように本剤を含む療法の医療上の必要性は高いとは判断できず、本剤の開発の必要性は高くはないと判断しました。</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] 本薬及び DAV Feron 療法は海外のガイドラインには記載されてい</p>
-----	---	--

		<p>ない。</p> <p>また、DAV 療法を対照群に DAV Feron 療法の有効性を検討した第 II 相比較試験は、インターフェロンの上乗せ効果の有無を探索的に検討した結果である。このため、本試験結果より、DAV Feron 療法や本薬の有用性は判断できないと考える。</p> <p>したがって、現時点において、本薬の医療上の有用性が高いとは判断できない。</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		279
2)	要望された 医薬品	一般名	ベバシズマブ
		販売名	アバスチン点滴静注用
		会社名	中外製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	再発性子宮頸部扁平上皮癌
		用法・用量	記載なし
		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 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 checked="" 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>再発性子宮頸癌は（1）に該当するが、本剤は（2）に該当しないと判断される。</p> <p>（1）適応疾患の重篤性 本邦における子宮頸癌の罹患数は2004年の推計¹⁾で9,252人、死亡数は2,486人²⁾とされる。 初期のステージでは手術、放射線、放射線化学療法により根治が可能である。一方転移性または再発の子宮頸癌に対しては、再発部位、放射線療法の治療歴、年齢や全身状態、癌の広がりなどを総合的に考慮し化学療法か palliative therapy が選択される。ステージIVでの長期生存率は依然として不良（5年生存率が18%）²⁾で、致死的な疾患である。</p> <p>（2）医療上の有用性^{3),4)} 本剤が本疾患に対しても効果が期待されることが示唆される報告があるものの、第Ⅲ相臨床試験が実施されている段階であり、現在は有効性・安全性が確立されているとは言えない。 本剤の欧米における位置づけとしては、子宮頸癌のNCCNガイドラインにおいて2nd line therapyの項（CERV-A）に記載があるが、エビデンスレベルは低い。</p> <p>以上、再発子宮頸癌は重篤な疾病であることは明らかであるが、本剤の医療上の有用性が確立されていないため、要望に係る医療上の必要性が高いとは言えないと判断せざるを得ない。</p> <p>【参考文献】</p> <p>1) 全国がん罹患モニタリング推計 2004年罹患数・率報告 2) 国立がんセンターがん対策情報センター 3) 子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer V.1.2010</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<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〕 なし</p>
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェック)	<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>

	する)	現時点では海外でも承認されておらず、エビデンスも確立していないため。また、ペバズマブのオリジネーターであるロシュ社では本効能に対する開発の計画がなく、本邦での開発許諾が得られないため。
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 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] 海外の悪性腫瘍の治療に関する主要なガイドラインである NCCN ガイドライン (V.1.2010) への記載はあるものの、主要な臨床腫瘍学の教科書には記載はない。また、現時点で得られている、本薬の子宮頸癌に対する有効性に関するデータは、第Ⅱ相試験 1 試験のみである。以上より、現時点で、本薬の医療上の有用性が高いとは判断できない。</p>
13)	備 考	