

## 「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＞	小児分野 との関係
【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】	
本邦における未承認薬	
アザシチジン（要望番号；15）	1
アナグレリド（要望番号；26）	9
カルムスチン（要望番号；104）	15
ストレプトゾシン（要望番号；157）	21
タルク（要望番号；171）	27
デニロイキン ディフティトックス（要望番号；182）	33
フルベストラント（要望番号；266）	37
ポリノスタット（要望番号；291）	41
レナリドミド（要望番号；350）	45
アルデスロイキン（要望番号；359.3）	49

# 目 次（つづき）

＜抗がん剤分野＞	小児分野
【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】	との関係
本邦における適応外薬	
インターフェロン アルファ-2b（要望番号；53）……………	53
エルロチニブ（要望番号；76）……………	57
カペシタビン（要望番号；95）……………	61
ゲムシタビン（要望番号；122）……………	67
セツキシマブ（要望番号；159）……………	71
ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤（要望番号；189）……	77
ドセタキセル（要望番号；190）……………	81
ノギテカン（要望番号；212）……………	87
ベバシズマブ（要望番号；278）……………	93
ボルテゾミブ（要望番号；292）……………	99
【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】	
本邦における未承認薬	
イキサベピロン（要望番号；44）……………	103
本邦における適応外薬	
ダルベポエチン アルファ（要望番号；74.2）……………	107
テモゾロミド（要望番号；185）……………	113 ○
レノグラスチム（要望番号；351.1）……………	117
フィルグラスチム（要望番号；351.2）……………	121

注) 「小児分野との関係」列の「○」について

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

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本臨床腫瘍学会 特定非営利活動法人血液情報広場・つばさ 個人		15
2)	要望された 医薬品	一 般 名	アザシチジン
		販 売 名	ビダーザ
		会 社 名	日本新薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<p>&lt;米国&gt;</p> <p>1.1 骨髄異形成症候群（MDS） VIDAZA は、骨髄異形成症候群における以下の FAB 分類患者の治療を目的とする。:</p> <p>不応性貧血（RA）、鉄芽球性不応性貧血（RARS） （好中球減少症又は血小板減少症を伴う場合、又は輸血を必要とする場合）、芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）、移行期の芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB-T）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）</p> <p>&lt;欧州&gt;</p> <p>4.1 適応症 Vidaza は、造血幹細胞移植の適応とならない成人患者での下記疾患の治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・国際予後スコアリングシステム（IPSS）で Intermediate-2 リスクおよび高リスクと判定される骨髄異形成症候群（MDS）</li> <li>・骨髄芽球比率が 10～29% で骨髄増殖性疾患を伴わない慢性骨髄単球性白血病（CMML）</li> <li>・骨髄芽球比率が 20～30% で多系統の異形成を伴う WHO 分類による急性骨髄性白血病（AML）</li> </ul>
		用法・用量	<p>&lt;米国&gt;</p> <p>2.1 初回投与サイクル 初回投与サイクルの推奨開始用量は、ベースラインの血液学的検査値にかかわらず、皮下投与（SC）、静脈内投与（IV）ともに 75mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 7 日間である。投与前には悪心及び嘔吐に対する薬剤の</p>

		<p>前投与を行うこと。</p> <p>2.2 その後の投与サイクル</p> <p>4 週間毎に投与サイクルを繰り返す。2 サイクル投与後に有益な効果が認められず、悪心及び嘔吐以外の毒性が発現しなかった場合、投与量を 100mg/m<sup>2</sup> に増量してよい。最低 4 から 6 サイクルの投与が推奨されるが、完全又は部分寛解を得るにはさらなる投与サイクルが必要なことがある。患者に利益が持続している限り投与を継続してよい。</p> <p>患者の血液学的効果及び腎毒性をモニターすべきであり、投与の延期及び減量が必要になることがある。</p> <p>&lt; 欧州 &gt;</p> <p>4.2 用量・用法</p> <p>Vidaza 治療は、化学療法剤の使用に熟達した医師の監督下で開始し、モニタリングすること。悪心および嘔吐の予防として制吐薬の前投薬を行うべきである。</p> <p><u>用量</u></p> <p>治療の 1 コース目は、治療開始時の血液学的検査値にかかわらず、すべての患者で 1 回単位体表面積当たり 75 mg/m<sup>2</sup> の用量で 7 日間連日皮下注射を行い、その後 21 日間休薬するというスケジュールが推奨される (1 コース 28 日)。</p> <p>治療は 6 コース以上行うことが推奨される。有益性がある限り、疾患増悪が認められるまで治療を継続すべきである。</p> <p>血液学的効果、血液毒性および腎毒性のモニタリングを行うべきである。場合により次コース延期あるいは用量減量が必要となる。</p>	
	<p>要望の分類 (該当するものにチェックする)</p>		<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬    <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む)</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>

<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>&lt;日本臨床腫瘍学会&gt;</p> <p>1. 適応疾病の重篤性 [該当する基準]</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 [根拠]</p> <p>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MDS 患者の特徴的な症状は血球減少であり、血球減少の進行により、骨髄不全死（感染症、出血）に至る。</li> <li>・MDS 高リスク患者の生存期間の中央値は1年未満～約2年である（IPSS 分類による予後（生存期間の中央値）は、HIGH：1年未満、Int-2・60歳以上：1年程度、Int-2・60歳以下：約2年）。</li> </ul> <p>【参考文献】</p> <p>Greenberg P, et al. : International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 89: 2079-2088, 1997.</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血球減少による貧血症状や出血症状を伴い、貧血が増悪すると、心肥大、浮腫、肺水腫、意識レベル低下等の重篤な症状が発現する。</li> <li>・好中球の機能異常により易感染状態となる。</li> <li>・骨髄及び末梢血に幼若細胞（芽球）が増え、高率に白血病化する（MDS 患者の約30%が急性骨髄性白血病に移行する）。</li> </ul> <p>2. 医療上の有用性 [該当する基準]</p> <p>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 [根拠]</p> <p>ア 既存の療法が国内にない</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・日本の診療ガイドライン【文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価(4)③】において、国内のMDS患者に対する治療指針が示されているが、有効で標準的な治療法がないのが現状である。</li> <li>・MDSに対する唯一の根治療法は、造血幹細胞移植（HSCT）であるが、施行の年齢上限が55歳であり、患者の多くはその上限を超えている（発症年齢の中央値：65歳）。</li> <li>・低リスク患者では、輸血や造血因子（EPO）等の支持療法が中心になるが、頻回の輸血は鉄過剰症による臓器障害等の問題があ</li> </ul>
--	--

		<p>る。EPO（保険適応外）により輸血回数の減少効果は示されているものの、頻回の皮下注射による患者への負担も高い。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・AML に対する化学療法（保険適応外）も応用されるが、化学療法のみでは生存期間延長は得られていない。</li> <li>・免疫抑制療法や分化誘導療法が低リスク患者に有効性を示すという報告もあるが、いずれの薬剤も保険適応外である。</li> </ul> <p><b>【参考文献】</b></p> <p>押味和夫, 岡本真一郎, 加藤 淳, 別所 正美. EBM 血液疾患の治療〈2008 - 2009〉: 中外医学社; 2007. p.39-57, 99-103.</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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MDS 患者（高リスク）に対する生存期間延長を検証した薬剤は本剤のみである【文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価(1)①】。</li> <li>・本剤は長期投与時の安全性が確保できる点で、他の治療法より優れていると考える【文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価(1)①】。</li> </ul> <p>&lt;特定非営利活動法人血液情報広場・つばさ&gt;</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>MDS は、原因不明の血球減少と前白血病状態を呈する症候群の総称と言われています。高齢者に多い疾患で、貧血症状、易感染性、出血傾向で慢性に経過しますが、造血不全による合併症（感染症、出血）又は急性骨髄性白血病（AML）移行により死亡する、予後不良かつ難治性の血液疾患で本邦では難病（特定疾患）に指定されています。</p> <p>MDS の患者数及び死亡者数は増加傾向にあり、患者数は平成 17 年で 9,000 人、死亡者数は平成 18 年で 2,475 人（男性：1,487 人、女性：988 人）と聞いております。</p> <p>MDS は多様な病態の集合体で不均一な症候群であるため、その治療は多岐にわたり、全身状態や各々の病態に対して有効と思われる治療法をそれぞれ検討している状況です。比較的症状の軽い患者には輸血（赤血球、血小板の成分輸血）や支持療法（抗生物質、G-CSF 投与）による治療を行うことで、ある程度の生存が可能ですが、しかし、AML に近い重症患者の予後は悪く、AML と同様な抗がん剤（多剤併用化学療法、低用量分化誘導療法）による治療が必要ですが、生存期間の延長にはつながっていません。それ以外の治療としては、免疫抑制療法、ビタミン療法等がありますが、いずれも効果は限定的であり、標準的な治療法はありません。唯一治癒が期待でき</p>
--	--	---

	<p>るのは骨髄移植ですが、MDS 患者の多くは高齢であり、副作用の強い骨髄移植が可能な患者は限られているのが現状です。また、国内では MDS の保険適応を有する抗がん剤はシタラビンオクホスファートのみですが、有効性に関するエビデンスがないため、ほとんど使用されていません。</p> <p>したがって、更なる治療選択肢として新規治療薬の開発を切望しています。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>アザシチジンは 1970 年代から種々の血液腫瘍や固形癌に対して研究開発されてきた抗がん剤であり、これまでに臨床試験及び米国国立がん研究所により未承認薬として数千例の患者に使用されてきた経緯があります。近年、アザシチジンの新たな薬理作用（DNA の脱メチル化作用）が報告され、MDS 患者に対する臨床試験が行われた結果、その有効性が明らかになりました。</p> <p>すなわち、米国、欧州、オーストラリアの MDS 患者 358 人を対象に多施設国際的無作為化フェーズ III 臨床試験が実施されました。Vidaza（アザシチジン）投与群（179 人）は、1 日当たり 75mg/m<sup>2</sup> の Vidaza を連続して 7 日間、28 日おきに投与されました。CCR 群は支持療法のみ群（105 人）と低用量のシタラビンを投与する群（49 人）、標準的な化学療法を行う群（25 人）に分けられました。その結果、フォローアップ期間中央値 21.1 カ月で、Vidaza 投与群の全生存期間は 24.4 カ月で、CCR 群の 15 カ月に比べて統計学的に有意に延長することができました。また、2 年時点での全生存率は CCR 群が 26% だったのに対して、Vidaza 群は 51% でした。この結果より、従来型の医療レジメン（CCR）投与群に比べて Vidaza 投与群の方が全生存期間を延長できることが示されました。</p> <p>この臨床試験結果を中心に欧米では認可を得、また、米国の MDS 治療ガイドライン（NCCN）にも記載されました。つまり、欧米では軽症から重症までのすべての MDS 患者の治療に必要な薬剤と位置付けられています。</p> <p>近年、国内でもアザシチジンの個人輸入に関する相談件数が増加傾向にあり、実際に個人輸入による治療が少なくとも 5 件実施されたという情報も得られており、今後益々増加することが予想されます。</p> <p>アザシチジンが欧米で広く使用されている現状、また本邦において未だ有効な治療法のない現状を考えると、MDS 治療の選択肢としてのアザシチジンの有用性は高く、早期に使用可能となることが望</p>
--	--

		<p>まれます。</p> <p>&lt;個人&gt;</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>MDS は現在日本では骨髄移植しか完治させる治療法がありません。しかしながら発症は高齢者に多く骨髄移植は体力的に無理な場合が多く、無治療、または輸血などの対症療法で経過観察していきますが、染色体異常が多い場合など急に悪化し余命半年～1年などと診断されてしまう場合もあります。</p> <p>最終的には、白血化に進む場合も多く、また骨髄不全、感染症などを併発し命を落とす重篤な病であります。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>海外ではアザシチジンなどの MDS 治療薬の効能で、明らかな QOL の向上、白血化への進行が遅くなったり、生存期間の延長が認められています。</p> <p>MDS の治療薬が一つもないので、本当に患者は困っております。どうか、MDS の治療薬として、早期承認をしていただきたくお願い懇願いたします。</p>
5)	備 考	

## 2. 海外での承認等の状況

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



3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	関連学会より寄せられた要望書の内容通りであり、「医療上その必要性が高い」薬剤であると考え。なお、アザシチジンは平成 20 年 11 月 17 日に希少疾病用医薬品に指定されている。
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 type="checkbox"/> 治験実施中 <input checked="" 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〕 平成 21 年 12 月 9 日付承認申請
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
	個人 慢性骨髄増殖性疾患患者・家族会		26
2)	要望された 医薬品	一般名	アナグレリド
		販売名	Xaglid (欧州)、Agrylin (米国)
		会社名	シャイアー ファーマシューティカルズ アイル ランド リミテッド
3)	要望内容	効能・効果	本態性血小板血症 (ET) の治療
		用法・用量	1mg/日で開始し、増量は1週ごとに0.5mg/日ずつ、 最大2.5mg/日まで 日本での第I/II相治験 (キリン-現協和醗酵キリン) 0.5mg/日で開始、増量は2週ごと0.5mg/日ずつ、最 大4mg/日
		要望の分類 (該当するも のにチェッ クする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む)  [特記事項] なし
4)	「医療上の必 要性に係る基 準」への該当 性についての要 望者の意見	<p>&lt;個人&gt;</p> <p>1. 適応疾病の重篤性 (1)イ ETは他の骨髄増殖性新生物と比較し、長期生存が望める疾患であるが、血小板数増加による血栓症・出血のコントロールが重要である。このため、血小板数をコントロールするための治療である血小板減少療法として第1選択としてHUが用いられるが、この薬剤が使用できない場合には、現状では唯一の保険適応であるMCNUであるが、効果および副作用などからあまり使用されていない。このため他の治療薬が必要であるが、ガイドラインやエビデンスから考えてもアナグレリドが良いと考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性 (2)ア HUが第1選択薬と考えられるが、若年者では長期投与による発がん性の問題から使用しにくいのが現状である。また、副作用である</p>	

		<p>白血球減少、貧血や、皮膚合併症（脱毛、色素沈着、癬痕、皮膚潰瘍など）のために使用継続が困難となることがしばしばある。このような場合に変更できる薬として、アナグレリドが有用と考えられる。</p> <p>&lt;慢性骨髄増殖性疾患患者・家族会&gt;</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>本態性血小板血症、真性多血症は、それぞれ血小板数やその他の血球数が著しく増加する疾患である。それにより、血栓症や神経症状等生命に関する重篤な病態に導く可能性が高い疾患である。無症状の患者がいる一方で、約半数の症例では、血栓・出血症状を伴う。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>治療薬の投与により、血球数を下げることで、これらのリスクを下げるができると一般的に考えられている。また、Anagrelideは世界標準レベルの治療法となっており、長期使用による骨髄線維症、急性白血病への移行のリスクが高まることは無いと考えられており、医療上大変有用であると考えられている。海外では、特に若年層の患者に投与されている。</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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 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) 適応疾病の重篤性について</p> <p>ア. 生命に重大な影響がある</p> <p>血栓・出血症状は、ET 患者における最も危険なリスクであり、約 30%の患者に起こるといわれている(Dame and Sutor 2005[i])。血小板増多は、以下のような生命に重大な影響がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血栓の形成</li> <li>・ 血小板の機能低下により凝固過程に欠陥が生じ、その結果、出血を来す</li> </ul> <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</p> <p>ET による閉塞は、指趾虚血、末梢性壊疽、急性心筋梗塞や閉塞性発作を起こす可能性がある。</p> <p>ET の症状には以下のようなものがあり、末梢循環、大小血管の血栓や出血に影響を与えるので、日常生活に影響を及ぼす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脳血流の減少による、偏頭痛、錯乱状態、一過性脳虚血性発作、眩暈、立ちくらみ</li> <li>・ 先端紅痛症（手足の痛み）、バッド・キアーリ症候群（肝臓血管の血栓）</li> <li>・ 振動覚</li> </ul> <p>ウ. その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 白血病への移行</li> </ul> <p>ET は、発作に至るような動脈閉塞あるいは出血などの潜在的に生命に危険な、あるいは致命的な合併症に苦しめられるまで気づかない潜行性の疾患である。この疾患は生涯にわたって患者をどのように管理するかが重要である。自覚症状のない患者の管理は、高コレステロール血症や高血圧のように他の潜行性疾患と共通である。</p> <p>(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合</p> <p>ア. 既存の療法が国内にない</p> <p>イ. 欧米の臨床試験において有効性・安全性が既存の p 療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p>本剤はウに該当する。本剤は ET 患者の血小板減少を適応として海外で承認された唯一の治療薬であり、欧州では二次選択治療として販売されている。ヒドロキシウレアは EU 諸国の数カ国で適応があるか、日本を含む他の国々では保険償還されている。</p>
---	---

9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] 当社と麒麟麦酒株式会社(現、協和発酵キリン株式会社:KHKと略)は、2003年12月本剤の共同開発・販売契約を締結し、日本における開発権をライセンスして以来、成人を対象としたETの治療薬を目指して開発を進めてきた。日本では第I相、第II相及びその継続試験が実施された。しかし、2008年11月、KHKから当社に本剤開発の中止の申し入れがあった。製造販売承認に必要な臨床試験計画について、医薬品医療機器総合機構に相談予定である。
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 type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし (2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
-----	---	---

13)	備 考	
-----	-----	--





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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本脳腫瘍学会		104
2)	要望された医薬品	一般名	Carmustine (INN)
		販売名	Gliadel <sup>®</sup> Wafer (米国) Gliadel <sup>®</sup> Implant (欧州)
		会社名	ノーベルファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	悪性神経膠腫
		用法・用量	本剤を悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ、Ⅳ) の切除術時の腫瘍切除腔に、最大 8 シート (カルムスチンとして 61.6mg) 留置する。 もし腫瘍切除腔の大きさと形状から、本剤 8 シートを留置できない場合には、可能な限り多くの本剤を留置する。
	要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし	
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>悪性神経膠腫は、脳腫瘍のうち、脳内の神経膠細胞から発生する原発性腫瘍の中で、最も悪性度の高い腫瘍に属する。悪性神経膠腫の代表的症状は、頭痛、吐き気、意識障害などであるが、腫瘍周辺部位に関連する神経機能も障害される。悪性神経膠腫は、脳内・脊髄内に拡がって浸潤するため治療が困難であり、5年生存率は25%以下と極めて予後が悪い。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>悪性神経膠腫は、組織浸潤性が高いことから手術による腫瘍部位の完全切除は困難であり、腫瘍切除後の併用療法として放射線療法及び化学療法が適用されている。しかし、術後の患者の衰弱等により、これらの術後併用療法は開始できるまでに通常2~4週間を要することが多く、その間に切除しきれなかった残存腫瘍細胞は増殖し続</p>	

		<p>ける。また、放射線療法及び化学療法は、標的とする腫瘍部位以外の組織にも影響を及ぼすために使用に制限があり、満足な治療成績は得られていない。本剤は、脳腫瘍の標準的な化学療法剤として世界的に認知されているカルムスチンの局所徐放剤である。本剤を腫瘍切除後の残存腫瘍近辺に留置することにより、化学療法剤の全身投与で認められる骨髄抑制や肺毒性などの重篤な副作用を回避して、術直後から高濃度のカルムスチンを直接脳腫瘍細胞に一定期間にわたり効率よく曝露させることができ、残存腫瘍の縮小もしくは増殖抑制効果を発揮することが期待できる。また、本邦において、残存腫瘍に直接作用し効果を示す薬剤はなく、新たな悪性神経膠腫の治療薬及び本剤の必要性は高い。</p> <p>本剤は、海外の治療ガイドラインにおいて標準的な治療薬として推奨され、既に、欧米など 18 ヶ国以上で、2 万例以上の患者に使用されている。本剤の国内の早期承認について、脳腫瘍ネットワーク（患者団体）より、厚生労働大臣宛に要望書が提出されている。また、平成 21 年 6 月 5 日には、希少疾病用医薬品として指定されている（指定番号（21 薬）第 225 号）。</p> <p>以上のことから、本剤は、医療上の有用性が高く、早期にわが国の医療現場に提供されるべきである。</p>
5)	備 考	

## 2. 海外での承認等の状況

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

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

<p>8) 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p>当該要望書に記載の下記見解について異論はなく、重篤性は「ア」、有用性は「ア」と判断する。</p> <p>[日本脳腫瘍学会要望書より]</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>悪性神経膠腫は、脳腫瘍のうち、脳内の神経膠細胞から発生する原発性腫瘍の中で、最も悪性度の高い腫瘍に属する。悪性神経膠腫の代表的症状は、頭痛、吐き気、意識障害などであるが、腫瘍周辺部位に関連する神経機能も障害される。悪性神経膠腫は、脳内・脊髄内に広がって浸潤するため治療が困難であり、5年生存率は25%以下と極めて予後が悪い。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>悪性神経膠腫は、組織浸潤性が高いことから手術による腫瘍部位の完全切除は困難であり、腫瘍切除後の併用療法として放射線療法及び化学療法が適用されている。しかし、術後の患者の衰弱等により、これらの術後併用療法は開始できるまでに通常2～4週間を要することが多く、その間に切除しきれなかった残存腫瘍細胞は増殖し続ける。また、放射線療法及び化学療法は、標的とする腫瘍部位以外の組織にも影響を及ぼすために使用に制限があり、満足な治療成績は得られていない。本剤は、脳腫瘍の標準的な化学療法剤として世界的に認知されているカルムスチンの局所徐放剤である。本剤を腫瘍切除後の残存腫瘍近辺に留置することにより、化学療法剤の全身投与で認められる骨髄抑制や肺毒性などの重篤な副作用を回避して、術直後から高濃度のカルムスチンを直接脳腫瘍細胞に一定期間にわたり効率よく曝露させることができ、残存腫瘍の縮小もしくは増殖抑制効果を発揮することが期待できる。また、本邦において、残存腫瘍に直接作用し効果を示す薬剤はなく、新たな悪性神経膠腫の治療薬及び本剤の必要性は高い。</p> <p>本剤は、海外の治療ガイドラインにおいて標準的な治療薬として推奨され、既に、欧米など18ヵ国以上で、2万例以上の患者に使用されている。本剤の国内の早期承認について、脳腫瘍ネットワーク（患者団体）より、厚生労働大臣宛に要望書が提出されている。また、平成21年6月5日には、希少疾病用医薬品として指定されている（指</p>
---	--

		定番号（21薬）第225号）。 以上のことから、本剤は、医療上の有用性が高く、早期にわが国の医療現場に提供されるべきである。
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〕 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験実施中（平成21年5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（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <input checked="" 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 type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし

13)	備 考	
-----	-----	--



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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	個人		157
2)	要望された 医薬品	一般名	Streptozocin (INN)
		販売名	Zanosar
		会社名	ノーベルファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	転移を有する悪性内分泌腫瘍・神経内分泌腫瘍・カルチノイド腫瘍
		用法・用量	<p>&lt;米国&gt;</p> <p>ZANOSAR sterile powder should be administered intravenously by rapid injection or short/prolonged infusion. It is not active orally. Although it has been administered intraarterially, this is not recommended pending further evaluation of the possibility that adverse renal effects may be evoked more rapidly by this route of administration.</p> <p>Two different dosage schedules have been employed successfully with ZANOSAR.</p> <p><b>Daily schedule:</b> The recommended dose for daily intravenous administration is 500 mg/m<sup>2</sup> of body surface area for five consecutive days every six weeks until maximum benefit or until treatment-limiting toxicity is observed. Dose escalation on this schedule is not recommended.</p> <p><b>Weekly schedule:</b> The recommended initial dose for weekly intravenous administration is 1000 mg/m<sup>2</sup> of body surface area at weekly intervals for the first two courses (weeks). In subsequent courses, drug doses may be escalated in patients who have not achieved a therapeutic response and who have not experienced significant toxicity with the previous course of treatment. However, A SINGLE DOSE OF 1500 mg/m<sup>2</sup> BODY SURFACE AREA SHOULD NOT BE</p>

			<p>EXCEEDED as a greater dose may cause azotemia. When administered on this schedule, the median time to onset of response is about 17 days and the median time to maximum response is about 35 days. The median total dose to onset of response is about 2000 mg/m<sup>2</sup> body surface area and the median total dose to maximum response is about 4000 mg/m<sup>2</sup> body surface area.</p> <p>The ideal duration of maintenance therapy with ZANOSAR has not yet been clearly established for enter of the above schedules.</p> <p>&lt;仏国&gt; 投与方法は 15 分かけての静脈内投与であり、経口的には用いない。 毎日投与する場合：推奨用量は、500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）で、6 週間毎に 5 日間の連続投与を行う。最大効果または毒性が表れるまで投与する。この投与方法では、投与量の漸増は推奨しない。 週 1 回投与する場合：1000mg/m<sup>2</sup>を 2 回（2 週）静脈内投与し、効果が十分に見られず、毒性を示さない場合は、増量する。しかし高窒素血症を発現する可能性があるため、1 回の投与量は 1500mg/m<sup>2</sup>を超えてはならない。この投与方法では約 17 日目に効果が見られ、約 35 日目に最大効果が見られる。反応が見られるまでの投与量の中央値は 2000mg/m<sup>2</sup>、最大反応が見られるまでの投与量の中央値は 4000mg/m<sup>2</sup>であった。推奨維持量については、まだ確立していない。</p>
		<p>要望の分類 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬    <input type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む）</p> <p>[特記事項] なし</p>
4)	「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	* 転移を有する悪性膵内分泌腫瘍や神経内分泌腫瘍では確実に進行性であり致死的である。（Sweden の Kjell Oberg によると膵内分泌腫瘍の発現率は人口 10 万あたり 1.0 人程度とされている。）



		<p>2. 医療上の有用性</p> <p>*STZ を中心とした多剤併用化学療法は、転移を有する悪性膵内分泌腫瘍に確実に有効であり、生存期間の延長を期待できる。現在わが国では承認されていないため、学内の倫理委員会及び厚生労働省の許可を得て輸入を余儀なくされている。値段も高価で患者負担が大きい（5g で 36 万円：09 年春の時点）。</p>
5)	備 考	

## 2. 海外での承認等の状況

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

## 3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>当該要望書に記載の見解に加えて、以下のように考える。また、重篤性は「ア」、有用性は「ウ」と判断する。</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>膵島細胞癌はホルモン分泌能のある機能性腫瘍とホルモン分泌能を持たない非機能性腫瘍に分類される。組織学的に良悪性の診断は困難であり浸潤・転移を来たしてはじめて悪性と診断される。機能性腫瘍の場合には産生ホルモンによって多彩な臨床症状を呈するだけではなく悪性度や多発の頻度も異なる。非機能性腫瘍の場合にはホルモン上昇による症状を呈さないため、腫瘍が増大してから診断される場合が多く、発見時にすでにリンパ節転移や肝転移を来たしている例が多い。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>膵島細胞癌において、膵原発巣では外科的切除、肝転移巣では肝切</p>
----	-------------------------------	---

		<p>除が可能であれば部分切除などを施すが、切除不能の場合には、全身化学療法が適応となる。欧米ではさまざまな化学療法剤の併用や新規分子標的治療薬が試みられているが、日本では未承認薬が多く欧米の経験（併用療法）をそのまま応用することが困難な状況である。転移性で切除不能な膵島細胞癌の第一選択薬である STZ+DOX の併用療法も STZ が入手できる場合に限って実施可能であり、有効性が確認されていない薬剤が投与されるか、無治療で経過を見られているのが現状である。STZ は膵島細胞癌の治療には不可欠であり、今後 Key Drug として併用療法の開発が行われていく可能性が高い。したがって、STZ が日本で承認され保険診療で標準治療が行われることによる医療上の有用性は極めて高い。</p> <p>[医師個人からの要望書より]</p> <p>1. 適応疾病の重篤性 * 転移を有する悪性膵内分泌腫瘍や神経内分泌腫瘍では確実に進行性であり致死的である。（Sweden の Kjell Oberg によると膵内分泌腫瘍の発現率は人口 10 万あたり 1.0 人程度とされている。）</p> <p>2. 医療上の有用性 * STZ を中心とした多剤併用化学療法は、転移を有する悪性膵内分泌腫瘍に確実に有効であり、生存期間の延長を期待できる。現在わが国では承認されていないため、学内の倫理委員会及び厚生労働省の許可を得て輸入を余儀なくされている。値段も高価で患者負担が大きい（5g で 36 万円：09 年春の時点）。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	第 5 回未承認薬使用問題検討会議検討品目である。 未承認薬開発支援事業対象品目である (対象疾病：膵島細胞癌)。

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"> <li><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <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"> <li><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</li> <li><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</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <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
	日本呼吸器内視鏡学会 社団法人日本呼吸器学会 日本臨床腫瘍学会		171
2)	要望された 医薬品	一般名	タルク
		販売名	STERITALC
		会社名	ノーベルファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	悪性胸水の再貯留抑制
		用法・用量	滅菌調整タルク 4g を生理食塩液 50mL に懸濁させた懸濁液をシリンジに採り、薬液注入用チューブから胸膜腔内に緩徐に注入する。その後、懸濁液を胸膜腔内に十分に行きわたらせるために、生理食塩液 50mL を同様に追加注入し、ドレナージチューブをクランプする。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む)  [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>&lt;日本呼吸器内視鏡学会&gt;</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>胸水は胸膜で産生と再吸収が行われ、1日に5,000~10,000mLが循環し、胸腔内貯留量は通常5~20mL程度とされる。胸水の循環に関与する因子としてリンパ管ドレナージ、毛細管の透過性、静水圧、浸透圧、胸腔内圧があげられる。</p> <p>胸水貯留は、悪性腫瘍でしばしば認められ、悪性腫瘍での胸水貯留機序は、腫瘍に続発した炎症による毛細管の透過性の亢進や、胸膜、縦隔のリンパ管腫瘍細胞塞栓によるドレナージ不良が考えられる。悪性胸水の原因疾患として肺癌(約40%)、乳癌(約25%)、リンパ腫、卵巣癌が挙げられる。悪性胸水は、近年アスベスト関連で問題視されている悪性胸膜中皮腫における重要な合併症でもある。肺癌に伴う悪性胸水例は、ⅢB期の進行例で、多くは癌としての終末期にあり余命は、数ヶ月程度で短い。レトロスペクティブな検討で、肺癌胸水例の予後は、ⅢB期集団の中でも、むしろⅣ期に近く、す</p>	

	<p>でに転移により全身化した状態にあると考えられる。悪性胸水が増加すると、胸痛、胸部圧迫感、呼吸困難や心タンポナーデによる循環不全等の重篤な症状をきたし、このような症状は、精神的苦痛、体力の消耗等を伴い、日常生活を大きく悪化させる。</p> <p>胸膜を癒着することで直接的な生命予後の改善は困難ではあるものの、悪性胸水の貯留を防止し、上述の重篤な症状を抑制し、患者の QOL 維持・改善を図ることは緩和医療として非常に価値が高いと考えられる。</p> <p>以上により適応疾患の重篤性としては特に「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」に適合する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>上記のように欧米においてタルクによる胸膜癒着は悪性胸水に対する標準的治療とされ、約 90%と非常に高い有効性が報告されている。また有害事象も他の癒着剤と同程度である。</p> <p>本邦では、OK-432（販売名「ピシバニール」：有効率 69%～88%）が承認されて頻用されているが、わが国以外ではほとんど使用されていない。ピシバニールによる悪性胸水治療は、有効率は良好であるが、発熱や胸膜刺激痛が強く、かなりの苦痛を伴う。また、ピシバニールの有効成分は、溶連菌の乾燥菌体であり、添加されているペニシリンによるアナフィラキシーのリスクもある。</p> <p>本邦では、医師個人輸入による粒子の大きさを調整した滅菌タルク製剤（STERITALC®）を用いての20例の使用経験において、高い癒着効果（4週以内胸水再穿刺：0/19例）が得られ、安全性に関しては、ARDS（急性呼吸窮迫症候群）の発症が1例に認められたものの、投与時の胸膜刺激痛がほとんど無く、発熱の頻度・程度も軽微であったと報告されている（文献31）。</p> <p>以上により医療上の有用性としては、「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」及び「欧米において標準的療法に位置づけられている」が適合する。</p> <p>&lt;社団法人日本呼吸器学会、日本臨床腫瘍学会&gt;</p> <p>1. 適応疾患の重篤性</p> <p>悪性胸水患者は、進行期の状態であり、予後は極めて不良である。緩和治療が主体となる場合が多く、呼吸困難という症状の改善が、患者の生活の質にとって最も大切な治療となる。悪性胸水は、胸水の穿刺・排液だけでは、約 1 か月後には、元の貯留状態になる事が多いことが知られており、従来から薬物による癒着が試みられている。</p>
--	---