

第 52 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
議事次第

令和 4 年 8 月 31 日(水)  
オンライン会議  
(フクラシア八重洲)

議 事

1. 第 I ～ III 回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況等について
2. 第 IV 回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況等について
3. 要望品目の医療上の必要性について
4. 開発要請品目の公知申請への該当性について
5. 企業から提出された開発工程表等について
6. その他

## 配付資料一覧

### 検討会議の概要

資料 1 検討会議における検討の進め方

### 専門作業班（WG）の検討状況の概要等

資料 2-1 第 I ～ III 回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

資料 2-2 第 IV 回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

### 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価

資料 3-1 代謝・その他WG

資料 3-2 抗がんWG

### 公知申請への該当性に係る報告書（案）

資料 4-1 オキサリプラチン

資料 4-2 フルオロウラシル

資料 4-3 レボホリナートカルシウム

### 開発要請・開発企業の募集を行った品目の進捗状況

資料 5-1 企業から提出された開発工程表について

資料 5-2 企業から提出された開発工程表における進捗について

資料 5-3 企業から提出された開発工程表の概要等（第 I 回要望）

資料 5-4 企業から提出された開発工程表の概要等（第 II 回要望）

資料 5-5 企業から提出された開発工程表の概要等（第 III 回要望）

資料 5-6 企業から提出された開発工程表の概要等（第 IV 回要望）

資料 6 開発企業の募集を行った医薬品のリスト

資料 7 ドセタキセル水和物の要望について

資料 8 ゲムシタビン塩酸塩の要望について

参考資料 1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

参考資料 2 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員

参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について

参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー

参考資料 4-1 医療上の必要性の評価の基準について

参考資料 4-2 開発要請先企業の指定の考え方について

参考資料 5 人道的見地から実施される治験の制度該当性基準について

参考資料 6 特定用途医薬品への該当性の基準について

参考資料 7 執行部に所属している学会について

以上

# 検討会議における検討の進め方

- ・医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。
- ・未承認薬・適応外薬に係る要望を公募(第I回 2009.6.18～8.17、第II回 2011.8.2～9.30、第III回(第一期 2013.8.1～12.27、第二期 2013.12.28～2014.6.1、第三期 2014.6.2～2014.12.31、第四期 2015.1.1～2015.6.30))
- ・現在は、随時募集で要望を募集している(第IV回 2015.7.1～)。

## ○未承認薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認されている医薬品。

## ○適応外薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む)されている医薬品。

## ○未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれの国でも未承認であるが、一定の要件を満たしている医薬品。

## 医療上の必要性の評価基準

次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1) 適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

- ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

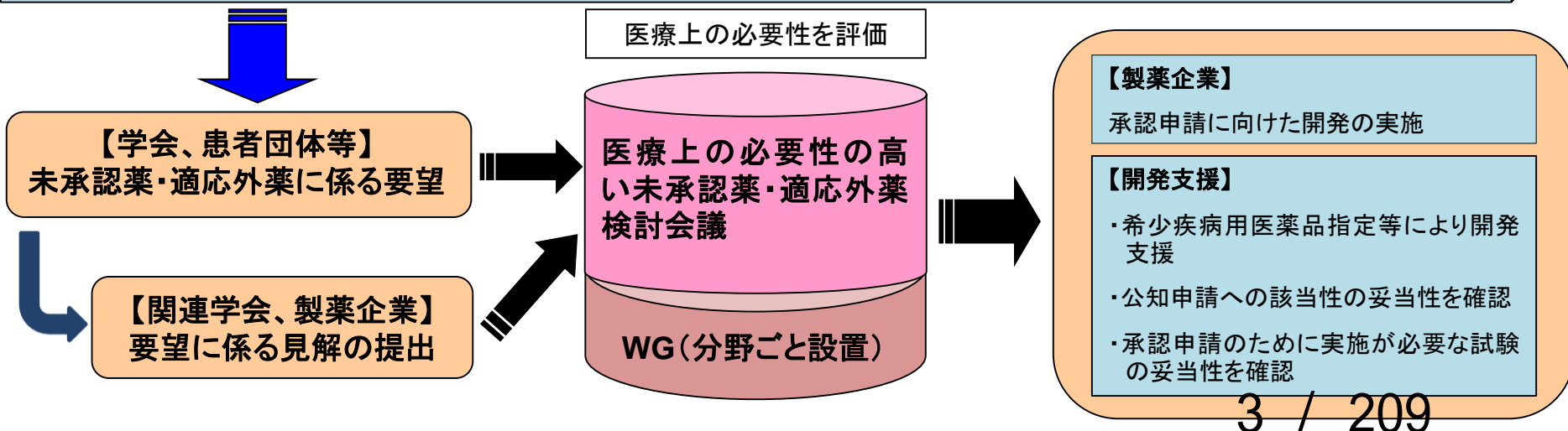
(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合

<未承認薬、適応外薬>

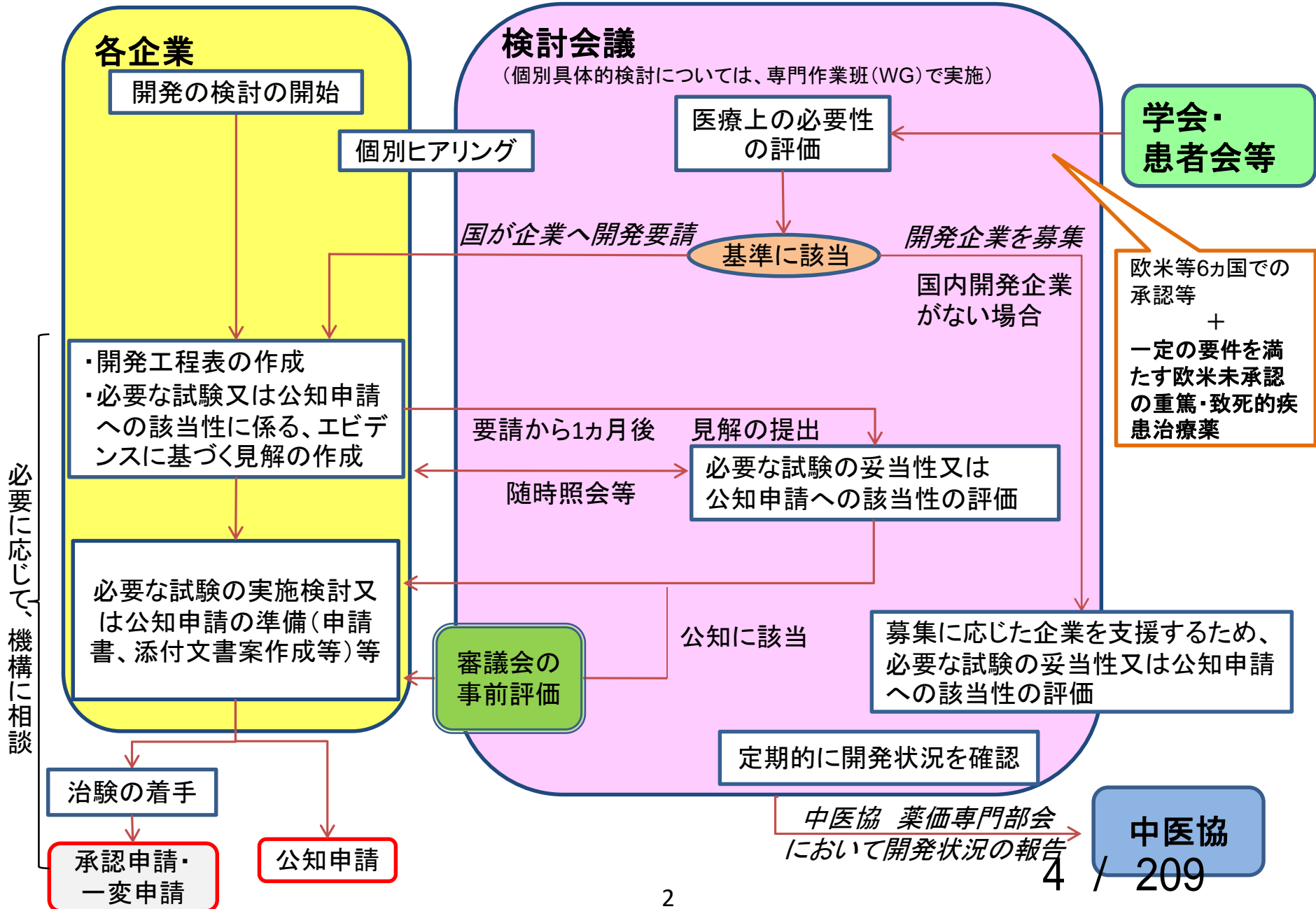
- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

<未承認薬迅速実用化スキーム対象品目>

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 国内外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



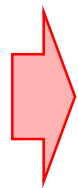
# 検討会議における検討の進め方



# 第Ⅰ～Ⅲ回要望に係るWGの検討状況(医療上の必要性)

第51回会議(6/8)前

要望数			832件
WG	検討中		11件
	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件



第51回会議後(8/25)

要望数			832件
WG	検討中		11件
	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件



今回会議(8/31)前

要望数			832件
WG	検討中		9件
	検討済	必要性高い	346件
		必要性高くない	187件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件

- 代謝・その他WGにおいて第Ⅲ回要望から2件の要望について医療上の必要性が高いと評価
- 抗がんWGにおいて過去に医療上の必要性が高いと評価された1件の要望について、医療環境の変化等の理由から医療上の必要性が高くないと再評価  
⇒本日、3件の要望について審議

<WGで検討中の9品目の内訳 (8/31時点)>

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	0	0	0	0
適応外	2 (1)	0	0	5 (5)	1 (1)	1

※ 括弧内は小児WG検討対象品目  
※ 詳細は別添1を参照

# 第Ⅰ～Ⅲ回要望に係るWGの検討状況(公知該当性)

第51回会議(6/8)前

医療上の必要性が高いとされた要望			345件 / 832件
開発要請※1	WG	公知該当性等をWGで検討中	7件
		公知申請が妥当	125件
		治験開始済み	166件
開発企業を公募※2			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本会議	公知申請が妥当	124件

第51回会議後(8/25)

医療上の必要性が高いとされた要望			345件 / 832件
開発要請※1	WG	公知該当性等をWGで検討中	7件
		公知申請が妥当	125件
		治験開始済み	166件
開発企業を公募※2			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本会議	公知申請が妥当	125件

今回会議(8/31)前

医療上の必要性が高いとされた要望			345件 / 832件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	7件
		公知申請が妥当	125件
		治験開始済み	166件
開発企業を公募			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本会議	公知申請が妥当	125件

第51回本会議で1件の要望について公知申請が妥当と評価済

- ※1 開発企業公募後に開発要請したものを含む。
- ※2 開発要請後に開発企業を公募したものを含む。

<WGで検討中の7品目の内訳 (8/31時点)>

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	0	0	0	0
適応外	1	1 (1)	0	4 (2)	1	0

- ※ 括弧内は小児WG検討対象品目
- ※ 詳細は別添2を参照

## 専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
<b>&lt;代謝・その他WG&gt;</b>									
1	Ⅲ-④-17	抗ヒト胸腺細胞ウ サギ免疫グロブリン	腎移植の急性拒絶反応の抑制	サイモグロブリン 1.0~1.5 mg/kg/日を3~7 日間投与する。	日本移植学会	サノフィ株式会社	適応外薬		要望者が要望の範囲を検討中
2	Ⅲ-④-18	抗ヒト胸腺細胞ウ サギ免疫グロブリン	小児腎移植の急性拒絶反応の抑制	サイモグロブリン 1.0~1.5 mg/kg/日を3~7 日間投与する。	日本移植学会	サノフィ株式会社	適応外薬	○	要望者が要望の範囲を検討中
<b>&lt;抗菌・抗炎症WG&gt;</b>									
3	Ⅲ-④-12	メロニダゾール	成人における既承認効能・効果に対する小児に関する要望 1. 嫌気性菌感染症 <適応菌種> 本剤に感性的ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 <適応症> ・敗血症・深在性皮膚感染症・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染・骨髄炎・肺炎、肺膿瘍、膿胸・骨盤内炎症性疾患・腹膜炎、腹腔内膿瘍・胆嚢炎、肝膿瘍・化膿性髄膜炎・脳膿瘍 2. 感染性腸炎 <適応菌種> 本剤に感性的クロストリジウム・ディフィシル <適応症> 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む) 3. アメーバ赤痢	7.5mg/kgを8時間おきに20分以上かけて点滴静注する。最大投与量は成人の最大投与量を超えない。	日本小児感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬	○	抗菌・抗炎症WG(小児WG)今後の方針を検討中
4	Ⅲ-④-13	メロニダゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリ除菌の補助 ※下線部分が要望内容	小児(12歳以上)にはメロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリンとし1回25mg/kg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中



No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
5	Ⅲ-④-14	ラベプラゾールナトリウム	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ラベプラゾール(RPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>30kg未満はRPZ5mg、30kg以上はRPZ10mgで成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	エーザイ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
6	Ⅲ-④-15	オメプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	オメプラゾール(OMP)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満はOMP10mg、30-40kg未満はOMP20mg、40kg以上は成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
7	Ⅲ-④-16	ランソプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ランソプラゾール(LPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満はLPZ15mg、30-40kg未満はLPZ30mg、40kg以上は成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	武田薬品工業株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
<b>&lt;抗がんWG&gt;</b>									
8	Ⅲ-①-73	リツキシマブ(遺伝子組換え)	小児のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(バーキットリンパ腫、前駆Bリンパ球性リンパ腫を含む)	通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m <sup>2</sup> を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 (下線部を削除)	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	使用実態調査中 抗がんWG(小児WG)
<b>&lt;生物WG&gt;</b>									
9	Ⅲ-①-29.1	乾燥人フィブリノゲン	大量出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症の出血傾向の改善	注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3gを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。	日本麻酔科学会	一般社団法人 日本血液製剤機構	適応外薬		要望者と要望内容について検討中。
	日本外傷学会								
	日本血栓止血学会								

未承認薬	0
適応外薬	9
合計	9



## 専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) <sup>注</sup>	検討状況等
<b>&lt;代謝・その他WG&gt;</b>									
1	Ⅲ-①-78	リツキシマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分なループス腎炎	一般社団法人日本 リウマチ学会	全薬工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解の更新中
<b>&lt;循環器WG&gt;</b>									
2	Ⅱ-17	アドレナリン	0.01%注射液の剤形追加 心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	小児救急医学会	第一三共株式会社	適応外薬	○		プレフィルドシリンジの要望について、要望者と対応協議中 学会のレジストリ結果公表待ち
<b>&lt;精神・神経WG&gt;</b>									
無し									
<b>&lt;抗菌・抗炎症WG&gt;</b>									
3	Ⅱ-45	エタンプトール塩酸塩	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾患学会	サンド株式会社 科研製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	リファンピシンとの併用剤申請準備中
4	Ⅱ-72	クリンダマイシンリン酸エステル及びクリンダマイシン塩酸塩	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン(Ⅱ-111)を含む併用療法で用いられる各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
5	Ⅱ-223	ホリナートカルシウム	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン(Ⅱ-111)を含む併用療法で用いられる各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
6	Ⅱ-272.1	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾患学会	第一三共株式会社 サンド株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	リファンピシンの小児製剤(DS製剤)を導入予定 申請準備中
	日本感染症学会								

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) <sup>注</sup>	検討状況等
<b>&lt;抗がんWG&gt;</b>									
7	Ⅲ-②-2	三酸化ヒ素	初発を含む急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	日本新薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査依頼中

注)提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	0
適応外薬	7
合計	7

# 第IV回要望に係るWGの検討状況(医療上の必要性)

第51回会議(6/8)前

要望数			182件
WG	検討中		55件
	検討済	必要性高い	73件
		必要性高くない	10件
対象外	既開発中		8件
	取下げ等		36件
本会議	検討済	必要性高い	72件
		必要性高くない	10件

第51回会議後(8/25)

要望数			188件
WG	検討中		60件
	検討済	必要性高い	73件
		必要性高くない	10件
対象外	既開発中		8件
	取下げ等		37件
本会議	検討済	必要性高い	73件
		必要性高くない	10件

今回会議(8/31)前

要望数			188件
WG	検討中		56件
	検討済	必要性高い	77件
		必要性高くない	10件
対象外	既開発中		8件
	取下げ等		37件
本会議	検討済	必要性高い	73件
		必要性高くない	10件



新規要望を6件を受理 (6/8~8/25)  
 検討対象外1件  
 第51回会議で1件の要望について医療上の必要性が高いと評価  
 <WGで検討中の56品目の内訳 (8/31時点)>

代謝・その他WGで4件の要望について医療上の必要性が高いと評価  
 =>本日審議予定

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	1 (1)	1 (1)	0	0	2	0
適応外	2 (1)	14 (3)	3 (1)	11 (4)	17 (2)	0
迅速実用化	1 (1)	1	2 (1)	0	1	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目 ※ 詳細は別添1を参照

# 第IV回要望に係るWGの検討状況(公知該当性)

第51回会議(6/8)前

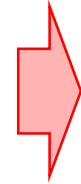
医療上の必要性が高いとされた要望			72件 / 182件
開発要請※1	WG	公知該当性等をWGで検討中	18件
		公知申請が妥当	30件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募※2			12件
検討対象外：取下げ等			1件
	本会議	公知申請が妥当	27件

第51回会議後(8/25)

医療上の必要性が高いとされた要望			73件 / 188件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	17件
		公知申請が妥当	30件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募			12件
検討対象外：取下げ等			3件
	本会議	公知申請が妥当	30件

今回会議(8/31)前

医療上の必要性が高いとされた要望			73件 / 188件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	14件
		公知申請が妥当	33件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募			12件
検討対象外：取下げ等			3件
	本会議	公知申請が妥当	30件



- ※1 開発企業公募後に開発要請したものを含む。
- ※2 開発要請後に開発企業を公募したものを含む。

第51回会議で1件の要望について医療上の必要性が高いと評価  
 要望取下げ2件  
 第51回会議で3件の要望について公知申請が妥当と評価

抗がんWGで3件の要望が公知申請が妥当と評価  
 ⇒本日審議

<WGで検討中の14品目の内訳 (8/31時点)>

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	0	0	1	0
適応外	0	5 (4)	0	1	6	0
迅速実用化	0	0	1	0	0	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目 ※ 詳細は別添1を参照

## 専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
<b>&lt;代謝・その他WG&gt;</b>									
1	IVS-19	大建中湯	ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患患者における術後腸管麻痺、イレウス		日本小児外科学会	株式会社ツムラ 小太郎漢方製薬株式会社	迅速実用化	○	企業見解確認中
2	IV-113	ロナファルニブ	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群の死亡リスクの減少、異常プロジェリン増加を伴うプロジェリア様ラミノパチーの治療	最初、115mg/m <sup>2</sup> を1日2回に分け、朝夕食後内服 4カ月後、150mg/m <sup>2</sup> 分2に増量	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者QOLを向上する全国研究」研究班	Eiger Biopharmaceuticals	未承認薬	○	企業見解待ち
3	IV-168	リツキシマブ(遺伝子組換え)	広義の自己免疫性溶血性貧血(温式、冷式を含む)	<広義の自己免疫性溶血性貧血(温式、冷式を含む)> 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m <sup>2</sup> を1週間間隔で4回点滴静注する。	日本血液学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	要望書確認中
4	IV-169	リツキシマブ(遺伝子組換え)	広義の自己免疫性溶血性貧血(温式、冷式を含む)	<広義の自己免疫性溶血性貧血(温式、冷式を含む)> 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m <sup>2</sup> を1週間間隔で4回点滴静注する。	日本血液学会	全薬工業株式会社	適応外薬		要望書確認中
<b>&lt;循環器WG&gt;</b>									
5	IV-54	アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液	大腸CT検査の前処置における腸管内残渣の標識	通常、成人には本剤20-100mL(腸管洗浄剤の容量に対し本剤5%程度)を検査前に腸管洗浄剤とあわせて投与する。	日本消化器がん検診学会	バイエル薬品株式会社	適応外薬		
6	IV-72	魚油由来静脈注射用脂肪乳剤(精製魚油エマルジョン)	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給	体重1 kgあたり1日1 g (Omegavenとして10 mL)を8時間~24時間かけて経静脈的に持続投与する(0.15g/kg/hrを越えない速度で投与する)	日本小児外科学会	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	未承認薬	○	

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
7	IV-95	ダルテパリン	1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 2.汎発性血管内血液凝固症(DIC) 3.担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症	<p>1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。</p> <p>出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして15～20 国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5～10国 際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。</p> <p>出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして10～15 国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5国際単 位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。</p> <p>2.汎発性血管内血液凝固症(DIC) 通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして1日量75国際単位/kgを24 時間かけて静脈内に持続投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。</p> <p>3. 担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症 ①発症後30日間：200 IU/kg 1日1回皮下注。なお、一日投与 総量として18,000IUを超えないこと。 ②発症後2-6ヵ月：150 IU/kg 1日1回皮下注。なお、一日投与 総量として18,000IUを超えないこと。</p> <p>プレフィルドシリンジを使用する場合、下記の表に従った一日用 量で投与を行うこと。 静脈血栓塞栓症発症後1か月間： 体重(kg)：1日1回の用量(国際単位) 56以下：10,000 IU 57-68：12,500 IU 69-82：15,000 IU 83以上：18,000 IU</p> <p>静脈血栓塞栓症発症後2-6か月間： 体重(kg)：1日1回の用量(国際単位) 56以下：7,500 IU 57-68：10,000 IU 69-82：12,500 IU 83-98：15,000 IU 99以上：18,000 IU</p> <p>使用上の注意への追記希望 ①製剤は部分トロンボプラスチン時間(aPTT)検査のモニタリ ングは不要であり、十分な説明の上長期在宅自己投与が可能であ る。 ②腎機能低下症例の注意点：重度の腎機能障害患者(Cockroft- Gault式によるクレアチンクリアランス&lt;30 mL/分)では、抗Xa 値をモニタリングして、適切なフラグミン用量を決定すること。 ③減量規定：血小板数により下記の対応を行う。 50000-100000/mm<sup>3</sup>：至適用量から2500IU/日あるいは1規格を減量 し投薬する。 (血小板数100000/mm<sup>3</sup>へ回復するまで) 50000/mm<sup>3</sup>以下：休薬 (100000/mm<sup>3</sup>以上に回復するまで)</p>	日本腫瘍循環器学会	ファイザー株式会社	適応外薬		企業見解確認中



No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
8	IV-98	ドロスピレノン、エチニルエストラジオール ベータデクス(24錠の実薬と4錠のプラセボ錠からなる)	月経困難症、 <u>月経前不快気分障害(PMDD)</u>	1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って(淡赤色錠から開始する)28日間連続経口投与する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。	公益社団法人日本産科婦人科学会	バイエル薬品	適応外薬		企業見解確認中
9	IV-103	リバーロキサバン	深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間にはリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後3ヶ月までは15mgを1日1回食後に経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、10mgを1日1回経口投与に減量する事も考慮する*。 <u>*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合</u>	日本静脈学会	バイエル薬品	適応外薬		企業見解確認中
10	IVS-21	インドシアニングリーン	・肝機能検査(血漿消失率、血中停滞率及び肝血流量測定) ・肝疾患の診断、予後治癒の判定 ・循環機能検査(心拍出量、平均循環時間又は異常血流量の測定) ・心臓血管系疾患の診断 ・血管及び組織の血流評価 ・次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定(乳癌、悪性黒色腫) ・リンパ管、リンパ節のリンパ流状態観察(赤外線照射時の蛍光測定による)	<u>2.5~5.0mg/ml(0.25~0.50%)ICG溶液を、1箇所あたり0.10~0.20mlを皮下または皮内注射する。(最大量で0.3mg/kg以下)</u>	日本形成外科学会、日本リンパ浮腫治療学会、日本脈管学会	第一三共株式会社	迅速実用化		企業見解確認中
11	IV-104	アピキサバン	静脈血栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓症)の治療及び再発抑制	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後3ヶ月までは15mgを1日1回食後に経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、 <u>10mgを1日1回経口投与に減量する事も考慮する*。</u> <u>*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合</u>	日本静脈学会	ブリistol・マイヤーズ・スクイブ株式会社	適応外薬		企業見解確認中
12	IV-116	インドシアニングリーン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 <u>外陰がん</u>	外陰がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを5mLの注射用水で溶解し、通常1mLを悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
13	IV-117	インドシアニングリーン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 <u>子宮体がん</u>	子宮体がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを5mLの注射用水で溶解し、通常5mL以下を子宮腔部または子宮体部に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
14	IV-118	インドシアニングリーン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 <u>子宮頸がん</u>	子宮頸がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを5mLの注射用水で溶解し、通常5mL以下を子宮腔部に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
15	IV-142	一酸化窒素	肺移植周術期において認める肺高血圧の改善。肺移植手術期に認める低酸素血症の改善	・本剤は吸入濃度20ppmで吸入を開始する。 ・十分な効果が得られなかった場合、40ppmまで増量できる。 ・酸素化の改善に伴い、5ppmに減少し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。	日本呼吸器外科学会、日本胸部外科学会、日本移植学会、日本肺および心肺移植研究会	エア・ウォーター社	適応外薬		要望書を確認中



No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
16	IV-154	一酸化窒素	小児肺移植における周術期の肺高血圧の改善。小児肺移植に手術期に認める低酸素血症の改善	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は吸入濃度20ppmで吸入を開始する。</li> <li>・十分な効果が得られなかった場合、40ppmまで増量できる。</li> <li>・酸素化の改善に伴い、5ppmに減少し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。</li> </ul>	日本呼吸器外科学会、日本胸部外科学会、日本移植学会、日本肺および心肺移植研究会	エア・ウォーター社	適応外薬	○	要望書を確認中
17	IV-163	デクスラゾキサン	<p>1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出</p> <p>2) 小児悪性腫瘍患者におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用による心筋症発症抑制および重症化抑制</p>	<p>1) 通常、成人には、デクスラゾキサンとして、1日1回、投与1日目及び2日目は1000mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、3日目は500mg/m<sup>2</sup>を1～2時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目及び2日目は各2000mg、3日目は1000mgを上限とする。中等度及び高度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランス: 40mL/min未満)では投与量を通常の半量とする。</p> <p>2) 心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法 使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキサンを更に希釈して使用すること。</p> <p><u>ドキシソルビシンあるいはエピルビシン投与前15分かけてデクスラゾキサンを静脈内注入により投与する。ドキシソルビシンあるいはエピルビシンを以後も投与する場合はデクスラゾキサンの投与も継続する。ただし静注により投与しないこと。</u></p> <p><u>デクスラゾキサンのドキシソルビシンあるいはエピルビシンに対する推奨用法用量比率は10:1である(例えば、500mg/m<sup>2</sup> デクスラゾキサン: 50mg/m<sup>2</sup>ドキシソルビシン、600mg/m<sup>2</sup> デクスラゾキサン: 60mg/m<sup>2</sup>エピルビシン)。デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキシソルビシンあるいはエピルビシンを投与する。</u></p> <p>小児の場合 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療を受ける小児・思春期の心筋症発生抑制および重症化抑制。腫瘍制御を維持するためにドキシソルビシンあるいはエピルビシン等治療を継続する小児がん・肉腫において、ドキシソルビシンあるいはエピルビシン等投与に伴う心筋症の発現率および重症度を低下させる。</p>	一般社団法人 日本腫瘍循環器学会	キッセイ薬品工業株式会社	適応外薬	○	要望書確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
18	IV-164	デクスラゾキサン	1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の 血管外漏出 2) 成人転移性乳癌患者におけるアント ラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心筋症 発症抑制	1) 通常、成人には、デクスラゾキサンとして、1日1回、投与1日 目及び2日目は1000mg/m <sup>2</sup> (体表面積)、3日目は500mg/m <sup>2</sup> を1～2 時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間 以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は 投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目 及び2日目は各2000mg、3日目は1000mgを上限とする。 中等度及び高度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアラ ンス: 40mL/min未満)では投与量を通常の半量とする。 2) 心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法 使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキサンを更に希釈して使用する こと。 ドキシソルピシンあるいはエピルピシン投与前15分かけてデクスラゾキサ ンを静脈内注入により投与する。ドキシソルピシンあるいはエピルピシンを 以後も投与する場合はデクスラゾキサンの投与も継続する。ただし静注 により投与しないこと。 デクスラゾキサンのドキシソルピシンあるいはエピルピシンに対する推奨 用法用量比率は10:1である(例えば、500mg/m <sup>2</sup> デクスラゾキサン: 50mg/m <sup>2</sup> ドキシソルピシン、600mg/m <sup>2</sup> デクスラゾキサン: 60mg/m <sup>2</sup> エピルピ シン)。デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキシソルピシンあるい はエピルピシンを投与する。  成人の場合: 累積ドキシソルピシン量300 mg/m <sup>2</sup> あるいは累積エピルピシ ン量540 mg/m <sup>2</sup> 腫瘍制御を維持するためにドキシソルピシンあるいはエピ ルピシン治療を継続する転移性乳がんにおいて、ドキシソルピシンあるい はエピルピシン投与に伴う心筋症の発現率および重症度を低下させる。 ドキシソルピシンあるいはエピルピシン開始とともにデクスラゾキサンを使 用しないこと。	一般社団法人 日本腫 瘍循環器学会	キッセイ薬品工業株式会 社	適応外薬		要望書確認中
19	IV-167	ガルカネズマブ (遺伝子組換え)	群発頭痛発作の発症抑制	300mgを1ヶ月間隔で皮下投与する。	個人	日本イーライリリー株式会 社	適応外薬		要望書確認中
20	IV-170	尿素(13C)	小児・未成年者(青年)に対するヘリコバ クター・ピロリの感染診断	通常、小児・未成年者(青年)には、尿素(13C)として100mg(1錠)を空腹時に経 口投与する。	一般社団法人日本ヘリ コバクター学会	大塚製薬株式会社	適応外薬	○	要望書確認中
<精神・神経WG>									

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
21	IVS-16	glycyl-L-2- methylpropyl-L- glutamic acid (グリシル-L-2-メ チルプロリル-L- グルタミン酸) (trofinetide(トロ フィネチド)(開発 名: NNZ-2566))	レット症候群に起因する運動・神経系の 諸障害の改善および進行の停止	レット症候群患者に対してグリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸 として1日70 mg/kg 分2(成人(15歳超))を経口投与により使用する。	認定NPO法人 レット症 候群支援機構	Neuren Pharmaceuticals, Ltd. (豪)(ニューレン ファーマシューティカルズ リミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc. (米)(アカディア ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) Neuren Pharmaceuticals, Ltd. (豪)(ニューレン ファーマシューティカルズ リミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc. (米)(アカディア ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド)	迅速実用化		要望書を確認中
22	IVS-17	glycyl-L-2- methylpropyl-L- glutamic acid (グリシル-L-2-メ チルプロリル-L- グルタミン酸) (trofinetide(トロ フィネチド)(開発 名: NNZ-2566))	レット症候群に起因する運動・神経系の 諸障害の改善および進行の停止	レット症候群患者に対してグリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸 として1日200 mg/kg分2(小児(5-15歳))を経口投与により使用する。	認定NPO法人 レット症 候群支援機構	Neuren Pharmaceuticals, Ltd. (豪)(ニューレン ファーマシューティカルズ リミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc. (米)(アカディア ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) Neuren Pharmaceuticals, Ltd. (豪)(ニューレン ファーマシューティカルズ リミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc. (米)(アカディア ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド)	迅速実用化	○	要望書を確認中
23	IV-102	ロラゼパム	①急性興奮の鎮静 ②急性不安の鎮静	通常、成人にはロラゼパムとして4 mgを静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4 mgを追加 投与するが、初回投与と追加投与の総量として8 mgを超えないこと。 通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05 mg/kg(最大4 mg)を静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与す ること。なお、必要に応じて0.05 mg/kgを追加投与するが、初回投与と追 加投与の総量として0.1 mg/kgを超えないこと。	公益社団法人日本精神 神経学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
24	IV-157	レベチラセタム	てんかん重積	20-60mg/kg、最大用量3,000mg	日本小児神経学会、日 本てんかん学会、日本 てんかん協会	ユーシービージャパン株 式会社	適応外薬	○	要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等															
25	IV-166	トラマドール塩酸塩	下記疾患ならびに状態における鎮痛 各種癌、術後	通常、成人にはトラマドール塩酸塩として1回50~100mgを静脈内に注射し、その後必要に応じて4~5時間毎に反復注射する。なお、症状により適宜増減する	日本麻酔科学会	日本新薬株式会社	適応外薬																	
<b>&lt;抗菌・抗炎症WG&gt;</b>																								
26	IV-3	クラリスロマイシン	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部が要望内容	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。15-30kg未満は15mg/kg/日、30-40kg未満は15mg/kg/日、40kg以上は成人量と同様である。 ※下線部が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	大正製薬株式会社 アボット ジャパン株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中															
27	IV-4	アモキシシリン	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部が要望内容	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。15-30kg未満は50mg/kg/日、30-40kg未満は1500mg/日、40kg以上は成人量と同様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	協和発酵キリン株式会社 アステラス製薬株式会社 武田薬品工業株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中															
28	IV-40	ミコフェノール酸モフェチル	強皮症にともなう間質性肺疾患の増悪抑制、改善	通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250~1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。	日本呼吸器学会	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中															
29	IV-42	エソメプラゾール	下記における小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	エソメプラゾール、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1日量を1日2回で1週間経口投与する。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を下表の1日量を1日2回で1日2回1週間経口投与する。 <table border="1" data-bbox="1053 1213 1638 1369"> <thead> <tr> <th></th> <th>15-30kg未満</th> <th>30-40kg未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エソメプラゾール</td> <td>10mg/日</td> <td>20mg/日</td> </tr> <tr> <td>AMPC</td> <td>50mg/kg/日</td> <td>1500mg/日</td> </tr> <tr> <td>CAM</td> <td>15mg/kg/日</td> <td>15mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td>MNZ</td> <td>500mg/日 (25kg以上)</td> <td>500mg/日</td> </tr> </tbody> </table> 40kg以上に関しては、成人用量に準じる。通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、小児(12歳以上)にはアモキシシリン水和物として1回50mg/kg(力価)、メトロニダゾールとして1回250mg(力価)、及びエソメプラゾールとして1回10mg(15-30kg未満)または20mg(30-40kg未満)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。		15-30kg未満	30-40kg未満	エソメプラゾール	10mg/日	20mg/日	AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日	CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日	MNZ	500mg/日 (25kg以上)	500mg/日	日本ヘリコバクター学会 日本小児栄養消化器肝臓学会 日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
	15-30kg未満	30-40kg未満																						
エソメプラゾール	10mg/日	20mg/日																						
AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日																						
CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日																						
MNZ	500mg/日 (25kg以上)	500mg/日																						
30	IV-70	エムトリシタピン テノホビルジソプロキシルフマル	HIV感染症の予防	通常、成人には1回1錠(エムトリシタピンとして200mg及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩として300mgを含有)を1日1回経口投与する。	日本エイズ学会	鳥居薬品株式会社 日本たばこ産業株式会社	適応外薬		更新情報を企業に確認中															



No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
31	IV-86	ミコフェノール酸 モフェチル	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 ①全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症<旧Wegener肉芽腫症>)、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症<旧Churg-Strauss症候群>)、高安動脈炎)、②全身性エリテマトーデス(SLE)、③多発性筋炎、皮膚筋炎、④強皮症、⑤混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患	成人 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250~1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。 小児 通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回150~600mg/m2を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。	日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、厚生労働科学研究「自己免疫疾患に関する調査研究」研究班、厚生労働科学研究「難治性血管炎に関する調査研究」研究班	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
32	IV-88	ミコフェノール酸 モフェチル	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 ①全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症<旧Wegener肉芽腫症>)、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症<旧Churg-Strauss症候群>)、高安動脈炎)、②全身性エリテマトーデス(SLE)、③多発性筋炎、皮膚筋炎、④強皮症、⑤混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患	成人 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250~1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。 小児 通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回150~600mg/m2を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。	日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会	中外製薬株式会社	適応外薬	○	企業見解を確認中
33	IV-90	トシリズマブ	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	体重: ≥30kg: 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 体重: <30kg: 1回162mgを3週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	企業見解を確認中
34	IV-91	トシリズマブ	全身型若年性特発性関節炎	体重: ≥30kg: 1回162mgを1週間間隔で皮下注する。 体重: <30kg: 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	企業見解を確認中
35	IV-107	トシリズマブ	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善	通常、成人にはトシリズマブとして1回162mgを1週間隔で皮下注射する。	日本リウマチ学会 日本呼吸器学会	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
36	IV-155	アダリムマブ(遺伝子組換え)	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として40mgを2週に1回、皮下注射する。	日本脊椎関節炎学会、日本リウマチ学会、日本AS友の会	アッヴィ合同会社	適応外薬		企業見解を確認中
<b>&lt;抗がんWG&gt;</b>									
37	IV-20	ビンブラスチン硫酸塩	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m2とビンブラスチン硫酸塩6mg/m2との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	日本化薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
38	IV-21	メトトレキサート	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m2とビンブラスチン硫酸塩6mg/m2との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
39	IV-75	イマチニブメシル酸塩	隆起性皮膚線維肉腫	通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。 なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg(400mgを1日2回)まで増量できる。	日本臨床腫瘍学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬		要望者に問合せ中
40	IV-83	アレムツズマブ	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病、T細胞性前リンパ球性白血病	通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本リンパ網内系学会	サノフィ株式会社	適応外薬		使用実態調査依頼中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
41	IV-92	オキサリプラチン	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	B法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。 C法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして100 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。	日本リンパ網内系学会	ヤクルト本社	適応外薬		企業見解を確認中
42	IV-99	エナシデニブ (IDH2阻害剤)	1. 再発又は難治性のIDH2変異陽性の急性骨髄性白血病 2. 通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH2変異陽性の急性骨髄性白血病	通常1日1回・100mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与	一般社団法人日本血液学会	Celgene	未承認薬		企業見解を確認中
43	IV-100	イボシデニブ (IDH1阻害剤)	1. 再発又は難治性のIDH1変異陽性の急性骨髄性白血病 2. 通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH1変異陽性の急性骨髄性白血病	通常一日一回・500mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与	一般社団法人日本血液学会	Agios Pharmaceuticals	未承認薬		企業見解を確認中
44	IV-106	レゴラフェニブ水 和物	転移・再発・難治性骨肉腫	通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本サルコーマ治療研究学会	バイエル薬品	適応外薬		企業見解を確認中
45	IV-111	レゴラフェニブ水 和物	転移・再発・難治性骨肉腫	通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160 mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>10歳未満もしくは体表面積1.3m<sup>2</sup>未満の小児にはレゴラフェニブとして1日1回下記用量を食後に3週間連日経口投与しその後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> 用量: 体表面積 0.6m <sup>2</sup> 以上1.2m <sup>2</sup> 未満 40mg 1.2m <sup>2</sup> 以上1.8m <sup>2</sup> 未満 80mg 1.8m <sup>2</sup> 以上 120mg <u>10歳以上かつ体表面積1.3m<sup>2</sup>以上の小児にはレゴラフェニブとして1日1回160 mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>	小児血液・がん学会	バイエル薬品	適応外薬	○	企業見解を確認中
46	IV-122	ゲムシタビン塩酸 塩	上咽頭癌(局所進行上咽頭癌に対する根治治療前後の補助化学療法、および再発または転移を有する上咽頭癌に対する化学療法)	① 局所進行上咽頭癌に対する補助化学療法 通常、シスプラチンとの併用療法として、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m <sup>2</sup> を30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。なお、患者の状態により適宜減量する。 ② 再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対する化学療法 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m <sup>2</sup> を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目を休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m <sup>2</sup> を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本頭頸部癌学会	日本イーライリリー	適応外薬		企業見解を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
47	IV-137	テモゾロミド	再発・難治性神経芽腫	○テモダールカプセル 20 mg、テモダールカプセル 100 mg、テモゾロミド錠 20 mg「NK」、テモゾロミド錠 100 mg「NK」 再発・難治性神経芽腫に対してトポイソメラーゼⅠ阻害剤などとの併用の一剤として、1回 100～150 mg/m <sup>2</sup> を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。これを1コースとして、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。  ○テモダール点滴静注用 100 mg 下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。 再発・難治性神経芽腫に対してトポイソメラーゼⅠ阻害剤などとの併用の一剤として、1回100～150 mg/m <sup>2</sup> を1日1回連日5日間、投与し、16日間以上休薬する。これを1コースとして、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。	日本小児血液・がん学会	MSD 株式会社 日本化薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
48	IV-138	エトポシド	造血幹細胞移植の前治療	同種造血幹細胞移植前治療として、1日15～30mg/kgを点滴静注し、2日間投与する。自己造血幹細胞移植前治療として、1日500mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、3日間投与、もしくは1日400mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	適応外薬		企業見解待ち
49	IV-139	エトポシド	造血幹細胞移植の前治療	(小児) 同種造血幹細胞移植前治療として、標準体重30kg未満:1日60 mg/kg、標準体重30kg以上:1日1800 mg/m <sup>2</sup> (最大3000 mg)を点滴静注し、1日間投与する。 自己造血幹細胞移植前治療として、1日200 mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	適応外薬	○	企業見解待ち
50	IV-156	ベムラフェニブ	BRAF V600変異を有するエルドハイム・チェスター病(Erdheim-Chester disease: ECD)	ベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する	日本血液学会	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
51	IV-158	テモゾロミド	下垂体癌、難治性下垂体腺腫	1. <b>**初発の悪性神経膠腫の場合、下垂体癌または難治性下垂体腺腫で放射線治療を併用する場合:</b> 放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回75mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。 その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150mg/m <sup>2</sup> を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200mg/m <sup>2</sup> に増量することができる。 2. <b>**再発の悪性神経膠腫の場合、下垂体癌または難治性下垂体腺腫で放射線治療を併用しない場合:</b> 通常、成人ではテモゾロミドとして1回150mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m <sup>2</sup> に増量することができる。 3. <b>**再発又は難治性のユーイング肉腫の場合:</b> イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100mg/m <sup>2</sup> を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本間脳下垂体腫瘍学会	MSD株式会社 日本化薬	適応外薬		企業見解を確認中



No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
52	IV-159	ドセタキセル水和物	乳癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は100mg/m <sup>2</sup> とする。	日本乳癌学会	サノフィ株式会社他	適応外薬		企業見解を確認中
53	IVS-25	メルファラン	網膜芽細胞腫	両側性網膜芽細胞腫： メルファランとして1眼あたり1日1回5mg/m <sup>2</sup> を眼動脈より投与する。 片側性網膜芽細胞腫： メルファランとして1眼あたり1日1回7.5mg/m <sup>2</sup> を眼動脈より投与する。	小児血液・がん学会	サンドファーマ株式会社	迅速実用化		企業見解を確認中
54	IV-160	メトトレキサート	中枢神経系原発リンパ腫	シタラビン、チオテパ、リツキシマブとの併用において、メトトレキサートとして1回3.5g/m <sup>2</sup> を点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う。メトトレキサートの投与間隔は3週間とする。	日本リンパ網内系学会	ファイザー株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
55	IV-161	シタラビン	中枢神経系原発リンパ腫	メトトレキサート、チオテパ、リツキシマブとの併用において、シタラビンとして1回2g/m <sup>2</sup> を1日2回、1時間かけて2日間(計4回)連日静脈内投与する。	日本リンパ網内系学会	日本新薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
56	IV-162	リツキシマブ	中枢神経系原発リンパ腫	メトトレキサート、シタラビン、チオテパとの併用において、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375 mg/m <sup>2</sup> を併用する悪性腫瘍薬の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり2回点滴静注する。	日本リンパ網内系学会	全薬工業株式会社	適応外薬		企業見解を確認中

未承認薬	4
適応外薬	47
迅速実用化	5
合計	56

## 検討対象外の要望

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
<b>&lt;循環器WG&gt;</b>								
IV-165	テネクテプラゼ	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)	体重kg当たりtenecteplase 0.25mgを静脈内ボース投与する。	日本脳神経外科学会, 日本神経学会, 日本脳神経血管内治療学会	Genentech, Inc (米), Boehringer Ingelheim (EU, 豪)	未承認薬		検討対象外

## 専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) <sup>注</sup>	検討状況等
<b>&lt;循環器WG&gt;</b>									
1	IV-77	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	川崎病の急性期(静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例)	日本小児循環器学会、日本川崎病学会<案>	ファイザー株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
2	IV-82	インドシアニングリーン	胆管の描出(赤外線照射時の蛍光測定による)	日本外科学会	第一三共株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
3	IV-84	エルトロンボパグ オラミン	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
4	IV-85	ロミプロスチム(遺伝子組換え)	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	協和キリン株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
5	IV-87	リツキシマブ(遺伝子組換え)	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
<b>&lt;精神・神経WG&gt;</b>									
6	IVS-8	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	放射線脳壊死に起因する脳浮腫	日本脳神経外科学会 日本放射線腫瘍学会 日本定位放射線治療学会	中外製薬株式会社	迅速実用化		公知申請を希望する。	画像診断に用いる製剤の開発状況を踏まえて検討中
<b>&lt;抗茵・抗炎症WG&gt;</b>									
7	IV-2	リツキシマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	日本リウマチ学会	全薬工業株式会社	適応外薬		治験の実施を検討する。	
<b>&lt;抗がんWG&gt;</b>									
8	IV-25	カペシタビン	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	中外製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
9	IV-26	テモゾロミド	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	MSD株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
10	IV-71	トレチノイン	急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	富士製薬工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) <sup>注</sup>	検討状況等
11	IV-62	ロムスチン(CCNU)	神経膠腫	日本脳腫瘍学会	medac Pharma	未承認薬		公知申請を希望する。	当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当し、承認申請において日本人における当該医薬品の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要があり、その際に日本人を対象とした臨床試験成績は必要である。 詳細な試験計画については、これまでに得られた情報を整理し、実施可能性も考慮した上で機構と治験相談等を実施することを推奨する。 なお、開発方針について、以下の点に留意すること。 ・要望書の内容、海外診療ガイドライン等を踏まえると、少なくとも①再発例におけるロムスチン単独投与及び②切除術等施行後の患者を対象としたロムスチンと他剤との併用投与の2つについて開発することが望ましいこと。 ・英国の承認内容のうち、120 mg/m <sup>2</sup> の設定根拠となる臨床試験成績が、企業見解からは確認できないことから、当該用法・用量の適切性については英国での承認の経緯も含めて確認・検討する必要があること。
12	IV-39	チオテパ	中枢神経系リンパ腫(原発性およびその他のリンパ腫の中枢神経系浸潤を含む)	日本リンパ網内系学会	大日本住友製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
13	IV-69	サリドマイド	未治療多発性骨髄腫	日本骨髄腫学会	藤本製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
14	IV-97	カルボプラチン	頭頸部癌, 肺小細胞癌, 睾丸腫瘍, 卵巣癌, 子宮頸癌, 悪性リンパ腫, 非小細胞肺癌, 乳癌, 子宮体癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍, 再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)	公益社団法人日本臨床腫瘍学会	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中

注)提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬 適応外薬 迅速実用化	1 12 1
合計	14

## 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価 ＜代謝・その他 WG＞

### 目次

＜その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

バシリキシマブ（遺伝子組換え）

（要望番号；III-①-49,50）…………… 1

シクロホスファミド水和物

（要望番号；IV-94,141）…………… 3

メトトレキサート

（要望番号；IV-112,140）…………… 4

要望番号	III-①-49,50	要望者名	一般社団法人日本移植学会
要望された医薬品	一般名	バシリキシマブ（遺伝子組換え）	
	会社名	ノバルティスファーマ株式会社	
要望内容	効能・効果	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	
	用法・用量	<p>〈成人（シムレクト静注用 20 mg）〉 通常、成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を総用量とし、20 mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。</p> <p>〈小児（シムレクト小児用静注用 10 mg）〉 通常、幼児・小児にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 20 mg を総用量とし、10 mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。</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	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項] 肝移植後に急性拒絶反応が発現し、移植肝機能の悪化が不可逆的となり、廃絶した場合には、致命的となり得ることから、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項] 要望された適応について、バシリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）の欧米等 6 カ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「ウ：欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。</p> <p>① 海外の診療ガイドライン（Clinical Guidelines For Transplant Medications 〈BC TRANSPLANT: 加国 British Columbia 州の診療ガイドライン〉、Transplantation 2018; 102: 727-43、J Hepatol 2016; 64: 433-85 等）において、腎機能障害を有する患者等に対する治療選択肢として本剤が記載されていること。</p> <p>② 海外の臨床試験等から、肝移植後の急性拒絶反応に対する本剤の有用性が報告されており、本邦においても本剤の使用経験が報告されていること。</p>		

備 考	本要望は肝移植に係るものであるが、要望者は、肝移植以外の臓器移植（成人・小児の心、肺、小腸及び膵）に係る開発についても希望している。各臓器移植に関する国内外の情報を整理した上で、肝移植以外の開発の可能性についても検討することが望ましいと考える。
--------	--



要望番号	IV-94,141	要望者名	一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会
要望された医薬品	一般名	シクロホスファミド水和物	
	会社名	塩野義製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	血縁者間同種造血細胞移植（HLA 半合致移植）時の移植片対宿主病の抑制	
	用法・用量	シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回 50 mg/kg を2～3時間かけて点滴静注し、移植後3日目、4日目、または移植後3日目、5日目の2日間投与する。	
「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 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>造血幹細胞移植における移植片対宿主病（以下、「GVHD」）は、移植関連死の主要な一因であることから、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>要望された適応について、シクロホスファミドの欧米等6カ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「ウ：欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。</p> <p>① 海外の診療ガイドライン（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 2113-23、Haematologica 2017; 102: 1810-22）、及び国内の診療ガイドライン（造血細胞移植ガイドライン HLA 不適合血縁者間移植 第2版）において、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植が記載されていること。</p> <p>② 国内外の臨床試験等から、HLA 半合致移植の GVHD に対する移植後シクロホスファミドの有用性が報告されていること。</p>		
備考			

要望番号	IV-112,140	要望者名	一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会
要望された医薬品	一般名	メトトレキサート	
	会社名	ファイザー株式会社	
要望内容	効能・効果	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	
	用法・用量	メトトレキサートとして、15 mg/m <sup>2</sup> を移植後1日目に、10 mg/m <sup>2</sup> を移植後3日目、6日目、11日目に静脈内に投与する。メトトレキサートによる毒性、HLA 適合度、移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。	
「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 <input checked="" type="checkbox"/> [ア]</p> <p>[特記事項]</p> <p>造血幹細胞移植における移植片対宿主病（以下、「GVHD」）は、移植関連死の主要な一因であることから、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ウ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>要望された適応について、メトトレキサート（以下、「MTX」）の欧米等6カ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「ウ：欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。</p> <p>① 海外の診療ガイドライン（Bone Marrow Transplant 2014; 49: 168-73）において、MTX とシクロスポリンの併用は GVHD の標準的予防法とされており、MTX とタクロリムスの併用についても効果は同等と考えられると記載されていること。</p> <p>② 国内の診療ガイドライン（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第4版）において、MTX とカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン又はタクロリムス）の併用は GVHD の標準的予防法とされていること。</p> <p>③ 国内外の臨床試験等から、GVHD に対する MTX の有用性が報告されていること。</p>		
備考	国内の診療ガイドライン（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第4版）では、要望用法・用量の他に、減量短期 MTX 法：10 mg/m <sup>2</sup> （Day 1）及び7 mg/m <sup>2</sup> （Day 3, 6）、minidose MTX 法：5 mg/m <sup>2</sup> （Day 1, 3, 6）も用いられている旨の記載がある。MTX の用法・用量や併用薬が把握できる使用実態調査を実施し、当該調査結果を踏まえて用法・用量を検討することが適切と考える。		

「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しないと考えられた品目】

本邦における適応外薬

3-ヨードベンジルグアニジン (<sup>131</sup>I) (要望番号；Ⅱ-7) 1

要望番号	II-7	要望者名	個人
要望された医薬品	一般名	3-ヨードベンジルグアニジン ( <sup>131</sup> I)	
	会社名	富士フイルム富山化学株式会社	
要望内容	効能・効果	甲状腺髄様癌	
	用法・用量	3.7 から 11.2 GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。	
「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 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>甲状腺髄様癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> エ</p> <p>[特記事項]</p> <p>以下の理由から、本要望については「ア」～「ウ」のいずれの基準にも該当しないことから、「エ」に該当すると考える。</p> <p>① 本邦においては、要望内容に関連して、要望以降にバンデタニブ、レンバチニブメシル酸塩、ソラフェニブトシル酸塩及びセルペルカチニブが承認されていること。</p> <p>② 甲状腺髄様癌に対して、欧米等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ことを示す成績は得られていないこと。</p> <p>③ 海外ガイドラインの記載について、下記の状況であったことを踏まえると、現時点で海外において標準的療法に位置付けられているとは判断できないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>複数のガイドラインにおいて、(i) 甲状腺髄様癌患者に対してバンデタニブ及びカボザンチニブリンゴ酸塩が、(ii) rearranged during transfection (RET) 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌患者に対してセルペルカチニブがそれぞれ推奨されていること。</li> </ul>		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>開発要請後に公表された一部の診療ガイドライン (Thyroid 2015: 25; 567-610) において、3-ヨードベンジルグアアニジン (<math>^{131}\text{I}</math>) (以下、「<math>^{131}\text{I}</math>-MIBG」) による治療は甲状腺髄様癌患者に対して有効性が認められず、放射性同位体に基づく治療は臨床試験等の限られた状況のみにおいて考慮されるべきである旨が記載されており、その他の診療ガイドラインにおいても <math>^{131}\text{I}</math>-MIBG 投与を推奨する旨の記載は認められなかったこと。</li> </ul>
備 考	<p>本要望については、2012年12月26日に開催された第14回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、適応疾病の重篤性は「ア」、医療上の有用性は「ウ」に該当し、医療上の必要性が高い旨が報告され、開発要請がなされた。</p> <p>今般、開発要請時から医療環境の変化があったこと等を踏まえ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望対象の拡大について」(平成27年7月1日付け医政研発0701第2号、薬食審査発0701第2号)の記 第2の5における規定に基づき、富士フイルム富山化学株式会社より医療上の必要性の再検討の依頼がなされたため、医療上の必要性の再検討を行った。</p>

# 資料 4 - 1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書（案）  
オキサリプラチン  
治癒切除不能な進行・再発の胃癌

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：オキサリプラチン	
	販売名：エルプラット点滴静注液 50 mg、同点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 200 mg	
	会社名：株式会社ヤクルト本社	
要望者名	日本胃癌学会	
要望内容	効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
	用法・用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 85 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)	なし
備考	なし	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

治癒切除不能な進行・再発の胃癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。

### (2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等6カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、海外臨床試験成績等から、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）、ホリナートカルシウム（以下、「LV」）及びオキサリプラチン（以下、「L-OHP」）の併用投与（以下、「FOLFOX」）は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して欧米等において標準的治療に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。

### 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国（販売名：Eloxatin <sup>®</sup> 、会社名：sanofi-aventis U.S. LLC） <sup>1)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	治癒切除不能な進行・再発の胃癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
3) 独国（販売名：Eloxatin <sup>®</sup> 、会社名：Sanofi-Aventis Deutschland GmbH） <sup>2)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	治癒切除不能な進行・再発の胃癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
4) 仏国（販売名：Eloxatine、会社名：SANOFI-AVENTIS FRANCE） <sup>3)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	治癒切除不能な進行・再発の胃癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
5) 加国（販売名：Eloxatin <sup>®</sup> 、会社名：sanofi-aventis Canada Inc.） <sup>4)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	治癒切除不能な進行・再発の胃癌については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）



6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer Version 2.2022 (NCCN ガイドライン) <sup>5)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	治癒切除不能な局所進行、再発又は遠隔転移を有する胃癌に対する一次治療
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	FOLFOX 第1日目に L-OHP 85 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与、LV 400 mg/m <sup>2</sup> * を静脈内投与、5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を急速静注投与する。その後、第1～2日目に 5-FU 1,200 mg/m <sup>2</sup> /日 (合計 2,400 mg/m <sup>2</sup> ) を 46～48 時間以上かけて静脈内持続投与する。これを 2 週間ごとに行う。 *: LV (ラセミ体: dl-LV) は、l 体のみが生物活性を有しており、本邦では l-LV のみを有効成分として含有するレボホリナート (以下、「l-LV」) 製剤が用いられているため、本邦における l-LV 製剤の投与量は等モル量の d 体を含む海外 dl-LV 製剤の半量とされている。
ガイドラインの根拠論文	Al-Batran S-E, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1435-42. <sup>6)</sup> Enzinger PC, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 2736-42. <sup>7)</sup> Blum Murphy MA, et al. Am J Clin Oncol 2018; 41: 321-5. <sup>8)</sup>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <sup>9)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	治癒切除不能な進行・再発胃癌 (高齢者)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
ガイドラインの根拠論文	Catalano V, et al. Gastric Cancer 2013; 16: 411-9. <sup>10)</sup>

備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国と同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国と同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	Alberta Health services clinical practice guidelineGI-008 Version 6 <sup>11)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Stage IVのヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (以下、「HER2」) 正常胃癌に対する一次治療
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
ガイドラインの根拠論文	Al-Batran S-E, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1435-42 <sup>6)</sup>
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし

効能・効果 （または効能・効果に関 連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関 連のある記載箇所）	
ガイドラインの根拠 論文	
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

要望内容と同様の用法・用量による臨床試験を記載する。

<海外における臨床試験等>

##### FOLFOX と他のレジメンとの比較試験

1) Iqbal S, et al. Randomized, phase II study prospectively evaluating treatment of metastatic esophageal, gastric, or gastroesophageal cancer by gene expression of ERCC1: SWOG S1201. J Clin Oncol 2020; 38: 472-9. <sup>12)</sup>

HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の食道、胃又は胃食道接合部の腺癌患者を対象に、FOLFOX（106例）又はイリノテカン（以下、「IRI」）とドセタキセル（以下、「DTX」）との併用（以下、「IRI/DTX」）投与（107例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX 群では2週間間隔（以下、「Q2W」）で投与され、第1日目にL-OHP 85 mg/m<sup>2</sup>及びLV 400 mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて静脈内投与、及び5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を1時間で静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>を46～48時間かけて持続静脈内投与することとされた。IRI/DTX 群では3週間間隔（以下、「Q3W」）で投与され、第1及び8日目にIRI 65 mg/m<sup>2</sup>及びDTX 30 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である無増悪生存期間（以下、「PFS」）の中央値〔95%信頼区間（以下、「CI」）〕（カ月）は、FOLFOX群5.7〔4.4, 7.1〕、IRI/DTX群2.9〔1.9, 4.1〕であり、ハザード比〔95%CI〕は0.71〔0.53, 0.95〕、p=0.02（有意水準：0.1（片側）、log-rank検定）であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は、好中球数減少29例（32%）、白血球数減少9例（10%）、悪心及び疲労各7例（8%）、貧血6例（7%）、下痢4例（4%）、脱水2例（2%）であった。FOLFOX群における治療関連死として、肺感染、口腔粘膜炎及び原因不明の突然死各1例が認められた。

2) Enzinger PC, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. J Clin Oncol 2016; 34: 2736-42. <sup>7)</sup>

治癒切除不能な食道又は食道胃接合部癌患者を対象に、セツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）の併用下で、一次治療としての ECF（エピルビシン、シスプラチン及び 5-FU の併用）（82 例）、IC（IRI とシスプラチンとの併用）（83 例）又は FOLFOX（80 例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、下表のとおり投与することとされた。

レジメン	薬剤名	投与量（投与時間）	投与方法	
ECF	エピルビシン	50 mg/m <sup>2</sup>	Day1	Q3W
	シスプラチン	60 mg/m <sup>2</sup>		
	5-FU	200 mg/m <sup>2</sup>	Day 1～21	
IC	シスプラチン	30 mg/m <sup>2</sup>	Day1 及び 8	Q3W
	IRI	65 mg/m <sup>2</sup>		
	LV	400 mg/m <sup>2</sup>		
FOLFOX	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> （急速静注）	Day1	Q2W
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> （46～48 時間）		
	L-OHP	85 mg/m <sup>2</sup>		
	セツキシマブ	400 mg/m <sup>2</sup>	Day1	
		250 mg/m <sup>2</sup>	Day1	週 1 回

有効性について、主要評価項目とされた奏効率は、ECF 群、IC 群及び FOLFOX 群でそれぞれ 60.3%（38/63 例）、45.1%（32/71 例）及び 53.0%（35/66 例）であった。

安全性について、FOLFOX 群において発現率が 10%以上であった Grade 3 以上の主な有害事象は、好中球減少症 31 例（43%）、代謝障害 19 例（26%）、皮膚障害及び胃腸障害各 16 例（22%）、白血球減少症、全身障害及び神経系障害各 12 例（16%）、貧血及び感染症各 5 例（7%）、血管障害 3 例（4%）、血小板減少、リンパ球減少症及び疼痛各 2 例（3%）であった。FOLFOX 群における治療関連死として消化管出血 1 例が認められた。

#### FOLFOX への他の抗悪性腫瘍剤の上乗せ試験

3) Shah MA, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The MET Gastric Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017; 3: 620-7. <sup>13)</sup>

HER2 陰性かつ間葉上皮転換因子（以下、「MET」）陽性の治癒切除不能な胃又は食道胃接合部の腺癌患者を対象に、一次治療としての FOLFOX に対する onartuzumab（279 例）又は

プラセボ（283 例）の上乗せ（以下、それぞれ「onartuzumab/FOLFOX」及び「プラセボ/FOLFOX」）効果を比較することを目的とした無作為化二重盲検第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、並びに 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 48 時間かけて持続静脈内投与することとされた。Onartuzumab 10 mg/kg 又はプラセボは、第 1 日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた①全体集団及び②MET陽性患者集団における全生存期間（以下、「OS」）の中央値（カ月）は、onartuzumab/FOLFOX群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ①11.0及び11.3、並びに②11.0及び9.7であり、ハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.82 [0.59, 1.15]、p=0.24（有意水準：0.02（片側）、非層別log-rank検定）及び②0.64 [0.40, 1.03]、p=0.06（有意水準：0.00577（片側）、非層別log-rank検定）であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	例数 (%)	
	Onartuzumab /FOLFOX 群 279 例	プラセボ /FOLFOX 群 280 例
好中球減少症	98 (35.1)	82 (29.3)
低アルブミン血症	16 (5.7)	1 (0.4)
貧血	14 (5.0)	15 (5.4)
疲労	13 (4.7)	11 (3.9)
無力症	13 (4.7)	10 (3.6)
末梢浮腫	13 (4.7)	1 (0.4)
血小板減少症	12 (4.3)	3 (1.1)
嘔吐	8 (2.9)	12 (4.3)
下痢	8 (2.9)	5 (1.8)
悪心	7 (2.5)	13 (4.6)
末梢性ニューロパチー	7 (2.5)	5 (1.8)
食欲低下	6 (2.2)	8 (2.9)
錯感覚	6 (2.2)	1 (0.4)
腹痛	3 (1.1)	7 (2.5)
口内炎	2 (0.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	4 (1.4)
便秘	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱	0	1 (0.4)

4) Yoon HH, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 2196-203. <sup>14)</sup>

治癒切除不能な胃、食道胃接合部又は食道の腺癌患者を対象に、一次治療としての FOLFOX（84 例）に対するラムシルマブ（遺伝子組換え）（以下、「ラムシルマブ」）（84 例）又はプラセボ（84 例）の上乗せ効果を検討することを目的とした無作為化二重盲検第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV

400 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与、及び5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>を46～48時間かけて持続静脈内投与することとされた。ラムシルマブ 8 mg/kg 又はプラセボは、第1日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされたPFSの中央値(カ月)は、ラムシルマブ/FOLFOX群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ6.4及び6.7であり、ハザード比 [95%CI] は0.98 [0.69, 1.37]、p=0.886 (有意水準: 0.15 (片側)、log-rank検定) であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	例数 (%)	
	ラムシルマブ /FOLFOX 群 82 例	プラセボ /FOLFOX 群 80 例
好中球減少症	22 (26.8)	29 (36.3)
疲労	15 (18.3)	12 (15.0)
高血圧	13 (15.9)	3 (3.8)
下痢	8 (9.8)	5 (6.3)
悪心	8 (9.8)	2 (2.5)
ニューロパチー	7 (8.5)	9 (11.3)
脱水	7 (8.5)	1 (1.3)
出血	5 (6.1)	5 (6.3)
血小板減少症	5 (6.1)	2 (2.5)
低カリウム血症	5 (6.1)	2 (2.5)
食欲低下	5 (6.1)	0
静脈血栓塞栓症	3 (3.7)	4 (5.0)
粘膜炎症	2 (2.4)	1 (1.3)
頭痛	2 (2.4)	0
深部静脈血栓症	2 (2.4)	0
動脈血栓塞栓症	2 (2.4)	0
便秘	1 (1.2)	1 (1.3)
体重減少	1 (1.2)	1 (1.3)
末梢浮腫	1 (1.2)	1 (1.3)
めまい	1 (1.2)	0
腎不全	0	1 (1.3)

5) Bang YJ, et al. A phase II, randomised study of mFOLFOX6 with or without the Akt inhibitor ipatasertib in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. Eur J Cancer 2019; 108: 17-24. <sup>15)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部癌患者を対象に、FOLFOX に対する ipatasertib (71 例) 又はプラセボ (82 例) の上乘せ効果を検討することを目的とした無作為化二重盲検第II相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第1日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与、及び5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を46～48時間かけて持続静脈内投与することとされた。Ipatasertib 600 mg 又はプラセボは、第1～7日目に1日1回経口投与することとされた。

有効性について、主要評価項目であるPFSの中央値[90%CI] (カ月)は、ipatasertib/FOLFOX群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ6.6 [5.7, 7.5] 及び7.5 [6.2, 8.1] であり、ハザード比

[90%CI] は1.12 [0.81, 1.55]、p=0.56（有意水準：0.05（片側）、log-rank検定）であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。死亡に至った有害事象として、ipatasertib/FOLFOX群ではステント留置部位における胃穿孔、肺炎による呼吸不全、疾患進行による消化管出血、心停止による突然死及び退院後の心停止各1例、プラセボ/FOLFOX群では脳ガス塞栓症及び肺の疾患進行による誤嚥性肺炎各1件が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	Ipatasertib /FOLFOX 群 70 例	プラセボ /FOLFOX 群 82 例
好中球減少症	18 (25.7)	26 (31.7)
下痢	15 (21.4)	3 (3.7)
貧血	7 (10.0)	4 (4.9)
高血糖	7 (10.0)	2 (2.4)
食欲低下	6 (8.6)	2 (2.4)
疲労	6 (8.6)	4 (4.9)
脱水	4 (5.7)	2 (2.4)
嘔吐	4 (5.7)	3 (3.7)
腹痛	3 (4.3)	2 (2.4)
血尿	3 (4.3)	0
低ナトリウム血症	3 (4.3)	0
末梢性ニューロパチー	3 (4.3)	2 (2.4)
発疹	3 (4.3)	1 (1.2)
血小板減少症	3 (4.3)	2 (2.4)

6) Malka D, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17-ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial. Eur J Cancer 2019; 115: 97-106. <sup>16)</sup>

治療切除不能な進行・再発の胃、胃食道接合部又は食道の腺癌患者を対象に、一次治療としてFOLFOX投与（56例）、FOLFOXとパニツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「パニツムマブ」）との併用投与（49例）、又はFOLFOXとrilotumumabとの併用投与（57例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOXはQ2Wで投与され、第1日目にL-OHP 85 mg/m<sup>2</sup>及びLV 400 mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて静脈内投与、及び5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を1時間で急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続静脈内投与することとされた。パニツムマブは6 mg/kgを1時間かけて静脈内投与、rilotumumabは10 mg/kgを1時間かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である4カ月PFS率[95%CI] (%)は、FOLFOX群、FOLFOX/パニツムマブ群及びFOLFOX/rilotumumab群で、それぞれ71 [57, 82]、57 [42, 71] 及び61 [47, 74] であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。治療関連死がFOLFOX/パニツムマブ群で4例（間質性肺疾患、結腸穿孔、消化管閉塞及び不明各1例）、

FOLFOX/ritlotumumab 群で 2 例（消化管出血及び肺塞栓症各 1 例）に認められた。

有害事象	例数 (%)		
	FOLFOX 群 54 例	FOLFOX /パニツムマブ群 48 例	FOLFOX /ritlotumumab 群 57 例
好中球減少	14 (25.9)	13 (27.1)	16 (28.1)
末梢神経障害	9 (16.7)	3 (6.3)	19 (33.3)
白血球減少	4 (7.4)	2 (4.2)	2 (3.5)
無力症	3 (5.6)	8 (16.7)	8 (14.0)
食欲不振	3 (5.6)	2 (4.2)	7 (12.3)
下痢	2 (3.7)	7 (14.6)	1 (1.8)
ヘモグロビン減少	2 (3.7)	5 (10.4)	3 (5.3)
嘔吐	2 (3.7)	5 (10.4)	2 (3.5)
悪心	2 (3.7)	3 (6.3)	4 (7.0)
感染症	1 (1.9)	5 (10.4)	4 (7.0)
発疹	1 (1.9)	5 (10.4)	1 (1.8)
心血管障害	1 (1.9)	2 (4.2)	6 (10.5)
粘膜炎	1 (1.9)	2 (4.2)	1 (1.8)
血小板減少	1 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.8)
静脈血栓塞栓症	1 (1.9)	1 (2.1)	0
浮腫	1 (1.9)	0	2 (3.5)
低リン酸血症	1 (1.9)	0	1 (1.8)
注入反応	1 (1.9)	0	0
発熱性好中球減少症	0	3 (6.3)	1 (1.8)
便秘	0	3 (6.3)	1 (1.8)
爪周囲炎	0	2 (4.2)	0
脳血管障害	0	1 (2.1)	0
体重減少	0	1 (2.1)	0
高血糖	0	0	2 (3.5)
好中球減少症を伴わない発熱	0	0	1 (1.8)

7) Cleary JM, et al. FOLFOX plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial. Cancer 2019; 125: 2213-21.

17)

化学療法歴のない治癒切除不能な胃、胃食道接合部又は食道の腺癌患者を対象に、FOLFOX に対するアフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）（以下、「アフリベルセプト」）（43 例）又はプラセボ（21 例）の上乗せ投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。アフリベルセプト 4 mg/kg 又はプラセボは、1 時間かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である 6 カ月 PFS 率 [95%CI] (%) は、アフリベルセプト/FOLFOX 群及びプラセボ/FOLFOX 群でそれぞれ 60.5 [44.3, 73.3] 及び 57.1 [33.8, 74.9]



であり、ハザード比 [95%CI] は1.11 [0.64, 1.91]、 $p=0.72$  (有意水準: 0.2、log-rank検定)であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。死亡に至った有害事象として、アフリベルセプト/FOLFOX群で脳出血、腸穿孔及び不整脈の疑い各1例、プラセボ/FOLFOX群で突然死1例が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	アフリベルセプト/FOLFOX群 43例	プラセボ/FOLFOX群 21例
高血圧	22 (51.2)	1 (4.8)
好中球減少症	12 (27.9)	4 (19.0)
疲労	4 (9.3)	1 (4.8)
出血	4 (9.3)	1 (4.8)
血栓塞栓性イベント	4 (9.3)	0
末梢性ニューロパチー	3 (7.0)	2 (9.5)
胃腸障害	3 (7.0)	1 (4.8)
食欲不振	3 (7.0)	0
悪心/嘔吐	2 (4.7)	1 (4.8)
嘔声	2 (4.7)	0
疼痛/倦怠感	2 (4.7)	0
左室拡張期機能障害/心不全	2 (4.7)	0
消化管穿孔	2 (4.7)	0
感染症	1 (2.3)	3 (14.3)
白血球減少症	1 (2.3)	1 (4.8)
不整脈/突然死	1 (2.3)	1 (4.8)
貧血	1 (2.3)	0
骨軟化症	1 (2.3)	0
脱水	1 (2.3)	0
心筋梗塞	1 (2.3)	0
失神/低血圧	0	1 (4.8)
上大静脈症候群	0	1 (4.8)

<日本における臨床試験等>

1) Mitani S, et al. A Phase II Study of Modified FOLFOX6 for Advanced Gastric Cancer Refractory to Standard Therapies. *Adv Ther* 2020; 37: 2853-64.<sup>18)</sup>

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、シスプラチン、タキサン系抗悪性腫瘍剤及び IRI を含む2つ以上の化学療法に抵抗性の進行胃癌患者 (35例) を対象に、FOLFOXの有効性と安全性を検討することを目的とした第II相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOXはQ2Wで投与され、第1日目にL-OHP 85 mg/m<sup>2</sup>及びI-LV200 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与、及び5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は、27 [13, 46] であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は好中球減少症12例 (36%)、貧血3例 (9%)、疲労2例 (6%)、血小板減少症、下痢、口腔粘膜炎、肺感染、食欲不振及び低ナトリウム血

症各 1 例 (3%) であった。FOLFOX 投与による治療関連死として肺感染 1 例が認められた。

2) 船坂知華子, 他 進行再発胃癌に対する Modified FOLFOX6 療法の有用性に関する検討. 癌と化学療法 2020; 47: 49-53. <sup>19)</sup>

HER2 陰性の治癒切除不能又は進行・再発の胃癌患者を対象に、一次治療としての FOLFOX 又は 5-FU とシスプラチンとの併用投与 (以下、「FP」) の有効性を比較することを目的とした後方視的検討が実施された。47 例が本研究に登録され、うち 18 例で FOLFOX、27 例で FP が施行された (年齢及びパフォーマンスステータス (以下、「PS」) に関する規準の記載なし)。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。FP は、①4 週間間隔で投与され、5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> 及びシスプラチン 13 mg/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目に投与、又は②Q3W で投与され、5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目に、シスプラチン 80 mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に投与することとされた。

有効性について、治療成功期間 (以下、「TTF」) の中央値 (日) は、FOLFOX 群及び FP 群でそれぞれ 206 及び 58 であった。また、奏効率 (%) は、FOLFOX 群及び FP 群でそれぞれ 50 及び 17 であった。

安全性について、FOLFOX 群における Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 8 例 (44%)、食欲不振 2 例 (11%)、白血球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例 (5%) であった。

3) Kondoh C, et al. Salvage chemotherapy with the combination of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer refractory or intolerant to fluoropyrimidines, platinum, taxanes, and irinotecan. Gastric Cancer 2018; 21: 1050-7. <sup>20)</sup>

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤又は IRI に不応又は不耐となった進行胃癌患者 (50 例) を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、奏効率は 21.2% (7/33 例) であった。また、TTF 及び OS の中央値はそれぞれ 2.4 及び 4.2 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 15 例 (30%)、貧血 11 例 (22%)、発熱性好中球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 4 例 (8%)、血小板減少症、嘔吐及びアレルギー反応各 1 例 (2%) であった。FOLFOX 投与による治療関連死とし

て敗血症性の感染 1 例が認められた。

4) Tsuji K, et al. Modified FOLFOX-6 therapy for heavily pretreated advanced gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, cisplatin and taxanes: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 686-90. <sup>21)</sup>

5-FU、シスプラチン、IRI 又はタキサン系抗悪性腫瘍剤に不応となった治癒切除不能な胃癌患者 (14 例) を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、奏効率は 23.1% (3/13 例) であった。また、PFS の中央値及び OS の中央値は、それぞれ 90 及び 268 日であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症 8 例 (57%)、白血球減少症 6 例 (43%)、血小板減少症 3 例 (24%)、貧血 2 例 (14%)、高アンモニア血症による肝不全 1 例 (7%) であった。

5) Osumi H, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8301-7. <sup>22)</sup>

多量腹水又は経口摂取不良の進行胃癌患者 (17 例) を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、TTF の中央値及び OS の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 4.8 [1.5, 7.5] 及び 8.8 [2.3, 推定不能] であった。経口摂取不十分な患者 (13 例) における経口摂取量の改善及び腹水を有する患者 (12 例) における腹水の改善は、それぞれ 11/13 例 (84.6%) 及び 6/12 例 (50%) に認められた。

安全性について、主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 6 例 (35.3%)、発熱性好中球減少症、疲労、食欲不振及び感染症各 1 例 (5.9%) であった。

6) Masuishi T, et al. FOLFOX as first-line therapy for gastric cancer with severe peritoneal metastasis. *Anticancer Res* 2017; 37: 7037-42. <sup>23)</sup>

高度腹水又は経口摂取不能の腹膜播種 (高度腹膜播種) を有する治癒切除不能な胃癌患者 (10 例) を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-

LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、PFS 及び OS の中央値は、それぞれ 7.5 及び 13.2 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、ALT 増加及び貧血各 3 例 (30%)、血小板減少症及び AST 増加各 2 例 (20%)、白血球減少症、血中ビリルビン増加及び末梢性ニューロパチー各 1 例 (10%) であった。重篤な有害事象として、高血糖及び細菌性肺炎各 1 例が認められた。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Xu HB, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 589-601. <sup>24)</sup>

進行胃癌患者に対するカペシタビンと L-OHP との併用 (以下、「CapeOX」) 投与と FOLFOX の有効性と安全性を比較することを目的としたメタ・アナリシスが実施された。178 試験のうち 26 試験が解析対象とされた。

1,585 例 (CapeOX : 787 例、FOLFOX : 798 例) が解析に含まれ、奏効率について CapeOX と FOLFOX に統計学的な有意差は認められなかった (オッズ比 [95%CI] は 1.18 [1.00, 1.41]、 $p=0.057$ )。CapeOX と FOLFOX に共通して認められた主な毒性は白血球減少症、悪心、末梢性感覚ニューロパチーであり、いずれの治療法においても約半数の患者に発現した。FOLFOX と比較して、CapeOX は、悪心、口内炎、下痢、脱毛の発現割合が低く、手足症候群の発現割合が高かった。

2) Caponigro F, et al. Gastric cancer. Treatment of advanced disease and new drugs. *Front Biosci.* 2005; 10: 3122-6. <sup>25)</sup>

進行胃癌患者に対する FOLFOX 投与について、用法・用量が類似した 2 つの臨床試験 <sup>26)</sup> 及び <sup>27)</sup> にて一貫した臨床的有効性が示された旨が記載されている。

3) Scheithauer W, et al. The role of oxaliplatin in the management of upper gastrointestinal tract malignancies. *Colorectal Dis* 2003; 5: 36-44. <sup>28)</sup>

FOLFOX を検討した Artru らの結果 <sup>29)</sup> より、FOLFOX は、5-FU とシスプラチンをベースとした化学療法と類似した有効性に加えて、より高い忍容性を有する旨が記載されている。

4) Bécouarn Y, et al. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 265-72. <sup>30)</sup>

Louvet らの結果 <sup>26)</sup> より、進行胃癌に対する FOLFOX は有効かつ忍容性の高い治療法である旨が記載されている。

5) Shah MA. Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. J Clin Oncol 2015; 33: 1760-9. <sup>31)</sup>

LV及び5-FU併用を含むレジメンのOSの中央値は、それぞれ下記のとおりであった旨が報告されている。

- 5-FU、LV及びシスプラチン：8.8カ月
- FOLFOX：10.7カ月
- 5-FU、LV及びIRI：9.5 カ月

6) Van Cutsem E, et al. Gastric cancer. Lancet 2016; 388: 2654-64. <sup>32)</sup>

シスプラチン、5-FU及びLVの併用療法又はFOLFOX投与の有効性及び安全性を比較した第Ⅲ相試験の結果、OSの中央値（カ月）はそれぞれ8.8及び10.7であり、シスプラチンの代替薬としてL-OHPを使用することが可能である旨が報告されている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11<sup>th</sup> edition. 2019 <sup>33)</sup>

進行胃癌患者に対する全身化学療法のうち、多剤併用療法の一つとしてFOLFOXが記載されている。また、FOLFOXによる毒性はL-OHPに起因する末梢性感覚ニューロパチーを含め、結腸・直腸癌患者に使用された場合と類似していることに加えて、5-FUに特有の骨髄抑制、粘膜炎及び下痢も典型的な毒性である旨が記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学、改訂6版 <sup>34)</sup>

「胃癌治療ガイドライン」（医師用第5版）でHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して推奨されるレジメンとして、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（以下、「S-1」とシスプラチンとの併用投与（SP療法）、カペシタビンとシスプラチンとの併用投与（XP療法）がエビデンスレベルA、CapeOX、S-1とL-OHPとの併用投与療法（SOX療法）及びFOLFOXがエビデンスレベルB（効果の推定値に中等度の確信がある）として記載されている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCNガイドライン：胃癌（Version 2.2022）（米国） <sup>5)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃癌について、2剤の細胞傷害性レジメンは毒性がより低いため推奨される旨、及びL-OHPは一般的に毒性が低く、シスプラチンより推奨される旨が

記載されている。なお、3 剤の細胞傷害性レジメンは、PS が良好であり、頻繁に毒性の評価が可能な医学的に適切な患者で使用されるべきであると記載されている。

HER2 陰性患者における推奨レジメンとして FOLFOX を含む下記レジメンが記載されている。

- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン)、L-OHP 及びニボルマブ (遺伝子組換え) (カテゴリー1)
- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン) 及び L-OHP (カテゴリー2A)
- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン) 及びシスプラチン (カテゴリー2A)

## 2) ESMO ガイドライン (欧州) <sup>9)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する一次治療として、白金系抗悪性腫瘍剤及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の 2 剤又は 3 剤併用が記載されている (エビデンスレベル: I、推奨グレード A)。

高齢の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する治療として、FOLFOX、カペシタビン単剤並びに S-1 単剤が記載されている (エビデンスレベル: III、推奨グレード B)。

<日本におけるガイドライン等>

### 1) 胃癌治療ガイドライン、2021 年 7 月改訂第 6 版 (日本胃癌学会) <sup>35)</sup>

HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次化学療法として FOLFOX が記載されていることに加え、最近の比較試験の対照群として用いられること、及び本邦において保険償還されている旨が記載されている。

## 6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

なし

### (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

なし

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

国内外の臨床試験において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX の有効性の概略は以下のとおりである (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して実施された、国内外の臨床試験成績は以下のとおりであった。

<海外における臨床試験>

- 2020年のIqbal Sらによる報告<sup>12)</sup>において、主要評価項目であるPFSの中央値[95%CI] (カ月)はFOLFOX群5.7 [4.4, 7.1]、IRI/DTX群2.9 [1.9, 4.1]であり、ハザード比[95%CI]は0.71 [0.53, 0.95]、 $p=0.02$ であった。
- 2016年のEnzinger PCらによる報告<sup>7)</sup>において、主要評価項目とされた奏効率は、ECF群、IC群及びFOLFOX群でそれぞれ60.3% (38/63例)、45.1% (32/71例)及び53.0% (35/66例)であった。

上記以外の海外臨床試験<sup>13~17)</sup>において、FOLFOXは対照群とされ、FOLFOXに対する他の抗悪性腫瘍剤の上乗せ効果が検討されていた。

<本邦における臨床試験>

- 2020年のMitani Sらによる報告<sup>18)</sup>において、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%)は27 [13, 46]であった。

上記の前向き試験以外に複数の後方視的検討<sup>19~23)</sup>において有効性の情報が報告されている。

上記の海外臨床試験成績等に基づき、NCCNガイドラインでは、治癒切除不能な局所進行、再発又は遠隔転移を有する胃癌に対する一次治療においてFOLFOXが推奨されるレジメンとして記載されている。さらに、ESMOガイドラインにおいても遠隔転移を有する進行胃癌の高齢者の一次治療においてFOLFOXが記載されている。また、Peer-reviewed journalの総説等においても、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療としてFOLFOXが記載されている。

本邦では上記の臨床試験成績に加えて、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対してFOLFOXで治療された症例報告が複数確認され、腫瘍縮小効果が認められている。また、国内診療ガイドラインにおいて、HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療で推奨されるレジメンとして記載されている。

以上より、検討会議は、上記の国内外臨床試験成績、本邦での臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するFOLFOXの有効性は、医学薬学上公知と判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価につ

いて

国内外の公表論文において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、FOLFOX を施行した際に認められた主な Grade 3 以上の有害事象の大部分は、本邦の添付文書で既に記載されている事象の範囲内であり、それ以外の有害事象（骨軟化症、上大静脈症候群、ステント留置部位における胃穿孔、脳ガス塞栓症及び結腸穿孔）は原疾患によるものと考えられた（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。また、要望内容に係る用法・用量は、既に本邦においても「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」等の効能・効果で承認されていることを踏まえると、日本人の安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

以上より、検討会議は以下のように考える。

国内外の臨床試験成績より、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する FOLFOX による主な有害事象は、いずれも L-OHP、5-FU 又は I-LV の本邦の添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能である。また、本邦では、要望内容と同一の用法・用量が承認されており、日本人患者において一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、上記の国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX は忍容可能と判断した。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して FOLFOX の一定の有用性は期待でき、医学薬学上公知であると判断した（「7. （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

国内外の臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本邦の添付文書で既に注意喚起されている事象であること、既承認の効能・効果及び用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX は忍容可能と考える（「7. （2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。



## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

#### 【効能又は効果】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

結腸癌における術後補助化学療法

治癒切除不能な膵癌

胃癌

小腸癌

#### 【効能・効果の設定の妥当性について】

既に「胃癌」の効能・効果が承認されていることから、効能・効果については、既承認の内容から変更はない。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

#### 【用法及び用量】（下線部追加、取消線部削除）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び、結腸癌における術後補助化学療法及び胃癌には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌には A 法を、~~胃癌には B 法~~を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして  $85 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして  $130 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

#### 【用法及び用量に関連する注意】（関連箇所のみ抜粋、下線部追加）

<胃癌における術後補助療法>

A 法を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

#### 【用法・用量の設定の妥当性について】

治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX の臨床的有用性は、医学薬学上公知

であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）から、当該用法・用量を設定することが適切と判断した。また、胃癌の術後補助療法としてA法を用いることがないよう、用法及び用量に関連する注意において注意喚起する必要があると考える。

#### 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、本邦での臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者におけるFOLFOXの一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量は本邦における既承認の用法・用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

#### 10. 備考

なし

#### 11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 独国添付文書
- 3) 仏国添付文書
- 4) 加国添付文書
- 5) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer Version 2.2022
- 6) Al-Batran S-E, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the arbeitsgemeinschaft Internistische onkologie. J Clinical Oncol 2008; 26: 1435-42.

- 7) Enzinger PC, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2736-42.
- 8) Blum Murphy MA, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal Junction. *Am J Clin Oncol* 2018; 41: 321-5.
- 9) Smyth EC, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v38-49.
- 10) Catalano V, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. *Gastric Cancer* 2013; 16: 411-9.
- 11) Alberta Health services clinical practice guideline GI-008 Version 6
- 12) Iqbal S, et al. Randomized, phase II study prospectively evaluating treatment of metastatic esophageal, gastric, or gastroesophageal cancer by gene expression of ERCC1: SWOG S1201. *J Clin Oncol* 2020; 38: 472-9.
- 13) Shah MA, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 620-7.
- 14) Yoon HH, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 2196-203.
- 15) Bang YJ, et al. A phase II, randomised study of mFOLFOX6 with or without the Akt inhibitor ipatasertib in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Eur J Cancer* 2019; 108: 17-24.
- 16) Malka D, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17- ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial. *Eur J Cancer* 2019; 115: 97-106.
- 17) Cleary JM, et al. FOLFOX plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial. *Cancer* 2019; 125: 2213-21.
- 18) Mitani S, et al. A Phase II Study of Modified FOLFOX6 for Advanced Gastric Cancer Refractory to Standard Therapies. *Adv Ther* 2020; 37: 2853-64.
- 19) 船坂知華子, 他 進行再発胃癌に対する Modified FOLFOX6 療法の有効性に関する検討. *癌と化学療法* 2020; 47: 49-53.
- 20) Kondoh C, et al. Salvage chemotherapy with the combination of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer refractory or intolerant to fluoropyrimidines, platinum,

- taxanes, and irinotecan. *Gastric Cancer* 2018; 21: 1050-7.
- 21) Tsuji K, et al. Modified FOLFOX-6 therapy for heavily pretreated advanced gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, cisplatin and taxanes: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 686-90.
  - 22) Osumi H, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8301-7.
  - 23) Masuishi T, et al. FOLFOX as first-line therapy for gastric cancer with severe peritoneal metastasis. *Anticancer Res* 2017; 37: 7037-42.
  - 24) Xu HB, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 589-601.
  - 25) Caponigro F, et al. Gastric cancer. Treatment of advanced disease and new drugs. *Front Biosci.* 2005; 10: 3122-6.
  - 26) Louvet C, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4543-8.
  - 27) Al-Batran S-E, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 658-63.
  - 28) Scheithauer W, et al. The role of oxaliplatin in the management of upper gastrointestinal tract malignancies. *Colorectal Dis* 2003; 5: 36-44.
  - 29) Artru P, et al. Oxaliplatin (OXA), 5-fluoro-uracil (FU) and folinic acid (FA) (FOLFOX 6) in advanced/metastatic gastric carcinoma (A/MGC) patients (Pts): final results of a multicenter phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 164a.
  - 30) Bécouarn Y, et al. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 265-72.
  - 31) Shah MA. Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1760-9.
  - 32) Van Cutsem E, et al. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654-64.
  - 33) De Vita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 11<sup>th</sup> edition. 2019
  - 34) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 改訂6版. 日本腫瘍学会編 2021
  - 35) 胃癌治療ガイドライン 改訂第6版. 日本胃癌学会編 2021

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
 公知申請への該当性に係る報告書（案）  
 フルオロウラシル  
 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：フルオロウラシル	
	販売名：5-FU 注 250mg、同注 1000mg	
	会社名：協和キリン株式会社	
要望者名	日本胃癌学会	
要望内容	効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
	用法・用量	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 レボホリナートとして1回 200 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を2時間かけて点滴静注する。レボホリナートの点滴静注終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を静注、さらにフルオロウラシルとして2400～3000 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	なし	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

## (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

治癒切除不能な進行・再発の胃癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。

## (2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等6カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、海外臨床試験成績等から、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）、ホリナートカルシウム（以下、「LV」）及びオキサリプラチン（以下、「L-OHP」）の併用投与（以下、「FOLFOX」）は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して欧米等において標準的治療に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。

### 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>1)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
2) 英国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
3) 独国 <sup>3)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
4) 仏国 <sup>4)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	

備考	承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
6) 豪州 <sup>5)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer Version 2.2022 (NCCN ガイドライン) <sup>6)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	治癒切除不能な局所進行、再発又は遠隔転移を有する胃癌に対する一次治療
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	FOLFOX 第1日目に L-OHP 85 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与、LV 400 mg/m <sup>2</sup> * を静脈内投与、5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を急速静注投与する。その後、第1～2日目に 5-FU 1,200 mg/m <sup>2</sup> /日 (合計 2,400 mg/m <sup>2</sup> ) を 46～48 時間以上かけて静脈内持続投与する。これを 2 週間ごとに行う。 *: LV (ラセミ体: dl-LV) は、l 体のみが生物活性を有しており、本邦では l-LV のみを有効成分として含有するレボホリナート (以下、「l-LV」) 製剤が用いられているため、本邦における l-LV 製剤の投与量は等モル量の d 体を含む海外 dl-LV 製剤の半量とされている。
ガイドラインの根拠論文	Al-Batran S-E, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1435-42. <sup>7)</sup> Enzinger PC, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 2736-42. <sup>8)</sup> Blum Murphy MA, et al. Am J Clin Oncol 2018; 41: 321-5. <sup>9)</sup>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <sup>10)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	治癒切除不能な進行・再発胃癌 (高齢者)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし

ガイドラインの根拠論文	Catalano V, et al. Gastric Cancer 2013; 16: 411-9. <sup>11)</sup>
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国と同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国と同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	Alberta Health services clinical practice guidelineGI-008 Version 6 <sup>12)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Stage IVのヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (以下、「HER2」) 正常胃癌に対する一次治療
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
ガイドラインの根拠論文	Al-Batran S-E, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1435-42 <sup>7)</sup>
備考	



6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし
----

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

要望内容と同様の用法・用量による臨床試験を記載する。

<海外における臨床試験等>

##### FOLFOX と他のレジメンとの比較試験

1) Iqbal S, et al. Randomized, phase II study prospectively evaluating treatment of metastatic esophageal, gastric, or gastroesophageal cancer by gene expression of ERCC1: SWOG S1201. J Clin Oncol 2020; 38: 472-9. <sup>13)</sup>

HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の食道、胃又は胃食道接合部の腺癌患者を対象に、FOLFOX (106 例) 又はイリノテカン (以下、「IRI」とドセタキセル (以下、「DTX」との併用 (以下、「IRI/DTX」) 投与 (107 例) の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX 群では 2 週間間隔 (以下、「Q2W」) で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を 1 時間で静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46~48 時間かけて持続静脈内投与することとされた。IRI/DTX 群では 3 週間間隔 (以下、「Q3W」) で投与され、第 1 及び 8 日目に IRI 65 mg/m<sup>2</sup> 及び DTX 30 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である無増悪生存期間 (以下、「PFS」) の中央値 [95%信頼区間 (以下、「CI」)] (カ月) は、FOLFOX群5.7 [4.4, 7.1]、IRI/DTX群2.9 [1.9, 4.1] であ

り、ハザード比 [95%CI] は0.71 [0.53,0.95]、 $p=0.02$ （有意水準：0.1（片側）、log-rank検定）であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は、好中球数減少29例（32%）、白血球数減少9例（10%）、悪心及び疲労各7例（8%）、貧血6例（7%）、下痢4例（4%）、脱水2例（2%）であった。FOLFOX群における治療関連死として、肺感染、口腔粘膜炎及び原因不明の突然死各1例が認められた。

2) Enzinger PC, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. J Clin Oncol 2016; 34: 2736-42. <sup>8)</sup>

治癒切除不能な食道又は食道胃接合部癌患者を対象に、セツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）の併用下で、一次治療としての ECF（エピルビシン、シスプラチン及び5-FUの併用）（82例）、IC（IRIとシスプラチンとの併用）（83例）又はFOLFOX（80例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化第II相試験が実施された。

用法・用量について、下表のとおり投与することとされた。

レジメン	薬剤名	投与量（投与時間）	投与方法	
ECF	エピルビシン	50 mg/m <sup>2</sup>	Day1	Q3W
	シスプラチン	60 mg/m <sup>2</sup>		
	5-FU	200 mg/m <sup>2</sup>		
IC	シスプラチン	30 mg/m <sup>2</sup>	Day1 及び 8	Q3W
	IRI	65 mg/m <sup>2</sup>		
	LV	400 mg/m <sup>2</sup>		
FOLFOX	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> （急速静注）	Day1	Q2W
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> （46～48時間）		
	L-OHP	85 mg/m <sup>2</sup>		
	セツキシマブ	400 mg/m <sup>2</sup>		
		250 mg/m <sup>2</sup>	Day1	1 サイクル目のみ
			Day1	週1回

有効性について、主要評価項目とされた奏効率は、ECF群、IC群及びFOLFOX群でそれぞれ60.3%（38/63例）、45.1%（32/71例）及び53.0%（35/66例）であった。

安全性について、FOLFOX群において発現率が10%以上であったGrade 3以上の主な有害事象は、好中球減少症31例（43%）、代謝障害19例（26%）、皮膚障害及び胃腸障害各16例（22%）、白血球減少症、全身障害及び神経系障害各12例（16%）、貧血及び感染症各5例（7%）、血管障害3例（4%）、血小板減少、リンパ球減少症及び疼痛各2例（3%）であった。FOLFOX群における治療関連死として消化管出血1例が認められた。

#### FOLFOX への他の抗悪性腫瘍剤の上乗せ試験

3) Shah MA, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The MET Gastric Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017; 3: 620-7. <sup>14)</sup>

HER2 陰性かつ間葉上皮転換因子（以下、「MET」）陽性の治癒切除不能な胃又は食道胃接合部の腺癌患者を対象に、一次治療としての FOLFOX に対する onartuzumab（279 例）又はプラセボ（283 例）の上乗せ（以下、それぞれ「onartuzumab/FOLFOX」及び「プラセボ/FOLFOX」）効果を比較することを目的とした無作為化二重盲検第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、並びに 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 48 時間かけて持続静脈内投与することとされた。Onartuzumab 10 mg/kg 又はプラセボは、第 1 日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた①全体集団及び②MET陽性患者集団における全生存期間（以下、「OS」）の中央値（カ月）は、onartuzumab/FOLFOX群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ①11.0及び11.3、並びに②11.0及び9.7であり、ハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.82 [0.59, 1.15]、p=0.24（有意水準：0.02（片側）、非層別log-rank検定）及び②0.64 [0.40, 1.03]、p=0.06（有意水準：0.00577（片側）、非層別log-rank検定）であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	例数 (%)	
	Onartuzumab /FOLFOX 群 279 例	プラセボ /FOLFOX 群 280 例
好中球減少症	98 (35.1)	82 (29.3)
低アルブミン血症	16 (5.7)	1 (0.4)
貧血	14 (5.0)	15 (5.4)
疲労	13 (4.7)	11 (3.9)
無力症	13 (4.7)	10 (3.6)
末梢浮腫	13 (4.7)	1 (0.4)
血小板減少症	12 (4.3)	3 (1.1)
嘔吐	8 (2.9)	12 (4.3)
下痢	8 (2.9)	5 (1.8)
悪心	7 (2.5)	13 (4.6)
末梢性ニューロパチー	7 (2.5)	5 (1.8)
食欲低下	6 (2.2)	8 (2.9)
錯感覚	6 (2.2)	1 (0.4)
腹痛	3 (1.1)	7 (2.5)
口内炎	2 (0.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	4 (1.4)
便秘	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱	0	1 (0.4)

4) Yoon HH, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. Ann Oncol 2016; 27: 2196-203. <sup>15)</sup>

治癒切除不能な胃、食道胃接合部又は食道の腺癌患者を対象に、一次治療としての FOLFOX（84 例）に対するラムシルマブ（遺伝子組換え）（以下、「ラムシルマブ」）（84 例）又はプラセボ（84 例）の上乗せ効果を検討することを目的とした無作為化二重盲検第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46～48 時間かけて持続静脈内投与することとされた。ラムシルマブ 8 mg/kg 又はプラセボは、第 1 日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされたPFSの中央値（カ月）は、ラムシルマブ/FOLFOX 群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ6.4及び6.7であり、ハザード比 [95%CI] は0.98 [0.69, 1.37]、p=0.886（有意水準：0.15（片側）、log-rank検定）であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	例数 (%)	
	ラムシルマブ /FOLFOX 群 82 例	プラセボ /FOLFOX 群 80 例
好中球減少症	22 (26.8)	29 (36.3)
疲労	15 (18.3)	12 (15.0)
高血圧	13 (15.9)	3 (3.8)
下痢	8 (9.8)	5 (6.3)
悪心	8 (9.8)	2 (2.5)
ニューロパチー	7 (8.5)	9 (11.3)
脱水	7 (8.5)	1 (1.3)
出血	5 (6.1)	5 (6.3)
血小板減少症	5 (6.1)	2 (2.5)
低カリウム血症	5 (6.1)	2 (2.5)
食欲低下	5 (6.1)	0
静脈血栓塞栓症	3 (3.7)	4 (5.0)
粘膜炎症	2 (2.4)	1 (1.3)
頭痛	2 (2.4)	0
深部静脈血栓症	2 (2.4)	0
動脈血栓塞栓症	2 (2.4)	0
便秘	1 (1.2)	1 (1.3)
体重減少	1 (1.2)	1 (1.3)
末梢浮腫	1 (1.2)	1 (1.3)
めまい	1 (1.2)	0
腎不全	0	1 (1.3)

5) Bang YJ, et al. A phase II, randomised study of mFOLFOX6 with or without the Akt inhibitor ipatasertib in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Eur J Cancer* 2019; 108: 17-24. <sup>16)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部癌患者を対象に、FOLFOX に対する ipatasertib (71 例) 又はプラセボ (82 例) の上乗せ効果を検討することを目的とした無作為化二重盲検第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46～48 時間かけて持続静脈内投与することとされた。Ipatasertib 600 mg 又はプラセボは、第 1～7 日目に 1 日 1 回経口投与することとされた。

有効性について、主要評価項目であるPFSの中央値[90%CI]（カ月）は、ipatasertib/FOLFOX

群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ6.6 [5.7, 7.5] 及び7.5 [6.2, 8.1] であり、ハザード比 [90%CI] は1.12 [0.81, 1.55]、 $p=0.56$  (有意水準: 0.05 (片側)、log-rank検定) であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。死亡に至った有害事象として、ipatasertib/FOLFOX 群ではステント留置部位における胃穿孔、肺炎による呼吸不全、疾患進行による消化管出血、心停止による突然死及び退院後の心停止各 1 例、プラセボ/FOLFOX 群では脳ガス塞栓症及び肺の疾患進行による誤嚥性肺炎各 1 件が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	Ipatasertib /FOLFOX 群 70 例	プラセボ /FOLFOX 群 82 例
好中球減少症	18 (25.7)	26 (31.7)
下痢	15 (21.4)	3 (3.7)
貧血	7 (10.0)	4 (4.9)
高血糖	7 (10.0)	2 (2.4)
食欲低下	6 (8.6)	2 (2.4)
疲労	6 (8.6)	4 (4.9)
脱水	4 (5.7)	2 (2.4)
嘔吐	4 (5.7)	3 (3.7)
腹痛	3 (4.3)	2 (2.4)
血尿	3 (4.3)	0
低ナトリウム血症	3 (4.3)	0
末梢性ニューロパシー	3 (4.3)	2 (2.4)
発疹	3 (4.3)	1 (1.2)
血小板減少症	3 (4.3)	2 (2.4)

6) Malka D, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17-ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial. *Eur J Cancer* 2019; 115: 97-106.<sup>17)</sup>

治療切除不能な進行・再発の胃、胃食道接合部又は食道の腺癌患者を対象に、一次治療として FOLFOX 投与 (56 例)、FOLFOX とパニツムマブ (遺伝子組換え) (以下、「パニツムマブ」) との併用投与 (49 例)、又は FOLFOX と rilotumumab との併用投与 (57 例) の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を 1 時間で急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。パニツムマブは 6 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与、rilotumumab は 10 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である 4 カ月 PFS 率 [95%CI] (%) は、FOLFOX 群、FOLFOX/パニツムマブ群及び FOLFOX/rilotumumab 群で、それぞれ 71 [57, 82]、57 [42, 71] 及び 61 [47, 74] であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。治療関連死が FOLFOX/パニツムマブ群で 4 例 (間質性肺疾患、結腸穿孔、消化管閉塞及び不明各 1 例)、

FOLFOX/rilotumumab 群で 2 例（消化管出血及び肺塞栓症各 1 例）に認められた。

有害事象	例数 (%)		
	FOLFOX 群 54 例	FOLFOX /パニツムマブ群 48 例	FOLFOX /rilotumumab 群 57 例
好中球減少	14 (25.9)	13 (27.1)	16 (28.1)
末梢神経障害	9 (16.7)	3 (6.3)	19 (33.3)
白血球減少	4 (7.4)	2 (4.2)	2 (3.5)
無力症	3 (5.6)	8 (16.7)	8 (14.0)
食欲不振	3 (5.6)	2 (4.2)	7 (12.3)
下痢	2 (3.7)	7 (14.6)	1 (1.8)
ヘモグロビン減少	2 (3.7)	5 (10.4)	3 (5.3)
嘔吐	2 (3.7)	5 (10.4)	2 (3.5)
悪心	2 (3.7)	3 (6.3)	4 (7.0)
感染症	1 (1.9)	5 (10.4)	4 (7.0)
発疹	1 (1.9)	5 (10.4)	1 (1.8)
心血管障害	1 (1.9)	2 (4.2)	6 (10.5)
粘膜炎	1 (1.9)	2 (4.2)	1 (1.8)
血小板減少	1 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.8)
静脈血栓塞栓症	1 (1.9)	1 (2.1)	0
浮腫	1 (1.9)	0	2 (3.5)
低リン酸血症	1 (1.9)	0	1 (1.8)
注入反応	1 (1.9)	0	0
発熱性好中球減少症	0	3 (6.3)	1 (1.8)
便秘	0	3 (6.3)	1 (1.8)
爪周囲炎	0	2 (4.2)	0
脳血管障害	0	1 (2.1)	0
体重減少	0	1 (2.1)	0
高血糖	0	0	2 (3.5)
好中球減少症を伴わない発熱	0	0	1 (1.8)

7) Cleary JM, et al. FOLFOX plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial. Cancer 2019; 125: 2213-21.

18)

化学療法歴のない治癒切除不能な胃、胃食道接合部又は食道の腺癌患者を対象に、FOLFOX に対するアフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）（以下、「アフリベルセプト」）（43 例）又はプラセボ（21 例）の上乗せ投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。アフリベルセプト 4 mg/kg 又はプラセボは、1 時間かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である 6 カ月 PFS 率 [95%CI] (%) は、アフリベルセプト / FOLFOX 群及びプラセボ / FOLFOX 群でそれぞれ 60.5 [44.3, 73.3] 及び 57.1 [33.8, 74.9] で

あり、ハザード比 [95%CI] は1.11 [0.64, 1.91]、 $p=0.72$  (有意水準: 0.2、log-rank検定) であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。死亡に至った有害事象として、アフリベルセプト/FOLFOX 群で脳出血、腸穿孔及び不整脈の疑い各 1 例、プラセボ/FOLFOX 群で突然死 1 例が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	アフリベルセプト /FOLFOX 群 43 例	プラセボ /FOLFOX 群 21 例
高血圧	22 (51.2)	1 (4.8)
好中球減少症	12 (27.9)	4 (19.0)
疲労	4 (9.3)	1 (4.8)
出血	4 (9.3)	1 (4.8)
血栓塞栓性イベント	4 (9.3)	0
末梢性ニューロパチー	3 (7.0)	2 (9.5)
胃腸障害	3 (7.0)	1 (4.8)
食欲不振	3 (7.0)	0
悪心/嘔吐	2 (4.7)	1 (4.8)
嘔声	2 (4.7)	0
疼痛/倦怠感	2 (4.7)	0
左室拡張期機能障害/心不全	2 (4.7)	0
消化管穿孔	2 (4.7)	0
感染症	1 (2.3)	3 (14.3)
白血球減少症	1 (2.3)	1 (4.8)
不整脈/突然死	1 (2.3)	1 (4.8)
貧血	1 (2.3)	0
骨軟化症	1 (2.3)	0
脱水	1 (2.3)	0
心筋梗塞	1 (2.3)	0
失神/低血圧	0	1 (4.8)
上大静脈症候群	0	1 (4.8)

<日本における臨床試験等>

1) Mitani S, et al. A Phase II Study of Modified FOLFOX6 for Advanced Gastric Cancer Refractory to Standard Therapies. *Adv Ther* 2020; 37: 2853-64.<sup>19)</sup>

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、シスプラチン、タキサン系抗悪性腫瘍剤及び IRI を含む 2 つ以上の化学療法に抵抗性の進行胃癌患者 (35 例) を対象に、FOLFOX の有効性と安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及びレボホリナート (以下、「*l*-LV」) 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は、27 [13, 46] であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症 12 例 (36%)、貧血 3 例 (9%)、疲労 2 例 (6%)、血小板減少症、下痢、口腔粘膜炎、肺感染、食欲不振及び低ナトリウム血

症各 1 例 (3%) であった。FOLFOX 投与による治療関連死として肺感染 1 例が認められた。

2) 船坂知華子, 他 進行再発胃癌に対する Modified FOLFOX6 療法の有用性に関する検討. 癌と化学療法 2020; 47: 49-53. <sup>20)</sup>

HER2 陰性の治癒切除不能又は進行・再発の胃癌患者を対象に、一次治療としての FOLFOX 又は 5-FU とシスプラチンとの併用投与 (以下、「FP」) の有効性を比較することを目的とした後方視的検討が実施された。47 例が本研究に登録され、うち 18 例で FOLFOX、27 例で FP が施行された (年齢及びパフォーマンスステータス (以下、「PS」) に関する規準の記載なし)。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。FP は、①4 週間間隔で投与され、5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> 及びシスプラチン 13 mg/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目に投与、又は②Q3W で投与され、5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目に、シスプラチン 80 mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に投与することとされた。

有効性について、治療成功期間 (以下、「TTF」) の中央値 (日) は、FOLFOX 群及び FP 群でそれぞれ 206 及び 58 であった。また、奏効率 (%) は、FOLFOX 群及び FP 群でそれぞれ 50 及び 17 であった。

安全性について、FOLFOX 群における Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 8 例 (44%)、食欲不振 2 例 (11%)、白血球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例 (5%) であった。

3) Kondoh C, et al. Salvage chemotherapy with the combination of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer refractory or intolerant to fluoropyrimidines, platinum, taxanes, and irinotecan. Gastric Cancer 2018; 21: 1050-7. <sup>21)</sup>

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤又は IRI に不応又は不耐となった進行胃癌患者 (50 例) を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、奏効率は 21.2% (7/33 例) であった。また、TTF 及び OS の中央値はそれぞれ 2.4 及び 4.2 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 15 例 (30%)、貧血 11 例 (22%)、発熱性好中球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 4 例 (8%)、血小板減少症、嘔吐及びアレルギー反応各 1 例 (2%) であった。FOLFOX 投与による治療関連死とし



て敗血症性の感染 1 例が認められた。

4) Tsuji K, et al. Modified FOLFOX-6 therapy for heavily pretreated advanced gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, cisplatin and taxanes: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 686-90.<sup>22)</sup>

5-FU、シスプラチン、IRI 又はタキサン系抗悪性腫瘍剤に不応となった治癒切除不能な胃癌患者（14 例）を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、奏効率は 23.1%（3/13 例）であった。また、PFS の中央値及び OS の中央値は、それぞれ 90 及び 268 日であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症 8 例（57%）、白血球減少症 6 例（43%）、血小板減少症 3 例（24%）、貧血 2 例（14%）、高アンモニア血症による肝不全 1 例（7%）であった。

5) Osumi H, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8301-7.<sup>23)</sup>

多量腹水又は経口摂取不良の進行胃癌患者（17 例）を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、TTF の中央値及び OS の中央値 [95%CI]（カ月）は、それぞれ 4.8 [1.5, 7.5] 及び 8.8 [2.3, 推定不能] であった。経口摂取不十分な患者（13 例）における経口摂取量の改善及び腹水を有する患者（12 例）における腹水の改善は、それぞれ 11/13 例（84.6%）及び 6/12 例（50%）に認められた。

安全性について、主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 6 例（35.3%）、発熱性好中球減少症、疲労、食欲不振及び感染症各 1 例（5.9%）であった。

6) Masuishi T, et al. FOLFOX as first-line therapy for gastric cancer with severe peritoneal metastasis. *Anticancer Res* 2017; 37: 7037-42.<sup>24)</sup>

高度腹水又は経口摂取不能の腹膜播種（高度腹膜播種）を有する治癒切除不能な胃癌患者（10 例）を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-

LV 200 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、PFS 及び OS の中央値は、それぞれ 7.5 及び 13.2 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、ALT 増加及び貧血各 3 例（30%）、血小板減少症及び AST 増加各 2 例（20%）、白血球減少症、血中ビリルビン増加及び末梢性ニューロパチー各 1 例（10%）であった。重篤な有害事象として、高血糖及び細菌性肺炎各 1 例が認められた。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Xu HB, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 589-601. <sup>25)</sup>

進行胃癌患者に対するカペシタビンと L-OHP との併用（以下、「CapeOX」）投与と FOLFOX の有効性と安全性を比較することを目的としたメタ・アナリシスが実施された。178 試験のうち 26 試験が解析対象とされた。

1,585 例（CapeOX : 787 例、FOLFOX : 798 例）が解析に含まれ、奏効率について CapeOX と FOLFOX に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 [95%CI] は 1.18 [1.00, 1.41]、 $p=0.057$ ）。CapeOX と FOLFOX に共通して認められた主な毒性は白血球減少症、悪心、末梢性感覚ニューロパチーであり、いずれの治療法においても約半数の患者に発現した。FOLFOX と比較して、CapeOX は、悪心、口内炎、下痢、脱毛の発現割合が低く、手足症候群の発現割合が高かった。

2) Caponigro F, et al. Gastric cancer. Treatment of advanced disease and new drugs. *Front Biosci.* 2005; 10: 3122-6. <sup>26)</sup>

進行胃癌患者に対する FOLFOX 投与について、用法・用量が類似した 2 つの臨床試験 <sup>27)</sup> 及び <sup>28)</sup> にて一貫した臨床的有効性が示された旨が記載されている。

3) Scheithauer W, et al. The role of oxaliplatin in the management of upper gastrointestinal tract malignancies. *Colorectal Dis* 2003; 5: 36-44. <sup>29)</sup>

FOLFOX を検討した Artru らの結果 <sup>30)</sup> より、FOLFOX は、5-FU とシスプラチンをベースとした化学療法と類似した有効性に加えて、より高い忍容性を有する旨が記載されている。

4) Bécouarn Y, et al. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 265-72. <sup>31)</sup>

Louvet らの結果 <sup>27)</sup> より、進行胃癌に対する FOLFOX は有効かつ忍容性の高い治療法である旨が記載されている。

5) Shah MA. Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. J Clin Oncol 2015; 33: 1760-9. <sup>32)</sup>

LV及び5-FU併用を含むレジメンのOSの中央値は、それぞれ下記のとおりであった旨が報告されている。

- 5-FU、LV及びシスプラチン：8.8カ月
- FOLFOX：10.7カ月
- 5-FU、LV及びIRI：9.5 カ月

6) Van Cutsem E, et al. Gastric cancer. Lancet 2016; 388: 2654-64. <sup>33)</sup>

シスプラチン、5-FU及びLVの併用療法又はFOLFOX投与の有効性及び安全性を比較した第Ⅲ相試験の結果、OSの中央値（カ月）はそれぞれ8.8及び10.7であり、シスプラチンの代替薬としてL-OHPを使用することが可能である旨が報告されている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11<sup>th</sup> edition. 2019 <sup>34)</sup>

進行胃癌患者に対する全身化学療法のうち、多剤併用療法の一つとしてFOLFOXが記載されている。また、FOLFOXによる毒性はL-OHPに起因する末梢性感覚ニューロパチーを含め、結腸・直腸癌患者に使用された場合と類似していることに加えて、5-FUに特有の骨髄抑制、粘膜炎及び下痢も典型的な毒性である旨が記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学、改訂6版 <sup>35)</sup>

「胃癌治療ガイドライン」（医師用第5版）でHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して推奨されるレジメンとして、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（以下、「S-1」とシスプラチンとの併用投与（SP療法）、カペシタビンとシスプラチンとの併用投与（XP療法）がエビデンスレベルA、CapeOX、S-1とL-OHPとの併用投与療法（SOX療法）及びFOLFOXがエビデンスレベルB（効果の推定値に中等度の確信がある）として記載されている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCNガイドライン：胃癌（Version 2.2022）（米国） <sup>6)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃癌について、2剤の細胞傷害性レジメンは毒性がより低いため推奨される旨、及びL-OHPは一般的に毒性が低く、シスプラチンより推奨される旨が

記載されている。なお、3 剤の細胞傷害性レジメンは、PS が良好であり、頻繁に毒性の評価が可能な医学的に適切な患者で使用されるべきであると記載されている。

HER2 陰性患者における推奨レジメンとして FOLFOX を含む下記レジメンが記載されている。

- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン)、L-OHP 及びニボルマブ (遺伝子組換え) (カテゴリー1)
- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン) 及び L-OHP (カテゴリー2A)
- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン) 及びシスプラチン (カテゴリー2A)

## 2) ESMO ガイドライン (欧州) <sup>10)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する一次治療として、白金系抗悪性腫瘍剤及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の 2 剤又は 3 剤併用が記載されている (エビデンスレベル: I、推奨グレード A)。

高齢の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する治療として、FOLFOX、カペシタビン単剤並びに S-1 単剤が記載されている (エビデンスレベル: III、推奨グレード B)。

<日本におけるガイドライン等>

### 1) 胃癌治療ガイドライン、2021 年 7 月改訂第 6 版 (日本胃癌学会) <sup>36)</sup>

HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次化学療法として FOLFOX が記載されていることに加え、最近の比較試験の対照群として用いられること、及び本邦において保険償還されている旨が記載されている。

## 6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

なし

### (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

なし

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

国内外の臨床試験において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX の有効性の概略は以下のとおりである (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して実施された、国内外の臨床試験成績は以下のとおりであった。

<海外における臨床試験>

- 2020年のIqbal Sらによる報告<sup>13)</sup>において、主要評価項目であるPFSの中央値[95%CI] (カ月)はFOLFOX群5.7 [4.4, 7.1]、IRI/DTX群2.9 [1.9, 4.1]であり、ハザード比[95%CI]は0.71 [0.53, 0.95]、 $p=0.02$ であった。
- 2016年のEnzinger PCらによる報告<sup>8)</sup>において、主要評価項目とされた奏効率は、ECF群、IC群及びFOLFOX群でそれぞれ60.3% (38/63例)、45.1% (32/71例)及び53.0% (35/66例)であった。

上記以外の海外臨床試験<sup>14~18)</sup>において、FOLFOXは対照群とされ、FOLFOXに対する他の抗悪性腫瘍剤の上乗せ効果が検討されていた。

<本邦における臨床試験>

- 2020年のMitani Sらによる報告<sup>19)</sup>において、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%)は27 [13, 46]であった。

上記の前向き試験以外に複数の後方視的検討<sup>20~24)</sup>において有効性の情報が報告されている。

上記の海外臨床試験成績等に基づき、NCCNガイドラインでは、治癒切除不能な局所進行、再発又は遠隔転移を有する胃癌に対する一次治療においてFOLFOXが推奨されるレジメンとして記載されている。さらに、ESMOガイドラインにおいても遠隔転移を有する進行胃癌の高齢者の一次治療においてFOLFOXが記載されている。また、Peer-reviewed journalの総説等においても、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療としてFOLFOXが記載されている。

本邦では上記の臨床試験成績に加えて、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対してFOLFOXで治療された症例報告が複数確認され、腫瘍縮小効果が認められている。また、国内診療ガイドラインにおいて、HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療で推奨されるレジメンとして記載されている。

以上より、検討会議は、上記の国内外臨床試験成績、本邦での臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するFOLFOXの有効性は、医学薬学上公知と判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価につ

いて

国内外の公表論文において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、FOLFOX を施行した際に認められた主な Grade 3 以上の有害事象の大部分は、本邦の添付文書で既に記載されている事象の範囲内であり、それ以外の有害事象（骨軟化症、上大静脈症候群、ステント留置部位における胃穿孔、脳ガス塞栓症及び結腸穿孔）は原疾患によるものと考えられた（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。また、要望内容に係る用法・用量は、既に本邦においても「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」等の効能・効果で承認されていることを踏まえると、日本人の安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

以上より、検討会議は以下のように考える。

国内外の臨床試験成績より、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する FOLFOX による主な有害事象は、いずれも L-OHP、5-FU 又は I-LV の本邦の添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能である。また、本邦では、要望内容と同一の用法・用量が承認されており、日本人患者において一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、上記の国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX は忍容可能と判断した。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して FOLFOX の一定の有用性は期待でき、医学薬学上公知であると判断した（「7. （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

国内外の臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本邦の添付文書で既に注意喚起されている事象であること、既承認の効能・効果及び用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX は忍容可能と考える（「7. （2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

#### 【効能又は効果】(下線部追加)

レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

#### 【効能又は効果に関連する注意】(関連箇所のみ抜粋、下線部追加)

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 【効能・効果の設定の妥当性について】

治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること(「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照) から、当該効能・効果を設定することが適切と判断した。また、術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨を効能又は効果に関連する注意において注意喚起することが適切と考える。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

#### 【用法及び用量】(関連箇所のみ抜粋、下線部追加、取消線部削除)

5. 小腸癌、及び治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 2400~3000 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

#### 【用法・用量の設定の妥当性について】

治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること(「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照) から、上記の用法・用量を設定することが適切と判断した。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、本邦での臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における FOLFOX の一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量は本邦における既承認の用法・用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 豪国添付文書
- 6) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer Version 2.2022
- 7) Al-Batran S-E, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the arbeitsgemeinschaft Internistische onkologie. J Clinical Oncol 2008; 26: 1435-42.
- 8) Enzinger PC, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal



- Junction Cancers. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2736-42.
- 9) Blum Murphy MA, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal Junction. *Am J Clin Oncol* 2018; 41: 321-5.
  - 10) Smyth EC, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v38-49.
  - 11) Catalano V, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. *Gastric Cancer* 2013; 16: 411-9.
  - 12) Alberta Health services clinical practice guideline GI-008 Version 6
  - 13) Iqbal S, et al. Randomized, phase II study prospectively evaluating treatment of metastatic esophageal, gastric, or gastroesophageal cancer by gene expression of ERCC1: SWOG S1201. *J Clin Oncol* 2020; 38: 472-9.
  - 14) Shah MA, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 620-7.
  - 15) Yoon HH, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 2196-203.
  - 16) Bang YJ, et al. A phase II, randomised study of mFOLFOX6 with or without the Akt inhibitor ipatasertib in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Eur J Cancer* 2019; 108: 17-24.
  - 17) Malka D, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17- ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial. *Eur J Cancer* 2019; 115: 97-106.
  - 18) Cleary JM, et al. FOLFOX plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial. *Cancer* 2019; 125: 2213-21.
  - 19) Mitani S, et al. A Phase II Study of Modified FOLFOX6 for Advanced Gastric Cancer Refractory to Standard Therapies. *Adv Ther* 2020; 37: 2853-64.
  - 20) 船坂知華子, 他 進行再発胃癌に対する Modified FOLFOX6 療法の有用性に関する検討. *癌と化学療法* 2020; 47: 49-53.
  - 21) Kondoh C, et al. Salvage chemotherapy with the combination of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer refractory or intolerant to fluoropyrimidines, platinum, taxanes, and irinotecan. *Gastric Cancer* 2018; 21: 1050-7.
  - 22) Tsuji K, et al. Modified FOLFOX-6 therapy for heavily pretreated advanced gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, cisplatin and taxanes: a retrospective study. *Jpn J Clin*

- Oncol 2012; 42: 686-90.
- 23) Osumi H, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8301-7.
  - 24) Masuishi T, et al. FOLFOX as first-line therapy for gastric cancer with severe peritoneal metastasis. *Anticancer Res* 2017; 37: 7037-42.
  - 25) Xu HB, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 589-601.
  - 26) Caponigro F, et al. Gastric cancer. Treatment of advanced disease and new drugs. *Front Biosci*. 2005; 10: 3122-6.
  - 27) Louvet C, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4543-8.
  - 28) Al-Batran S-E, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 658-63.
  - 29) Scheithauer W, et al. The role of oxaliplatin in the management of upper gastrointestinal tract malignancies. *Colorectal Dis* 2003; 5: 36-44.
  - 30) Artru P, et al. Oxaliplatin (OXA), 5-fluoro-uracil (FU) and folinic acid (FA) (FOLFOX 6) in advanced/metastatic gastric carcinoma (A/MGC) patients (Pts): final results of a multicenter phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 164a.
  - 31) Bécouarn Y, et al. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 265-72.
  - 32) Shah MA. Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1760-9.
  - 33) Van Cutsem E, et al. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654-64.
  - 34) De Vita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 11<sup>th</sup> edition. 2019
  - 35) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 改訂6版. 日本腫瘍学会編 2021
  - 36) 胃癌治療ガイドライン 改訂第6版. 日本胃癌学会編 2021

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
 公知申請への該当性に係る報告書（案）  
 レボホリナートカルシウム  
 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：レボホリナートカルシウム	
	販売名：アイソボリン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本胃癌学会	
要望内容	効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
	用法・用量	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 レボホリナートとして1回 200 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を2時間かけて点滴静注する。レボホリナートの点滴静注終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を静注、さらにフルオロウラシルとして2400～3000 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	なし	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>治癒切除不能な進行・再発の胃癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>欧米等6カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、海外臨床試験成績等から、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）、ホリナートカルシウム（以下、「LV」）及びオキサリプラチン（以下、「L-OHP」）の併用投与（以下、「FOLFOX」）は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して欧米等において標準的治療に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>
---

### 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	薬剤の承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
2) 英国 <sup>1)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	薬剤の承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
4) 仏国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法については承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	薬剤の承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）
6) 豪州	

効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	薬剤の承認なし〔開発を行っていない〕（2022年7月7日現在）

（2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer Version 2.2022（NCCNガイドライン） <sup>3)</sup>
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	治癒切除不能な局所進行、再発又は遠隔転移を有する胃癌に対する一次治療
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	FOLFOX 第1日目に L-OHP 85 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与、LV 400 mg/m <sup>2</sup> * を静脈内投与、5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を急速静注投与する。その後、第1～2日目に 5-FU 1,200 mg/m <sup>2</sup> /日（合計 2,400 mg/m <sup>2</sup> ）を 46～48 時間以上かけて静脈内持続投与する。これを 2 週間ごとに行う。 * : LV（ラセミ体：dl-LV）は、l 体のみが生物活性を有しており、本邦では l-LV のみを有効成分として含有するレボホリナート（以下、「l-LV」）製剤が用いられているため、本邦における l-LV 製剤の投与量は等モル量の d 体を含む海外 dl-LV 製剤の半量とされている。
ガイドラインの根拠論文	Al-Batran S-E, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1435-42. <sup>4)</sup> Enzinger PC, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 2736-42. <sup>5)</sup> Blum Murphy MA, et al. Am J Clin Oncol 2018; 41: 321-5. <sup>6)</sup>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <sup>7)</sup>
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	治癒切除不能な進行・再発胃癌（高齢者）
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
ガイドラインの根拠論文	Catalano V, et al. Gastric Cancer 2013; 16: 411-9. <sup>8)</sup>
備考	

3) 独国	
ガイドライン名	英国と同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国と同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	Alberta Health services clinical practice guidelineGI-008 Version 6 <sup>9)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Stage IVのヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (以下、「HER2」) 正常胃癌に対する一次治療
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
ガイドラインの根拠論文	Al-Batran S-E, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1435-42 <sup>4)</sup>
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果	

（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし
----

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### （1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<p>要望内容と同様の用法・用量による臨床試験を記載する。</p> <p>&lt;海外における臨床試験等&gt;</p> <p><u>FOLFOX と他のレジメンとの比較試験</u></p> <p>1) Iqbal S, et al. Randomized, phase II study prospectively evaluating treatment of metastatic esophageal, gastric, or gastroesophageal cancer by gene expression of ERCC1: SWOG S1201. J Clin Oncol 2020; 38: 472-9. <sup>10)</sup></p> <p>HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の食道、胃又は胃食道接合部の腺癌患者を対象に、FOLFOX（106例）又はイリノテカン（以下、「IRI」）とドセタキセル（以下、「DTX」）との併用（以下、「IRI/DTX」）投与（107例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検第Ⅱ相試験が実施された。</p> <p>用法・用量について、FOLFOX 群では2週間間隔（以下、「Q2W」）で投与され、第1日目にL-OHP 85 mg/m<sup>2</sup>及びLV 400 mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて静脈内投与、及び5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を1時間で静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>を46～48時間かけて持続静脈内投与することとされた。IRI/DTX 群では3週間間隔（以下、「Q3W」）で投与され、第1及び8日目にIRI 65 mg/m<sup>2</sup>及びDTX 30 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与することとされた。</p> <p>有効性について、主要評価項目である無増悪生存期間（以下、「PFS」）の中央値〔95%信頼区間（以下、「CI」）〕（カ月）は、FOLFOX群5.7〔4.4, 7.1〕、IRI/DTX群2.9〔1.9, 4.1〕であり、ハザード比〔95%CI〕は0.71〔0.53, 0.95〕、p=0.02（有意水準：0.1（片側）、log-rank検定）であった。</p> <p>安全性について、Grade 3以上の有害事象は、好中球数減少29例（32%）、白血球数減少9</p>
---

例（10%）、悪心及び疲労各7例（8%）、貧血6例（7%）、下痢4例（4%）、脱水2例（2%）であった。FOLFOX群における治療関連死として、肺感染、口腔粘膜炎及び原因不明の突然死各1例が認められた。

2) Enzinger PC, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. J Clin Oncol 2016; 34: 2736-42. <sup>5)</sup>

治癒切除不能な食道又は食道胃接合部癌患者を対象に、セツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）の併用下で、一次治療としての ECF（エピルビシン、シスプラチン及び 5-FU の併用）（82 例）、IC（IRI とシスプラチンとの併用）（83 例）又は FOLFOX（80 例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、下表のとおり投与することとされた。

レジメン	薬剤名	投与量（投与時間）	投与方法	
ECF	エピルビシン	50 mg/m <sup>2</sup>	Day1	Q3W
	シスプラチン	60 mg/m <sup>2</sup>		
	5-FU	200 mg/m <sup>2</sup>	Day 1～21	
IC	シスプラチン	30 mg/m <sup>2</sup>	Day1 及び 8	Q3W
	IRI	65 mg/m <sup>2</sup>		
FOLFOX	LV	400 mg/m <sup>2</sup>	Day1	Q2W
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> （急速静注）		
	5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> （46～48 時間）		
セツキシマブ	L-OHP	85 mg/m <sup>2</sup>	Day1	1 サイクル目のみ
		400 mg/m <sup>2</sup>	Day1	週 1 回
		250 mg/m <sup>2</sup>		

有効性について、主要評価項目とされた奏効率は、ECF 群、IC 群及び FOLFOX 群でそれぞれ 60.3%（38/63 例）、45.1%（32/71 例）及び 53.0%（35/66 例）であった。

安全性について、FOLFOX 群において発現率が 10%以上であった Grade 3 以上の主な有害事象は、好中球減少症 31 例（43%）、代謝障害 19 例（26%）、皮膚障害及び胃腸障害各 16 例（22%）、白血球減少症、全身障害及び神経系障害各 12 例（16%）、貧血及び感染症各 5 例（7%）、血管障害 3 例（4%）、血小板減少、リンパ球減少症及び疼痛各 2 例（3%）であった。FOLFOX 群における治療関連死として消化管出血 1 例が認められた。

#### FOLFOX への他の抗悪性腫瘍剤の上乗せ試験

3) Shah MA, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The MET Gastric Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017; 3: 620-7. <sup>11)</sup>

HER2 陰性かつ間葉上皮転換因子（以下、「MET」）陽性の治癒切除不能な胃又は食道胃接合部の腺癌患者を対象に、一次治療としての FOLFOX に対する onartuzumab（279 例）又はプラセボ（283 例）の上乗せ（以下、それぞれ「onartuzumab/FOLFOX」及び「プラセボ



/FOLFOX) 効果を比較することを目的とした無作為化二重盲検第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOXはQ2Wで投与され、第1日目にL-OHP 85 mg/m<sup>2</sup>及びLV 400 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与、並びに5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>を48時間かけて持続静脈内投与することとされた。Onartuzumab 10 mg/kg又はプラセボは、第1日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた①全体集団及び②MET陽性患者集団における全生存期間(以下、「OS」)の中央値(カ月)は、onartuzumab/FOLFOX群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ①11.0及び11.3、並びに②11.0及び9.7であり、ハザード比[95%CI]は、それぞれ①0.82 [0.59, 1.15]、p=0.24(有意水準:0.02(片側)、非層別log-rank検定)及び②0.64 [0.40, 1.03]、p=0.06(有意水準:0.00577(片側)、非層別log-rank検定)であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	例数 (%)	
	Onartuzumab /FOLFOX 群 279 例	プラセボ /FOLFOX 群 280 例
好中球減少症	98 (35.1)	82 (29.3)
低アルブミン血症	16 (5.7)	1 (0.4)
貧血	14 (5.0)	15 (5.4)
疲労	13 (4.7)	11 (3.9)
無力症	13 (4.7)	10 (3.6)
末梢浮腫	13 (4.7)	1 (0.4)
血小板減少症	12 (4.3)	3 (1.1)
嘔吐	8 (2.9)	12 (4.3)
下痢	8 (2.9)	5 (1.8)
悪心	7 (2.5)	13 (4.6)
末梢性ニューロパチー	7 (2.5)	5 (1.8)
食欲低下	6 (2.2)	8 (2.9)
錯感覚	6 (2.2)	1 (0.4)
腹痛	3 (1.1)	7 (2.5)
口内炎	2 (0.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	4 (1.4)
便秘	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱	0	1 (0.4)

4) Yoon HH, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 2196-203. <sup>12)</sup>

治癒切除不能な胃、食道胃接合部又は食道の腺癌患者を対象に、一次治療としてのFOLFOX (84例)に対するラムシルマブ(遺伝子組換え)(以下、「ラムシルマブ」)(84例)又はプラセボ(84例)の上乗せ効果を検討することを目的とした無作為化二重盲検第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOXはQ2Wで投与され、第1日目にL-OHP 85 mg/m<sup>2</sup>及びLV 400 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与、及び5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>を46~48時間かけて持続静脈内投与することとされた。ラムシルマブ 8 mg/kg又は

プラセボは、第1日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされたPFSの中央値(カ月)は、ラムシルマブ/FOLFOX群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ6.4及び6.7であり、ハザード比 [95%CI] は0.98 [0.69, 1.37]、 $p=0.886$  (有意水準: 0.15 (片側)、log-rank検定) であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	例数 (%)	
	ラムシルマブ /FOLFOX 群	プラセボ /FOLFOX 群
	82 例	80 例
好中球減少症	22 (26.8)	29 (36.3)
疲労	15 (18.3)	12 (15.0)
高血圧	13 (15.9)	3 (3.8)
下痢	8 (9.8)	5 (6.3)
悪心	8 (9.8)	2 (2.5)
ニューロパチー	7 (8.5)	9 (11.3)
脱水	7 (8.5)	1 (1.3)
出血	5 (6.1)	5 (6.3)
血小板減少症	5 (6.1)	2 (2.5)
低カリウム血症	5 (6.1)	2 (2.5)
食欲低下	5 (6.1)	0
静脈血栓塞栓症	3 (3.7)	4 (5.0)
粘膜炎症	2 (2.4)	1 (1.3)
頭痛	2 (2.4)	0
深部静脈血栓症	2 (2.4)	0
動脈血栓塞栓症	2 (2.4)	0
便秘	1 (1.2)	1 (1.3)
体重減少	1 (1.2)	1 (1.3)
末梢浮腫	1 (1.2)	1 (1.3)
めまい	1 (1.2)	0
腎不全	0	1 (1.3)

5) Bang YJ, et al. A phase II, randomised study of mFOLFOX6 with or without the Akt inhibitor ipatasertib in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. Eur J Cancer 2019; 108: 17-24. <sup>13)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部癌患者を対象に、FOLFOX に対する ipatasertib (71 例) 又はプラセボ (82 例) の上乘せ効果を検討することを目的とした無作為化二重盲検第II相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第1日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を2時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46~48 時間かけて持続静脈内投与することとされた。Ipatasertib 600 mg 又はプラセボは、第1~7日目に1日1回経口投与することとされた。

有効性について、主要評価項目であるPFSの中央値[90%CI] (カ月)は、ipatasertib/FOLFOX群及びプラセボ/FOLFOX群でそれぞれ6.6 [5.7, 7.5] 及び7.5 [6.2, 8.1] であり、ハザード比 [90%CI] は1.12 [0.81, 1.55]、 $p=0.56$  (有意水準: 0.05 (片側)、log-rank検定) であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。死亡に至った有害事

象として、ipatasertib/FOLFOX 群ではステント留置部位における胃穿孔、肺炎による呼吸不全、疾患進行による消化管出血、心停止による突然死及び退院後の心停止各 1 例、プラセボ/FOLFOX 群では脳ガス塞栓症及び肺の疾患進行による誤嚥性肺炎各 1 件が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	Ipatasertib /FOLFOX 群 70 例	プラセボ /FOLFOX 群 82 例
好中球減少症	18 (25.7)	26 (31.7)
下痢	15 (21.4)	3 (3.7)
貧血	7 (10.0)	4 (4.9)
高血糖	7 (10.0)	2 (2.4)
食欲低下	6 (8.6)	2 (2.4)
疲労	6 (8.6)	4 (4.9)
脱水	4 (5.7)	2 (2.4)
嘔吐	4 (5.7)	3 (3.7)
腹痛	3 (4.3)	2 (2.4)
血尿	3 (4.3)	0
低ナトリウム血症	3 (4.3)	0
末梢性ニューロパチー	3 (4.3)	2 (2.4)
発疹	3 (4.3)	1 (1.2)
血小板減少症	3 (4.3)	2 (2.4)

6) Malka D, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17-ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial. Eur J Cancer 2019; 115: 97-106. <sup>14)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃、胃食道接合部又は食道の腺癌患者を対象に、一次治療として FOLFOX 投与 (56 例)、FOLFOX とパニツムマブ (遺伝子組換え) (以下、「パニツムマブ」) との併用投与 (49 例)、又は FOLFOX と rilotumumab との併用投与 (57 例) の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を 1 時間で急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。パニツムマブは 6 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与、rilotumumab は 10 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である 4 カ月 PFS 率 [95%CI] (%) は、FOLFOX 群、FOLFOX/パニツムマブ群及び FOLFOX/rilotumumab 群で、それぞれ 71 [57, 82]、57 [42, 71] 及び 61 [47, 74] であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。治療関連死が FOLFOX/パニツムマブ群で 4 例 (間質性肺疾患、結腸穿孔、消化管閉塞及び不明各 1 例)、FOLFOX/rilotumumab 群で 2 例 (消化管出血及び肺塞栓症各 1 例) に認められた。

有害事象	例数 (%)		
	FOLFOX 群 54 例	FOLFOX /パニツムマブ群	FOLFOX /rilotumumab 群

		48 例	57 例
好中球減少	14 (25.9)	13 (27.1)	16 (28.1)
末梢神経障害	9 (16.7)	3 (6.3)	19 (33.3)
白血球減少	4 (7.4)	2 (4.2)	2 (3.5)
無力症	3 (5.6)	8 (16.7)	8 (14.0)
食欲不振	3 (5.6)	2 (4.2)	7 (12.3)
下痢	2 (3.7)	7 (14.6)	1 (1.8)
ヘモグロビン減少	2 (3.7)	5 (10.4)	3 (5.3)
嘔吐	2 (3.7)	5 (10.4)	2 (3.5)
悪心	2 (3.7)	3 (6.3)	4 (7.0)
感染症	1 (1.9)	5 (10.4)	4 (7.0)
発疹	1 (1.9)	5 (10.4)	1 (1.8)
心血管障害	1 (1.9)	2 (4.2)	6 (10.5)
粘膜炎	1 (1.9)	2 (4.2)	1 (1.8)
血小板減少	1 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.8)
静脈血栓塞栓症	1 (1.9)	1 (2.1)	0
浮腫	1 (1.9)	0	2 (3.5)
低リン酸血症	1 (1.9)	0	1 (1.8)
注入反応	1 (1.9)	0	0
発熱性好中球減少症	0	3 (6.3)	1 (1.8)
便秘	0	3 (6.3)	1 (1.8)
爪周囲炎	0	2 (4.2)	0
脳血管障害	0	1 (2.1)	0
体重減少	0	1 (2.1)	0
高血糖	0	0	2 (3.5)
好中球減少症を伴わない発熱	0	0	1 (1.8)

7) Cleary JM, et al. FOLFOX plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial. Cancer 2019; 125: 2213-21.  
15)

化学療法歴のない治癒切除不能な胃、胃食道接合部又は食道の腺癌患者を対象に、FOLFOX に対するアフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）（以下、「アフリベルセプト」）（43 例）又はプラセボ（21 例）の上乗せ投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。アフリベルセプト 4 mg/kg 又はプラセボは、1 時間かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である 6 カ月 PFS 率 [95%CI] (%) は、アフリベルセプト/FOLFOX 群及びプラセボ/FOLFOX 群でそれぞれ 60.5 [44.3, 73.3] 及び 57.1 [33.8, 74.9] であり、ハザード比 [95%CI] は 1.11 [0.64, 1.91]、p=0.72（有意水準：0.2、log-rank 検定）であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。死亡に至った有害事象として、アフリベルセプト/FOLFOX 群で脳出血、腸穿孔及び不整脈の疑い各 1 例、プラセボ/FOLFOX 群で突然死 1 例が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	アフリベルセプト /FOLFOX 群 43 例	プラセボ /FOLFOX 群 21 例
	高血圧	22 (51.2)
好中球減少症	12 (27.9)	4 (19.0)
疲労	4 (9.3)	1 (4.8)
出血	4 (9.3)	1 (4.8)
血栓塞栓性イベント	4 (9.3)	0
末梢性ニューロパチー	3 (7.0)	2 (9.5)
胃腸障害	3 (7.0)	1 (4.8)
食欲不振	3 (7.0)	0
悪心/嘔吐	2 (4.7)	1 (4.8)
嘔声	2 (4.7)	0
疼痛/倦怠感	2 (4.7)	0
左室拡張期機能障害/心不全	2 (4.7)	0
消化管穿孔	2 (4.7)	0
感染症	1 (2.3)	3 (14.3)
白血球減少症	1 (2.3)	1 (4.8)
不整脈/突然死	1 (2.3)	1 (4.8)
貧血	1 (2.3)	0
骨軟化症	1 (2.3)	0
脱水	1 (2.3)	0
心筋梗塞	1 (2.3)	0
失神/低血圧	0	1 (4.8)
上大静脈症候群	0	1 (4.8)

<日本における臨床試験等>

1) Mitani S, et al. A Phase II Study of Modified FOLFOX6 for Advanced Gastric Cancer Refractory to Standard Therapies. *Adv Ther* 2020; 37: 2853-64.<sup>16)</sup>

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、シスプラチン、タキサン系抗悪性腫瘍剤及び IRI を含む 2 つ以上の化学療法に抵抗性の進行胃癌患者 (35 例) を対象に、FOLFOX の有効性と安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及びレボホリナート (以下、「l-LV」) 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は、27 [13, 46] であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症 12 例 (36%)、貧血 3 例 (9%)、疲労 2 例 (6%)、血小板減少症、下痢、口腔粘膜炎、肺感染、食欲不振及び低ナトリウム血症各 1 例 (3%) であった。FOLFOX 投与による治療関連死として肺感染 1 例が認められた。

2) 船坂知華子, 他 進行再発胃癌に対する Modified FOLFOX6 療法の有用性に関する検討. 癌と化学療法 2020; 47: 49-53. <sup>17)</sup>

HER2 陰性の治癒切除不能又は進行・再発の胃癌患者を対象に、一次治療としての FOLFOX 又は 5-FU とシスプラチンとの併用投与（以下、「FP」）の有効性を比較することを目的とした後方視的検討が実施された。47 例が本研究に登録され、うち 18 例で FOLFOX、27 例で FP が施行された（年齢及びパフォーマンスステータス（以下、「PS」）に関する規準の記載なし）。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。FP は、①4 週間間隔で投与され、5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> 及びシスプラチン 13 mg/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目に投与、又は②Q3W で投与され、5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目に、シスプラチン 80 mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に投与することとされた。

有効性について、治療成功期間（以下、「TTF」）の中央値（日）は、FOLFOX 群及び FP 群でそれぞれ 206 及び 58 であった。また、奏効率（%）は、FOLFOX 群及び FP 群でそれぞれ 50 及び 17 であった。

安全性について、FOLFOX 群における Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 8 例（44%）、食欲不振 2 例（11%）、白血球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例（5%）であった。

3) Kondoh C, et al. Salvage chemotherapy with the combination of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer refractory or intolerant to fluoropyrimidines, platinum, taxanes, and irinotecan. Gastric Cancer 2018; 21: 1050-7. <sup>18)</sup>

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤又は IRI に不応又は不耐となった進行胃癌患者（50 例）を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、奏効率は 21.2%（7/33 例）であった。また、TTF 及び OS の中央値はそれぞれ 2.4 及び 4.2 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 15 例（30%）、貧血 11 例（22%）、発熱性好中球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 4 例（8%）、血小板減少症、嘔吐及びアレルギー反応各 1 例（2%）であった。FOLFOX 投与による治療関連死として敗血症性の感染 1 例が認められた。

4) Tsuji K, et al. Modified FOLFOX-6 therapy for heavily pretreated advanced gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, cisplatin and taxanes: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 686-90.<sup>19)</sup>

5-FU、シスプラチン、IRI 又はタキサン系抗悪性腫瘍剤に不応となった治癒切除不能な胃癌患者（14 例）を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、奏効率は 23.1%（3/13 例）であった。また、PFS の中央値及び OS の中央値は、それぞれ 90 及び 268 日であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症 8 例（57%）、白血球減少症 6 例（43%）、血小板減少症 3 例（24%）、貧血 2 例（14%）、高アンモニア血症による肝不全 1 例（7%）であった。

5) Osumi H, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8301-7.<sup>20)</sup>

多量腹水又は経口摂取不良の進行胃癌患者（17 例）を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、TTF の中央値及び OS の中央値 [95%CI]（カ月）は、それぞれ 4.8 [1.5, 7.5] 及び 8.8 [2.3, 推定不能] であった。経口摂取不十分な患者（13 例）における経口摂取量の改善及び腹水を有する患者（12 例）における腹水の改善は、それぞれ 11/13 例（84.6%）及び 6/12 例（50%）に認められた。

安全性について、主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 6 例（35.3%）、発熱性好中球減少症、疲労、食欲不振及び感染症各 1 例（5.9%）であった。

6) Masuishi T, et al. FOLFOX as first-line therapy for gastric cancer with severe peritoneal metastasis. *Anticancer Res* 2017; 37: 7037-42.<sup>21)</sup>

高度腹水又は経口摂取不能の腹膜播種（高度腹膜播種）を有する治癒切除不能な胃癌患者（10 例）を対象に、FOLFOX の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的検討が実施された。

用法・用量について、FOLFOX は Q2W で投与され、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m<sup>2</sup> 及び I-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後、5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静脈内投与することとされた。

有効性について、PFS 及び OS の中央値は、それぞれ 7.5 及び 13.2 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、ALT 増加及び貧血各 3 例 (30%)、血小板減少症及び AST 増加各 2 例 (20%)、白血球減少症、血中ビリルビン増加及び末梢性ニューロパチー各 1 例 (10%) であった。重篤な有害事象として、高血糖及び細菌性肺炎各 1 例が認められた。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Xu HB, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 589-601. <sup>22)</sup>

進行胃癌患者に対するカペシタビンと L-OHP との併用 (以下、「CapeOX」) 投与と FOLFOX の有効性と安全性を比較することを目的としたメタ・アナリシスが実施された。

178 試験のうち 26 試験が解析対象とされた。

1,585 例 (CapeOX : 787 例、FOLFOX : 798 例) が解析に含まれ、奏効率について CapeOX と FOLFOX に統計学的な有意差は認められなかった (オッズ比 [95%CI] は 1.18 [1.00, 1.41]、 $p=0.057$ )。CapeOX と FOLFOX に共通して認められた主な毒性は白血球減少症、悪心、末梢性感覚ニューロパチーであり、いずれの治療法においても約半数の患者に発現した。FOLFOX と比較して、CapeOX は、悪心、口内炎、下痢、脱毛の発現割合が低く、手足症候群の発現割合が高かった。

2) Caponigro F, et al. Gastric cancer. Treatment of advanced disease and new drugs. *Front Biosci.* 2005; 10: 3122-6. <sup>23)</sup>

進行胃癌患者に対する FOLFOX 投与について、用法・用量が類似した 2 つの臨床試験 <sup>24)</sup> 及び <sup>25)</sup> にて一貫した臨床的有効性が示された旨が記載されている。

3) Scheithauer W, et al. The role of oxaliplatin in the management of upper gastrointestinal tract malignancies. *Colorectal Dis* 2003; 5: 36-44. <sup>26)</sup>

FOLFOX を検討した Artru らの結果 <sup>27)</sup> より、FOLFOX は、5-FU とシスプラチンをベースとした化学療法と類似した有効性に加えて、より高い忍容性を有する旨が記載されている。

4) Bécouarn Y, et al. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 265-72. <sup>28)</sup>

Louvet らの結果 <sup>24)</sup> より、進行胃癌に対する FOLFOX は有効かつ忍容性の高い治療法である旨が記載されている。

5) Shah MA. Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1760-



9.<sup>29)</sup>

LV及び5-FU併用を含むレジメンのOSの中央値は、それぞれ下記のとおりであった旨が報告されている。

- 5-FU、LV及びシスプラチン：8.8カ月
- FOLFOX：10.7カ月
- 5-FU、LV及びIRI：9.5 カ月

6) Van Cutsem E, et al. Gastric cancer. Lancet 2016; 388: 2654-64.<sup>30)</sup>

シスプラチン、5-FU及びLVの併用療法又はFOLFOX投与の有効性及び安全性を比較した第Ⅲ相試験の結果、OSの中央値（カ月）はそれぞれ8.8及び10.7であり、シスプラチンの代替薬としてL-OHPを使用することが可能である旨が報告されている。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11<sup>th</sup> edition. 2019<sup>31)</sup>

進行胃癌患者に対する全身化学療法のうち、多剤併用療法の一つとして FOLFOX が記載されている。また、FOLFOX による毒性は L-OHP に起因する末梢性感覚ニューロパチーを含め、結腸・直腸癌患者に使用された場合と類似していることに加えて、5-FU に特有の骨髄抑制、粘膜炎及び下痢も典型的な毒性である旨が記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学、改訂 6 版<sup>32)</sup>

「胃癌治療ガイドライン」（医師用第 5 版）で HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して推奨されるレジメンとして、テガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム（以下、「S-1」）とシスプラチンとの併用投与（SP 療法）、カペシタビンとシスプラチンとの併用投与（XP 療法）がエビデンスレベル A、CapeOX、S-1 と L-OHP との併用投与療法（SOX 療法）及び FOLFOX がエビデンスレベル B（効果の推定値に中等度の確信がある）として記載されている。

### （4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN ガイドライン：胃癌（Version 2.2022）（米国）<sup>3)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃癌について、2 剤の細胞傷害性レジメンは毒性がより低い  
ため推奨される旨、及び L-OHP は一般的に毒性が低く、シスプラチンより推奨される旨が  
記載されている。なお、3 剤の細胞傷害性レジメンは、PS が良好であり、頻繁に毒性の評  
価が可能な医学的に適切な患者で使用されるべきであると記載されている。

HER2 陰性患者における推奨レジメンとして FOLFOX を含む下記レジメンが記載されている。

- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン)、L-OHP 及びニボルマブ (遺伝子組換え) (カテゴリー1)
- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン) 及び L-OHP (カテゴリー2A)
- フッ化ピリミジン (5-FU 又はカペシタビン) 及びシスプラチン (カテゴリー2A)

## 2) ESMO ガイドライン (欧州) <sup>7)</sup>

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する一次治療として、白金系抗悪性腫瘍剤及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の 2 剤又は 3 剤併用が記載されている (エビデンスレベル: I、推奨グレード A)。

高齢の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する治療として、FOLFOX、カペシタビン単剤並びに S-1 単剤が記載されている (エビデンスレベル: III、推奨グレード B)。

<日本におけるガイドライン等>

### 1) 胃癌治療ガイドライン、2021 年 7 月改訂第 6 版 (日本胃癌学会) <sup>33)</sup>

HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次化学療法として FOLFOX が記載されていることに加え、最近の比較試験の対照群として用いられること、及び本邦において保険償還されている旨が記載されている。

## 6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

なし

### (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

なし

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

国内外の臨床試験において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX の有効性の概略は以下のとおりである (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して実施された、国内外の臨床試験成績は以下の

とおりであった。

<海外における臨床試験>

- 2020年のIqbal Sらによる報告<sup>10)</sup>において、主要評価項目であるPFSの中央値[95%CI] (カ月)はFOLFOX群5.7 [4.4, 7.1]、IRI/DTX群2.9 [1.9, 4.1]であり、ハザード比 [95%CI]は0.71 [0.53, 0.95]、 $p=0.02$ であった。
- 2016年のEnzinger PCらによる報告<sup>5)</sup>において、主要評価項目とされた奏効率は、ECF群、IC群及びFOLFOX群でそれぞれ60.3% (38/63例)、45.1% (32/71例)及び53.0% (35/66例)であった。

上記以外の海外臨床試験<sup>11~15)</sup>において、FOLFOXは対照群とされ、FOLFOXに対する他の抗悪性腫瘍剤の上乗せ効果が検討されていた。

<本邦における臨床試験>

- 2020年のMitani Sらによる報告<sup>16)</sup>において、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%)は27 [13, 46]であった。

上記の前向き試験以外に複数の後方視的検討<sup>17~21)</sup>において有効性の情報が報告されている。

上記の海外臨床試験成績等に基づき、NCCNガイドラインでは、治癒切除不能な局所進行、再発又は遠隔転移を有する胃癌に対する一次治療においてFOLFOXが推奨されるレジメンとして記載されている。さらに、ESMOガイドラインにおいても遠隔転移を有する進行胃癌の高齢者の一次治療においてFOLFOXが記載されている。また、Peer-reviewed journalの総説等においても、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療としてFOLFOXが記載されている。

本邦では上記の臨床試験成績に加えて、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対してFOLFOXで治療された症例報告が複数確認され、腫瘍縮小効果が認められている。また、国内診療ガイドラインにおいて、HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療で推奨されるレジメンとして記載されている。

以上より、検討会議は、上記の国内外臨床試験成績、本邦での臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するFOLFOXの有効性は、医学薬学上公知と判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の公表論文において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、FOLFOXを施

行した際に認められた主な Grade 3 以上の有害事象の大部分は、本邦の添付文書で既に記載されている事象の範囲内であり、それ以外の有害事象（骨軟化症、上大静脈症候群、ステント留置部位における胃穿孔、脳ガス塞栓症及び結腸穿孔）は原疾患によるものと考えられた（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。また、要望内容に係る用法・用量は、既に本邦においても「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」等の効能・効果で承認されていることを踏まえると、日本人の安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

以上より、検討会議は以下のように考える。

国内外の臨床試験成績より、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する FOLFOX による主な有害事象は、いずれも L-OHP、5-FU 又は I-LV の本邦の添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能である。また、本邦では、要望内容と同一の用法・用量が承認されており、日本人患者において一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、上記の国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX は忍容可能と判断した。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して FOLFOX の一定の有用性は期待でき、医学薬学上公知であると判断した（「7. （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

国内外の臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本邦の添付文書で既に注意喚起されている事象であること、既承認の効能・効果及び用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX は忍容可能と考える（「7. （2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### （1）効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性

について下記に記載する。

【効能・効果】（関連箇所のみ抜粋、取消線部削除、下線部追加）

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、小腸癌、及び治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

【効能・効果の設定の妥当性について】

治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）から、当該効能・効果を設定することが適切と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

【用法・用量】（関連箇所のみ抜粋、下線部追加、取消線部削除）

3. 小腸癌、及び治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

【用法・用量の設定の妥当性について】

治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）から、上記の用法・用量を設定することが適切と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、本邦での臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における FOLFOX の一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量は本邦における既承認の用法・用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。

したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

#### 10. 備考

なし

#### 11. 参考文献一覧

- 1) 英国添付文書
- 2) 仏国添付文書
- 3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer Version 2.2022
- 4) Al-Batran S-E, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the arbeitgemeinschaft Internistische onkologie. J Clinical Oncol 2008; 26: 1435-42.
- 5) Enzinger PC, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. J Clin Oncol 2016; 34: 2736-42.
- 6) Blum Murphy MA, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal Junction. Am J Clin Oncol 2018; 41: 321-5.
- 7) Smyth EC, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27: v38-49.
- 8) Catalano V, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. Gastric Cancer 2013; 16: 411-9.
- 9) Alberta Health services clinical practice guideline GI-008 Version 6
- 10) Iqbal S, et al. Randomized, phase II study prospectively evaluating treatment of metastatic esophageal, gastric, or gastroesophageal cancer by gene expression of ERCC1: SWOG S1201. J Clin Oncol 2020; 38: 472-9.
- 11) Shah MA, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without

- Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 620-7.
- 12) Yoon HH, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 2196-203.
  - 13) Bang YJ, et al. A phase II, randomised study of mFOLFOX6 with or without the Akt inhibitor ipatasertib in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Eur J Cancer* 2019; 108: 17-24.
  - 14) Malka D, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17-ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial. *Eur J Cancer* 2019; 115: 97-106.
  - 15) Cleary JM, et al. FOLFOX plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial. *Cancer* 2019; 125: 2213-21.
  - 16) Mitani S, et al. A Phase II Study of Modified FOLFOX6 for Advanced Gastric Cancer Refractory to Standard Therapies. *Adv Ther* 2020; 37: 2853-64.
  - 17) 船坂知華子, 他 進行再発胃癌に対する Modified FOLFOX6 療法の有用性に関する検討. *癌と化学療法* 2020; 47: 49-53.
  - 18) Kondoh C, et al. Salvage chemotherapy with the combination of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer refractory or intolerant to fluoropyrimidines, platinum, taxanes, and irinotecan. *Gastric Cancer* 2018; 21: 1050-7.
  - 19) Tsuji K, et al. Modified FOLFOX-6 therapy for heavily pretreated advanced gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, cisplatin and taxanes: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 686-90.
  - 20) Osumi H, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8301-7.
  - 21) Masuishi T, et al. FOLFOX as first-line therapy for gastric cancer with severe peritoneal metastasis. *Anticancer Res* 2017; 37: 7037-42.
  - 22) Xu HB, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) compared with 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOXs) in advanced gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 589-601.
  - 23) Caponigro F, et al. Gastric cancer. Treatment of advanced disease and new drugs. *Front Biosci.* 2005; 10: 3122-6.
  - 24) Louvet C, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4543-8.
  - 25) Al-Batran S-E, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin

- in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 658-63.
- 26) Scheithauer W, et al. The role of oxaliplatin in the management of upper gastrointestinal tract malignancies. *Colorectal Dis* 2003; 5: 36-44.
  - 27) Artru P, et al. Oxaliplatin (OXA), 5-fluoro-uracil (FU) and folinic acid (FA) (FOLFOX 6) in advanced/metastatic gastric carcinoma (A/MGC) patients (Pts): final results of a multicenter phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 164a.
  - 28) Bécouarn Y, et al. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 265-72.
  - 29) Shah MA. Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1760-9.
  - 30) Van Cutsem E, et al. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654-64.
  - 31) De Vita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 11<sup>th</sup> edition. 2019
  - 32) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 改訂 6 版. 日本腫瘍学会編 2021
  - 33) 胃癌治療ガイドライン 改訂第 6 版. 日本胃癌学会編 2021



## 企業から提出された開発工程表について

### 開発工程表の提出状況について

- 現在開発を実施しているすべての開発要請先の企業より、2022年8月1日時点の状況を踏まえた開発工程表が提出された（第Ⅰ回要望分開発要請 183 件<sup>※1</sup>、第Ⅱ回要望分開発要請 95 件、第Ⅲ回要望分開発要請 45 件及び第Ⅳ回要望分開発要請 74 件）。
- ※1 本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第34回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととしたペグアスパラガーゼを含む。
- 提出された開発工程表の現状については、資料5-3「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅰ回要望)」、資料5-4「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)」、資料5-5「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)」及び資料5-6「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)」を参照のこと。

### 開発工程表の評価基準について

- 開発要請を受けた企業が適切な開発計画を立てているか又は開発計画に従って適切に開発を行っているか評価を行う。
- 承認済みの医薬品については、その旨報告を行い、以降の評価を行わない。
- 「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の条件として、開発要請を受けた品目について「半年以内の公知申請」または「一年以内の治験の着手」を求めていることから、以下の基準に基づいて、各開発計画又は実際の開発の状況について評価を行う。

#### 開発工程表の評価基準等

(1) 第Ⅰ回要望分開発要請品目（開発要請時：2010年5月、2010年12月、2011年5月、2018年3月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別

に評価を行う。

(2) 第Ⅱ回要望分開発要請品目（開発要請時：2012年4月、2013年1月、2013年7月、2014年11月、2017年3月、2022年1月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(3) 第Ⅲ回要望分開発要請品目（開発要請時：2014年8月、2014年11月、2015年5月、2015年8月、2015年11月、2016年2月、2016年6月、2016年8月、2016年11月、2017年3月、2017年8月、2018年3月、2018年8月、2022年1月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたもの及び公知申請予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(4) 第Ⅳ回要望分開発要請品目（開発要請時：2016年8月、2017年6月、2017年8月、2018年1月、2018年3月、2018年8月、2018年11月、2019年2月、2019年6月、2019年9月、2020年3月、2020年6月、2020年10月、2021年1月、2021年4月、2021年7月、2021年8月、2021年9月、2021年10月、2022年1月、2022年3月、2022年6月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

## 企業から提出された開発工程表における進捗について

資料 5 - 3 から 5 - 6 について、前回からの進捗は以下のとおり。

## 1. 開発要請の件数

前回会議からの進捗は以下のとおり。

要望回数	件数の変化（件）	備考
第IV回	73 → 74	2022年6月 IV-97 カルボプラチンに係る開発要請を行った。

## 2. 開発工程表における進捗

前回会議からの進捗は以下のとおり。

### (1) 第Ⅰ回開発要請

承認申請済み品目が、1件増え、1件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
※	協和キリン 日本セルヴ イエ	ペグアスパラガー ゼ	オンキヤスパー点 滴静注用 3750 単 位	急性リンパ性白血病	治験計画届提出済み →承認申請済み

※ 本品目は、未承認薬検討会議以前のスキームにおいて医療上の必要性が高いとされた品目であるが、第34回検討会議の議論を踏まえ開発要請をおこなったもの。

### (2) 第Ⅱ回開発要請

前回資料からの変更なし。

### (3) 第Ⅲ回開発要請

承認済み品目が、2件増え、38件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅲ-④-20	中外製薬	ベバズマブ（遺 伝子組換え）	アバスチン点滴静 注用	卵巣癌（1回10mg/kg（体重）を2週間間隔 で投与する用法用量の追加）	承認申請済み →承認済み
Ⅲ-③-19	サノフィ	フルダラビンリン 酸エステル	フルダラ静注用 50 mg	再発・難治性急性骨髄性白血病（小児）	同上

## (4) 第IV回開発要請

承認済み品目が、6件増え、19件

その他の品目が、1件増え、4件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
IV-12	マルホ	メトロニダゾール	ロゼックスゲル 0.75%	酒さ	承認申請済み →承認済み(2022年5月)
IV-48	サノフィ	フルダラビンリン 酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	承認申請済み →承認済み(2022年6月)
IV-50	中外製薬	レノグラスチム (遺伝子組換え)	ノイトロジン注 50 $\mu$ g、同注 100 $\mu$ g、同注 250 $\mu$ g	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	同上
同上	協和キリン	フィルグラスチム (遺伝子組換え)	グラン注射液7 5、同150、同 M300 グランシリンジ7 5、同150、同 M300	同上	同上
IV-53	中外製薬	レノグラスチム (遺伝子組換え)	ノイトロジン注 50 $\mu$ g、同注 100 $\mu$ g、同注 250 $\mu$ g	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	同上
同上	協和キリン	フィルグラスチム (遺伝子組換え)	グラン注射液7 5、同150、同 M300 グランシリンジ7 5、同150、同 M300	同上	同上

IV-29	ファイザー	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン	未定	効能・効果：中等症以上の再生不良性貧血 用法・用量：通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン抗体として40mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。	治験計画届提出済み →承認申請済み
IV-2	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	その他（治験準備中） →治験計画届提出済み
IV-97	ブリストル・マイヤーズスクイブ	カルボプラチン	パラプラチン注射液50mg、同150mg、同450mg	子宮体癌	開発要請発出に伴い、 公知申請予定として追加
IV-62	日本メダック	ロムスチン	未定	神経膠腫	公知申請予定 →その他（治験準備中）

資料 5-3

企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)(令和4年8月1日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1回開発要請分 <sup>※1</sup> (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 <sup>※2</sup> (2018年3月)	計
承認済み	103	72	5	0	180
承認申請済み	0	0	0	1	1
治験計画届提出済み	1	0	0	1	2
公知申請予定	0	0	0	0	0
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0
合計	104	72	5	2	183

※1 要望番号176(デキサメタゾン)については2010年10月に開発要請

※2 本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第34回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととされたペグアスパラガーゼを含む。

開発要請取り下げ	3	3	0	0	6
----------	---	---	---	---	---



## 2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

### a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
承認済み	103	72	5	0	180
承認申請済み	0	0	0	1	1
治験計画届提出済み	1	0	0	1	2

### b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
3	3	0	0	6

### 3. 各医薬品の開発工程表の概要

#### a-0. 承認済みのもの（180件）

##### <第1回開発要請分（103件）>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
350	セルジーン	レナリドミド	レブラミドカプセル	5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	2010年8月	
27	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン錠	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動	2010年9月	
202	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	2010年10月	
269	ファイザー	プレガバリン	リリカカプセル	末梢性神経障害性疼痛	2010年10月	
190	サノフィ	ドセタキセル	タキソテール点滴静注用	頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌の用法用量の1回最高用量を75mg/m <sup>2</sup> へ増大	2010年11月	
15	日本新薬	アザシチジン	ビダーザ注射用	骨髄異形成症候群	2011年1月	
96	ヤンセンファーマ	ガラントミン臭化水素酸塩	レミニール錠	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
319	第一三共	メマンチン塩酸塩	メモリー錠	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
95	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2011年2月	○
122	日本イーライリリー	ゲムシタピン塩酸塩	ジェムザール注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
137	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss症候群, 大動脈炎症候群等)	2011年2月	○
138	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年2月	○
140	塩野義製薬	シクロホスファミド静注剤	注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss症候群, 大動脈炎症候群等)	2011年2月	○
212	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○
357	エーザイ	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	小児における維持投与量(mg/kg/日)の目安を以下に示す。 12カ月未満:0.16mg/kg/日 1歳以上15歳未満:0.04~0.10mg/kg/日 (下線部追加)	2011年2月	○
77 a	大塚製薬	レボカルニチン塩化物	エルカルチン錠	カルニチン欠乏症	2011年3月	○
255	日本化薬	ビンプラスチン硫酸塩	エクザール注射用	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ランゲルハンス細胞組織球症	2011年3月	○
238	アボットジャパン	パンクレリパーゼ	リパクレオン顆粒、リパクレオンカプセル	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充	2011年4月	
341	ノバルティス ファーマ	リバスチグミン	イクセロンパッチ	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年4月	
2	富士フイルムRIファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン(123I)注射液	ミオMIBG-1 123注射液	腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断 褐色細胞腫	2011年5月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
16	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
16	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
17	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月	○
17	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月	○
60	科研製薬	エタンプトール塩酸塩	エプトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性的マイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
60	サンド	エタンプトール塩酸塩	エサンプトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性的マイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
244	田辺三菱製薬	ビソプロロールフマル酸塩	メインテート錠	次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	2011年5月	○
282	エーザイ	ベラパミル塩酸塩	ワソラン静注、ワソラン錠	頻脈性不整脈(発作性上室性頻拍、心房細動・粗動)の小児用法・用量の追加	2011年5月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
304	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	ネフローゼ症候群	2011年5月	○
342	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
342	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
343	武田薬品工業	リユープロレリン酢酸塩	リユープリン注射用	通常、4週に1回リユープロレリン酢酸塩として30μg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180μg/kgまで増量できる。 (下線部追加)	2011年5月	○
363	日本血液製剤機構	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「日本血液製剤機構」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
363	日本製薬	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニテヤク」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
69	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ(活性型) (遺伝子組換え)	注射用ノボセブン ノボセブンHI静注用	血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	2011年6月	○
231	協和発酵キリン	バルプロ酸ナトリウム	デパケン錠、デパケンR錠、デパケン細粒、デパケンシロップ	片頭痛発作の発症抑制	2011年6月	○
76	中外製薬	エルロチニブ塩酸塩	タルセバ錠	治癒切除不能な膵癌	2011年7月	
89	ファイザー	ガバペンチン	ガバペン錠	通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量について、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。 (下線部追加)	2011年7月	
286	ノーベルファーマ	ホスフェニトインナトリウム水和物	ホストイン静注	・てんかん重積状態 ・脳外科手術又は意識障害(頭部外傷後等)のてんかん発作の発現抑制 ・フェニトインの経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法	2011年7月	
291	MSD	ポリノスタット	ゾリンザカプセル	皮膚T細胞リンパ腫	2011年7月	



要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
11	日本メジフィジックス	ペンテト酸カルシウム三ナトリウム	ジトリペンタートカル静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月	
13	日本メジフィジックス	ペンテト酸亜鉛三ナトリウム	アエントリペンタート静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月	
266	アストラゼネカ	フルベストラント	フェソロデックス筋注用	閉経後乳癌	2011年9月	
278	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	手術不能又は再発乳癌	2011年9月	
87	ノバルティス ファーマ	カナキヌマブ	イラリス皮下注用	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	2011年9月	
264.2	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカンカプセル、ジフルカン静注液	小児の用法・用量の追加 小児用懸濁剤の剤形追加	2011年11月	○
20	グラクソ・スミスクライン	アトバコン	サムチレール内用懸濁液	ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発生抑制	2012年1月	
55	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	脳神経外科手術時における脳血管の造影(赤外線照射時の蛍光測定による)	2012年2月	○
201	中外製薬	ドルナーゼ アルファ	プルモザイル	嚢胞性線維症における肺機能の改善	2012年3月	
293 a	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ミグルスタット	ブレーザカプセル	ニーマン・ピック病C型	2012年3月	
315	塩野義製薬	メロニダゾール内服剤、経腔剤	フラジール内服錠 フラジール腔錠	〈適応菌種〉本剤に感性のガードネラ・バジナリス、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、ペプトストレプトコッカス属、モビルンカス属 〈適応症〉細菌性膣症	2012年3月	○
132	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル	らい性結節性紅斑	2012年5月	
246	ジェンザイム・ジャパン	ヒトチロトロピンアルファ(遺伝子組換え)	タイロゲン筋注用	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助	2012年5月	
318	サンノーバ	メナテトレノン	ケイツー・シロップ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防	2012年5月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
33	ファイザー	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 ノルバスクOD錠	小児への投与 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○
33	大日本住友製薬	アムロジピン ベシル酸塩	アムロジン錠、アムロジンOD錠	小児の場合 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○
64	MSD	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠	高血圧症： 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (下線部追加)	2012年6月	○
331	アストラゼネカ	リシノプリル	ゼストリル錠	高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (下線部追加)	2012年6月	○
331	塩野義製薬	リシノプリル	ロンゲス錠	高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (下線部追加)	2012年6月	○
23	日本イーライリリー	アトモキセチン	ストラテラカプセル	注意欠陥／多動性障害(AD/HD) 18歳以上の患者 通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで維持する。 ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年8月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
230	ノバルティス ファーマ	バルサルタン	ディオバン錠	高血圧症 通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、重 35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、 40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症 状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体 重35kg未満の場合、40mgとする。 (下線部追加)	2012年8月	○
313	塩野義製薬	メロニダゾール内服剤	フラジール内服錠	2. 嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性的ペプトストレプトコッカス属、バクテロイ デス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテ リウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 ＜適応症＞ 深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次 感染、骨髄炎、肺炎、肺膿瘍、骨盤内炎症性疾患、 腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍 3. 感染性腸炎 ＜適応菌種＞ 本剤に感性的クロストリジウム・ディフィシル ＜適応症＞ 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む) 6. アメーバ赤痢 7. ランブル鞭毛虫感染症 (下線部追加)	2012年8月	○
104	ノーベルファーマ	カルムスチン脳内留置用製剤	ギリアデル	悪性神経腫	2012年9月	
156	Meiji Seikaファルマ	スチリペントール	ディアコミット	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が 認められないDravet症候群患者における間代発作又 は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸 ナトリウムとの併用療法	2012年9月	
195	ノバルティス ファーマ	トブラマイシン	トービイ吸入液	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴 う症状改善 吸入用製剤の剤形追加	2012年9月	
9	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下 肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢 痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症 (下線部追加)	2012年11月	
77	b 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン内用液	液剤の剤形追加	2012年12月	
77	c 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン静注	静注用製剤の剤形追加	2012年12月	
180	フェリング・ファーマ	デスモプレシン酢酸塩経口剤	ミニリンメルトOD錠	経口剤の剤形追加	2012年12月	
348	a ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	原発性低リン血症性くる病	2012年12月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
159 a	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法との併用)	2012年12月	
159 b	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対する白金製剤を含む化学療法との併用)	2012年12月	
348 b	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	ファンconi症候群	2012年12月	
348 c	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	低リン血症	2012年12月	
273	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	片頭痛における頭痛発作の予防	2013年2月	○
5	ノーベルファーマ	アミノレブリン酸塩酸塩	アラベル内用剤	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	2013年3月	
6	日本新薬	アカンプロサートカルシウム	レグテクト錠	アルコール依存症患者における断酒維持の補助	2013年3月	
349	エーザイ	ルフィナミド	イノベロン錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないレノックス・ガストー症候群(4歳以上)における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	2013年3月	
199	日本新薬	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛 (下線部追加)	2013年6月	
352 a	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケブラ錠 イーケブラドライシロップ	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法(4歳児以上の小児への適応追加))	錠 2013年5月 DS 2013年6月	
12	日本メジフィジックス	イオフルパン(123I)	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ ・パーキンソン症候群	2013年9月	
171	ノーベルファーマ	タルク	ユニタルク	悪性胸水の再貯留抑制	2013年9月	
372	CSLベーリング	人免疫グロブリンG	ハイゼントラ皮下注	無ガンマグロブリン血症又は低ガンマグロブリン血症	2013年9月	
193	協和発酵キリン	トピラマート	トピナ錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法(2-16歳の小児における部分発作に対する用法・用量の追加)	2013年11月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
176	日医工	デキサメタゾン	デカドロン錠	抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐) (4mg剤の剤形追加)	2014年2月	
94	日本ベーリンガー・インゲルハイム	カフェインクエン酸塩	レスピア静注・経口服液	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)	2014年3月	
203	持田製薬	トレプロスチニル	トレプロスト注射液	肺動脈性肺高血圧(WHO機能分類クラス II、III及びIV)	2014年3月	
205	バイオジェン・アイデック・ジャパン	ナタリズマブ	タイサブリ点滴静注	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	2014年3月	
374	サノフィ	4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体)	メナクトラ筋注	髄膜炎菌(血清型A、C、Y及びW-135)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防	2014年7月	
142	マイラン製薬	システアミン酒石酸塩	ニシスタゴンカプセル	腎性シスチン症	2014年7月	
289	ファイザー	ポリコナゾール	ブイフェンド静注用、ブイフェンド錠	<p>&lt;小児用法・用量の追加&gt;  **小児(2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満)  ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する(最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する)。  ただし、1回350mg1日2回を上限とする。</p> <p>**小児(12歳以上で体重50kg以上)  ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg1日2回まで増量できる。</p> <p>&lt;剤形の追加&gt;  ブイフェンドライシロップ2800mg</p>	2014年9月	
26	シャイアー	アナグレリド塩酸塩	アグリリンカプセル	本態性血小板血症	2014年9月	
157	ノーベルファーマ	ストレプトゾシン	ザノサー点滴静注用	膵・消化管神経内分泌腫瘍	2014年9月	
53	MSD	ペグインターフェロン $\alpha$ -2b	ペグイントロン	悪性黒色腫における術後補助療法	2015年5月	
292	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド	マントル細胞リンパ腫	2015年6月	
50	バイエル薬品	イロprost	ベンテイビス吸入液	成人における肺動脈性肺高血圧症(NYHA機能分類III又はIV)	2015年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
105	テバ・ファーマスーティカル (武田薬品工業が承認取得)	グラチラマー酢酸塩	コバキソン皮下注	多発性硬化症の再発予防	2015年9月	
51	マリクロットジャパン(富士フィルムRFファーマが承認取得)	インジウム(111In)ペンテトレオチド	オクトレオスキャン	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断	2015年9月	
352 b	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケブラ錠	6歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法	2016年2月	
81	ノバルティス ファーマ (ノーベルファーマが承認取得)	オクスカルバゼピン	オクノベル錠 オクノベル懸濁液	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児の部分発作の併用療法	2016年7月	
70	ファイザー	エプレレノン	セララ錠	慢性心不全	2016年12月	
200	日本臓器製薬	トラマドール塩酸塩	ツートラム錠50mg、 ツートラム錠100mg、 ツートラム錠150mg	経口徐放剤の剤形追加 慢性疼痛の効能追加	2020年9月	
182	エーザイ	デニロイキン ジフチトクス(遺伝子組換え)(JAN) denileukin diftitox (INN)	レミトロ点滴静注用300µg	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫	2021年3月	

### <第2回開発要請分(72件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
126	ジェンザイム・ジャパン	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	腎移植後の急性拒絶反応の治療	2011年4月	
285	アストラゼネカ	ホスカルネットナトリウム	点滴静注用ホスカビル注	造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症	2011年5月	
139	塩野義製薬	シクロホスファミド	エンドキサン錠	ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)	2011年9月	○
250	日本血液製剤機構	ヒト免疫グロブリン	献血ヴェノグロブリンIH5%静注	全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)	2011年9月	
295	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル	腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児用法・用量の追加	2011年9月	○
196	中外製薬	トラスツマブ(遺伝子組換え)	ハーセプテン注射用	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	2011年11月	○
197	中外製薬	トラスツマブ(遺伝子組換え)	ハーセプテン注射用	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加	2011年11月	○
82	ノバルティス ファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチンLAR筋注用	消化管神経内分泌腫瘍	2011年11月	○
301	ノバルティス ファーマ	メチラポン	メピロンカプセル	クッシング症候群	2011年11月	○



要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
264.1	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカン静注液、ジフルカンカプセル	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	2011年11月	○
100	ブリistol・マイヤーズ	カルボプラチン	パラプラチン注射液	乳癌	2011年11月	○
107	中外製薬	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル錠 カイトリル細粒 カイトリル注 カイトリル点滴静注 バッグ	放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2011年12月	○
161	サノフィ	セフトキシムナトリウム	クラフォラン注射用	通常小児には、セフトキシムとして1日50~100mg(力価)/kgを3~4回に分けて静脈内に注射する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2~4回に分割投与する。また小児では150mg(力価)/kgまで増量し、3~4回に分割投与する。なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)/kgまで増量できる。 (下線部追加)	2011年12月	○
34	アステラス製薬	アモキシシリン	サワシリン細粒	小児:アモキシシリン水和物として、通常1日20~40mg(力価)/kgを3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年2月	○
34	協和発酵キリン	アモキシシリン	パセトシン細粒	小児:アモキシシリン水和物として、通常1日20~40mg(力価)/kgを3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年2月	○
47	ノバルティス ファーマ	イマチニブメシル酸	グリベック錠	FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	2012年2月	○
62	日本化薬	エトポシド	ラステットSカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
62	ブリistol・マイヤーズ	エトポシド	ベプシドカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
143	ブリistol・マイヤーズ	シスプラチン	ブリプラチン注	胆道癌	2012年2月	○
143	日本化薬	シスプラチン	ランダ注	胆道癌	2012年2月	○
276	Meiji Seikaファルマ	ベンジルペニシリンカリウム	注射用ペニシリンGカリウム	<適応菌種>梅毒トレポネーマ <適応症>梅毒	2012年2月	○
46	塩野義製薬	イホスファミド	注射用イホマイド	悪性リンパ腫	2012年3月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
218	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	血管肉腫	2012年3月	○
219	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する食道癌	2012年3月	○
220	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	2012年3月	○
221	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	進行又は再発の子宮頸癌	2012年3月	○
222	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加	2012年3月	○
43	Meiji Seikaファルマ	アンピシリンナトリウム	ビクシリン注射用	小児 アンピシリンとして、通常、小児には1日100～200mg(力価)/kgを3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日400mg(力価)/kgまでとする。  新生児 アンピシリンとして、通常、新生児には1日50～200mg(力価)/kgを2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。	2012年5月	○
112 b	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞) (下線部追加)	2012年8月	
125	中外製薬	スルファメキサゾール・トリメプ リム配合剤	バクトラミン錠、バク トラミン配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
125	塩野義製薬	スルファメキサゾール・トリメプ リム配合剤	バクタ配合錠、バク タ配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
112 a	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	2012年9月	
340	ファイザー	リネゾリド	ザイボックス錠、ザイ ボックス注射液	通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200mgを2回に分け、1回600mgを12時間ごとに経口投与する。通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年11月	○



要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
22	グラクソ・スミスクライン	アトバコン・塩酸プログアニル配合剤	マラロン配合錠	マラリアの治療及び予防	2012年12月	
237	ファイザー	パロモマイシン	アメパロモカプセル	腸管アメーバ症	2012年12月	
265	日本メジフィジックス	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物	ラディオガルダーゼカプセル	タリウム及びタリウム化合物による中毒の治療	2012年12月	
305	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	脳急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック) 脳腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 脳受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善 脳ネフローゼ症候群 脳多発性硬化症の急性増悪 (下線部追加)	2013年3月	○
376	化学及血清療法研究所	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	エイムゲン	A型肝炎の予防 (16歳未満への適応拡大)	2013年3月	
19.1	テルモ	アセトアミノフェン	アセリオ静注	1. 軽度から中等度の疼痛、2. 中等度から重度の疼痛(オピオイドと併用)、3. 解熱。 ただし、疼痛または高熱に迅速に対応する必要がある場合、および/または他の投与経路が適切でない場合等、静脈内投与経路による投与が臨床的に適切な場合に限る。	2013年6月 (新生児の用法用量の追加については検討中)	
229	アッヴィ	パリビズマブ(遺伝子組換え)	シナジス筋注用	下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RSウイルス感染流行初期において ・在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・在胎期間29週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児 (下線部追加)	2013年8月	
124	MSD	ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン注	最大投与量の変更	2013年9月	
12.2	日本メジフィジックス	イオフルパン(123I)	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ ・レビー小体型認知症	2010年9月	
277	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	卵巣癌	2013年11月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
114	アルフレッサ ファーマ	クロミプラミン	アナフラニール錠	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作	2013年11月	○
148	協和発酵キリン	シナカルセット塩酸塩	レグパラ錠	下記疾患における高カルシウム血症 ・ 副甲状腺癌 ・ 副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	2014年2月	
239	塩野義製薬	バンコマイシン	塩酸バンコマイシン点滴静注用	<適応菌種>メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性腸球菌 <適応症>グラム陽性球菌による血流感染(中心静脈カテーテル感染を含む)、好中球減少時の発熱、ペニシリンアレルギーの代替薬	2014年5月	○
329	グラクソ・スミスクライン	ラモトリギン	ラミクタール錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単剤療法、成人における強直間代発作に対する単剤療法 小児における定型欠伸に対する単剤療法	成人:2014年8月 小児:2015年9月	
308	大日本住友製薬	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠	<効能・効果>2型糖尿病の小児適応の追加 <用法・用量>10歳以上の小児には1日500mgより開始し、維持量は通常1日500mg~1500mg、1日最高投与量は2,000mgまでとする	2014年8月	
228	グラクソ・スミスクライン	パラシクロビル	バルトレックス錠、バルトレックス顆粒	単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、帯状疱疹、生殖器ヘルペスの再発抑制の小児適応	2014年11月	
314.2	ガルデルマ	メロニダゾール	ロゼックスゲル	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減	2014年12月	
251	富山化学工業	ピペラシリンナトリウム	ペントシリン注射用、ペントシリン静注用	最大4gを6時間ごとに1日4回投与の用法・用量変更	2015年3月	
78	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2015年3月	○
186	塩野義製薬	デュロキセチン	サインバルタカプセル	線維筋痛症に伴う疼痛	2015年5月	
8	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	斜視	2015年6月	
168	大鵬薬品工業	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤	ゾシン静注用	発熱性好中球減少症	2015年6月	
250.2	サノフィ	ヒドロキシクロロキン	プラケニル錠	皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス	2015年7月	
353	第一三共	レボフロキサシン	クラビット錠、クラビット細粒	多剤耐性結核	2015年8月	
57	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	ベーチェット病の特殊型(腸管型、神経型、血管型)	2015年8月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
151	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサシ注	小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症(複雑性膀胱炎、腎盂腎炎)及び嚢胞性線維症	2015年9月	
152	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサシ注	最大投与量の変更	2015年9月	
328 a	ノバルティス ファーマ	ラパチニブ	タイケルブ錠	乳癌に対するホルモン剤併用療法(トラスツズマブ併用療法は開発方針について検討中)	2015年11月	
213	日本化薬	ノギテカン	ハイカムチン	進行・再発子宮頸癌	2015年11月	
56	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病	2015年12月	
336	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサシ注	下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植	2016年2月	
332	ヤンセン ファーマ	リスペリドン	リスパダール錠、OD錠、細粒、内用液	自閉症障害における易刺激性	2016年2月	
243	サノフィ	ビガバトリン	サブリル散分包	点頭てんかん	2016年3月	
260	アストラゼネカ(ゼリア新薬工業が承認取得)	ブデソニド	ゼンタコートカプセル	経口剤の剤形追加、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病	2016年9月	
283 b	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシシ静注用	慢性リンパ性白血病	2016年8月	
75	大原薬品工業	クリサンタスパーゼ	アーウィナーゼ筋注用	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫 ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。	2016年12月	
262	アステラス製薬	クエチアピンフマル酸塩	ビプレッソ徐放錠	双極性障害におけるうつ症状の改善	2017年7月	
355	ファイザー	ロラゼパム	ロラピタ静注 2mg	静注剤の剤形追加、てんかん重積状態	2018年9月	
80	塩野義製薬	オキシコドン塩酸塩	オキシコンチンTR錠、オキノーム散	中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛	2020年10月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
------	-----	-----	-----	------	-----------	------

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
274.1	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	<p>期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合</p> <p>成人 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>小児 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5~2mg/kgを、低用量から開始し、1日3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。 (下線部追加)</p>	2012年5月	○
362	協和発酵キリン	アルテプラゼ(遺伝子組換え)	アクチバシン注	<p>虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)</p>	2012年12月	○
362	田辺三菱製薬	アルテプラゼ(遺伝子組換え)	グルトパ注	<p>虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)</p>	2012年12月	○
268	アツヴィ	フルボキサミンマレイン酸塩	ルボックス錠	小児における強迫性障害	2017年7月	
268	Meiji Seikaファルマ	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール錠	小児における強迫性障害	2017年7月	

<第4回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの（1件）

＜第1回開発要請分(0件)＞

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
※	協和キリン 日本セルヴィエ	ベグアスパラガーゼ	オンキヤスパー点滴静注用 3750 単位	急性リンパ性白血病	

※本品目は、未承認薬検討会議以前のスキームにおいて医療上の必要性が高いとされた品目であるが、第34回検討会議の議論を踏まえ開発要請をおこなったもの。

a-2. 治験計画届提出済みのもの(2件)

＜第1回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
173	サノフィ	チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン	Typhim Vi	腸チフスの感染予防	承認申請準備中

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	特記事項
1	ダイドーファーマ	Amifampridine (INN)	販売名未定	Lambert-Eaton筋無力症候群による筋力低下の改善	

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>



d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

g. その他(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(6件)

＜第1回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
189	ヤンセンファーマ	ドキソルビシン塩酸塩リボソーム注射剤	ドキシル	多発性骨髄腫	第19回 (平成26年4月22日)	開発企業は国内第I相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
293 b	アクテリオンファーマ シューティカルズジャパン	ミグルスタット	Zavesca	ゴーシェ病 I 型	第23回 (平成27年4月22日)	要望者から、当該疾患領域の治療薬について、昨今の開発状況等を踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。
176	セルジーン	デキサメタゾン	レナデックス錠 4mg	抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	第29回 (平成28年11月16日)	要望者から、他企業より同一有効成分含有医薬品が開発されたことを踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。

＜第2回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
178	ヤンセンファーマ	デシタビン	DACOGEN	骨髄異形成症候群	第12回 (平成24年7月30日)	開発企業は国内第I/II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
283 c	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシン静注用	多発性骨髄腫	第19回 (平成26年4月22日)	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
35	大鵬薬品工業	パクリタキセル注射剤(アルブミン懸濁型)	アブラキサン点滴静注用	乳癌に対する4週間1サイクル投与(3週間隔週投与、1週間休薬)の用法・用量の追加	第32回 (平成29年8月23日)	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果を踏まえ、要望者から要望の取り下げる届出があり、要望の取り下げが了承された。

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(0件)＞

## 資料 5-4

## 企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)(令和4年8月1日時点)

## 1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	64	11	5	3	2	0	85
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0
公知申請予定	5	2	0	0	0	1	8
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	1	0	0	0	1	2
合計	69	14	5	3	2	2	95

開発要請取り下げ	5	0	0	0	0	0	5
----------	---	---	---	---	---	---	---

## 2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

### a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
承認済み	64	11	5	3	2	0	85
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0

### b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0	0

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
5	2	0	0	0	1	8



f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	1	0	0	0	1	2

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
5	0	0	0	0	0	5

### 3. 各医薬品の開発工程表の概要

#### a-0. 承認済みのもの(85件)

##### <第1回開発要請分(64件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-109	ファイザー	スニチニブリンゴ酸塩	スーテントカプセル	隣神経内分泌腫瘍	2012年8月	
II-10	協和発酵キリン	L-アスパラギナーゼ	ロイナーゼ注用	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)悪性リンパ腫(筋肉内投与)通常、1日1回体表面積1m2あたり10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m2あたり25000K.U.を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者の状態により適宜減する。 (下線部追加)	2013年2月	○
II-77	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	再発・難治性悪性リンパ腫	2013年2月	○
II-150	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍)	2013年2月	○
II-37	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-37	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-58	ノバルティスファーマ (グラクソ・スミスクラインより承継)	オファツムマブ(遺伝子組換え)	アーゼラ点滴静注液	再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病	2013年3月	
II-96	ノバルティスファーマ	シクロスポリン	ネオーラルカプセル、 ネオーラル内用液	ベーチェット病(眼症状のある場合)、及びその他の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る) (下線部追加)	2013年3月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-98	塩野義製薬	シクロホスファミド水和物	注射用エンドキサン	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-116	協和発酵キリン	ダカルバジン	ダカルバジン注用	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-176	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	本態性血小板血症	2013年3月	○
II-177	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	真性多血症	2013年3月	○
II-186	日本化薬	ビンクリスチン硫酸塩	オンコビン注射用	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-273	東亜薬品工業	硫酸マグネシウム	静注用マグネゾール、 マグセント注	重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療	2013年3月	○
II-51	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)	ノボセブンHI静注用	<効能・効果> 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制 <用法・用量> 軽度から中等度の出血に対して、270 μg/kgを単回投与する。	2013年5月	○
II-21	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン注	電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止	2013年5月	
II-210	中外製薬	ベバシズマブ	アバステン	悪性神経膠腫	2013年6月	
II-262	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	ウェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	2013年6月	○
II-263	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人)	2013年6月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-264	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児)	2013年6月	○
II-141	中外製薬	トラズツマブ(遺伝子組み換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加	2013年6月	○
II-148	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	小児悪性固形腫瘍	2013年6月	○
II-195	塩野義製薬	プレドニゾロン	プレドニン錠	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2013年9月	○
II-172	GSL ベーリング	人血液凝固第XIII因子	フィプロガミンP静注用	後天性血液凝固第XIII因子欠乏症による出血傾向	2013年9月	○
II-253	ゲルベ・ジャパン	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	リピオドール	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療	2013年9月	○
II-242	ヤンセンファーマ	メチルフェニデート塩酸塩	コンサータ錠	成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)	2013年12月	
II-36	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	肺癌	2013年12月	
II-36	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	肺癌	2013年12月	
II-55	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注	肺癌	2013年12月	
II-194	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注	肺癌	2013年12月	
II-281	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン	肺癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	2013年12月	
II-196	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-196	武田バイオ開発センター (武田薬品工業が承認取得)	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	
II-197	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	
II-197	武田バイオ開発センター (武田薬品工業が承認取得)	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	
II-44	久光製薬	エストラジオール	エストラーナテープ	性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療 (低用量製剤の追加についても承認済)	2014年2月	○
II-279	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	過多月経	2014年6月	○
II-277	ノバルティスファーマ	レボドパ/カルビドパ/エンタカポン(配合剤)	スタレボ配合錠L	パーキンソン病(レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動(wearing-off)が認められる場合)	2014年7月	
II-62	サノフィ	カバジタキセル	ジェブタナ点滴静注	前立腺癌	2014年7月	
II-78	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-79	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-80	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-81	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-82	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-83	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-84	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-85	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	膵臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-86	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-124	協和発酵キリン	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)	ネスプ注射液	骨髄異形成症候群に伴う貧血	2014年12月	
II-276	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単独療法	2015年2月	
II-268	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	CD20陽性の低悪性度又は濾胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に関する維持療法の用法・用量の追加(下記) 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m <sup>2</sup> を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。	2015年5月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-32	ブリistol・マイヤーズ	イピリムマブ	ヤーボイ点滴静注液	悪性黒色腫	2015年7月	
II-220	アクテリオンファーマ シューティカルズジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防	2015年8月	
II-30	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(小児)	2015年8月	
II-31	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(成人)	2015年8月	
II-219	アクテリオンファーマ シューティカルズジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	小児の肺動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラス3及び4に限る)	2015年9月	
II-189	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア(成人)	2016年3月	
II-190	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア(小児)	2016年3月	
II-254	ユーシービージャパン	ラコサミド	ビムパット	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法	2016年7月	
II-283	ヤンセンファーマ	レミフェンタニル塩酸塩	アルチバ静注用	全身麻酔の維持における鎮痛(小児)	2016年8月	
II-25	大塚製薬	アリピプラゾール	エビリファイ錠	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性	2016年9月	
II-200	GSL ベーリング	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	ケイセントラ静注用	ビタミンK拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制	2017年3月	
II-20	ブリistol・マイヤーズ スクイブ	アバタセプト	オレンシア点滴静注用	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)	2018年2月	
II-266	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキシサン点滴静注 100mg リツキシサン点滴静注 500mg	CD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白血病	2019年3月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
------	-----	-----	-----	------	-----------	------

＜第2回開発要請分(11件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-107	MeijiSeikaファルマ	ストレプトマイシン	ストレプトマイシン	＜適応菌種＞ 本剤に感性のマイコバクテリウム属 ＜適応症＞ マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2014年2月	○
II-73	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシンS注射液	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎	2014年2月	○
II-163	ノバルティスファーマ	パミドロン酸二ナトリウム	アレディア点滴静注	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 2. 乳癌の溶骨性骨転移(化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること) 3. 骨形成不全症 (下線部の追加)	2014年5月	○
II-88	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患	2014年8月	○
II-203	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル	＜効能・効果＞ 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 ＜当該効能・効果に関連する使用上の注意＞ ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄による低酸素発作を起こす患者に投与すること。	2014年11月	○
II-278	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	月経困難症	2014年11月	○
II-178	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	高用量の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-179	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	小児の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-231	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル	ループス腎炎	2016年5月	○
II-168	田辺三菱	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防	2018年8月	○
II-69	武田テバ薬品株式会社	カンデサルタン シレキセチル	プロプレス錠	小児高血圧症	2019年5月	○



要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
------	-----	-----	-----	------	-----------	------

**<第3回開発要請分(5件)>**

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-290	MSD	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	ヘプタボックス-II	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果) 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。 (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)	2014年3月	○
II-290	化学及血清療法研究所	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	ビームゲン	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果) 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。 (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)	2014年3月	○
II-87	日本製薬	抗HBs人免疫グロブリン	乾燥HBグロブリン筋注用「ニチャク」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○
II-87	日本血液製剤機構	抗HBs人免疫グロブリン	ヘブスブリン筋注用 抗HBs人免疫グロブリン筋注「日赤」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○
II-87	化学及血清療法研究所	抗HBs人免疫グロブリン	ヘパトセーラ	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
------	-----	-----	-----	------	-----------	------

<第4回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-270	アストラゼネカ	リドカイン塩酸塩	キシロカイン注ポリアンプ	上肢手術における局所(区域)静脈内麻酔	2015年12月	○
II-22	日医工	アミトリプチリン塩酸塩	トリプタノール錠	末梢神経障害性疼痛	2016年2月	○
II-110	サノフィ	スピラマイシン	スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」	先天性トキソプラズマ症の発症抑制	2018年7月	

<第5回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-215	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60万単位シリンジ、同 240万単位シリンジ	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(成人)	2021年9月	
II-216	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60万単位シリンジ、同 240万単位シリンジ	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(小児)	2021年9月	

<第6回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(8件)

<第1回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-17	第一三共	アドレナリン	ボスミン注	・0.01%注射液の剤型追加 ・心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2022年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	肺結核及びその他の結核症(小児に関する要望)	2022年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2022年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2022年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第2回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-72	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-223	ファイザー	ホリナートカルシウム	ロイコボリン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中



<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-5	PDRファーマ	3-ヨードベンジル グアニジン ( <sup>131</sup> I)	ライアットMIBG- I131静注	MIBG集積陽性の神経芽腫	2022年10月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

g. その他(2件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-183	グラクソ・スミスクライ ン	ピリメタミン	Daraprim	トキソプラズマ脳症を含む重症ト キソプラズマ症の治療および再 発予防	—	平成29年8月、海外で治験届を提出

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-7	PDRファーマ	3-ヨードベンジルグ アニジン ( <sup>131</sup> I)	ライアットMIBG- I131 静注	甲状腺髄様癌	—	WGで検討中

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(5件)

＜第1回開発要請分(5件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
II-274	グラクソ・スミスクライン	レチガビン	未定	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する併用療法	第21回 (平成26年10月10日)	開発企業が第Ⅰ相治験に着手したが、海外の副作用の発生状況等により試験が中止されたこと、海外で厳しい使用制限がかけられたこと等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-91	フレゼニウスカービー ジャパン	魚油由来ω3系静注用脂肪製剤	オメガベン	腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善	第26回 (平成28年2月3日)	海外において腸管不全の適応に対する承認はなく、ガイドラインの記載もないため、第Ⅱ回要望における検討会議の検討対象外であったことから、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-67	KMバイオロジクス	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療	第36回 (平成30年10月17日)	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-67	CSL パーリング	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療	第36回 (平成30年10月17日)	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-127	ニプロESファーマ	チオペンタールナトリウム	ラボナール注射用	頭蓋内圧亢進症	第37回 (平成31年2月7日)	要望者において、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえた検討が行われた結果、要望者より開発要望が取り下げられた

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(0件)＞

＜第5回開発要請分(0件)＞

＜第6回開発要請分(0件)＞

## 資料 5-5

### 企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)(令和4年8月1日時点)

(単位:件)

	第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	33	3	1	1	0	38
承認申請済み	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	1	0	2	0	0	3
公知申請予定	3	0	0	0	0	3
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	1	1
合計	37	3	3	1	1	45

開発要請取り下げ	7	0	0	0	0	7
----------	---	---	---	---	---	---

開発要請時期:2014年8月(第1回)、2014年11月(第2回)、2015年5月(第3回)、2015年8月(第4回)、2015年11月(第5回)、2016年2月(第6回)、2016年6月(第7回)、2016年8月(第8回)、2016年11月(第9回)、2017年3月(第10回)、2017年8月(第11回)、2018年3月(第12回)、2018年8月(第13回)、2022年1月(第14回)

(単位:件)

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	33	3	1	1	0	38
承認申請済み	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	1	0	2	0	0	3

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
3	0	0	0	0	3

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0

g. その他

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	1	1

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	計
7	0	0	0	0	7



### 3. 各医薬品の開発工程表の概要

#### a-0. 承認済みのもの(38件)

##### <第1回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-13	ノバルティス ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア(成人)	2016年12月	
Ⅲ-①-14	ノバルティス ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア(小児)	2016年12月	
Ⅲ-①-11	武田薬品工業	テデュグルチド(遺伝子組換え)	レベスティブ皮下注用3.8mg	短腸症候群	2021年6月	

##### <第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-44	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	胃癌に対する1週間間隔投与の用法・用量の追加	2015年9月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
------	-----	-----	-----	------	------	------

**<第3回開発要請分(7件)>**

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-34	高田製薬	コルヒチン	コルヒチン錠「タカタ」	家族性地中海熱	2016年9月	○
Ⅲ-①-54	田辺三菱製薬	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制(成人)	2016年8月	○
Ⅲ-①-21	中外製薬	オセルタミビルリン酸塩	タミフルドライシロップ	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症(新生児、乳児)	2017年3月	○
Ⅲ-①-69	EAファーマ	ポリエチレングリコール	モビコール配合内用剤	慢性便秘症	2018年9月	○
Ⅲ-①-18	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁	2019年12月	
Ⅲ-①-19	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	2019年12月	
Ⅲ-①-41	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)における低ナトリウム血症の改善	2020年6月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
------	-----	-----	-----	------	------	------

**<第4回開発要請分(6件)>**

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請												
Ⅲ-①-26	中外製薬	カベシタピン	ゼローダ錠	直腸癌における補助化学療法	2016年8月	○												
Ⅲ-①-61	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	<p>【用法・用量】他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人にはA法又はB法、小児にはC法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>成人 A法：ブスルファンとして1回 0.8mg/kgを2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。 B法：ブスルファンとして1回 3.2 mg/kgを3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1回、4日間投与する。 C法：ブスルファンとして以下の体重別の投与量を2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。</p> <table border="0"> <tr> <td>実体重</td> <td>本剤投与量 [mg/kg]</td> </tr> <tr> <td>9kg未満</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>9kg以上16kg未満</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>16kg以上23kg以下</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>23kg超34kg以下</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>34kg超</td> <td>0.8</td> </tr> </table>	実体重	本剤投与量 [mg/kg]	9kg未満	1.0	9kg以上16kg未満	1.2	16kg以上23kg以下	1.1	23kg超34kg以下	0.95	34kg超	0.8	2018年9月	○
実体重	本剤投与量 [mg/kg]																	
9kg未満	1.0																	
9kg以上16kg未満	1.2																	
16kg以上23kg以下	1.1																	
23kg超34kg以下	0.95																	
34kg超	0.8																	
Ⅲ-①-76.1 Ⅲ-①-76.2	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	未治療のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫治療に用いる場合の希釈調製濃度を海外の希釈調製濃度と統一し(用法・用量の変更)、90分間点滴静注に関する用法・用量に関連する使用上の注意を追加。	2020年12月													
Ⅲ-①-42	丸石製薬	ニトロプルシドナトリウム水和物	ニトロプロ持続静注液6mg ニトロプロ持続静注液30mg	急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)	2021年8月	○												
Ⅲ-①-43	丸石製薬	ニトロプルシドナトリウム水和物	ニトロプロ持続静注液6mg ニトロプロ持続静注液30mg	高血圧性緊急症	2021年8月	○												
Ⅲ-①-60	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	小児の用法用量に関して1日1回投与の追加	2021年8月	○												

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
------	-----	-----	-----	------	------	------

**<第6回開発要請分(8件)>**

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-13	CSL ベーリング	乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター	ベリナートP静注用500	侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	2017年3月	○
Ⅲ-①-74	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	慢性特発性血小板減少性紫斑病	2017年6月	○
Ⅲ-③-24	第一三共	アセチルコリン塩化物	オピソート注射用	冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対し、診断を確定するために施行する冠攣縮薬物誘発負荷試験時の冠動脈内投与	2017年8月	○
Ⅲ-①-22.1 Ⅲ-①-22.2	日本イーライリリー	オランザピン	ジプレキサ錠、ジプレキサ細粒、ジプレキサザイデイス錠	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2017年12月	○
Ⅲ-③-25	共和薬品工業株式会社	ドブタミン塩酸塩	ドブトレックス注射液 ドブトレックスキット点滴静注用	当該薬剤を投与することにより、心臓の交感神経を刺激し、心筋収縮力を高め、潜在的な循環動態異常を顕在化させる	2018年9月	○
Ⅲ-③-10	アスペンジャパン	アザチオプリン	イムラン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-③-10	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-④-3	武田薬品工業	ミダゾラム	ブコラム口腔用液 2.5mg/5mg/7.5mg/10mg	(効能・効果) てんかん重積状態  (用法・用量) ミダゾラムとして、生後3ヵ月以上1歳未満には2.5mg(生後6ヵ月以下は医療機関内での投与に限定)、1歳以上5歳未満には5mg、5歳以上10歳未満には7.5mg、10歳以上18歳未満には10mgを口腔内(歯茎と頬の間)に緩徐に注入する。なお、必要に応じて、1回投与量を半量に分割して口腔内の左右に注入することもできる。	2020年9月	-

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
------	-----	-----	-----	------	------	------

<第7回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
III-③-1.1 III-③-1.2	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用	原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫	2018年3月	○
III-③-11 III-③-26	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	血管及び組織の血流評価	2018年7月	○
III-①-80	あすか製薬	レボチロキシナトリウム	チラーヂンS静注液200 $\mu$ g	粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症	2020年1月	

<第8回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
III-④-4	ギリアド・サイエンシズ	ソホスビル	ソバルディ錠	次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 1.セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 2.セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	

<第9回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
III-④-19	日本メジフィジックス	フルデオキシグルコース(18F)	FDGスキャン注	大型血管炎の診断における炎症部位の可視化	2018年2月	○
III-①-72 III-①-72.2 III-①-72.3	帝人ファーマ	ランレオチド酢酸塩	ソマチュリン皮下注	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	2020年12月	-

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
------	-----	-----	-----	------	------	------

<第10回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-54 Ⅲ-④-22	MSD	テモゾロミド	テモダールカプセル テモダール点滴静注用	再発・難治性ユーイング肉腫	2019年2月	○
Ⅲ-④-20	中外製薬	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	アバスチン点滴静注用	卵巣癌(1回10mg/kg(体重)を2週間間隔 で投与する用法用量の追加)	2022年6月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
------	-----	-----	-----	------	------	------

＜第11回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-7	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mg エルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mg	小腸癌	2018年9月	○
Ⅲ-③-8	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注1000mg	小腸癌	2018年9月	○
Ⅲ-④-1	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン点滴静注用25 mg アイソボリン点滴静注用100 mg	小腸癌	2018年9月	○

＜第12回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-12	ファイザー	メトレキサート	リウマトレックスカプセル2mg	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、 関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	2019年3月	○

＜第13回開発要請分(1件)＞

Ⅲ-③-19	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発又は難治性の下記疾患 <u>急性骨髄性白血病</u> (下線部が今回追加部分)	2022年6月	○
--------	------	---------------	--------------	---	---------	---

＜第14回開発要請分(0件)＞

a-1. 承認申請済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>



a-2. 治験計画届提出済みのもの(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-④-21	武田薬品工業	recombinant human parathyroid hormone	未定	副甲状腺機能低下症	

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-②-6,7	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療	承認申請準備中
Ⅲ-②-8,9	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	承認申請準備中

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-②-2	日本新薬	三酸化二ヒ素	トリセノックス注	未治療の急性前骨髄球性白血病	2022年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
Ⅲ-③-23	日本歯科薬品	メピバカイン塩酸塩	スキヤンドネストカートリッジ3%	歯科領域における伝達麻酔	2022年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-①-78	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	既存治療で効果不十分なループス腎炎	2023年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>



g. その他(1件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-②-1	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ	未定	クリオピリン関連周期性症候群	開発計画検討中

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(7件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-①-3	アツヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(成人)	第25回 (平成27年10月14日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-4	アツヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(小児)	第25回 (平成27年10月14日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-3	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(成人)	第27回 (平成28年5月18日)	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-4	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(小児)	第27回 (平成28年5月18日)	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-12	デンツプライシロナ	アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩	未定	歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔	第32回 (平成29年8月23日)	本邦における当該製品の他社における開発状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。

<第4回開発要請分(0件)>

＜第5回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-②-10	セルジーン	レナリドミド水和物	レブラミドカプセル	再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫	第39回 (令和元年8月26日)	当該疾患に関する現在の治療環境等を考慮して改めて検討を行った結果、要望者より、開発要望が取り下げられた。

＜第6回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-②-3.1 Ⅲ-②-3.2	ムンディファーマ	Cytarabine liposomal	DepoCyt	悪性リンパ腫に伴う髄膜播種	第29回 (平成28年11月16日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。

＜第7回開発要請分(0件)＞

＜第8回開発要請分(0件)＞

＜第9回開発要請分(0件)＞

＜第10回開発要請分(0件)＞

＜第11回開発要請分(0件)＞

＜第12回開発要請分(0件)＞

＜第13回開発要請分(0件)＞

＜第14回開発要請分(0件)＞

## 企業から提出された開発工程表の概要等(第IV回要望)(令和4年8月1日時点)

## 1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1～5回開発要請分 (2016～2017年度分)	第6～8回開発要請分 (2018年度分)	第9～11回開発要請分 (2019年度分)	第12～14回開発要請分 (2020年度分)	第15～22回開発要請分 (2021年度分)	第23回開発要請分 (2022年6月)	計
承認済み	6	8	2	3	0	0	19
承認申請済み	0	1	1	0	21	0	23
治験計画届提出済み	1	0	4	1	2	0	8
公知申請予定	3	0	4	8	5	0	20
その他	0	0	0	0	3	1	4
合計	10	9	11	12	31	1	74
開発要請取り下げ	0	0	0	0	0	0	0

a-0. 承認済みのもの(19件)

<第1回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-18	MSD	リバビリン	レベトールカプセル	ソホスビルとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 (2)セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	
IV-18	中外製薬	リバビリン	コペガス錠	ソホスビルとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 (2)セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IVS-2 IVS-7	大正製薬	タウリン	タウリン散98%「大正」	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制 ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制	2019年2月	
IV-19	日本新薬	Defibrotide	デファイテリオ	肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症)	2019年6月	

<第4回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-1	クリニジェン	ホスカルネットナトリウム水和物	点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL	造血幹細胞移植後ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎	2019年3月	○
IV-12	マルホ	メロニダゾール	ロゼックスゲル0.75%	酒さ	2022年5月	○

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(6件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-46	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg、同500mg	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	2020年2月	○
IV-48	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発又は難治性の下記疾患 急性骨髄性白血病 (下線部が今回追加部分)	2022年6月	○
IV-50	中外製薬	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 $\mu$ g, 同注100 $\mu$ g, 同注250 $\mu$ g	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	2022年6月	○
IV-50	協和キリン	フィルグラスチム(遺伝子組換え)	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	2022年6月	○
IV-53	中外製薬	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 $\mu$ g, 同注100 $\mu$ g, 同注250 $\mu$ g	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	2022年6月	○
IV-53	協和キリン	フィルグラスチム(遺伝子組換え)	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	2022年6月	○

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-66	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用60mg	悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療	2020年3月	○
IVS-15	ノバルティスファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチン皮下注用50 $\mu$ g, 同100 $\mu$ g	ジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善	2020年8月	○

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-51 IV-52	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル250 セルセプト懸濁用散31.8%	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制	2021年6月	○

<第11回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-59a	日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT静注用1g「J B」	産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	2022年3月	○

<第12回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-57	太陽ファルマ	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル注1mg カイトリル注3mg カイトリル点滴静注バッグ 3mg/50mL カイトリル点滴静注バッグ 3mg/100mL	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)	2022年2月	○

<第13回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-73	丸石製薬	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)(小児)	2022年2月	○
IV-89	丸石製薬	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)(成人)	2022年2月	○

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>



a-1. 承認申請済みのもの(23件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-29	ファイザー	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン	未定	効能・効果: 中等症以上の再生不良性貧血 用法・用量: 通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン抗体として40 mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。	

<第8回開発要請分(0件)>

＜第9回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-30	協和キリン	マイトマイシンC	マイトマイシン注用2 mg マイトマイシン注用10 mg	<p>【効能・効果】緑内障、高眼圧症に対する緑内障手術時に使用し、術後合併症である線維芽細胞の増殖を抑制することで、眼圧下降効果を高めて眼圧再上昇による手術不成功を予防し、手術の成功率を改善する。</p> <p>【用法・用量】線維柱帯切除術(濾過手術)、緑内障治療用インプラントを用いたチューブシャント手術施行時に、各患者に注射用粉末2 mg 1本を蒸留水で上限を0.5 mg/mL(0.05%)とする濃度に希釈し、手術用マイクロスポンジに浸潤させて術野の強膜・結膜などの組織上に数分間接触させ用いる。</p>	○

＜第10回開発要請分(0件)＞

＜第11回開発要請分(0件)＞

＜第12回開発要請分(0件)＞

＜第13回開発要請分(0件)＞

＜第14回開発要請分(0件)＞

＜第15回開発要請分(0件)＞

＜第16回開発要請分(0件)＞

＜第17回開発要請分(0件)＞

＜第18回開発要請分(0件)＞

＜第19回開発要請分(14件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-123	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	○
IV-123	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	○
IV-123	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ注射用5千単位、 同1万単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	○
IV-124	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	○
IV-124	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	○
IV-124	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ注射用5千単位、 同1万単位	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	○
IV-125	あすか製薬	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注用75単位「あすか」 HMG注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-125	フェリング・ファーマ	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注射用75IU「フェリング」、 HMG注射用150IU「フェリン」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-125	富士製薬工業	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注射用75単位「F」 HMG注射用150単位「F」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-126	あすか製薬	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	uFSH注用75単位「あすか」 uFSH注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-126	富士製薬工業	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	フォルルモンP注75 フォルルモンP注150	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-128	ファイザー	ナファレリン酢酸塩水和物	ナサニール点鼻液0.2%	生殖補助医療における早発排卵の防止	○
IV-129	クリニジェン	ブセレリン酢酸塩	スプレキュア点鼻液0.15%	生殖補助医療における早発排卵の防止	○
IV-134	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマーラ錠2.5mg	多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発	○

＜第20回開発要請分(7件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-127	日本化薬	セトロレリクス酢酸塩	セトロタイド注射用0.25mg	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止	○
IV-130	富士製薬工業	クロミフェンクエン酸塩	クロミッド錠50mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激	○
IV-131	マイランEPD	ジドロゲステロン	デュファストン錠5mg	生殖補助医療における黄体補充	○
IV-132	住友ファーマ	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg ／メトグルコ錠500mg	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	○
IV-133	住友ファーマ	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg ／メトグルコ錠500mg	多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	○
IV-135	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマール錠2.5mg	原因不明不妊における排卵誘発	○
IV-136	ファイザー	カベルゴリン	カバサール錠0.25mg	生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制	○

＜第21回開発要請分(0件)＞

＜第22回開発要請分(0件)＞

＜第23回開発要請分(0件)＞

a-2. 治験計画届提出済みのもの(8件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-27	藤本製薬	ケノデオキシコール酸	未定	脳腱黄色腫症	

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(4件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-44	ファイザー	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェントロピンゴークイツク注用12mg, 同5.3mg, ジェントロピンTC注用12mg, 同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善(成人)	
IV-45	ファイザー	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェントロピンゴークイツク注用12mg, 同5.3mg, ジェントロピンTC注用12mg, 同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善(小児)	
IV-60	ファイザー	ダニ媒介脳炎ウイルスワクチン(一般名未定)	未定	ダニ媒介脳炎の予防(成人)	
IV-61	ファイザー	ダニ媒介脳炎ウイルスワクチン(一般名未定)	未定	ダニ媒介脳炎の予防(小児)	

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-2	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-80	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ	未定	成人スチル病	
IV-81	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ	未定	全身型若年性特発性関節炎	

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>



<第12回開発要請分(0件)>  
<第13回開発要請分(0件)>  
<第14回開発要請分(0件)>  
<第15回開発要請分(0件)>  
<第16回開発要請分(0件)>  
<第17回開発要請分(0件)>  
<第18回開発要請分(0件)>  
<第19回開発要請分(0件)>  
<第20回開発要請分(0件)>  
<第21回開発要請分(0件)>  
<第22回開発要請分(0件)>  
<第23回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(20件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-25	中外製薬	カペシタビン	ゼロータ錠	膵神経内分泌腫瘍	2023年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-26	MSD	テモゾロミド	テモダールカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2022年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IVS-8	中外製薬	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	脳放射線壊死に起因する脳浮腫	2024年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-67	サノフィ	ドセタキセル水和物	タキソテール点滴静注用80mg タキソテール点滴静注用20mg ワンタキソテール点滴静注20mg/1mL ワンタキソテール点滴静注80mg/4mL	進行悪性軟部肉腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-68	日本イーライリリー	ゲムシタピン塩酸塩	ジェムザール注射用200mg、同注射用1g	進行悪性軟部肉腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-59b	日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT静注用1g「JB」	心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	2024年3月	学会で本剤の適正使用に関する調査を準備中	—
IV-71	富士製薬工業	トレチノイン	ベサノイドカプセル10mg	急性前骨髄球性白血病	2022年10月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第12回開発要請分(0件)>

＜第13回開発要請分(7件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-63	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2022年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-64	協和キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注1000mg	【効能・効果】治癒切除不能な進行・再発の胃癌 【用法・用量】レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 レボホリナートとして1回200 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を2時間かけて点滴静注する。レボホリナートの点滴静注終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を静注、さらにフルオロウラシルとして2400~3000 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。	2022年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-65	ファイザー	レボホリナートカルシウム水和物	アイソボリン点滴静注用25mg、アイソボリン点滴静注用100mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2022年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-77	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用40mg、同125mg、同500mg、同1000mg	川崎病の急性期(静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例)	2022年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-84	ノバルティスファーマ	エルトロンボパゴオラミン	レボレード錠12.5 mg、レボレード錠25 mg	慢性特発性血小板減少性紫斑病(小児)	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-85	協和キリン	ロミプロスチム(遺伝子組換え)	ロミプレート皮下注250 μg調製用	【効能・効果】慢性特発性血小板減少性紫斑病(小児に関する要望) 【用法・用量】ロミプロスチム(遺伝子組換え)として、初回投与量1 μg/kgを皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10 μg/kgとする。	2022年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-87	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキシサン点滴静注100mg リツキシサン点滴静注500mg	小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病	2022年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第14回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-82	第一三共	インドシアニンゲ リン	ジアグノグリーン注 射用25mg	肝外胆管(肝門部領域胆管と遠位胆管)の描 出	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第15回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-43	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒 20%・同50% カロナール錠200・ 同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 関節リウマチ	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-55	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒 20%・同50% カロナール錠200・ 同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 術後疼痛	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第16回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-39	住友ファーマ	チオテパ	リサイオ点滴静注 液100 mg	中枢神経系原発リンパ腫	2023年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-69	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル25、 サレドカプセル50、 サレドカプセル100	未治療多発性骨髄腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第17回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-74	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケブラ点滴静注500 mg	てんかん重積状態	2022年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-97	ブリistol・マイヤーズスクイブ	カルボプラチン	パラプラチン注射液50 mg、同150 mg、同450 mg	子宮体癌	2023年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

g. その他(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-62	日本メダック	ロムスチン(CCNU)	未定	神経膠腫	治験準備中

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-5	丸石製薬	ミダゾラム	未定	麻酔前投薬	治験準備中

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IVS-18	サンファーマ	イソトレチノイン (isotretinoin, 13-cis-retinoic acid)	未定	高リスク神経芽腫の維持療法	治験準備中

<第23回開発要請分(0件)>



医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて  
開発企業の募集を行った医薬品のリスト(令和4年8月1日時点)

- 下表の医薬品については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いという評価を得て、開発企業の募集を行った医薬品のリストです。
- 開発企業の募集又は開発要請の取扱いについては、「開発要請先企業の指定の考え方について」(参考資料4-2)に基づいて決定しています。

<第 I 回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	シミックホールディングス(株)	承認済
2	デクスラゾキサソ	アントラサイクリン系薬剤静脈内投与による血管外漏出	キッセイ薬品工業(株)	承認済
3	ベタイン	ホモシスチン尿症	(株)レクメド	承認済
4	メトロニダゾール	静注剤の剤形追加、嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢	ファイザー(株)	承認済
5	ホメピゾール	エチレングリコール中毒、及びメタノール中毒の治療	武田薬品工業(株)	承認済
6	ニチシノン	チロシン血症 I 型	アステラス製薬(株)	承認済
7	メチレンブルー	薬剤性のメヘモグロビン血症	第一三共(株)	承認済
8	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム塩	注射剤の剤形追加 <適応菌種> 多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌 <適応症> 多剤耐性グラム陰性菌による各種感染症	グラクソ・スミスクライン(株)	承認済
9	プロゲステロン	経腔剤の剤形追加、体外受精-胚移植(IVF-ET)の際の黄体補充	富士製薬工業(株)	承認済
10	亜セレン酸ナトリウム	セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善	藤本製薬(株)	承認済
11	ハイドロモルフォン塩酸塩	癌性疼痛の軽減	第一三共プロファーマ(株)	承認済
12	カルグルミック酸	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	(株)ポーラファルマ	承認済
13	プロゲステロン	経口剤の剤形追加、子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法(HRT)の補助	富士製薬工業(株)	承認済
14	モルヒネ塩酸塩水和物	中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛及び難治性慢性疼痛に対する鎮痛における体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与	武田薬品工業(株) 日本メドトロニック(株) ※	承認済
15	アルデスロイキン	悪性黒色腫	あり(企業名未公表)	未公表
16	安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤	尿素サイクル異常症患者における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下	武田薬品工業(株)	未公表
17	リロナセプト	12歳以上のクリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome、CAPS)の中の、家族性寒冷蕁麻疹症(familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS)およびMuckle-Wells 症候群(MWS)における炎症症状の軽減	あり(企業名未公表)	未公表
18	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム塩	吸入用製剤の剤形追加、肺嚢胞線維症の気道感染症	あり(企業名未公表)	未公表
19	ナフシリン	ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	あり(企業名未公表)	未公表

※令和2年2月12日開催の第40回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、日本メドトロニック社にて医療機器開発として進めることについて了承が得られ、日本メドトロニック社により申請され、承認済み。

<第Ⅱ回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(成人)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
2	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(小児)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
3	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(成人)	(株)三和化学研究所	承認済
4	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(小児)	参天製薬(株)	承認済
5	メチロシン	褐色細胞腫	小野薬品工業(株)	承認済
6	カルグルミック酸	イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症における高アンモニア血症の改善	(株)ポーラファルマ	承認済
7	スルファジアジン	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	ノバルティスファーマ(株)	開発計画 検討中
8	ジメチルスルホキシド	間質性膀胱炎	杏林製薬(株)	承認済
9	ペガデマラーゼ	アデノシン・デアミナーゼ(ADA)欠損症に対する酵素補充療法	帝人ファーマ(株)	承認済
10	イブプロフェン リジン塩	早産児動脈管開存症	千寿製薬(株)	承認済
11	3-ヨードベンジルグアニジン( <sup>131</sup> I)	褐色細胞腫	富士フイルム富山化学(株)	承認済
12	チオテパ	下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 悪性リンパ腫(ブスルファンとの併用)	大日本住友製薬(株)	承認済
13		下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 小児固形癌(メルファランとの併用)		承認済

<第Ⅲ回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	ヒト合成セクレチン	ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激	あり(企業名未公表) あり(企業名未公表)	未公表 未公表
2	ヒト合成セクレチン	膵外分泌機能検査における膵液分泌刺激	あり(企業名未公表) あり(企業名未公表)	未公表 未公表
3	イベルメクチン	アタマジラミ症(小児)	科研製薬(株)	治験実施中

<第Ⅳ回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4(徐放性製剤)	パーキンソン病の治療	大原薬品工業(株)	開発計画 検討中
2	ヘリウム酸素混合ガス	気道狭窄に伴う呼吸不全の改善	エア・ウォーター(株)	治験実施中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	丸石製薬(株)	治験準備中
4	β-グルクロニダーゼ	ムコ多糖症Ⅶ型に見られる諸症状の改善	アミカス・セラピューティクス(株)	承認済
5	コール酸	先天性胆汁酸代謝異常症	(株)レクメド	承認申請済
6	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	丸石製薬(株)	承認済
7	Angiotensin II	敗血症性ショックや他の血管拡張性ショック患者に対する、血管収縮作用を介した血圧上昇効果	なし	
8	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	サンファーマ(株)	治験準備中
9	Doxylamine succinate/ Pyridoxine hydrochloride	妊娠時の悪心・嘔吐	なし	
10	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	東洋製薬化成(株)	開発計画 検討中

※開発に向けた検討依頼品目について

- 下表の医薬品については、開発企業の募集と併せて、開発に向けた検討依頼先となる企業に対して、その検討を依頼した医薬品のリストです。

<第Ⅳ回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	検討依頼先企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4(徐放性製剤)	パーキンソン病の治療	大原薬品工業(株)	検討中
2	Carbidopa/levodopa, 1:4(徐放性製剤)	パーキンソン病の治療	MSD(株)	検討中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	丸石製薬(株)	治験準備中
4	ミダゾラム	麻酔前投薬	アルフレッサファーマ(株)	検討中
5	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	丸石製薬(株)	承認済
6	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	富士製薬工業(株)	※1
7	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	サンド(株)	※1
8	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	サンファーマ(株)	治験準備中
9	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	マイラン製薬(株)	検討中
10	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	武田テバファーマ(株)	検討中
11	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	サンドファーマ(株)	検討中
12	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	帝國製薬(株)	検討中

※1 丸石製薬(株)が同要望に対する製造販売承認を取得したため、本検討会議のスキームに則った開発は不要。

## ドセタキセル水和物の要望について

ドセタキセル水和物の開発に関する要望については、平成 27 年 7 月 1 日から随時募集している第 IV 回開発要望募集に対して要望書が提出され、開発要請を行っているところである。

今般、本要望について、要望者（日本臨床腫瘍学会、日本産科婦人科学会、日本整形外科学会）より、下記のとおり要望の取り下げに関する申出が提出され、受理したので、報告する。

## 1. 要望の概要

要望番号	成分名	要望内容	要望者
要望 67	ドセタキセル水和物	悪性軟部腫瘍	日本臨床腫瘍学会、日本産科婦人科学会、日本整形外科学会

## 2. 要望者からの要望の取り下げに関する申出

要望の効能効果を適切にして再提出を希望するため

## ゲムシタビン塩酸塩の要望について

ゲムシタビン塩酸塩の開発に関する要望については、平成 27 年 7 月 1 日から随時募集している第 IV 回開発要望募集に対して要望書が提出され、開発要請を行っているところである。

今般、本要望について、要望者（日本臨床腫瘍学会、日本産科婦人科学会、日本整形外科学会）より、下記のとおり要望の取り下げに関する申出が提出され、受理したので、報告する。

## 1. 要望の概要

要望番号	成分名	要望内容	要望者
要望 68	ゲムシタビン塩酸塩	悪性軟部腫瘍	日本臨床腫瘍学会、日本産科婦人科学会、日本整形外科学会

## 2. 要望者からの要望の取り下げに関する申出

要望の効能効果を適切にして再提出を希望するため