

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価

<抗がん WG>

目 次

<抗がん剤分野>

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

レゴラフェニブ（要望番号；IV-106）	1
レゴラフェニブ（要望番号；IV-111）	2
メトトレキサート（要望番号；IV-160）	3
シタラビン（要望番号；IV-161）	4
リツキシマブ（要望番号；IV-162）	5

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

本邦における未承認薬

Enasidenib（要望番号；IV-99）	6
------------------------	---

要望番号	IV-106	要望者名	日本サルコーマ治療研究学会
要望された医薬品	一般名	レゴラフェニブ水和物	
	会社名	バイエル薬品株式会社	
要望内容	効能・効果	転移・再発・難治性骨肉腫	
	用法・用量	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。	
「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>転移・再発・難治性骨肉腫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"/> ウ</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>欧米等6カ国では承認されていないものの、診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、レゴラフェニブ水和物は、転移・再発・難治性骨肉腫患者に対して欧米等において標準的療法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>		
備考	本要望内容は、成人及び小児について要望書が提出されていることから、要望番号IV-111について、併せて検討を行った。		

要望番号	IV-111	要望者名	日本小児血液・がん学会
要望された医薬品	一般名	レゴラフェニブ水和物	
	会社名	バイエル薬品株式会社	
要望内容	効能・効果	転移・再発・難治性骨肉腫	
	用法・用量	<p>通常、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。</p> <p>用量：体表面積 0.5 m²以上 1.0 m²未満 40 mg 1.0 m²以上 1.5 m²未満 80 mg 1.5 m²以上 120 mg</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] 転移・再発・難治性骨肉腫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"/> ウ</p> <p>[特記事項] 欧米等6カ国では承認されていないものの、診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、レゴラフェニブ水和物は、転移・再発・難治性骨肉腫患者に対して欧米等において標準的療法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>		
備考	<p>本要望内容は、成人及び小児について要望書が提出されていることから、要望番号IV-106について、併せて検討を行った。なお、本疾患の発症年齢及び海外臨床試験の組入れ基準を踏まえると、投与量のうち40 mgの開発の要否については、治験実施可能性も踏まえて引き続き検討する必要があるとの意見が、WG委員より出された。</p>		

要望番号	IV-160	要望者名	日本リンパ網内系学会
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	中枢神経系原発リンパ腫	
	用法・用量	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3.5 g/m ² 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。	
「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>中枢神経系原発リンパ腫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"/>ウ</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、中枢神経系原発リンパ腫（以下、「PCNSL」）に対する大量メトトレキサート、高用量シタラビン、リツキシマブ（遺伝子組換え）及びチオテパの併用投与（以下、「MATRix レジメン」）は、欧米等において標準的治療の一つ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>		
備考	<p>本要望内容は、PCNSLに対するメトトレキサート、シタラビン、リツキシマブ（遺伝子組換え）及びチオテパの併用投与であることから、要望番号IV-161及びIV-162について、併せて検討を行った。なお、チオテパについては、要望番号IV-39に関する検討が行われ、2021年7月12日に開催された第45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ている。</p>		

要望番号	IV-161	要望者名	日本リンパ網内系学会
要望された医薬品	一般名	シタラビン	
	会社名	日本新薬株式会社	
要望内容	効能・効果	中枢神経系原発リンパ腫	
	用法・用量	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 ² 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。	
「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〕 中枢神経系原発リンパ腫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"/>ウ</p> <p>〔特記事項〕 欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、中枢神経系原発リンパ腫（以下、「PCNSL」）に対する大量メトトレキサート、高用量シタラビン、リツキシマブ（遺伝子組換え）及びチオテパの併用投与（以下、「MATRixレジメン」）は、欧米等において標準的治療の一つ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>		
備考	<p>本要望内容は、PCNSLに対するメトトレキサート、シタラビン、リツキシマブ（遺伝子組換え）及びチオテパの併用投与であることから、要望番号IV-160及びIV-162について、併せて検討を行った。なお、チオテパについては、要望番号IV-39に関する検討が行われ、2021年7月12日に開催された第45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ている。</p>		

要望番号	IV-162	要望者名	日本リンパ網内系学会
要望された医薬品	一般名	リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	会社名	全薬工業株式会社	
要望内容	効能・効果	中枢神経系原発リンパ腫	
	用法・用量	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 ² 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。	
「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>中枢神経系原発リンパ腫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"/>ウ</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、中枢神経系原発リンパ腫（以下、「PCNSL」）に対する大量メトトレキサート、高用量シタラビン、リツキシマブ（遺伝子組換え）及びチオテパの併用投与（以下、「MATRix レジメン」）は、欧米等において標準的治療の一つ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>		
備考	<p>本要望内容は、PCNSLに対するメトトレキサート、シタラビン、リツキシマブ（遺伝子組換え）及びチオテパの併用投与であることから、要望番号IV-160及びIV-161について、併せて検討を行った。なお、チオテパについては、要望番号IV-39に関する検討が行われ、2021年7月12日に開催された第45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ている。</p>		

要望番号	IV-99	要望者名	日本血液学会
要望された医薬品	一般名	Enasidenib	
	会社名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	
要望内容	効能・効果	再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病	
	用法・用量	通常1日1回・100 mg 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	
「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 type="checkbox"/> ア</p> <p>〔特記事項〕 再発又は難治性の IDH2 変異陽性の急性骨髄性白血病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 type="checkbox"/> エ</p> <p>〔特記事項〕 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、再発又は難治性の急性骨髄性白血病（以下、「AML」）に対しては、IDH2 遺伝子変異の有無にかかわらず、アザシチジン（以下、「AZA」）、高用量又は中用量のシタラビン（以下、「Ara-C」）、MEC（ミトキサントロン、エトポシド及び Ara-C の併用投与）、FLAG-IDA（フルダラビンリン酸エステル、イダルビシン塩酸塩、Ara-C 及び G-CSF 製剤の併用投与）等の薬物療法が承認されていること。</p> <p>② 再発又は難治性の IDH2 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（IDHENTIFY 試験）において、主要評価項目とされた全生存期間について、対照（AZA、Ara-C 等の investigator's choice）群に対する Enasidenib 群の優越性が検証されなかったこと等を考慮すると、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 欧米等の承認状況及び欧米等の診療ガイドラインの記載について、いずれの診療ガイドラインにおいても Enasidenib は再発又</p>		

	<p>は難治性の <i>IDH2</i> 遺伝子変異陽性の AML に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるとの記載に留まっていること等を踏まえると、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。なお、海外の承認状況について、米国及び加国では、海外第 I / II 相試験 (AG221-C-001 試験) 成績に基づき承認されている一方で、欧州では、AG221-C-001 試験成績に基づき承認申請されたものの、全体的なベネフィット・リスク評価に基づき 2019 年に承認申請は取り下げられている。また、豪州では、2020 年 1 月に AG221-C-001 試験成績に基づき条件付き承認されたものの、上記の海外第 III 相試験 (IDHENTIFY 試験) 成績において全生存期間の延長が検証されなかったことから、同年 12 月に承認が取り消されている。</p>
備 考	