

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	Roche (中外製薬) Ranbaxy / Mylan Pharmaceuticals / Teva Pharmaceuticals / Douglas Pharmaceuticals / Dr. Reddy's Laboratories	
要望された医薬品	要望番号	
	成分名 (一般名)	イソトレチノイン (isotretinoin, 13-cis-retinoic acid)
	販売名	Accutane (米) (Roaccutane (欧州)) / Absorica (米)・Sotret (米) / Amnesteem (米) / Claravis (米) / Myorisan (米) / Zenatane (米)
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	高リスク神経芽腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	160mg/m <sup>2</sup> /day 分2 経口投与 14日間投与、14日間休薬の28日を1サイクルとして繰り返す。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法 についても記載する。)</p>	<p>約 <b>50-60 人 (毎年) 人</b>          &lt;推定方法&gt;          神経芽腫は我が国では白血病、脳腫瘍に次ぐ 3 番目に多い小児悪性腫瘍疾患であり、日本小児血液がん学会雑誌 (2013 ; P471 表 4-1 ~4-3) による 2009 年~2011 年 3 年間に登録された各疾患の 1 年あたり登録数は年間約 130-150 例の発症と推定される。更に、イソトレチノイン治療の対象となる高リスク (進行) 神経芽腫は約 40% であるため、年間約 50-60 例の発症と推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中   <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない   <input type="checkbox"/> 開発状況不明          (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性  <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)  <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない          (上記に分類した根拠)          高リスク神経芽腫は化学療法、放射線療法、手術療法、造血幹細胞移植などの既存の治療手段を用いても長期生存は40%に達しない予後不良の疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性  <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない  <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている  <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、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  <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない          (上記に分類した根拠)          米国において高リスク神経芽腫に対して大量化学療法及び自家造血幹細胞移植後の後療法として、イソトレチノイン投与が生存率向上に寄与することが第Ⅲ相試験により証明されており、標準治療と位置付けられている。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体より提出された要望

書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国   <input type="checkbox"/> 英国   <input type="checkbox"/> 独国   <input type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>高リスク神経芽腫に対し、承認されている国はない。 [欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪州	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪州	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国に</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国   <input checked="" type="checkbox"/> 英国   <input checked="" type="checkbox"/> 独国   <input checked="" type="checkbox"/> 仏国   <input checked="" type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>標準的使用状況については要望書通りにて以下省略。 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名																																																				
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	ガイドライン名																																																									

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		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	
	英国	ガイドライ ン名	
		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	
	独国	ガイドライ ン名	
		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	
	仏国	ガイドライ ン名	
		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	
	加国	ガイドライン名	
		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	
	豪州	ガイドライン名	
		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	

### 3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理

由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 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 (上記 (1) 以外) について

1)

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 進行神経芽腫患者における当該薬の投与の投与なし群に対する 5 年生存率における優越性が米国での第Ⅲ相試験 CCG-3891 (参考文献 3) において検証された。同様にランダム割付された化学療法群、造血細胞移植群におけるサブクラス解析においても当該薬の優越性が証明された。この結果の報告以降、米国および欧州各国において、本薬は高リスク群 (進行・難治) 神経芽腫に対する標準治療として位置付けられており、要望

された効能・効果は妥当である。

<要望用法・用量について>

- 1) 米国での CCG-3891 試験 (文献 1))、160mg/m<sup>2</sup>/day 分 2 2 週間投与し 2 週間休薬を 6 サイクル) ではイソトレチノインが高リスク神経芽腫の生存率向上に寄与したのに対し、1989 年に始まった European NB Study Group (ENSG) の大量化学療法後に寛解を得た進行神経芽腫に対してより低用量でのトレチノイン(0.75mg/kg/day 4 年間又は再発するまで継続)のランダム化比較試験 (文献 3)) を行ったが効果はみられなかった。これらの結果から抗腫瘍薬として用いる場合には十分な血中濃度が必要であることが示され、CCG-3891 の原法が標準的用法・用量として位置付けられる。
- 2) 以上より、要望された用法用量は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 進行神経芽腫に対する本薬の欧米での標準治療としての導入は 1999 年 (文献 3) である。以降、本薬を使用できない日本と標準治療実施の欧米との間で進行神経芽腫に対する治療成績は、5 年生存率に 10%以上の差を生じており、このドラッグラグによる 10%以上の生存率低下状態が 15 年続き、日本では高リスク群神経芽腫患者約 90 人 (高リスク年間発症数 60 人×10%×15 年) がドラッグラグにより死亡していると推計されることは看過できない。
- 2) 難治再発神経芽腫の児をもつ家族は医療者へ欧米標準治療の導入を切望し、日本中で多くの医師が 15 年以上の間、やむなく個人輸入を行い投与している現状がある。これらのうち、症例報告がなされたものは要望書内 (5) の 11 件のみであるが、既に本薬の投与のみでは症例報告を行うような稀な状況ではなくなっている実態があり、個人輸入により本薬投与を受けた患者実数は 100 例以上に上ると推定される。
- 3) 以上より、本薬は必要不可欠な薬剤であり、開発は急務である。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 有効性は十分に検証されており、欧米標準薬となって 15 年が経過している。国内でも 15 年余にわたり、100 例以上に個人輸入にて使用されてきた実績があり、このうち少なくとも 11 例は論文上の報告もある。したがって、有効性については国内でも医学上公知の事実である。

欧米における本薬の適応疾患は難治性の重症ざ瘡のみであり、神経芽腫に対しては適応がないが、保険償還はされており、標準薬として使用されている。海外承認がないことを理由に国内での有効性を示す比較試験を求めることは、

対象症例数の少なさや本薬が造血細胞移植後の維持療法として使用される薬剤であることなどから、実行可能性に乏しく、開発断念につながる可能性が高い。開発が着手されなければ、結果、今後も個人輸入の際限のない継続とならざるを得ず、このような状態を解消することが最優先と考える。また、最近、海外では新たな神経芽腫治療も開発されつつあるが、本薬が併用薬として使用されており、日本への導入がないと、今後の新規治療の導入にも支障を来し、ますます海外とのドラッグラグが進むことが危惧される。

上述のように比較試験の実行可能性は乏しいこと、また、現状を考慮し、これまでの国内の使用例の情報を参考情報とし、極少数（数例）での安全性確認試験のみを実施する。

## 5. 備考

<その他>

- 1) 本薬は下記厚労省 HP に妊娠中の服用における催奇形性について警告されている薬剤であり、開発されないことに起因する、小児進行神経芽腫の救命を目的とした海外標準薬の個人輸入のみに依存した使用実態を解消することが喫緊の課題と考える。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kojinyunyu/050609-1b.html>

## 6. 参考文献一覧

- 1)