

「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）＞	小児分野
【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】	との関係
本邦における適応外薬	
グラニセトロン塩酸塩（要望番号；107）……………	1
シクロホスファミド（要望番号；139）……………	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】	
本邦における適応外薬	
エベロリムス（要望番号；72）……………	9
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル（要望番号；312）……	13

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本放射線腫瘍学会 日本医学放射線学会		107
2)	要望された 医薬品	一 般 名	グラニセトロン塩酸塩
		販 売 名	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用 3mg バッグ
		会 社 名	中外製薬株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）
		用法・用量	経口剤：1日1回2mg（年齢、症状により適宜増減） 注射剤：1日1回40μg/kg（年齢、症状により適宜増減するが、1日2回投与まで） <米国、独国> 経口剤：成人の推奨用量は1日1回2mg <仏国> 注射剤：15歳以上の成人に対し、放射線療法の前に3mgを静注又は持続静脈内投与
		要望の分類 （該当するものにチェックする）	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬（剤形追加も含む） 〔特記事項〕 現在の効能効果は、以下の通りである。 <経口剤> 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐） <注射剤> 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与及び造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射（TBI：Total Body Irradiation）に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）およびイ 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： 悪性腫瘍が放射線治療の対象である。放射線治療時、特に上腹部照射の場合に重篤な悪心・嘔吐を伴い治療遂行が困難になることが	

		ある。適切な放射線治療が続行できずに治療を休止し治療期間が延長した場合や治療を中止した場合は根治性に影響し生存率などの治療成績が低下する。 ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患： 治療遂行が可能であったとしても悪心・嘔吐が数週に亘る治療期間中継続することは患者の QOL が低下する。 2. 医療上の有用性 ア 既存の療法が国内にない： 欧米での第 3 相試験で証明された ondansetron および granisetron よりも有効性が劣っている薬剤を使用せざるを得ない。 イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている： (1) で示したように他の薬剤、placebo を対象とした複数の無作為化比較試験により ondansetron および granisetron の有効性、安全性が証明されている。(evidence level II) ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている： 複数の制吐剤使用ガイドラインにおいて投与を推奨されている薬剤であり標準的療法である。
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	☒ 米国 ☐ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 [特記事項] 要望の効能・効果については、米国及び独国においては経口剤のみ、仏国においては注射剤のみの適応である。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 [特記事項]

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	（１）適応疾病の重篤性については、「ア．生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」および「イ．病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当する。悪性腫瘍が放射線治療の対象である。放射線治療時、特に上腹部照射の場合に重篤な悪心・嘔吐を伴い治療遂行が困難になることがある。適切な放射線治療が続行できずに治療を休止し治療期間が延長した場合や治療を中止した場合は根治性に影響し生存率などの治療成績が低下する。 また、「ウ．その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」にも該当する。治療遂行が可能であったとしても悪心・嘔吐が数週に亘る治療期間中継続することは患者の QOL が低下する。 （２）医療上の有用性については、「ア．既存の療法が国内にない」に該当する。現状では、欧米での第 3 相試験で証明された ondansetron および granisetron よりも有効性が劣っている薬剤を使用せざるを得ない。「イ．欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」にも該当し、他の薬剤、placebo を対象とした複数の無作為化比較試験により ondansetron および granisetron の有効性、安全性が証明されている（evidence level II）。また、「ウ．欧米において標準的療法に位置づけられている」についても、複数の制吐剤使用ガイドラインにおいて投与を推奨されている薬剤であり標準的療法である。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	☐ 治験開始前 ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 ☐ 承認済み ☒ 国内開発なし ☐ 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	☒ あり ☐ なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☒ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし (2) 医療上の有用性についての該当性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☒ イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ☐ ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている ☐ エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名			要望番号
	小児腎臓病学会			139
2)	要望された 医薬品	一 般 名	シクロホスファミド	
		販 売 名	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	
		会 社 名	塩野義製薬株式会社	
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	腎生検で診断された小児微小変化型ネフローゼ症候群のうち、適切な副腎皮質ステロイド治療にて十分な治療効果の得られない、または副腎皮質ステロイドの副作用が認容できない症例において、その寛解導入に有用である可能性がある。 （注：米国薬局方の記載であり、要望の適応に関しては米国において未承認である。） <独国> 全身性脈管炎（ネフローゼ症候群を伴う症例を含む）、既存の型の糸球体腎炎（ネフローゼ症候群を伴うものなど）	
		用 法 ・ 用 量	2～3 mg/kg 標準体重/日、8～12 週間投与 なお、累積投与量は 200～300mg/kg 体重以内にとどめる。 （注：小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版の記載）	
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬（剤形追加も含む） 〔特記事項〕 散剤及び顆粒剤等の剤形追加についても要望されているが、海外においても該当する剤形は存在しない。	

4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 小児微小変化型ネフローゼ症候群の多く（35～40%）は頻回に再発するため、再発時の基本的治療薬であるステロイドの長期大量投与による副作用が重大な問題となっている。 2. 医療上の有用性 小児微小変化型ネフローゼ症候群患者の再発を減らしてステロイドの重篤な副作用を未然に回避し、そして患者の QOL を高めるために、シクロホスファミドは実地臨床上必要不可欠な治療薬である。
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

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

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	1. 適応疾病の重篤性 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 ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている 小児ネフローゼ症候群にはステロイドが有効だが、再発しやすく、ステロイド投与による副作用が問題となっている。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	☐ 治験開始前 ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 ☐ 承認済み ☒ 国内開発なし ☐ 国内開発中止 [特記事項]

		なし
10)	企業の開発 の意思 (該当するも のにチェック する)	☒ あり ☐ なし (開発が困難とする場合は、その理由) 本剤については完成製剤を輸入しており、輸入元でも低用量製剤 はないため対応は困難である。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する WG の評価 (該当するも のにチェック する)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☐ ア 生命に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 ☐ エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし (2) 医療上の有用性についての該当性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて 明らかに優れている ☒ ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている ☐ エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本移植者協議会		72
2)	要望された医薬品	一般名	エベロリムス
		販売名	サーティカン錠
		会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	心臓以外の臓器移植に対する効能追加
		用法・用量	初期推奨用量は1回 0.75mg、1日2回
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	記載なし。	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	☒ 米国 ☐ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 [特記事項] 心臓以外の臓器移植に関しては、いずれの国においても腎移植に対する適応のみが承認されている (米国における腎移植の適応は 2010 年 4 月に承認)。
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェック)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 [特記事項]

	する)	
--	-----	--

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	記載なし。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	☐ 治験開始前 ☒ 治験実施中 ☐ 承認審査中 ☐ 承認済み ☐ 国内開発なし ☐ 国内開発中止 [特記事項] 腎移植に対する適応について、臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施中である。
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	☒ あり ☐ なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☐ ア 生命に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 ☐ エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし (2) 医療上の有用性についての該当性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
-----	---	--

		☐ ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている ☒ エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 海外において承認されている腎移植に対する適応について、欧米において有効性・安全性が既存の療法と比べて明らかに優れていることを示す試験成績はないこと、欧米における標準的療法とは判断できないこと、及び、国内に既存の治療薬が存在することから、医療上の必要性が高いとまではいえないと考えられる。
13)	備 考	

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会 日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー		312
2)	要望された 医薬品	一 般 名	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
		販 売 名	ヒスロン錠（協和発酵キリン株式会社） ヒスロン H 錠（ファイザー株式会社）
		会 社 名	協和発酵キリン株式会社 ファイザー株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	<日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会> 食欲不振 <日本臨床腫瘍学会> <卵巣がん体験者の会スマイリー> 悪性腫瘍に伴う食思不振及び悪液質 <仏国> 他の治療法のない進行性腫瘍性疾患を有する患者 における体重減少及び食欲不振の遅延又は軽減の ための3ヶ月以内の治療
		用 法 ・ 用 量	<日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会> 1日 400～1200mg <日本臨床腫瘍学会> <卵巣がん体験者の会スマイリー> 1日 160～800mg <仏国>推奨量は1日 500～1000mg
		要望の分類 (該当するも のにチェッ クする)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬（剤形追加も含む） [特記事項] なし

4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会> 1. 適応疾病の重篤性 がん患者においては、特に進行がんおよび末期癌において食欲不振は患者のクオリティ・オブ・ライフを顕著に低下させる重大な症状であり、引いては治療の効果や実行の可能性に影響する重篤性を有する。 食欲不振が重篤化することにより(点滴などによる栄養補給がない場合)、不安や抑うつなどの精神状態への影響を与え、生きる希望を失う。 2. 医療上の有用性 コルチコステロイドが食欲増進作用としては有用であるが、生命予後が比較的保たれている場合には、長期投与では感染症が大きな問題となる。しかし、メドロキシプロゲステロンは免疫抑制作用がないため、感染症があっても安全に投与できる。 死因の3分の1を占めるがんにおいて、高頻度に認められる食欲不振の症状を緩和することは、極めて多くの患者のクオリティ・オブ・ライフを改善する有用かつ意義のある治療となる。 <日本臨床腫瘍学会><卵巣がん体験者の会スマイリー> 1. 適応疾病の重篤性 現在、本邦の死亡原因の第1位は悪性腫瘍である。その多くは原病の増悪により食欲の低下を来し、悪液質に至る。癌性悪液質は患者のQOLを著しく低下させる。 2. 医療上の有用性 MPAの使用は、海外では悪性腫瘍患者の体重減少および食欲不振に対して、デキサメタゾンとともに第一選択薬の一つとして使用される。デキサメタゾンの長期投与による有害事象は悪性腫瘍患者の抗がん治療および緩和ケア期への使用を妨げることから、長期間生存が見込め、また、長期間の使用が必要な患者に対するMPAの使用は医療上有用である。
5)	備 考	要望書に記載のあったプロペラ錠（ファイザー株式会社）については、要望の効能・効果における海外承認及び保険適応はない。

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☒ 仏国 [特記事項] 仏国の効能・効果は以下の通りである。 他の治療法のない進行性腫瘍性疾患を有する患者における体重減少及び食欲不振の遅延又は軽減のための3ヶ月以内の治療
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 [特記事項]

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<協和発酵キリン株式会社> 以下の理由により、医療上の必要性に係る基準には該当しないと考えます。 判断基準 (2) ア項；既存の療法としては食欲不振の原因除去（治療に伴う場合は治療の中止、環境の場合は環境の改善など）、食事の工夫、高カロリー輸液の投与などが挙げられる。 イ項；合成プロゲステロン製剤は、体重増加や食欲不振の改善を認めるものの、それら効果と QOL（活力等）との相関に関する報告はなく、また化学療法への反応性低下や予後への悪影響も否定できない。有効性を支持する報告もある一方で安全性に懸念がある報告もあり評価は定まっていないと考えられる。 ウ項；NCCN ガイドラインにおいても消化管機能改善薬であるメトクロプラミドによる治療や、うつ、嘔気・嘔吐などの要因改善が推奨され、合成プロゲステロン剤である酢酸メゲステロールが一例として食欲刺激を考慮しても良いとされているのみでメドロキシプロゲステロン酢酸エステルが標準療法に位置づけられているとは考えられない。 判断基準 (1) についても、悪性腫瘍に伴う食思不振及び悪液質は生命に重大な影響がある疾患ではないこと、食欲不振は可逆的であることなど該当しない部分もあると考えている。また、食欲不振及び悪液質が悪性腫瘍に伴う他の症状に比べて日常生活に著しい影響
----	-------------------------------	--

		を及ぼす疾患であるかについては判断の分かれるところであると考ええる。 <ファイザー株式会社> 原疾患（基礎疾患）自体は致死性であるものの、それに伴う食欲不振の進行は可逆的であり、致死性ではないと考えられる。医療上の必要性の判断基準（1）へは該当しないと考ええる。 また、点滴などによる栄養補給による療法があり、欧米の臨床試験において、体重増加及び食欲改善効果は認められているものの、QOLの改善には至っていない。したがって、MPAのこれらの効果が臨床的に意味のあるものか不明であり、既存の療法と比べて優れているとはいえないと考える。これらのことから、医療上の必要性の判断基準（2）へは該当しないと考える。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<協和発酵キリン株式会社> ☐ 治験開始前 ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 ☐ 承認済み ☒ 国内開発なし ☐ 国内開発中止 〔特記事項〕 なし <ファイザー株式会社> ☐ 治験開始前 ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 ☐ 承認済み ☒ 国内開発なし ☐ 国内開発中止 〔特記事項〕 なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<協和発酵キリン株式会社> ☐ あり ☒ なし (開発が困難とする場合は、その理由) 海外で検証された本剤の有効性（体重増加、食欲不振改善）は、本来の指標（QOL、筋重量、除脂肪体重等）との相関が認められておらず、血栓症や浮腫等の副作用も認められている。また別の試験では、特に抗がん剤治療を施行中の患者において治療の反応性低下及び生命予後への悪影響も報告されている。以上のことから、有効性が疑問視されることと、患者さんの生命へ影響を与えるリスクが考えられるため、開発は困難と考える。

		<ファイザー株式会社> ☐ あり ☒ なし (開発が困難とする場合は、その理由) 日本人における高用量の有効性、安全性について検討が必要であると考えられるが、プラセボを対照とした二重盲検法での検証試験の実施は倫理的に実施不可能と考えられる。また、適切な評価方法、疾患の定義が不明であり、安全性・有効性の評価を行うため進行癌あるいは末期の癌患者を対象とし、少数例での臨床試験を実施した場合においても評価が困難と考えられるため。また、副作用として血栓症や副腎障害が認められるため、リスクベネフィットのバランスを考えると、進行癌あるいは末期の癌患者に対しては点滴などによる栄養補給の方が好ましいとも考えられるため。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☒ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし (2) 医療上の有用性についての該当性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ☐ ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている ☒ エ 上記の基準に該当しない [特記事項] 悪性腫瘍に伴う食欲不振に対し、本剤を用いた療法が国内で考えられる他の対処法と比べて臨床的に有用であるとは判断できない
-----	---	--

		こと、欧米において臨床試験で有効性及び安全性が示された標準的療法とは判断できないことから、医療上の必要性が高いとまではいえないと考えられる。
13)	備 考	