

「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 との関係
【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		
オランザピン（要望番号；83）	1	
ミコフェノール酸 モフェチル（要望番号；294）	5	○

注）「小児分野との関係」列の「○」について

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

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

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会 日本疼痛学会 日本ペインクリニック学会 厚生労働省科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業） 癌性疼痛患者の QOL 向上のための橋渡し研究連携拠点の構築 （H21-3 次がん-一般-011）研究班		83
2)	要望された 医薬品	一 般 名	オランザピン
		販 売 名	ジプレキサ錠、ジプレキサザイデイス錠、ジプレキサ細粒
		会 社 名	日本イーライリリー株式会社
3)	要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	がんによる嘔気、がんの治療に伴う嘔気 < National Comprehensive Cancer Network Drugs and Biologics Compendium (NCCN) > NCCN Recommended Use: If not previously given, add to previous agents as breakthrough treatment for chemotherapy-induced nausea/vomiting. < DRUGDEX > Adult antiemetic dosage for breakthrough treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting, according to NCCN guidelines （注：上記の標題の表中に本剤名及び用法・用量が記載されている。）
		用 法 ・ 用 量	成人にはオランザピンとして 5-10mg を 1 日 1 回経口投与により開始。維持量として 1 日 1 回 10mg 経口投与する。1 日量は 20mg を超えないこと。適宜増減する。 < DRUGDEX > 2.5 to 5 mg orally twice daily

		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	1. 適応疾病の重篤性 がんによる嘔気、がんの治療に伴う嘔気、が対象である。 2. 医療上の有用性 がん治療およびがん性疼痛の治療には、化学療法や麻薬性鎮痛薬が必須である。特に ADL の維持のためには麻薬性鎮痛薬による薬物療法は必須であるが、多くの患者が副作用である嘔気・嘔吐に苦しんでいる。嘔気・嘔吐は摂食障害を来し栄養状態の急激な悪化、点滴加療の必要性から退院の支障となるなど患者の ADL/QOL を大きく損なう。言い換えれば、嘔気・嘔吐のコントロールがつけば麻薬性鎮痛薬を十分に使用し ADL が保たれ豊かな QOL を達成できるがん患者は極めて多い。したがって、オランザピンはがん緩和ケアの推進に必要不可欠な薬剤であると考えられる。 (全要望者で同一の記載)
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] 要望内容について、CMS における記載は確認されなかった。調査された米国コンペンディア (American Hospital Formulary Service Drug Information、Clinical Pharmacology、DRUGDEX、NCCN) のうち、NCCN (NCCN Category 2B*) 及び DRUGDEX において、がん化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する本剤の使用について記載されている。

		* The recommendation is based on lower level evidence and there is nonuniform NCCN consensus (but no major disagreement).
--	--	---

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 がんによる嘔気、がんの治療に伴う嘔気は、患者の日常生活に著しい影響があり、ウに該当すると考える。 2. 医療上の有用性 がん化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する治療法として、本邦ではデキサメタゾン、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬などの治療薬がある。また、オランザピンが既存の他の治療薬と比べて優れていることを示す国内外の臨床試験のエビデンスはない。さらに、米国 NCCN のガイドラインには、オランザピンが本適応のために使用される薬剤の一つに挙げられているが、薬事上の承認のある他剤との位置付けを勘案すると、NCCN の記載をもってオランザピンが欧米の標準的療法に位置付けられているとは結論出来ない。したがって、ア～ウのいずれにも該当しない。 これらのことから、本邦において医療上の必要性が必ずしも高いとは言えないと考える。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	☐ 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)	要望内容のうち、海外保険適応が確認されたがん化学療法に伴う悪心、嘔吐の効能・効果について評価した。 (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〕 NCCN のガイドラインにおいて、がん化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する本剤の使用について記載されているものの、根拠となるエビデンスが十分に示されているとは言い難く、欧米において標準的療法に位置づけられているとも判断できない。本邦においても、既存の治療薬（5-HT₃ 受容体拮抗薬等）と比べ、本剤の医療上の必要性は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
	日本造血細胞移植学会			294
2)	要望された 医薬品	一 般 名	ミコフェノール酸モフェチル	
		販 売 名	セルセプトカプセル 250	
		会 社 名	中外製薬株式会社	
3)	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 < Clinical Pharmacology > For the prophylaxis or treatment of acute graft-versus-host disease (GVHD) < DRUGDEX > Graft versus host disease	
		用 法 ・ 用 量	1 日 2～3g (8 カプセル～12 カプセル) を 1 日 2 回 または 3 回に分けて経口投与 < Clinical Pharmacology > Oral dosage (mycophenolate mofetil) : Adults: In a preliminary study, 17 patients with acute GVHD after BMT and PBSCT were treated with mycophenolate 2 g/day PO in combination with cyclosporine and prednisolone. . . . Receipt of cyclosporine, methotrexate, and mycophenolate mofetil 1 g IV ever 12 hours starting on day 10 after allogeneic transplantation resulted in 19 of 30 patients developing acute GvHD of grade 2 (n=14) or higher, and 9 and 2 developing limited or extensive chronic GvHD, respectively. . . . < DRUGDEX > Adult: 1) In a pilot study of 13 patients (age 18 to 57 years)	

			undergoing human leukocyte antigen (HLA)-mismatched bone marrow transplantation (BMT), the combination of mycophenolate mofetil, cyclosporine, methotrexate, and prednisolone as prophylaxis for graft-versus-host-disease (GVHD) was safe and demonstrated a low rate of acute GVHD. . . . Patients received oral mycophenolate mofetil 1 gram daily from day 10 to 100. . . . 2) In a retrospective analysis, salvage therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil produced a 46% objective response; however, long-term survival data were NOT presented. Patients (n=26) with GVHD resistant to numerous regimens were treated with mycophenolate mofetil 1 gram (15 milligrams/kilogram for pediatric patients) twice daily and oral tacrolimus 1 mg twice daily. . . .
		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	1. 適応疾病の重篤性 同種造血細胞移植の対象となる適応疾病は、通常の化学療法では治癒が期待できない白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や、再生不良性貧血などの骨髄不全を来す致死的な疾患である。 同種造血細胞移植では、治療関連死亡率が2～3割と高い点が最大の問題点であり、その中でも移植片対宿主病 (GVHD) のコントロールは極めて重要である。GVHD は治療関連死亡の主要な原因であると同時に、肺、皮膚、口腔、眼などの重症慢性 GVHD は不可逆的に進行する場合があり、日常生活に著しい影響を及ぼす。 2. 医療上の有用性 ミコフェノール酸モフェチル (MMF) はメトトレキサートと比較して同等の GVHD 抑制効果を持ち、口内炎や造血抑制などの有害事象が少ないというエビデンスが蓄積されている。特に生着不全のリスクが高いミニ移植や臍帯血移植では MMF の有用性が高く、これらの移植法においては必須の薬剤として適応外使用が増加してきている。また国内でも臓器移植領域で平成11年以降、年間1000例以上の使用経験があり、日本人における安全性についても確認されている。	

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] 要望内容について、CMS における記載は確認されず、調査された米国コンペンディア (American Hospital Formulary Service Drug Information、Clinical Pharmacology、DRUGDEX、NCCN) のうち、Clinical Pharmacology 及び DRUGDEX に記載が確認された。

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：ア（生命に重大な影響がある疾患） 造血幹細胞移植が必要とされる造血器腫瘍等は全て致死的な疾患であり、移植後の移植片対宿主病（GVHD）を制御できない場合、致命的となる。 2. 医療上の有用性 欧米では、造血幹細胞移植後の GVHD の管理に標準療法に次ぐ位置づけで使用されている。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	☐ 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] 現在実施中の以下の試験データ及び現在計画中的の調査結果が今後得られる予定である。 ① 厚生労働科学研究費補助金による臨床試験（治療関連合併症を減

		少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究) ② 臍帯血移植を対象とした臨床試験(非血縁臍帯血移植におけるミコフェノール酸モフェチルによる GVHD 予防法の安全性と有効性の検討) ③ 造血細胞移植学会による本剤の使用実態調査
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) 現在計画中の厚生労働科学研究の結果等を総合的に判断して、可能な場合には将来的に公知申請を考慮したい。
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] 国内外において、カルシニューリン阻害剤 (シクロスポリン及びタクロリムス水和物) が骨髄移植における移植片対宿主病の抑制の適応を取得しているが、そのみでは十分な抑制効果が得られないと考えられる場合にメトトレキサート又は本剤が併用されると考え
-----	---	---

		られる。しかしながら、本要望内容に関する記載が確認された米国コンペンディアにおいて、本剤の有効性に関し、現時点におけるエビデンスは高いとは言えず、コンセンサスも得られていないことが示唆されており、現時点において欧米において本剤が標準的療法に位置づけられているとまでは言えないと考えられる。したがって、現時点において、医療上の有用性の基準に該当すると判断することは困難である。本剤の医療上の有用性については、本邦で現在進められている厚生労働科学研究費補助金による臨床試験等の結果が得られた段階で、改めて国内外の情報を整理し、本邦における使用実態等も考慮したうえで判断することが適切と考える。
13)	備 考	