

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-29
	成分名 (一般名)	イソトレチノイン (13-cis retinoic acid)
	販売名	Accutane
	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"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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 ² /day 分2 経口投与 14日間投与し14日間休薬 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)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 当社は本剤を導入しておらず、海外においても神経芽腫の効能で承認は取得されていない。さらに Roche は北米における販売をすでに中止しており、今後全世界の販売も中止していく方針であるため、新たに国内に導入し、国内のみで当該効能について開発することは非常に困難である。 また、本剤の神経芽腫に対するエビデンスが確立しているとは言い	

	<p>難しく、医療上の有用性の基準のア、イ、ウのいずれにも該当しないため、現時点で開発することは困難である。</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</p> <ul style="list-style-type: none"> <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) <p>高リスク神経芽腫に対しては化学療法、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</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 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 <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) <p>米国ガイドライン (National Cancer Institute (NCI): Neuroblastoma Treatment (PDQ®)) では、高リスク神経芽腫の標準的な治療選択肢として、まず高用量の多剤併用化学療法 (シクロホスファミド、イホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、エトポシド、トポテカン等) による寛解導入療法を実施し、化学療法による腫瘍縮小後に、通常原発巣の切除を試み、その後、大量化学療法と自家造血幹細胞移植を行うとされている。また、原発巣に関しては全摘出の可否に関わらず、放射線照射を行うべきであり、最後に、<u>イソトレチノイン (13-cRA) の内服治療を行うとされている。</u></p> <p>イソトレチノインに関する本ガイドラインの記載は、CCG-3891 試験 (要望書文献 3), 4) の結果に基づいており、当該試験は18歳以下の進行神経芽腫患者を対象として行われ、化学療法または自家骨髄移植終了後に、病変の進行がない患者を対象に13-cRA投与群と非投与群との無作為化比較試験が行われた。その結果、13-cRA投与群 (130例) で非投与群 (128例) に比べ3年EFS (Event Free Survival) が良好であった (46±6% vs 29±5%, P=0.027)。</p> <p>一方で、European NB Study Group (ENSG) の大量化学療法後に寛</p>

	<p>解を得た進行神経芽腫に対する 13-cRA の効果を検討した無作為化比較試験（要望書文献 5）においては、13-cRA とプラセボの間に有効性の差は見られなかった。</p> <p>有効性を示した無作為化比較試験が現在のところ1つしか報告されておらず、用量が低かったため効果が見られなかったと考察されているものの、有効性が見られなかった臨床試験の報告もあることから、エビデンスレベルは決して高いとは言えない。さらに、海外主要 6 カ国においても神経芽腫の効能で承認は取得されていないため、医療上の有用性はア、イ、ウのいずれにも該当せず、エの「上記の基準に該当しない」に当たると判断した。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等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>	<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>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 1128 507 1167"></th> <th colspan="2" data-bbox="507 1128 1377 1167">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1167 507 1357" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1167 762 1216">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1167 1377 1216">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1216 762 1265">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1216 1377 1265"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1265 762 1314">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1265 1377 1314"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1314 762 1357">備考</td> <td data-bbox="762 1314 1377 1357"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1357 507 1547" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1357 762 1406">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1357 1377 1406">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1406 762 1456">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1406 1377 1456"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1456 762 1505">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1456 1377 1505"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1505 762 1547">備考</td> <td data-bbox="762 1505 1377 1547"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1547 507 1738" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="507 1547 762 1597">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1547 1377 1597">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1597 762 1646">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1597 1377 1646"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1646 762 1695">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1646 1377 1695"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1695 762 1738">備考</td> <td data-bbox="762 1695 1377 1738"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1738 507 1928" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="507 1738 762 1787">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1738 1377 1787">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1787 762 1836">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1787 1377 1836"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1836 762 1886">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1836 1377 1886"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1886 762 1928">備考</td> <td data-bbox="762 1886 1377 1928"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1928 507 2022" rowspan="2">加国</td> <td data-bbox="507 1928 762 1977">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1928 1377 1977">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1977 762 2022">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1977 1377 2022"></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に下線）		米国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）																																											
米国	販売名（企業名）	承認なし																																										
	効能・効果																																											
	用法・用量																																											
	備考																																											
英国	販売名（企業名）	承認なし																																										
	効能・効果																																											
	用法・用量																																											
	備考																																											
独国	販売名（企業名）	承認なし																																										
	効能・効果																																											
	用法・用量																																											
	備考																																											
仏国	販売名（企業名）	承認なし																																										
	効能・効果																																											
	用法・用量																																											
	備考																																											
加国	販売名（企業名）	承認なし																																										
	効能・効果																																											

		用法・用量	
		備考	保険償還される。
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		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 <u>（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</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input checked="" 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		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		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	
		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	成人神経芽腫は、compendiaのひとつである DRUGDEX に掲載されており、公的保険で償還 される可能性がある。
	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>

MEDLINE (PubMed) にて以下のキーワード検索を実施した。

キーワード：

#1: crinical trial, 13-cis-retinoic acid, neuroblastoma

#2: crinical trial, isotretinoin, neuroblastoma

<検索実施日> 2011/12/16

<検索 Database> PubMed

<検索結果> #1=24 件, #2=14 件

下記の除外基準と上記の結果からは、要望書で示された参考文献に加えるものは無かった。

<除外基準>

- ・ 要望書で引用された文献
- ・ 予備試験 (Pilot study)
- ・ 言語が英語でないもの
- ・ 対象薬がイソトレチノインではないもの
- ・ 総説 (レビュー) であるもの

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

1) 追加すべきものはなし。

(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) 追加すべきものはなし。

<日本における教科書等>

1) 追加すべきものはなし。

(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) 追加すべきものはなし。

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(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) 追加すべきものはなし。

(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>

有効性を示した無作為化比較試験が現在のところ米国 CCG-3891 試験しか報告されておらず、有効性が見られなかった臨床試験の報告もあり、さらに、海外主要 6 カ国において神経芽腫の効能で承認は取得されていないものの、教科書・ガイドライン等に記載されていることやカナダで保険償還されていることを考慮すると、寛解導入化学療法・自家造血幹細胞移植・放射線治療等の集学的治療終了後の維持療法におけるイソトレチノイン投与が高リスク神経芽腫の予後を改善する可能性はあると考えられる。

<要望用法・用量について>

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米国 CCG-3891 試験の用法・用量は「1回 80mg/m²を1日2回12間毎に経口投与し、14日間投与し14日間休薬する28日を1サイクルとして繰り返す」であり、これ以外の用法・用量を推奨するエビデンスはない。

<臨床的位置づけについて>

高リスク神経芽腫は化学療法、放射線療法、手術療法、大量化学療法など、多くの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。これらの治療を行いCRとなった患者でも再発がみられることは、微小病変が残存していることを示唆している。イソトレチノインはこれらの微小残存病変の増殖を抑制し、少ない副作用で維持療法における神経芽腫患者の予後を改善する

可能性はあるが、現時点においてエビデンスは十分ではない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

大量化学療法および自家骨髄移植終了後に、病変の進行がない患者を対象に13-cRAの投与群と非投与群との無作為化比較試験を行い、13-cRAの用法用量は要望書と同じ「1回80mg/m²を1日2回12間毎に経口投与し、14日間投与し14日間休薬する28日を1サイクルとして繰り返す」とし、主要評価項目は無再発生存率（EFS）とする方法などが案として考えられる。しかしながら、現時点までに得られている情報を根拠に、国内で独自の開発や試験を行うことは困難である。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

1. Reynolds CP, et al. Differentiating Agents in Pediatric Malignancies: Retinoids in Neuroblastoma. *Curr Oncol Rep* 2:511-8, 2000
2. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition, 編者：Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Saunders, p.2137-2140
3. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition, 編者：Pizzo PA, Poplack DG, Lippincott Williams & Wilkins, p.886-922
4. Neuroblastoma, 編者：NAI-KONG V. CHEUNG, SUSAN L. COHN, Springer, p249-250 Differentiation and Retinoids：13-cis-retinoic acid
5. Evidence-Based Pediatric Oncology second edition, 編者：Pinkerton R, Shankar AG, Matthay K, Blackwell Publishing, p97-98 Neuroblastoma, Minimal residual disease
6. 新臨床腫瘍学, 編者：日本臨床腫瘍学会, 南江堂, p.575-576 神経芽腫
7. Wager LM, et al. New Therapeutic Targets for the Treatment of High-Risk Neuroblastoma. *J. Cell. Biochem.* 107: 46-57, 2009
8. Maris JM, et al. Neuroblastoma. *Lancet* 369 : 2106-20, 2007

9. National Cancer Institute (NCI): Neuroblastoma Treatment (PDQ®);
Treatment of High-Risk Neuroblastoma