資料 4－5

「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＞　小児分野との関係

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における未承認薬

アザシチジン（要望番号；15）…… 1

アナグレリド（要望番号；26）…… 9

カルムスチン（要望番号；104）…… 15

ストレプトゾシン（要望番号；157）…… 21

タルク（要望番号；171）…… 27

デニロイキン ディフティトックス（要望番号；182）…… 33

フルベストラント（要望番号；266）…… 37

ボリノスタット（要望番号；291）…… 41

レナリドミド（要望番号；350）…… 45

アルデスロイキン（要望番号；359.3）…… 49

目　次（つづき）

＜抗がん剤分野＞　小児分野との関係

【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

インターフェロン　アルファ−2b（要望番号；53）…… 53
エルロチニブ（要望番号；76）…… 57
カペシタビン（要望番号；95）…… 61
ゲムシタビン（要望番号；122）…… 67
セツキシマブ（要望番号；159）…… 71
ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤（要望番号；189）…… 77
ドセタキセル（要望番号；190）…… 81
ノギテカン（要望番号；212）…… 87
ベバシズマブ（要望番号；278）…… 93
ボルテゾミブ（要望番号；292）…… 99

【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

イキサベピロン（要望番号；44）…… 103

本邦における適応外薬

ダルベポエチン　アルファ（要望番号；74.2）…… 107
テモゾロミド（要望番号；185）…… 113　○
レノグラスチム（要望番号；351.1）…… 117
フィルグラスチム（要望番号；351.2）…… 121

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
	日本臨床腫瘍学会 特定非営利活動法人血液情報広場・つばさ 個人		15
2)	要望された医薬品	一　般　名	アザシチジン
		販　売　名	ビダーザ
		会　社　名	日本新薬株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	＜米国＞ 1.1 骨髄異形成症候群（MDS） VIDAZA は、骨髄異形成症候群における以下の FAB 分類患者の治療を目的とする。: 不応性貧血（RA）、鉄芽球性不応性貧血（RARS）（好中球減少症又は血小板減少症を伴う場合、又は輸血を必要とする場合）、芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）、移行期の芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB-T）、慢性骨髄単球性白血病（CMML） ＜欧州＞ 4.1 適応症 Vidaza は、造血幹細胞移植の適応とならない成人患者での下記疾患の治療を適応とする。 ・国際予後スコアリングシステム（IPSS）で Intermediate-2 リスクおよび高リスクと判定される骨髄異形成症候群（MDS） ・骨髄芽球比率が 10～29%で骨髄増殖性疾患を伴わない慢性骨髄単球性白血病（CMML） ・骨髄芽球比率が 20～30%で多系統の異形成を伴う WHO 分類による急性骨髄性白血病（AML）
		用法・用量	＜米国＞ 2.1 初回投与サイクル 初回投与サイクルの推奨開始用量は、ベースラインの血液学的検査値にかかわらず、皮下投与（SC）、静脈内投与（IV）ともに 75mg/m^2 を 1 日 1 回 7 日間である。投与前には悪心及び嘔吐に対する薬剤の

			前投与を行うこと。 2.2 その後の投与サイクル 4 週間毎に投与サイクルを繰り返す。2 サイクル投与後に有益な効果が認められず、悪心及び嘔吐以外の毒性が発現しなかった場合、投与量を 100mg/m^2 に増量してよい。最低 4 から 6 サイクルの投与が推奨されるが、完全又は部分寛解を得るにはさらなる投与サイクルが必要なことがある。患者に利益が持続している限り投与を継続してよい。 患者の血液学的効果及び腎毒性をモニターすべきであり、投与の延期及び減量が必要になることがある。 ＜欧州＞ 4.2 用量・用法 Vidaza 治療は、化学療法剤の使用に熟達した医師の監督下で開始し、モニタリングすること。悪心および嘔吐の予防として制吐薬の前投薬を行うべきである。 <u>用量</u> 治療の 1 コース目は、治療開始時の血液学的検査値にかかわらず、すべての患者で 1 回単位体表面積当たり 75 mg/m^2 の用量で 7 日間連日皮下注射を行い、その後 21 日間休薬するというスケジュールが推奨される（1 コース 28 日）。 治療は 6 コース以上行うことが推奨される。有益性がある限り、疾患増悪が認められるまで治療を継続するべきである。 血液学的効果、血液毒性および腎毒性のモニタリングを行うべきである。場合により次コース延期あるいは用量減量が必要となる。
		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」への該当性ついての要望者の意見	＜日本臨床腫瘍学会＞ １．適応疾病の重篤性 ［該当する基準］ 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 ［根拠］ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ・MDS 患者の特徴的な症状は血球減少であり、血球減少の進行により、骨髄不全死（感染症、出血）に至る。 ・MDS 高リスク患者の生存期間の中央値は 1 年未満～約 2 年である（IPSS 分類による予後（生存期間の中央値）は、HIGH：1 年未満、Int-2・60 歳以上：1 年程度、Int-2・60 歳以下：約 2 年）。 【参考文献】 Greenberg P, et al. : International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 89: 2079-2088, 1997. 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 ・血球減少による貧血症状や出血症状を伴い、貧血が増悪すると、心肥大、浮腫、肺水腫、意識レベル低下等の重篤な症状が発現する。 ・好中球の機能異常により易感染状態となる。 ・骨髄及び末梢血に幼若細胞（芽球）が増え、高率に白血病化する（MDS 患者の約 30%が急性骨髄性白血病に移行する）。 ２．医療上の有用性 ［該当する基準］ 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 ［根拠］ ア 既存の療法が国内にない ・日本の診療ガイドライン【文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価(4)③】において、国内の MDS 患者に対する治療指針が示されているが、有効で標準的な治療法がないのが現状である。 ・MDS に対する唯一の根治療法は、造血幹細胞移植（HSCT）であるが、施行の年齢上限が 55 歳であり、患者の多くはその上限を超えている（発症年齢の中央値：65 歳）。 ・低リスク患者では、輸血や造血因子（EPO）等の支持療法が中心になるが、頻回の輸血は鉄過剰症による臓器障害等の問題があ

		る。EPO（保険適応外）により輸血回数の減少効果は示されているものの、頻回の皮下注射による患者への負担も高い。 ・AML に対する化学療法（保険適応外）も応用されるが、化学療法のみでは生存期間延長は得られていない。 ・免疫抑制療法や分化誘導療法が低リスク患者に有効性を示すという報告もあるが、いずれの薬剤も保険適応外である。 【参考文献】 押味和夫, 岡本真一郎, 加藤 淳, 別所 正美. EBM 血液疾患の治療〈2008‐2009〉: 中外医学社; 2007. p.39-57, 99-103. 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 ・MDS 患者（高リスク）に対する生存期間延長を検証した薬剤は本剤のみである【文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価(1)①】。 ・本剤は長期投与時の安全性が確保できる点で、他の治療法より優れていると考える【文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価(1)①】。 ＜特定非営利活動法人血液情報広場・つばさ＞ １．適応疾病の重篤性 MDS は、原因不明の血球減少と前白血病状態を呈する症候群の総称と言われています。高齢者に多い疾患で、貧血症状、易感染性、出血傾向で慢性に経過しますが、造血不全による合併症（感染症、出血）又は急性骨髄性白血病（AML）移行により死亡する、予後不良かつ難治性の血液疾患で本邦では難病（特定疾患）に指定されています。 MDS の患者数及び死亡者数は増加傾向にあり、患者数は平成 17 年で 9,000 人、死亡者数は平成 18 年で 2,475 人（男性：1,487 人、女性：988 人）と聞いております。 MDS は多様な病態の集合体で不均一な症候群であるため、その治療は多岐にわたり、全身状態や各々の病態に対して有効と思われる治療法をそれぞれ検討している状況です。比較的症状の軽い患者には輸血（赤血球、血小板の成分輸血）や支持療法（抗生物質、G-CSF 投与）による治療を行うことで、ある程度の生存が可能です。しかし、AML に近い重症患者の予後は悪く、AML と同様な抗がん剤（多剤併用化学療法、低用量分化誘導療法）による治療が必要ですが、生存期間の延長にはつながっていません。それ以外の治療としては、免疫抑制療法、ビタミン療法等がありますが、いずれも効果は限定的であり、標準的な治療法はありません。唯一治癒が期待でき

		るのは骨髄移植ですが、MDS 患者の多くは高齢であり、副作用の強い骨髄移植が可能な患者は限られているのが現状です。また、国内では MDS の保険適応を有する抗がん剤はシタラビンオクホスファートのみですが、有効性に関するエビデンスがないため、ほとんど使用されていません。 したがって、更なる治療選択肢として新規治療薬の開発を切望しています。 ２．医療上の有用性 アザシチジンは 1970 年代から種々の血液腫瘍や固形癌に対して研究開発されてきた抗がん剤であり、これまでに臨床試験及び米国国立がん研究所により未承認薬として数千例の患者に使用されてきた経緯があります。近年、アザシチジンの新たな薬理作用（DNA の脱メチル化作用）が報告され、MDS 患者に対する臨床試験が行われた結果、その有効性が明らかになりました。 すなわち、米国、欧州、オーストラリアの MDS 患者 358 人を対象に多施設国際的無作為化フェーズ III 臨床試験が実施されました。Vidaza（アザシチジン）投与群（179 人）は、1 日当たり 75mg/m^2 の Vidaza を連続して 7 日間、28 日おきに投与されました。CCR 群は支持療法のみの群（105 人）と低用量のシタラビンを投与する群（49 人）、標準的な化学療法を行う群（25 人）に分けられました。その結果、フォローアップ期間中央値 21.1 カ月で、Vidaza 投与群の全生存期間は 24.4 カ月で、CCR 群の 15 カ月に比べて統計学的に有意に延長することができました。また、2 年時点での全生存率は CCR 群が 26％だったのに対して、Vidaza 群は 51％でした。この結果より、従来型の医療レジメン（CCR）投与群に比べて Vidaza 投与群の方が全生存期間を延長できることが示されました。 この臨床試験結果を中心に欧米では認可を得、また、米国の MDS 治療ガイドライン（NCCN）にも記載されました。つまり、欧米では軽症から重症までのすべての MDS 患者の治療に必要不可欠な薬剤と位置付けられています。 近年、国内でもアザシチジンの個人輸入に関する相談件数が増加傾向にあり、実際に個人輸入による治療が少なくとも 5 件実施されたという情報も得られており、今後益々増加することが予想されます。 アザシチジンが欧米で広く使用されている現状、また本邦において未だ有効な治療法のない現状を考えると、MDS 治療の選択肢としてのアザシチジンの有用性は高く、早期に使用可能となることが望

		まれます。 ＜個人＞ １．適応疾病の重篤性 MDS は現在日本では骨髄移植しか完治させる治療法がありません。しかしながら発症は高齢者に多く骨髄移植は体力的に無理な場合が多く、無治療、または輸血などの対症療法で経過観察していきますが、染色体異常が多い場合など急に悪化し余命半年～1 年などと診断されてしまう場合もあります。 最終的には、白血化に進む場合も多く、また骨髄不全、感染症などを併発し命を落とす重篤な病であります。 ２．医療上の有用性 海外ではアザシチジンなどの MDS 治療薬の効能で、明らかな QOL の向上、白血化への進行が遅くなったり、生存期間の延長が認められています。 MDS の治療薬が一つもないので、本当に患者は困っております。 どうか、MDS の治療薬として、早期承認をしていただきたくお願い懇願いたします。
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〕 ＜欧州＞　高リスクに限定
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〕 なし

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	関連学会より寄せられた要望書の内容通りであり、「医療上その必要性が高い」薬剤であると考える。なお、アザシチジンは平成 20 年 11 月 17 日に希少疾病用医薬品に指定されている。
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〕 平成 21 年 12 月 9 日付承認申請
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〕 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

<table>
<tr><td rowspan="2">1)</td><td colspan="3">要望者名</td><td>要望番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">個人
慢性骨髄増殖性疾患患者・家族会</td><td>26</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2)</td><td rowspan="3">要望された医薬品</td><td>一　般　名</td><td colspan="2">アナグレリド</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td colspan="2">Xaglid（欧州）、Agrylin（米国）</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td colspan="2">シャイアー　ファーマシューティカルズ　アイルランド　リミテッド</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3)</td><td rowspan="3">要 望 内 容</td><td>効能・効果</td><td colspan="2">本態性血小板血症（ET）の治療</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">1mg/日で開始し、増量は 1 週ごとに 0.5mg/日ずつ、最大 2.5mg/日まで
日本での第 I/II 相治験（キリン-現協和醗酵キリン）0.5mg/日で開始、増量は 2 週ごと 0.5mg/日ずつ、最大 4mg/日</td></tr>
<tr><td>要望の分類
（該当するものにチェックする）</td><td colspan="2">☑ 未承認薬　☐ 適応外薬（剤形追加も含む）
〔特記事項〕
なし</td></tr>
<tr><td>4)</td><td>「医療上の必要性に係る基準」への該当性ついての要望者の意見</td><td colspan="3">＜個人＞
１．適応疾病の重篤性
(1)イ
ET は他の骨髄増殖性新生物と比較し、長期生存が望める疾患であるが、血小板数増加による血栓症・出血のコントロールが重要である。このため、血小板数をコントロールするための治療である血小板減少療法として第 1 選択として HU が用いられるが、この薬剤が使用できない場合には、現状では唯一の保険適応である MCNU であるが、効果および副作用などからあまり使用されていない。このため他の治療薬が必要であるが、ガイドラインやエビデンスから考えてもアナグレリドが良いと考えられる。

２．医療上の有用性
(2)ア
HU が第 1 選択薬と考えられるが、若年者では長期投与による発がん性の問題から使用しにくいのが現状である。また、副作用である</td></tr>
</table>

		白血球減少、貧血や、皮膚合併症（脱毛、色素沈着、瘢痕、皮膚潰瘍など）のために使用継続が困難となることがしばしばある。このような場合に変更できる薬として、アナグレリドが有用と考えられる。 ＜慢性骨髄増殖性疾患患者・家族会＞ １．適応疾病の重篤性 本態性血小板血症、真性多血症は、それぞれ血小板数やその他の血球数が著しく増加する疾患である。それにより、血栓症や神経症状等生命に関る重篤な病態に導く可能性が高い疾患である。無症状の患者がいる一方で、約半数の症例では、血栓・出血症状を伴う。 ２．医療上の有用性 治療薬の投与により、血球数を下げることで、これらのリスクを下げることができると一般的に考えられている。また、Anagrelide は世界標準レベルの治療法となっており、長期使用による骨髄線維症、急性白血病への移行のリスクが高まることは無いと考えられており、医療上大変有用であると考えられている。海外では、特に若年層の患者に投与されている。
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〕 なし

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 ア．生命に重大な影響がある 血栓・出血症状は、ET 患者における最も危険なリスクであり、約30%の患者に起こるといわれている(Dame and Sutor 2005[i])。血小板増多は、以下のような生命に重大な影響がある。 ・ 血栓の形成 ・ 血小板の機能低下により凝固過程に欠陥が生じ、その結果、出血を来たす 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 ET による閉塞は、指趾虚血、末梢性壊疽、急性心筋梗塞や閉塞性発作を起こす可能性がある。 ET の症状には以下のようなものがあり、末梢循環、大小血管の血栓や出血に影響を与えるので、日常生活に影響を及ぼす。 ・ 脳血流の減少による、偏頭痛、錯乱状態、一過性脳虚血性発作、眩暈、立ちくらみ ・ 先端紅痛症（手足の痛み）、バッド・キアーリ症候群（肝臓血管の血栓） ・ 振動覚 ウ．その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ・ 白血病への移行 ET は、発作に至るような動脈閉塞あるいは出血などの潜在的に生命に危険な、あるいは致命的な合併症に苦しめられるまで気づかない潜行性の疾患である。この疾患は生涯にわたって患者をどのように管理するかが重要である。自覚症状のない患者の管理は、高コレステロール血症や高血圧のように他の潜行性疾患と共通である。 (2)　医療上の有用性が次のいずれかの場合 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・安全性当が既存の p 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 本剤はウに該当する。本剤は ET 患者の血小板減少を適応として海外で承認された唯一の治療薬であり、欧州では二次選択治療として販売されている。ヒドロキシウレアは EU 諸国の数カ国で適応があるか、日本を含む他の国々では保険償還されている。

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〕 当社と麒麟麦酒株式会社（現、協和発酵キリン株式会社：KHK と略）は、2003 年 12 月本剤の共同開発・販売契約を締結し、日本における開発権をライセンスして以来、成人を対象とした ET の治療薬を目指して開発を進めてきた。日本では第Ⅰ相、第Ⅱ相及びその継続試験が実施された。しかし、2008 年 11 月、KHK から当社に本剤開発の中止の申し入れがあった。製造販売承認に必要な臨床試験計画について、医薬品医療機器総合機構に相談予定である。
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〕 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

<table>
<tr><td rowspan="2">1)</td><td colspan="3">要望者名</td><td>要望番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">日本脳腫瘍学会</td><td>104</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2)</td><td rowspan="3">要望された医薬品</td><td>一　般　名</td><td colspan="2">Carmustine（INN）</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td colspan="2">Gliadel® Wafer（米国）
Gliadel® Implant（欧州）</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td colspan="2">ノーベルファーマ株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3)</td><td rowspan="3">要 望 内 容</td><td>効能・効果</td><td colspan="2">悪性神経膠腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">本剤を悪性神経膠腫（WHO グレードⅢ、Ⅳ）の切除術時の腫瘍切除腔に、最大 8 シート（カルムスチンとして 61.6mg）留置する。
もし腫瘍切除腔の大きさと形状から、本剤 8 シートを留置できない場合には、可能な限り多くの本剤を留置する。</td></tr>
<tr><td>要望の分類
（該当するものにチェックする）</td><td colspan="2">☑ 未承認薬　☐ 適応外薬（剤形追加も含む）
〔特記事項〕
なし</td></tr>
<tr><td>4)</td><td>「医療上の必要性に係る基準」への該当性ついての要望者の意見</td><td colspan="3">１．適応疾病の重篤性
悪性神経膠腫は、脳腫瘍のうち、脳内の神経膠細胞から発生する原発性腫瘍の中で、最も悪性度の高い腫瘍に属する。悪性神経膠腫の代表的症状は、頭痛、吐き気、意識障害などであるが、腫瘍周辺部位に関連する神経機能も障害される。悪性神経膠腫は、脳内・脊髄内に拡がって浸潤するため治療が困難であり、5 年生存率は 25%以下と極めて予後が悪い。

２．医療上の有用性
悪性神経膠腫は、組織浸潤性が高いことから手術による腫瘍部位の完全切除は困難であり、腫瘍切除後の併用療法として放射線療法及び化学療法が適用されている。しかし、術後の患者の衰弱等により、これらの術後併用療法は開始できるまでに通常 2～4 週間を要することが多く、その間に切除しきれなかった残存腫瘍細胞は増殖し続</td></tr>
</table>

		ける。また、放射線療法及び化学療法は、標的とする腫瘍部位以外の組織にも影響を及ぼすために使用に制限があり、満足な治療成績は得られていない。本剤は、脳腫瘍の標準的な化学療法剤として世界的に認知されているカルムスチンの局所徐放剤である。本剤を腫瘍切除後の残存腫瘍近辺に留置することにより、化学療法剤の全身投与で認められる骨髄抑制や肺毒性などの重篤な副作用を回避して、術直後から高濃度のカルムスチンを直接脳腫瘍細胞に一定期間にわたり効率よく曝露させることができ、残存腫瘍の縮小もしくは増殖抑制効果を発揮することが期待できる。また、本邦において、残存腫瘍に直接作用し効果を示す薬剤はなく、新たな悪性神経膠腫の治療薬及び本剤の必要性は高い。 本剤は、海外の治療ガイドラインにおいて標準的な治療薬として推奨され、既に、欧米など 18 ヵ国以上で、2 万例以上の患者に使用されている。本剤の国内の早期承認について、脳腫瘍ネットワーク（患者団体）より、厚生労働大臣宛に要望書が提出されている。また、平成 21 年 6 月 5 日には、希少疾病用医薬品として指定されている（指定番号（21 薬）第 225 号）。 以上のことから、本剤は、医療上の有用性が高く、早期にわが国の医療現場に提供されるべきである。
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〕 なし

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	当該要望書に記載の下記見解について異論はなく、重篤性は「ア」、有用性は「ア」と判断する。 [日本脳腫瘍学会要望書より] １．適応疾病の重篤性 悪性神経膠腫は、脳腫瘍のうち、脳内の神経膠細胞から発生する原発性腫瘍の中で、最も悪性度の高い腫瘍に属する。悪性神経膠腫の代表的症状は、頭痛、吐き気、意識障害などであるが、腫瘍周辺部位に関連する神経機能も障害される。悪性神経膠腫は、脳内・脊髄内に拡がって浸潤するため治療が困難であり、5 年生存率は 25%以下と極めて予後が悪い。 ２．医療上の有用性 悪性神経膠腫は、組織浸潤性が高いことから手術による腫瘍部位の完全切除は困難であり、腫瘍切除後の併用療法として放射線療法及び化学療法が適用されている。しかし、術後の患者の衰弱等により、これらの術後併用療法は開始できるまでに通常 2～4 週間を要することが多く、その間に切除しきれなかった残存腫瘍細胞は増殖し続ける。また、放射線療法及び化学療法は、標的とする腫瘍部位以外の組織にも影響を及ぼすために使用に制限があり、満足な治療成績は得られていない。本剤は、脳腫瘍の標準的な化学療法剤として世界的に認知されているカルムスチンの局所徐放剤である。本剤を腫瘍切除後の残存腫瘍近辺に留置することにより、化学療法剤の全身投与で認められる骨髄抑制や肺毒性などの重篤な副作用を回避して、術直後から高濃度のカルムスチンを直接脳腫瘍細胞に一定期間にわたり効率よく曝露させることができ、残存腫瘍の縮小もしくは増殖抑制効果を発揮することが期待できる。また、本邦において、残存腫瘍に直接作用し効果を示す薬剤はなく、新たな悪性神経膠腫の治療薬及び本剤の必要性は高い。 本剤は、海外の治療ガイドラインにおいて標準的な治療薬として推奨され、既に、欧米など 18 ヵ国以上で、2 万例以上の患者に使用されている。本剤の国内の早期承認について、脳腫瘍ネットワーク（患者団体）より、厚生労働大臣宛に要望書が提出されている。また、平成 21 年 6 月 5 日には、希少疾病用医薬品として指定されている（指

		定番号（21 薬）第 225 号)。 以上のことから、本剤は、医療上の有用性が高く、早期にわが国の医療現場に提供されるべきである。
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〕 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験実施中（平成 21 年 5 月～）
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〕 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
	個人			157
2)	要望された医薬品	一　般　名	Streptozocin（INN）	
		販　売　名	Zanosar	
		会　社　名	ノーベルファーマ株式会社	
3)	要 望 内 容	効能・効果	転移を有する悪性内分泌腫瘍・神経内分泌腫瘍・カルチノイド腫瘍	
		用法・用量	＜米国＞ ZANOSAR sterile powder should be administered intravenously by rapid injection or short/prolonged infusion. It is not active orally. Although it has been administered intraarterially, this is not recommended pending further evaluation of the possibility that adverse renal effects may be evoked more rapidly by this route of administration. Two different dosage schedules have been employed successfully with ZANOSAR. **Daily schedule**: The recommended dose for daily intravenous administration is 500 mg/m^2 of body surface area for five consecutive days every six weeks until maximum benefit or until treatment-limiting toxicity is observed. Dose escalation on this schedule is not recommended. **Weekly schedule**: The recommended initial dose for weekly intravenous administration is 1000 mg/m^2 of body surface area at weekly intervals for the first two courses (weeks). In subsequent courses, drug doses may be escalated in patients who have not achieved a therapeutic response and who have not experienced significant toxicity with the previous course of treatment. However, A SINGLE DOSE OF 1500 mg/m^2 BODY SURFACE AREA SHOULD NOT BE	

			EXCEEDED as a greater dose may cause azotemia. When administered on this schedule, the median time to onset of response is about 17 days and the median time to maximum response is about 35 days. The median total dose to onset of response is about 2000 mg/m^2 body surface area and the median total dose to maximum response is about 4000 mg/m^2 body surface area. The ideal duration of maintenance therapy with ZANOSAR has not yet been clearly established for enter of the above schedules. ＜仏国＞ 投与方法は 15 分かけての静脈内投与であり、経口的には用いない。 毎日投与する場合：推奨用量は、500mg/m^2（体表面積）で、6 週間毎に 5 日間の連続投与を行う。最大効果または毒性が表れるまで投与する。この投与法では、投与量の漸増は推奨しない。 週 1 回投与する場合：1000mg/m^2 を 2 回（2 週）静脈内投与し、効果が十分に見られず、毒性を示さない場合は、増量する。しかし高窒素血症を発現する可能性があるので、1 回の投与量は 1500mg/m^2 を超えてはならない。この投与法では約 17 日目に効果が見られ、約 35 日目に最大効果が見られる。反応が見られるまでの投与量の中央値は 2000mg/m^2、最大反応が見られるまでの投与量の中央値は 4000mg/m^2 であった。推奨維持量については、まだ確立していない。
		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」への該当性ついての要望者の意見	1．適応疾病の重篤性 ＊転移を有する悪性膵内分泌腫瘍や神経内分泌腫瘍では確実に進行性であり致死的である．（Sweden の Kjell Oberg によると膵内分泌腫瘍の発現率は人口 10 万あたり 1.0 人程度とされている.）	

		２．医療上の有用性 ＊STZ を中心とした多剤併用化学療法は､転移を有する悪性膵内分泌腫瘍に確実に有効であり、生存期間の延長を期待できる.現在わが国では承認されてないため､学内の倫理委員会及び厚生労働省の許可を得て輸入を余儀なくされている.値段も高価で患者負担が大きい（5g で 36 万円：09 年春の時点）.
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〕 なし

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	当該要望書に記載の見解に加えて、以下のように考える。また、重篤性は「ア」、有用性は「ウ」と判断する。 １．適応疾病の重篤性 膵島細胞癌はホルモン分泌能のある機能性腫瘍とホルモン分泌能を持たない非機能性腫瘍に分類される。組織学的に良悪性の診断は困難であり浸潤・転移を来たしてはじめて悪性と診断される。機能性腫瘍の場合には産生ホルモンによって多彩な臨床症状を呈するだけではなく悪性度や多発の頻度も異なる。非機能性腫瘍の場合にはホルモン上昇による症状を呈さないため、腫瘍が増大してから診断される場合が多く、発見時にすでにリンパ節転移や肝転移を来たしている例が多い。 ２．医療上の有用性 膵島細胞癌において、膵原発巣では外科的切除、肝転移巣では肝切

		除が可能であれば部分切除などを施すが、切除不能の場合には、全身化学療法が適応となる。欧米ではさまざまな化学療法剤の併用や新規分子標的治療薬が試みられているが、日本では未承認薬が多く欧米の経験（併用療法）をそのまま応用することが困難な状況である。転移性で切除不能な膵島細胞癌の第一選択薬である STZ＋DOX の併用療法も STZ が入手できる場合に限って実施可能であり、有効性が確認されていない薬剤が投与されるか、無治療で経過を見られているのが現状である。STZ は膵島細胞癌の治療には不可欠であり、今後 Key Drug として併用療法の開発が行われていく可能性が高い。したがって、STZ が日本で承認され保険診療で標準治療が行われることによる医療上の有用性は極めて高い。 [医師個人からの要望書より] １．適応疾病の重篤性 ＊転移を有する悪性膵内分泌腫瘍や神経内分泌腫瘍では確実に進行性であり致死的である。　（Sweden の Kjell Oberg によると膵内分泌腫瘍の発現率は人口 10 万あたり 1.0 人程度とされている。） ２．医療上の有用性 ＊STZ を中心とした多剤併用化学療法は、転移を有する悪性膵内分泌腫瘍に確実に有効であり、生存期間の延長を期待できる。現在わが国では承認されてないため、学内の倫理委員会及び厚生労働省の許可を得て輸入を余儀なくされている。値段も高価で患者負担が大きい（5g で 36 万円：09 年春の時点）。
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	第 5 回未承認薬使用問題検討会議検討品目である。 未承認薬開発支援事業対象品目である（対象疾病：膵島細胞癌）。

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
	日本呼吸器内視鏡学会 社団法人日本呼吸器学会 日本臨床腫瘍学会		171
2)	要望された医薬品	一　般　名	タルク
		販　売　名	STERITALC
		会　社　名	ノーベルファーマ株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	悪性胸水の再貯留抑制
		用法・用量	滅菌調整タルク 4g を生理食塩液 50mL に懸濁させた懸濁液をシリンジに採り，薬液注入用チューブから胸膜腔内に緩徐に注入する。その後，懸濁液を胸膜腔内に十分に行きわたらせるために，生理食塩液 50mL を同様に追加注入し，ドレナージチューブをクランプする。
		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」への該当性ついての要望者の意見	＜日本呼吸器内視鏡学会＞ １．適応疾病の重篤性 胸水は胸膜で産生と再吸収が行われ、1 日に 5,000～10,000mL が循環し、胸腔内貯留水は通常 5～20mL 程度とされる。胸水の循環に関与する因子としてリンパ管ドレナージ、毛細管の透過性、静水圧、浸透圧、胸腔内圧があげられる。 胸水貯留は、悪性腫瘍でしばしば認められ、悪性腫瘍での胸水貯留機序は、腫瘍に続発した炎症による毛細管の透過性の亢進や、胸膜、縦隔のリンパ管腫瘍細胞塞栓によるドレナージ不良が考えられる。悪性胸水の原因疾患として肺癌（約 40%）、乳癌（約 25%）、リンパ腫、卵巣癌が挙げられる。悪性胸水は、近年アスベスト関連で問題視されている悪性胸膜中皮腫における重要な合併症でもある。肺癌に伴う悪性胸水例は、ⅢB 期の進行例で、多くは癌としての終末期にあり余命は、数ヶ月程度で短い。レトロスペクティブな検討で、肺癌胸水例の予後は、ⅢB 期集団の中でも、むしろⅣ期に近く、す		

		でに転移により全身化した状態にあると考えられる。悪性胸水が増加すると、胸痛、胸部圧迫感、呼吸困難や心タンポナーデによる循環不全等の重篤な症状をきたし、このような症状は、精神的苦痛、体力の消耗等を伴い、日常生活を大きく悪化させる。 胸膜を癒着することで直接的な生命予後の改善は困難ではあるものの、悪性胸水の貯留を防止し、上述の重篤な症状を抑制し、患者の QOL 維持・改善を図ることは緩和医療として非常に価値が高いと考えられる。 以上により適応疾患の重篤性としては特に「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」に適合する。 ２．医療上の有用性 上記のように欧米においてタルクによる胸膜癒着は悪性胸水に対する標準的は治療とされ、約 90%と非常に高い有効性が報告されている。また有害事象も他の癒着剤と同程度である。 本邦では、OK-432（販売名「ピシバニール」：有効率 69%～88%）が承認されて頻用されているが、わが国以外ではほとんど使用されていない。ピシバニールによる悪性胸水治療は、有効率は良好であるが、発熱や胸膜刺激痛が強く、かなりの苦痛を伴う。また、ピシバニールの有効成分は、溶連菌の乾燥菌体であり、添加されているペニシリンによるアナフィラキシーのリスクもある。 本邦では、医師個人輸入による粒子の大きさを調整した滅菌タルク製剤（STERITALC®）を用いての20例の使用経験において、高い癒着効果（4週以内胸水再穿刺：0/19例）が得られ、安全性に関しては、ARDS（急性呼吸窮迫症候群）の発症が1例に認められたものの、投与時の胸膜刺激痛がほとんど無く、発熱の頻度・程度も軽微であったと報告されている（文献31）。 以上により医療上の有用性としては、「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」及び「欧米において標準的療法に位置づけられている」が適合する。 ＜社団法人日本呼吸器学会、日本臨床腫瘍学会＞ １．適応疾病の重篤性 悪性胸水患者は，進行期の状態であり，予後は極めて不良である。緩和治療が主体となる場合が多く，呼吸困難という症状の改善が，患者の生活の質にとって最も大切な治療となる。悪性胸水は，胸水の穿刺・排液だけでは，約 1 か月後には，元の貯留状態になる事が多いことが知られており，従来から薬物による癒着が試みられている。

		すなわち，悪性胸水の原因疾患として肺がん(約 40%)，乳がん(約 25%)，リンパ腫，卵巣がんなどが挙げられ，多くはがんとしての終末期にあり余命は短い。悪性胸水は悪性腫瘍の合併症であるため，本来，悪性胸水の治療に先立ち全身化学療法などによる抗悪性腫瘍治療を考慮すべきである。しかし，化学療法などに耐性になった場合，生活の質の向上の観点から悪性胸水を除去する緩和治療が必要である。悪性胸水が増加すると，胸痛，胸部圧迫感，呼吸困難や心タンポナーデによる循環不全等の重篤な症状をきたすことも多く，このような症状は，精神的苦痛，体力の消耗等を伴い，日常生活の質を大きく悪化させる。さらに体力低下に伴う感染症などの合併症や，貯留した胸水への化学療法剤の蓄積による骨髄抑制などにより，延命治療の選択肢が少なくなり，余命が短くなる可能性がある。胸水貯留は，胸水排液のみでも一時的に緩和されるが，胸水排液のみによる治療の場合，1 ヵ月以内に，患者の 97%に再貯留が認められ，再度の胸水排液が必要となる。このような再排液は入院治療を要し，タンパク質の喪失に伴う栄養状況の悪化，余命の短縮が懸念されるため，通常は排液の後，胸膜癒着術が実施される。 ２．医療上の有用性 Cochran Library などのエビデンスを見ても，世界的な標準療法は，タルクを用いた癒着療法である。しかるに，わが国では，OK-432（ピシバニール）という生物製剤が現在も頻用されており，強い疼痛，必発の発熱など，副作用も強い。また，タルクは，胸膜癒着効果の持続性においてピシバニールに優ることなどから，タルクが日本での承認を得ることができれば，副作用の少ない，世界標準の治療法を導入することができる。本邦の医療現場に本剤を導入することで，従来よりも悪性胸水の制御が向上し，進行がん患者の苦痛を軽減できることが期待され，また，本邦の標準治療が転換することが予想されることから，本剤の悪性胸水治療における医療上の有用性は高い。 なお，滅菌調整タルク（STERITALC®）の本邦医療現場への導入は必須であり，2007 年 1 月 22 日開催の第 11 回未承認薬使用問題検討会議では「滅菌調整タルクについて，国内での治験が早期に開始されるべき」と結論づけられており，前述のとおり，医師主導治験が実施されている。
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〕 欧州では、医療機器として承認されている。
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〕 なし

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	当該要望書に記載の下記見解について異論はなく、重篤性は「ウ」、有用性は「ウ」と判断する。 ［日本呼吸器学会要望書より］ １．適応疾病の重篤性 悪性胸水患者は，進行期の状態であり，予後は極めて不良である。緩和治療が主体となる場合が多く，呼吸困難という症状の改善が，患者の生活の質にとって最も大切な治療となる。悪性胸水は，胸水の穿刺・排液だけでは，約 1 か月後には，元の貯留状態になる事が多いことが知られており，従来から薬物による癒着が試みられている。 すなわち，悪性胸水の原因疾患として肺がん(約 40%)，乳がん(約 25%)，リンパ腫，卵巣がんなどが挙げられ，多くはがんとしての終末期にあり余命は短い。悪性胸水は悪性腫瘍の合併症であるため，本来，悪性胸水の治療に先立ち全身化学療法などによる抗悪性腫瘍治療を考慮すべきである。しかし，化学療法などに耐性になった場合，生活の質の向上の観点から悪性胸水を除去する緩和治療が必要である。悪性胸水が増加すると，胸痛，胸部圧迫感，呼吸困難や心タンポナーデによる循環不全等の重篤な症状をきたすことも多く，このような症状は，精神的苦痛，体力の消耗等を伴い，日常生活の質を大きく悪化させる。さらに体力低下に伴う感染症などの合併症や, 貯留した胸水への化学療法剤の蓄積による骨髄抑制などにより，延命治療の選択肢が少なくなり，余命が短くなる可能性がある。胸水貯留は，胸水排液のみでも一時的に緩和されるが，胸水排液のみによる治療の場合，1 ヵ月以内に，患者の 97%に再貯留が認められ，再度の胸水排液が必要となる。このような再排液は入院治療を要し，タンパク質の喪失に伴う栄養状況の悪化，余命の短縮が懸念される

		ため，通常は排液の後，胸膜癒着術が実施される。 ２．医療上の有用性 Cochran Library などのエビデンスを見ても，世界的な標準療法は，タルクを用いた癒着療法である。しかるに，わが国では，OK-432（ピシバニール）という生物製剤が現在も頻用されており，強い疼痛，必発の発熱など，副作用も強い。また，タルクは，胸膜癒着効果の持続性においてピシバニールに優ることなどから，タルクが日本での承認を得ることができれば，副作用の少ない，世界標準の治療法を導入することができる。本邦の医療現場に本剤を導入することで，従来よりも悪性胸水の制御が向上し，進行がん患者の苦痛を軽減できることが期待され，また，本邦の標準治療が転換することが予想されることから，本剤の悪性胸水治療における医療上の有用性は高い。
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〕 国内第Ⅱ相試験（医師主導治験）実施中（平成 21 年 6 月 8 日～平成 22 年 9 月 30 日予定）
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	第 11 回未承認薬使用問題検討会議検討品目である。 未承認薬開発支援事業対象品目である。

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

<table>
<tr><td rowspan="2">1)</td><td colspan="3">要望者名</td><td>要望番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">個人</td><td>182</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2)</td><td rowspan="3">要望された医薬品</td><td>一　般　名</td><td colspan="2">Denileukin diftitox</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td colspan="2">ONTAK（米国）</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td colspan="2">エーザイ株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3)</td><td rowspan="3">要 望 内 容</td><td>効能・効果</td><td colspan="2">悪性細胞がインターロイキン 2（IL-2）受容体の構成要素 CD25 を発現している（CD25+）、持続性もしくは再発性の皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）の治療</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">・ 本剤の点滴静注前に抗ヒスタミン剤とアセトアミノフェンを投与する。
・ 1 サイクル 21 日間において、連続 5 日間、9 μg/kg/day あるいは 18 μg/kg/day を 30 分～60 分かけて点滴静注し、8 サイクル繰り返す。</td></tr>
<tr><td>要望の分類（該当するものにチェックする）</td><td colspan="2">☑ 未承認薬　☐ 適応外薬（剤形追加も含む）
〔特記事項〕
なし</td></tr>
<tr><td>4)</td><td>「医療上の必要性に係る基準」への該当性ついての要望者の意見</td><td colspan="3">１．適応疾病の重篤性
予後解析のデータによれば、5 年生存率は、病期ＩＡで 96-100%、ＩＢで 73-86%、ⅡＡで 49-73%、ⅡＢで 40-65%、Ⅲで 40-57%、ⅣＡで 15-40%、ⅣＢで 0-15%とされる（Br J Dermatol 2003; 149, 1095-1107）。Ⅱ期（扁平浸潤期）、Ⅲ期（腫瘤期）、Ⅳ（内臓浸潤期）では生存率が大きく低下し、Ⅰ期（紅斑期）を除けば重篤性は高い。したがって、CTCL の重篤性は、判断基準の「ア　生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当する。

２．医療上の有用性
国内での CTCL ガイドラインによる治療は、表のとおりである。</td></tr>
</table>

		紅斑期		扁平浸潤期		腫瘍期	内臓浸潤期	
		ⅠA	ⅠB	ⅡA	ⅡB	Ⅲ	ⅣA	ⅣB
ステロイド外用		◎	◎	◎	○	○	○	○
PUVA（紫外線）		◎	◎	◎	○	○		
IFN-γ* 近く使用不可に			◎	◎	◎	◎	○	○
欧米のみ	INF-α		◎	◎	◎	◎	○	○
	レチノイド		◎	◎	◎	◎		
	BCNU		◎	◎	◎	◎		
	分子標的薬		◎	◎	◎	◎		

◎：第一選択、　○：患者によって選択可能、*：オーガンマ

欧米のみで使用される薬剤は、国内で CTCL の適応を承認されていない。インターフェロンγのうち、CTCL の適応を有するのは大塚製薬のオーガンマ 100®（「菌状息肉症（内臓浸潤期を除く）」の適応）のみで、塩野義製薬のイムノマックス-γ は適応を持たない。さらに、オーガンマ 100®は一年間の経過措置期間のあと平成 22 年 4 月 1 日に薬価から削除される見込みであり、ⅡB、Ⅲの病期に第一選択（表中の陰影部）として使用できる薬剤が事実上なくなることが推測される。Denileukin diftitox （分子標的薬）が日本で承認されれば、近く使用できなくなる IFN-γ（オーガンマ®）の代替として、Ⅱ期（扁平浸潤期）、Ⅲ期（腫瘤期）の患者の福音になることは間違いない。
したがって、本剤の医療上の有用性は、判断基準の「ウ　欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

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〕 なし

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** 予後解析のデータによれば，5 年生存率は，病期ＩＡで 96-100%，ＩＢで 73-86%，ⅡＡで 49-73%，ⅡＢで 40-65％，Ⅲで 40-57%，ⅣＡで 15-40%，ⅣＢで 0-15%とされる。Ⅱ期（扁平浸潤期），Ⅲ期（腫瘤期），Ⅳ（内臓浸潤期）では生存率が大きく低下し，Ⅰ期（紅斑期）を除けば重篤性は高い。したがって，CTCL の重篤性は，判断基準の「ア　生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当する。 **２．医療上の有用性：ウ** 8)，9)に記載したとおり，本剤は NCCN のガイドラインにおいて推奨する治療法として位置づけられている。したがって，本剤の医療上の有用性は，判断基準の「ウ　欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。
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〕 国内開発検討中（株式会社 TSD Japan と日本におけるライセンス・共同開発契約を平成 21 年 10 月 26 日に締結）
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	本薬は CTCL に対し有用性の高い薬剤であると弊社は認識しており，日本で開発に着手する意向である。 しかしながら，米国での本薬の承認にあたっては，FDA より原薬の純度を向上させることを承認条件とされている。CMC 部門では純度向上を目指した検討を行い，原薬の改善研究は目処がついてきたことから，純度が向上された原薬への切替え（Partial change Application）のための非臨床試験・臨床試験計画を FDA と協議中であり，まずは非臨床試験を追加し，その成績をもとに再度 FDA と追加臨床試験の内容を検討する予定である。場合によっては，米国の承認用法・用量が変更になる可能性もある。 日本の開発においては，本疾患が希少疾病であることに鑑み，臨床データパッケージの主要部分を海外データで構成することを検討しており，また，開発当初から純度の改善された製剤を用いて臨床試験を行なう予定である。従って，FDA と合意された試験計画／結果によっては，現行の米国の承認用量に対し調整を行った上で日本に

		おける臨床試験開始を検討する必要性が生じるため，1 年以内に着手することができない可能性がある。

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
	個人		266
2)	要望された医薬品	一　般　名	フルベストラント
		販　売　名	フェソロデックス筋注用
		会　社　名	アストラゼネカ株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	閉経後進行・再発乳癌
		用法・用量	＜米国＞ The recommended dose is 250 mg to be administered intramuscularly into the buttock at intervals of one month as either a single 5 mL injection or two concurrent 2.5 mL injections. The injection should be administered slowly. ＜欧州＞ The recommended dose is 250 mg at intervals of 1 month. Faslodex should be administered by slow intramuscular injection into the buttock.
		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〕 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〕 なし

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	ホルモン受容体陽性の閉経後進行・再発乳癌患者における治療の目的は、病勢進行を遅らせること、緩和（QoL の改善）、生存期間の延長である。したがって、内分泌療法によるベネフィットが期待される患者には、副作用が軽度であり QoL が損なわれにくい内分泌療法を順番に使用し、化学療法剤への移行を出来る限り遅らせることが重要である。しかしながら、内分泌療法剤の種類は限られているため、既治療例に対する治療については、「初回治療に用いられなかった薬剤」という消極的な選択をせざるを得ない状況にあり、タモキシフェンやアロマターゼ阻害剤と作用機序が異なり交叉耐性を示さない新規内分泌療法剤の開発は進行・再発乳癌の治療において極めて意義が大きいと考えられる。 フルベストラントは非臨床試験においてエストロゲン受容体（ER）への結合親和性がタモキシフェンよりも高く、アゴニスト活性を持たないことが示されている。さらに、非臨床試験及び臨床試験双方からの知見により、ER のダウンレギュレーションによってエストロゲン拮抗作用を発現すること、及びタモキシフェンやアナストロゾールと交叉耐性を示す可能性が低いことが示唆されている。したがって、フルベストラントは既存の非ステロイド系抗エストロゲン剤とは異なる薬理プロファイルを有する新しいタイプの抗エストロゲン剤として、閉経後進行・再発乳癌に対する内分泌療法において新たな選択肢の 1 つとなると考えられる。 フルベストラントは米国及び欧州連合（EU）を含む世界 70 カ国でホルモン受容体陽性の閉経後進行・再発乳癌の適応ですでに承認されており、欧米の臨床医から実用的なガイドラインとして広く知られている National Comprehensive Cancer Network®（NCCN）ガイドライン（V.1.2009）[i] においても、内分泌療法剤（抗エストロゲン剤及びアロマターゼ阻害剤）の既治療例における進行・再発乳癌の治療

		薬として臨床的位置付けが確立されている。また、国内においても未承認にも関わらず、「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン」2007 年度版[ii]において、「アロマターゼ阻害薬抵抗性の閉経後転移・再発乳癌症例に対する二次ホルモン療法としては、タモキシフェン、作用機序が異なるアロマターゼ阻害薬、fulvestrant（未承認）、のいずれかが推奨される」と記載されており、欧米での現状と同様に、内分泌療法の治療歴のある患者に対する治療薬として臨床的役割が期待されている。 以上のことから、できるだけ早い時期に閉経後進行・再発乳癌の治療の選択肢として本薬を提供することは、非常に意義のあることであると考えている。 [i] The NCCN Clinical Plactice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer (Version 1.2009) © Available at: NCCN.org. Accessed [June 22, 2009]. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. [ii] 日本乳癌学会 (編), 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法, 金原出版, 2007 年版. ISBN 978 4 307 20234 3
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〕 平成 21 年 12 月 18 日付承認申請
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	（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

	の評価 （該当するものにチェックする）	☐ 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

<table>
<tr><td rowspan="2">1)</td><td colspan="3">要望者名</td><td>要望番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">特定非営利活動法人グループ・ネクサス</td><td>291</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2)</td><td rowspan="3">要望された医薬品</td><td>一　般　名</td><td colspan="2">ボリノスタット</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td colspan="2">ゾリンザ（販売予定名）</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td colspan="2">万有製薬株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3)</td><td rowspan="3">要 望 内 容</td><td>効能・効果</td><td colspan="2">Treatment of cutaneous manifestations in patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) who have progressive, persistent or recurrent disease on or following two systemic therapies.</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">400 mg orally once daily with food.
If patient is intolerant to therapy, the dose may be reduced to 300 mg orally once daily with food. If necessary, the dose may be further reduced to 300 mg once daily with food for 5 consecutive days each week.</td></tr>
<tr><td>要望の分類
（該当するものにチェックする）</td><td colspan="2">☑ 未承認薬　☐ 適応外薬（剤形追加も含む）
〔特記事項〕
なし</td></tr>
<tr><td>4)</td><td>「医療上の必要性に係る基準」への該当性ついての要望者の意見</td><td colspan="3">１．適応疾病の重篤性
（１）適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合
ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
⇒CTCL の大半を占める菌状息肉症に対しては、ステロイド外用剤、紫外線照射、放射線治療などが行われ、これらは一時的に奏効するが治癒は困難であるとされ、化学療法の効果も不十分なために、緩慢に経過する時期を経て腫瘤期に至った多くの患者が、臓器浸潤や感染症などのために死亡する難治性疾患である。

２．医療上の有用性
（２）医療上の有用性が次のいずれかの場合
ア 既存の療法が国内にない
⇒厚生労働省第 12 回未承認薬使用問題検討会議におけるワーキンググループの報告にて、「SAHA (vorinostat)は抗悪性腫瘍薬として</td></tr>
</table>

		FDA が承認した初のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(histone deacetylase inhibitor; HDAC inhibitor)である」「全身療法を必要とする腫瘤期 CTCL 患者の多くは増悪を繰り返すために有効な治療を切望しており、本薬剤の医療上の有用性は高いと言える」とされている。
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〕 なし

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） CTCL には菌状息肉症（MF）とセザリー症候群（SS）が含まれる。MF は紅斑期から扁平浸潤期、さらに腫瘍期と進展し、末期にはリンパ節や内臓に浸潤し、致死性となる。また、皮膚のそう痒症が最も多く見られる不快な症状のひとつであり、患者の QOL 低下の一因である。SS は、MF より悪性度が高く、早期からリンパ節や血液に浸潤し、致死性となる。従って、（１）アからウの全てに該当すると考えられる。 （２） CTCL に対しては保険承認されていたオーガンマ®（IFNγ-n1）が 2009 年経過措置品目に移行し、2010 年 4 月には薬価削除予定である。また、第 12 回未承認薬使用問題検討会議でもその有用性が認められたのみならず、日本皮膚悪性腫瘍学会からも要望書が提出されている。PDQ のガイドラインにおいても、有効な治療選択肢として推奨されている。従って、（２）アおよびウに相当すると考えられる。 以上から、（１）および（２）の両方に該当するため、「医療上その必要性が高い」と判断する。

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〕 申請準備中
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	第 12 回未承認薬使用問題検討会議検討品目である。

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
	個人		350
2)	要望された医薬品	一　般　名	レナリドミド
		販　売　名	レブラミドカプセル
		会　社　名	セルジーン株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	5q 欠損染色体異常を伴う低または中等度リスク骨髄異形成症候群
		用法・用量	＜米国＞ The recommended starting dose of REVLIMID® (lenalidomide) is 10 mg daily with water. Patients should not break, chew or open the capsules. Dosing is continued or modified based upon clinical and laboratory findings.
		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」への該当性ついての要望者の意見	１．適応疾病の重篤性 MDS は原因不明の血球減少と前白血病状態を呈する症候群の総称と言われています。高齢者に多い疾患で、貧血症状、易感染性、出血傾向で慢性に経過しますが、造血不全による合併症または急性骨髄性白血病（AML）移行により死亡する、予後不良かつ難治性の血液疾患で本邦では難病（特定疾患）指定されています。 MDS の患者数及び死亡者数は増加傾向にあり、患者数は平成 17 年で約 9,000 人、死亡者数は平成 18 年で 2,475 人（男性 1,487 人、女性 988 人と聞いております。 MDS は多様な病態の集合体で不均一な症候群であるため、その治療法は多岐にわたり、全身状態や各々の病態に対して有効と思われる治療法をそれぞれ検討している状況です。比較的症状の軽い患者には輸血（赤血球・血小板の成分輸血）や支持療法（抗生物質、G-CSF 投与）による治療を行うことで、ある程度の生存が可能です。しかし、AML に近い重症患者の予後は悪く、AML と同様の抗		

		がん剤（多剤併用化学療法、低用量分化誘導療法）による治療が必要ですが、生存期間の延長にはつながっておりません。 それ以外の治療法としては、免疫抑制療法、ビタミン療法などがありますが、いずれも効果は限定的であり、標準的な治療法はありません。唯一治癒が期待できるのは骨髄移植ですが、MDS 患者の多くは高齢者であり、副作用の強い骨髄移植が可能な患者は限られているのが現状です。また、国内では MDS の保健適応を有する抗がん剤はシタラビンオクホスファートのみで有効性に関するエビデンスが無いため、ほとんど使用されていません。 MDS には重篤な貧血があり、この貧血は MDS である限り継続していきます。 ２．医療上の有用性 日本内科学会発表抄録より フェーズⅡ臨床試験は、①5 番染色体長腕欠失を単独または他の細胞遺伝学的異常とともに伴う、②IPSS スコアーで低中間 - 1 リスク、③輸血依存性または症状性貧血を伴う、という①から③までの条件を満たした日本人の MDS 患者を対象に行われた。レナリドミドは 28 日を 1 サイクルとして 1 日目から 21 日目まで 1 日当り 10mg を経口投与する。 中間解析の結果は 11 人の登録患者を対象としたもので、平均年齢は 71.8 歳だった。試験期間の中央値は 51.0 週、脱落患者はなし、用量は 10mg が 3 人、1 段落減量した 5mg が 8 人だった。休薬は 9 人で行われた。 投与の結果、総貧血改善率は 100%だった。輸血依存患者 5 人全例が輸血非依存、ヘモグロビン値が 1g/dl 以上上昇した。輸血非依存患者 6 人全例がヘモグロビン値が 2g/dl 超上昇した。奏効期間中央値は 41.0 週。ヘモグロビン値（ｇ/dl）は、基準値の中央値が 7.0(4.7－9.1)だったのが、最大中央値が 12.7（8.9－15.6）で変化中央値は 6.0（0.9－10.9）だった。染色体分析で陰性化した患者が 3 人、FISH 法で陰性化したのは 2 人だった。 一方、治療薬との関連性が否定できない有害事象は、グレード３の好中球減少症が 27.2%、グレード４の好中球減少症が 63.6%、グレー3 の白血球減少症は 45.4%、グレー４の白血球減少症は 9%、グレード 3 のリンパ球減少症が 27.2%、グレード 4 の血小板減少症が 9%、グレード 3 の高血圧が 9%だった。有害事象は既知かつコントロール可能で、レナリドミドが関連する重篤な有害事象は無かった。
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〕 なし

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〕 平成 21 年 10 月 28 日付承認申請
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	第 8 回未承認薬使用問題検討会議検討品目である。 希少疾病用医薬品に指定済みである。

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	（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〕

	（該当するものにチェックする）	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
	日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 個人		359.3
2)	要望された医薬品	一　般　名	Aldesleukin
		販　売　名	Proleukin（米国）
		会　社　名	国内開発企業なし
3)	要 望 内 容	効能・効果	＜米国＞ (AHFS Drug Information 2009): IL-2 is used as monotherapy for the treatment of metastatic melanoma. The indication for use of IL-2 monotherapy for metastatic melanoma is based on evidence from uncontrolled, phase 2 studies; response rates average 16% for IL-2 as a single agent with a complete response rate of about 6%. 転移性悪性黒色腫（第 IV 期）に対する NCI の Rosenberg らの IL-2 大量静注療法施行 270 例に関する報告（J Clin Oncol 17:2105-16, 1999）によると、生存患者の追跡期間中央値は 7 年を超え、奏効率は 16%(43 人)で、完全奏効が 17 人(6%)にみられた。全体としての生存期間中央値は 12 カ月。奏効期間は全奏効例で 8.9 カ月、部分奏効 26 例で 5.9 ヵ月であった。完全奏効の奏効期間中央値は少なくとも 59 カ月であった。奏効例中の 12 人（うち 2 人は部分奏効症例）は 70 カ月から 150 カ月以上の長期間、再発や進行のない状態が持続した。30 カ月以上奏効が持続した患者ではその後に再発、進行はみられなかった。以上より本治療法の奏効率は高くはないが、一旦完全奏効が得られるとそれが持続し、完治できる可能性がある。 日本：血管肉腫、腎がん、<u>悪性黒色腫（追加希望）</u>
		用法・用量	＜米国＞ 60 万～72 万 IU/kg(15 分間で静注)、8 時間毎、5 日

			間投与（適宜に支持療法を行い、高度の有害反応が生じたら、回復するまで静注の間隔をあける）。以上を 1 サイクルとし、10～14 日休薬後、さらに 1 サイクル実施し、これを 1 コースとする。6～12 週間隔で最大 5 コースまで。
		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」への該当性ついての要望者の意見	１．適応疾病の重篤性 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） 厚生労働省の人口動態統計によると本邦における皮膚がん死亡数は最近 30 年間、右肩上がりで増え続け、年間 1100 人を越えるようになったが、その内のおよそ半数は悪性黒色腫が占める。人口の高齢化、紫外線の影響により今後も悪性黒色腫は増加し続けることが予測されている。 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 米国 FDA の承認を受け標準治療として使われている。一方日本では悪性黒色腫に対する治療薬として承認を受けているものは DTIC と interferon-β のみであることから IL-2 を導入できれば進行期悪性黒色腫患者にとって朗報であり、治療成績向上への貢献が見込まれる。	
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〕 なし

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	
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〕
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	国内開発企業がないため、8）～10）欄については記載なし

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

<table>
<tr><td rowspan="2">1)</td><td colspan="3">要望者名</td><td>要望番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">日本皮膚悪性腫瘍学会
日本臨床腫瘍学会
個人</td><td>53</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2)</td><td rowspan="3">要望された医薬品</td><td>一　般　名</td><td colspan="2">インターフェロン　アルファ-2b</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td colspan="2">イントロン A 注射用</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td colspan="2">シェリング・プラウ株式会社</td></tr>
<tr><td>3)</td><td>要 望 内 容</td><td>効能・効果</td><td colspan="2">＜米国＞
(AHFS Drug Information 2009):
Adjuvant therapy; Interferon alfa-2b is labeled for use as an adjunct to surgery in adults with melanoma who are disease free but at high risk for systemic recurrence. Use of adjuvant therapy with interferon alfa following surgical resection prolongs disease-free but not overall survival in patients at high risk for recurrence of disease, particularly among patients with node-positive melanoma.
Metastatic melanoma; Interferon alfa occasionally is used alone for the treatment of metastatic melanoma in selected patients. Response rates averaging about 16% (with approximately 4% complete responses) have been reported in patients with metastatic melanoma receiving interferon alfa as a single agent administered daily or 3 times per week. Most responses to interferon alfa monotherapy have occurred in patients with subcutaneous and small-volume disease. However, long-term responses have been observed in patients with visceral- and nonvisceral-dominant disease, in previously treated and untreated patients, and in those treated with monotherapy or combination drug therapy. Limited data suggest that intralesional therapy with interferon alfa has clinical activity in patients with melanoma, but efficacy of the drug given by this route has not been compared with that of systemic interferon</td></tr>
</table>

			therapy. 日本：腎癌，慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、悪性黒色腫（追加希望）
		用法・用量	＜米国＞ （AHFS　Drug Information 2009）： Adjuvant therapy consisted of IV interferon alfa-2b 20 million units/m^2 5 days per week for 4 weeks followed by maintenance therapy with 10 million units/m^2 subcutaneously 3 days per week for 48 weeks. Monotherapy with IM interferon alfa dosages ranging from 10-20 million units/m^2 3 times weekly has been used in patients with metastatic melanoma.
		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〕 要望の効能･効果に対する海外承認用法･用量は、静脈内及び皮下投与であるが､国内では筋肉内投与のみが承認されている。
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性ついての要望者の意見	１．適応疾病の重篤性 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） 厚生労働省の人口動態統計によると本邦における皮膚がん死亡数は最近30年間増え続け、年間1100人を越えるようになったが、その内の約半数は悪性黒色腫が占める。人口の高齢化、紫外線の影響により今後も悪性黒色腫は増加し続けると考えられている。 ２．医療上の有用性 ○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付けられている 1）悪性黒色腫の遠隔転移に対する有効な治療法が皆無であるのが現状なため、病期II、IIIのハイリスク悪性黒色腫の術後補助療法の確立が求められている。 2）欧米において、ハイリスク悪性黒色腫に対するIFN・の術後投与は標準的治療として位置付けられている。これに対し日本では IFNα が投与できない状況が続いており DTIC-ACNU-VCR-IFNβ という日本独自の術後補助療法が長い		

		間習慣的に行なわれている。欧米諸国の悪性黒色腫診療ガイドラインと比較して、特にこの部分に欧米との治療法の大きな乖離がみられている。これを是正していく必要がある。 3）日本では悪性黒色腫に対する治療薬として承認を受けているものは DTIC と interferon-β のみであることから interferon-α を導入できれば進行期悪性黒色腫患者にとって朗報であり、治療成績向上への貢献が見込まれる。
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〕 なし

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	国内ではインターフェロン β が皮膚悪性黒色腫の適応を既に取得しており、インターフェロン α（イントロン）での同適応の取得に緊急性を要するとは判断していない。
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	☐ あり　☑ なし （開発が困難とする場合は、その理由） 国内ではインターフェロン β が皮膚悪性黒色腫の適応を既に取得

	する）	しており、インターフェロンα（イントロン）での適応の取得に緊急性を要するとは判断していない。
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〕 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

<table>
<tr><td rowspan="2">1)</td><td colspan="3">要望者名</td><td>要望番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">特定非営利活動法人パンキャンジャパン</td><td>76</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2)</td><td rowspan="3">要望された医薬品</td><td>一　般　名</td><td colspan="2">エルロチニブ</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td colspan="2">タルセバ</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td colspan="2">中外製薬株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3)</td><td rowspan="3">要 望 内 容</td><td>効能・効果</td><td colspan="2">膵臓がん</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">局所進行膵臓がん、または転移性膵臓がんの場合ファーストラインとして、ゲムシタビンとの併用において、エルロチニブ 100mg 日量を経口投与する。</td></tr>
<tr><td>要望の分類（該当するものにチェックする）</td><td colspan="2">☐ 未承認薬　☑ 適応外薬（剤形追加も含む）
〔特記事項〕
なし</td></tr>
<tr><td>4)</td><td>「医療上の必要性に係る基準」への該当性ついての要望者の意見</td><td colspan="3">１．適応疾病の重篤性
全国膵癌登録調査報告によると、非切除膵癌例の 5 年生存率は僅か１％とされている。生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）であり、かつ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であり、重篤性は非常に高いと考えられる。

２．医療上の有用性
海外の臨床試験において有効性が既存の療法と比べて明らかに優れていること、本邦の臨床試験においても再現性が示唆されていること、欧米において標準的療法に位置付けられていること、などより、医療上の有用性は非常に高いと考えられる。</td></tr>
<tr><td>5)</td><td>備　　考</td><td colspan="3"></td></tr>
</table>

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〕 なし

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）膵癌の重篤性はアからイの基準に照らして明確である。すなわち，生命に重大な影響がある致死的な疾患であり，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である。国内で報告されている 5 年生存率は 6.7%ときわめて低い。 （2）医療上の有用性については，国内では GEM が 2001 年に承認され膵癌に対する標準的な治療薬として用いられているが，承認後も膵癌が予後の極めて不良な疾患であることに変りは無い。また，テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）が 2006 年に膵癌を適応症として承認されたが，申請に用いられた臨床試験は奏効率を主要評価項目としたものであり，生存期間に関する有効性は示されていない。したがって，現時点において生存期間で GEM を上回る成績を示した薬剤は本邦には無く，生存期間に関してベネフィットを持つ，新たな薬剤の上市が望まれている。 そのような状況下において，本剤は GEM との併用により GEM 単剤に比べ生存期間を延長することを無作為化比較試験で確認した初めての薬剤として 2005 年 11 月に米国で承認され，欧州においても 2007 年 1 月に承認された。これ以降も，現在まで海外において膵癌を適応症として承認された薬剤は存在しない。8-4-1）に述べたように，本剤と GEM の併用療法に関しては推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスは統一されており，本邦においても必要性の高い薬剤と考える。
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〕 平成 21 年 9 月承認申請
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〕 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
	日本胃癌学会		95
2)	要望された医薬品	一　般　名	カペシタビン
		販　売　名	ゼローダ錠 300
		会　社　名	中外製薬株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	＜欧州＞ Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinumbased regimen XELODA は白金製剤をベースとしたレジメンとの併用で，進行性胃癌に対する一次療法に用いられる。
		用法・用量	＜欧州＞ Advanced gastric cancer In combination with a platinum-based compound the recommended dose of Xeloda for the treatment of advanced gastric cancer is 1000 mg/m^2 administered twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period. The first dose of Xeloda should be given on the evening of day 1 and the last dose should be given on the morning of day 15. If epirubicin is added to this regimen, the recommended dose of Xeloda is 625 mg/m^2 twice daily continuously. Epirubicin at a dose of 50 mg/m^2 should be given as a bolus on day 1 every 3 weeks. The platinum-based compound (cisplatin at a dose of 60 mg/m^2 (triple regimen) - 80 mg/m^2 (double regimen) or oxaliplatin at a dose of 130 mg/m^2) should be given on day 1 as a 2-hour intravenous infusion every 3 weeks. Premedication to maintain adequate hydration and anti-emesis according to the cisplatin summary of product characteristics should be started prior to

			cisplatin administration for patients receiving the Xeloda plus cisplatin combination. 進行性胃癌の白金製剤との併用における治療では，XELODA 1000 mg/m^2 を 1 日 2 回，14 日間連日投与し，その後 7 日間の休薬を行う。XELODA は第 1 日目の夕食後から第 15 日目の朝食後まで投与する。このレジメンにエピルビシンを加える場合は，XELODA 625 mg/m^2 を 1 日 2 回連日投与する。エピルビシンは 50 mg/m^2 の投与量で，3 週間ごとの第 1 日目に急速静注を行う。白金製剤（シスプラチンの投与量 60 mg/m^2（3 剤併用レジメン）～80 mg/m^2（2 剤併用レジメン），若しくはオキサリプラチンの投与量 130 mg/m^2）は 3 週間ごとの第 1 日目に 2 時間かけて点滴静注を行う。 XELODA とシスプラチンを併用する場合は，シスプラチンの製品特性概要に従ってシスプラチン投与前に十分な水分補給と嘔吐を防止するためにプレメディケーションを実施すること。
		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」への該当性ついての要望者の意見	１．適応疾病の重篤性 以下の根拠より、（１）の判断基準の（ア）に該当する。 本邦において胃癌は検診の普及、食生活の変化等による罹患率の低下と死亡率の減少にもかかわらず、依然として罹患率及び死亡率の高い癌腫の一つである [1)]。2002 年の胃癌の罹患数は推定 11 万 7 千人で、男性では約 7 万 2 千人と他癌腫と比べて最も多く、女性では 3 万 5 千人と乳癌に次いで 2 番目に多い癌腫である。現在、日本での胃癌の 5 年生存率は、胃癌が発見された時点の病期（Stage）に大きく依存し、Stage I の早期癌では 90%前後と報告されているが、Stage IV の進行癌になると、17%と予後不良な疾患として、依然として治療に難渋する癌種のひとつとなっている [2)]。 ２．医療上の有用性 以下の根拠より、（２）の判断基準の（ア、ウ）に該当する。 切除不能進行・再発胃癌に対しては第一に化学療法が推奨されるが、完全治癒は困難であり、生存期間の中央値はおよそ 6-9 ヶ月である。確立された標準療法はないものの、フッ化ピリミジン（5-FU		

		など)とシスプラチンを含む併用療法が標準的化学療法と考えられている[2)]。経口の 5-FU 系薬剤であるカペシタビンは、REAL2 試験[3)] 及び, ML17032 試験[4)] の２つの無作為比較第 3 相試験において、シスプラチンを含む併用療法において 5-FU（持続静注）をカペシタビンに置き換えることで、死亡のリスクをそれぞれ 14%（HR 0.86, 95% CI:0.80-0.99）及び 15%（HR 0.85, 95% CI:0.64-1.13）減少し非劣性が証明された。 安全性の面でも、各試験においてカペシタビン投与により手足症候群の発現頻度は 5-FU 投与群に対して高かったものの、休薬・減量で対処が可能であり、5-FU 群と比較しても若干の安全性のプロファイルの違いはみられたものの、ほぼ同等の結果であった。 また、国内では単剤での 2 本の胃癌の第 2 相試験により胃癌における副作用は確認され、手術不能または再発乳癌患者 1,053 例を対象にした使用成績調査結果によって、日本人におけるカペシタビンの安全性が大規模に確認されている。 以上のことより、カペシタビンが切除不能進行・再発胃癌を早期に使用可能とすることにより、胃癌治療の成績向上に繋がると考えられる。 引用： 1) 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報サービス，がんの統計'08，部位別がん罹患数（2002 年）及び部位別年齢階級別がん罹患数・割合（2002 年） 2) 胃癌治療ガイドライン　医師用 2004 年 4 月改定[第 2 版]日本胃癌学会編 3) Cunningham D et al, N Engl J Med, 2008, 358:36–46 4) Kang YK et al, Ann Oncol, 2009, 20 :666-73
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	☐ 米国　☐ 英国　☐ 独国　☐ 仏国

	（適応外薬についてのみ、該当国にチェックする）	〔特記事項〕 なし

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 切除不能進行・再発胃癌の全生存期間の中央値は 9～11 ヵ月であり、予後不良な生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）である。 (２)医療上の有用性 ①　有効性 カペシタビンは切除不能進行・再発胃癌患者を対象に、現時点での世界的な標準的化学療法である 5-FU とシスプラチンを含む併用療法を対照とし、カペシタビンとシスプラチンを含む併用療法との２つの大規模な比較試験（ML17032 試験、REAL2 試験）が実施されている。ML17032 試験においては、主要評価項目を無増悪生存期間（PFS）として、カペシタビンとシスプラチン併用療法（XP）と 5-FU とシスプラチン併用療法（FP）との比較が行われた。XP は FP と比較し、PFS で 5.6 ヶ月と 5.0 ヶ月、ハザード比（HR） 0.81（95% CI: 0.63-1.04）、生存期間（OS）で 10.5 ヶ月と 9.3 ヶ月、HR 0.85（95% CI: 0.64-1.13）と XP の FP に対する非劣性が証明された。[1] また、REAL2 試験においては、主要評価項目を OS とし、5-FU とシスプラチン、エピルビシン併用療法（ECF）、カペシタビンとシスプラチン、エピルビシン併用療法（ECX）、5-FU とオキサリプラチン、エピルビシン併用療法（EOF）及びカペシタビンとオキサリプラチン、エピルビシン併用療法（EOX）の 4 群に分けて比較試験が行われた。カペシタビンを含む併用療法（ECX 及び EOX）は 5-FU（持続静注）を含む併用療法（ECF 及び EOF）と比べ、OS で HR 0.86（95% CI: 0.80-0.99）と非劣性が証明された。また、EOX は ECF と比較し、OS で 11.2 ヵ月と 9.9 ヵ月、 HR 0.80（95%CI : 0.66-0.97）と有意に優れていることが示された。[2] 加えて、この 2 つの試験のメタアナリシスが行われ、カペシタビンは 5-FU（持続静注）と比較し、PFS で HR 0.91 (95% CI: 0.81-1.02)と非劣性が示され、OS では HR 0.87(95% CI: 0.77-0.98)と有意な優越性が示された。[3] これらの結果から、NCCN のガイドラインにおいても、カペシタビンを含む併用療法が進行・再発胃癌における標準療法の１つと位置付けされている。[4] なお、日本からも参加した、HER2 陽性進行・再発胃癌を対象にした国際共同治験である ToGA 試験においては、XP は進行・再発胃癌

		治療のコントロール群の治療法として位置付けされている。この試験では、FP または XP にトラスツズマブを併用する群は FP または XP のみの群と比較し、OS で 13.8 ヶ月と 11.1 ヶ月、HR 0.74(95% CI: 0.60-0.91)と生存を有意に延長することが報告されている。[5)] ② 安全性 REAL2 試験において、カペシタビンを含む併用療法は手足症候群が多く、5-FU（持続静注）を含む併用療法は口内炎が多いなどの若干の安全性プロファイルの違いはあったものの安全性は同等であった。ML17032 試験においては、カペシタビンとシスプラチン療法は手足症候群が多く、5-FU（持続静注）とシスプラチン療法は吐き気と口内炎が多かったが、安全性プロファイル、発現頻度ともに類似していた。また、切除不能進行・再発胃癌患者を対象にした、カペシタビン単剤を用いた国内試験において、小泉らの報告では 88.4%に有害事象が発生し、主なものは手足症候群が 34.4%、白血球減少 28.1%、食欲不振 25.0%、悪心 18.8%であった。[6)] そのうち Grade3 は 21.9%で Grade4 はなかった。同様の坂本らの報告では主な副作用は手足症候群 57%、食欲不振 28%、悪心 27%、下痢 20%で、主な Grade3 の副作用は手足症候群 13%であり、白血球減少、食欲不振、悪心での Grade3/4 の副作用はなく、日本人胃癌患者におけるカペシタビンの安全性は確認された。[7)] また、ToGA 試験においても、日本人被験者におけるカペシタビンとシスプラチン療法は十分に忍容であった。 ③ 利便性 5-FU 持続静注投与では外科的な中心静脈ポートの設置が必要であり、投薬時にインフューザーポンプの携帯が必要となる。一方、カペシタビンは経口剤であり、患者さんのこれらの負担を大きく軽減する。 1）Kang Y. K. et al, Ann Oncol, 2009, 20 :666-73 2）Cunningham D. et al, N Engl J Med, 2008, 358:36–46 3）Okines A. F. C. et al, Ann Oncol, 2009, 20 :1529-1534 4）NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer version 1.2010. 5）Van Cutsem E. et al, J Clin Oncol 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4509) 6）Koizumi W. et al, Oncology, 2003, 64 :232-236 7）Sakamoto J. et al, Anticancer Drugs, 2006, 17 :231-236
9)	国内開発の状況 （該当するものにチェック	☐ 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

	する）	〔特記事項〕 平成 22 年 3 月承認申請
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〕 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
	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー		122
2)	要望された医薬品	一　般　名	ゲムシタビン
		販　売　名	ジェムザール注射用
		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	欧州における卵巣癌に関する効能・効果（Summary of Product Characteristics）： Gemcitabine is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic epithelial ovarian carcinoma, in combination with carboplatin, in patients with relapsed disease following a recurrence-free interval of at least 6 months after platinum-based, first-line therapy. 米国における卵巣癌に関する効能・効果（USPI）： Gemzar in combination with carboplatin is indicated for the treatment of patients with advanced ovarian cancer that has relapsed at least 6 months after completion of platinum-based therapy. 日本 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、<u>卵巣癌（追加希望）</u>
		用法・用量	欧州における卵巣癌に関する用法・用量（Summary of Product Characteristics）： Gemcitabine in combination with carboplatin is recommended using gemcitabine 1000 mg/m^2 administered on Days 1 and 8 of each 21-day cycle as a 30-minute intravenous infusion. After gemcitabine, carboplatin will be given on Day 1 consistent with a target Area under curve (AUC) of 4.0 mg/ml･min. Dosage reduction with each cycle or within a cycle

			may be applied based upon the grade of toxicity experienced by the patient. 米国における卵巣癌に関する用法・用量（USPI）： Gemzar should be administered intravenously at a dose of 1000 mg/m^2 over 30 minutes on Days 1 and 8 of each 21-day cycle. Carboplatin AUC 4 should be administered intravenously on Day 1 after Gemzar administration. Patients should be monitored prior to each dose with a complete blood count, including differential counts. Patients should have an absolute granulocyte count ≥1500 x 10^6/L and a platelet count ≥100,000 x 10^6/L prior to each cycle. 日本 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m^2 を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コース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。
		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（致死的な疾患） 根拠： 卵巣がんの年間罹患数は 7418 名（2002 年）、死亡数 4435 名（2006 年）であり、発生者のうち約 60%が死亡しており、難治性がんの一つである。 ２．医療上の有用性 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 根拠： 国内では、ゲムシタビンは卵巣癌に対する効能・効果の承認がない。イ、ウに関しては、上述を参照。卵巣癌は、化学療法に感受性が高い癌腫の一つであり、再発後も長期間に渡り、化学療法が投与され	

		るため、再発卵巣癌患者に対する有益な薬剤が承認されることは、患者にとっても大いに利益をもたらすと考えられる。
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〕 なし

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〕 日本人卵巣癌患者での安全性の確認が予定されている。
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〕 なし
13)	備　　考	企業見解によると、本薬の開発については、2007 年より検討されており、2009 年に厚生労働省審査管理課及び機構から、安全性についての明確化及び公知申請の提案がされていたことが記載されている。生命に重大な影響があり、欧米において標準的な治療薬として位置づけられていることから、医療上の必要性はあり、開発要請を行うことは適切と判断した。

『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（案）

1．要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本臨床腫瘍学会 日本口腔外科学会 社団法人日本耳鼻咽喉科学会		159
2)	要望された医薬品	一　般　名	セツキシマブ
		販　売　名	アービタックス注射液
		会　社　名	メルクセローノ株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、頭頸部扁平上皮癌
		用法・用量	• 結腸・直腸癌及び頭頸部扁平上皮癌のいずれに対しても、通常、成人には週 1 回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は 400 mg/m^2（体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は 250 mg/m^2（体表面積）を 1 時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 • 局所進行頭頸部扁平上皮癌に対しては、セツキシマブ（遺伝子組換え）を放射線療法と併用する。セツキシマブ（遺伝子組換え）は、放射線療法開始の 1 週間前に投与を開始し、放射線療法が終了するまで投与を継続することを推奨する。 • 再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対しては、セツキシマブ（遺伝子組換え）を白金製剤を含む化学療法と併用する。その後の維持療法としてセツキシマブ単剤を病勢進行まで継続する。化学療法はセツキシマブ（遺伝子組換え）の投与終了から 1 時間以内に投与を行わないこと。
		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」への該当性ついての要望者の意見	１．適応疾病の重篤性 頭頸部癌は、口腔（舌や上顎）、鼻腔から咽頭・喉頭、甲状線など、呼吸、構音、咀嚼、嚥下などの多数の複雑な機能や、美容として重要な臓器を含み、症状も多岐にわたる。すなわち発声、呼吸、咀嚼、嚥下、嗅覚、味覚など、社会生活及び生命活動に必要な機能が障害され、精神的なダメージも起こり得る[1)]。 頭頸部癌は局在癌（ステージ I 又は II）の場合は、手術、放射線治療などの局所治療により、5 年生存率として約 30~90%を得ているが、一般的に頭頸部癌は早期発見が難しく、診断時には 60%以上が進行例（ステージ III 又は IV）で、その 5 年生存率は約 20~60%程度に低下し、進行例では局所治療の進歩にも拘わらず、原病のコントロールが困難となっている[2, 3)]。 なお、頭頸部癌の罹患者数は、1998～2003 年の 5 年間に 12,161 人から 15,384 人に増加し（増加率：約 27%）、同じ時期の癌患者数の増加率（約 25%）とほぼ同じであったが、死亡者数は、2002～2007 年の 5 年間では 6,376 人から 7,428 人に増加しており（増加率：約 17%）、同時期の癌死亡者数の増加率（約 12%）を上回るものであった[4)]。 ２．医療上の有用性 局所進行性の頭頸部癌の死因の多くは、原病巣の増大やリンパ節転移などの局所病変であり、治療成績向上には、いかに局所制御を行うかが重要で[1)]、放射線療法が有効である。しかしステージ III 又は IV の進行例やステージ II の一部では局所制御率が低下し、遠隔転移の出現により放射線治療単独による根治性は少ない。[5)] これらの症例では、化学療法との併用療法により予後や局所制御の向上が試みられ、さらに喉頭温存などの機能温存などを向上させてきたが、これらの約半数は再発するといわれており、その効果はまだ十分とはいえない[6)]。また、遠隔転移例や再発例では、従来の化学療法ではその効果の持続時間は短く、生存期間延長に対する貢献も少ない[3)]。従って、放射線療法及び従来の化学療法と安全に併用でき、従来の化学療法とは異なった作用機序による新たな効果的なオプションを治療体系の中に組み入れることが求められている。 本医薬品（セツキシマブ、国内販売名：アービタックス®注射液 100mg）は、EGFR に特異的に結合する IgG1 キメラ抗体（分子標的薬）である。多施設無作為化比較試験において[7)]、セツキシマブ

		を局所進行頭頸部扁平上皮癌の治療に対して放射線療法と併用することで、局所病勢コントロール期間が 14.9 ヵ月から 24.4 ヵ月に延長（p = 0.005）するとともに、全生存期間中央値が 29.3 ヵ月から 49.0 ヵ月に延長（p ＝ 0.03）し、さらに無増悪生存期間中央値の有意な延長（p = 0.006）が認められた。つまり、放射線療法との併用により、局所進行性の頭頸部癌に対して、放射線療法に伴う一般的な毒性を増加させることなく、局所での病勢進行を抑制するとともに死亡率を減少させることが示された。また、セツキシマブを再発・転移性頭頸部扁平上皮癌の治療に対して化学療法と併用した場合、全生存期間中央値が 7.4 ヵ月から 10.1 ヵ月に延長（p = 0.04）するとともに、無増悪生存期間中央値が 3.3 ヵ月から 5.6 ヵ月に延長（p < 0.001）し、奏効率が 20%から 36%に向上（p < 0.001）することが、他の多施設無作為化比較試験で報告されている [8)]。 以上のようにセツキシマブは、局所進行頭頸部扁平上皮癌の局所制御・生存への上乗せ効果、さらに遠隔転移再発頭頸部扁平上皮癌に対する生存への上乗せ効果を示すとともに [6)]、安全性においても許容されるプロファイルであることから、海外では既に局所進行及び再発・転移性頭頸部癌の標準的治療と位置付けられている。 現時点において、世界で頭頸部癌の治療に有効性・安全性が認められ、承認を受けている分子標的薬はセツキシマブだけであり、このような海外での新しい標準治療を本邦において可及的速やかに使用可能とすることが、本邦の頭頸部癌患者の治療上の利益を確保するために必要である。 【参考】 1) 佐々木常雄 編：がん化学療法ベストプラクティス．2008 年 2) 国立がんセンター：がん診療レジデントマニュアル第 4 版．2007 年 3) 甲能直幸 他：頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法．癌と化学療法 23(3): 277-282, 1996 4) 国立がんセンター がん対策情報センター がん情報センター グラフデータベース http://ganjoho.jp/pro/statistics/graph_db_index.html 5) 茶谷正史 他：放射線治療. 23(3): 271-276, 1996 6) 田原信：頭頸部癌における分子標的薬剤の現状．癌と化学療法 35(5): 745-752, 2008

		7) James A. Bonner, Paul M. Harari, et al.: Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2006; 354 (6) : 567 - 78 8) Jan B. Vermorken, Ricard Mesia, et al. : Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med 2008; 359 (11) : 1116 - 27
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〕 ＜米国＞単独、放射線併用 ＜英国、独国、仏国＞放射線併用、白金製剤併用
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〕 なし

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	要望に係る医療上の必要性については、以下のとおり、医療上の必要性の判断基準の（１）及び（２）のいずれにも該当すると考える。 ・生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）である。 全国登録（2001 年度）によれば、Ⅲ・Ⅳ期の進行癌が約 60%を占め、初診時に遠隔転移を有する患者の頻度は 2.8%であり、Ⅲ期進行癌の 5 年生存率は 32～49%、遠隔転移を含むⅣ期では更に低下し 17～34%との報告がある。このように、進行頭頸部癌は生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）である。 ・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である。 癌という性質上、その進行は不可逆的である。また、頭頸部癌は、口腔、咽頭・喉頭など、呼吸、構音、咀嚼、嚥下などの多数の複雑な機能や、美容として重要な臓器を含むことから、発声、呼吸、咀

		嚼、嚥下、嗅覚、味覚など、社会生活及び生命活動に必要な機能が障害され、精神的なダメージも起こり、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。 ・既存の療法が国内にない。 進行・再発例に対する標準的治療方法は、放射線療法及び／又は化学療法である。セツキシマブは、放射線療法との併用及び化学療法との併用で生存への上乗せ効果を示した初めての分子標的薬であり、現在、国内にはそのような既存の分子標的薬はない。 ・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。 局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象とした無作為割付比較試験で、セツキシマブを放射線治療と併用することにより、放射線治療に伴う一般的な毒性を増加させることなく、局所病勢コントロール、全生存、及び無増悪生存を有意に延長させることが報告されている。 再発・転移性頭頸部扁平上皮癌を対象とした無作為割付比較試験では、セツキシマブを化学療法と併用した場合、化学療法に伴う一般的な毒性を増加させることなく、全生存期間及び無増悪生存期間の有意な延長、並びに奏効率を有意に改善することが報告されている。 ・欧米において標準的療法に位置付けられている。 NCCN® Practice Guidelines in Oncology -− v.1.2009 Head and Neck Cancers に、次のことが明示されている： - 切除不能の頭頸部癌に対し、放射線療法と併用する初回全身的治療薬の一つとしてセツキシマブが挙げられる。 - 再発切除不能例又は再発転移（治癒不能）例に対する併用療法として、シスプラチン又は カルボプラチン ＋5-FU＋ セツキシマブ、及びシスプラチン＋セツキシマブの組合せが挙げられる。さらに単独療法としてもセツキシマブの投与が挙げられる。
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〕 以下の二つの試験を国内で実施中である。 - 局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした、放射線治療との併用による第Ⅱ相臨床試験

		- 再発・転移性の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした、化学療法との併用による第Ⅱ相臨床試験
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〕 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
	日本骨髄腫患者の会		189
2)	要望された医薬品	一　般　名	ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤
		販　売　名	ドキシル
		会　社　名	ヤンセン　ファーマ株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	追加要望：多発性骨髄腫 本邦承認済　効能又は効果 1.がん化学療法後に増悪した卵巣癌 2.エイズ関連カポジ肉腫
		用法・用量	本邦承認済　用法及び用量 1. *がん化学療法後に増悪した卵巣癌 通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 50mg/m^2 を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 4 週間休薬する。これを 1 コース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。 2. *エイズ関連カポジ肉腫 通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 20mg/m^2 を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 2～3 週間休薬する。これを 1 コース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。 追加：多発性骨髄腫 （米国ラベルより） 30 mg/m^2 IV on day 4 following bortezomib which is administered at 1.3 mg/m^2 bolus on days 1, 4, 8 and 11, every 3 weeks (2.4)
		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」への該当性ついての要望者の意見	１．適応疾病の重篤性 多発性骨髄腫について 多発性骨髄腫： 造血器腫瘍（血液がん）のひとつ。 発症率： 人口 10 万人あたり 2.85 人で、現在日本国内に 13,000 人～14,000 人程度の患者を有するとされる。 患者の年齢層： 40 歳未満の発症は稀で診断時年齢の中央値は男性 65 歳、女性 67 歳との統計がある。 死亡率： 1970 年における人口 10 万人あたりの死亡率は 0.5 人、死亡者数 498 人であったが 2004 年には 10 万人比 2.96 人、3,779 人の命がこの病気によって失われた。今後、人口の高齢化が進行するとともに患者数、死亡者数とも更なる増加が予測される。 症状： 特徴的かつ深刻な症状は骨痛。骨の病変は 80%近い患者に認められる。腰部、背部、胸部、四肢などの痛みを訴え、脊椎の圧迫骨折で身長が十数センチ縮む例､神経を圧迫して下半身不随となる例は稀ではない。そのほか、貧血、腎機能障害、易感染性などが代表的な症状。 治療法： 化学療法（抗がん剤治療）が中心。自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法など 10 数年前と比較し格段に整備されたといえ、未だ不治の病であることに変わりない｡抗がん剤に抵抗性となれば治療の手段が失われ、診断後、平均 3.5 年で死亡する。従来の抗がん剤と機序の違う治療薬の開発が待たれる。 ２．医療上の有用性 国際的な第 III 層無作為化比較試験にて、ドキシル＋ベルケイドをベルケイド単剤と比較。結果、併用治療が率及び深さにおいて優位な奏効を示し、より長期な進行までの期間、奏効維持期間、無増悪生存期間、全生存期間を得た（文献注 1)。 また、サリドマイドとの併用により、5 回以上と治療歴が長い患患者群においても全奏効率 55.5% 、無増悪生存期間中央値 10.9 カ月、全生存期間中央値 15.7 カ月という成績が得られた報告もある。 （文献注 2）

		(文献注 1)Role of combination bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in the management of relapsed and/or refractory multiple myeloma （文献注 2）Bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin and thalidomide is an effective steroid independent salvage regimen for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a phase II clinical trial.
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〕 なし

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（致死的な疾患）」に該当 （根拠） 多発性骨髄腫は治癒が期待できない B 細胞リンパ系腫瘍の一つであり、日本における死亡者数は 3,779 名（2004 年）におよぶ致死的疾患である（厚生労働省平成 16 年度人口動態統計）。 ２．医療上の有用性 「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」に該当 （根拠） 比較第Ⅲ相試験によりボルテゾミブと本剤を併用することによりボルテゾミブ単剤と比較して有意な腫瘍増悪までの期間（Time to Progression）の延長を認めていることから，医療上の有用性は高いと考える。

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）	（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
	日本臨床腫瘍学会		190
2)	要望された医薬品	一　般　名	ドセタキセル
		販　売　名	タキソテール点滴静注用
		会　社　名	サノフィ・アベンティス株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	局所進行頭頸部扁平上皮癌患者に対する導入化学療法としてタキソテールとシスプラチン、フルオロウラシルの併用、乳癌
		用法・用量	切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する導入化学療法として、第 1 日目にタキソテール 75mg/m^2 を 1 時間かけて点滴静注後、シスプラチン 75mg/m^2 を 1 時間以上かけて点滴静注し、フルオロウラシル 1 日 750mg/m^2 を 5 日間持続点滴静注する。このレジメンを 3 週間隔で 4 サイクル投与する。化学療法終了後、放射線療法を施行する。 局所進行（切除不能、根治切除の可能性が低い、または臓器温存）頭頸部扁平上皮癌に対する導入化学療法として、第 1 日目にタキソテール 75mg/m^2 を 1 時間かけて点滴静注後、シスプラチン 100mg/m^2 を 30 分から 3 時間かけて点滴静注し、フルオロウラシル 1 日 1000mg/m^2 を第 1 日目から 4 日目まで持続点滴静注する。このレジメンを 3 週間隔で 3 サイクル投与する。化学療法終了後、化学放射線療法を施行する。 乳癌 通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 60 - 75 mg／m^2（体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。 なお、患者の状態により適宜増減すること。

		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」への該当性ついての要望者の意見	１．適応疾病の重篤性 ア、イ、ウ全てに該当する。 頭頸部扁平上皮癌 頭頸部癌はその解剖学的特徴から早期には症状が乏しく、進行癌として発見される場合が多いため予後不良である（ア、イに該当）。また、この領域は構音、嚥下などの日常生活を送る上で重要な機能を有し、治療においては機能形態の温存も考慮しなければならない。（ウに該当） 乳癌 1999 年におけるわが国の乳がん女性の年間罹患数は、36,139 人であり、罹患割合は人口 10 万人あたり 55.8 人で第 1 位であった。2003 年の年間死亡数は 9,806 人で、女性悪性腫瘍による死亡原因のうち、結腸・直腸がん、胃がん、肺がんに続いて第 4 位であった。現在、わが国の女性乳がん罹患数は増加傾向にあり、2020 年の年間罹患患者数は約 50,000 人に上ると推定される [1)]。このため、乳がんは女性悪性腫瘍のうち、罹患数が最も多い疾患となることが予想される。 ２．医療上の有用性 頭頸部扁平上皮癌 ア、イ、ウ全てに該当する。 導入化学療法として、シスプラチン+フルオロウラシル併用療法（以下 PF 療法）が汎用されているが、その PF 療法にタキソテールを加えた 3 剤併用療法の第Ⅲ相試験が 3 報報告されており、いずれも生存期間の延長や臓器温存を主要評価項目として、PF 療法に対するタキソテール+PF 療法の優越性が証明されている。（イに該当）これらの結果をもとに欧米では頭頸部癌の効能・効果が承認されており、米国総合癌センターネットワーク（NCCN）の ガイドラインにおいてもタキソテール+PF 療法による導入化学療法が推奨されている（ウに該当）。タキソテール+PF 療法におけるタキソテールの投与量は 75mg/m^2 であり、この用量は国内承認用量の上限（70mg/m^2）を超えている（アに該当）。 乳癌 乳癌は罹患数が多い疾患であり、ドセタキセル 1 回投与量 75mg/m^2 の導入により、進行・再発例、および術後症例の予後の改善が期待	

		できる。
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〕 なし

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	乳癌: （1）適応疾病の重篤性 乳癌は致死的な疾患であり(1)-アに該当する。 （2）医療上の有用性 海外において、手術可能な乳癌患者に対する術後補助化学療法としてタキソテール注 75 mg/m^2 とドキソルビシン、シクロホスファミドを併用する TAC レジメンは、フルオロウラシル、ドキソルビシン、シクロホスファミドを併用する FAC レジメンに対して全生存期間及び Disease Free Survival を有意に延長した。TAC レジメンの毒性は FAC レジメンに対して高く、発熱性好中球減少の発現率も TAC レジメンで有意に高かったが、これらの毒性は標準的な支持療法により対処可能であり、治療関連死の増加も見られなかった [1)]。従って(2)-イに該当する。 また、乳癌におけるタキソテール注に用量は海外では単剤では 100 mg/m^2、併用療法では 75 mg/m^2 が標準治療となっており [2,3)] 、(2)-ウにも該当する。

		頭頸部癌: （1）適応疾病の重篤性 頭頸部癌は致死的な疾患であり(1)-アに該当する。 （2）医療上の有用性 海外において、局所進行の頭頸部癌患者に対する放射線化学療法における導入化学療法としてタキソテール注 75 mg/m^2 とシスプラチン、フルオロウラシルを併用する TPF レジメンを用いた群が、シスプラチンとフルオロウラシルを併用する PF レジメンを用いた群に対して有意に全生存期間を延長した。毒性では骨髄抑制と発熱性好中球減少が TPF 群で高かったが、それらは忍容可能なものであった [4,5]。従って(2)-イに該当する。また、頭頸部癌におけるタキソテール注に用量は海外では他剤との併用で 75 mg/m^2 が標準治療となっており [6] 、 (2)-ウにも該当する。 以上のことから、乳癌、頭頸部癌ともに、タキソテール注の最大投与量を 1 日 1 回 75 mg/m^2 とする医療上の必要性は高いと考える。 1) N Engl J Med 352: 2302, 2005 2) Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2010 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology、NCI PDQ Breast cancer 2009 4) N Engl J Med 357: 1695, 2007 5) N Engl J Med 357: 1705, 2007 6) Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology、NCI PDQ Head & Neck cancer 2009
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〕 平成 22 年 1 月 28 日付承認申請
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〕 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
	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー 日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会		212
2)	要望された医薬品	一　般　名	ノギテカン
		販　売　名	ハイカムチン注射用
		会　社　名	日本化薬株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	米国（AHFS　Drug Information 2009）: Topotecan is used for the treatment of advanced ovarian cancer in patients with disease that has recurred or progressed following therapy with platinum-based (i.e., cisplatin, carboplatin) regimens.(1,34,22)The current indication for topotecan is based principally on data from 2 clinical trials (including a multicenter, randomized study comparing topotecan with paclitaxel) in patients with advanced ovarian cancer.(1,28,35,36,22 52)In these clinical trials, topotecan was administered at an initial dosage of 1.5 mg/m^{2}IV over 30 minutes once daily for 5 days (as tolerated) followed by 16 treatment-free days (total of 21 days per treatment course); dosage of topotecan in subsequent cycles was adjusted according to hematologic tolerance.(1,28,36) 日本:<u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌（追加希望）</u>
		用法・用量	卵巣癌について，ノギテカンとして，通常，成人に1日1回，1.5mg/m^2(体表面積）を5日間連日30分以上かけて点滴静注し，少なくとも16日間休薬する。これを1コースとして，投与を繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する。（追加希望）
		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」への該当性ついての要望者の意見	＜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 ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） 根拠： 卵巣がんの年間罹患数は 7418 名（2002 年）、死亡数 4435 名（2006 年）であり、発生者のうち約 60%が死亡しており、難治性がんの一つである。 ２．医療上の有用性 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 根拠： 国内では、ノギテカンは卵巣癌に対する効能・効果の承認がない。イ、ウに関しては、上述を参照。卵巣癌は、化学療法に感受性が高い癌腫の一つであり、再発後も長期間に渡り、化学療法が投与されるため、再発卵巣癌患者に対する有益な薬剤が承認されることは、患者にとっても大いに利益をもたらすと考えられる。 ＜日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会＞ 1. 適応疾病の重篤性 本邦での卵巣がん罹患数は最近では毎年約 8,000 人と推定され、2005 年には 4,467 人が卵巣がんで死亡し、近年死亡数が増加傾向にある。卵巣は骨盤内臓器であるために腫瘍が発生しても自覚症状に乏しく、また適切な検診法がないことから、卵巣癌の約半数の症例がⅢ・Ⅳ期の進行癌で発見される。シスプラチンの登場により上皮性卵巣癌の治療成績に向上がみられたが、進行卵巣癌（Ⅲ・Ⅳ期）の 5 年生存率はおよそ 20%にとどまり、婦人科悪性腫瘍の中でも最も予後不良とされていた。その後パクリタキセルが導入されたことにより、Ⅲ・Ⅳ期の進行癌患者の 5 年生存率が明らかに改善していることが SEER（National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results）にて確認された。しかしながら長期生存率は依然として不良であり、5 年生存率が約 30%、10 年生存率が約 10%である。 以上のように、卵巣癌、特に進行癌の治療成績は現在も決して良好とは言えず、今後より高い抗腫瘍効果を有し、延命に寄与する薬剤や効果的な投与法の開発が待たれる。したがって国民

		の健康を守るためにも進行卵巣がんに対して質の高い化学療法としての治療戦略が必要である。 2. 医療上の有用性 プラチナ製剤、タキサン製剤に抵抗性の卵巣癌に対し、保険適応のある化学療法の選択肢が増えることで生存率の改善が期待され、患者とのインフォームドコンセントが取れやすい。とくに再発卵巣癌（白金製剤不応性や抵抗性）の場合、使用する製剤が自ずと限定されるので臨床的選択肢が狭められている。欧米においてトポテカンは有用性、安全性は確認されており、本邦でも卵巣癌に対し 1 日 1 回 1.2～1.4mg/m^2 を 5 日間連続投与による前期第Ⅱ相臨床試験（223 試験）において、1.4mg/m^2/day で 5 例中 2 例、1.2 mg/m^2/day で 7 例中 2 例に PR が認められている。また、白金製剤抵抗性卵巣癌においてノギテカン 1.0mg/m^2 5 日間連続投与 3 週間毎投与は 1.5mg/m^2 5 日間連続投与 3 週間毎投与に比べて [1)]、奏効率も良好で、毒性も低いという報告がある [2)]。本邦では、保険適応として小細胞肺癌ですでに臨床応用されている。
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〕 なし

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（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」及び「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」については、本疾患は悪性腫瘍であることから、全てに該当すると考えます。 （２）医療上の有用性 「ア　既存の療法が国内にない」については、タキサン系（パクリタキセル、ドセタキセル）、アンスラサイクリン系（ドキシル）、イリノテカン等が本適応に使用できるため、該当しないと考えます。 「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」については、2nd ラインの標準薬の一つであるドキシルと本剤との比較試験の結果、本剤は、ドキシルと比較し、有効性において明らかな差はないとの報告があり（文献 7 : JCO 2001; 19:3312-22）、この項目に該当する可能性もあると考えます。 「ウ　欧米において標準的療法に位置付けられている」については、米国治療ガイドライン（NCCN 2009 年）、NCI-PDQ®, NICE の診療ガイドラインでも本剤を再発卵巣がんに使用することが推奨されており、該当すると考えます。 従って、医療上の必要性が高いと判断しました。
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
	有限責任中間法人日本乳癌学会 あけぼの神奈川 オリーブの会 個人		278
2)	要望された医薬品	一　般　名	ベバシズマブ
		販　売　名	アバスチン点滴静注用
		会　社　名	中外製薬株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	＜米国＞ **1.3 Metastatic Breast Cancer (MBC)** Avastin is indicated for the treatment of patients who have not received chemotherapy for metastatic HER2-negative breast cancer in combination with paclitaxel. The effectiveness of Avastin in MBC is based on an improvement in progression free survival. There are no data demonstrating an improvement in disease-related symptoms or increased survival with Avastin. *[See Clinical Studies (14.3).]* Avastin is not indicated for patients with breast cancer that has progressed following anthracycline and taxane chemotherapy administered for metastatic disease. ＜欧州＞ **4.1 Therapeutic indications** Avastin in combination with paclitaxel is indicated for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer.
		用法・用量	＜米国＞ *Metastatic Breast Cancer (MBC)* The recommended dose is 10 mg/kg every 2 weeks. ＜欧州＞ **Metastatic breast cancer (mBC)**

			The recommended dose of Avastin is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks or 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.
		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」への該当性ついての要望者の意見	＜有限責任中間法人日本乳癌学会＞ １．　適応疾病の重篤性 以下の根拠より、(1) の判断基準の（ア）に該当する。 本邦における乳癌患者数は増加の一途をたどっており、2002 年の年間罹患者数は、約 4.2 万人と推定され、2020 年には、女性では胃癌を上回って第 1 位となると推計される。また、死亡者数についても増加傾向にあり、2006 年には約 1.1 万人で、女性においては胃癌、肺癌、結腸癌に次いで第 4 位であった [1)]。この事実からも、乳癌は、多岐にわたる診断・治療法の整備とともに標準的な診療体系の確立が急務である癌腫の一つである。 近年、進行・再発乳癌に対する薬物療法は、内分泌療法剤であるアロマターゼ阻害剤、化学療法剤であるタキサン系薬剤、分子標的薬剤であるトラスツズマブなどの新規抗癌剤の臨床応用により、世界的に目覚しい発展を遂げている。しかしながら、5 年生存率は約 30％と低く [1)]、延命と生活の質（QOL）の改善を目的とした更なる治療法の導入が必要な状況である。特に、臨床上、喫緊の問題となるのは、ホルモン受容体陰性かつ HER2 受容体陰性である、いわゆる Triple negative 乳癌であり、現状では、化学療法が唯一の治療法であるが、十分な治療効果が得られておらず、効果的な分子標的薬剤の開発は高いアンメットニーズを満たすと考える。 引用：1) がんの統計編集委員会. がんの統計（2008 年版）. 財団法人がん研究振興財団 ２．　医療上の有用性 以下の根拠より、(2) の判断基準の全て（ア・イ・ウ）に該当する。 今回、要望させていただくベバシズマブは、進行・再発乳癌の治療薬として、EU では 2007 年 3 月、米国では 2008 年 2 月に承認され、化学療法との併用において病勢進行までの期間（PFS）の延長が証明された薬剤として幅広く臨床に用いられている。また、新たな標	

		準療法として、世界的な臨床ガイドラインである NCCN ガイドラインなどに推奨されている薬剤である。一方、本邦においては、2007年 4 月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果で承認され、海外同様、大腸癌領域では、標準療法として既に広く使用され、多くの患者さんにその有用性が享受されているが、進行・再発乳癌への適応はいまだ認められていない。 現在，乳癌に対する分子標的薬としては ErbB2（HER2）を標的としたトラスツズマブ, ErbB1 と ErbB2 を標的としたラパチニブが使用されているが，VEGF を標的とした治療薬はない。 進行･再発乳癌に対するベバシズマブの画期的な有用性は複数の大規模臨床試験で証明されている。パクリタキセルにベバシズマブを併用した E2100試験においては、パクリタキセル単独投与に比べ、ベバシズマブを併用することにより、PFS を約2倍にも延長するという画期的な結果が得られた。この結果は、New England Journal of Medicine（2007年12月号）に報告されている。また、ドセタキセルにベバシズマブを併用した AVADO 試験、さらに、タキサン系薬剤の他にアントラサイクリン系薬剤やカペシタビンにベバシズマブを併用した RIBBON-1試験においても、有意な PFS の延長ならびに奏効率の上昇が認められている（それぞれ、ASCO2008 及び2009において結果が発表されている）。また、化学療法へのベバシズマブの併用効果は、いずれの大規模臨床試験においても、ホルモン受容体の発現の有無に関係なく認められており、現状では、化学療法しか治療法を有しない Triple negative 乳癌に対する有効な分子標的薬剤としても、大きく期待されている。 前述の通り、ベバシズマブは、進行・再発乳癌に対して、標準的に使用されているいずれの化学療法と併用した場合においても、既存の治療法に比べ、PFS を有意に延長することならびに奏効率を有意に上昇させることが、3本の大規模臨床試験で示されており、その医療上の有用性は極めて大きいと考える。 ＜オリーブの会＞＜個人＞ １．適応疾病の重篤性 ア：乳がんは致死的な疾患であり、近年は増加傾向にあり、死亡率も、それに比例して増加傾向にある。 イ：アでも述べた様に、乳がんは再発率が高く、不可逆性であり、なおかつ死と密接な関係にある為、日常生活には著しく、影響を及ぼす疾患である。 ウ：特にトリプルネガティブの場合は、再発後、治療の選択肢が非常に少なく、死亡率が高いのが現状である。

		２．医療上の有用性 ア：ここまでトリプルネガティブの患者に 有効な薬剤は日本には無い。 イ：(1)～(5)でも詳細に述べたとおり、現在の国内の療法より、 (国内には比較できる薬剤が存在しない) 明らかに優れている。 ウ：欧米では乳がんのファーストラインに位置づけられている。 ＜あけぼの神奈川＞＜個人計 21 名＞ 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〕 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〕 なし

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	以下の点から，本剤の乳癌治療における必要性は高いと考えている。 ・国内の乳癌罹患者数は多く，死亡者数も増加傾向を示している。進行乳癌や転移・再発乳癌に対する治療は現状では十分とは言えない状況である。 ・化学療法未治療の転移・再発乳癌を対象とした本剤の 3 本の海外第Ⅲ相試験で優れた臨床成績が得られている。また，NCCN ガイドラインにおいて本剤と PTX の併用療法が推奨されており，タキサン系薬剤との併用は既に海外でも広く使われている。 ・学会・患者団体からの早期使用要望も来ている。特に本剤は使用薬剤が限られているトリプルネガティブ乳癌の患者においても，国内外臨床試験で十分な効果が得られていることから本剤の早期使用要望が高い。 ・転移性乳癌の化学療法が既に実施された患者においても，標準的な化学療法との併用において，優れた臨床成績が得られている。

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〕 平成 21 年 10 月承認申請
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〕 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
	特定非営利活動法人グループ・ネクサス		292
2)	要望された医薬品	一　般　名	ボルテゾミブ
		販　売　名	ベルケイド
		会　社　名	ヤンセン　ファーマ株式会社
3)	要 望 内 容	効能・効果	Mantle Cell Lymphoma VELCADE (bortezomib) for Injection is indicated for the treatment of patients with mantle cell lymphoma who have received at least 1 prior therapy.
		用法・用量	Dosage in Relapsed Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma VELCADE (1.3 mg/m^2/dose) is administered as a 3 to 5 second bolus intravenous injection twice weekly for 2 weeks (Days 1, 4, 8, and 11) followed by a 10-day rest period (Days 12-21). For extended therapy of more than 8 cycles, VELCADE may be administered on the standard schedule or on a maintenance schedule of once weekly for 4 weeks (Days 1, 8, 15, and 22) followed by a 13-day rest period (Days 23 to 35) [see Clinical Studies section (14) for a description of dose administration during the trials]. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE.
		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（致死的な疾患） ⇒マントル細胞リンパ腫に対する国内での現状の第一治療選択は、多剤併用療法である R-CHOP 療法とされているが、R-CHOP 療法では無増悪生存期間は延長するものの、奏効例も大半が 2 年以内に再発・増悪し、この治療による治癒は困難である。造血幹細胞移植療法などを組み合わせた治療が研究されているが、高齢の患者が多いマントル細胞リンパ腫において移植療法は実施が困難な場合も多く、生存期間の中央値は 3～4 年程度とされており、難治性の疾患である。 ２．医療上の有用性 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 ⇒上記 1 に記したように、難治性の疾患であるマントル細胞リンパ腫において、現状では 2nd line の治療選択がきわめて限られており、前治療歴を有する患者に対しても比較的高い奏効率を有するボルテゾミブの有用性は、きわめて高いと考えられる。
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〕 なし

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（致死的な疾患）」に該当 （根拠） 悪性リンパ腫のなかでも、MCL は従来の化学療法での治癒が期待できないリンパ腫であり、生存期間の中央値は 3～4 年と非常に予後不良な疾患である。 ２．医療上の有用性 「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」に該当 （根拠） １．本剤は、一般的に抗がん剤による治療効果が期待できない前治療で治療抵抗性の患者集団に対しても奏効例が得られており、患者背景に関わらず一貫した治療効果を発揮する。 ２．本剤の再発又は難治性の MCL に対する臨床成績は、現時点(2010 年 2 月)では既存の薬剤と比較して圧倒的に豊富であり、再発又は難治性の MCL に限定した場合の本剤のエビデンスレベルは最も高いものと考える。
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〕 海外第Ⅲ相試験へ参加予定
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	（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

	の評価 （該当するものにチェックする）	〔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（案）

1．要望内容の概略

<table>
<tr><td rowspan="2">1)</td><td colspan="3">要望者名</td><td>要望番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">オリーブの会
個人</td><td>44</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2)</td><td rowspan="3">要望された医薬品</td><td>一　般　名</td><td colspan="2">イキサベピロン</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td colspan="2">IXEMPRA（米国）</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td colspan="2">ブリストル・マイヤーズ株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3)</td><td rowspan="3">要 望 内 容</td><td>効能・効果</td><td colspan="2">単独療法：
アントラサイクリン、タキサン系抗癌剤およびカペシタビンに対し耐性を示す転移性または局所的に進行した乳がん患者。

カペシタビンとの併用療法：
アントラサイクリンおよびタキサン系抗癌剤に耐性を示す転移性または局所的に進行した乳がん患者。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">3 週間毎に 1 回 40mg/m^2（体表面積）を 3 時間以上かけて点滴静注。AST、ALT、またはビリルビンの上昇が見られた患者では、減量を必要とする。</td></tr>
<tr><td>要望の分類
（該当するものにチェックする）</td><td colspan="2">☑ 未承認薬　☐ 適応外薬（剤形追加も含む）

〔特記事項〕
なし</td></tr>
<tr><td>4)</td><td>「医療上の必要性に係る基準」への該当性ついての要望者の意見</td><td colspan="3">１．適応疾病の重篤性
ア：乳がんは致死的な疾患であり、近年は増加傾向にあり、死亡率も、それに比例して増加傾向にある。
イ：アでも述べた様に、乳がんは再発率が高く、不可逆性であり、なおかつ死と密接な関係にある為、日常生活には著しく、影響を及ぼす疾患である。
ウ：特にトリプルネガティブの場合は、再発後、治療の選択肢が非常に少なく、死亡率が高いのが現状である。</td></tr>
</table>

		２．医療上の有用性 ア：ここまでタキサン系薬剤に耐性、アントラサイクリン系薬剤に耐性又は禁忌、カペシタビン耐性、ホルモンレセプターが陰性、HER2 が陰性、トリプルネガティブの患者、に有効な薬剤は日本には無い。 イ：(1)～(5)でも詳細に述べたとおり、現在の国内の療法より、(国内には比較できる薬剤が存在しない)明らかに優れている。 ウ：米国では乳がんのセカンドラインに位置づけられている。
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〕 欧州では、2009 年 3 月に承認申請が取下げられている。
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〕 なし

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	要望書で示された本薬の海外臨床第 3 相試験成績は、承認申請における総合機構の審査により本薬の臨床的有用性を示すものではないと既に判断されている。したがって、医療上の有用性に係る判断基準「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」は該当しない。 また、乳癌の標準療法として他に既存の化学療法がある。 以上のことから、医療上の必要性に係る基準に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）	☐ 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〕 2007 年 12 月に乳癌を申請効能として製造販売承認申請を行ったが、その後、海外で行った臨床試験において本剤の有用性を示す

		データ（特に全生存期間など）を得ることができなかった。そのため、総合機構の審査において、本第 3 相試験成績は、承認申請における本薬の臨床的有用性を示すものではないと判断され、2009 年 3 月に承認申請の取り下げを行った。
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	10）欄について企業見解内に記載なし（国内開発は中止とされている。）

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〕 カペシタビン単独投与に対するカペシタビンと本薬の併用投与の優越性を検証する第Ⅲ相比較試験が行われたが、主要評価項目である全生存期間について優越性は検証されなかったことから、本薬の臨床的有用性は乏しいと判断した。 なお、欧州（http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/ixempra/ixempraW.htm）及び本邦では、審査の結果、本薬の乳癌に対する承認申請は取下げられている。企業見解によると、本邦での審査の結果、無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目とした試験でカペシタビン単独投与に対する本薬とカペシタビン併用投与の優越性が検証されたが、全生存期間（OS）を主要評価項目とし

		た別の試験ではカペシタビン単独投与に対する本薬とカペシタビン併用投与の優越性は示されず、安全性成績も含め、リスク・ベネフィットのバランスを総合的に勘案し、本薬をカペシタビンと併用した際の臨床的有用性は認められないとの機構見解が提示され、承認申請の取下げに至ったとされている。
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

<table>
<tr><td rowspan="2">1)</td><td colspan="3">要望者名</td><td>要望番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">卵巣がん体験者の会スマイリー</td><td>74.2</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2)</td><td rowspan="3">要望された医薬品</td><td>一　般　名</td><td colspan="2">ダルベポエチン　アルファ</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td colspan="2">ネスプ静注用</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td colspan="2">協和発酵キリン株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3)</td><td rowspan="3">要 望 内 容</td><td>効能・効果</td><td colspan="2">(1) 慢性腎不全に伴う貧血
<u>(2) （StageIV）、もしくは再発した非骨髄性悪性腫瘍患者の化学療法施行に伴う貧血（追加希望）</u></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">本剤は貧血患者（Hb 濃度が 10 g/dL 以下の患者）に開始する。Hb 濃度が 10 g/dL 以上の場合には投与は開始しないこと。初回推奨用量は、本剤を 3 週に 1 回投与する場合 500 μg（6.75 μg/kg）、週 1 回投与の場合は 2.25 μg/kg である。Hb 濃度の目標範囲が 10 g/dL から 12 g/dL であることを考慮し、Hb 濃度の変動に応じて投与量を調整すること。維持 Hb 濃度が 12 g/dL を上回ることは避けること。</td></tr>
<tr><td>要望の分類
（該当するものにチェックする）</td><td colspan="2">☐ 未承認薬　☑ 適応外薬（剤形追加も含む）
〔特記事項〕
要望されている効能・効果に対し、海外での承認用法・用量は皮下注であるが、本邦では皮下注製剤は、未承認である。</td></tr>
<tr><td>4)</td><td>「医療上の必要性に係る基準」への該当性ついての要望者の意見</td><td colspan="3">１．適応疾病の重篤性
貧血に関する臨床症状は、貧血の程度及び貧血の進行具合などによって様々であるが、軽度の貧血であれば、頭痛、頻脈、息切れが生じ、重度の貧血になると心血管系、腎臓、免疫系、呼吸器系、中枢神経系などの臓器障害を引き起こす。また、Hb 濃度の低下は、組織への酸素運搬能が低下するため、患者の QOL が低下するだけでなく、生存期間を短縮させるといった報告もある。しかし、国内では、がん化学療法による貧血に関して、赤血球輸血以外に積極的な</td></tr>
</table>

		治療法がないことから、十分なフォローが行われておらず、患者の日常生活に対する影響について過小評価されている。 以上、がん化学療法による貧血は、患者の日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であり、海外と同様に ESA を用いて重度の貧血を回避することは臨床上重要であると考える。 ２．医療上の有用性 赤血球輸血は、ウイルス感染や副作用の問題、感染や不適合輸血防止に費やす医療従事者の負担の大きさの問題から、赤血球輸血は出来る限り避けるべき治療法であり、海外では、がん化学療法による貧血に対して、赤血球輸血に加えた治療選択肢として ESA の投与が標準治療として推奨されている。また、少子高齢化による輸血供給量低下の問題からも、ESA の医療上の有用性は高いと考える。
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〕 なし

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 近年、がん患者に対する治療は、化学療法や支持療法の開発の進歩により、dose-intensity やdose-density を高めた治療が広く用いられるようになり、更に放射線治療を併用した放射線化学療法も行われるようになった。その結果、がん治療の奏効率は向上した一方で、骨髄障害や腎機能障害により、貧血が高頻度に認められる。 典型的な事例を一つ上げると、最近報告された上皮卵巣がんの初回化学療法としてパクリタキセル+カルボプラチンの3 週1 回投与（標準療法）と、パクリタキセル 週1 回+カルボプラチン3 週1 回（新

		治療）を比較したランダム化比較試験では、標準療法と比較して新治療において無増悪生存期間と全生存期間を有意に改善することが示唆されている[35)]。有害事象の発現に関しては、標準治療群（44%）と比較して新治療群（69%）において重度（grade3/4）の貧血の発現割合が統計学的に有意に高いことが示唆されており（$P<0.0001$）、新治療群における重度の貧血の発現が治療効果に影響する可能性も指摘されている[36)]。 一方、がん化学療法の実施環境は、働きながら治療を受けることや治療中も家族と共に生活することなどの患者希望、並びに医療費の問題などから、入院治療から外来治療へ移行してきている状況にある。このような治療環境下では、軽度、中等度の貧血に関しても、患者の日常生活に著しい影響を及ぼす疾患となる。 以上、がん化学療法による貧血は、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患に該当し、ESA の適応は医療上の必要性が高いと考える。 (2) 医療上の有用性 赤血球輸血は、貧血に関連した症状を改善する上で最も迅速で効果的な治療法であるが、ウイルス感染症、細菌感染症、ABO型不適合輸血、移植片対宿主病（GVHD）等の免疫反応、輸血関連急性肺障害等のリスクを抱えており、さらに、がん患者の免疫システムに悪影響を与えることで、易感染性、再発率の増加又は生存期間を短くする可能性を有する。そのため、医療現場では、出来る限り赤血球輸血回数及び輸血量を減らすべきと考えられている。また、血液製剤は有限で貴重なものであるため、血液法の基本理念からも、赤血球輸血に関しては緊急を要する周術期への使用に確保しておくべきであり、がん化学療法のように予め貧血が予測される患者に対する新たな治療選択肢の一つとして、ESAの医療上の有用性は高いと考える。 実際、海外では、がん化学療法による貧血に対して、ESAの臨床的有用性が確認され、赤血球輸血に加えた治療選択肢としてESA が広く臨床使用されている。現在、ESA 使用ガイドラインとしては、米国ではASCO/ASH ガイドライン及びNCCN ガイドライン、欧州ではEORTC ガイドラインが公表されており、更に世界の臨床腫瘍医が参考とする教科書であるCancer, principles & practice of oncology にも、がん化学療法による貧血に対する標準治療としてASCO/ASH ガイドラインに準じたESA の使用法が明記されている。 一方、近年、ESA の生命予後・腫瘍増殖に対する悪影響を示唆する臨床試験成績が報告されているが、それを踏まえ目標Hb 濃度上限値の引き下げや適応外使用の制限などに関して添付文書及びガイド

		ラインの改訂が行われ、現在も、がん化学療法による貧血に対する標準治療としてESA の使用が推奨されている。 以上、がん化学療法による貧血に対するESA の使用は、欧米において標準的療法に位置づけられており、医療上の有用性は公知であると考える。
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〕 平成 20 年 11 月 11 日付で皮下注製剤が承認申請
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〕 （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〕 海外臨床試験成績より、本薬を含む ESA 製剤が癌患者における生命予後・腫瘍増殖に関するリスクを上昇させることが示唆されて

		いる。しかし、ESA 製剤による生命予後・腫瘍増殖のリスク上昇の機序・理由は不明であり、ESA 製剤により得られる輸血の回避というベネフィットが生命予後悪化等のリスクを上回る患者集団及び使用方法を特定する情報が得られていない。 なお、国内外の状況は以下のとおりである。 海外では、ESA 製剤は、癌患者における生命予後・腫瘍増殖に関するリスクを上昇させるとの情報が得られる前に、がん化学療法による貧血に対する適応で承認されており、当該情報が得られて以降、対象患者や使用方法を限定するための添付文書改訂等が繰り返し行われ、更に今年 2 月には米国で ESA 製剤使用のための管理プログラムの導入が公表されている。 本邦では、本薬は承認審査中であるが、本薬の使用が推奨されるとする患者集団において生命予後・腫瘍増殖に及ぼす影響を検証した臨床試験成績が得られていないため、現時点での試験成績のみからでは審査は継続できないとの機構見解が既に提示されていることが、企業見解に示されている。 以上のことより、ESA 製剤のリスク・ベネフィットは現時点では不明であり、臨床的有用性が高いとは判断できないと考える。ESA 製剤の使用目的を踏まえると、生命予後・腫瘍増殖のリスクを上回る患者集団や使用方法が特定される必要があり、当該情報を明らかにするための検証試験成績の入手が今後必要と考えられる。
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

<table>
<tr><td rowspan="2">1)</td><td colspan="3">要望者名</td><td>要望番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">日本小児血液学会／日本小児がん学会</td><td>185</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2)</td><td rowspan="3">要望された医薬品</td><td>一　般　名</td><td colspan="2">テモゾロミド</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td colspan="2">テモダールカプセル</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td colspan="2">シェリング・プラウ株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3)</td><td rowspan="3">要 望 内 容</td><td>効能・効果</td><td colspan="2">（小児）悪性神経膠腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">3 歳以上の小児に対して、放射線照射との併用にて，通常テモゾロミドとして 1 回 75mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回連日 42 日間，経口投与し，4 週間休薬する。その後，本剤単独にて，テモゾロミドとして 1 回 150mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間，経口投与し，23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし，次クールでは 1 回 200mg/m^2 に増量することができる。</td></tr>
<tr><td>要望の分類
（該当するものにチェックする）</td><td colspan="2">☐ 未承認薬　☑ 適応外薬（剤形追加も含む）
〔特記事項〕
なし</td></tr>
<tr><td>4)</td><td>「医療上の必要性に係る基準」への該当性ついての要望者の意見</td><td colspan="3">１．適応疾病の重篤性
<u>ア　生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</u>
悪性神経膠腫は極めて生命予後の不良な疾患であり、放射線療法や化学療法によっても、発症からの平均余命は 1 年以下である。

２．医療上の有用性
<u>ウ　欧米において標準的療法に位置づけられている</u>
本薬剤は、悪性神経膠腫に対する抗がん剤の中で、唯一生命予後の延長が証明された薬剤である。本薬剤の適応が承認されることによって、生存期間および QOL（生活の質）を改善することができれば、医療上の有用性は極めて高い。また、投与方法や併用薬剤についての臨床試験を実施することが容易となり、さらなる</td></tr>
</table>

		最適な治療開発に貢献するものと考える。
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〕 なし

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	特にコメントなし
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〕 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〕 本剤の小児への投与は、慎重投与の項で注意喚起がなされており、禁忌ではなく、使用は妨げられているわけではない。また、本剤の審査報告書（平成 18 年 4 月 6 日、http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0607.html）によると、海外臨床試験等の結果を基に審査を行った結果、当時、小児の適切な用法・用量が不明であるため、注意喚起を行った上で、製造販売後に小児への使用に関するデータ収集を行う旨が記載されている。このため、小児への使用に関するデータが収集され次第、添付文書における小児の使用に関する記載整備が速やかに検討されると考えられる。 以上より、現段階において、新たに開発を要請する必要はないと考える。
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

<table>
<tr><td rowspan="2">1)</td><td colspan="3">要望者名</td><td>要望番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">個人</td><td>351.1</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2)</td><td rowspan="3">要望された医薬品</td><td>一　般　名</td><td colspan="2">レノグラスチム</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td colspan="2">ノイトロジン注</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td colspan="2">中外製薬株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3)</td><td rowspan="3">要 望 内 容</td><td>効能・効果</td><td colspan="2">がん化学療法による好中球減少症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん、<u>乳癌(根治的手術と併用)</u>　の場合
通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、X（遺伝子組換え）としてY量を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はX（遺伝子組換え）Z（量）を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。
X:レノグラスチム、　Y:2μg/kg、　Z:5μg/kg
X:ナルトグラスチム、　Y:1μg/kg、　Z:2μg/kg
X:フィルグラスチム、　Y:50μg/m^2、　Z:100μg/m^2</td></tr>
<tr><td>要望の分類
(該当するものにチェックする)</td><td colspan="2">☐ 未承認薬　☑ 適応外薬（剤形追加も含む）
〔特記事項〕
なし</td></tr>
<tr><td>4)</td><td>「医療上の必要性に係る基準」への該当性ついての要望者の意見</td><td colspan="3"><u>１．適応疾病の重篤性</u>
乳癌患者は近年増加傾向にあり、年間約 4 万人の罹患が認められ我が国の女性の癌では罹患率が第 1 位である。さらに、我が国の乳癌の年齢調整死亡率は依然増加傾向にある。手術可能乳癌において、アンスラサイクリン系抗がん剤やタキサン系抗がん剤の導入により生存の改善が認められはしたが、特にリンパ節転移陽性（特に 4 個以上）患者における予後は依然として極めて不良である。乳癌はいったん再発すると治癒を望むことは困難である。また、乳癌患者は母親世代が多く、家族を含め乳癌という疾病は日常生活にも著しい影響を及ぼすものである。</td></tr>
</table>

		<u>アの「生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当</u> <u>２．医療上の有用性</u> 全身に広がる微小転移をコントロールし将来的な再発を防ぐ意味で、周術期に薬物療法を行う意義は大きい。現在再発高リスクの原発性乳癌患者において TAC 療法および ddAC-T 療法は、現在本邦で広く施行されている治療より（無再発）生存を 20～30%改善することが示されており標準的治療として既に海外では広く行われているが、いずれも G-CSF の 1 次的予防投与を必須としている。海外において有用性が確認されている標準治療を日本においても普及することは、乳癌患者とその家族において大きな進歩である。また、化学療法の減量が無病または全生存期間の短縮に繋がる可能性がある患者においては G-CSF の 2 次的予防投与が欧米では推奨されているが、乳癌の化学療法を施行する腫瘍内科医の多くが感染症治療の専門知識を持つ血液内科専門医の資格を持つ欧米と異なり外科医が担当することが多い本邦では、それでなくとも不必要な減量がなされていることが多い。 医療経済的側面からも、G-CSF 予防投与の導入は化学療法に伴う発熱性好中球減少症などの有害事象に対する治療費を抑えられるとともに、より有効な化学療法を導入しやすくなり、不必要な減量も避けられることで、さらに高額な医療費が予想される再発後の治療費を抑えられる。またそれは、乳癌患者の社会復帰の機会を増やすことにもつながる。したがって G-CSF の 1 次的および 2 次的予防投与の有用性は海外で確立しており、日本人においてもこの有用性を患者に供するべきである。 <u>ウの「欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当</u>
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	☐ 米国　☐ 英国　☐ 独国　☐ 仏国 〔特記事項〕

	み、該当国にチェックする）	なし

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）適応症の重篤性に関して，乳癌の重篤性は明白であるが，がん化学療法による好中球減少症については，基準（1）ア，イ，ウに該当するとは判断できない。また，（2）医療上の有用性については，既に「がん化学療法による好中球減少症」の効能を取得しており，好中球減少時には治療的に投与が可能であるため必ずしも当該基準に合致しない。標準的治療として既に海外では G-CSF の 1 次的予防投与が普及しているが，国内の用法・用量とは異なる。以上を勘案し，現時点においては必ずしも医療上の必要性が高いとは判断できない。
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） 現時点において，本適応の医療上の必要性は必ずしも高いとは判断できない。また，過去に当局とも協議を行った上で，最終的に開発を断念している経緯がある。
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〕 海外では、乳癌において G-CSF の予防投与が必要となるような治療レジメンは、術後化学療法において、用いられている（ドセタキセル／ドキソルビシン／シクロホスファミド: TAC 療法、ドキソルビシン／シクロホスファミド: AC 療法の 2 週間隔投与）。NCCN ガイドラインでは、TAC 療法や 2 週間隔投与の AC 療法は、従来用いられてきた 3 週間隔投与の AC 療法などよりも優先される治療として位置づけられておらず、乳癌の術後化学療法の一つの選択肢として記載されている。TAC 療法や 2 週間隔投与の AC 療法は、従来の 3 週間隔投与の AC 療法などよりも骨髄抑制等が増強されるため、国内においてもその安全性を十分に検討する必要があると考えられる。現在、国内では 3 週間隔投与の AC 療法やシクロホスファミド／エピルビシン／5-FU: CEF 療法が承認されていることから、今回の要望内容について、医療上の有用性は高いとは判断できないと考える。 また、適応疾病の重篤性については、抗悪性腫瘍剤の投与による好中球減少は、生命に重大な影響を及ぼす場合もあり、潜在的には、「ア 生命に重大な影響がある疾患」に該当すると考える。しかし、上述したとおり、現在、国内では必ずしも G-CSF の予防投与を必要とするような強い骨髄抑制を有する治療レジメンが標準的に用いられている状況ではないため、各基準の何れにも該当しないと判断する。
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

<table>
<tr><td rowspan="2">1)</td><td colspan="3">要望者名</td><td>要望番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">個人</td><td>351.2</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2)</td><td rowspan="3">要望された医薬品</td><td>一　般　名</td><td colspan="2">フィルグラスチム</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td colspan="2">グラン注射液</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td colspan="2">協和発酵キリン株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3)</td><td rowspan="3">要 望 内 容</td><td>効能・効果</td><td colspan="2">がん化学療法による好中球減少症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん、<u>乳癌(根治的手術と併用)</u>　の場合
通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、X（遺伝子組換え）としてY量を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はX（遺伝子組換え）Z（量）を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。
X:レノグラスチム、　Y:2μg/kg、　Z:5μg/kg
X:ナルトグラスチム、　Y:1μg/kg、　Z:2μg/kg
X:フィルグラスチム、　Y:50μg/m^2、　Z:100μg/m^2</td></tr>
<tr><td>要望の分類
(該当するものにチェックする)</td><td colspan="2">☐ 未承認薬　☑ 適応外薬（剤形追加も含む）
〔特記事項〕
なし</td></tr>
<tr><td>4)</td><td>「医療上の必要性に係る基準」への該当性ついての要望者の意見</td><td colspan="3"><u>１．適応疾病の重篤性</u>
乳癌患者は近年増加傾向にあり、年間約 4 万人の罹患が認められ我が国の女性の癌では罹患率が第 1 位である。さらに、我が国の乳癌の年齢調整死亡率は依然増加傾向にある。手術可能乳癌において、アンスラサイクリン系抗がん剤やタキサン系抗がん剤の導入により生存の改善が認められはしたが、特にリンパ節転移陽性（特に 4 個以上）患者における予後は依然として極めて不良である。乳癌はいったん再発すると治癒を望むことは困難である。また、乳癌患者は母親世代が多く、家族を含め乳癌という疾病は日常生活にも著しい影響を及ぼすものである。</td></tr>
</table>

		アの「生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当 ２．医療上の有用性 全身に広がる微小転移をコントロールし将来的な再発を防ぐ意味で、周術期に薬物療法を行う意義は大きい。現在再発高リスクの原発性乳癌患者において TAC 療法および ddAC-T 療法は、現在本邦で広く施行されている治療より（無再発）生存を 20～30%改善することが示されており標準的治療として既に海外では広く行われているが、いずれも G-CSF の 1 次的予防投与を必須としている。海外において有用性が確認されている標準治療を日本においても普及することは、乳癌患者とその家族において大きな進歩である。また、化学療法の減量が無病または全生存期間の短縮に繋がる可能性がある患者においては G-CSF の 2 次的予防投与が欧米では推奨されているが、乳癌の化学療法を施行する腫瘍内科医の多くが感染症治療の専門知識を持つ血液内科専門医の資格を持つ欧米と異なり外科医が担当することが多い本邦では、それでなくとも不必要な減量がなされていることが多い。 医療経済的側面からも、G-CSF 予防投与の導入は化学療法に伴う発熱性好中球減少症などの有害事象に対する治療費を抑えられるとともに、より有効な化学療法を導入しやすくなり、不必要な減量も避けられることで、さらに高額な医療費が予想される再発後の治療費を抑えられる。またそれは、乳癌患者の社会復帰の機会を増やすことにもつながる。したがって G-CSF の 1 次的および 2 次的予防投与の有用性は海外で確立しており、日本人においてもこの有用性を患者に供するべきである。 ウの「欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当
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	☐ 米国　☐ 英国　☐ 独国　☐ 仏国 〔特記事項〕

	み、該当国にチェックする）	なし

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	今後の乳癌における化学療法の国際水準化を想定した場合、国内においても現状よりもより効果的な治療レジメンを採択するためには、G-CSF 製剤の一次的予防投与の必要性が高まるものと考えられる。 (1) 適応疾病の重篤性 本要望の適応癌腫である乳癌は、近年、手術可能な乳癌において、治療法の改善が認められるものの、リンパ節転移陽性等のリスク因子を有する患者における予後は依然として不良であり、生命に重大な影響がある疾患に該当する。 (2) 医療上の有用性 9）に記載のとおり、欧米で乳癌化学療法の治療レジメンとして標準的に用いられているTAC やAC→T（dose dense レジメン）は、日本における現状の治療レジメンよりも高い効果があると考えられているが、現状国内ではG-CSF に当該用法がなく、これらの化学療法は施行できない状況にある。 欧米のガイドラインでは、癌腫もしくは手術との併用等の条件にかかわらず、化学療法レジメンごとのFN 発現頻度（>20%）から、G-CSF の一次予防投与が推奨されており、海外ではTAC やAC→T（dose dense レジメン）等のレジメンでは一次的予防投与が実施されている。 海外においては、既存のG-CSF 製剤に加えて、G-CSF 製剤よりも消失半減期が長いという特徴を有する持続型G-CSF製剤（一般名：pegfilgrastim）が承認を取得しており、外来癌化学療法の副作用管理により適した製剤として臨床使用されている。国内においては、弊社がKRN125 という治験成分記号で、本要望における乳癌化学療法での開発も考慮のうえ、「癌化学療法における好中球減少症」の治療薬として開発中である。国内における癌化学療法の多くは、従来は主に入院治療として行われていたが、昨今では外来癌化学療法が普及してきている。特に、乳癌における化学療法においては、外来がん化学療法が一般的である。一方、癌化学療法に伴う副作用に対して適切な支持療法を実施することは、安全かつ確実に外来で治療を遂行するために重要である。すなわち、多くの癌化学療法では骨髄抑制が生じるが、FN の発現頻度減少を目的に使用されている既存のG-CSF 製剤よりも、半減期を延長させた本剤が外来癌化学療法の副作用管理により適した製剤と考えている。

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） 弊社では、持続型 G-CSF 製剤（一般名：pegfilgrastim、治験成分記号：KRN125）の開発を進めており、現在、本要望を踏まえた形での治験を実施中である。よって、フィルグラスチムとして本要望を踏まえた開発は行わないこととしたい。
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〕 海外では、乳癌において G-CSF の予防投与が必要となるような治療レジメンは、術後化学療法において、用いられている（ドセタキセル／ドキソルビシン／シクロホスファミド: TAC 療法、ドキソルビシン／シクロホスファミド: AC 療法の 2 週間隔投与）。NCCN ガイドラインでは、TAC 療法や 2 週間隔投与の AC 療法は、従来用いられてきた 3 週間隔投与の AC 療法などよりも優先され

		る治療として位置づけられておらず、乳癌の術後化学療法の一つの選択肢として記載されている。TAC 療法や 2 週間隔投与の AC 療法は、従来の 3 週間隔投与の AC 療法などよりも骨髄抑制等が増強されるため、国内においてもその安全性を十分に検討する必要があると考えられる。現在、国内では 3 週間隔投与の AC 療法やシクロホスファミド／エピルビシン／5-FU: CEF 療法が承認されていることから、今回の要望内容について、医療上の有用性は高いとは判断できないと考える。 また、適応疾病の重篤性については、抗悪性腫瘍剤の投与による好中球減少は、生命に重大な影響を及ぼす場合もあり、潜在的には、「ア 生命に重大な影響がある疾患」に該当すると考える。しかし、上述したとおり、現在、国内では必ずしも G-CSF の予防投与を必要とするような強い骨髄抑制を有する治療レジメンが標準的に用いられている状況ではないため、各基準の何れにも該当しないと判断する。
13)	備　　考	