

第5回 未承認薬使用問題検討会議 議事次第

平成17年7月22日(金)14:00~16:00
法曹会館 「高砂」

議 事

1. 検討する必要がある未承認薬について
2. その他

配付資料一覧

- 資料 1 4月～6月に欧米4カ国のいずれかの国で新たに承認された医薬品
- 資料 2-1 平成17年4月に患者団体から追加で未承認薬使用問題検討会議での検討の要望のあった医薬品
- 資料 2-2 平成17年4月に学会・患者団体から追加で早期承認の要望のあった医薬品
- 資料 3-1 ワーキンググループ検討結果報告書（ベバシズマブ）
- 資料 3-2 ワーキンググループ検討結果報告書（セツキシマブ）
- 資料 3-3 ワーキンググループ検討結果報告書（エルロチニブ）
- 資料 3-4 ワーキンググループ検討結果報告書（テモゾロミド）
- 資料 3-5 ワーキンググループ検討結果報告書（ストレプトゾシン）
- 資料 4 「未承認薬使用問題検討会議」ワーキンググループ専門家リスト

- 参考資料 1 「未承認薬使用問題検討会議」開催要綱
- 参考資料 2 「未承認薬使用問題検討会議」構成員
- 参考資料 3 「未承認薬使用問題検討会議」における対象医薬品
- 参考資料 4 未承認薬を治験対象とする場合の考え方
- 参考資料 5 未承認薬の欧米における承認状況の把握について
- 参考資料 6 ワーキンググループの設置について
- 参考資料 7 過去5年間に学会・患者団体からの早期承認・早期保険適用の要望があり、かつ平成17年3月以前に欧米4カ国のいずれかの国で承認された未承認薬（「類型II」の未承認薬）（改訂）
- 参考資料 8 未承認薬使用問題検討会議での検討結果を受けて国内で治験準備中又は実施中の医薬品に関する情報

4月～6月に欧米4カ国のいずれかの国で
新たに承認された医薬品（類型I）

1. 成分名： エキセナチド (exenatide)
 販売名： Byetta
 承認国： 米国（2005年4月28日承認）
 会社名： Amylin Pharmaceuticals, Inc.
 剤形・規格： 注射剤・300 μ g 1筒、600 μ g 1筒
 効能・効果： 2型糖尿病患者（メトホルミン、SU剤又はこれらの併用によっても血糖コントロールが不良の患者）における血糖コントロールの改善のための補助療法
 用法・用量： 5 μ g～10 μ gを1日2回皮下注射（朝食及び夕食前1時間以内）
 作用機序等： グルコース依存性のインスリン分泌促進

- 適応疾病の重篤性について：
重篤とはいえない。
- 医療上の有用性について：
既存療法の中での本剤の治療上の位置づけについて要検討
- 学会・患者団体からの要望：
なし
- 国内状況：
治験実施中

2. 成分名： ガルスルファーゼ (galsulfase)
 販売名： Naglazyme
 承認国： 米国（2005年6月1日承認）
 会社名： BioMarin Pharmaceutical Inc.
 剤形・規格： 注射剤・5mg 1瓶
 効能・効果： VI型ムコ多糖症
 用法・用量： 1mg/kgを週1回静脈内注射
 作用機序等： 欠損酵素の補充

- 適応疾病の重篤性について：
重篤な疾病である。
- 医療上の有用性について：
これまでの治療は造血幹細胞移植（BMT）のみであったが、効果は不十分であり、患者は、移植をしても、関節こう縮や骨の変形により車椅子の生活を余技なくされている。中枢神経症状がないこと、BMTにはアログラフトに伴う重篤な副作用があること等を考慮すると、本酵素補充療法は、現状では有用な治療法であるといえる。
- 学会・患者団体からの要望：
なし
- 国内状況：
開発なし

3. 成分名 : チゲサイクリン (tigecycline)
販売名 : Tygacil
承認国 : 米国 (2005 年 6 月 15 日承認)
会社名 : Wyeth Pharmaceuticals Inc.
剤形・規格 : 注射剤・50mg 1 瓶
効能・効果 : 複雑性皮膚及び皮膚組織感染症、複雑性腹腔内感染症
用法・用量 : 初回 100mg、その後 12 時間毎に 50mg を点滴静注
作用機序等 : 蛋白合成阻害作用

○適応疾病の重篤性について :

重篤な疾病である。

○医療上の有用性について :

MRSA を含むグラム陽性菌等に抗菌力を示す新規系統 (glycylcycline 系) の抗菌薬である。

○学会・患者団体からの要望 :

なし

○国内状況 :

治験実施中

4. 成分名 : チプラナビル (tipranavir)
販売名 : Aptivus
承認国 : 米国 (2005 年 6 月 22 日承認)
会社名 : Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
剤形・規格 : 経口剤・250mg 1 カプセル
効能・効果 : 高度な治療経験があり又は多数のプロテアーゼ阻害剤に耐性の HIV-1 ウイルスを有し、ウイルス複製の証拠のある HIV-1 感染症患者におけるリトナビルとの併用
用法・用量 : 500mg (2 カプセル) を 1 日 2 回経口投与
作用機序等 : プロテアーゼ阻害剤

○適応疾病の重篤性について :

重篤な疾病である。

○医療上の有用性について :

既存療法に耐性の患者に対する有効性が期待できる。

○学会・患者団体からの要望 :

なし

○国内状況 :

開発検討中

平成17年4月に患者団体から追加で未承認薬使用問題検討会議での検討の要望があった医薬品

No.	成分名	販売名	要望の診断名	備考（国内開発状況、治療上の位置づけ、欧米4カ国での承認状況等）
1	ベバシズマブ	Avastin	結腸直腸癌	国内治験中 米(転移性結腸直腸癌) EU(転移性結腸直腸癌)
2	セツキシマブ	Erbitux	結腸直腸癌	国内治験中 米(イリノテカンに不応又は耐容不能でEGFR陽性の転移性結腸直腸癌) EU(イリノテカンに不応でEGFR陽性の転移性結腸直腸癌)
3	エルロチニブ	Tarceva	非小細胞肺癌	国内治験中 米(進行性又は転移性の非小細胞肺癌)
4	テモゾロミド	Temodar	脳腫瘍、多形性神経膠芽腫	国内治験中 米(退形成性星細胞腫(再発)、膠芽腫) EU(悪性神経膠腫(再発)、膠芽腫)
5	ストレプトゾシン	Zanosar	カルチノイド、抗腫瘍(悪性膵内分泌腫瘍)	米(転移性膵島細胞癌) 仏(転移性膵島細胞癌)
6	イブリツモマブチウキセタン	Zevalin	非ホジキンリンパ腫(低悪性度)、B細胞性悪性リンパ腫	国内治験中。オーファンドラッグ指定 米(B細胞性非ホジキンリンパ腫) EU(B細胞性非ホジキンリンパ腫)
7	リポソームドキシソルピシン	Doxil	卵巣癌、カポジ肉腫	国内治験中 米(AIDS関連カポジ肉腫、卵巣癌) EU(AIDS関連カポジ肉腫、卵巣癌)
8	トシツモマブ	Bexxar	非ホジキンリンパ腫(低悪性度)、B細胞性悪性リンパ腫	米(非ホジキンリンパ腫)

No.	成分名	販売名	要望の診断名	備考（国内開発状況、治療上の位置づけ、欧米4カ国での承認状況等）
9	レトロゾール	Femara	乳癌	承認審査中。類薬アナストロゾールを使用 米(閉経後乳癌) EU(閉経後乳癌)
10	フルベストラント	Faslodex	乳癌	国内治験中。タモキシフェン等を使用 米(閉経後乳癌) EU(閉経後乳癌)
11	トリプトレリン	Trelstar Depot	前立腺癌	類薬ゴセレリン、リュープロレリンを使用 米(前立腺癌) 独(前立腺癌) 仏(前立腺癌、思春期早発症、子宮内膜症、不妊症)
12	アミノグルテチミド	Cytadren	前立腺癌	類薬フルタミド、ピカルタミドを使用 米(閉経後又は卵巣切除後の患者における転移性乳癌、クッシング病) 英、独、仏(閉経後又は卵巣切除後の患者における転移性乳癌、クッシング病)
13	アレムツズマブ	Campath	慢性リンパ球性白血病	国内治験中。フルダラビン、クラドリビンを使用 米(B細胞白血病) EU(B細胞白血病)
14	チオグアニン	Thioguanine	急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病及び骨髄単球性白血病、慢性骨髄性白血病	類薬メルカプトプリンを使用 米(急性非リンパ球性白血病の緩解・地固め療法(維持療法には推奨されない)、慢性骨髄性白血病)
15	テニポシド	Vumon	急性リンパ球性白血病	類薬エトポシドを使用 米(悪性脳腫瘍、膀胱癌、悪性リンパ腫、ホジキン病、難治性小児急性白血病) 独、仏(悪性脳腫瘍、膀胱癌、悪性リンパ腫、ホジキン病、難治性小児急性白血病)

No.	成分名	販売名	要望の診断名	備考（国内開発状況、治療上の位置づけ、欧米4カ国での承認状況等）
16	クロラムブシル	Leukeran	慢性リンパ球性白血病、非ホジキンリンパ腫（中から高悪性度）、非ホジキンリンパ腫（低悪性度）、ワルデンシュトレーム-マクログロブリン血症、真性赤血球増加症（真性多発多血症）、本態性血小板増加症、織毛上皮腫（栄養膜芽腫）	<p>類薬シクロフォスファミドを使用</p> <p>米（慢性リンパ球性白血病、悪性リンパ腫（リンパ肉腫、巨大濾胞性リンパ腫）、ホジキン病） 英（慢性リンパ球性白血病、悪性リンパ腫（リンパ肉腫、巨大濾胞性リンパ腫）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、ヴァルデンストレーンマクログロブリン血症） 独、仏（非ホジキンリンパ腫、ヴァルデンストレーンマクログロブリン血症）</p>
17	カルムスチン	BiCNU	ホジキン病（病期Ⅲ及びⅣ期）、非ホジキンリンパ腫（中から高悪性度）、皮膚T細胞リンパ腫（菌状息肉腫）、多発性骨髄腫、胃及び膵癌、結腸直腸癌、精巣癌、黒色腫	<p>類薬ニムスチン、ラニムスチンを使用</p> <p>米（多形性膠芽腫、新たに診断された患者の悪性神経膠腫に手術及び放射線と併用、悪性神経膠腫の手術前投与） EU（多形性膠芽腫、新たに診断された患者の悪性神経膠腫に手術及び放射線と併用、悪性神経膠腫の手術前投与）</p>
18	ロムスチン	CeeNU	ホジキン病（病期Ⅲ及びⅣ期）、非ホジキンリンパ腫（中から高悪性度）、胃及び膵癌、子宮頸癌	<p>類薬ニムスチン、ラニムスチンを使用</p> <p>米（脳腫瘍（原発性及び転移性）、ホジキン病（第二選択薬）） 英（脳腫瘍（原発性及び転移性）、ホジキン病（第二選択薬）、肺がん（特に燕麦細胞カルシノーマ）、悪性黒色腫（転移性）、非ホジキンリンパ腫（第二選択薬）、骨髄腫、消化管腫瘍、腎・睾丸、卵巣、子宮頸部・乳房のカルシノーマの緩和療法（放射線又は手術、他の薬剤と併用）） 独、仏（肺がん（特に燕麦細胞カルシノーマ）、悪性黒色腫（転移性）、非ホジキンリンパ腫（第二選択薬）、骨髄腫、消化管腫瘍、腎・睾丸、卵巣、子宮頸部・乳房のカルシノーマの緩和療法（放射線又は手術、他の薬剤と併用）</p>
19	アバレリクス	Plenaxis	前立腺癌	<p>ゴセレリン、リュープロレリンを使用</p> <p>米（前立腺癌）</p>
20	フロクスウリジン	FUDR	結腸直腸癌、腎癌	<p>フッ化ピリミジン系類薬を使用</p> <p>米（手術及び他の治療で効果がみられない消化管のアデノカルシノーマ腫瘍の肝臓転移転移の緩和療法）</p>
21	ベキサロテン	Targretin	皮膚T細胞リンパ腫（菌状息肉腫）	<p>治療上の位置づけ不明</p> <p>米（皮膚T細胞リンパ腫） EU（皮膚T細胞リンパ腫）</p>
22	デニロイキンジフチトクス	Ontak	皮膚T細胞リンパ腫（菌状息肉腫）	<p>欧米でもほとんど使われていない</p> <p>米（皮膚T細胞リンパ腫）</p>

No.	成分名	販売名	要望の診断名	備考（国内開発状況、治療上の位置づけ、欧米4カ国での承認状況等）
23	polifeprosan 20 with carmustine implant	Gliadel Wafer	悪性神経膠腫	標準薬とはいえない 米(新たに診断された高分化型神経膠腫に手術及び放射線と併用、多形性膠芽腫の再発に手術と併用) 英、仏(新たに診断された高分化型神経膠腫に手術及び放射線と併用、多形性膠芽腫の再発に手術と併用)
24	アムサクリン	Amsidyl	急性骨髄性白血病及び骨髄単球性白血病、非ホジキンリンパ腫(中から高悪性度)	標準薬とはいえない 英、独、仏(固形癌、急性非リンパ性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫)
25	アザシチジン	Vidaza	急性骨髄性白血病及び骨髄単球性白血病	標準薬とはいえない 米(骨髄異形成症候群)
26	アナグレリド	Agrylin	真性赤血球増加症(真性多発多血症)、本態性血小板増加症	標準薬とはいえない。国内治験中。オーファンドラッグ指定 米(血小板増加症) EU(血小板増加症)
27	メクロレタミン	Mustargen	ホジキン病(病気Ⅲ及びⅣ期)	ホジキン病治療の第一選択(ABVD療法)には含まれない。シクロホスファミドを使用 米(ホジキン病(Stages III, IV)、リンパ肉腫、慢性骨髄性・リンパ球性白血病、真性赤血球増加、菌状息肉腫、気管支癌の緩和療法)
28	バルルビジン	Valstar	膀胱癌	標準薬とはいえない 米(BCG不応性の膀胱癌)
29	イソスルファン ブルー(色素)	リンファズリン	乳癌	検査薬 米(乳癌(外科用))
30	ラスブリカーゼ	Elitek	腫瘍崩壊症候群の予防・治療	国内治験中 米(高尿酸血症) EU(高尿酸血症)

No.	成分名	販売名	要望の診断名	備考（国内開発状況、治療上の位置づけ、欧米4カ国での承認状況等）
31	放射性リン ³² P		真性赤血球増加症（真性多発多血症）、本態性血小板増加症	標準薬とはいえない 米（転移性疾患（癌）の腹膜又は胸膜浸潤） 英、仏（転移性疾患（癌）の腹膜又は胸膜浸潤）
32	メチセルジド	Sansert	カルチノイド	オクトレオチドを使用 英（片頭痛群発頭痛、血管性頭痛の予防、カルチノイド疾患（症候群）による下痢）
33	プリカマイシン	Mithracin	慢性骨髄性白血病、乳癌	米（精巣腫瘍、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症）
34	Trysacryl co-polymer （脳塞栓物質）	Embosphere	脳腫瘍	米（子宮筋腫、血管過剰増生腫瘍、動静脈奇形）
35	トポテカン	Hycamtin	卵巣癌、乳癌	国内承認済み（2000.12）（ノギテカン） 米（卵巣癌、小細胞肺癌） 英、独、仏（卵巣癌）
36	三酸化ヒ素	Trisenox	急性骨髄性白血病及び骨髄単球性白血病	国内承認済み（2004.10） 米（急性前骨髄球性白血病） EU（急性前骨髄球性白血病）
37	ゲムツズマブオゾガマイシン	Mylotarg	急性骨髄性白血病及び骨髄単球性白血病	国内承認見込み 米（急性骨髄性白血病）
38	ジノプロストン	Prostin E2	難治性悪性腫瘍治療	国内承認済み 米（陣痛促進剤、12～20週の妊娠中絶、28週までの稽留流産又は死産の判定、非転移性妊娠性絨毛性疾患） 独（陣痛促進剤、12～20週の妊娠中絶、28週までの稽留流産又は死産の判定、非転移性妊娠性絨毛性疾患）
39	ベメトレキセド	Alimta	悪性胸膜中皮腫、非小細胞肺癌	検討済み（2005.01）。国内治験中 米（中皮腫、非小細胞肺癌） EU（中皮腫、非小細胞肺癌）

No.	成分名	販売名	要望の診断名	備考（国内開発状況、治療上の位置づけ、欧米4カ国での承認状況等）
40	サリドマイド	Thalomid	多発性骨髄腫	検討済み(2005.01)。国内治験準備中 米(結節性紅斑)
41	ボルテゾミブ	Velcade	多発性骨髄腫	検討済み(2005.04)。国内治験中 米(多発性骨髄腫) EU(多発性骨髄腫)

平成17年4月に学会・患者団体から追加で早期承認の要望があった医薬品

No.	成分名	販売名	要望の診断名	備考（国内開発状況、治療上の位置づけ、欧米4カ国での承認状況等）
42	デキストロプロポキシフェン		癌性疼痛	麻薬系鎮痛薬を使用 米(軽度～中等度の疼痛) 英、独、仏(軽度～中等度の疼痛)
43	レボルファンール		癌性疼痛	麻薬系鎮痛薬を使用 米(中等度～重度の疼痛)
44	ヒドロモルフォン		癌性疼痛	麻薬系鎮痛薬を使用 米(慢性及び急性疼痛(胆石痙痛、火傷、がん、心臓発作、外傷、腎結石など)) 英(慢性及び急性疼痛(胆石痙痛、火傷、がん、心臓発作、外傷、腎結石など))
45	メサドン		癌性疼痛	麻薬系鎮痛薬を使用 米(オピオイド乱用の解毒) 英(オピオイド乱用の解毒、中等度～重度の疼痛) 独、仏(オピオイド乱用の解毒)
46	ガバペンチン	Neurotin	てんかん	承認審査中 米(てんかん、神経障害性疼痛) 英(てんかん、神経障害性疼痛) 独、仏(てんかん)
47	トピラマート	Topamax	てんかん	承認審査中 米(てんかん、小児てんかん、成人部分てんかん、片頭痛、レンノックス・ガストー症候群) 英、独(てんかん)
48	ラモトリギン	Lamictal	難治てんかん	承認審査中 米(部分てんかん、続発性全般強直間代発作、双極性障害、レンノックス・ガストー症候群) 英(部分てんかん、続発性全般強直間代発作、レンノックス・ガストー症候群) 独、仏(部分てんかん、続発性全般強直間代発作)
49	レベチラセタム	Keppra	ミオクローヌステんかん	国内治験中 米(てんかん) EU(てんかん)

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 7 月 22 日

医薬品名	ベバシズマブ（欧米での販売名：Avastin）
概要	抗悪性腫瘍剤（注射剤）
対象疾病	結腸・直腸癌
外国承認状況	米国（転移性結腸・直腸癌）、欧州（転移性結腸・直腸癌）

〔対象疾病について〕

転移性大腸癌患者数は急激な増加を辿り、2001 年癌死亡 30 万人のうち 37,000 人（12%）を占め、さらに 2015 年には癌死亡 45 万人のうち 66,700 人（15%）を占めると予想されている。転移性大腸癌に対する治療薬は、5FU+LV（ロイコボリン、国内は L 型ロイコボリン）と、イリノテカン又はオキサリプラチンの 3 剤の併用療法である FOLFIRI、FOLFOX 療法が海外において標準治療とされている。これら最新の治療法により、生存期間は best supportive care 群の 8 ヶ月から 19.5 ヶ月に延長している。

〔本剤の医療上の有用性について〕

本剤（BV）は VEGF（vascular endothelial growth factor）に対するモノクロナール抗体であり、腫瘍血管新生を抑制することにより、腫瘍増殖を阻害する新規作用機序を有している。海外臨床試験では、IFL（一次治療）、FOLFOX4（二次治療）単独に対して BV 追加による延命効果が第Ⅲ相試験により検証されている。

一次治療（初回化学療法）例を対象とした IFL（イリノテカン+急速静注 5FU/LV）+placebo（412 例）対 IFL+BV（5mg/kg/2w）（403 例）の比較試験では、OS: 15.6 月対 20.3 月（ $p=0.00003$ ）、PPF: 6.2 月対 10.6 月（ $p<0.00001$ ）、奏効（CR+PR）率: 35% 対 45%（ $p=0.0029$ ）、奏効期間: 7.1 月対 10.4 月（ $p=0.0014$ ）と優れた臨床効果を示した。（N Engl J Med 2004; 350: 2335-42）有害事象では、出血、血栓症、蛋白尿、高血圧などである。BV 群では消化管穿孔の症例が報告されており、注意が必要とされる。その後本剤に関して脳血管障害、心筋梗塞などの発生頻度が上昇する警告文が企業から出され、添付文書の改訂がなされている。二次治療例を対象とした E3200 試験では、FOLFOX4 対 FOLFOX4+BV 対 BV 単独の 3 群比較が実施されている。（ASCO2005 Abst #2）症例数は FOLFOX4+BV/FOLFOX4/BV で 289/290/243 例。OS: 12.9 月/10.8 月/10.2 月。FOLFOX4+BV/FOLFOX4 の HR=0.76, $p=0.0018$ 。PFS: 7.2 月/4.8 月/2.7 月。FOLFOX4+BV/FOLFOX4 の HR=0.64, $p<0.0001$ 。奏効率は 21.8/9.1/3.0%。毒性は同様に高血圧、出血、神経毒性、嘔気、血栓症が多い。3 例に腸管穿孔。この試験での BV 投与量は 10mg/kg/2w と高用量である。

現在、一次治療例を対象とした FOLFOX4+/-BV と XELOX+/-BV の 4 群比較試験が海外で実施されており、BV の標準的一次治療法 FOLFOX4 との併用効果が確認される予定である。

その他の臨床試験では 5FU（500mg/m²）/LV（500mg/m²）を対照群（36 例）として 5FU/LV+BV（5mg/kg/2w, 35 例）、5FU/LV+BV（10mg/kg/2w, 33 例）を比較検討した用量設定試験があり、BV の上乗せ効果（奏効率: 17%, 40%, 24%; TTP: 5.2 月, 9.0 月, 7.2 月; OS: 13.8 月, 21.5 月, 16.1 月）を認め、5mg/kg を一次治療での推奨

用量としている。(J Clin Oncol 2003; 21: 60-65) さらに、FU/LV/Placebo(105例)対 FU/LV/BV(104例)の一次治療例での比較試験の結果、OS:12.9月対 16.6月 (HR=0.79, p=0.16), PFS: 5.5月対 9.2月 (HR=0.50, p=0.0002), 奏効率:15.2%対 26.0% (p=0.055), 奏効期間: 6.8月対 9.2月 (HR=0.42, p=0.088)。一次治療としてイリノテカンの対象とならない対象においても BV 併用により PFS で有意な改善を示した。(J Clin Oncol 2005; 23: 3697-3705)

さらに、2005ASCO において BV は非小細胞肺癌(Carboplatin+Paclitaxel, E4599 試験, #LBA4)、再発乳癌 (Paclitaxel, E2100 試験) でも第Ⅲ相試験成績が報告され、いずれも BV 併用群が優れる結果であった。

[検討結果]

転移性大腸癌治療における本剤の意義は、一次、二次治療において検証されており、出血、血栓症、蛋白尿、高血圧、穿孔などの有害事象が報告されているが、従来の標準的抗がん剤治療に併用することによる臨床的有用性は確認されていると考えられる。FOLFOX4+BV は NCCN ガイドラインでも一次治療として採択されており、FOLFOX 以外にも FU/LV, IFL との併用を支持する臨床試験成績がある。

現在までに報告されている臨床試験成績はいずれも第Ⅲ相試験からのものであり、臨床的有用性は検証されていると考えられることから、これら臨床成績及び主要な評価が終了した国内第Ⅰ相試験成績等を基に早期の承認申請がなされるべきである。また、これと並行して、申請準備期間中及び審査期間中に FOLFOX4+BV 療法に関する安全性確認試験を実施し、国内での使用実態を想定した臨床試験成績が収集されることが必要と考える。

なお、投与量に関しては、5mg/kg を 2 週毎とされているが、E3200 試験では高用量が使用されている。これらについては高額な医療費も考慮して検討する必要がある。また、経口抗がん剤併用療法での有用性も今後の臨床試験成績に基づいて判断する必要がある。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 7 月 22 日

医薬品名	セツキシマブ (欧米での販売名 : Erbitux)
概要	抗悪性腫瘍剤 (注射剤)
対象疾病	結腸・直腸癌
外国承認状況	米国 (イリノテカンに不応又は耐容不能で EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌)、 欧州 (イリノテカンに不応で EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌)

[対象疾病について]

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor: 上皮成長因子受容体) は大腸癌の 60-80% に発現が認められ、予後不良因子とされている。EGF あるいは TGF- α が EGFR に結合することにより、二量体化が起こり、細胞内の EGFR の tyrosine kinase 部分が活性化され、自己リン酸化以降の細胞内反応が引き起こされ、分化、増殖、転移、血管新生、apoptosis が制御される。本剤は EGFR の細胞外ドメインに結合して二量体化を阻害し抗腫瘍効果を示す。海外臨床試験では、イリノテカン抵抗性の転移性大腸癌に対してイリノテカンとの併用にて臨床効果が報告されている。二次治療でのイリノテカン抵抗例に対する有用性が期待されている。

[本剤の医療上の有用性について]

本剤に関する海外臨床試験は、イリノテカン+本剤第 II 相試験 (121 例)、本剤単剤第 II 相試験 (57 例) が報告され、それぞれ奏効率は 19%、11% とされている。単剤では TTP 1.4 月、OS 6.4 月と報告されている (ProcASCO 20:3a, 2001; J Clin Oncol 22:1201-1208, 2004)。また、本剤単剤(111 例)とイリノテカン+本剤併用(218 例)の randomized phase II 試験(N Engl J Med 351: 337-345, 2004)では、奏効率 11%対 23%($p=0.007$)、TTP 1.5 月対 4.1 月($p<0.001$)、OS 6.9 月対 8.6 月($P=0.48$)であり、併用群が優れる成績である。有害事象は比較的軽度であり、アクネ様皮疹、皮膚乾燥、亀裂などが主体である。Hypersensitivity infusion reaction は稀で 3% 程度 (死亡は 0.1%) である。Grade 3/4 の有害事象は単剤群で 43.5% に認められ、呼吸困難 13%、脱力 10.4%、アクネ様皮疹 5.2%、腹痛 5.2%、悪心嘔吐 4.3% とされ、イリノテカン併用により下痢 21.2%、脱力 13.7%、好中球減少 9.4%、悪心嘔吐 7.1% と増加している。このような有害事象の発生を考慮しても、再発大腸癌の治療薬としては十分に臨床的有用性があると考えられる。なお、本試験でのイリノテカン投与スケジュールは、単剤 125mg/m²/w 4 週連続・2 週休薬、あるいは IFL、あるいは FOLFIRI(イリノテカン 180mg/m²/2w+持続静注 5FU/LV)、あるいは単剤 350mg/m²/3w の 4 方法である。

[検討結果]

国内では、第 I 相試験の主要な評価が終了したところであるが、今までに報告された臨床試験成績から、本剤は単剤使用の可能性は少なく、イリノテカンとの併用にて用いられると考えられることから、当該併用療法による国内での第 II 相試験が早期に開始されるべきである。

また、本剤が欧米における臨床試験により評価された際には、対象が免疫組織染

色にて“EGFR 陽性”大腸癌であることが条件とされていた。したがって、本剤の治療対象を特定するためには、EGFR 免疫組織染色キットの検査法の同時検討・確立が必要である。しかし、最近の報告では EGFR の染色性と奏効度との関連に関して明らかでないとの報告もあり、本剤が EGFR 以外の機序で作用している可能性も推測されている。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 7 月 22 日

医薬品名	エルロチニブ（欧米での販売名：Tarceva）
概要	抗悪性腫瘍剤（経口剤）
対象疾病	非小細胞肺癌
外国承認状況	米国（1レジメン以上の化学療法に無効となった局所進行性又は転移性非小細胞肺癌）

〔対象疾病について〕

肺癌の死亡数は、増加の一途をたどり、2001年の死亡数は約52000人と全悪性腫瘍の死亡の約18%を占め、悪性腫瘍による男性の死因の第1位となっている。肺癌の80%以上が非小細胞肺癌であり、発見時にすでに遠隔転移をきたしている症例も少なくない。悪性胸水または心嚢水を認めるⅢB期、遠隔転移を認めるⅣ期の標準的治療は化学療法であるが、それらⅢB、Ⅳ期の5年生存率は1%未満である。

〔本剤の医療上の有用性について〕

非小細胞肺癌に対する初回化学療法はプラチナ製剤を含む2剤併用療法が標準的治療である。プラチナ製剤を含む2剤併用療法が施行された後に、病勢の進行を認めた症例に対する二次化学療法としては、ドセタキセルが標準的治療の一つと考えられている。

エルロチニブはゲフィチニブと同様に上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼ阻害を作用機序とした薬剤である。1～2レジメンの化学療法歴のある非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブとプラセボの無作為化比較試験においてエルロチニブによる生存期間の延長が示され（ASCO Meeting Abstracts, 2004;22:7022）、2004年11月に米国FDAで承認された。一方、未治療の非小細胞肺癌に対して標準化学療法（プラチナ製剤を含む2剤併用療法）との併用効果を検討する2つの無作為化比較試験が行われたが、エルロチニブを併用することにより生存期間の延長は認められなかった（ASCO Meeting Abstracts, 2004;22:7010, 7011）。また、国内で実施された固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験において重篤な有害事象として間質性肺炎が1例認められている（World Conference on Lung Cancer Abstracts, 2003;10:86 抄録では死亡例として報告されている）。

〔検討結果〕

本剤は、ゲフィチニブと同様にEGFRのチロシンキナーゼ阻害を作用機序とした薬剤であり、国内第Ⅰ相試験において間質性肺炎が認められていることから、急性肺障害・間質性肺炎などの安全性への注意が必要である。現在、国内において化学療法歴のある非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の第Ⅱ相試験が進行中であることから、当該試験の中で本剤が使用されることが適当であり、その状況を注視していく必要がある。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 7 月 22 日

医薬品名	テモゾロミド (欧米での販売名: Temodar)
概要	抗悪性腫瘍剤 (経口剤)
対象疾病	悪性神経膠腫
外国承認状況	米国 (退形成性星細胞腫 (再発)、膠芽腫 (放射線療法との併用)) 欧州 (悪性神経膠腫 (再発)、膠芽腫 (放射線療法との併用))

[対象疾病について]

悪性神経膠腫 (膠芽腫および退形成性星細胞腫) は、原発性脳腫瘍の約 15% を占め、脳内を浸潤性に発育するために神経症状や脳ヘルニアなどの重篤な腫瘍関連合併症を引き起こす疾患である。

悪性神経膠腫の治療には、手術、術後放射線、術後補助化学療法を組み合わせた集学的アプローチが用いられるが、膠芽腫と退形成性星細胞腫の 5 年生存率はそれぞれ 23%、6% と極めて予後が不良である。そのため、これまでもいくつかの抗腫瘍剤の治療開発が行われてきたが、血液脳関門によって脳脊髄液への薬剤移行性が低いなど脳腫瘍特有の問題もあり、有効な新規抗腫瘍剤の開発には至らなかった。そのため、欧米においても最近まで 1970-80 年代に標準的術後補助化学療法とされたカルムスチン (国内未承認) が術後放射線との併用にて用いられ続けてきた。

[本剤の医療上の有用性について]

テモゾロミドはアルキル化剤の一種であり、脳脊髄液への良好な移行性を特徴とする新規経口抗腫瘍剤である。再発退形成性星細胞腫に対して高い有効性が確認され (J Clin Oncol 1999; 17:2762)、1999 年に米国 FDA で承認された。また膠芽腫に対する術後補助療法においても、放射線単独に対して放射線との併用にて有意に生存で上回ることがランダム化第 III 相試験で確認された (N Engl J Med. 2005; 352: 987)。このように、本剤は長年停滞していた悪性神経膠腫の治療開発に大きな impact を与え、治療体系を一変させる可能性が高い抗腫瘍剤と考えられる。

[検討結果]

2005 年 6 月 30 日現在で、本剤は既に 73 ヶ国で承認されて使用可能となっている。一方、国内では退形成性星細胞腫に対する第 II 相試験が終了したところであることから、この結果と海外での膠芽腫に対する治験の結果等を併せて早急に承認申請がなされるとともに、膠芽腫に対しては放射線との併用が標準的治療であるため、審査期間中に放射線との併用による安全性確認試験が実施される必要がある。

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 7 月 22 日

医薬品名	ストレプトゾシン (欧米での販売名 : Zanosar)
概要	抗悪性腫瘍剤 (注射剤)
対象疾病	膵島細胞癌
外国承認状況	米 (転移性の膵島細胞癌)、仏 (転移性の膵島細胞癌)
<p>[対象疾病について]</p> <p>膵島細胞癌はまれな疾患で、膵癌のうちの 2%程度といわれている (膵癌の罹患率は人口 10 万人に対して男 12.8 人、女 7.4 人 (H10 年)、年間死亡数は 19,397 人 (H13))。本疾患では、ホルモンの過剰分泌が証明される機能性腫瘍が約 6 割と言われており、分泌するホルモンにより様々な内分泌症状を示す。また、腫瘍の悪性度も良性で経過観察が可能な症例から増殖能力が非常に高く予後不良なものまで、その臨床像は多彩である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>切除不能の膵島細胞癌で、臨床症状を有する症例や、増殖速度の速い症例には全身化学療法が適応となる。このような膵島細胞癌に対しては、ストレプトゾシン+ドキシソルビシンの併用療法が第一選択の治療法として国際的に認められている。しかし、ストレプトゾシンはわが国では未承認であり、保険診療では標準治療が行えないのが現状である。このため全身化学療法が適応となる膵島細胞癌患者に対しては、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。非常にまれな疾患のため、必要に応じて個人輸入でストレプトゾシンが使用されている状況にある。</p> <p>ストレプトゾシンは <i>Streptomyces achromogenes</i> より分離されたアルキル化剤のニトロソウレア系に属する抗癌剤である。膵ランゲルハンス島を選択的に破壊し、基礎実験では、マウスやラットで 1 型糖尿病モデルを作成する際の誘発剤として用いられていることが多い。膵島細胞癌に対する全身化学療法においてはストレプトゾシンが単剤で奏効割合 50%が報告されており、Key drug とされている。Moertel CG らは 105 例の膵内分泌腫瘍患者を対象に、ストレプトゾシン+ドキシソルビシンの併用療法とストレプトゾシン+5-FU の併用療法、クロロゾトシン単剤療法の前向き比較試験を行い、奏効割合 69%、45%、30%、生存期間中央値 2.2 年、1.4 年、1.5 年 ($P < 0.03$) といった成績を報告した (N Engl J Med 1992;326(8):519-23)。本治療法に関してはその後の他施設での検討では治療成績に関し否定的なものもあるが、いずれもレトロスペクティブな検討であり、主要な教科書やガイドラインではどれも先の比較試験の結果を踏まえてストレプトゾシン+ドキシソルビシンが第一選択とされている (Cancer Principles & Practice of Oncology 7th Edition, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors)。</p> <p>[検討結果]</p> <p>以上より、本剤は膵島細胞癌の治療に不可欠であり、その作用機序や安全性を考えると、将来的にも本剤を Key drug として併用療法の治療開発が行われていく可</p>	

能性が十分にある。本剤の適用対象となる患者数は非常に少ないという状況も考慮した上で、国内で腓島細胞癌を対象とした本剤の治験が早急に行われるよう検討すべきである。

「未承認薬使用問題検討会議」
ワーキンググループ専門家リスト

- | | |
|------|---------------------------|
| 安藤正志 | 国立がんセンター中央病院 乳腺内科医師 |
| 中村秀文 | 国立成育医療センター 治験管理室長 |
| 藤原康弘 | 国立がんセンター中央病院 通院治療センター医長 |
| 山本晴子 | 国立循環器病センター 脳血管内科医長／治験推進室長 |

(50音順、敬称略)