

第9回 未承認薬使用問題検討会議 議事次第

平成18年7月28日(金)10:00～12:00

弘済会館「萩」

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 前回検討会議での結論に基づきワーキンググループで検討が行われた医薬品  
学会・患者団体から追加で検討要望があった医薬品
- 資料 2-1 ワーキンググループ検討結果報告書（スニチニブ）
- 資料 2-2 ワーキンググループ検討結果報告書（ソラフェニブ）
- 資料 2-3 ワーキンググループ検討結果報告書（フォスフェニトイン）
- 資料 2-4 ワーキンググループ検討結果報告書（デフェラシロックス）
- 資料 3 平成18年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）
- 資料 4 「未承認薬使用問題検討会議」での検討結果等について
- 資料 5 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 ワーキンググループの設置について

前回検討会議での結論に基づきワーキンググループで検討が行われた医薬品  
学会・患者団体から追加で検討要望があった医薬品

| No. | 成分名       | 販売名     | 効能・効果等                       | 備考（欧米4カ国での承認状況等）                 |
|-----|-----------|---------|------------------------------|----------------------------------|
| 1   | スニチニブ     | Sutent  | 消化管間質腫瘍（イマチニブ耐性）、<br>進行性腎細胞癌 | 米国：2006年1月26日承認                  |
| 2   | ソラフェニブ    | Nexavar | 進行性腎細胞癌                      | 米国：2005年12月20日承認                 |
| 3   | フォスフェニトイン | Cerebyx | てんかん様重積症他                    | 学会からの検討要望あり<br>米、英等で既承認          |
| 4   | デフェラシロックス | Exjade  | 輸血による慢性鉄過剰                   | 患者団体からの検討要望あり<br>米国：2005年11月2日承認 |

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 7 月 28 日

|   |   |
|---|---|
| 医薬品名  | スニチニブ（米での販売名：Sutent）                                |
| 概要  | 抗悪性腫瘍剤（マルチキナーゼ阻害）（経口剤）                              |
| 対象疾病  | 消化管間質腫瘍（GIST）、進行性腎細胞癌                               |
| 外国承認状況  | 米国（消化管間質腫瘍（イマチニブによる治療によっても進行した又はイマチニブに不耐容）、進行性腎細胞癌） |
| <p>[対象疾病について]</p> <p>消化管間質腫瘍（GIST）は、消化管の筋層神経叢より発生する間葉系腫瘍であり、胃、小腸、大腸および大網/腸管膜より発生する。消化管間質腫瘍の90%が増殖因子の受容体であるKITを発現している。治療は切除可能例には手術療法が標準的治療である。進行切除不能/再発例に対しては、KITのチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブが現時点で有効な薬物療法である。イマチニブの奏効率は50～60%、1年生存率85%程度である。イマチニブにて治癒は得られず、大半は治療抵抗性となる。現時点でイマチニブ抵抗例に対する有効な治療は存在しない。わが国における消化管間質腫瘍の正確な頻度は不明であるが、再発あるいは切除不能例は年間1,000～1,500例と推定されている。このため、現時点ではイマチニブ抵抗の消化管間質腫瘍に対するより有効性の高い薬剤が待ち望まれる状況にある。</p> <p>腎細胞癌は、年間約9,000人が罹患し、経年的に増加傾向を示している疾患である。また、死亡数は2003年の統計で3,573人であり、罹患例の約1/3が死亡に至る難治性の疾患である。自覚症状に乏しいために、早期診断、および治療の困難な悪性腫瘍として認識されている。最近では、CTスキャンや腹部超音波検査の普及に伴い、早期に発見される症例が増加している。遠隔臓器への転移例や手術不能の進行性疾患に対する全身治療として、インターフェロン(IFN)<math>\alpha \cdot \gamma</math>、またはインターロイキン-2(IL-2)による免疫療法がある。それぞれ薬剤の治療効果は、IFNが奏効率15%、無増悪生存期間6ヶ月であり、一方、IL-2は奏効率15%、無増悪生存期間18ヶ月である。現時点では進行性腎細胞癌に対する免疫療法の治療効果は十分とは言えず、より有効性の高い薬剤が待ち望まれる状況にある。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>スニチニブは、腫瘍の増殖、血管新生、および転移に関連する細胞表面に存在する受容体のチロシンキナーゼの働きを阻害する経口の分子標的薬である。スニチニブが標的とする受容体のチロシンキナーゼは、PDGFR<math>\alpha \cdot \beta</math>、VEGFR-1～3、KIT、FLT-3、CSF-1、およびRETであり、マルチキナーゼ阻害剤である。</p> <p>○有効性について</p> <p>1) 消化管間質腫瘍</p> <p>イマチニブ治療後の増悪、あるいはイマチニブ不応例の消化管間質腫瘍に対して、スニチニブ 1日 50mg、4週投与 2週休薬とプラセボ投与の二重盲検比較第Ⅲ相試験が米国で実施された。各群では、病状の増悪、あるいは何らかの理由で薬剤投与が継続できなくなるまで投与を継続した。この試験の主要評価項目は無増悪生存期間であった。スニチニブ群 207例、およびプラセボ群 105例へ割り付けられた。両群の患者背景は、65才未満約70%、PS0/1 99%、前治療歴は手術約94%、</p> |   |

放射線治療約 10%であった。前治療のイマチニブの投与状況は、不応例約 4%、投与開始 6 ヶ月以内の増悪約 17%、および 6 ヶ月を越えた後の増悪約 80%であった。無増悪生存期間の中央値は、それぞれ、スニチニブ群 27.3 週、プラセボ群 6.4 週であり、スニチニブ群が有意に優れていた( $p < 0.0001$ )。奏効率はスニチニブ群 6.8%、およびプラセボ群 0%であった。

## 2) 進行性腎細胞癌

IL-2 あるいは IFN の前治療歴を有する転移性腎細胞癌に対するスニチニブ 1 日 50mg、4 週投与 2 週休薬の第Ⅱ相試験が米国で実施された。106 例が登録され、患者背景は年中央値 56 才(32-79)、前治療歴は IFN 44%、IL-2 47%、併用 9%、放射線治療 19%であった。転移巣は、肺 81%、肝臓 27%、および骨 26%であった。奏効率は 34%(全て PR)、さらに 29%は 3 ヶ月以上病状が安定していた。無増悪生存期間は 8.3 ヶ月であった(JAMA 295: 2516, 2006)。

薬物治療歴のない転移性腎細胞癌に対して、スニチニブ 1 日 50mg、4 週投与 2 週休薬の投与を行う群と IFN $\alpha$  9 万単位、週 3 回皮下注射を行う群の第Ⅲ相比較試験が米国で実施された。主要評価項目は無増悪生存期間であった。スニチニブ群、および IFN 群へそれぞれ 375 例ずつが割り付けられた。両群の年齢中央値は 60 才、90%が腎摘出術を受けていた。無増悪生存期間中央値は、スニチニブ群 47.3 週、および IFN 群 24.9 週であった( $p < 0.000001$ )。奏効率はそれぞれ、スニチニブ群 24.8%、および IFN 群 4.9%であった(ASCO 2006, #LBA3)。

## ○安全性について

消化管間質腫瘍に対する臨床試験で認められたスニチニブ(207 例)の主な有害事象の割合%(うち grade 3/4 のものは、好中球減少 53(10)、貧血 38(5)、肝機能異常 39(2)、クレアチニン上昇 12(1)、リパーゼ上昇 25(10)、左心駆出率低下 10(1)、全身倦怠感 42(8)、発熱 18(2)、下痢 40(4)、悪心 31(2)、口内炎 29(1)、嘔吐 24(2)、便秘 20(0)、腹痛 33(11)、高血圧 15(4)、発疹 14(1)、皮膚の脱色素 30(0)、手足症候群 14(4)、味覚異常 21(0)、頭痛 13(2)、関節痛 12(1)、筋肉痛 14(1)、食欲不振 33(1)、出血 18(7)であった。

IL-2 あるいは IFN の前治療歴を有する転移性腎細胞癌に対する臨床試験で認められたスニチニブ(106 例)の主な有害事象の割合%(うち grade 3/4 のものは、好中球減少 42(16)、貧血 26(6)、血小板減少 21(6)、リパーゼ上昇 28(17)、全身倦怠感 28(11)、下痢 20(3)、消化不良 16(1)、高血圧 16(6)、手足症候群 15(7)、悪心 13(0)、粘膜炎 13(5)、食欲不振 12(1)、嘔吐 10(0)、四肢の疼痛 7(1)、および皮膚の発疹 3(0)であった(JAMA 295: 2516, 2006)。

## [検討結果]

消化管間質腫瘍については、従来の薬物療法であるイマチニブ治療後の増悪、あるいは不応例に対して、スニチニブはプラセボと比較して無増悪生存期間を延長させることが示されている。また、進行性腎細胞癌については、従来のサイトカインによる薬物療法歴のない症例に対して、従来の IFN $\alpha$  との比較で無増悪生存期間を延長させることが示されている。

これらの臨床試験結果より、有効な薬物療法のないイマチニブ治療後の増悪、あるいは不応の消化管間質腫瘍、および進行性腎細胞癌に対してスニチニブは有効な

治療となりえることが予想される。

安全性について、スニチニブで認められる主な副作用は、骨髄抑制、リパーゼ上昇、高血圧、皮膚障害、悪心、および下痢であり、また心毒性も頻度は低いと認められる。スニチニブの副作用は多岐にわたっており、その投与に際してはこれらの副作用への対応が十分になされるべきである。

これら臨床成績及び現在進められている国内第Ⅱ相試験成績を基に、早期の承認申請がなされるべきと考えられる。

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 7 月 28 日

|   |                          |
|---|--------------------------|
| 医薬品名  | ソラフェニブ (米での販売名: Nexavar) |
| 概要  | 抗悪性腫瘍剤 (マルチキナーゼ阻害) (経口剤) |
| 対象疾病  | 進行性腎細胞癌                  |
| 外国承認状況  | 米国 (進行性腎細胞癌)             |
| <p>[対象疾病について]</p> <p>腎細胞癌は、年間約9,000人が罹患し、経年的に増加傾向を示している疾患である。また、死亡数は2003年の統計で3,573人であり、罹患例の約1/3が死亡に至る難治性の疾患である。自覚症状に乏しいために、早期診断、および治療が困難な悪性腫瘍として認識されている。最近では、CTスキャンや腹部超音波検査の普及に伴い、早期に発見される症例が増加している。遠隔臓器への転移例や手術不能の進行性疾患に対する全身治療として、インターフェロン(IFN)<math>\alpha \cdot \gamma</math>、またはインターロイキン-2(IL-2)による免疫療法がある。それぞれ薬剤の治療効果は、IFNが奏効率15%、無増悪生存期間6ヶ月であり、一方、IL-2は奏効率15%、無増悪生存期間18ヶ月である。現時点では進行性腎細胞癌に対する免疫療法の治療効果は十分とは言えず、より有効性の高い薬剤が待ち望まれる状況にある。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>ソラフェニブは腫瘍の増殖に関与する酵素であるキナーゼを阻害する経口剤であり、細胞内に存在する CRAF、および BRAF、受容体である KIT、FLT-3、VEGFR-2、VEGFR-3、および PDGFR-<math>\beta</math> 上のキナーゼを標的とする分子標的薬である。In vitro、および vivo の検討で腎細胞癌に対する増殖抑制効果が示されている。さらに、血管新生を抑制することも示されている。</p> <p>治療歴のある進行性腎細胞癌に対するソラフェニブ 800mg/日とプラセボ投与の二重盲検第Ⅲ相比較試験が米国で実施された。ソラフェニブ群(451例)とプラセボ群(451例)が登録され、各群ともに男女比 7:3、65歳以上 30%、PS 1/2 98%、IL-2の治療歴あり 80%を占めていた。各群について、MSKCC の risk category low/intermediate risk の無増悪生存期間中央値は、ソラフェニブ群(384例)167日、プラセボ群(385例)84日であり(p&lt;0.000001)、奏効率はそれぞれ、2%と 0%であった(ASCO 2005 #4510)。</p> <p>さらに、薬物療法の治療歴のない進行性腎細胞癌に対して、ソラフェニブ 800mg/日群と IFN 9万単位/週 3回投与群の第Ⅱ相比較試験が米国で行われた。ソラフェニブ群(97例)、IFN群(92例)が登録され、各群の年齢中央値は 62歳であった。中間解析の結果では、無増悪生存期間中央値は、ソラフェニブ群 7ヶ月、およびプラセボ群 5ヶ月であった(ASCO 2006 #4501)。</p> <p>継続投与に関して、ソラフェニブ 800mg/日投与を受けている進行性腎細胞癌症例で、治療開始前と比較して開始 12週後に腫瘍の大きさが 25%以上縮小している例に対して、ソラフェニブ投与継続とプラセボ投与の 2重盲検第Ⅱ相試験が米国で実施された。ソラフェニブ群(32例)とプラセボ群(33例)の無増悪生存期間中央値は、それぞれ 24週と 6週であった(p=0.0087)。(J Clin Oncol 24: 2505, 2006)。</p> <p>安全性について、既治療の進行性腎細胞癌に対する比較試験で認められた主な有</p> |                          |

害事象の割合%(うち grade 3/4)は、ソラフェニブ群、プラセボ群でそれぞれ、高血圧 17(4)、2(<1)、全身倦怠感 37(6)、28(4)、発赤/紅斑 40(1)、16(1)、手足症候群 30(6)、7(0)、脱毛 27(1)、3(0)、掻痒症 19(1)、6(0)、皮膚乾燥感 11(0)、4(0)、下痢 43(2)、13(1)、悪心 23(1)、19(1)、食欲不振 16(1)、13(1)、嘔吐 16(1)、12(1)、便秘 15(1)、11(1)、出血 15(2)、8(1)、知覚障害 13(1)、6(1)、腹痛 11(2)、9(2)、関節痛 10(2)、6(1)であった(ASCO 2005#4510)。

薬物療法歴のない症例に対するソラフェニブ(97例)とIFN(92例)の比較試験で認められた主な有害事象の割合%(うち grade 3/4)は、それぞれ、高血圧 26(2)、4(0)、倦怠感 44(3)、49(10)、手足症候群 52(10)、3(0)、発赤 40(5)、3(0)、感冒様症候群 3(0)、21(2)、下痢 57(4)、1(0)、疼痛 60(12)、46(7)であった(ASCO 2006#4501)。

#### [検討結果]

従来の薬物療法であるIL-2の治療歴を大半が有する進行性腎細胞癌に対してソラフェニブはプラセボと比較して無増悪生存期間を延長させること、および薬物療法歴のない症例に対して、従来のIFNとの比較でも無増悪生存期間を延長させることが示されている。これらの臨床試験結果より、有効な薬物療法のない進行性腎細胞癌に対する有効な治療となりえることが予想される。

安全性について、ソラフェニブで認められる主な副作用は、高血圧、皮膚障害、下痢、および疼痛であり、今のところ、従来のIFNやIL-2療法と比較してソラフェニブの方が特に毒性が高いとは報告されていないが、ソラフェニブ投与に際してはこれらの副作用への対応が十分になされるべきである。

本剤については、6月末に国内での承認申請が行われたところであり、上記の点も踏まえつつ、迅速な審査が行われることが望まれる。

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 7 月 28 日

|   |  |
|---|--|
| 医薬品名  | フォスフェニトイン（米での販売名：Cerebyx、英での販売名：Pro-Epanutin）  |
| 概要  | 抗てんかん薬（注射剤）  |
| 対象疾病  | てんかん重積症他   |
| 外国承認状況  | 米国（全般性のもてんかん重積症、脳外科手術時のてんかんの予防及び治療、他のフェニトイン製剤の投与が不可能又は不適切な場合の短期投与）、<br>英国（間代性強直性のもてんかん重積症、脳外科手術又は頭部外傷時のてんかんの予防及び治療、経口フェニトイン投与が不可能又は禁忌の場合の代替） |
| <p>[対象疾病について]</p> <p>てんかんは、大脳皮質細胞の過剰な異常放電によって、多彩な中枢神経症状が発作的に反復する慢性の症候群である。てんかんに苦しむ成人および小児は世界中で 5,000 万人にも及んでいるといわれ、本邦でも約 100 万人が罹患している（日本てんかん協会）。てんかんの発作がコントロールできないと、発作の際に外傷を受ける危険性がある、学校生活も含めた日常生活上の制限を受ける等の問題があるのみならず、いじめなどの精神的な苦痛も経験することになる。発作が持続するけいれん重積においては生命の危険が存在する。また、発作を反復することで、てんかんが難治化することも知られている。以上のように、てんかんは日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であり、発作をコントロールすることはきわめて重要である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>フォスフェニトインは、フェニトインのプロドラッグであり、静脈内・筋肉内投与後、速やかに血中・組織中でフェニトインへと代謝され効果を発揮する。</p> <p>フェニトインは水に難溶性であるため、静注用製剤にはプロピレングリコール、エタノール及び水酸化ナトリウムが添加され pH12 に調整されている。このフェニトイン静注製剤は、急速な投与による心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあることが知られている。また組織障害性が強く、静脈炎を起こすために、末梢血管確保の難しい小児に対する使用は容易ではない。フォスフェニトインは、静脈炎をおこさず、血圧低下等も軽く、フェニトインに比べて投与しやすいと言われている。このために、米国の多くの施設では、実質的に、痙攣重積症の標準的治療薬のひとつとして小児及び成人に使用されるようになっている（The Treatment of Epilepsy. 14<sup>th</sup> ed.）。</p> <p>米国添付文書には、loading dose（15-20mg PE [phenytoin· equivalent] /kg）としてフォスフェニトインを 150 mg PE /min で静脈内投与した場合とフェニトインを 50 mg/min で静脈内投与した場合の、投与部位における認容性を比較した二重盲検比較試験の結果が掲載されている（実施時期不明）。投与部位の痛みと灼熱感、フェニトイン群（22 例）では 90% に認められたのに対し、フォスフェニトイン群（90 例）ではわずか 9% であり、投与中断の頻度はフェニトイン群 67% に対してフォスフェニトイン群 21%、平均投与時間はフェニトイン群 44 分に対してフ</p> |  |

オスフェニトイン群 13 分であった。 fosフェニトイン群での投与中断の多くは、全身性の灼熱感、搔痒、知覚異常によるものであった。

米国では小児における fosフェニトインの安全性は確立していないとされているが、英国においては 5 歳以上の小児に対して承認されており、 fosフェニトイン静脈内投与後の小児 PK データが成人と同様であったことから、PK データから予測された小児用量が添付文書に記載されている。

FDA は、 fosフェニトインの小児治験についての Written Request を発出ししており、また EMEA の Paediatric Working Party も 5 歳未満の小児への適応拡大が必要であると考えている (Assessment of the Paediatric Needs: Epilepsy, 2005 年 12 月) ことから、本剤の小児科領域における必要性の高さが示唆される。

#### [検討結果]

本剤はフェニトインのプロドラッグであり、フェニトインと比較して安全性プロフィールに勝るとされており、米国の多くの施設では標準的治療薬のひとつとして小児及び成人に使用されるようになっている。末梢血管への刺激性がなく循環動態への影響が少ない等の安全性プロフィールと、より短時間での投与が可能であることは、点滴の確保が困難な小児にとっては非常に重要である。筋肉内投与も可能である。これらの点から総合的に判断すると、医療上の重要性は高いと判断する。対象疾患としては、てんかん重積症のみならず、海外で承認されている、1) 脳外科手術及び頭部外傷時のてんかんの予防及び治療、2) 経口フェニトイン製剤を含む他のフェニトイン製剤の投与が不可能又は禁忌の場合の投与の適応も必要であると考えられる。国内における本剤の治験が早急に開始されるよう検討すべきである。

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 7 月 28 日

|  |                            |
|--|----------------------------|
| 医薬品名   | デフェラシロックス (米での販売名: Exjade) |
| 概要   | 鉄キレート剤 (経口剤)               |
| 対象疾病   | 慢性鉄過剰症                     |
| 外国承認状況   | 米国 (輸血による慢性鉄過剰)            |
| <p>[対象疾病について]</p> <p>鉄過剰症は、体内鉄過剰に伴い肝硬変、皮膚色素沈着、糖尿病、関節症、心筋症などの症状を引き起こす慢性的な病態である。生命予後は、心筋症、肝硬変が規定し、過剰鉄の除去は肝臓、脾臓のサイズの縮小、心不全の改善をもたらすことが知られている。先天性の一次性と後天的な二次性とに分けられる。一次性では、染色体第 6 番にある HFE 遺伝子によるものが多いが、その他の遺伝子異常も知られてきている。二次性では、①無効造血による貧血に伴うもの (サラセミア、鉄芽球性貧血、再生不良性貧血、慢性溶血性貧血によるもの)、②輸血および非経口鉄過剰投与によるもの、③過剰摂取によるもの、④慢性肝疾患によるものがある。治療は、赤血球系の造血能が保たれているのであれば瀉血であるが、多くの二次性の鉄過剰症のように貧血のために輸血を行わなくてはならない病態であることが多く、実施不可能である。</p> <p>従来、同効薬として、メシル酸デフェロキサミンが使用されてきたが、注射剤であり頻回の投与が必要であること、半減期が短く効果を持続させようとする筋肉注射あるいは持続皮下注射を行う必要があることから、血小板減少を伴う再生不良性貧血、骨髓異形成症候群ではことにコンプライアンスが悪く、使用することは非現実的であった。</p> <p>なお、米国には経口剤として deferiprone が存在したが、破壊性関節炎、好中球減少の毒性が一定の割合で生じ、頻回のモニタリングを要していた。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤は経口剤である。米国での承認のための試験は、<math>\beta</math>-サラセミア、骨髓異形成症候群、Diamond-Blackfan 貧血患者において行われた。これらはいずれも、二次性の、長期に渡って輸血をせざるを得ない疾患である。主要な試験としては、肝生検により得た肝臓組織中の鉄濃度 (LIC) の減少を主要評価指標とし、メシル酸デフェロキサミンに対する非劣性を示すための無作為化比較試験が行われた (Blood 107:3455-3462, 2006)。この試験では、全患者群における解析では主要評価項目における非劣性は示せなかったものの、本剤の用量依存性を検討すると、20mg/kg では LIC は不変、30mg/kg で減少しており、開始用量として 20mg/kg が推奨されている。毒性は、臨床的には問題とならない程度の腎障害、肝障害であり、15%の症例で一過性の胃腸障害を認め、11%で発疹を認めた。</p> <p>鉄過剰症の程度を測定する方法はいくつかあるが、肝生検により得た肝臓組織中の鉄濃度を直接測定している。この surrogate marker が現在までの gold standard として使用されているが、本来の治療の目標は心不全をはじめとする心イベントの抑制、ひいては生存率の上昇であるべきであり、これらの firm end point に対する効果は未だ不明であるものの、心筋内の貯蔵鉄に対する効果は示されている (Blood</p> |                            |

2005; 106: 1003a.Abstract)。

[検討結果]

本邦においては、今まで経口剤は存在せず、本剤が使用できるようになれば、現実的には今まで治療方法がなかった血小板減少を伴う輸血依存のある患者にとっては朗報となる。本剤は、軽度の骨髄異形成症候群又は再生不良性貧血患者に対して安易に使用されるべきではなく、使用しなければ心不全や肝硬変となるような長期頻回輸血患者がその対象となるべきであろう。本剤については、国内で悪性貧血患者を対象とした第I相試験が実施されているところであり、外国臨床データの活用も考慮した上で、早期の承認申請が行われることが望まれる。

平成18年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： デシタビン (decitabine)  
販売名： Dacogen  
承認国： 米国（2006年5月2日承認）  
会社名： MGI Pharma, Inc.  
剤形・規格： 注射剤・50mg 1瓶  
効能・効果： 骨髄異形成症候群  
用法・用量： 15mg/m<sup>2</sup>を3時間かけて点滴静注（8時間おきに3日間繰り返す）  
作用機序等： DNAメチル基転移酵素の阻害

○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：  
第Ⅲ相試験における奏効率は17%（15/89）（比較対照の supportive care 群は0%（0/81））

○学会・患者団体からの要望：  
なし

○国内状況：  
開発なし

  
2. 成分名： バレニクリン (varenicline)  
販売名： Chantix  
承認国： 米国（2006年5月10日承認）  
会社名： Pfizer, Inc.  
剤形・規格： 経口剤・0.5mg 又は 1mg 1錠  
効能・効果： 禁煙治療の補助  
用法・用量： 1mg を1日2回経口投与  
作用機序等： ニコチン性アセチルコリン受容体  $\alpha_4\beta_2$  の部分作用薬

○適応疾病の重篤性について：  
必ずしも重篤とは言えない。

○医療上の有用性について：  
新しい作用機序の禁煙補助薬である。

○学会・患者団体からの要望：  
学会より早期承認の要望あり。

○国内状況：  
承認審査中

3. 成分名 : 带状疱疹生ワクチン (zoster vaccine live)  
販売名 : Zostavax  
承認国 : 米国 (2006 年 5 月 25 日承認)  
会社名 : Merck & Co., Inc.  
剤形・規格 : 注射剤・0.65mL 1 瓶  
効能・効果 : 带状疱疹の予防 (60 歳以上)  
用法・用量 : 0.65mL を皮下注射  
作用機序等 : 带状疱疹ウイルス特異的な免疫力の増強

○適応疾病の重篤性について :

○医療上の有用性について :

予防薬

○学会・患者団体からの要望 :

なし

○国内状況 :

開発検討中

4. 成分名 : ヒトパピローマウイルス四価ワクチン  
(quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine)

販売名 : Gardasil

承認国 : 米国 (2006 年 6 月 8 日承認)

会社名 : Merck & Co., Inc.

剤形・規格 : 注射剤・0.5mL 1 瓶

効能・効果 : 9~26 歳の女性におけるヒトパピローマ (乳頭腫) ウイルス (タイプ 6、11、16 及び 18) による子宮頸癌、尖圭コンジローマ等の予防

用法・用量 : 0.5mL を筋肉内注射 (初回、2 カ月後、6 カ月後)

作用機序等 : 体液性免疫反応

○適応疾病の重篤性について :

○医療上の有用性について :

予防薬

○学会・患者団体からの要望 :

なし

○国内状況 :

治験実施中

5. 成分名 : リモナバント (rimonabant)  
販売名 : Acomplia  
承認国 : 欧州 (2006年6月19日承認)  
会社名 : Sanofi-Aventis  
剤形・規格 : 経口剤・20mg 1錠  
効能・効果 : 肥満患者 (BMI 30kg/m<sup>2</sup> 以上) 又は2型糖尿病、異常脂質血症等の  
リスク因子を伴う肥満患者 (BMI 27kg/m<sup>2</sup> 以上) の治療における食事  
及び運動療法の補助  
用法・用量 : 20mg を1日1回経口投与 (朝食前)  
作用機序等 : カンナビノイド-1 受容体拮抗作用

- 適応疾病の重篤性について :  
必ずしも重篤とは言えない。
- 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

6. 成分名 : ダルナビル (darunavir)  
販売名 : Prezista  
承認国 : 米国 (2006年6月23日承認)  
会社名 : Tibotec, Inc.  
剤形・規格 : 経口剤・300mg 1錠  
効能・効果 : HIV 感染症 (抗レトロウイルス薬による既治療患者)  
用法・用量 : 600mg を1日2回経口投与 (リトナビル 100mg 1日2回との併用)  
作用機序等 : HIV-1 プロテアーゼ阻害

- 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 :  
—
- 国内状況 :  
承認申請準備中

7. 成分名 : ダサチニブ (dasatinib)  
販売名 : Sprycel  
承認国 : 米国 (2006年6月28日承認)  
会社名 : Bristol-Myers Squibb Company  
剤形・規格 : 経口剤・20mg、50mg 又は 70mg 1錠  
効能・効果 : イマチニブを含む前治療に抵抗性又は不耐容の成人慢性骨髄性白血病、前治療に抵抗性又は不耐容のフィラデルフィア染色体陽性の成人急性リンパ性白血病  
用法・用量 : 70mg を1日2回経口投与  
作用機序等 : BCR-ABL、SRC family、c-KIT、EPHA2、PDGFR $\beta$  キナーゼ阻害

- 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 :  
既存治療に抵抗例への有用性が期待できる。
- 学会・患者団体からの要望 :  
なし
- 国内状況 :  
治験実施中

8. 成分名 : ラニビズマブ (ranibizumab)  
販売名 : Lucentis  
承認国 : 米国 (2006年6月30日承認)  
会社名 : Genentech, Inc.  
剤形・規格 : 注射剤・10mg/mL 1瓶  
効能・効果 : 新生血管を伴う加齢黄斑変性症  
用法・用量 : 0.5mg を1ヶ月に1回硝子体内投与  
作用機序等 : 血管内皮増殖因子 (VEGF) 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 :  
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 (平成18年3月10日希少疾病用医薬品に指定)

## 「未承認薬使用問題検討会議」での検討結果等について

(平成18年7月28日現在)

| No | 成分名            | 対象疾病                | 検討会議開催日           | 検討会議での主な検討結果  | 検討当時の状況 | 現在の状況等                | 企業名             |
|----|----------------|---------------------|-------------------|---|---------|-----------------------|-----------------|
| 1  | オキサリプラチン       | 結腸・直腸癌              | 第1回<br>(平成17年1月)  | 承認までの間に安全性確認試験を実施すべき  | 承認審査中   | 平成17年3月18日承認、4月6日薬価収載 | ヤクルト本社          |
| 2  | ペメトレキセド        | 悪性胸膜中皮腫             | 第1回<br>(平成17年1月)  | 早期に治験が開始されるべき   | 国内治験前   | 承認審査中、<br>安全性確認試験準備中  | 日本イーライリリー       |
| 3  | サリドマイド         | 多発性骨髄腫              | 第1回<br>(平成17年1月)  | 早期に治験が開始されるべき   | 国内治験前   | 承認申請準備中               | 藤本製薬            |
| 4  | ボルテゾミブ         | 多発性骨髄腫              | 第4回<br>(平成17年4月)  | 早期の承認申請が行われるべき、<br>承認までの間に安全性確認試験を実施すべき   | 国内治験中   | 承認審査中、<br>安全性確認試験実施中  | ヤンセン ファーマ       |
| 5  | ラロニダーゼ         | I型ムコ多糖症             | 第4回<br>(平成17年4月)  | 早期に治験が開始されるべき。欧米臨床データをもって承認申請を認め、審査期間中に国内治験データの中間報告を求めるなどの柔軟な対応を検討すべき                 | 国内治験前   | 承認審査中、<br>安全性確認試験実施中  | ジェンザイム・ジャパン     |
| 6  | ジアゾキサイド        | 高インスリン血症による<br>低血糖症 | 第4回<br>(平成17年4月)  | 早期に治験が開始されるべき   | 国内治験前   | 治験準備中                 | シェリング・プラウ       |
| 7  | ペバシズマブ         | 転移性結腸・直腸癌           | 第5回<br>(平成17年7月)  | 欧米臨床データ及び国内第I相試験データ等を基に早期に承認申請が行われるべき。申請準備期間中及び審査期間中に安全性確認試験が実施されるべき                  | 国内治験中   | 承認審査中、<br>安全性確認試験実施中  | 中外製薬            |
| 8  | セツキシマブ         | 転移性結腸・直腸癌           | 第5回<br>(平成17年7月)  | 併用療法による第II相試験が早期に開始されるべき  | 国内治験中   | 治験実施中(併用療法第II相試験)     | メルク、プリストル・マイヤーズ |
| 9  | エルロチニブ         | 非小細胞肺癌              | 第5回<br>(平成17年7月)  | 進行中の治験状況を注視していくべき   | 国内治験中   | 承認審査中                 | 中外製薬            |
| 10 | テモゾロミド         | 悪性神経膠腫              | 第5回<br>(平成17年7月)  | 国内試験データ(退形成性星細胞腫)及び海外臨床データ(膠芽腫)等を基に早期に承認申請が行われるべき。審査期間中に安全性確認試験(膠芽腫:放射線との併用)が実施されるべき  | 国内治験終了  | 平成18年7月26日承認          | シェリング・プラウ       |
| 11 | ストレプトゾシン       | 膵島細胞癌               | 第5回<br>(平成17年7月)  | 早期に治験が開始されるべき   | 国内治験前   | 治験開始の検討要請中            | (調整中)           |
| 12 | ガルスルファーゼ       | VI型ムコ多糖症            | 第6回<br>(平成17年10月) | 欧米臨床データをもって承認申請を認め、審査期間中に国内治験データの中間報告を求めるなどの柔軟な対応を検討すべき。学会等の研究班による治療研究によるデータの活用も考慮すべき | 国内治験前   | 承認申請の検討要請中            | (調整中)           |
| 13 | イブリツモマブ チウキセタン | B細胞性非ホジキンリンパ腫       | 第6回<br>(平成17年10月) | 早期に承認申請が行われるべき  | 国内治験終了  | 承認審査中                 | 日本シエーリング        |
| 14 | リボソーマルドキソルビシン  | 卵巣癌、<br>AIDS関連カポジ肉腫 | 第6回<br>(平成17年10月) | 早期に承認申請が行われるべき  | 国内治験中   | 承認申請準備中               | ヤンセン ファーマ       |
| 15 | リファブチン         | HIV患者のMAC感染症        | 第6回<br>(平成17年10月) | 早期に承認申請が行われるべき  | 国内治験前   | 承認申請準備中               | ファイザー           |

| No. | 成分名            | 対象疾病                              | 検討会議開催日           | 検討会議での主な検討結果  | 検討当時の状況 | 現在の状況等               | 企業名              |
|-----|----------------|-----------------------------------|-------------------|---|---------|----------------------|------------------|
| 16  | クロファラビン        | 小児急性リンパ性白血病                       | 第6回<br>(平成17年10月) | 早期に治験が開始されるべき   | 国内治験前   | 治験開始の検討要請中           | (調整中)            |
| 17  | ネララビン          | T細胞性急性リンパ芽球性白血病<br>T細胞性リンパ芽球性リンパ腫 | 第7回<br>(平成18年1月)  | 早期に治験が開始されるべき   | 国内治験前   | 承認審査中、<br>安全性確認試験実施中 | グラクソ・スミスク<br>ライン |
| 18  | ペグアスパラガーゼ      | 急性リンパ性白血病                         | 第7回<br>(平成18年1月)  | 早期に治験が開始されるべき   | 国内治験前   | 治験開始の検討要請中           | (調整中)            |
| 19  | フェニル酪酸ナトリウム    | 尿素サイクル異常症                         | 第7回<br>(平成18年1月)  | 欧米臨床データ及び国内使用症例データ等を基に早期に承認申請が行われるべき。審査期間中に国内治験データ等が収集されるべき | 国内治験前   | 承認申請及び治験開始の検討要請中     | ノーベルファーマ         |
| 20  | オクスカルバゼピン      | てんかん部分発作                          | 第7回<br>(平成18年1月)  | 早期に治験が開始されるべき   | 国内治験前   | 治験開始の検討要請中           | ノバルティス<br>ファーマ   |
| 21  | ポサコナゾール        | 侵襲性真菌感染症                          | 第8回<br>(平成18年4月)  | 欧州における臨床試験の状況も見つつ、選択肢を増やすという観点からも、開発が検討されるべき                | 国内治験前   | 治験準備中                | シェリング・プラ<br>ウ    |
| 22  | アバタセプト         | 中等度・高度の活動性関節リウマチ                  | 第8回<br>(平成18年4月)  | 進行中の治験を見守るべき  | 国内治験中   | 治験実施中                | ブリストル・マイ<br>ヤーズ  |
| 23  | レナリドミド         | 骨髄異形成症候群による貧血                     | 第8回<br>(平成18年4月)  | 早期に治験が開始されるべき。その際には、妊婦・妊娠可能な女性には使用されないようにするなど十分に留意すべき       | 国内治験前   | 治験準備中                | セルジーン            |
| 24  | コニバプタン         | 低ナトリウム血症                          | 第8回<br>(平成18年4月)  | 我が国における有効性、安全性を注意深く検討しつつ開発を進めるべき                            | 国内治験前   | 治験開始の検討要請中           | アステラス製薬          |
| 25  | ニチシノン          | 遺伝性高チロシン血症 I 型                    | 第8回<br>(平成18年4月)  | 欧米臨床データをもって承認申請を認め、長期の製造販売後調査等で国内情報を収集すべき                   | 国内治験前   | 承認申請の検討要請中           | スウェーデン<br>オーファン  |
| 26  | アルグルコシダーゼ アルファ | 糖原病 II 型(ポンベ病)                    | 第8回<br>(平成18年4月)  | 日本人患者データを含む欧米臨床データをもって承認申請を認め、長期の製造販売後調査等で国内情報を収集すべき        | 国内治験前   | 承認審査中                | ジェンザイム・<br>ジャパン  |

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 第一領域外来部 医師
- 島田 安博 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 胃科医長
- 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 臨床研究開発部 臨床試験室長

(50音順、敬称略)

## 「未承認薬使用問題検討会議」開催要綱

## 1. 目的

- 欧米諸国で承認されているが、国内では未承認の医薬品（以下「未承認薬」という。）について、
  - ・ 欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、
  - ・ 臨床上の必要性と使用の妥当性を科学的に検証するとともに、
  - ・ 当該未承認薬について確実な治験実施につなげることにより、その使用機会の提供と安全確保を図ることを目的とする。

## 2. 検討事項

- (1) 欧米諸国での承認状況の定期的な把握
- (2) 学会及び患者の要望の定期的な把握
- (3) 未承認薬の臨床上の必要性と使用の妥当性に関する科学的検証
- (4) 「企業依頼」及び「医師主導」の治験への振り分けと確実な実施
- (5) 安全性確認試験の確実な実施 等

## 3. 構成員

- 検討会議の構成員は、がんや循環器等の重篤な疾患領域における薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者で構成する。
- 検討会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。

## 4. 運営

- 検討会議は、年4回定期的に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。
- 検討会議は、知的財産権等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成・公表する。
- 検討会議は、必要に応じて、個別検討事項に係る専門家からなる専門作業班を招集することができる。

## 5. 庶務

- 検討会議の庶務は医薬食品局で行い、医政局及び保険局がこれに協力する。

「未承認薬使用問題検討会議」

構 成 員

- 有吉 寛 愛知県がんセンター愛知病院名誉院長
- 岩砂 和雄 日本医師会治験促進センター長
- 大澤 真木子 東京女子医科大学医学部教授
- 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長
- 栗山 喬之 千葉大学医学部教授
- 後藤 元 杏林大学医学部教授
- 篠山 重威 同志社大学心臓バイオメカニクスセンター教授
- 浜田 知久馬 東京理科大学工学部助教授
- 林 昌洋 虎の門病院薬剤部長
- 堀田 知光 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター院長
- 堀内 龍也 群馬大学医学部附属病院薬剤部長
- 吉田 茂昭 国立がんセンター東病院長

(※ 他の専門分野は、必要に応じて適宜参考人として出席を要請。)

## 「未承認薬使用問題検討会議」における対象医薬品

| 類型  | 概要  |
|-----|---|
| I   | 平成17年4月以降に欧米4か国(米・英・独・仏)のいずれかの国で承認されたもの                       |
| II  | 過去5年間に学会・患者団体からの要望があり、かつ平成17年3月以前に欧米4か国のいずれかの国で承認されたもの        |
| III | 学会・患者団体からの要望はないが、過去2年間に欧米4か国のいずれかの国で承認され、かつ医療上の有用性が高いと考えられるもの |

## 未承認薬を治験対象とする場合の考え方

### 医療上特に必要性が高いと認められるもの

#### 考え方

適応疾病の重篤性と医療上の有用性とを総合的に評価して選定

(1) 適応疾病の重篤性

以下に分類

- ① 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- ② 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 等

(2) 医療上の有用性

- ① 既存の治療法・予防法がない
- ② 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている
- ③ 欧米において標準的治療法に位置付けられている 等

## ワーキンググループの設置について

- ・ ワーキンググループは、がん、小児、循環器の3領域の専門家で構成し、その他の領域(例:精神・神経、臓器移植など)については、品目に応じて、随時専門家を選定する。
- ・ ワーキンググループの専門家は、各領域における医薬品の研究開発及び治験制度に精通した者を座長が指名し、検討会議に報告する。
- ・ メンバーは、検討品目に関して関与又は特別の利害関係を有する場合は座長に申し出ることとし、関与等がある場合は、当該品目について発言することができない。

**第9回未承認薬使用問題検討会議**  
**各医薬品の添付文書の掲載ウェブサイトアドレス**

- ・ ソラフェニブ (Sorafenib)  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021923lbl.pdf>
- ・ スニチニブ (Sunitinib)  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021968lbl.pdf>
- ・ フォスフェニトイン (Fosphenytoin)  
<http://www.pfizer.com/pfizer/download/cerebyxpi.pdf>
- ・ デフェラシロックス (Deferasirox)  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021882lbl.pdf>
- ・ デシタビン (Decitabine)  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021790lbl.pdf>
- ・ バレニクリン (Varenicline)  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021928lbl.pdf>
- ・ リモナバント (Rimonabant)  
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/acompia/acompia.htm>
- ・ ダルナビル (Darunavir)  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021976lbl.pdf>
- ・ ダサチニブ (Dasatinib)  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021986lbl.pdf>
- ・ ラニビズマブ (Ranibizumab)  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/125156lbl.pdf>
- ・ 帯状疱疹生ワクチン (Zoster Vaccine Live (Oka/Merck))  
<http://www.fda.gov/cber/label/zosmer052506LB.pdf>
- ・ ヒトパピローマウイルス四価ワクチン  
(Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine)  
<http://www.fda.gov/cber/label/hpvmer060806LB.pdf>

上記のウェブサイトアドレスには PDF ファイルも含まれており、PDF ファイルの閲覧には Adobe Reader 等のソフトウェアが必要となります。