

## 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	概要	効能・効果等	要望元	外国状況	国内状況
1	アレムツズマブ	ヒト化抗CD52 モノクローナル抗体	B細胞性慢性リンパ性白血病	日本臨床血液学会 血液情報広場・つばさ	米、EU等で承認	別適応について治験実施中
2	タルク	胸膜癒着剤	悪性胸水	日本がん患者団体協議会	米、EU等で承認	開発なし
3	ヒトパピローマワクチン	ワクチン	子宮頸がんの予防	日本産婦人科学会 日本助産師会 日本がん患者団体協議会	米、EU等で承認	治験実施中
4	ビガバトリン	抗てんかん薬	難治性てんかん	ビガバトリン服用患者連絡会	欧州各国で承認	副作用問題により開発中止

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 19 年 1 月 22 日

医薬品名	アレムツズマズ（米国での販売名：Campath）
概要	抗悪性腫瘍剤（注射剤）
対象疾病	B 細胞性慢性リンパ性白血病
外国承認状況	米国（B 細胞性慢性リンパ性白血病（アルキル化剤による治療経験がありフルダラビンによる治療に失敗した患者））
<p>[対象疾病について]</p> <p>慢性リンパ性白血病は、本邦では全白血病に占める割合は 3% であり極めて希少な疾患である。緩徐な経過をたどり、病期によっては治療を控えるべきであるが、治療を行っても不応となることも多く、Richter 症候群と呼ばれるび慢性大細胞型リンパ腫への移行も 10% 程度に認められる。また、続発性免疫不全による易感染性及び二次性悪性腫瘍の出現もあり、重篤な疾病である。</p> <p>根本的な治癒は期待できないとされており、対症療法としての抗悪性腫瘍剤の使用が行われる。欧米ではクロラムブチル、フルダラビンが使用されているが、本邦では前者は未承認であり代用として同じアルキル化剤であるシクロフォスファミドが使用され、また、後者は貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病の適応にて承認されている。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>CD52 は、正常 T 細胞リンパ球、B 細胞リンパ球、単球、マクロファージ、精管上皮、精子、腫瘍化 T 及び B 細胞性腫瘍に存在する。機能不明の糖タンパクであり、ヒト型抗 CD52 抗体である本剤は、抗体依存性細胞障害、補体依存性細胞障害によってこれらの陽性細胞に殺細胞効果をもたらす。したがってほぼリンパ球特異的と考えられ、造血器毒性及び全身反応が用量規制因子である。欧米では、第 II 相試験がアルキル化剤既使用でかつフルダラビンに対して難反応、再発例であった 93 症例を対象に行われた（Blood 99: 3554, 2002）。NCI criteria で 33% の奏効率が得られており、臨床上のベネフィットも症状消失、脾腫の消失、貧血改善が約半数で認められた。さらに二つの既治療例を対象とした第 II 相試験でも結果が再現されたため、FDA ではアルキル化剤、フルダラビン耐性の慢性リンパ性白血病に対して迅速承認が行われた。承認後に行われた第 III 相試験の結果は 2006 年に一部報告され（Proc ASCO 24:339s, 2006 abstr 6511）、対照群であるアルキル化剤であるクロラムブチルと比べて有効率では明らかに勝っていた（奏効率：本剤群 82.6%、対照群 54.7%、完全奏効率：本剤群 22.1%、対照群 2.0%）。安全性については、骨髄毒性で白血球、好中球減少がより高度であったが、感染症発症率はサイトメガロウイルス感染が本剤群が多かったことを除けばほぼ同等であった。また、一過性の infusion reaction が本剤群で生じているが管理可能であった。</p> <p>なお、本剤は T-cell prolymphocytic leukemia、T-cell large granular lymphocytic leukemia、ATL、皮膚 T 細胞リンパ腫、peripheral T-cell lymphoma といった T 細胞性腫瘍に対しても散発的に使用されて有効例が報告されている（Seminars in Oncol (Suppl 5)33:S44, 2006）。また、リンパ球を抑制するため、移植片拒絶と GVHD の双方の抑制が造血幹細胞移植の際の予防、治療薬剤として期待される（Blood 96: 2419, 2000）。</p>	

## [検討結果]

本剤は、フルダラビンと全く異なった作用機序の薬剤であり、交叉耐性がなく、その無効例でも有効性が報告されている。安全性に関して注目すべきは **infusion reaction** と免疫不全に帰する感染症であるが、いずれも予防法が確立してきており、難治難反応性の慢性リンパ性白血病に対して臨床上のベネフィットはあると考えられる。本剤については、国内では、同種造血幹細胞移植療法に関する医師主導治験が行われているが、慢性リンパ性白血病に関する臨床開発は行なわれていないことから、B細胞性慢性リンパ性白血病に対する治験が早期に開始されることが望まれる。

なお、本剤は、将来的には、本邦においては諸外国に比してことに多いT細胞性リンパ腫に対しての評価も行わ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 19 年 1 月 22 日

医薬品名	タルク（米国での販売名：Sterile Talc Powder, Sclerosol、EU 主要国での販売名：Steritalc）
概要	胸膜癒着剤
対象疾病	悪性胸水
外国承認状況	米国（症状のある患者における悪性胸水の再発減少）、EU 主要国（慢性胸膜炎（主に悪性）、自然気胸）

## [対象疾病について]

癌性胸膜炎（悪性胸水）は、悪性腫瘍でしばしば認められ、その原因疾患としては肺癌が半数近くを占め一番多く、乳癌が 1/4 程度、次いでリンパ腫、卵巣癌が挙げられる。また、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。患者数について、米国では年間約 10 万人が悪性胸水と診断されると報告されている（Hematol Oncol Clin North Am 1997; 11, 253）。本邦での処置を要する悪性胸水の患者数は、肺癌の年間死亡 62,058 人（2005 年）などから年間 2 万人程度と推計される。悪性胸水が増加すると、呼吸困難、胸痛などをきたし、日常生活を阻害する大きな要因となる。胸水の貯留は、悪性腫瘍の進行期を意味し、予後も短期間である。治療としては、胸膜を癒着することで悪性胸水の貯留を防止し、呼吸困難の悪化を抑制することが、緩和治療の一環として重要である。

本邦では、OK-432（販売名「ピシバニール」：奏効率 69%～88%；Luh KT et al. Cancer 69: 674, 1992; Saka H et al. Proc ASCO 11:389, 1992）が頻用されているが、胸膜刺激痛や発熱が強く、苦痛を伴う。また、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。近年、米国や欧州では有害事象の少ない調整滅菌タルクが標準的に用いられているが、本邦では体腔への投与を目的とした製剤は販売されていない。

## [本剤の医療上の有用性について]

タルクは、化学的に不活性で安定な特性を有する物質であり、日本薬局方に収載され、錠剤等の賦形剤、滑沢剤等として使用されているが、治療目的で体腔へ投与することは承認されていない。

近年、粒子の大きさを調整した滅菌タルクが、欧州に続いて、米国でも 2003 年 12 月に FDA により、無作為化比較試験（5 報、評価可能例数：89 例、奏効率：89%、範囲：79～100%）、第 II 相試験（13 報、評価可能例数：322 例、奏効率：75～100%）の既存文献データ等に基づき、悪性胸水の再発減少を適応症とする薬剤として承認された。欧米では、標準薬であったテトラサイクリンが製造中止となった後、代替薬のひとつとしてブレオマイシンが用いられたが、無作為化比較試験で、タルクは、30、90、180 日後の胸水無再発率（奏効率）が、各々 87%、87%、87%と、各々ブレオマイシンの 59%、49%、35%に比べ有意に優れていた（Am J Respir Crit Care Med 2000; 162, 1445）。また、現在まで、比較試験でタルクに勝る奏効率を示した薬剤は無い。

本邦では、輸入した滅菌タルク製剤を用いての 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、投与時の痛みがほとんど無

く、発熱の頻度・程度も軽微であったと報告されている(日本呼吸器学会雑誌 2005; 43, 285)。また、 $10\mu\text{m}$ 以下の粒子を除去した調整タルクでは、通常のタルクより炎症反応が低く、肺胞での酸素交換能が保たれ、有害事象の発生が抑制されたとの報告もある (Am J Respir Crit Care Med 2004; 170, 377)。

[検討結果]

調整滅菌タルクは、悪性胸水の治療に用いる薬剤として、従来用いられてきた薬剤に比べて奏効率が高く、有害事象も軽度である。欧米では、既に標準的に用いられており、臨床試験のエビデンスも多く、一般臨床で安全性が認められている。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、有害事象が少なく進行癌患者の緩和ケアが行えるようになり、本邦の標準治療が転換することが予想されることから、本剤について、国内での治験が早期に開始されるべきと考えられる。

平成18年10月～12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： アルフォルモテロール (arformoterol)  
販売名： Brovana  
承認国： 米国（2006年10月6日承認）  
会社名： Sepracor Inc.  
剤形・規格： 吸入剤・15 $\mu$ g/2mL 1瓶  
効能・効果： 慢性気管支炎、慢性肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患の気管支れん縮  
に対する長期管理  
用法・用量： 15 $\mu$ g を1日2回吸入  
作用機序等： 選択的 $\beta_2$ 受容体刺激薬（長時間作用型）

○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：  
同種同効薬あり

○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： ボリノスタット (vorinostat)  
販売名： Zolinza  
承認国： 米国（2006年10月6日承認）  
会社名： Merck & Co., Inc  
剤形・規格： 経口剤・100mg 1カプセル  
効能・効果： 皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）の皮膚症状（2つの全身療法を実施  
中又は実施後の進行性、持続性又は再発の場合）  
用法・用量： 1日1回400mgを経口投与  
作用機序等： ヒストン脱アセチル化酵素の阻害

○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：  
新しい作用機序の抗悪性腫瘍薬である

○学会・患者団体からの要望：  
なし

○国内状況：  
治験実施中

3. 成分名 : シタグリプチン (sitagliptin)  
販売名 : Januvia  
承認国 : 米国 (2006年10月16日承認)  
会社名 : Merck & Co., Inc  
剤形・規格 : 経口剤・25mg、50mg 又は 100mg 1錠  
効能・効果 : 2型糖尿病における食事及び運動療法との併用 (単独療法)、単剤で十分な血糖コントロールができない場合のメトホルミン又は PPAR $\gamma$  との併用 (併用療法)  
用法・用量 : 1日1回 100mg を経口投与  
作用機序等 : ジペプチジルペプチダーゼIV (DDP-4) 阻害

- 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 :  
同種薬はあるが、DPP-4 阻害薬はこれまでにない。
- 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 : テルビブジン (telbivudine)  
販売名 : Tyzeka  
承認国 : 米国 (2006年10月25日承認)  
会社名 : Idenix Pharmaceuticals, Inc.  
剤形・規格 : 経口剤・600mg 1錠  
効能・効果 : 慢性B型肝炎 (ウイルス増殖を伴い、血清アミノトランスフェラーゼの持続的上昇又は組織学的に活動状態にある場合)  
用法・用量 : 1日1回 600mg を経口投与  
作用機序等 : HBV DNA ポリメラーゼ阻害

- 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 :  
同種同効薬あり
- 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： クネカテキン (kunecatechins)  
販売名： Veregen  
承認国： 米国 (2006年10月31日承認)  
会社名： MediGene, Inc.  
剤形・規格： 軟膏剤・15g 1チューブ (15%)  
効能・効果： 尖圭コンジローマ  
用法・用量： 1日3回患部に塗布  
作用機序等： 茶葉からの抽出物 (カテキンの混合体)

○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：  
国内では当該効果を持つ医薬品は承認されていない。

○学会・患者団体からの要望：  
なし

○国内状況：  
開発なし

6. 成分名： パリペリドン (paliperidone)  
販売名： Invega  
承認国： 米 (2006年12月19日承認)  
会社名： Janssen, L.P.  
剤形・規格： 経口剤・3mg、6mg 又は 9mg 1錠  
効能・効果： 統合失調症  
用法・用量： 1日1回6mgを経口投与  
作用機序等： ドパミン D<sub>2</sub> 受容体及びセロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用 (リスペリ  
ドンの活性代謝物)

○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：  
同種同効薬あり

○学会・患者団体からの要望：  
なし

○国内状況：  
治験実施中



「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19年1月22日現在)

No	検討会議開催日	成分名	対象疾病	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	第1回 (平成17年1月)	オキサリプラチン	結腸・直腸癌	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	第1回 (平成17年1月)	ペメトレキセド	悪性胸膜中皮腫	早期に治験が開始されるべき	国内治験前	平成19年1月4日承認、1月19日薬価収載	日本イーライリリー
3	第1回 (平成17年1月)	サリドマイド	多発性骨髄腫	早期に治験が開始されるべき	国内治験前	承認審査中	藤本製薬
4	第4回 (平成17年4月)	ボルテゾミブ	多発性骨髄腫	早期の承認申請が行われるべき、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	平成18年10月20日承認、12月1日薬価収載	ヤンセン ファーマ
5	第4回 (平成17年4月)	ラロニダーゼ	ムコ多糖症Ⅰ型	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との柔軟な対応を検討すべき	国内治験前	平成18年10月20日承認、12月1日薬価収載	ジェンザイム・ジャパン
6	第4回 (平成17年4月)	ジアゾキサイド	高インスリン血症による低血糖症	早期に治験が開始されるべき	国内治験前	治験実施中	シェリング・プラウ
7	第5回 (平成17年7月)	ベバシズマブ	転移性結腸・直腸癌	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、安全性確認試験実施中	中外製薬
8	第5回 (平成17年7月)	セツキシマブ	転移性結腸・直腸癌	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	承認申請準備中	メルク、プリストル・マイヤーズ
9	第5回 (平成17年7月)	エルロチニブ	非小細胞肺癌	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	第5回 (平成17年7月)	テモゾロミド	悪性神経膠腫	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、9月15日薬価収載	シェリング・プラウ
11	第5回 (平成17年7月)	ストレプトゾシン	膵島細胞癌	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	第6回 (平成17年10月)	ガルスルファーゼ	ムコ多糖症Ⅵ型	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と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	アンジェスMG
13	第6回 (平成17年10月)	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	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	第6回 (平成17年10月)	リポソーマルドキソルピシン	卵巣癌、AIDS関連カポジ肉腫	早期に承認申請が行われるべき	国内治験中	平成19年1月4日承認、1月19日薬価収載(AIDS関連カポジ肉腫)	ヤンセン ファーマ
15	第6回 (平成17年10月)	リファブチン	HIV患者のMAC感染症	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.	検討会議開催日	成分名	対象疾病	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	第6回 (平成17年10月)	クロファラビン	小児急性リンパ性白血病	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	バイオエンビジョン ジャパン
17	第7回 (平成18年1月)	ネララビン	T細胞性急性リンパ芽球性白血病 T細胞性リンパ芽球性リンパ腫	早期に治験が開始されるべき	国内治験前	承認審査中、 安全性確認試験実施中	グラクソ・スミスク ライン
18	第7回 (平成18年1月)	ペグアスパラガーゼ	L-アスパラギナーゼに過敏症の 急性リンパ性白血病	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	第7回 (平成18年1月)	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	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	第7回 (平成18年1月)	オクスカルバゼピン	てんかん部分発作	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 ファーマ
21	第8回 (平成18年4月)	ボサコナゾール	侵襲性真菌感染症	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	治験実施中	シェリング・プラ ウ
22	第8回 (平成18年4月)	アバタセプト	中等度・高度の活動性関節 リウマチ	進行中の治験を見守るべき	国内治験中	治験実施中	ブリistol・マイ ヤーズ
23	第8回 (平成18年4月)	レナリドミド	骨髄異形成症候群による貧血	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	第8回 (平成18年4月)	コニバプタン	低ナトリウム血症	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	第8回 (平成18年4月)	ニチシノン	遺伝性高チロシン血症 I 型	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 オーファン
26	第8回 (平成18年4月)	アルグルコシダーゼ アルファ	糖原病 II 型 (ポンペ病)	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・ ジャパン
27	第9回 (平成18年7月)	スニチニブ	消化管間質腫瘍(イマチニブ耐性)、進行性腎細胞癌	欧米臨床データ及び国内第 II 相試験データ等を基に早期に承認申請が行われるべき	国内治験中	承認審査中	ファイザー
28	第9回 (平成18年7月)	ソラフェニブ	進行性腎細胞癌	迅速な審査が望まれる	承認審査中	承認審査中	バイエル薬品
29	第9回 (平成18年7月)	フォスフェニトイン	てんかん様重積症他	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	ファイザー
30	第9回 (平成18年7月)	デフェラシロックス	輸血による慢性鉄過剰	外国臨床データの活用も考慮した上で、早期に承認申請が行われるべき	国内治験中	治験実施中	ノバルティス ファーマ

No.	検討会議開催日	成分名	対象疾病	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
31	第10回 (平成18年10月)	デシタビン	骨髄異形成症候群	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	ヤンセン ファーマ
32	第10回 (平成18年10月)	ダサチニブ	成人慢性骨髄性白血病、成人急性リンパ性白血病	外国臨床データ及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験データ等を基に早期に承認申請が行われるべき	国内治験中	治験実施中	ブリistol・マイヤーズ
33	第10回 (平成18年10月)	イデュルスルファーゼ	ムコ多糖症Ⅱ型(ハンター症候群)	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	承認申請準備中	ジェンザイム・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)