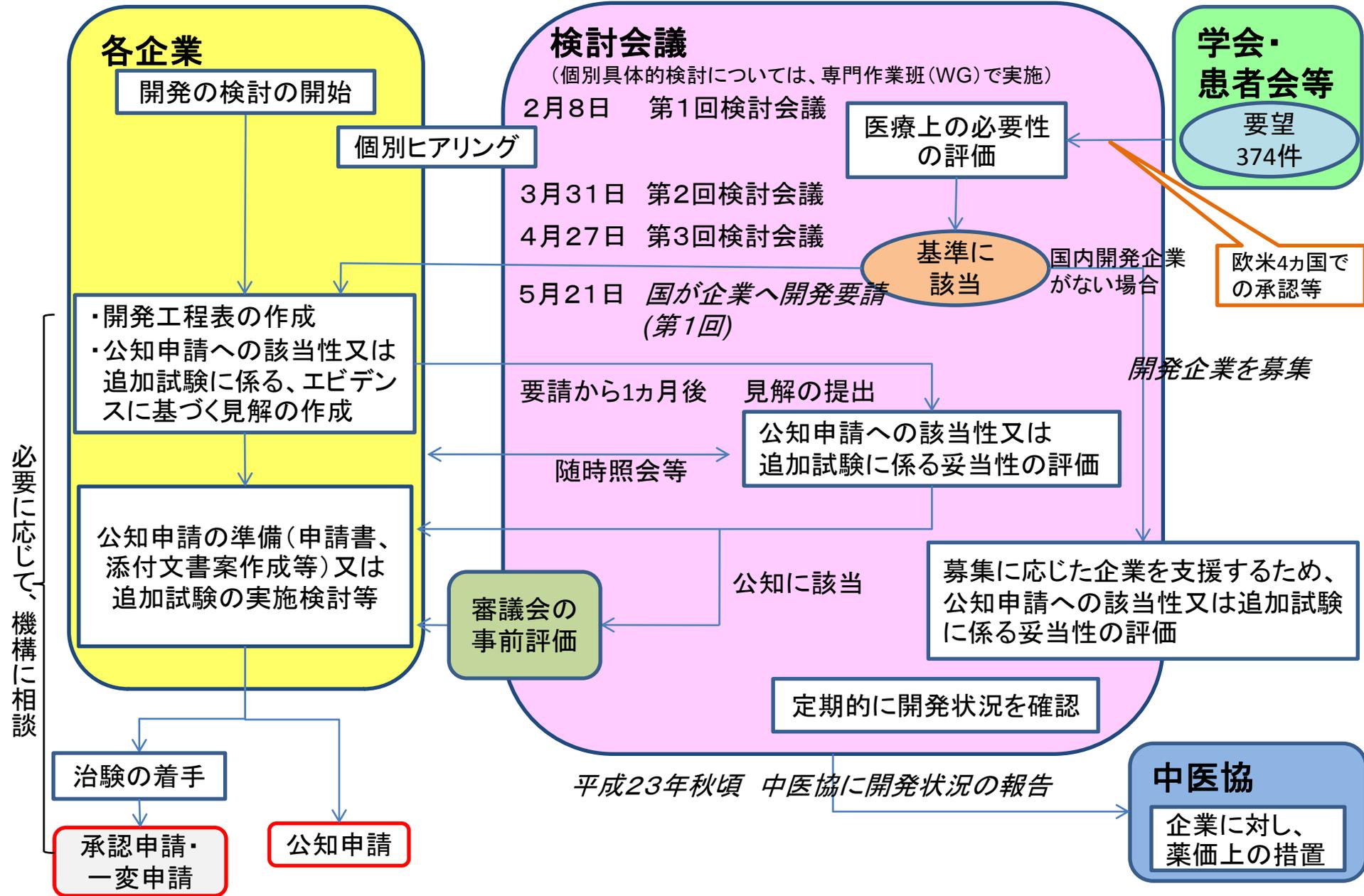


検討会議における検討の進め方

資料1



専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

○ 医療上の必要性が高いとされた品目に係る専門作業班（WG）の検討状況について

平成22年4月27日に開催された第3回会議までに医療上の必要性が高いとされたもの（109件）のうち108件※については、平成22年5月21日に企業に開発要請（91件）又は開発企業の募集（17件）を行い、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性の確認などを行うこととしている。各専門作業班（WG）における検討の進捗状況は下表のとおりである。

各WGの検討状況		代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計
企業に開発要請したもの		5	25	15	10	19	4	13	91
公知申請が妥当であるもの	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0
	適応外薬	0	1	0	3	3	0	1	8
既に関業に着手しているもの（承認申請中のものを含む）	未承認薬	2	8	8	0	6	1	2	27
	適応外薬	0	2	7	0	6	0	0	15
追加で治験の実施が必要と考えられるもの	未承認薬	2	1	0	0	2	2	2	9
	適応外薬	0	1	0	0	2	0	1	4
公知申請の妥当性等について検討中のもの	未承認薬	0	0	0	1	0	0	1	2
	適応外薬	1	12	0	6	0	1	6	26
開発企業を公募したもの									17
合計									108

※ 医療上の必要性について、企業から特段の意見が提出された1件については、開発要請を保留している。

また、検討内容の一覧を資料3に掲載した。

○ 医療上の必要性に係る検討の状況の概要について

平成22年4月までにWGで行われた医療上の必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりであった。

各WGの検討状況			代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計	
検討済み	必要性高い	未承認薬	8	9	8	1	10	3	11	50	109
		適応外薬	2	19	7	11	10	1	9	59	
	必要性高くない	未承認薬	3	1	1	0	1	1	1	8	30
		適応外薬	2	2	9	2	4	3	0	22	
医療上の必要性について検討中	未承認薬	2	0	4	5	4	0	1	16	133*	
	適応外薬	14	6	36	18	33	1	9	117		
海外承認等なし	未承認薬	3	2	3	4	3	0	1	16	99	
	適応外薬	14	13	26	9	13	0	8	83		
承認済み	未承認薬	0	0	0	0	1	0	0	1	3	
	適応外薬	0	0	1	0	1	0	0	2		
合計			48	52	95	50	80	9	40	374	

※ 平成22年4月時点で海外承認等なしとしていたものの、再度精査する必要が生じた品目(4件)を含む

医療上の必要性について検討中であったもの(133件)について、平成22年7月までにWGで行われた医療上の必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりである。

各WGの検討状況			代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計	
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	0	1	1	3	0	0	5	20
		適応外薬	2	2	0	3	5	0	3	15	
	必要性高くない	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0	4
		適応外薬	2	1	0	0	1	0	0	4	
医療上の必要性について検討中	未承認薬	2	0	3	4	0	0	1	10	102	
	適応外薬	10	2	33	14	26	1	6	92		
海外承認等なし	未承認薬	0	0	0	0	1	0	0	1	7	
	適応外薬	0	1	3	1	1	0	0	6		
合計			16	6	40	23	37	1	10	133	

今回新たに検討済みとしたものについては、WGの評価を資料5-1~5-7に取りまとめた。また、現在検討中であるものについて資料6-1、海外承認又は公的保険適用がないものについて資料6-2、承認済みのものについて資料6-3に掲載した。

医療上の必要性が高いとされた品目に係る 専門作業班（WG）の検討状況

目 次

代謝、その他 WG	1	循環器 WG	7
<代謝性疾患用薬分野>		<循環器器官用薬分野>	
本邦における未承認薬	2	本邦における未承認薬	8
		本邦における適応外薬	8
<その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）>		<生殖器官用薬分野>	
本邦における未承認薬	3	本邦における適応外薬	12
本邦における適応外薬	4		
		<体内診断用薬分野>	
		本邦における未承認薬	14
		本邦における適応外薬	14

目次（つづき）

精神・神経 WG	17	抗がん WG	27
<精神・神経用薬分野>		<抗がん剤分野>	
本邦における未承認薬.....	18	本邦における未承認薬.....	28
本邦における適応外薬.....	19	本邦における適応外薬.....	29
抗菌・抗炎症 WG	21	生物 WG	33
<抗菌薬分野>		<血液製剤分野>	
本邦における未承認薬.....	22	本邦における未承認薬.....	34
本邦における適応外薬.....	22	本邦における適応外薬.....	34
<抗炎症薬・呼吸器管用薬分野>		<ワクチン分野>	
本邦における適応外薬.....	24	本邦における未承認薬.....	35
		小児 WG	37
		本邦における未承認薬.....	38
		本邦における適応外薬.....	39

代謝、その他 WG

<代謝性疾患用薬分野>

本邦における未承認薬…………… 2

<その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）>

本邦における未承認薬…………… 3

本邦における適応外薬…………… 4

1. 代謝・その他WG
○代謝性疾患用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
293	日本小児神経学会 日本先天代謝異常学会	ミグルスタット	Zavesca	アクテリオンファーマ シューティカルズジャ パン	①小児例から成人例のNiemann-Pick病C型 (ニーマン・ピック病C型)及び②酵素補充療 法が有効ではないまたは継続できない成人 のGaucher病I型(ゴーシェ病I型)	○	①については、国内患者に対する ミグルスタットの安全性と薬物動態 を検討する臨床試験等を平成22年 中に開始する予定。 ②については、平成22年中に、要 望者と相談の上、国内患者に対す るミグルスタットの適応の妥当性等 について検討を行い、方針を決定 する予定。	①について、代謝・その他WG及び小児WGは、国 内の用法・用量設定のため、日本人健康成人を対 象とした薬物動態試験が必要と考える。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

1. 代謝・その他WG

○その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他)

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
11	日本核医学会 日本医学放射線学会	Ca-DTPA	Ditripentat-Heyl (独)、Pentetate calcium trisodium injection(米)	日本メジフィジックス	(独)放射性金属(アメリシウム、プルトニウム、キュリウム、カリホルニウム、バークリウム)中毒の長期治療 (米)プルトニウム、アメリシウム、キュリウム体内汚染が判明した、またはその疑いのある患者の汚染物質の排泄の促進		平成22年11月頃承認申請予定。	
13	日本核医学会 日本医学放射線学会	Zn-DTPA	Zink-trinatrium- pentetat(独)、 Pentetate Zinc Trisodium Injection (米)	日本メジフィジックス	(独)放射性金属(アメリシウム、プルトニウム、キュリウム、カリホルニウム、バークリウム)中毒の長期治療 (米)プルトニウム、アメリシウム、キュリウム体内汚染が判明した、またはその疑いのある患者の汚染物質の排泄の促進		平成22年11月頃承認申請予定。	
177	個人	デクスラゾキサソ	Totect(米)、Savene (英、独、仏)	(国内関係企業なし)	アントラサイクリン系薬剤静脈内投与による 血管外漏出			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
287	日本中毒学会 財団法人日本中毒情報センター	ホメピゾール	Antizol(米、英、独)、 Fomepizole(仏)	(国内関係企業なし)	エチレングリコール中毒、及びメタノール中毒の 治療			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
306	日本中毒学会 財団法人日本中毒情報センター	メチレンブルー	Methylene Blue Injection, 1%	(国内関係企業なし)	薬剤性のメトヘモグロビン血症			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
348	小児腎臓病学会 日本内分泌学会 厚生労働科学研究費補助金難 治性疾患克服研究事業ホルモ ン受容機構異常に関する調査 研究班	経ロリン酸塩製剤	K-Phos Neutral(米)、 Phosphate Sandoz (英)、PhosphoNeuros (仏)	ゼリア新薬工業	①原発性低リン血症性くる病、②Fanconi症 候群、③低リン血症	○	①については、原発性低リン血症 性くる病患者における用法・用量を 確認する臨床試験等を平成22年 中に開始する予定。 ②③については、原発性低リン血 症性くる病の臨床試験結果が出た 時点で、当該結果と既存情報を合 わせ、公知申請の可能性を再検討 する。 また、③については、以下の理由 から慢性低リン血症として評価し た。 低リン血症とは、単に血清の無機 リン濃度が成人および年長児まで は2.5mg/dl以下、年少児では 4.0mg/dl以下の場合を指す。この ため、消化管からの吸収不良・栄 養不良のような一過性・急性の低 リン血症も含むこととなり、医療上 の必要性について一概に評価が 不可能である。 日本内分泌学会及び厚生労働省 難治性疾患克服研究事業ホルモ ン受容機構異常に関する調査研 究班の要望書では、医療上の必要 性の論拠として、くる病・骨軟化症 といった症状の重篤性を挙げてお り、急性の低リン血症ではくる病・ 骨軟化症をきたさないことと考え合 わせると、要望書の「低リン血症」 は慢性の低リン血症を指すと考え られる。	要望内容①に関連する治験相談を実施済みであ る。
358	個人	亜セレン酸ナトリウム		(国内関係企業なし)	セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、 神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品であ る。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
176	日本臨床腫瘍学会 卵巢がん体験者の会スマイ リー	デキサメタゾン(4mg 錠)		(国内関係企業なし)	4mg製剤の剤形追加 [抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴 う消化器症状(悪心・嘔吐)]			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品であ る。

要望 番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
304	小児腎臓病学会	メチルプレドニゾン コハク酸エステルナ トリウム	ソル・メドロール静注 用	ファイザー	ネフローゼ症候群	○	米国においては既にネフローゼ症候群に対する効能・効果で承認されており、小児の用法・用量も設定されている。また、国内においてもステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療ガイドラインに記載があるなど、医療現場でこれまでに広く患者の治療に用いられていることから、公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

循環器 WG

<循環器器官用薬分野>

本邦における未承認薬	8
本邦における適応外薬	8

<生殖器官用薬分野>

本邦における適応外薬	12
------------	----

<体内診断用薬分野>

本邦における未承認薬	14
本邦における適応外薬	14

2. 循環器WG
○循環器器官用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
50	特定非営利法人PAHの会	イロプロスト	Ventavis	バイエル薬品	肺動脈性肺高血圧症		治験実施予定	臨床データパッケージについて、治験相談が必要。
96	日本老年精神医学会 若年認知症オアシス虹の会 社団法人 認知症の人と家族 の会 若年認知症家族会・彩星の会	ガラタミン	ラザダイン(米国)、 レミニール(英国)	ヤンセンファーマ	軽度から中等度のアルツハイマー型認知症		承認申請中	
202	日本心不全学会 日本循環器学会	トルバプタン	サムスカ錠	大塚製薬	心性浮腫		承認申請中	
203	特定非営利法人PAHの会	トレプロスチニル	リモジュリン	持田製薬	肺動脈性肺高血圧症		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
319	日本老年精神医学会 社団法人 認知症の人と家族 の会	メマンチン	ナメンダ(米)、 エビクサ(英、独、仏)	第一三共	アルツハイマー型認知症		承認申請中	
341	日本老年精神医学会 社団法人 認知症の人と家族 の会	リバスチグミン	エクセロンパッチ	ノバルティスファーマ	軽度から中等度のアルツハイマー型認知症		承認申請中	

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
27	日本心不全学会 日本循環器学会 日本心血管インターベンション 治療学会 日本不整脈学会	アミオダロン	アンカロン錠100	サノフィ・アベンティス	心不全を伴う心房細動		承認申請中	

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
33	日本小児循環器学会	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 アムロジン錠	ファイザー 大日本住友製薬	小児適応の追加(高血圧症)	○	海外において、小児の高血圧症患者を対象に第Ⅲ相試験を実施し、アムロジピン 1日2.5mg～5mgの有効性、及び安全性が確認され、この試験成績により、アムロジピンの小児に対する用量が承認されている。また、国内外の総説、解説記事、代表的な教科書およびガイドラインに、アムロジピンによる小児における高血圧症治療に関する記載がある。 以上のことから、公知申請を希望する。	要望者に問い合わせ中
64	日本小児腎臓病学会 日本小児循環器学会	エナラプリル マレイン酸塩	レニペース錠	萬有製薬	小児適応の追加(高血圧症)	○	小児における高血圧症の適応は、臨床試験成績に基づき、2010年5月現在、23ヵ国以上の国と地域において承認されている。また、本邦の高血圧治療ガイドライン2009(日本高血圧学会)においても、本剤は有効性・安全性が確立された第一選択薬として位置づけられている。さらに、本剤の小児への投与は保険適応が認められており、使用実績がある(審査支払機関における診療報酬請求に関する審査情報提供事例について、平成19年9月21日)。 以上のことから、公知申請を希望する。 なお、米国における添付文書では、少量投与若しくは嚥下できない患者に対しては、本剤の懸濁液の調製方法が記載されているが、調製に用いられるクエン酸緩衝液[Bicitra(登録商標)]及びシロップ[Ora-Sweet SF(登録商標)]は、本邦では入手ができない。「調剤指針(第12改訂)」等を参照すると本邦の臨床現場では、小児等のように様々な用量に調整して処方する場合や規格単位(錠剤、カプセル)に合わない場合は、調剤時に錠剤を粉砕し、自己製剤化して処方されている。したがって、これまで本邦で慣例的に行われている処方・調製の範囲で患者に合わせて用法・用量を調節することを想定している。なお、米国本社では、新たな製剤開発の計画はない。	要望者に問い合わせ中

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
65	日本心血管インターベンション 治療学会	エノキサパリンナトリ ウム	エノキサパリン	サノフィ・アベンティス	急性冠症候群におけるPCI施行時に使用			要望者、及び企業に問い合わせ中
70	日本心不全学会 日本循環器学会	エブレノン	セララ錠 25mg、 50mg、100mg	ファイザー	心筋梗塞後の心不全		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
230	日本小児腎臓病学会	バルサルタン	ディオバン錠	ノバルティス ファーマ	小児適応の追加(高血圧症) 小児用製剤の追加	○	使用実態調査、及び治験の実施 予定。	小児適応の追加(高血圧症)については、国内外 で使用されている製剤が異なることから、治験の 実施が必要であると判断。要望者に問い合わせ 中。 小児用製剤の追加については、企業に問い合わ せ中。
231	一般社団法人日本頭痛学会 日本神経学会	バルプロ酸ナトリウム	デパケン、 デパケン R	協和発酵キリン	片頭痛の予防		米国では承認されており、欧米及 び本邦における神経内科学教科 書や頭痛診療ガイドラインが、片頭 痛の予防に対してバルプロ酸の使 用を推奨している。また、外因的・ 内因的民族的要因の検討から、海 外の臨床試験成績の本邦への外 挿は可能と考えている。なお、本邦 においても、米国承認用量と類似 する範囲で、バルプロ酸の片頭痛 予防に対する有効性を示す報告が 蓄積され、国内てんかん患者及び 双極性障害患者への投与経験か ら、長期投与における安全性も確 認されている。以上より、公知申請 を希望する。	企業に問い合わせ中。
244	日本心不全学会 社団法人日本循環器学会	ビソプロロールフマル 酸塩	メインテート	田辺三菱	慢性心不全		海外での大規模プラセボ対照二重 盲検比較試験、総説、及びメタア ナリシスにおいて、その有用性が 示され、国際的標準教科書及び日 米欧の慢性心不全治療ガイドラ インで慢性心不全における標準的治 療薬として推奨されている。また、 国内慢性心不全患者における適 応外の使用実績についても学術論 文や学会報告等で多数報告されて いる。以上より、公知申請を希望す る。	企業に問い合わせ中。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
273	日本神経学会 一般社団法人日本頭痛学会 個人	プロプラノロール塩酸 塩	インデラル	大日本住友	片頭痛の予防		欧米4カ国において承認されており、また、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文や国際機関で評価された総説がある。 以上のことから、公知申請を希望する。しかしながら、今後、関連学会の協力を得て、日本人での用量に関する使用実態調査等の内容を検討する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。 企業に問い合わせ中。
282	日本小児循環器学会	ベラパミル塩酸塩	①ワソラン静注5mg ②ワソラン錠40mg	エーザイ	小児適応の追加(上室性の頻脈性不整脈)	○	注射剤: 米、英及び独において承認され、小児の標準的教科書(Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition)に小児用量が記載されている。また、国内外のオープン試験において有用性が示されている。 経口剤: 英、独及び仏において承認され、小児の標準的教科書(Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition)に小児用量が記載されている。また、国内のオープン試験において、有効性を示す報告があり、国内の薬物治療ガイドラインで小児用量の記載がある。 以上のことから、公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。
331	日本小児腎臓病学会	リシノプリル	ロンゲス錠 ゼストリル錠	アストラゼネカ 塩野義製薬	小児適応の追加(高血圧症)	○	米国において小児の高血圧症に対する承認を有しており、医療における相当の使用実績がある。また、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文がある。 以上のことから、公知申請を希望する。	要望者に問い合わせ中。
357	日本小児循環器学会	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠0.5mg、 1mg、5mg	エーザイ	小児適応の追加(血栓塞栓症の治療及び予防)	○	公知申請を希望する。	循環器WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

2. 循環器WG
○生殖器官用薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
180	中枢性尿崩症(CDI)の会 個人	デスマプレシン酢酸塩	DDAVP Tablets	フェリングファーマ	中枢性尿崩症に対する経口剤の剤形追加	○	治験相談予定	治験相談利用予定あり(平成22年年9月)。
270	日本更年期医学会 日本産科婦人科学会	プロゲステロン	Utrogestan(英、仏) Prometrium(米) Utrogest(独)	国内関連企業なし(富 士製薬より開発の意 思の申し出)	子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充 療法(HRT)の補助に対する経口剤の剤形追 加		【開発の意思の申し出をした富士 製薬の見解】 効能・効果については、欧米4カ国 を含む世界各国において承認さ れ、多くの使用実績がある。なお、 婦人科及び内科で有名な教科書 (婦人科:Berek and Novak's Gynecology 14th edition、内科: Cecil MEDICINE 23rd edition)にお いて、経口剤の使用方法が記載さ れており、北米閉経学会、国際閉 経学会及び本邦のHRTのガイドラ インにおいても天然型プロゲステロ ンについて記載されている。また、 大規模な無作為化試験の報告、及 び総説においてもプロゲステロン 経口投与の有用性について評価さ れている。 ただし、経口剤は本邦においては 未承認である。 以上のことから、公知申請を希望 する。	当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品であ る。 当該医薬品は「新投与経路医薬品」に該当し、日 本人を対象として薬物動態を検討する臨床試験の 実施が必要と考える。
271	日本受精着床学会 NPO法人Fine	プロゲステロン	Utrogestan(英、仏) Prometrium(米) Utrogest(独)	国内関連企業なし(富 士製薬より開発の意 思の申し出)	体外受精-胚移植(IVF-ET)の際の黄体補充 に対する経腔剤の剤形追加		【開発の意思の申し出をした富士 製薬の見解】 効能・効果については、仏におい て承認されており、経腔剤の当該 効能に関する総説、メタ・アナリシ ス、無作為化比較試験が多数存在 することから多くの使用実績がある と考えられる。なお、婦人科で有名 な教科書(Berek and Novak's Gynecology 14th edition)におい て、経腔剤の使用方法が記載され ており、米国生殖医学会及び本邦 の生殖医療ガイドラインにおいても 経腔投与について記載されてい る。 ただし、経腔剤は本邦においてが 未承認である。 以上のことから、公知申請を希望 する。	当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品であ る。 当該医薬品は「新投与経路医薬品」に該当し、日 本人を対象として薬物動態を検討する臨床試験の 実施が必要と考える。

363	日本産科婦人科学会	抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D(Rho)人免疫グロブリン-Wf	日本製薬 ベネシス	Rh(D)陰性の妊婦及び女性に対し、以下の場合に投与することにより、母体血液中での抗D(Rho)抗体の産生を抑制し、血液型不適合の成立を抑制。妊娠28週投与、検査・処置後(羊水検査、臍帯血検査、児頭外回転の実施)、流産後、子宮外妊娠後、子宮内胎児死亡後における投与	要望の効能の多くが欧米のRhIGで承認され、教科書、ガイドライン等でも本剤の投与が推奨されている。また、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医学会が作成した産科診療ガイドラインにおいても、妊娠28週前後での投与、自然及び人工流産後、子宮外妊娠後、羊水穿刺(絨毛生検、胎児血採取)後に本剤の投与が推奨されていることから、RhIGのエビデンスレベルは高いと考える。 以上のことから、公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。
-----	-----------	-----------------	--------------------	--------------	--	--	------------

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

2. 循環器WG

○体内診断用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
5	(社)日本脳神経外科学会	5-アミノレプリン酸塩 酸塩	Gliolan	ノーベルファーマ	悪性神経膠腫(WHOグレードⅢ及びⅣ)に対する手術における悪性組織の視覚化		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
12	一般社団法人日本核医学会 日本医学放射線学会	Ioflupane 1123 Injection	DaTSCAN	日本メジフィジックス	特発性パーキンソン病(PD)に関連するPS、多系統萎縮症(MSA)、及び進行性核上麻痺(PSP)から本態性振戦(ET)の鑑別診断		これまでに実施した国内外の臨床試験成績を使用したデータパッケージにより、申請できると考える。	治験相談(申請前相談)利用予定あり(平成22年12月頃)。
51	一般社団法人日本核医学会 日本内分泌学会 日本医学放射線学会	インジウム(111In)ペンテトロチド	OctreoScan	コヴィディエンジャバン	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断		既に実施済みの国内臨床試験及び海外で実施された臨床試験、既存の文献及び海外のガイドライン等から、本剤の有効性・安全性などは十分に示されていると考える。	治験相談(申請前相談)利用予定あり(平成23年2月頃)。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
2	一般社団法人日本核医学会 日本医学放射線学会 日本内分泌学会	3-ヨードベンジルグアニジン(123I)	ミオMIBG-I 123注射液	富士フイルムRIファーマ	褐色細胞腫の診断		「ミオMIBG-I123注射液」と同一有効成分を含む123I-MIBG製剤が欧米4カ国等で承認されており、国内においても、(社)日本アイソトープ協会及び弊社がそれぞれ実施した実態調査で相当数の使用実績がある。さらに、本品の有効性及び安全性は、国内外の公表文献及び成書等の記載内容からも明らかである。以上のことから、公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
55	(社)日本脳神経外科学会	インドシアニングリーン	オフサグリーン	第一三共	脳主幹動脈の血流状態観察(赤外線照射時の蛍光測定による)		本邦では医療機器の導入が先行していることから、医療機器販売企業に対して当該企業が保有するICGの実地応用における情報の提供を受けるとともに、当該医療機器を導入済の医療機関からも情報を収集することが必要と考える。現在得られている文献情報に加え、投与後の至適観察時期、血流観察に不適な部位・条件を含め海外における知見が国内における使用の実態調査の中でも再現よく確認できれば、公知申請に該当すると思う。なお、使用実態の情報を承認申請に活用するとともに、製造販売後の適正使用に反映することとする。	企業に問い合わせ中。
246	一般社団法人日本核医学会 日本医学放射線学会	ヒトチロトンペンアル ファ(遺伝子組換え)	タイロゲン筋注用 0.9mg	佐藤製薬	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘または準全摘を施行された患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーション(甲状腺機能廃絶)を受ける際の補助		放射性ヨウ素を用いた残存甲状腺のアブレーションは本邦において、一般的な甲状腺癌治療法であり、本剤の診断補助とアブレーション補助の作用機序は同じである。また、診断補助剤として、放射性ヨウ素の甲状腺組織への取込みを促進することが本邦において実証され、本邦における臨床試験では、海外と同様の有効性が示されている。なお、欧米の関連学会のガイドラインでは、本剤のアブレーションの補助での使用が推奨されている。したがって、海外における診断補助とアブレーション補助の用法用量が同じであること、国内外の診断補助の用法用量が同じであることから、国内においても、アブレーションの用法用量は、海外のアブレーションの用法用量が外挿できる。また、安全性は、診断補助の適応において、使用成績調査(全例)を実施しており、少数例の治験よりも多くのデータが収集できている。以上のことから、外国における資料による公知該当性を希望する。	既承認の「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンテグラフィーと血清サイログロブリン(Tg)試験の併用又はTg試験単独による診断の補助」について、全例調査中であることも踏まえ、要望の適応についての臨床データパッケージの組み方等について検討する必要がある。企業に問い合わせ中。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

精神・神経 WG

<精神・神経用薬分野>

本邦における未承認薬	18
本邦における適応外薬	19

3. 精神・神経WG
○精神・神経用薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
6	日本アルコール精神医学会 日本アルコール関連問題学会 日本アルコール・薬物医学会	Acamprosate (INN)	Campral(米、英、独、 仏)、Aotal(仏)	日本新薬	アルコール依存症患者における抗酒療法		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
81	日本てんかん学会 日本小児神経学会	Oxcarbazepine (INN)	Trileptal(米、英、独、 仏)	ノバルティス ファーマ	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められ ない小児の部分発作の併用療法	○	治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
105	個人 全国多発性硬化症友の会	Glatiramer acetate (USAN)	Copaxone	テバファーマスーティ カル	多発性硬化症の再発予防		欧米において標準的治療薬として 使用されていること、本剤を個人輸 入している日本人患者の主治医か ら入手した臨床経過記録(平成22 年6月現在7例)によれば有効性及 び安全性に大きな問題が生じてい ないこと等を勘案し、本剤をでき るだけ早く我が国の患者に提供す べく告知申請を希望する。しかしな がら、日本人患者における臨床試験 の成績を得ることは重要と考え、 開始した臨床試験は継続し、その 有効性及び安全性に関する最新 のデータを適宜報告する所存であ る。なお、本剤は平成21年3月10日 付で希少疾病用医薬品に指定され ている。	当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当 し、承認申請時において日本人における当該医薬 品の有効性及び安全性をより慎重に評価する必 要があり、その際に日本人を対象とした臨床試験 成績は重要である。また、精神・神経WGは、本剤 は希少疾病用医薬品に指定されており、本邦では 集積可能な多発性硬化症患者の症例数が限られ ていることは理解するが、本剤を個人輸入してい る日本人患者の臨床経過記録等のデータのみで は日本人患者における本剤の有効性及び安全性 の評価が十分ではないと考えられることから、承 認申請時には、少なくとも、治験相談を踏まえ実 施した臨床試験成績が必要と考える。
156	日本てんかん学会 日本小児神経学会	Stiripentol (INN)	Diacomit	明治製菓	乳児重症ミオクローニーてんかん	○	治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
205	個人 全国多発性硬化症友の会	Natalizumab	Tysabri	バイオジェン・アイデッ ク・ジャパン	多発性硬化症		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
286	日本てんかん学会 日本小児神経学会	ホスフェニトインナトリ ウム水和物(JAN)	Cerebyx(米)、Pro- Epanutin(英)、Pro- Dilantin	ノーベルファーマ	てんかん重積状態、脳外科手術前・術中・術 後及び頭部外傷後にけいれん発作の出現 が濃厚に疑われる場合、並びに経口フェニ トイン製剤の投与が不可能又は不適切な場合 の代替	○	治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
349	日本てんかん学会 日本小児神経学会	Rufinamide (INN)	Inovelon(欧州)、 Banzel(米)	エーザイ	レノックス・ガストー症候群(4歳以上)に伴う 発作に対する併用療法	○	治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
352	日本てんかん学会 日本小児神経学会	レベチラセタム	Keppra	ユーシービー・ジャパン	① 4歳以上の小児てんかん患者における 部分発作に対する併用療法 ② 6歳以上(欧州では12歳以上)の特発性 全般てんかん患者における強直間代発作に 対する併用療法	○	①については、治験実施中。②に ついては、「4歳以上の強直間代発 作に対する併用療法を対象とした 臨床試験」等を2010年中に開始す る(予定)。	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
9	厚生省特発性局所多汗症診療ガイドライン作成班	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注50、ボトックス注100	グラクソ・スミスクライン	腋窩多汗症		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
23	あどれす患者会	アトモキセチン塩酸塩	ストラテラカプセル	日本イーライリリー	成人期(18歳以上)における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の効能追加		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
89	日本てんかん学会 日本小児神経学会	ガバペンチン	ガバペン錠	ファイザー	てんかん部分発作の小児適応の追加	○	治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
193	日本てんかん学会 日本小児神経学会	トピラマート	トピナ錠	協和発酵キリン	2-16歳の小児における部分発作に対する併用療法	○	治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
199	日本線維筋痛症学会	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	日本新薬	経口剤の剤型追加、効能・効果は線維筋痛症		治験実施中(対象:慢性非がん性疼痛)	治験相談利用予定あり(2010年8月頃)。
200	個人	トラマドール塩酸塩	徐放錠: Ultram ER, Ryzolt(米)、Zydol SR, Tramulief SR 他(英)、Tramal, Amadol, Tial 他(独)、Contramal, Topalgic 他(仏)	日本臓器製薬	経口徐放剤の剤型追加、効能・効果は慢性疼痛		治験実施中	治験相談利用予定あり(2010年10月頃)。
269	日本口腔顔面痛学会	ブレガバリン	リリカカプセル	ファイザー	歯科治療後神経障害性疼痛		承認申請中 (歯科治療後神経因性疼痛を含む「末梢性神経障害性疼痛」として承認申請中)	

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

抗菌・抗炎症 WG

< 抗菌薬分野 >

本邦における未承認薬…………… 22

本邦における適応外薬…………… 22

< 抗炎症薬・呼吸器管用薬分野 >

本邦における適応外薬…………… 24

4. 抗菌・抗炎症WG

○抗菌薬分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
20	日本エイズ学会 東京HIV診療ネットワーク	アトバコン	Mepron	グラクソ・スミスクライ ン	ニューモシスチス肺炎の治療、予防		平成22年3月頃、承認申請予定。	企業において承認申請準備中。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
60	日本結核病学会 社団法人 日本呼吸器学会 東京HIV診療ネットワーク	エタンプトール塩酸塩	エサンプトール エプトール	サンド 科研製薬	非結核性抗酸菌および非結核性抗酸菌症		日、米、英の非結核性抗酸菌症の 治療に対する各種学会診療ガイド ライン及び国際的に評価されている 教科書において、本剤は推奨ま たは標準的治療薬とされている。 また、いくつかの無作為化比較試 験等に関する公表論文、さらに国 内外での使用実績等も勘案し、公 知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。
129	社団法人日本化学療法学会	コリスチンメタンスル ホン酸ナトリウム塩	Coly-Mycin M	グラクソ・スミスクライ ン	注射剤の剤形追加 多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター 属、その他の多剤耐性グラム陰性菌による 各種感染症		平成22年10月頃、治験実施予定。	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
313	日本感染症教育研究会 社団法人日本感染症学会 東京HIV診療ネットワーク 厚生労働科学研究費補助金・ 政策創薬総合研究事業「輸入 熱帯病・寄生虫症に対する稀 少疾病治療薬を用いた最適な 治療法による医療対応の確立 に関する研究」班	メロニダゾール	フラジール内服錠	塩野義製薬	嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢、ランブル鞭 毛虫感染症		今回申請予定の効能・効果は、欧 米四カ国で既に承認されており、コ クランレビューあるいは各ガイドラ インにおいても記載され、科学的 根拠となりうる論文も国際的に信 頼できる学術雑誌に掲載されてい る。 国内でも診療・治療ガイドライン等 に記載され、本剤の使用が推奨さ れている。 国内患者数が非常に少ないため、 国内では比較試験等が実施されて いないものの、臨床現場では第一 選択薬として使用されている点を 併せると、臨床使用実態は充足し ていると考えられたため、公知申 請を希望する。	企業に問い合わせ中。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
315	社団法人 日本産科婦人科学会 日本周産期新生児学会	メロニダゾール	フラジール内服錠・腔錠	塩野義製薬	流産・早産、産褥子宮内膜炎、帝王切開後感染症の原因となる細菌性膣症の治療		本薬の細菌性膣症に対する有効性は国外・国内ともに認められ、米国CDCの性感染症治療ガイドラインにおいても推奨療法として位置づけられている。 また、早産防止についてのエビデンスは混沌としているものの、現時点では早産ハイリスク妊婦に対する早産防止効果が強く示唆されている。 加えて、国内においては適応外であるものの、複数のガイドラインで本剤の使用が推奨されていることから医学薬学上公知であるとなすことが出来ると考え、公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。
316	日本感染症教育研究会 社団法人日本感染症学会 厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班	メロニダゾール	Metronidazole Injection	国内関係企業なし	静注剤の剤形追加 嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
342	日本結核病学会 社団法人 日本呼吸器学会	リファンピシン	リファジン リマクタン	第一三共 サンド	非結核性抗酸菌および非結核性抗酸菌症		成書や国内外の各種ガイドラインにおいて標準的な治療薬として位置づけられている。 また、国内ではMAC症を中心とした非結核性抗酸菌症に対し、ほぼ国内外のガイドラインに準じて本剤を含む多剤併用投与が行われた結果、当該感染症に対する治療の臨床効果は認められているものと判断したため、公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

4. 抗菌・抗炎症WG

○抗炎症薬・呼吸器官用薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
17	厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班	アザチオプリン	アザニン イムラン	グラクソ・スミスクライン 田辺三菱製薬	顕微鏡的多発血管炎及びWegener肉芽腫症		外国人については、無作為化比較試験により本剤の有効性が確認されている。また、国内のガイドラインにおいてもシクロホスファミドを本剤に切り代えることにより安全性上のベネフィットがある本剤が推奨されており、日本人においても同様に有効であると考えられる。本剤の安全性については、海外の無作為化比較試験により確認されており、用法・用量も国内既承認の範囲内であることから、本剤の安全性に大きな問題はないと考えられる。以上のことから、公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
132	日本ハンセン病学会	サリドマイド	サレドカプセル	藤本製薬	らい性結節性紅斑		米国では、1998年にENLの承認がされており、医療における使用実績が既にある。日本においては、教科書及び学会の診療ガイドラインにも、ENLに対するサリドマイドの治療効果が有効であることが明記されている。またCochrane reviewの評価ではより質の高い規模の大きい試験でのエビデンスが必要とされているものの、8報の小規模な無作為化比較試験によりENLに対するサリドマイドの有効性は示されている。ENLに対するサリドマイドの使用量について、海外では1日100-300mgである。また、国内の使用実態より国内では1日50-300mgで使用されていた。このように海外と国内では、サリドマイド使用量に大差はなく、人種差はないと考えられる。以上のことから、公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
137	日本リウマチ学会	シクロホスファミド水和物	エンドキサン錠・注射用	塩野義製薬	全身性血管炎の寛解導入効果	○	公知申請を希望する。	抗菌・抗炎症WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。
138	日本リウマチ学会	シクロホスファミド水和物	エンドキサン錠・注射用	塩野義製薬	全身性エリテマトーデスの難治性病態の寛解導入効果	○	公知申請を希望する。	抗菌・抗炎症WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。

要望 番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
140	厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班	シクロホスファミド水和物	エンドキサン錠・注射用	塩野義製薬	多発性血管炎、weganar肉芽腫症	○	公知申請を希望する。	抗菌・抗炎症WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

抗がん WG

<抗がん剤分野>

本邦における未承認薬	28
本邦における適応外薬	29

5. 抗がんWG
○抗がん剤分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
15	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	アザシチジン	ピダーザ注射用	日本新薬	骨髄異形成症候群		承認申請中	
26	個人 慢性骨髄増殖性疾患患者・家 族会	アナグレリド	Xagrid(欧州) Agrimyl(米国)	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	本態性血小板血症の治療		治験開始前(平成22年中に治験着 手予定)	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
104	日本脳腫瘍学会	Carmustine	Gliadel Wafer(米国) Gliadel Implant(欧州)	ノーベルファーマ	悪性神経膠腫		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
157	個人	Streptozocin	Zanosar	ノーベルファーマ	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		米国及び仏国で承認されており多 くの使用実績があること、国際的に 使用されている教科書・成書、総 説及びガイドラインに記載があり、 エビデンスレベルの高い雑誌にも 掲載されていること、国内で個人 輸入による使用経験の臨床報告 があること等を勘案し、本剤を中心 とした多剤併用療法の臨床的位置 付けは医学薬学上公知であると考 えており、公知申請することは妥当 と考えた。	当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当 し、承認申請において日本人における当該医薬品 の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要 があり、その際に日本人を対象とした臨床試験成 績は重要である。 日本人患者における情報は、個人輸入での使用 経験に限られており、当該情報から日本人患者に おける本剤の安全性及び有効性について、評価 することは困難と考える。少なくとも、本邦にお ける製造販売後に注意・着目すべき安全性に関 する情報を承認申請前に得おく必要があり、小規 模でも日本人患者を対象とした臨床試験の実施は 必要と考える。なお、具体的な試験の実施方法等 については、機構と治験相談を実施することを推 奨する。
171	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	タルク	STERITALC	ノーベルファーマ	悪性胸水の再貯留抑制		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、 かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。
182	個人	Denileukin diftitox	ONTAK(米国)	TSD Japan	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		治験開始前	治験相談利用予定あり(平成22年11月頃)。 企業見解によると、CTCLの患者数が少ないことや グローバルでの開発計画方針等から、まずCTCL とは異なる疾患を対象として開発計画が開始され る予定である。企業は、CTCLに対する開発の促 進を考慮して開発計画の再考をすべきであり、機 構との治験相談において、CTCLを対象とした開発 計画について議論することを推奨する。 なお、本薬については、企業見解において以下の 状況が説明されている。 ・米国で承認条件とされた原薬の純度改善につ いて、改善目処がついたため、新製剤への切替えに 関する協議をFDAと実施した後に本邦での開発を 開始すると説明されている。したがって、本邦での 開発着手が遅れる可能性があること ・欧州では、製剤の品質の観点、臨床試験成績の 評価について、否定的な見解が示された。このこ とから、申請を取下げた経緯があること

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
266	個人	フルベストラント	フェソロデックス筋注用	アストラゼネカ	閉経後進行・再発乳癌		承認申請中	
291	特定非営利活動法人グループ・ネクサス	ボリノスタット	ゾリンザカプセル	万有製薬	皮膚T細胞性リンパ腫		承認申請中	
359.3	日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 個人	アルデスロイキン	Proleukin(米国)	国内関連企業なし	悪性黒色腫			当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
53	日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 個人	インターフェロン アルファ-2b	イントロンA注射用	シエリング・ブラウ	悪性黒色腫		悪性黒色腫患者に対する本剤の用法・用量(導入2000万IU/m ² 静脈内投与、維持1000万IU/m ² 皮下投与)は、本邦の最大承認用量(1000万国際単位筋肉内投与)よりも高く、かつ投与経路も異なる。日本人悪性黒色腫患者への投与経験、静脈内投与の経験、2000万IU/m ² の投与経験はないが、①本邦においてハイリスクの悪性黒色腫患者は少なく、有効性の評価を目的とした試験の実施は困難と考えること、②海外で健康成人を対象に実施した筋肉内、皮下、静脈内の3つの投与経路を比較した薬物動態試験で投与経路による安全性プロファイルに差異はないと考えられること、③国内外の薬物動態に著しい差異はないと考えられること、④国内第I相試験において2000万IU/m ² に近いと思われる用量が継続投与可能な最大用量と推定されていること、⑤海外第III相試験で導入期と維持期で安全性プロファイルに差異はないと考えられることから、日本人において新たに臨床試験を実施することなく、海外臨床試験成績を利用して告知申請することは妥当と考えた。	日本人患者において静脈内投与が行われた経験はなく、かつ静脈内投与での投与量は既承認用量を大きく上回る。また、企業見解によると、投与経路間での安全性プロファイルに大きな差異はないと説明されているが、当該検討がなされた健康成人と癌患者では薬物動態プロファイルが大きく異なることの説明も企業見解ではなされている。そのため、提出された情報から、日本人患者に高用量で静脈内投与した際の安全性担保を評価することは難しいと考える。少なくとも、本邦における製造販売後に注意・着目すべき安全性に関する情報を承認申請前には得ておく必要があり、小規模でも日本人患者を対象とした臨床試験の実施は必要と考える。なお、製造販売後も含めた長期投与時の安全性情報に関する情報収集の方法や、具体的な試験の実施方法等については、機構と治験相談を実施することを推奨する。
76	特定非営利活動法人/パンキャンジャパン	エルロチニブ	タルセバ錠	中外製薬	膵臓がん		承認申請中	

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
95	日本胃癌学会	カベシタビン	ゼローダ錠	中外製薬	進行性胃癌		公知申請を希望する。	WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。
122	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー	ゲムシタビン	ジェムザール注射用	日本イーライリリー	卵巣癌		公知申請を希望する。	WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。
159	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	セツキシマブ	アービタックス注射液	メルクセローノ	頭頸部扁平上皮癌		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。 企業見解によると、承認申請時には、化学療法剤との併用療法に関する国内第Ⅱ相試験について、2010年10月末時点で組み入れられた症例の情報を集約した資料を含める予定である、とされている。しかし、当該試験の情報では、承認申請時点において、日本人での有効性及び安全性の説明ができるか不明であり、申請前に機構との治験相談を実施し、スムーズな審査が可能となるような対応をとる必要があると思われる。
189	日本骨髄腫患者の会	ドキシルピシン塩酸塩 リボソーム注射剤	ドキシル注	ヤンセン ファーマ	多発性骨髄腫		治験開始前	治験相談利用予定あり(平成22年9月頃) 企業見解によると、ドキシルとボルテゾミブの併用における日本人患者での忍容性を確認する目的の第Ⅰ相試験を実施予定とのことである。詳細内容は不明なため、治験相談にて十分に議論する必要があると考えるが、方針として大きな問題はないと思われる。ただし、要望の効能・効果にて欧米では2007年に承認されている一方で、国内開発が2010年時点で未着手である原因は明確にすることが望ましい。
190	日本臨床腫瘍学会	ドセタキセル	タキソテール点滴静注用	サノフィ・アベンティス	局所進行頭頸部扁平上皮癌、乳癌における1回投与量75mg/m ² への増量		承認申請中	
212	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー 日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会	ノギテカン	ハイカムチン注射用	日本化薬	がん化学療法後に増悪した卵巣癌 卵巣癌 初回化学療法が無効であった再発卵巣癌		公知申請を希望する。	WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。
278	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	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	中外製薬	乳癌		承認申請中	

要望 番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
292	特定非営利活動法人グループ・ネクサス	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用	ヤンセン ファーマ	マントル細胞リンパ腫(MCL)		治験実施中	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。 企業見解によると、米国では第Ⅱ相試験の結果を以て「前治療回数を1回以上有するMCL」の効能・効果にて承認されている。一方、欧州では第Ⅱ相試験での主要評価項目である無増悪期間等の妥当性が指摘され、現時点で申請に至っていない状況である。企業は、初発のMCLを対象として国際共同第Ⅲ相試験が実施中であり、当該結果に基づき、日米欧での申請を予定していると説明している。
350	個人	レナリドミド	レブラミドカプセル	セルジーン	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		承認申請中	

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

生物 WG

<血液製剤分野>

本邦における未承認薬…………… 34

本邦における適応外薬…………… 34

<ワクチン分野>

本邦における未承認薬…………… 35

6. 生物WG
○血液製剤分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
372	日本小児感染症学会	人免疫グロブリンG	ヴィヴァグロビン (Vivaglobin)	CSLベーリング	原発性免疫不全症(PID)	○	ヴィヴァグロビンと同じ皮下注用ガンマグロブリン製剤であるIgPro20について、治験実施中。	要望内容に関連する治験相談を実施済みであり、かつ、規制当局との合意事項に基づき開発中。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
69	日本小児血液学会 日本小児がん学会	エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)	注射用ノボセプン、ノボセプンHI静注用	ノボ ノルディスク ファーマ	血小板蛋白GP IIb-IIIa或いはHLAに対する抗体を保有するため、血小板輸血に対する治療効果が見込めないグラントマン血小板無力症患者の出血抑制	○	・国内では症例報告及び医学書において適応外使用の有効例が紹介されている。 ・海外では欧米4か国中、英、独、仏の3か国において承認を取得しており、英国ではガイドラインに記載されている。約10年に渡る各国における使用実績があり、医学書にも記載されている。 以上、上述の国内外の状況から公知性が認められると考えられることから、公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

6. 生物WG
○ワクチン分野

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
173	日本渡航医学会 日本小児感染症学会 社団法人日本感染症学会	チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン (Typhoid Polysaccharide Vaccine)	Typhim Vi	サノフィ・アベンティス	成人及び2歳以上の小児の腸チフス感染予防	○	<p>本剤は、海外100ヶ国で数多く使用されており、安全性及び有効性に問題ないことが判明している。</p> <p>また、海外では複数のガイドラインに掲載され、渡航者等への接種が推奨されている。</p> <p>また、本邦においても、厚生労働科学研究「海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究」により、日本人(191例)での安全性と有効性が検討され、海外と同じ用法・用量で、腸チフス感染症予防の安全で有効なワクチンであることが示唆された。</p> <p>本剤の作用機作及び使用目的から判断して、本剤は民族的要因を受けにくい薬剤と考えられることから、公知申請を希望する。</p>	<p>当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当し、承認申請時において日本人における当該医薬品の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要があり、その際に日本人を対象とした臨床試験成績は重要である。</p> <p>また、生物WGは、現在得られているデータは限られた臨床研究結果のみであるため、有効性・安全性を十分に説明できないと考える。</p> <p>さらに、本剤の接種が推奨される対象は、感染蔓延国への渡航者等、一部の感染リスクの高い者に限定されているものの、有効性評価に抗体価等のサロゲートマーカーが活用できるのであれば、健康成人・小児を対象とした臨床試験の実施は不可能ではない。</p> <p>加えて、GCPに基づいて信頼性が担保された安全性情報が得られることは、本剤の承認にあたって重要であり、その点でも治験の実施が望ましいと考えられる。</p> <p>以上の理由から、本邦で臨床試験を改めて実施し、有効性(免疫原性)及び安全性を評価する必要があると考える。</p>

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
374	日本渡航医学会 日本小児感染症学会 社団法人日本感染症学会	髄膜炎菌(グループ A,C,Y及びW-135)多 糖体ジフテリアトキシ ノイド結合体ワクチン (Meningococcal conjugate vaccine)	Menactra	サノフィ・アベンティス	<i>Neisseria meningitidis</i> serogroup A, C, Y and W-135による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防 (2歳から55歳)	○	<p>本剤は、海外では複数のガイドラインに掲載され、髄膜炎菌感染予防に必須なワクチンとして標準的に使用されている。</p> <p>また、本剤と同じ莢膜多糖を含有し、世界100ヶ国以上で数多く使用されているトキソイド結合体でない髄膜炎菌多糖体ワクチンMenomuneは、安全性及び有効性に問題ないことが判明している。本邦においても、厚生労働科学研究「海外渡航者に対する予防接種の在り方に関する研究」により、日本人(197例)におけるMenomuneの有効性(免疫原性)と安全性が確認されており、欧米での臨床試験成績と免疫原性に特段の差異は認められていない。したがって、人種間、民族間で髄膜炎菌多糖体抗原に対する免疫応答に差異は無いと考えられる。</p> <p>さらに、海外でのMenactraとMenomuneの比較試験データから、本剤はMenomuneと同様の有効性・安全性を示すことが海外臨床試験で示されていること及び日本人でのMenomuneの臨床研究結果から、トキソイド結合型のMenactraが日本人においても、海外と同様の有効性・安全性を示すことが十分に期待できることから、公知申請を希望する。</p>	<p>当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当し、承認申請時において日本人における当該医薬品の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要があり、その際に日本人を対象とした臨床試験成績は重要である。</p> <p>また、生物WGは、多糖体ワクチン(Menomune)とトキソイド結合型多糖体ワクチン(本剤)は、免疫学的作用機序が異なり、日本人における有効性(免疫原性)・安全性を評価するにあたっては、海外データ及び多糖体ワクチンのデータからの推測では不十分である可能性があること、接種対象は渡航者等の健康成人・小児であり、有効性評価に抗体価等のサロゲートマーカーが活用できるのであれば、治験の実施は不可能ではないことから、本剤そのものを用いた臨床試験を実施する必要があると考える。</p>

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

小児 WG

本邦における未承認薬	38
本邦における適応外薬	39

7. 小児WG

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
42	日本先天代謝異常学会	安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤	Ammonul	(国内関係企業なし)	尿素サイクル異常症患者における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
97	日本先天代謝異常学会	カルグルミック酸	Carbaglu	(国内関係企業なし)	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
142	日本小児腎臓病学会 日本先天代謝異常学会	システアミン	Cystagon Capsule	マイラン製薬	シスチノーシス(シスチン蓄積症)	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)	国内患者を対象とした臨床試験等を平成22年中に開始する予定。	治験相談利用予定あり(平成22年8月頃)。
209	日本先天代謝異常学会	ニチシノン	Orfadin	(国内関係企業なし)	チロシン血症 I 型	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
257	日本先天代謝異常学会	フェニル酪酸ナトリウム	Buphenyl(米)、Ammonaps(英、独、仏)	(国内関係企業なし)	尿素サイクル異常症	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
275	日本先天代謝異常学会	ベタイン	Cystadane	(国内関係企業なし)	ホモシスチン尿症	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。
238	膵嚢胞線維症の治療環境を実現する会	パンクレアチン	Creon	アボット ジャパン	嚢胞線維症患者の脂肪吸収および栄養状態の改善	代謝・その他WG(その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他))	承認申請中	
87	一般社団法人日本リウマチ学会	カナキヌマブ	ILARIS 150 mg/mL powder for solution for injection	ノバルティスファーマ	クリオピリン関連周期熱症候群(家族性寒冷尋麻疹症およびMuckle-Wells 症候群)患者の炎症症状の軽減	抗菌・抗炎症(抗炎症薬・呼吸器官用薬分野)	治験実施中	
94	日本未熟児新生児学会 特定非営利活動法人 神戸市難病団体連絡協議会	カフェインクエン酸塩	CAFCIT Injection、CAFCIT Oral solution	ベーリンガーインゲルハイム	早産児無呼吸発作の短期治療	抗菌・抗炎症(抗炎症薬・呼吸器官用薬分野)	平成23年5月頃、治験実施計画書提出予定。	治験相談利用予定あり(平成23年1月頃)。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
201	肺嚢胞線維症の治療環境を実現する会	ドルナーゼアルファ	Pulmozyme	中外製薬	嚢胞線維症患者の喀痰排泄促進作用および呼吸機能の改善	抗菌・抗炎症(抗炎症薬・呼吸器官用薬分野)	本剤は、海外での有効性及び安全性が十分に確認されており、本剤による吸入療法は民族的要因による影響を受けにくいと考える。よって、海外での承認申請の際に提出された臨床試験成績、海外公表論文、海外教科書やガイドライン等の記載状況から本剤のCF患者に対する有用性が確認でき、海外の承認状況から実医療での相当数の使用実績があり、また国内の「肺嚢胞線維症の診療の手引き」や要望者からの要望内容を総合的に勘案し、公知申請を希望する。 CFは、本邦では平成16年までの過去10年間の患者数が推定38名と極めて稀な疾患であり、大半が死に至る重篤性の高い難病である。よって、投与対象となるすべての患者がその使用を待ち望んでいると推察され、一日も早い医療現場への製品供給こそが製薬企業としての責務と考える。	WGで詳細に検討中。
345	一般社団法人日本リウマチ学会	リロナセプト	Arcalyst	国内関係企業なし	クリオピリン関連周期熱症候群(家族性寒冷蕁麻疹症およびMuckle-Wells症候群)患者の炎症症状の軽減	抗菌・抗炎症(抗炎症薬・呼吸器官用薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
77	日本先天代謝異常学会	レボカルニチン塩化物	エルカルチン錠	大塚製薬	①エルカルチン錠について、「一次性カルニチン欠乏症及びその他の二次性カルニチン欠乏症」の適応追加 ②液剤及び静注用製剤の剤形追加	代謝・その他WG(代謝性疾患用薬分野)	①について、要請のあった効能・効果及び用法・用量について、レボカルニチン製剤が既に海外で承認され使用されていること、カルニチンとして文献等でその有効性について多数報告されていること、標準的な教科書やガイドライン等でカルニチン欠乏症の治療薬としてカルニチン補充が挙げられていること、本剤が国内で既に承認された適応症以外で使用されていること、関係学会からの要望があること等を踏まえ、公知申請を希望する。 ②について、臨床試験を実施する予定。	①について、小児WG及び代謝・その他WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。 ②について、治験相談利用予定あり(平成22年11月頃)。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
255	日本 LCH 研究会 厚生労働科学研究費補助金難 治性疾患克服研究事業 乳児 ランゲルハンス細胞組織球症 の病態解明と診療研究班	ピンプラスチン塩酸塩	エクザール注射用 10mg	日本化薬	ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)	代謝・その他WG(その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他))	LCHにおいて本剤は、欧米4カ国で既に承認され、標準療法の基本薬剤としての相当の使用実績があり、エビデンスレベルの高い臨床試験が実施されていることから、公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
318	日本未熟児新生児学会	メナテレノン	ケイツー・シロップ 0.2%	サンノーバ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する予防	循環器WG(循環器器官用薬分野)	欧米4カ国において、新生児・乳児VK欠乏性出血症に対する予防投与が承認されており、標準的教科書、日本を含めた各国のガイドラインでも、VKの注射あるいは経口投与、若しくは注射及び経口投与が新生児・乳児VK欠乏性出血症の予防対策として推奨されている。国内でも、広く普及しているが、現在まで安全性上の問題は報告されていない。以上より、公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
343	日本内分泌学会 日本小児内分泌学会	リュープロレリン酢酸塩	リュープリン注射用 1.88、リュープリン注射用3.75	武田薬品工業	中枢性思春期早発症の最大用量を180 μ g/kg/4週に増大	循環器WG(生殖器官用薬分野)	欧米での承認用法・用量は、今回の要望用量と同程度、あるいはそれを超える投与量であり、米国の承認用法・用量についてはNelson小児科学等の標準的教科書にも記載されている。これら海外成績を基に申請に必要な検討は可能であり、また、第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、国立成育医療研究センター等で国内の承認用量を上回る200例を超える臨床使用実績が報告されている。以上より、公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。
130	腭嚢胞線維症の治療環境を実現する会	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム	Colomycin Injection	国内関係企業なし	吸入用製剤の剤形追加 嚢胞線維症患者の気道感染症の治療	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)		当該医薬品は、開発企業を募集する医薬品である。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注	特記事項等
195	肺嚢胞線維症の治療環境を実現する会 特定非営利活動法人 神戸市難病団体連絡協議会	トブラマイシン	TOBI	ノバルティスファーマ	吸入用製剤の剤形追加 嚢胞線維症患者の緑膿菌気道感染症の治療	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)	本剤の国内の使用実態としては、個人輸入している患者一名に限定されるが、過去の記録から使用経験を論述することは可能である。国内での患者数が極端に少ないこと、患者のほとんどは他の治療に参加していたり、多剤併用が必須であることから治験を行うことは難しいと考える。 また、本剤は海外にて臨床試験を実施し、既に欧米にて承認を取得済みであり、また、種々の診療ガイドラインにも記載されていることから、国外のエビデンスに不足はないと考えるため、公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
264.2	日本小児血液学会／日本小児がん学会	フルコナゾール	DIFLUCAN Oral Suspension ジフルカン静注液・カプセル	ファイザー	小児用経口混濁液の剤形追加 小児適応の追加	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)	本剤は、成人においては、カンジダ及びクリプトコッカス感染症の治療薬として、国内外でその位置付けは確立されている。また、小児に対する総合的な評価としては、外国でのランダム化比較試験において、小児に対する有効性・安全性は確認されている。さらに教科書等への小児の真菌症治療薬としての記載もあり、世界中で広く使用されている。そのため、小児においても成人と同等の有効性と安全性を有すると考えて問題ないと判断したため、公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。
289	日本小児感染症学会	ポリコナゾール	ブイフェンド静注用・錠	ファイザー	小児適応の追加	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)	小児を対象にした、深在性真菌症に対するポリコナゾールの有効性を検証した臨床試験はごく限られているものの、単施設で十数例程度を対象とした検討や、後方視的コホート研究を含めると、アスペルギルス症をはじめ糸状菌感染症に対するポリコナゾールの有効性を報告した論文が数編ある。ただし、カンジダ症に対する有効性を示した論文は少ない。 国内外で報告されている小児科領域の公表公刊情報は、小児におけるポリコナゾールの有効性と安全性について必要十分なエビデンスを提供していると判断し、公知申請を希望する。	本剤の予定される小児用法・用量は既承認である成人の用法・用量と比較し、高用量となる。また、当該用法・用量における国内での使用経験が乏しいことなどを踏まえると、承認申請時には、小児における本剤の用法・用量の設定についてより慎重に評価する必要がある。そのために日本人小児における有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績は重要である。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG (関連分野)	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
16	一般社団法人日本リウマチ学会 日本小児リウマチ学会	アザチオプリン	アザニン イムラン	グラクソ・スミスクライン 田辺三菱製薬	ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス(成人、小児)	抗茵・抗炎症 薬(抗炎症薬・呼吸器 官用薬分野)	本剤は国内外の教科書及び学会等のガイドラインにおいて、既に標準治療薬の一つとして位置付けられている。SLEは重篤な疾患であり、第一選択薬のステロイド治療だけでは病態のコントロールが難しい患者が存在することや、ステロイドの大量投与による副作用も問題となっている。また、疾患活動性を抑えた後に病態を維持することも、患者の生命予後を向上させるうえで極めて重要である。しかし、現状においては有効な代替治療はなく、免疫抑制剤による治療が極めて重要な治療法となっている。その状況において、本剤は日本においても既にSLEの治療薬として広く普及しており、十分な使用経験から、有効性と安全性は確立されているものと考えられるため、公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 ワルファリンカリウム
 小児適応の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ワルファリンカリウム（JAN）	
	販売名：ワーファリン錠 0.5mg、同 1mg、同 5mg	
	会社名：エーザイ株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会	
要望内容	効能・効果	血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防
	用法・用量	生後 12 ヶ月未満：0.32mg/kg/日 1～10 歳：0.10～0.20mg/kg/日 11～18 歳：0.09mg/kg/日
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	要望内容は、既承認効能・効果の一部である血栓塞栓症の治療及び予防における小児の用法・用量の追加。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾患の重篤性：ア（生命に重大な影響がある疾患）

ワーファリン錠（以下、「本剤」）の適応疾患である血栓塞栓症は全身性に認められるが、脳内に発症した場合には、脳梗塞及び脳卒中、心臓に発症した場合には心筋梗塞につながり、いずれも生命に重大な影響を及ぼす重篤性の高い疾患となる。小児においても、川崎病心臓血管後遺症、人工弁置換術、フォンタン手術等に伴う血栓塞栓症が発症した場合には、重篤性が高く、生命に重大に影響があると考えられる。したがって、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、本剤の適応疾患は生命に重大な影響がある疾患であると考えられる。

2) 医療上の有用性：ア（既存の療法が国内にない）

現在、血栓塞栓症の治療には、静脈注射剤であるヘパリン（低分子ヘパリンを含む）と経口

剤であるワルファリンが国内外ともに最も一般的に使用されている。ワルファリンは、小児において、川崎病心臓血管後遺症、人工弁置換術、フォンタン手術等に伴う血栓塞栓症の予防にも有効な薬剤として、本邦及び欧米において標準的療法に位置づけられており、小児における血栓塞栓症の治療及び予防に対するワルファリンの医療上の有用性は高いと考えられている。したがって、検討会議は、ワルファリンに小児に対する用法・用量を追加することの医療上の有用性は高いと考える。

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (COUMADIN (ワルファリンナトリウム)、Bristol-Myers Squibb 添付文書 ¹⁾ の記載より)	
<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈血栓症及びその進行並びに肺塞栓症の予防及び治療 ・ 心房細動及び心臓弁置換に伴う血栓塞栓性合併症の予防及び治療 ・ 心筋梗塞後の死亡、再発性心筋梗塞、及び脳卒中、全身性塞栓症等の血栓塞栓性イベントのリスク低下
<p>用法・用量</p>	<p>初回投与量</p> <p>COUMADIN の用量は、プロトンビン時間国際標準化比 (以下、「PT-INR」) のモニタリングに基づき、個別化すべきである。ワルファリンの個体差の原因はすべて明かになっていない。目標 PT-INR 到達に必要な維持投与量には、以下の要因が影響する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢、人種、体重、性別、併用薬や合併症等の臨床要因 ・ 遺伝的要因 (CYP2C9 及び VKORC1 遺伝子型) <p>上記の要因を考慮に入れて、予測される維持投与量に基づいた開始用量を選択すること。もし、患者の CYP2C9 及び VKORC1 遺伝子型が不明であれば、COUMADIN の初回投与量は通常 2～5mg/日とすること。患者の特別な臨床的要因を考慮して用量を調整すること。患者の CYP2C9 及び VKORC1 遺伝子型の情報があれば、表*「Range of Expected Therapeutic Warfarin Doses Based on CYP2C9 and VKORC1 Genotypes」を参考に初期用量を選択すること。</p> <p>*表は省略。</p> <p>維持投与量</p> <p>通常、2～10mg/日とするが、個別の用量及び投与間隔は、患者のプロトンビン反応により決定する。</p>
<p>承認年月 (または米国における開発の有</p>	<p>1mg 錠：1990 年 4 月 30 日発売</p> <p>2mg 錠：1982 年 1 月 31 日発売</p>

無)	2.5mg錠、5mg錠、7.5mg錠、10mg錠：1987年11月30日発売 3mg錠、6mg錠：1997年2月28日発売 4mg錠：1993年10月31日発売 5mg注：1995年5月31日発売
備考	小児の用法・用量の承認なし
2) 英国 (Marevan (ワルファリンナトリウム)、 Goldshield Pharmaceuticals Ltd 添付文書 ²⁾ の記載より)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> リウマチ性心疾患及び心房細動による全身性血栓塞栓症の予防 人工弁置換術後の血栓予防 静脈血栓症及び肺塞栓症の予防及び治療 一過性脳虚血発作
用法・用量	<p>導入量</p> <p>通常、10mg/日を2日間投与するが、個々の患者に応じ調整すべきである。</p> <p>維持投与量</p> <p>通常、毎日同じ時間に3～9mg/日を投与する。正確な維持量はプロトロンビン時間(以下、「PT」)又は他の適切な凝固能検査に応じて決定する。定期的に凝固能検査を行い、その結果に従って維持量を調整すべきである。</p>
承認年月(または英国における開発の有無)	0.5mg錠：1999年4月30日発売 1mg錠、3mg錠、5mg錠：1958年7月31日発売
備考	小児の用法・用量の承認なし
3) 独国 (Coumadin (ワルファリンナトリウム)、 Bristol-Myers Squibb 添付文書 ^{3、4)} の記載より)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 血栓塞栓症の予防及び治療 血栓塞栓性合併症リスクが上昇している場合の心筋梗塞に対する長期療法
用法・用量	<p>初回投与量</p> <p>通常、2.5～5mg/日を投与するが、PT-INRに基づき調整する。開始後3日目以降は、定期的にPT-INRの測定を実施する。 Coumadin[®]5mg療法の安定的調節が行われた患者では、定期的間隔で(少なくとも3～4週間毎に)凝固能の検査を実施する。</p> <p>維持投与量</p> <p>通常、2.5～10mg/日を投与するが、個々の用量や投与期間は、PT-INR</p>

	を測定することにより決定する。
承認年月（または独 国における開発の有 無）	5mg 錠：1961 年 1 月 31 日発売
備考	小児の用法・用量の承認なし
4) 仏国（COUMADINE（ワルファリンナトリウム）、Bristol-Myers Squibb 添付文書 ^{5, 6)} の記 載より）	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 血栓塞栓性心疾患：一部の心房細動、一部の僧帽弁疾患、人工弁 に関連する血栓塞栓性合併症の予防 • 心筋梗塞： <ul style="list-style-type: none"> • 壁在血栓、重度左心室機能不全、塞栓性ジスキネジー等合併心筋 梗塞の血栓塞栓性合併症の予防 • アスピリン不耐性の場合、心筋梗塞の再発予防 • 深部静脈血栓症及び肺塞栓の治療及び再発予防 • 腰部手術における静脈血栓症及び肺塞栓の予防 • カテーテル留置による血栓症の予防
用法・用量	<p>投与間隔： 1 日 1 回投与する。</p> <p>用量の選択： 初回投与量 通常、5mg を投与するが、PT-INR の結果に応じて調整する。</p> <p>維持投与量 PT-INR に応じて初回投与量を調整して決定する。 用量の調整は 1mg 単位で行う。</p> <p>小児での使用： 小児での経口抗血液凝固剤の使用経験は限られている。治療の開始及 びモニタリングは専門の診療科で行う。 1 ヶ月未満の乳児ではできるだけビタミン K 拮抗薬の使用を避ける べきである。 本経口抗血液凝固剤に関して小児での用量は実地経験と文献デー タの両方に基づく。 PT-INR を 2~3 にする平均維持投与量は年齢と体重の両方に関係す る。 3 歳以上の小児での用量（mg/kg）は成人での値に近い。</p>

	<p>3歳未満の小児、特に1歳未満では、年長児に比べて平均投与量が高く、バラツキも大きい。</p> <p>PT-INR2～3の平衡に達するための経口平均維持投与量（mg/kg/日）を参考までに下記の表に示す：</p> <p style="text-align: center;">ワルファリン平均維持投与量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>平均維持用投与量（mg/kg/日）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12ヵ月未満</td> <td>0.32</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月～10歳</td> <td>0.10～0.20</td> </tr> <tr> <td>11歳～18歳</td> <td>0.09</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与間隔（1日1～2回）及び1日用量の調整を可能にするPT-INRによる生物学的モニタリングは成人の場合と同じ原理に基づいて決定される。一旦目標PT-INRが達成された後において、PT-INR検査間の間隔は15日を超えてはならない。</p>	年齢	平均維持用投与量（mg/kg/日）	12ヵ月未満	0.32	12ヵ月～10歳	0.10～0.20	11歳～18歳	0.09
年齢	平均維持用投与量（mg/kg/日）								
12ヵ月未満	0.32								
12ヵ月～10歳	0.10～0.20								
11歳～18歳	0.09								
承認年月（または仏国における開発の有無）	<p>2mg錠：1960年5月29日発売</p> <p>5mg錠：2001年8月31日発売</p> <p>小児：2002年より添付文書記載あり。</p>								
備考									

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当なし。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

MEDLINE（1966年以降の英文記載の文献）に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「原著 OR 症例報告」の条件で検索を実施した（検索日：2010年5月13日）。その結果、本要望内容に係る無作為化比較試験は得られなかったが、プロスペクティブな試験として以下の3報の文献報告が得られた。

また、JMED plus（1981年以降の日本語記載の文献）に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「原著 OR 症例報告」の条件で検索を実施した（検索日：2010年5月13日）。その結果、本要望内容に係る無作為化比較試験は得られなかった。

1) Streifらの報告（1999）⁷⁾

生後1ヵ月～18歳までの小児319例を対象に、血栓塞栓症の一次予防及び二次予防のための

ワルファリン投与（延べ 352 例）について 391 患者年**の調査を実施した。その結果、1 歳以下では他の年齢と比べて必要なワルファリンの用量 (mg/kg) が高く、用量調整のためにより頻繁に PT-INR 検査を行う必要があった。ワルファリンの維持用量は、1 歳以下 (43 例) では $0.33\pm 0.20\text{mg/kg}$ 、1 歳超 6 歳未満 (123 例) では $0.15\pm 0.10\text{mg/kg}$ 、6 歳以上 13 歳未満 (74 例) では $0.13\pm 0.06\text{mg/kg}$ 、13 歳以上 18 歳以下 (112 例) では $0.09\pm 0.05\text{mg/kg}$ であった。重篤な出血が 2 例に認められた (患者年あたり発現率 : 0.5%)。また、血栓塞栓症の二次予防のためにワルファリンが投与された 144 例中 8 例で血栓性の事象が報告された。このうち 2 例はワルファリン投与中の再発であった (患者年あたりの発現率 : 1.3%)。

**患者年 (patient-year) : 1 症例 1 年を一つの単位として換算したもの。

2) Andrew らの報告 (1994) ⁸⁾

生後 1 ヶ月～18 歳までの小児 115 例 (1 歳未満 : 19 例、1～5 歳 : 33 例、6～10 歳 : 20 例、11～18 歳 : 43 例) で、静脈内血栓塞栓症の二次予防及び血栓塞栓症の一次予防のためにワルファリンが投与された。115 例中 94 例が目標 PT-INR2～3 での治療を受けていた。PT-INR2～3 に対して必要なワルファリンの維持用量は、1 歳未満では $0.32\pm 0.05\text{mg/kg}$ であったが、11～18 歳では $0.09\pm 0.01\text{mg/kg}$ であった。合併症の発現は稀であり、重篤な出血が 2 例 (1.7%) に認められた。また、ワルファリン投与中に血栓塞栓症の再発は認められなかったが、投与終了後に 4 例 (7%) で深部静脈血栓症 (以下、「DVT」) の再発が報告された。ワルファリンの投与量は小児の年齢及び体重に依存し、必要量が変化するので PT-INR のモニタリングを確実に実施しなければならないとしている。

3) Bradley らの報告 (1985) ⁹⁾

生後 3 ヶ月～19 歳 (平均 7.9 歳) の人工心臓弁置換を行った患者 28 例 (重複例を含め、延べ 30 例) を対象に、血栓塞栓症の予防のためにワルファリン単独 (20 例、平均 0.16mg/kg/日 : PT 比 1.5～2.5) 又は抗血小板薬の 2 剤併用 (10 例、アスピリン (平均 6.1mg/kg/日) 及びジピリダモール (平均 1.9mg/kg/日)) 投与を行った。抗血小板薬 2 剤併用群では出血性事象が認められなかったのに対し、ワルファリン単独投与群では 20 例中 5 例 (25%、100 患者年あたり 22 件) に出血性事象が認められた。5 例で認められた出血性事象はいずれも生命の危険を伴う出血ではなかったが、2 例は輸血又は治療の変更が必要な出血であり、3 例は軽度の出血であった。一方、抗血小板薬 2 剤併用群では 10 例中 2 例 (20%、100 患者年あたり 12 件) に生命の危険を伴う血栓塞栓症が認められたのに対し、ワルファリン単独投与群では血栓塞栓症は認められなかった。これらの結果から、ワルファリン投与は出血リスクの増加を伴うものの、抗血小板薬の併用と比較して血栓塞栓症の予防に有効であると結論している。

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

MEDLINE (1966 年以降の英文記載の文献) に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「総説」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「メタアナ

リシス」の条件で検索を実施した（検索日：2010年5月13日）。その結果、本要望内容に係る総説、メタアナリシスの報告は得られなかった。

JMED plus（1981年以降の日本語記載の文献）に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「総説」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「メタアナリシス」の条件で検索を実施した（検索日：2010年5月13日）。その結果、本要望内容に係る総説、メタアナリシスの報告は得られなかった。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

海外の教科書

1) Nelson textbook of pediatrics 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.2076-81、p.2955-99¹⁰⁾

・血栓症

用法・用量：初回投与量 0.2mg/kg を経口投与する。維持投与量は概ね 0.1mg/kg/日。増量は、PT と目標 PT-INR に基づいて行う。

2) Pediatric Dosage Handbook 12th ed. Lexi-Comp: 2005. p1308-11¹¹⁾

・DVT 及び肺塞栓症の予防及び治療、人工心臓弁又は心房細動による動脈内血栓塞栓症の予防及び治療、急性の心筋梗塞後の死亡・全身塞栓症等の血栓塞栓及び心筋梗塞再発の予防。

用法・用量：PT-INR を 2～3 に維持するように経口投与する。

1 日目の負荷投与量は、PT-INR が 1～1.3 の場合、0.2mg/kg（最大 10mg 投与）を投与する。患児に肝機能不全がある場合、0.1mg/kg を投与する。2～4 日目の負荷投与量及び維持投与量は、患児の PT-INR により調整する。

国内の教科書

1) 臨床発達心臓病学（改訂 3 版）、高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編、中外医学社、2005. p.916-27¹²⁾

・川崎病治療薬

1～5mg/日、経口、分 1～2。トロンボテストにて増量・減量。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

海外のガイドライン

1) 米国：Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. (1998)¹³⁾

ワルファリンは、北米において小児に使用される唯一の経口抗凝固剤である。ベースラインの PT-INR が正常なら、ワルファリン 0.2mg/kg の負荷投与が初期治療として投与される。

維持投与量は年齢に依存し、乳児では最も高い (0.32mg/kg)。10 代の小児での維持投与量 (0.09mg/kg) は、成人と同じになる。

2) 米国：Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians

ワルファリンを含むビタミン K 拮抗薬（以下、「AVK」）に関して、以下の疾患に対する有効性がエビデンスレベルに基づいて評価されている。

- 小児における DVT
 - 特発性血栓塞栓症の再発に対する無期限の AVK 投与 [PT-INR2.0~3.0 (目標 2.5)] : Grade 1A (高いエビデンスレベルに基づく強い推奨)
 - 特発性血栓塞栓症に対する 6 ヶ月以上の AVK 投与 [PT-INR2.0~3.0 (目標 2.5)] 又は低分子ヘパリン (以下、「LMWH」) 投与 : Grade 2C (低いエビデンスレベルに基づく弱い推奨、以下同様)
 - リスクファクターが解消している二次的血栓塞栓症に対する 3 ヶ月以上の AVK 投与 [PT-INR2.0~3.0 (目標 2.5)] 又は LMWH 投与 : Grade 2C
 - 中心静脈ライン関連の初発 DVT 後、3 ヶ月間の二次的血栓症管理後の予防的 AVK 投与 (PT-INR1.5~1.9) 又は LMWH 投与 : Grade 2C
- 小児におけるフォンタン手術後の血栓塞栓症の一次予防
 - アスピリン又は未分画ヘパリン (以下、「UFH」) 治療に続けての AVK 投与 [PT-INR2.0~3.0 (目標 2.5)] : Grade 1B (中等度のエビデンスレベルに基づく強い推奨、以下同様)
- 小児における脳静脈洞血栓症
 - 重大な頭蓋内出血を伴わない場合に、UFH 又は LMWH 治療に続く 3 ヶ月以上の AVK 又は LMWH 投与 : Grade 1B
- 新生児及び小児における中心静脈ライン設置時の血栓塞栓症の一次予防
 - 家庭での長期間完全非経口栄養摂取時の AVK 投与 [PT-INR2.0~3.0 (目標 2.5)] による血栓症予防 : Grade 2C
- 新生児及び小児における拡張型心筋症に対する血栓塞栓症の一次予防
 - 心臓移植までの AVK 投与 [PT-INR2.0~3.0 (目標 2.5)] : Grade 2C
- 原発性肺高血圧症
 - 他の治療開始時の AVK 投与開始 : Grade 2C
- 心室補助装置
 - 設置後、臨床的に安定した後での、UFH 治療から心移植又は心室補助装置を外すまでの LMWH 投与又は AVK 投与への切り替え [PT-INR2.5~3.5 (目標 3.0)] : Grade 2C
- 川崎病
 - 巨大冠動脈瘤に対する血栓塞栓症の一次予防としての低用量アスピリンと併用したワルファリン投与 [PT-INR2.0~3.0 (目標 2.5)] : Grade 2C
- 新生児における脳静脈洞血栓症
 - 重大な頭蓋内出血を伴わない場合に、UFH 又は LMWH 治療に続く 6 週間以上 3 ヶ月以内の AVK 又は LMWH 投与 : Grade 2C
- 小児における動脈性虚血性脳卒中 (以下、「AIS」)

- 解離又は心原性塞栓による二次性 AIS に対する、放射線学的評価に基づく治療と併用した 6 週間以上の AVK 又は LMWH 投与：Grade 2C
- AIS 再発又は一過性脳虚血発作に対してアスピリンを投与されている小児へのクロピドグレル硫酸塩、AVK 又は LMWH 投与への変更：Grade 2C

また、小児のワルファリンの用量に関して、プロスペクティブな試験^{5, 6)}の成績に基づき、初期投与量 0.2mg/kg として用量調整を行うこと、及び PT-INR を 2.0~3.0 にする維持用量として、乳児では 0.33mg/kg、13 歳以上の小児では 0.09mg/kg であったことが記載されている。

国内のガイドライン

1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告）、【ダイジェスト版】循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）¹⁵⁾

小児に関して、以下の疾患に対するワルファリンの有効性がエビデンスレベルに基づいて評価されている。

- 弁疾患
 - 弁位にかかわらず、人工弁置換術後は成人と同様のワルファリンによる抗凝固療法：クラス I（有益/有効であるという根拠があり、適応であることが一般的に同意されている、以下同様）
 - 人工弁置換術後のワルファリンとアスピリンの併用：クラス II a（有益/有効であるという意見が多いもの、以下同様）
 - Ross 手術後約 3 ヶ月～1 年間のワルファリン投与：クラス II a
 - 年長児までの大動脈弁人工弁置換術後症例におけるワルファリン投与：クラス II b（有益/有効であるという意見が少ないもの、以下同様）
- 心房細動、心房粗動
 - 血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与：クラス I
 - フォンタン手術後の症例に対するワルファリン投与：クラス II b
- 川崎病
 - 高度狭窄病変及び閉塞病変のある病変に対するアスピリンとワルファリンの併用：クラス II a

2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007 年度合同研究班報告）、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン（2008 年改訂版）¹⁶⁾

「適応は中～巨大冠動脈瘤形成例、急性心筋梗塞発症既往例、冠動脈の急激な拡大に伴う血栓様エコーの出現、などに限られる。このような症例には、ワルファリンが投与されることが多い。緊急性を要する場合は経静脈的にヘパリンを併用し、慢性期の長期投与としてワルファリンが選択される。巨大冠動脈瘤症例における血栓性閉塞予防には、アスピリンとワルファリンを併用する」と記載されている。また、用法・用量については、「緊急維持量として

0.05mg～0.12mg/kg/日、分1を使用し、PT-INR1.6～2.5、トロンボテスト10～25%を目標にして、過剰投与による出血傾向に十分に配慮し調整する。小児領域では個人差が大きい」と記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内で要望内容に係る開発は未実施であった。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

厚生労働科学研究補助金事業において、下記の2報の報告書でワルファリンの使用実態が報告されている。

1) 「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究（主任研究者：石川洋一）平成16～18年度 総合研究報告書」¹⁷⁾

日本の小児医療現場では、ワルファリンは川崎病冠動脈後遺症や人工弁置換術後、フォンタン手術後等に一般的に広く使用されている。

2) 「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について（主任研究者：石川洋一）平成14年度 総合研究報告書」¹⁸⁾

平成14年11月1日から11月30日の1ヵ月において、調査協力施設32施設（国立病院療養所9施設、都道府県立こども病院14施設、国公立私立大学病院9施設）の全診療科における16歳以下の患者のワルファリンの使用実績について調査した結果、回答があった25施設において、201症例のワルファリン使用の報告があった。このうち、年齢、体重、及び投与量が報告された161例について、年齢別の平均維持投与量（mg/kg/日）を下表にまとめた。本要望内容に係る小児（15歳未満）における平均維持投与量については、1歳以上の小児では年齢による大きな違いはなく、1歳～15歳未満に対しては0.04～0.10mg/kg/日、12ヵ月未満に対しては0.16mg/kg/日であった。

年齢別平均維持投与量

年齢	例数	投与量 (mg/kg/日)
12 ヲ月未満	4	0.16
1 歳	12	0.09
2 歳	12	0.08
3 歳	16	0.07
4 歳	13	0.10
5 歳	13	0.07
6 歳	9	0.08
7 歳	7	0.08
8 歳	7	0.08
9 歳	9	0.08
10 歳	8	0.06
11 歳	7	0.05
12 歳	9	0.07
13 歳	7	0.05
14 歳	6	0.04
15 歳以上	22	0.04

有効性に関しては、担当医師判断により、「著効、有効、やや有効、無効、その他」の4段階5区分で評価された。201 例中「その他」37 例を除く 164 例の内訳は、「著効」18 例、「有効」139 例、「やや有効」7 例、「無効」0 例であった。安全性に関して、皮下出血及び鼻出血各 2 例、出血傾向 1 例、月経過多 1 例、両側冠動脈瘤→右冠動脈瘤内血栓 1 例、トロンボテスト低下 1 例が報告された。

また、JMED plus (1981 年以降の日本語記載の文献) に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「原著 OR 症例報告」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「学会抄録 OR 会議録」の条件で検索を実施した(検索日: 2010 年 5 月 13 日)。その他に副作用報告に関連して要望先企業で収集された文献と合わせ、本邦におけるワルファリンの臨床使用実態として、患者の体重あたりの投与量又は安全性に関する情報が報告されている原著論文、症例報告及び学会抄録、計 43 報が得られた。下表にその要約を示す。

患者の体重あたりの投与量又は安全性に関する情報が報告されている原著論文、症例報告及び学会抄録の要約 (計 43 報)

参考文献番号	対象患者	年齢	例数	投与量	安全性
19	川崎病巨大冠動脈瘤患者	0.2~17 歳 平均 4.6 ± 4.1 歳	83 例	目標 PT-INR 値 1.5 : 5 例 1.5-2.0 : 31 例 2.0 : 27 例 2.0-2.5 : 11 例 2.5 以上 : 4 例 不明 : 5 例	急性心筋梗塞 5 例 8 件、うち 1 例が死亡 出血 5 例 8 件、うち 1 件が硬膜下出血

20	川崎病巨大冠動脈瘤患者	発症時 0.1～14.4 歳 平均 2.8 ± 3.4 歳	19 例	初期用量 0.1 mg/kg INR 1.5～2.5 を維持	突然死なし 重大な出血なし
21	IgA 腎症患者	平均 11.5 ± 3.2 歳	40 例	トロンボテスト 30～50%を維持	大腿骨無腐性壊死 1 例 緑内障 2 例 頭痛 3 例 白血球減少症 4 例 出血 1 例 貧血 1 例 トランスアミナーゼ 上昇 2 例
22	血栓症予防目的 でワルファリン 長期投与中の患 者	1～76 歳	小児 38 例 (1～11 歳) 思春期患児 15 例 (12～18 歳) 成人 81 例 (37～76 歳)	小児 平均 0.081 mg/kg/日 思春期患児 平均 0.055 mg/kg/日 成人 平均 0.058 mg/kg/日	
23	弁置換後又はフ ォンタン手術後 患者	3 カ月～ 23 歳 11 カ月	弁置換後 9 例 フォンタン 手術後 6 例	開始用量 0.05～0.20 mg/kg 報告時の維持用量 0.05～0.11 mg/kg	血栓症 3 例
24	川崎病冠動脈後 遺症患者	1 歳～16 歳 平均 5.1 ± 3.5 歳	6 例	0.05～0.3 mg/kg	副作用の報告なし
25	弁置換術後患者	1 歳 2 カ月～ 15 歳	9 例		6 例に出血あり 血栓塞栓症はなし
26	腎疾患患者	2～17 歳	49 例	ワルファリンを長期 使用した IgA 腎症患 者 33 例の結果 トロンボテスト 50% を示す用量：ステロ イド併用群で 0.05 ± 0.02 mg/kg、非併用群 で 0.10 ± 0.04 mg/kg トロンボテスト値 10%を示す用量：ス テロイド併用群で 0.08 ± 0.02 mg/kg、非 併用群で 0.14 ± 0.04 mg/kg	数例に出血斑や持続 する鼻出血等がみら れた
27	弁置換術後患者	6 カ月～14 歳	7 例 (8 件)		頭蓋内出血 2 例 3 件
28	腎疾患患者	2～15 歳 平均 9.6 歳	17 例	トロンボテスト 10～30%を目標 維持用量：0.04～0.15 (平均 0.08 ± 0.04) mg/kg/日	副作用の報告なし
29	急性熱性皮膚粘 膜リンパ節症候 群患者	4 カ月～6 歳	35 例	トロンボテスト 5～ 25%を治療域 初回用量 0.052～0.91 mg/kg 維持用量 0.02～0.28 mg/kg	副作用と思われる出 血傾向が 35 例中 14 例 にみられた そのうち 3 例が貧血 のため輸血を必要と し、うち 1 例がショッ ク状態となった

30	左心補助人工心臓装着後患者	7歳、11歳	2例		2例とも脳梗塞の合併がみられた
31	川崎病再発患者	10歳	1例	3.5 mg (0.106 mg/kg)	副作用の報告なし
32	IgA腎症患者	12歳	1例	0.5 mg (0.009 mg/kg)	副作用の報告なし
33	川崎病巨大冠動脈瘤患者	15歳	1例	PT値 20~40%	2回の卵巣出血
34	紫斑病性腎炎患者	10歳	1例	1 mg (0.041 mg/kg)	副作用の報告なし
35	先天性プロテインC欠乏症患者	日齢77日	1例	トロンボテスト10%前後を目標	下血がみられたため投与が中断された
36	フォンタン手術後患者	2歳、11歳	2例	2歳の患者： 0.04 mg/kg/日で投与を開始し、0.09 mg/kg/日まで漸増 (INR 1.35~2.69) 11歳の患者： 0.03 mg/kg/日を投与 (INR 1.24~5.14)	副作用の報告なし
37	全身性エリテマトーデス患者	11歳	1例	トロンボテスト40%前後を目標 1 mg/日 (0.019 mg/kg/日) の投与を開始 2 mg/日 (0.038 mg/kg/日) に増量	副作用の報告なし
38	先天性プロテインC欠損症患者	日齢2日	1例	0.1 mg/kg/日で投与開始 採血後に止血しにくい症状で0.03 mg/kg/日に減量 その後最終的に0.15~0.16 mg/kg/日まで増量	採血後に止血しにくい症状がみられた その他の副作用の報告はなし
39	先天性プロテインC欠損症患者	2ヵ月	1例	0.35~0.4 mg/kg/日を投与 凝固活性は安定 (INR 3~4)	副作用の報告なし
40	抗リン脂質抗体症候群	15歳	1例	1 mg/kg	副作用の報告なし
41	IgA腎症患者	7歳、13歳	4例 (7歳2例、13歳2例)	1.5 mg 隔日~3.0 mg の範囲 (トロンボテスト20%前後となるように維持)	ワルファリンによると思われる鼻出血及び歯肉出血がみられたが、他に重篤な副作用なし
42	大動脈弁置換術を施行した小児	10ヵ月~14歳	10例	トロンボテスト20~40%を指標	血栓塞栓症、溶血、異常出血等の報告なし
43	SLE腎症患者	8歳	1例	0.1 mg/kg/日	副作用の報告なし

44	Falot 四徴症兼僧帽弁狭窄症患者	3 歳	1 例	0.1 mg/kg から開始 へパプラスチンテスト 15~20%となるように漸増	副作用の報告なし
45	ネフローゼ症候群患者	5 ヶ月	1 例	0.1 mg/kg/日	副作用の報告なし
46	先天性プロテイン C 欠損症患者	3 歳	1 例		転倒による脳出血
47	紫斑病性腎炎患者	5 歳 7 ヶ月	1 例		血小板減少症がみられ、原因薬剤として併用薬のシクロスポリンが疑われた
48	小児生体肝移植後患者		11 例	0.1 mg/kg/日で投与開始 INR 1.8~2.5 でコントロール	副作用の報告なし
49	川崎病後両側巨大冠動脈瘤患者	2 歳	1 例		抗凝固療法を実施中、発症後 2 年で突然死
50	先天性プロテイン C 異常症患者	7 ヶ月	1 例		9 ヶ月時に上部消化管出血により死亡
51	川崎病巨大冠動脈瘤患者	発症時 2 ヶ月~14 歳 (中央値 1 歳)	24 例	INR 2.0 を目標	出血性合併症 2 例 脱毛 1 例
52	先天性プロテイン C 欠乏症患者	日齢 47 日	1 例	0.07 mg/kg/日	副作用の報告なし
53	無脾症候群姑息術後患者	3 歳	1 例	0.9 mg (0.115 mg/kg)	副作用の報告なし
54	房室弁置換術 (機械弁置換)	3 ヶ月~ 11 歳 1 ヶ月	8 例	INR 2.0~3.0 を目標 維持用量 0.11~0.22 mg/kg/日	早期合併症として、血栓弁 2 例で血栓溶解療法が施行され、1 例は改善したが 1 例は脳内出血で死亡 遠隔期 (10 ヶ月~4 年 9 ヶ月 : 中央値 2 年 1 ヶ月) に合併症及び死亡例の報告なし
55	川崎病後遺症患者	11 ヶ月~28 歳 平均 16.1 歳	16 例	0.1~0.2 mg/kg	血栓性合併症 3 例 右巨大冠動脈瘤閉塞 2 例 突然死 1 例 重篤な出血 1 例 手術時に止血に苦慮した症例 2 例 女性は過多月経、貧血がほぼ全例みられた
56	肺高血圧症患者	4 歳	1 例		下血のためワルファリン投与を中止
57	川崎病巨大冠動脈瘤患者	3.1 ± 3.5 歳	20 例	トロンボテスト 20~40% 又は INR 1.5~2.5 を目標	心筋梗塞 1 例 重篤な出血による合併症はなし
58	川崎病巨大冠動脈瘤患者		22 枝	PT 値 40%を目標	閉塞 1 枝

59	進行性IgA腎症患者		26例		成長障害5例 高眼圧症2例 高尿酸血症1例
60	先天性プロテインC欠損症患者	日齢5日	1例	ヒト血漿由来複合型凝固9因子製剤との併用でトロンボテスト5%に維持	ワルファリンの過量(INR 5.6)によると思われる頭蓋内出血
61	フォンタン手術後患者	平均手術時年齢5.4歳	56例	トロンボテスト20~30%を目標 0.06 ± 0.03 mg/kg	静脈血栓症は術後早期に2例 5年後に精査した8例に還流欠損なし 1例が外傷性出血のために一時的にワルファリン投与を中止
	対照：川崎病冠動脈瘤小児患者		4例	0.12 ± 0.07 mg/kg	

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

- 仏国において、「血栓塞栓症（血栓塞栓性心疾患、心筋梗塞、静脈血栓症及び肺塞栓症）の治療及び予防、並びにカテーテル留置による血栓症予防」に対し、小児の用法・用量が承認されている。
- 小児における薬物療法等に関する国内外の標準的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics」、「Pediatric Dosage Handbook」に、血栓症・心房細動による血栓塞栓症予防等の治療薬として、初回投与量は0.2mg/kgとし、PT-INRをモニタリングして用量を調節するよう記載されている。
- 国内の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」及び「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」の抗凝固薬として記載されている。
- 海外の「Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients」及び「Antithrombotic therapy in neonates and children」で小児に使用される抗凝固薬として記載され、小児に対するワルファリンの用量に関しては、海外のプロスペクティブな臨床試験に基づき、静脈内血栓塞栓症の二次予防及び血栓塞栓症の一次予防について、初期投与量0.2mg/kgとすること、及び目標PT-INRを2.0~3.0として維持用量を調節していたことが示されている。
- 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について 総合研究報告書」により、本邦におけるワルファリンの使用実態が調査され、国内25施設から201症例が収集された。その結果、本邦では、川崎病冠動脈後遺症、人口弁置換術後、フォンタン手術後等にワルファリンが一般的に使用されていた。また、平均維持投与量については、生後12ヵ月未満の患児では0.16mg/kg/日、1歳~15歳未満の患児では0.04~0.10mg/kg/日であり、有効性については、「著効」18例、「有効」139例、「やや有効」7例、「無効」0例であった。

以上より、検討会議は、ワルファリンを小児における「血栓塞栓症の治療及び予防」に使用する「用法・用量」に関する情報は十分にあるものと判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

- 小児における薬物療法等に関する国内外の標準的教科書では、ワルファリンの有害事象として「出血」「皮膚壊死」「咯血」等の記載がある。また、「Nelson Textbook of Pediatrics」において「ワルファリンの最も重篤な副作用は「出血」であり、薬物の投与量又は薬物代謝の変化に関係することが多い。患者の治療に特定の薬物を追加又は削除する治療は、経口抗凝固療法に著明に影響を与えることがある。」との記載がある。
- 標準的教科書・ガイドライン・論文報告において、ワルファリンの投与量は、小児の年齢及び体重に依存し、必要量が患者個々に異なるので、PT や PT-INR 等のモニタリング結果を見ながら調整する必要性が記載されている。
- 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について 総合研究報告書」において、調査に対する回答のあった 25 施設で報告された 201 症例のうち、安全性に関する報告は皮下出血及び鼻出血各 2 例、出血傾向 1 例、月経過多 1 例、両側冠動脈瘤→右冠動脈瘤内血栓 1 例、トロンボテスト低下 1 例であり、小児に特異的な副作用の報告はなかった。
- 国内外の文献報告においても、小児に特異的な副作用の報告はなかった。
- 要望先企業にて集積した 15 歳未満における副作用報告においても、小児に特異的な副作用の報告はなく、成人と比較して発現数が多いということもなかった。
- 新生児については、本邦における使用経験に関する情報は少なく、欧米 4 ヶ国で唯一小児適応を有する仏国において「1 ヶ月未満の乳児にはできるだけ AVK の使用は避けるべきである。」との記載がある。

以上より、検討会議は、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督して適正使用することで、本剤により受ける有益性が危険性を上回ると考える。一方、新生児については、有効性及び安全性の情報が十分あるとは言えないが、疾患の重篤性も勘案し、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨注意喚起する必要があると考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

- 仏国において、既に小児の用法・用量が承認されており、相当の使用実績がある。
- 小児における薬物療法等に関する国内外の標準的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics」に小児の用法・用量が記載されている。
- 国内の循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドラインに小児領域での使用の有効性が示されており、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン

に小児の用法・用量の記載がある。

- オープン試験ではあるものの、海外の臨床試験において、有効性が示されたとの報告がある。
- 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究 総合研究報告書」に記載されているように、日本の小児医療現場においてワルファリンは一般的に広く使用されている。

以上より、検討会議は、本要望内容は医学薬学上の公知に該当すると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

血栓塞栓症の治療及び予防であり、変更はない。

(2) 用法・用量について

検討会議は、小児の用法・用量について、ワルファリンに対する感受性には個体間差が大きいこと、ワルファリンの投与量は、病態、凝固能検査結果等に基づき個別に設定されること、及び要望のあった用法・用量の根拠となる仏国の添付文書においても実地経験と文献データに基づき平均維持投与量が小児の用量の参考情報として記載されていることを踏まえ、国内使用実態調査における小児の維持投与量を用法・用量に追加することが妥当と判断した。

用法・用量への追加部分

小児における維持投与量 (mg/kg/日) の目安を以下に示す。

12 ヶ月未満 : 0.16mg/kg/日

1 歳以上～15 歳未満 : 0.04～0.10mg/kg/日

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関してエビデンスに不足している点はないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

—

(3) その他、市販後における留意点について

—

10. 備考

7. (2) で示したとおり、小児へのワルファリンの投与に関しては、添付文書において、以下の内容を注意喚起する必要があると考える。

- 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。
- 新生児への投与に関する安全性は確立していないので、新生児には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること [使用経験が少ない]。

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 (COUMADIN)
- 2) 英国添付文書 (Marevan)
- 3) 独国添付文書 (Coumadin)
- 4) 独国添付文書 (Coumadin) 和訳
- 5) 仏国添付文書 (COUMADINE)
- 6) 仏国添付文書 (COUMADINE) 和訳
- 7) Streif W、Andrew M、Marzinotto V、Massicotte P、Chan AK、Julian JA、et al.、Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. Blood. 1999 Nov 1;94(9):3007-14.
- 8) Andrew M、Marzinotto V、Brooker LA、Adams M、Ginsberg J、Freedom R、et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. Thromb Haemost. 1994 Mar;71(3):265-9.
- 9) Bradley LM、Midgley FM、Watson DC、Getson PR、Scott LP 3rd. Anticoagulation therapy in children with mechanical prosthetic cardiac valves. Am J Cardiol. 1985 Sep 15;56(8):533-5.
- 10) Nelson textbook of pediatrics 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.2076-81、 p.2955-99
- 11) Pediatric Dosage Handbook 12th edition Lexi-Comp、 1308-11、 2005
- 12) 臨床発達心臓病学 (改訂 3 版)、高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編、中外医学社、2005. p.916-27

- 13) Andrew M、 Michelson AD、 Boville E、 Leaker M、 Massicotte MP. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. J Pediatr 1998; 132: 575-88.
- 14) Monagle P、 Chalmers E、 Chan A、 DeVeber G、 Kirkham F、 Massicotte P、 et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):887S-968S.
- 15) 日本循環器学会、日本冠疾患学会、日本胸部外科学会、日本血栓止血学会、日本小児循環器学会、日本神経学会、日本心血管インターベンション学会、日本人工臓器学会、循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2008 年度合同研究班報告、【ダイジェスト版】循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版) . 日本循環器学会ホームページ (2010 年 5 月現在、ダイジェスト版のみ公開)
- 16) 日本循環器学会、日本心臓病学会、日本小児科学会、日本小児循環器学会、日本胸部外科学会、循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2007 年度合同研究班報告、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン、(2008 年改訂版) . 日本循環器学会ホームページ
- 17) 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究 (主任研究者: 石川洋一) 平成 16~18 年度 総合研究報告書」
- 18) 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について (主任研究者: 石川洋一) 平成 14 年度 総合研究報告書」
- 19) Suda K、 Kudo Y、 Higaki T、 Nomura Y、 Miura M、 Matsumura M、 et al. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. Circ J. 2009 Jul;73(7):1319-23.
- 20) Sugahara Y、 Ishii M、 Muta H、 Iemura M、 Matsuishi T、 Kato H. Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. Pediatr Cardiol. 2008 Mar;29(2):398-401.
- 21) Yoshikawa N、 Honda M、 Iijima K、 Awazu M、 Hattori S、 Nakanishi K、 et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized、 controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2006 May;1(3):511-7.
- 22) Takahashi H、 Ishikawa S、 Nomoto S、 Nishigaki Y、 Ando F、 Kashima T、 et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. Clin Pharmacol Ther. 2000 Nov;68(5):541-55.
- 23) 篠原徹、 横山達郎. 小児心疾患におけるワルファリン療法の実態. 小児科診療 1996;59(3):416-20.

- 24) 加藤克治、藤原優子、小川潔、簡瑞祥、森彪. 川崎病冠動脈後遺症例における抗血栓療法の検討. 埼玉県医学会雑誌 1988;23(5):1007-10.
- 25) 青柳成明、原洋、島弘志、柳泉、小須賀健一、大石善六ら. 小児期弁置換術の問題点：特に術後抗凝固療法について. 日本小児外科学会雑誌 1987;23(3):539-44.
- 26) 丸山剛史、生駒雅昭、宮平つね子、小板橋靖、水原春郎、清水興一. 小児期腎疾患におけるワーファリンカリウムの使用経験. 腎と透析 1986;21(5):747-55.
- 27) 曲人伸、横田通夫、青嶋實、白石義定、北野満、島田一郎ら. 乳幼児および小児に対する僧帽弁置換術の検討. 胸部外科 1985;38(1):5-9.
- 28) 井碩孝博、池田秀子、近藤万智、水野新一、守田雅弘、吉岡加寿夫. 小児腎疾患に対する経口抗凝固剤（Warfarin）の投与方法についての検討. 小児科臨床 1982;35(10):2237-40.
- 29) 和田恵美子、木口博之、永井蓉子、浅井利夫、草川三治. 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群（MCLS）における抗凝固剤（Warfarin）の治療経験について. 治療 1974;56(12):2249-54.
- 30) 伊藤康男、棚橋紀夫、荒木信夫、大久保毅、古屋大典、服部公彦ら. 左心補助人工心臓装着後に脳梗塞を合併した4症例の検討. 脳卒中 2007;29(3):457-62.
- 31) 中島啓介、東賢良、佐々木章人、脇本博子、土井庄三郎、鈴木淳子. 循環器・川崎病 川崎病再発時に Toxic Shock Syndrome と診断され、後に巨大冠動脈瘤が確認された1例. 小児科臨床 2006;59(10):2168-74.
- 32) 佐古まゆみ、中西浩一、尾鼻美奈、吉川徳茂、中尾幸子、重里敏子. 急速進行性糸球体腎炎症候群で発症した IgA 腎症の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 2006;26:218-20.
- 33) 高田秀実、檜垣高史、村上至孝、森谷友造、千坂俊行、高橋由博ら. 巨大冠動脈瘤に対するワルファリンコントロール中に卵巣出血を認めた1例. Prog Med 2005;25(7):1873-6.
- 34) 永迫博信、大川俊哉、垣花泰之. 発症2週間後に透析を要した紫斑病性腎炎の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 2003;23:77-9.
- 35) 中村昌徳、寺島慶太、高島能文、天野功二、堀越泰雄、三間屋純一. 乾燥濃縮ヒト活性型プロテインC製剤の投与下に脳室腹腔短絡術を行った先天性プロテインC欠乏症. 日本小児血液学会雑誌 2002;16(5):317-21.
- 36) 大津修、足沢美都、佐々木智子、石川健、佐々木美香、小山耕太郎ら. ステロイド療法が著効した Fontan 型手術後の蛋白漏出性腸症の2例. 岩手医学雑誌 2001;53(5):373-9.
- 37) 黒沢洋一、小松陽樹. 抗リン脂質抗体症候群の合併が疑われた全身性エリテマトーデ

スの1男児例. 自衛隊札幌病院研究年報 1999;40:7-12.

- 38) 肥田野洋、鈴木千鶴子. 電撃性紫斑症で発症した先天性プロテインC欠損症の1例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 1998;8(2):S77-8.
- 39) 土居敏明、吉川邦彦、松岡太郎、大和谷淑子. 広範囲皮膚壊死をきたした先天性プロテインC欠損症(ホモ接合体型)の1例. 皮膚 1996;38(3):323-9.
- 40) 松尾康史、塚田周平、森川和要、福住明夫、村上智彦、寺田茂紀ら. 脳梗塞を契機に発見された抗リン脂質抗体症候群の2女児例. 日本小児科学会雑誌 1995;99(12):2170-7.
- 41) 武田以知郎、山下隆司、今中康文、久世晋徳、上辻秀和、高橋綾子ら. ステロイド・抗凝固療法が有効と思われたIgA腎症の4例. 小児科臨床 1991;44(2):257-60.
- 42) 大橋秀隆、山口真弘、今井雅尚、大嶋義博、佐藤達朗、三戸寿ら. 小児大動脈弁置換術の検討 弁輪拡大新術式の報告. 日本心臓血管外科学会雑誌 1990;20(1):116-8.
- 43) 安田純也、丸岡達也、柳下肇、沖野栄蔵、高橋弘昭、四家正一郎ら. 軽微な浮腫で発症したSLE腎症の8歳女児例. 小児科臨床 1990;43(3):490-4.
- 44) 小林敏宏、曾根克彦、小須田貴史、小林富男、小野真康、田端裕之ら. アスピリン、ジピリダモール、ワーファリンの併用療法にて左房内血栓の縮小をみたFallot四徴症兼僧帽弁狭窄症の1幼児例. 心臓 1990;22(11):1285-9.
- 45) 服部益治、東沢忠輝、上野山文子、林嘉盛、和田博義. 多剤併用療法が有効であったと思われる乳児期ネフローゼ症候群の1例. 小児科診療 1985;48(8):1466-9.
- 46) 三好義隆、小森功夫、秋山類、松本真輔、平本龍吾. ワルファリンカリウム内服中に脳出血を発症し、後遺症なく救命し得た先天性プロテインC欠損症の1例. 日本小児救急医学会雑誌 2009;8(2):229.
- 47) 植村篤実、平松美佐子、三ヶ田智弘、菊池博、服部新三郎. 紫斑病性腎炎の治療中に薬剤性と考えられる血小板減少をきたした女児例. 日本小児腎臓病学会雑誌 2009;22(1):150.
- 48) 眞田幸弘、川野陽一、林田真、江上聡、水田耕一、河原崎秀雄ら. 小児生体肝移植後晩期門脈狭窄に対するBalloon dilatation後の抗凝固療法の工夫. 移植 2008;43:372.
- 49) 本田隆文、東浩二、江畑亮太、遠山貴子、安川久美、浜田洋通ら. 発症後2年で突然死した川崎病後両側巨大冠動脈瘤の1例. 日本小児循環器学会雑誌 2006;22(2):121.
- 50) 市野隆、井口まり、水戸野裕之、井出進、大畑淳. 先天性プロテインC異常症患者に対する開心術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会誌 2005;25(6):S331.
- 51) 工藤嘉公、須田憲治、伊藤晋一、籠手田雄介、江上公康、菅原洋子ら. 川崎病巨大冠動脈瘤に対するワーファリン内服中の合併症. 日本小児循環器学会雑誌

2005;21(3):321.

- 52) 遠藤あゆみ、児玉美沙子、白倉幸宏、五十嵐健康、山本晃子、松村昌治ら. 眼底検査で偶然発見された先天性プロテイン C 欠乏症の 1 例. 日本未熟児新生児学会雑誌 2004;16(3):458.
- 53) 須田憲治、松村正彦、松本雅彦. 閉塞した modified BT シヤントに対し、組織プラスミノゲンアクチベータとバルーンによる再開通術が有効であった 1 例. 日本小児循環器学会雑誌 2004;20(5):573.
- 54) 小泉敬一、杉山央、星合美奈子、丹哲士、戸田孝子、中沢真平ら. 小児における房室弁置換術の適応と経過. 日本小児循環器学会雑誌 2004;20(3):325.
- 55) 村尾紀久子、檜垣高史、山本英一、村上至孝、中野威史、松田修ら. 川崎病後遺症に対するワーファリン療法における問題点. 日本小児循環器学会雑誌 2004;20(3):250.
- 56) 高橋実穂、堀米仁志、吉田尊雅、須磨崎亮、福島敬、松井陽ら. 鉄剤不応性貧血と先天性全盲に合併した肺高血圧症の 4 歳男児例. 日本小児循環器学会雑誌 2002;18(3):395.
- 57) 石井正浩、菅原洋子、牟田広実、江上公康、赤木禎治、加藤裕久ら. 巨大冠状動脈瘤のマネジメント 抗血栓療法の検討. 日本小児循環器学会雑誌 2002;18(2):324.
- 58) 津田悦子、小野安生、藤田秀樹、鶏内伸二、黒崎健一、越後茂之ら. 川崎病による巨大冠動脈瘤に対するワーファリン併用療法について. 日本小児循環器学会雑誌 2002;18(2):189.
- 59) 川崎幸彦、鈴木順造、星野玲子、野沢ルリ子、鈴木重雄、鈴木仁. 進行性 IgA 腎症に対するプレドニゾンとミゾリビン併用療法の有効性に関する検討. 日本腎臓学会誌 2002;44(3):220.
- 60) 沖本由理、落合秀匡、角田治美、衣川直子. 先天性プロテイン C 欠損症に対する抗凝固療法の経験. 日本小児血液学会雑誌 2002;16(4):200.
- 61) 西村真二、城尾邦隆、肘井孝之、舎川康彦、神田岳、瀬瀬頭ら. Fontan 型手術後の抗血栓療法についての検討. 日本小児循環器学会雑誌 2000;16(3):382.
- 62) 国内添付文書 (ワーファリン)

資料 4-2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 シクロホスファミド水和物
 全身性血管炎の寛解導入効果 等の適応追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：シクロホスファミド水和物	
	販売名：エンドキサン錠 50mg、注射用エンドキサン 100mg・同 500mg	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	日本リウマチ学会、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班、小児薬物療法検討会議 等	
要望内容	効能・効果	<p>① 全身性血管炎の寛解導入効果</p> <p>② 全身性エリテマトーデスの難治性病態の寛解導入効果</p> <p>③ 多発性血管炎およびヴェゲナ肉芽腫症</p> <p>④ 強皮症</p> <p>⑤ 血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病等）</p> <p>注）①および②は日本リウマチ学会（経口・静注剤）、③は厚生労働省難治性血管炎研究班（静注剤）、①～③を含め④および⑤は小児薬物療法検討会議（静注剤）の要望</p>
	用法・用量	<p><日本リウマチ学会、厚生労働省難治性血管炎研究班></p> <p>[経口] 連日投与 50～200mg/日、必要に応じ適宜増。</p> <p>[注射] 成人、小児とも連日投与 3～6mg/kg/日；間歇投与（2～5日間歇）10～15mg/kg/日；大量間歇投与（21～28日間歇）20～40mg/kg/日、白血球が減少してきた場合には、2～3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少した場合には一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。</p> <p><小児薬物療法検討会議></p> <p>通常、成人および小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1回 500mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週とすること。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤	特になし

	形追加等)	
備考	平成 21 年 7 月 29 日に開催された小児薬物療法検討会議において、①、②、③に加え、④強皮症、⑤血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎，混合性結合組織病）に対し効能追加の要望が提出されているため、本報告書に併記した。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾病の重篤性

【日本リウマチ学会の①の要望に対する見解】

本疾患の詳細を成書、医療実態を文献等で調査したところ、本疾患が大型・中型の血管に発現した場合、障害された血管に対応した臓器が障害され、腎臓の中型以上の血管障害では、急激に進行する高血圧と腎機能障害を呈すること、小型血管炎では進行すると運動障害や腎臓では重篤な腎炎が発現することから、生命維持に著しい影響を及ぼす疾患であると考えられ、「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）（区分 ア）」と位置づけた。

【日本リウマチ学会の②の要望に対する見解】

全身性エリテマトーデス（SLE）は、臓器病変として腎障害を 80%以上の割合で併発し（ループス腎炎）し、高率に持続性蛋白尿や細胞性円柱を認め、治療の時期を失するとネフローゼ症候群や腎不全に至ることが報告されている。その重篤性に鑑みると医療上、必要性は高いと判断し、「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）（区分 ア）」と位置づけた。

【厚生労働省研究班の③の要望に対する見解】

本疾患は治療が行われないと死に至る疾患であるが、早期に診断し早期に十分な治療が行われれば寛解状態に誘導することが可能である。しかし、高度に進行した場合は腎不全となり血液透析を必要とする。その重篤性に鑑みると「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）（区分 ア）」と位置づけた。

【小児薬物療法検討会議の①、②、③、④および⑤の要望に対する見解】

自己免疫疾患に属するこれらの疾患は、小児、成人の区別なく、多彩な臓器症状（皮膚、関節、心臓、腎臓、漿膜、神経、血管等）と炎症所見を呈し、早期診断、早期治療が重要である。治療が遅きに失すると死亡あるいは重篤な結果（腎不全、多臓器不全）に至ることから、重篤性の区分はア（生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患））と判断した。

（小児薬物療法検討会議の報告書抜粋）

シクロホスファミド静注療法（IVCY）の成人リウマチ性疾患への応用は 1980 年代後半から試みられ、ループス腎炎や血管炎に対する有効性はすでに確立している（1965 年ドイツで承認されている）。びまん性増殖性ループス腎炎に対しては、1960 年代ステロイド薬単剤で治療が行われ、その 5 年生存率は 20%以下と報告されていた。IVCY はステ

ロイド薬単剤に比べ腎機能の低下を抑えること、従来の経口シクロホスファミド療法より有効性が高く副作用が少ないことより、びまん性増殖性ループス腎炎の基本的な治療法となっており、また SLE の難治性病変に対しても有効であるという報告もなされている。

小児における IVCY は、教科書的にも難治性小児リウマチ性疾患に対して、ステロイド薬と並ぶ、あるいはより優れた標準治療薬として、単剤あるいはステロイド薬との併用で有効であるとされている (Cassidy JT. Textbook of pediatric rheumatology, 5th ed. 2006. pp379, 431, 459, 485, 515, 555-556)。ドイツでは進行性自己免疫疾患が適応とされているが、このうち小児リウマチ性疾患で適応取得が必要と考えられるものは SLE、強皮症、全身性血管炎および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患である。ドイツでは全身性血管炎 (ネフローゼ症候群を伴う場合も含む) も適応とされているが、これには大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎も含まれるべきである。更に、血管炎としての類似性と本治療の類推される作用機序、また代替治療が無かつ個別疾患での評価が難しい希少疾病であることを踏まえ、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患、例えば若年性皮膚筋炎 (皮膚や筋肉に多発性に炎症を起こし早期に免疫複合体型血管炎を呈する) や混合性結合組織病 (SLE および若年性皮膚筋炎の臨床症状を有し血管炎が認められる) についてもあわせて適応拡大が必要と考えられる。これら疾患には、小児と成人の切り分けは困難なものが多く、小児のみを対象とした適応拡大では現場に混乱を招く可能性が高い。小児のみでなく合わせて成人の適応拡大を行うことが、我が国における進行性自己免疫疾患の適正な治療に必要であると考えられる。

2) 医療上の有用性

【日本リウマチ学会の①の要望に対する見解】

成書には、全身性血管炎は適切な治療を行わなければ死に至る病であるが、早期の治療により寛解状態に至ることが多いとの記載がある。しかし腎障害が高度に進行した場合は腎不全となり血液透析が必要となる。血管炎に対しては、シクロホスファミドを含む免疫抑制剤が、欧米だけでなく国内でも日常診療における標準的療法に位置づけられていることから、医療上の有用性は高いと判断した (区分 ウ)。

【日本リウマチ学会の②の要望に対する見解】

SLE は、症状が腎臓のみならず全身に及ぶため日常生活に著しい影響を及ぼす。シクロホスファミドとステロイドの併用療法、シクロホスファミド間歇大量静注投与は欧米でも標準療法に位置づけられており、医療上の有用性は「区分 ウ」と判断した。

【厚生労働省研究班の③の要望に対する見解】

多発性血管炎、ヴェゲナ肉芽腫は腎臓や肺等の主要臓器に血管炎による障害を引き起こす。血管炎の活動性を完全に抑制する寛解導入治療に本剤は公知の薬剤として広く使用され、欧米においては標準的療法に位置づけられていることから、医療上の有用性は高いと判断した (区分 ウ)。

【小児薬物療法検討会議の①、②、③、④および⑤の要望に対する見解】

小児薬物療法検討会議からの要望として挙げられた、SLE、強皮症、全身性血管炎、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患は、その多くが治療に抵抗して死亡率が高く、または重い障害を残すような難治性病態を特徴とする。治療の主体はステロイド剤ではあるが、ステロイド抵抗性や副作用の問題もあり、現在、寛解導入を目的としてシクロホスファミドとの併用療法が公知の療法として広く用いられている。本剤の使用により、これらの疾患の生命予後は改善し、患者のQOLの向上にも多大に貢献していることから、医療上の有用性は高いと判断した（区分ウ）。

（小児薬物療法検討会議の報告書抜粋）

わが国の全国調査によると、SLEは16歳未満の子供10万人に4.70人、若年性皮膚筋炎は1.74人、混合性結合組織病は0.33人、全身性血管炎（川崎病を除く）は0.19人、強皮症は0.10人であるが、これらの小児リウマチ性疾患がIVCYの対象となる（横田俊平、平成12年度厚生科学研究補助金（H11-子ども-003））。特に、SLEでは、ループス腎炎や中枢神経ループスなどの難治性病変の治療に不可欠な薬剤であり（Clin Rheumatol 2006;25:515-9, リウマチ 2003;43: 932-7, Clin Rheumatol 2004;23:395-9）、実際の治療方式が提案・施行され有効性が示されている（Pediatr Clin North Am1995; 42:1223-38, J Pediatr 2000;136:243-7, Paediatr Drugs 2007;9:371-8, Lupus 2007;16:677-83）。また、強皮症（リウマチ 2003;43: 660-6）、血管炎症候群（J Pediatr 2004;45:517-22, 小児内科 1996;28:530-5）および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患の一つである若年性皮膚筋炎（Neurology 1980;30:286-91, リウマチ 2002;42:895-902）の重症型においても、IVCYの重要性は広く周知されている。安全性についても既存の治療法と比較して優れており、本邦ではすでにリスク・ベネフィットを勘案した上で難治性の各種リウマチ性疾患に広範に使用されている。

本剤の作用機序から鑑みて、副作用の報告も少なくない。短期的なものとしては、骨髄抑制、易感染性、嘔気、脱毛、白血球・血小板減少、出血性膀胱炎、肺障害、心毒性、アレルギー反応等が報告されている。また、中・長期的なものとして、生殖腺への影響、悪性腫瘍の出現が問題にされている。結論として、疾患の重篤性と、より良い代替治療がないことから、リスク・ベネフィットを勘案した上で、臨床的にその必要性は極めて高いと考えられる。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	悪性腫瘍 シクロホスファミドは感受性悪性腫瘍に対しては単独で効果があるが、他の抗悪性腫瘍剤と同時に又は連続してよく使用される。シクロ

	<p>ホスファミド治療に感受性のある悪性腫瘍は以下のものがある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性リンパ腫（ANN Arbor 分類でのⅢ期とⅣ期）、ホジキン病、リンパ球性リンパ腫（小結節又は広汎性）、混合細胞型リンパ腫、組織球性リンパ腫、バーキットリンパ腫 2. 多発性骨髄腫 3. 白血病：慢性リンパ球性白血病，慢性顆粒球性白血病（急性転化には通常無効である） 小児においては急性骨髄性と単球性白血病，急性リンパ芽球性（stem-cell）白血病（寛解期に投与されるシクロホスファミドは第1寛解期の延長に効果を有する） 4. 菌状息肉腫（進行性） 5. 神経芽腫（播種性） 6. 卵巣癌 7. 網膜芽腫 8. 乳がん <p>非悪性腫瘍</p> <p>腎生検で診断された小児の微小変化型ネフローゼ症候群</p> <p>シクロホスファミドは、腎生検で診断された小児の微小変化型ネフローゼ症候群の注意深く選択された症例において使用する。しかし、初回治療として使用してはならない。</p> <p>十分な副腎皮質ステロイド治療にて適切な効果が得られなかったか、副作用が認容できなかったこの疾患の小児に使用するシクロホスファミドは、寛解を導入するかもしれない。シクロホスファミドは、成人のネフローゼ症候群又は他の腎疾患への適応はない。</p>
用法・用量	<p>悪性疾患の治療 成人・小児 抗腫瘍薬として使用する場合、血液学的に異常のない患者には、40-50mg/kg を2日から5日に分割し静脈内投与する。別の静脈内投与方法として、10-15mg/kg を7日から10日毎に、あるいは3-5mg/kg を週2回投与する。経口投与の場合は、初回投与および維持投与ともに1-5mg/kg/日の範囲で投与する。静脈内投与や経口投与に関しては、他に多くの用法・用量が報告されている。用法・用量は、抗腫瘍活性の程度と白血球減少症の両方あるいはいずれかの状態を勘案して調整する。白血球数の2000個/mm³以下の一過性の減少（短期治療後）、あるいは継続した3000個/mm³以下の減少（継続療法）は、顕著な顆粒球減少症や重篤感染のリスクが無ければ、認容する。他の細胞毒性薬と併用される場合、他の薬剤同様、本剤の減量を考慮する。</p>

	「最低限」生検で確認されている小児のネフローゼ症候群に対しては、毎日 2.5-3mg/kg を経口で 60-90 日間投与することが推奨されている。
承認年月（または米国における開発の有無）	②の疾患の一部を除き、①、③、④、⑤ともに未承認 (2010年6月4日現在)
備考	
2) 英国	
効能・効果	本剤は細胞障害性薬で、成人・小児の悪性腫瘍治療に用いる。単剤で幅広い悪性腫瘍の縮小にある程度の効果を有する。本剤は他の細胞障害性薬、放射線あるいは手術と併用して使用される。
用法・用量	投与量、投与経路、投与間隔は腫瘍の種類、ステージ、患者の一般状態、他の化学療法あるいは放射線療法との併用の有無により決定する。多くの適用症で用いられる用法・用量は以下のとおり。治療は明確な回復や改善が認められるまで継続する。なお、白血球減少症の程度が容認できない場合は中断する。 一般的な用法・用量：80-300mg/m ² を毎日単回静脈内投与、或は分割して経口投与する。300-600mg/m ² を週1回静脈内投与する。 高用量での用法・用量：600-1500mg/m ² を単回静脈内投与あるいは短時間の点滴で、10-20日間隔で投与する。
承認年月（または英国における開発の有無）	①、②、③、④、⑤ともに未承認 (2010年6月4日現在)
備考	
3) 独国	
効能・効果	シクロホスファミドは、他の化学療法と併用又は単独にて下記疾患に使用 白血病： 急性又は慢性リンパ性および骨髄性白血病 悪性リンパ腫： ホジキン、非ホジキン悪性リンパ腫、形質細胞腫 転移性および原発性悪性固形腫瘍： 卵巣癌、睾丸腫瘍、乳癌、肺小細胞癌、神経芽腫、ユーイング肉腫 自己免疫疾患の増悪期： 例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、 <u>全身性エリテマトーデス</u> 、 <u>強皮症</u> 、 <u>全身性血管炎</u> （例 ネフローゼ症候群）、糸球体腎炎の特定のタイプ（例 ネフローゼ症候群）、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、寒冷凝集素疾患

	臓器移植時の免疫抑制治療
用法・用量	50mg 錠 <u>1日1-4錠(50-200mg)以上</u> 100mg、200mg、500mg、1g 注射液 <u>成人・小児とも連日投与：1日3-6mg/kg(120-240mg/m²)、間歇投与(2-5日間隔)：10-15mg/kg(400-600mg/m²)、大量間歇投与(21-28日間歇)：20-40mg/kg(800-1600mg/m²)</u> 、白血球が減少してきた場合は、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
承認年月（または独 国における開発の有 無）	①、②、③、④、⑤ともに承認（2010年6月4日現在）
備考	
4) 仏国	
効能・効果	転移性乳癌（腺癌）のアジュバント治療 卵巣癌、肺小細胞癌および肺非小細胞癌、セミノーマ、睾丸胎児性癌、 神経芽腫、ホジキン、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、急性白血病、 特にリンパ性白血病 高用量では、自家および同種の骨髄移植の前処置 低用量では、リウマチ、 <u>全身性エリテマトーデスのいくつかの重篤な 症状</u> 、ステロイド抵抗性の自己免疫ネフローゼ
用法・用量	シクロホスファミド経口投与の主な適応症は自己免疫性疾患である。 しかし、特定の抗腫瘍化学療法のプロトコールにも錠剤が記載されて いる。 成人および小児の通常用量は <u>100-200mg/m²/日</u> （すなわち、 <u>2.5-5mg/kg/ 日</u> ）の1-14日間サイクルである。投与を2-4週ごとに反復する。長期 療法では、それより低い用量 <u>40-100mg/m²/日</u> （すなわち <u>1-2.5mg/kg/ 日</u> ）を中断せずに使用できる。 錠剤は朝に空腹状態で服薬し、服薬時および服薬直後に十分量の飲み 物を摂取する。
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	②の疾患を除き、①、③、④、⑤ともに未承認 （2010年6月4日現在）
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業が申請を前提に実施した海外臨床試験は捕捉されなかった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

以下に文献の検索方法を示した。

進行性自己免疫疾患のうち、要望のあった疾患（全身性血管炎，SLE，多発性血管炎，ウェゲナ肉芽腫症，強皮症，若年性皮膚筋炎，混合性結合組織病）と皮膚筋炎と密接に関連すると考えられた多発性筋炎に対するシクロホスファミドの使用実態を調査するため、成人、小児を区別せず、海外文献についてはMEDLINE および EMBSE のデータベースを用いて検索した。MEDLINE は捕捉数が少なかったため、EMBSE での結果を検索式とともに以下に示した。

文献検索（EMBSE, 1974年～2010年5月10日 現在）

Cyclophosphamide 132,657

- + Systemic Vasculitis（全身性血管炎）1,397
- + Wegener Granulomatosis（ヴェゲナ肉芽腫症）7,862
- + Systemic Lupus Erythematosus（全身性エリテマトーデス）49,229
- + Microscopic Polyangiitis（顕微鏡的多発血管炎）587
- + Periarthritis Nodosa（結節性動脈周囲炎）213
- + Polyarteritis Nodosa（結節性多発動脈炎）6,180
- + Scleroderma（強皮症）15,963
- + Dermatomyositis（皮膚筋炎）9,192
- + Polymyositis（多発性筋炎）153
- + Mixed Connective Tissue Disease（混合性結合組織病）2,479

以上の検索結果に、更に human と Randomized Controlled Trial で絞込みをかけたところ、178 文献が捕捉され、うち、3 件が二重盲検比較試験の報告であった。

国内文献については医中誌のデータベースを用い検索を行った。

文献検索（医中誌, 1983年～2010年5月20日 現在）

シクロホスファミド 635

- + 血管炎 53
- + 全身性エリテマトーデス 27
- + 皮膚筋炎 15
- + 多発性筋炎 10
- + 混合性結合組織病 3
- + 強皮症 14

以上の検索結果に“無作為化試験”の検索語を加えたところ、捕捉されなかった。そこで、シ

クロホスファミドが上記の疾患の治療に用いられた文献全てを調査した。ちなみに、捕捉件数は血管炎 53 件、SLE27 件、皮膚筋炎 15 件、多発性筋炎 10 件、混合性結合組織病 3 件、強皮症 14 件であり、少数症例を対象とした報告が多かった。

小児に関しては、厚生労働省が主管する小児薬物療法検討会の報告書（平成 21 年 7 月 29 日）に、文献調査の結果が記載されていた。

文献検索 (Pub Med, 2007 年 1 月 28 日現在)

Cyclophosphamide 47,610

+ pulse (間歇) 936

+ rheumatic disease (リウマチ性疾患) 67

+ child or pediatrics (小児) 11

なお、二重盲検比較試験の公表論文は捕捉されなかったとの報告であった。

1) 有効性を示す文献 (二重盲検比較試験)

成人で捕捉された二重盲検比較試験は、以下の 3 つであった (小児薬物療法検討会議報告書抜粋)。

① 重度結節性多発動脈炎および顕微鏡的多発血管炎に対し、コルチコステロイドと併用した 6 回シクロホスファミドパルス投与 (1 回投与量記載なし) と 12 回シクロホスファミドパルス投与とで有効性を比較する試験を実施した。平均 (\pm SD) フォローアップ期間は 32 ± 21 カ月であった。生存分析の結果、12 回シクロホスファミドパルス投与群で再発率が有意に低く ($p=0.02$, ハザード比 [HR]=0.34)、無事象生存率が有意に高かった ($p=0.02$, HR=0.44)。一方で、死亡率は有意差のない ($p=0.47$) ことが明らかになった。これらの結果から、6 回シクロホスファミドパルス投与の治療効果は、特に再発リスクの点で 12 回シクロホスファミドパルス投与より劣ることが判明した。シクロホスファミドパルスの副作用として、無月経、白血球減少症、軽度血小板減少症、帯状疱疹などがみられた。(Arthritis Rheum. 2003;49:93-100)

② ループス腎炎に対する、メチルプレドニゾロンパルス療法とシクロホスファミドパルス療法 (長期および短期) との比較試験。シクロホスファミドパルス群 (1 回投与量 $500\sim 1000\text{mg/m}^2$) はメチルプレドニゾロンパルス群より、腎機能の維持に有効であり、より長期間にわたって投与されたほうが、原病の再燃回数も減少させた。長期シクロホスファミドパルス群でみられた副作用として、卵巣不全 (5 例/13 例)、骨壊死 (4 例/14 例)、白内障 (3 例/14 例) があった。(Lancet 1992;340:741-5)

③ ループス腎炎に対し、メチルプレドニゾロンパルス療法群、シクロホスファミドパルス療法群、両者併用群について、腎性寛解の割合、血漿クレアチニンの上昇、腎不全への進行防止について、比較試験が行われた。シクロホスファミドパルス群 (1 回投与量 $500\sim 1000\text{mg/m}^2$) は、両者併用群より低いが、メチルプレドニゾロン群より明らかに腎性寛解が図れた (62% vs 85% vs 29%)。また、副作用の出現については両者に大きな差異は認められなかった (無月経 11%、複数回の感染症 26%、帯状疱疹 15%)。

2) 有効性を示す文献 (無作為化試験およびその他)

【成人】

文献による使用実態調査で、有効性、安全性を記載した報告を疾患群ごとに纏めた。

①全身性血管炎

資料番号	雑誌名 公表年	対象疾患 (例数)	目的・レジメン	結論
1	Arthritis & Rheumatism 2005 Vol.52 (8) 2461-9	抗好中球 細胞質抗 体 (ANCA) 関連性血 管炎 (95) ¹	経口投与での CYC と MTX の 有効性比較 cCYC 群 (46) : 2mg/kg/day 毎 日 (最大 150mg/day) 寛解ま で (最低 3、最高 6 ヶ月) MTX 群 (49) : 経口 15mg/week 漸増最大 20-25mg/week、12 週間継続	寛解率 cCYC 群 : 93.5% (43/46) MTX 群 : 89.8% (44/49) 再発率 cCYC 群 : 46.5% MTX 群 : 69.5% 再発までの時間は CYC 群の方が長い
2	Ann Intern Med 2009 Vol.19 (150) 670-80	ANCA 関 連血管炎 (149) ²	CYC の経口投与とパルス投 与の比較 pCYC 群 (76) : 15mg/kg、2-3 週毎+PS cCYC 群 (73) : 2mg/kg 毎日 +PS	寛解到達時間 両群で差無し 寛解率 (9 ヶ月時点) pCYC 群 88.1% cCYC 群 87.7% 総投与量 : pCYC 群 < cCYC 群
3	Nephrol Dial Tranplant 2001 Vol.16 2018-27	ANCA 関 連血管炎 (143) ³	RCT の 3 試験 (メタアナリシ ス) (経口とパルス比較) pCYC 群 【Trial-1】 15mg/kg/pulse、最 初の 3 回は 2 週毎、その後は 3 週毎に投与。 【Trial-2】 700mg/m ² で寛解ま で 3 週毎に投与。翌年は 4、5、 あるいは 6 週毎。 【Trial-3】 750mg/m ² /月で 1 年 間。 cCYC 群 【Trial-1】 2mg/kg/day、3 ヶ月 (中央値) 【Trial-2】 2mg/kg/day、寛解後 1 年で 25%まで減量し 4 ヶ月 毎投与とする。 【Trial-3】 2mg/kg/day の 1 年 間投与。	cCYC 群との比較で pCYC 群の寛解率 (OR 0.29; 95%CI 0.12-0.73)、感染リス ク (OR 0.45; 95%CI 0.23-0.89)、白血球減 少 (OR 0.36; 95%CI 0.17-0.78)、再発率 (OR 1.79; 95%CI 0.85-3.75) であった。
4	埼玉医科大学雑 誌 2002 Vol.29 (4) 221-8	MPO- ANCA 陽 性壊死性 半月体形 成性糸球 体腎炎 (20)	CYC パルス療法の有効性の 検討 MP のパルス療法 (3 日間、 7mg/kg) の後 pCYC 群 : 750mg/回、4 週毎 1 年間、次の 2 年間は 6 ヶ月 毎。	治療 3 ヶ月間 MPO-ANCA 値は pCYC 治療群で有意 に低下。pCYC 療法は 初期から実施するこ とで、腎予後、生命予 後の改善に有効。

CYC:シクロホスファミド、pCYC:間歇シクロホスファミド投与 (IVCY)、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾロン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾロン

¹ ヴェゲナ肉芽腫症 89 例、顕微鏡的多発血管炎 6 例

² ヴェゲナ肉芽腫症 56 例、顕微鏡的多発血管炎 71 例、腎限局性血管炎 22 例

³ ヴェゲナ肉芽腫症 101 例、顕微鏡的多発血管炎 42 例

②全身性エリテマトーデス

資料番号	雑誌名 公表年	対象となった臓器障害 (例数)	目的・レジメン	寛解率 (再発率)
5	Am J Med 2006 Vol.119 355.e25-355.e33	ループス 腎炎 (212)	経口とパルス療法の有効性比較 pCYC 群 (109 例) : 初回投与量 500mg/m ² 、但し 1000mg/m ² を目途。6 カ月間、毎月投与、その後は3 カ月毎に6回投与。 cCYC 群 (103 例) : 1-2mg/kg で経口投与、6-9 カ月継続。	cCYC 群の方が pCYC 群に比べ、完全寛解率は高かった (P=0.004)。 CYC の総投与量が初期治療効果と卵巣に対する毒性を決定した。cCYC は強毒性のため、high-risk 患者に適用。
6	N Engl J Med 2005 vol.353 (21):pp2219-28	ループス 腎炎 (140)	ループス腎炎に対する pCYC (69 例) と mycophenolate mofetil (MMF, 71 例) の有効性比較 (非劣性試験) pCYC 群 : 500-1000mg/m ² 3 カ月毎+プレドニゾン (1mg/kg/day) MMF 群 : 500mg を1日2回経口投与、2週目は750mg を1日2回に増量、更に白血球数を勘案しながら最大 1000mg (1日3回) に増量	24 週目の判定では、ループス腎炎に対する寛解導入効果は MMF の方が効果は高い。また安全性の面も良好。但し、治験期間中の総有害事象数は pCYC の方が少なかった。
7	Nephrology (Carlton). 2005 Oct;10(5):504-10.	ループス 腎炎 (44)	ループス腎炎に対する pCYC (25 例) と mycophenolate mofetil (MMF, 11 例) の有効性比較。 pCYC 群 : 750-1000mg/m ² 毎月+プレドニゾン (1mg/kg/day) MMF 群 : 2g/day、6 カ月投与	両治療法ともに有効性、安全性は同等。寛解率は pCYC 群 52%、MMF 群 58% (P<0.70)。臨床検査値、有害事象発現率に差なし。

CYC:シクロホスファミド、pCYC:間歇シクロホスファミド投与 (IVCY)、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾン

③強皮症

資料番号	雑誌名 公表年	対象となった臓器障害 (例数)	目的・レジメン	寛解率 (再発率)
8	Arthritis & Rheumatism 2007 Vol.56 (5) 1676-84	活動性の 肺病変 (158)	cCYC 群と placebo 群の治療 1 年後の health-related quality of life (HRQOL) の比較	統計学的に各種の健康スコアが cCYC 群で有意に改善 (p<0.05)
9	Arthritis Research & Therapy 2008 Vol.10, R124, p1-9	間質性肺 病変 (263)	CYC の経口、静注投与の有効性比較 (3 つの RCT 試験 meta-analysis と 6 つの前方向視的研究のまとめ) pCYC 療法 : 投与間隔、投与量は試験ごとで異なる。投与量の範囲は 600-900mg/m ² 。 cCYC の場合 : 1-2mg/kg/day	強皮症関連間質性肺炎の症状改善に CYC は有効ではなかった (12 カ月)。 努力肺活量、肺拡散能力に変化なし。

10	Arthritis & Rheumatism 2003 Vol.48 pp2256-61	間質性肺病変, 皮膚硬化 (13)	cCYC (2-2.5mg/kg/day) と MP (30mg/day 隔日) の1年間にわたる併用療法の評価 (特に血管内皮機能と臨床所見)	内皮機能スコア (E-selectin, トロンボモジュリン) と臨床検査値で有効性を評価。初期の強皮症に対しては、follow up 終了時、内皮機能スコア、肺機能等が有意に改善 (p<0.05)。
----	--	-------------------	--	--

CYC:シクロホスファミド、pCYC:間歇シクロホスファミド投与、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾロン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾロン

④多発性筋炎/皮膚筋炎

資料番号	雑誌名 公表年	対象となった臓器障害 (例数)	目的・レジメン	寛解率 (再発率)
11	Rheumatology 2007;46:124-130	間質性肺炎 (17)	多発性筋炎/皮膚筋炎を伴う進行性間質性肺炎患者のpCYC療法について pCYC:300-800mg/m ² (4週毎に6回投与)+PS:0.5-1mg/kg/day (2週まで、その後は漸減)	有効性を労作性呼吸困難、肺機能試験 (肺活量:VC%)、HRC-Tomographyで判定。 VC%:15%改善 (p=0.0034) HRCT異常像:24→14%に改善 (p=0.0055) 死亡も重篤な毒性も観察されなかった。
12	Inter Med 2008 Vol. 47: 1935-40)	血管炎を伴う皮膚潰瘍 (case report)	pCYC:10-15mg/kg 3-4週毎、10回投与+PS:10→7.5→5mg/day (漸減)	pCYCの反復投与療法は血管炎を伴う皮膚筋炎の臨床的寛解に有効。
13	Pediatric Drugs 2002 Vol.4(5): pp315-21	皮膚, 筋症状, 及び間質性肺病変 (総説)	cCYC群:50-75mg/m ² pCYC群:≥500mg/m ²	難治性皮膚筋炎に有効。

pCYC:間歇シクロホスファミド投与、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾロン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾロン

要望のあった疾患ごとにシクロホスファミドの使用実態を文献調査したところ、本剤はステロイドとの併用で治療が困難な難治性疾患の寛解導入に広く用いられていることを確認した。投与ルートは経口あるいは静脈内 (パルス) で、投与量は経口では、体重換算で1~2mg/kg/日の例が多く、最大2.5mg/kg/日であった。静脈内 (パルス) では、体表面積換算で250~1000mg/m²の範囲で、500mg/m²の投与例が多かった。投与間隔は、低用量では連日、高用量では白血球数の減少を勘案しながら3~4週間隔で投与されていた。これらの投与量、投与間隔はドイツで承認されている用法・用量を逸脱するものではなかった。

【小児 (小児薬物療法検討会会議報告書抜粋)】

小児については、小児薬物療法検討会議より使用経験のある疾患群ごとに、文献による使用実態調査が行われており、その報告を下表に示した。

疾患名	文献上での用量範囲	後方視的研究数 (有効報告数)	ケースシリーズ数 (有効報告数)	ケースレポート数 (有効報告数)
SLE	500~1,000 mg/m ²	2件 (2件)	11件 (11件)	9件 (9件)
強皮症	500 mg/m ²	-	-	2件 (2件)
大動脈炎症候群	1.5~2 mg/kg	-	1件 (0件)	2件 (2件)
結節性多発動脈炎	500~600 mg/m ²	1件 (1件)	-	5件 (5件)
顕微鏡的多発血管炎	500 mg	-	-	1件(1件)
若年性皮膚筋炎	500~1,000 mg/m ²	-	1件 (1件)	2件 (2件)
混合性結合組織病	700 mg/m ²	-	1件 (1件)	3件 (3件)

【有効性の疾患ごとのまとめ (成人・小児)】

疾患病態は基本的に成人と小児で同じであるが、成人については上述の文献や代表的な報告をもとに、小児については小児薬物療法検討会議の報告を引用し、有効性について以下に纏めた。

①全身性血管炎 (大動脈炎症候群, 結節性多発動脈炎, 顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症)

成人の報告では、シクロホスファミドとプレドニゾンとの併用で、抗好中球抗体 (ANCA) が関与する全身性血管炎の治療報告が多数みられ、これらの疾患に対し公知の治療法と考えられた。しかしながら、シクロホスファミドの毒性が問題となることから、シクロホスファミドの代わりにメトトレキサートとの併用で評価が行われている。その結果、メトトレキサートの代替使用は可能だが、難治性 (広範囲の病変で肺も関連している場合) の疾患の寛解誘導には不向きで、再発率もシクロホスファミドより高いとの結果であった。治療 1 年後も免疫抑制を継続する必要性を示唆するものであった。【*Arthritis & Rheumatism* 2005;52: 2461-9】

シクロホスファミドの投与方法として、ANCA 関連血管炎の患者を対象にパルス投与と連日経口投与の有効性・安全性の比較が行われている。寛解までの時間は、両投与群ともに差はなく (HR 1.098 [95%CI, 0.78-1.55])、9 ヶ月時点での寛解達成率は 88.1% vs 87.7%であった。総投与量は経口投与で 15.9g (11-22.5g)、パルス投与で 8.2g (5.95-10.55g) であり、この投与量の差が副作 (白血球減少症) の発現件数に関わっている。【*Ann Intern Med* 2009;19:670-80】

シクロホスファミドの経口とパルス療法の有効性・安全性の比較が、メタアナリシスされており、上述の成績を裏付けるものであった。【*Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018-27】

その他、ケースレポートを中心に有効性を示す報告が公表されている。

小児を対象とした報告では、全身性血管炎のうち、結節性多発動脈炎 (PAN) では後ろ向き研究で評価が行われており、対象の PAN 26 症例 (平均年齢 9.3 歳) のうち、無

治療が 4 例、治療例では経口プレドニゾロン単独 9 例、プレドニゾロンと経口シクロホスファミド (2mg/kg/日、3 ヶ月投与) の併用 13 例 (経口プレドニゾロンのみ 11 例、ステロイドパルス療法と経口ステロイド投与 2 例) の生存率が検討されている。プレドニゾロンとシクロホスファミドの併用群ではそれぞれ 1 年、5 年生存率は 72.5%、60% と良好で、PAN の治療には効果的であり迅速で積極的な治療が必要であることが示されている。(Pediatr Nephrol 2000;14:325-7)

②SLE

成人の報告では、ステロイド薬および複数の免疫抑制薬に抵抗性の SLE 患者 14 例 (平均年齢 35±10 歳) に、50mg/kg の大量のシクロホスファミドを連続 4 日間投与した。14 例中 11 例で著明な臨床症状の改善、SLE 疾患活動性インデックス (SLEDAI) の低下およびステロイド薬の減量が図れ、各臓器に対して良好な反応を示した。この結果、5 例が完全寛解に、6 例は部分寛解に到達することができた。(Arthritis Rheum 2003;48:166-173)

また、成人の重度ループス腎炎の報告では、シクロホスファミド (0.75g/m²) とメチルプレドニゾロンによる標準的なパルス療法を受けた 38 例の重度ループス腎炎患者 (平均年齢 26±11 歳) を対象に、その転帰を SLE 疾患活動性インデックスの改善度で評価し、不良な予後に関連する変数を特定する目的で前向き研究を行った。8 年間のフォローアップ期間経過時点で、患者のうち 5 例 (13%) で末期腎不全 (ESRD) が、10 例 (26%) で持続性のタンパク尿 (24 時間あたり 1g を超える) が、15 例 (39%) で少なくとも 1 回の再燃がみられた。ESRD に関連する主な変数は、高い慢性指数、間質性線維症 (p=0.04)、持続的高血圧 (p<0.0001)、治療後の低補体血症 (p=0.002) であった。持続性のタンパク尿と関連したのは、尿細管萎縮 (p=0.01)、持続的高血圧 (p=0.0001)、治療後の低補体血症 (p=0.0281) であった。持続的な抗二重鎖 DNA 抗体陽性と治療後も認められる低補体血症 (p=0.0118) が、腎炎再燃と関連していることが判明した。(Lupus 2003;12:287-96)

コルチコステロイドとの併用で、シクロホスファミドパルス静注療法 (IVC) とミコフェノレートモフェチル (MMF) 経口療法の増殖性ループス腎炎に対する寛解誘導効果の比較が無作為化比較試験として行われている。WHO 分類クラスでⅢおよびⅣのループス腎炎患者を IVC 群 (25 例、750-1000mg/m²、毎月、6 ヶ月間) と MMF 群 (19 例、2g/日、毎日、6 ヶ月間) に分け、寛解率、臨床検査値を指標に検討したところ、寛解率は IVC 群で 52% (13/25)、MMF 群で 58% (11/19) であった (p=0.70)。なお、完全寛解は IVC 群で 12%、MMF 群で 26% であった (p=0.22)。ヘモグロビン、ESR、血清アルブミン、蛋白尿、腎臓機能、SLE 活動指標スコア等については両群で差はみられなかった。治験終了時点での腎生検では、両群ともに活動指数は顕著に低下していた。慢性化指数は両群で上昇したが、IVC 群だけが顕著であった。副作用は、両群ともほぼ同じであった。これらのことから、シクロホスファミドに代えて、MMF をステロイ

ドとの併用でループス腎炎の中等度から高度の患者に投与することにより寛解誘導が可能との報告であった。【Nephrology (Carlton) 2005;10:504-10】

小児の報告では、後ろ向き研究が 2 件ありいずれも有効性が示されている。一つ目の研究では小児期発症 SLE (30 例) を治療法 (が採用された時期) により 3 群に分類した: I 群 8 例 (平均 10.5 ± 2.9 歳); [寛解導入] メチルプレドニゾロンパルス (mPSL) 療法+[維持療法] プレドニゾロン (PSL) 経口単独、II 群 10 例 (平均 14.6 ± 2.0 歳); [寛解導入] mPSL パルス療法+[維持療法] PSL 経口+ミゾリビン (MZB) またはアザチオプリン (AZP)、III 群 12 例 (平均 11.3 ± 2.4 歳); [寛解導入] mPSL パルス療法+経静脈的シクロホスファミドパルス療法 ($500\text{mg}/\text{m}^2$) +[維持療法] PSL 経口+MZB または AZP。治療開始から 3 年後の C3、C4、血清補体価、抗 DNA 抗体価、SLEDAI スコア、再燃回数が統計学的に比較検討され、結果としては、発症時 3 群間で C3、C4 に有意差はなかった (C3: 49.0 vs 65.0 vs $35.5\text{mg}/\text{dL}$, C4: 5.0 vs 8.5 vs $3.5\text{mg}/\text{dL}$) が、III 群で血清補体価は有意に低く (11.7 vs 26.9 vs $10.8\text{U}/\text{mL}$)、抗 DNA 抗体価は有意に上昇していた (31.0 vs 17.5 vs $255.0\text{IU}/\text{mL}$)。3 年後には III 群で C3 (72.0 vs 68.0 vs $87.0\text{mg}/\text{dL}$)、C4 (9.0 vs 10.0 vs $11.0\text{mg}/\text{dL}$)、血清補体価 (28.4 vs 28.6 vs $32.7\text{U}/\text{mL}$) は有意に上昇し、抗 DNA 抗体価 (12.0 vs 6.8 vs $6.3\text{U}/\text{mL}$)、再燃回数 (1.0 vs 0.67 vs 0.33 回) は低下した (いずれも $p < 0.05$)。このことより、小児期発症 SLE の初期および維持療法で PSL に免疫抑制剤あるいはシクロホスファミドを併用することで良好な治療効果が認められたと考えられた。(リウマチ 2003;43:632-7)

もう一つの研究では小児期発症のループス腎炎 33 例 (平均 10.4 ± 3.1 歳) において、臨床的および血液学的データの推移が後ろ向き研究により解析されている。I 群 19 例はコルチコステロイド単独あるいは AZP の併用を行った群、II 群 14 例はコルチコステロイドに経静脈的シクロホスファミドパルス療法 ($0.5\text{g}/\text{m}^2$) を併用した群で、前者と比較して後者が生存率 (死亡例: 6 vs 0)、腎生存率 (糸球体濾過率: 80 vs $91\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) とも優っており、後者では治療を中止できた症例が 1 例みられた。このことより、小児ループス腎炎の経静脈的シクロホスファミドパルス療法は有効であったと述べられている (J Nephrol 2002;15:123-9)。またこれら以外にもケースシリーズ、ケースレポートとして、有効性を報告した論文は多い。

③強皮症

成人の報告では、強皮症における微小血管構造の内皮損傷は、血管内皮細胞の接着分子の増加、および E-セレクトインやトロンボモジュリンといった血管内皮細胞に関連するサイトカインの増加と関連していることから、13 例 (平均年齢 37.8 ± 11.3 歳) の初期強皮症患者においてプレドニゾロン・シクロホスファミド ($2 \sim 2.5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) 併用療法が、血管内皮細胞に関連する E-セレクトインおよびトロンボモジュリンの濃度と患者の臨床症状にどのような影響を与えるかについて調べられた。シクロホスファミドとプレドニゾロンの併用療法によって、E-セレクトイン値は治療前 $51\text{ng}/\text{mL}$ が治療後

33.4ng/mL に、トロンボモジュリン値は治療前 82ng/mL が治療後 74.6ng/mL と有意に低下した（前者 $p=0.008$ 、後者 $p<0.001$ ）。また、臨床症状や血液検査においては、強皮症の治療評価に一般に使用される skin score は治療前 48 点が治療後 32 点と著明に低下し（ $p=0.007$ ）、肺拡散能（DLco）も治療前 64.3% が治療後 76.3% と有意に改善した（ $p<0.001$ ）。（*Arthritis Rheum* 2003;48:2256-61）【資料 10 と同じ】

強皮症と間質性肺炎に罹患した患者の肺機能へのシクロホスファミドの治療効果についてシステミックレビューとメタアナリシスが行われている。治療 12 ヶ月後の強制肺活量、一酸化炭素拡散能を指標に検討したところ、それぞれ、ベースラインからの変化が 2.83%（95%CI, 0.35-5.31）、4.56%（95%CI, -0.21-9.33）であり、後者においては統計学的有意な差は認めなかった。シクロホスファミド治療は強皮症が関連する間質性肺炎に対して臨床的意義のある改善を示さないとの報告であった。【*Arthritis Research & Therapy* 2008;10: p1-9】

活動性の強皮症に起因する肺障害患者を対象に、シクロホスファミド治療が患者の QOL（HR-QOL）に及ぼす影響について大規模に調査されている（158 例）。79 例ずつ、強皮症の治療でシクロホスファミドの投与を受けた群（投与量の記載無し）とプラセボ群とに分け、QOL への影響を 3 つの健康指標（SF-36、HAQ-DI と Mahler's dyspnea index）と SF-6D を用いて検討した。その結果、HAQ-DI、SF-36、一般状態、精神的活力、精神衛生スコア等において、シクロホスファミドはプラセボに対して有意に改善していた（ $p<0.05$ ）。また、シクロホスファミド投与群では、プラセボ群に比べ以下の項目等で臨床的に重要な改善（MCID）が達成されている：一時的な呼吸困難指標スコア（46.4% vs 12.75%）、SF36 mental component 要約スコア（33.3% vs 18.5%）。シクロホスファミドによる 1 年間の治療により、強皮症による肺障害患者の HR-QOL は改善されたことから、本剤の有用性が示唆される。【*Arthritis & Rheumatism* 2007;56:1676-84】
小児では、ケースレポートのみであるが有効性を示した報告がある。

④多発性筋炎／皮膚筋炎，混合性結合組織病

皮膚筋炎や多発性筋炎は稀な疾患であり、報告数は少ないが、シクロホスファミド（50-75mg/m²）の経口連日投与により、治療抵抗性の皮膚筋炎が寛解したとの報告がある。【*Pediatric Drugs* 2002;4: 315-21】

また、多発筋炎/皮膚筋炎を伴う進行性間質性肺炎の治療に本剤のパルス療法が試みられている。17 例に対し、シクロホスファミド（300-800mg/m²）と経口プレドニゾン（0.5-1mg/kg/日；後に減量）の併用投与で、肺活量の改善（10%以上、 $p=0.0034$ ）、高解像度-computed tomography（HRCT）の画像改善（10 ポイント以上、 $p=0.0055$ ）があり、有効であったとの報告がある。【*Rheumatology* 2007;46:124-30】

ケースレポートではあるが、プレドニゾン（10→7.5→5mg/日漸減）とシクロホスファミド（10-15mg/kg で 3～4 週毎、10 回投与）の併用投与で、血管炎と皮膚筋炎の患者の臨床的寛解の誘導に有効であったとの報告がある。【*Inter Med* 2008;47:1935-40】

小児では、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病）についても、先の表に示したように、有効性を示す文献が公表されている。

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

1) Cochran Review

成人での評価はあるが、小児についての評価はない。

①Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis (Review). Suarez-Almazor ME, et al.

シクロホスファミドは抗マラリア薬やサラゾピリンのような疾患修飾抗リウマチ薬と同程度に、またメトトレキサートよりは効果は弱いですが、臨床的にも統計学的にも関節リウマチ患者における疾患活動性の抑制に有効である。しかし、毒性は強く、その使用は有用性が危険性に優る場合に限る。

②Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (Review). Trevisani VFM, et al.

中枢神経性ループスにおいては、シクロホスファミド治療はメチルプレドニゾロンパルス治療と比較して有用性が高いことが示唆されているが、明確な結論を得るには大規模で十分なランダム化対照試験を必要とする。

③Treatment for lupus nephritis (Review). Flanc RS, et al.

将来新薬剤が登場しそのランダム化対照試験が完了するまで、ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法が増殖性ループス腎炎の腎機能を保持するための治療として最良の方法である。最少有効量で最短期間の投与が生殖腺の毒性を最小限にする。

④Interventions for renal vasculitis in adult (Review). Walters G, Willis NS, Craig JC

腎血管炎は急速に進行する糸球体腎炎であり、急速に腎機能の消失に至る。ステロイドとシクロホスファミドを併用した免疫抑制療法が標準的な治療として推奨される。シクロホスファミドの間歇静脈内投与は、寛解率は高いが再発のリスクもある。アザチオプリンは、寛解後の維持療法として効果がある。

2) その他のレビュー

①SLE の難治性病態の解明と治療の展開－難治性ループス腎炎－ 最新医学 2008, 65 (5) WHO 分類IV型の腎症を中心に、ステロイド大量投与に反応を示さない難治性の病態にシクロホスファミド大量間歇静注療法（IVCY）を行った。体表面積 1m^2 あたり 500mg～1000mg、通常 500～750mg を 1～2 ヶ月に 1 回投与した。投与回数については、6 回を目処に中止するのと長期的に継続するのでは、腎不全に移行する割合に相違はないが、長期的に継続した方が再発率は有意に低くなると報告されている。しかし、重篤な副作用を呈する場合もあるので、3～5 ヶ月で効果がなければ中止し、長期的にも 1～2 年の投与を目処とする。副作用については、IVCY の方が持続経口投与に比較して低いと報告されているが、悪性腫瘍における発症率には差がないとする別の報告もある。

② ANCA-associated vasculitides; Pathogenetic aspects and current evidence-based therapy.

J Autoimmunity 2009;32:163-171

「臓器に障害を及ぼすステージにある疾患の寛解誘導」の項に本剤に関する記載がある。クレアチニン値が $<500\mu\text{mol/L}$ の腎障害を含めて臓器に傷害を及ぼす ANCA 関連血管炎 (AAV) を全身性疾患として定義している。1990 年に実施された幾つかのオープン試験の成績で、臓器障害性の疾患に対する本剤の有効性が示されている。3 つの無作為化対照試験で、シクロホスファミドの経口投与と静脈内投与の寛解導入効果が検討された。この治験では、寛解率はどちらもほぼ同じであり、静脈内投与はシクロホスファミドの総投与量が少なく、感染や白血球減少症などの副作用も少なかった。しかし、メタアナリシスの結果、静脈内投与は再発率が高いと報告されている。別の試験で、全身性に疾患のある 160 例の AAV 患者にコルチコステロイドとの併用で、シクロホスファミドを経口 (2mg/kg/日) あるいは静脈内 (15mg/kg で最初の 3 パルスは 2 週毎、その後は 3 週毎) のいずれかで投与したところ、寛解率はどちらもほぼ同じで、副作用も差はなかったと報告し、シクロホスファミドを全身性 AAV 患者の寛解導入のための第 1 選択薬として位置付けた。近年の研究で、経口の方が静脈内投与に比べ、より有効であることが示されたが、経口は総投与量が増え、副作用や毒性も高まる。近年、少数例 (35 例) ではあるが、Mycophenolate Mofetil (MMF) がシクロホスファミドの代替となるか検討されている。MMF とシクロホスファミドの完全寛解率と腎臓の回復率を比較したところ、それぞれ MMF で 77.8%、44%、シクロホスファミドで 47%、15%であったとの報告があったが、その後実施した大規模試験で IVCY を凌ぐ成績は得られていない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 最新 膠原病・リウマチ学 宮坂 信之 朝倉書店 2001 年

①SLE

多くの症例では、副腎皮質ステロイド薬が有効である。病態に応じて、ステロイド量を決定する。重篤な病態には大量ステロイド薬を 3 日間点滴静注するステロイドパルス療法を実施することがある。ステロイド薬で効果がない場合には、免疫抑制薬を用いる。アザチオプリン、シクロホスファミド、ミゾリビン、シクロスポリンなどが使用される。重症例では、 $500\sim 1000\text{mg}$ のエンドキサンを点滴するエンドキサンプルス療法も行なわれる。

2) 新・膠原病 診断と治療の最新ポイント 竹原 和彦他 診断と治療社 2004 年

免疫抑制剤が膠原病疾患に応用される場合は、副腎皮質ステロイド剤治療不応性の患者に使用されることが多い。シクロホスファミドは経口投与では、通常 $1\sim 2\text{mg/kg}$ で連日投与される。点滴静注によるパルス療法では、 $500\sim 1000\text{mg}$ を半年間は月 1 回、その後は 3 か月に 1 回投与する。寛解が得られた後も 1 年程度継続することが多い。

①血管炎（結節性多発動脈炎，顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，

Churg-Strauss 症候群）

結節性多発動脈炎では、免疫抑制剤の併用により再発が有意に抑えられる。シクロホスファミドまたはアザチオプリン 1～2mg/kg/日が投与される。シクロホスファミドの大量間歇療法（500～750 mg/m²/月、6 ヶ月）が経口投与と同程度に有効であり、かつ、副作用が少ない。

結節性多発動脈炎，ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，Churg-Strauss 症候群）では、診断確定後、ステロイド大量投与とシクロホスファミドが併用される。

②SLE

副腎皮質ステロイドに対して抵抗性あるいは副作用のために副腎皮質ステロイドの増量を避けたい症例に対しては、免疫抑制剤（シクロホスファミド 50～100mg/日、アザチオプリン 50～100mg/日）を併用する。内服では効果発現までに 2～4 週間を要する。WHO 分類の IV 型のループス腎炎に対しては、副腎皮質ステロイド内服に加えて、シクロホスファミド 750～1000mg の点滴静注を最初の 6 ヶ月間は 1 ヶ月に 1 回、その後は 3 ヶ月に 1 回を約 2 年間にわたって行う方法（シクロホスファミドパルス療法）が長期予後の面からも有用性が高いことが証明された。

③強皮症

早期肺病変に対するシクロホスファミドパルス療法に期待が寄せられている。

④皮膚筋炎・多発性筋炎

筋炎に対しシクロホスファミド経口療法や大量静注療法が有効であったとする少数例での報告はあるが、対照試験の報告はない。特に血管炎や間質性肺炎の合併症に対して有効と思われる。通常、経口では 50～100mg/日、大量静注療法では 500～750mg/日を 3～4 週ごとに投与する。

3) Textbook of Pediatric Rheumatology（第 5 版），pp.342-567,2006

①血管炎

大動脈炎症候群：本剤について記載なし。

結節性多発動脈炎：ステロイドが不応な例では経口でシクロホスファミドあるいはアザチオプリンが使われる。IVCY は腹腔・腸間膜血管に動脈瘤を形成するような、より重症型で適応と考えられている。

顕微鏡的多発血管炎：治療の詳細な記載はない。

②SLE

シクロホスファミド（500mg/m²）は重症型、特に重症ループス腎炎や中枢神経系ループスの管理のためには重要な薬剤であり、重症腎炎や中枢神経型では第 2 選択薬として位置づけられている。本薬剤には毒性があるため、SLE の軽症型には使用せず、経験豊かな臨床医がリスク・ベネフィットを思慮しながら使用すべきである。IVCY は経

ロプレドニゾロンと併用することによって、再燃の予防や腎機能の保持を図ることができ、経口シクロホスファミドより副作用が少ない。7回毎月投与したあと、3ヵ月毎に2年間 IVCY を施行する方式は優れており、成人・小児例ともに適用されている。IVCY は重症の中樞神経系の治療に威力を発揮し、他剤が無効な症例でも劇的な改善をみることがある。

③強皮症

シクロホスファミドは肺線維症の治療に使用されている。多くの後ろ向き研究で、その有用性が示唆されている。

④若年性皮膚筋炎

シクロホスファミドはステロイド抵抗性あるいは依存性症例に対して使用する免疫抑制薬のうちの一つである。シクロホスファミド報告例は公表されているものが少ないが、ステロイドに反応しない慢性潰瘍型に対して推奨する報告がある。

⑤混合性結合組織病

重症な筋炎、腎や臓器障害を伴う患者では大量のステロイド薬を用いるが、とりわけ肺高血圧症のような生命を脅かす状況においてはシクロホスファミドを用いる。

4) Adolescent Rheumatology (第3版), pp.119-120, 312-314, 1999

①血管炎

大動脈炎症候群：通常高用量のステロイドが使用されるが、ステロイドで改善がみられない症例ではシクロホスファミドやメトトレキサートなどの免疫抑制薬が併用される。

結節性多発動脈炎：ステロイド薬の投与にかかわらず重篤な臓器障害や病態の進行が認められる場合、シクロホスファミド (2 mg/kg/日) 内服かシクロホスファミドパルス療法が施行される。

顕微鏡的多発血管炎：糸球体腎炎や他の主要臓器障害を有する症例では、高用量のステロイドとシクロホスファミドの連日投与が推奨されている。ステロイドパルス療法とシクロホスファミドパルス療法の併用も行われている。

②SLE

ループス腎炎や大脳炎のような重篤な症例では、シクロホスファミドが通常使用される。疾患活動性や治療反応性によって、IVCY (6ヵ月連続投与後、2~3ヵ月に1度投与を行い計2年間) が行なわれている施設が多い。本薬剤による男性および女性不妊に関わる問題は十代の患者では問題とされていたが、上記の投与計画で治療すれば25歳以下の患者の80%は不妊を免れるとの報告が存在する。

③強皮症

本剤に関する記載はない。

④若年性皮膚筋炎

筋原性酵素が正常化しても重症な状態に依然あるような場合、3週毎のシクロホスフ

アミド静注 (500mg/m²) が考慮される。その際、適当な水分投与と膀胱保護のための薬剤の使用が必要である。

5) Rheum Dis Clin North Am 20:265-99, 1994

SLE に対する免疫抑制薬療法についての総論。

シクロホスファミドはリウマチ性疾患の治療に広く使われるアルキル化剤で、種々の論文から SLE においてループス腎炎、中枢神経症状に有効な薬剤の一つであることが示されている。小児ループス腎炎では、シクロホスファミド 0.5~1.0g/m² を 1 ヶ月に 1 回 (いくつかの症例ではその後 3 ヶ月ごとに 3 年間) 投与し、1 年後に腎機能の改善と蛋白尿の減少がみられたが、間歇的投与後に治療を中止した 5 例中 3 例では疾患活動の再燃が認められた。ループス腎炎のシクロホスファミド治療期間は月単位よりも年単位で継続することを考慮する必要もある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 血管炎症候群の診療ガイドライン (循環器病の診断と治療に関するガイドライン: 2006-2007 年度合同研究班報告) ¹⁴⁾

血管炎症候群の治療薬として、副腎皮質ステロイド剤に加えシクロホスファミドは難治性血管炎の治療に欠かせないと以下の記載がある。「DNA をアルキル化して DNA の複製を阻害し、細胞死をもたらす。血球減少、肝障害、感染症などに注意する。また、本薬剤の代謝産物が膀胱粘膜を刺激して出血性膀胱炎を誘発するため、投与中は水分摂取を多くし、尿排泄を頻回にするとともに、間歇静注療法に際しては、予防薬としてメスナを投与する。総投与量が 5~10g 以上になると発癌性が増加する。また、精巣・卵巣障害にも注意する。血管炎に対する保険適用はないため、十分なインフォームド・コンセントを得ることが勧められる」。具体的には、大動脈炎 (高安動脈炎): ステロイド療法がゴールデンスタンダードであるが、ステロイド抵抗例、あるいは副作用により減量を余儀なくされる症例では、シクロホスファミドの経口 (50~100mg/日) あるいは静脈内点滴投与 (300~750mg/m²) が行われる。結節性多発動脈炎: 寛解導入療法として、副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン 0.5~1mg/kg/日 [40~60mg/日]) を重症度に応じて経口投与するが、ステロイド治療に反応しない場合: シクロホスファミド点滴静注療法 (intravenous cyclophosphamide: IVCY) 又はシクロホスファミド経口投与 (0.5~2mg/kg/日) を行う。IVCY は、シクロホスファミド 10~15mg/kg/1 回 (500mg~600mg/回) + 生理食塩水または 5% ブドウ糖溶液 500ml を 2~3 時間かけて点滴静注し、4 週間間隔、計 6 回を目安に行う。IVCY 治療中は白血球減少に注意し 3000/mm³ 以下にならないように次の IVCY 量を減量する。なお、シクロホスファミドは腎排泄性のため腎機能低下に応じて減量投与を行う。小型血管炎 (顕微鏡的多発血管炎・ヴェゲナ肉芽腫症, Churg-Strauss 症候群): 副腎皮質ステロイド剤に免疫抑制剤を併用する治療により、本症の生命予後は著しく改善した。本症の病型別に免疫抑制療法を行い、感染症、呼吸不全が多い点、再

発・再燃が多い点に留意し、治療・管理にあたることが重要である。

2) 全身性強皮症・診療ガイドライン [竹原和彦他 日本皮膚科学会ガイドライン：日皮会誌：2007;117: 2431-43]¹⁵⁾

全身性強皮症に対してはプレドニゾロン（初期量：20～30mg/日）での治療が基本となるが、副作用などでステロイドが使用できない場合、あるいはステロイド以外の治療が皮膚硬化に対して臨床的に必要と判断される場合や、上記の適応基準を満たさなくても、皮膚硬化に対する治療が必要と判断される場合などには、シクロスポリン、シクロホスファミドなどの他の免疫抑制剤あるいは免疫調節剤の投与を考慮してもよい。なお、シクロホスファミド内服は全身性強皮症に伴う肺線維症に対する二重盲検試験において、皮膚硬化に対する有効性が示されている。

3) 血管炎・血管障害ガイドライン [日本皮膚科学会ガイドライン．日皮会誌 2008;118: 2095-2187]¹⁶⁾ p2116, 2129, 2124, 2148, 2156

ヴェゲナ肉芽腫症の治療法として、全身型で腎症状のある場合、シクロホスファミド 50～100mg/日、プレドニゾロン 40～60mg/日の 8～12 週間の経口投与が、また、限局性ヴェゲナ肉芽腫症で活動初期の例に対しては、プレドニゾロン 15～30mg/日、シクロホスファミド 25～75mg/日、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤 2～3 錠/日を 8 週間行うことが推奨されている。また、プライマリな全身血管炎に対する治療法の記載として、「全身血管炎は元来、無治療では死に至る病気であったが、ステロイドの使用で予後は改善され、1970 年代に NIH によりシクロホスファミドとステロイドの併用療法が導入されてから死亡率は劇的に改善された。厚生労働省難治性血管炎研究班による MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコール (2004) でも、初期治療にはステロイドとシクロホスファミド併用で 6 ヶ月以内に寛解導入するのが標準的な方法とされている。ステロイド単独よりも、ステロイドとシクロホスファミドの併用のほうが、腎不全になる確率を改善し再発率を下げ、five-factor score (FFS) 2 以上の重症患者の長期間生存率を有意に改善したとされる。しかし、ステロイドとシクロホスファミドの併用では特に 65 歳以上で感染症との関連が強く、シクロホスファミドは用量依存性に膀胱癌の発症率を上昇させ、また用量依存性に生殖機能不全を誘発するので、投与期間と総投与量の少ないシクロホスファミドパルス療法が多く試みられるようになった。重要な臓器疾患のない全身血管炎患者に対しては、シクロホスファミドの代わりにメトトレキサートが推奨されている。寛解率はシクロホスファミドで 93.5%、メトトレキサートで 89.8%と差はないが、再発率はシクロホスファミドで 46.5%、メトトレキサートで 69.5%とメトトレキサートで高くなる。Goek らは、再発率が高いのは、併用するグルココルチコイドの量と継続期間が短い (12 ヶ月以内に off している) ことも関係していると述べている。結節性多発動脈炎に対しても、「免疫抑制剤の全身投与は、副腎皮質ステロイド剤を含め他の治療に抵抗性の難治例においては考慮してもよいが、副作用につい

て十分留意する必要がある」との記載がある。

4) 難病情報センター：SLE 診断・治療指針

SLE の免疫異常を是正するためには副腎皮質ステロイド剤の投与が必要不可欠である。一般には経口投与を行ない、疾患の重症度により初回量を決定する。軽症例ではプレドニゾロン換算で1日 15~30mg、腎症のあるものは 40mg 以上、治療抵抗性のものは 60~80mg が用いられる。初回量は 2~4 週間前後継続したのち、臨床症状、理学的所見、検査所見などの改善を指標として 2~4 週毎に 10%を目安に漸減する。疾患活動性の指標としては、血清補体価、C₃、C₄、抗 DNA 抗体価（特に抗体 ds-DNA 抗体）が有用であるほか、血沈、尿蛋白、尿沈渣、血算などの検査所見が参考となる。ステロイド抵抗性の症例では、メチルプレドニゾロン 1日 500~1,000mg を 3 日間点滴静注するステロイドパルス療法が用いられる。ステロイド剤の維持量には、プレドニゾロン換算で 1日 10mg 以下が望ましい。ステロイド抵抗性の症例やステロイド剤に対する重篤副作用が出現する症例においては免疫抑制剤の投与が考慮される。免疫抑制剤としては、アザチオプリン（1日量 50~100mg）あるいはシクロホスファミド（1日量 50~100mg）の経口投与がよく用いられる。しかし最近では、シクロホスファミド 500~750mg を 1~3 ヶ月ごとに点滴静注するエンドキサン・パルス療法が難治性病態に対してよく用いられる。本法は有効性が高いだけでなく、出血性膀胱炎、骨髄抑制などの副作用の発現が経口投与に比較して少ない。

5) 小児薬物療法検討会議（抜粋）：Lehman TJA, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. J Pediatr 1989;114:1055-60

SLE に対する治療方式が Lehman らによって提案・施行されその治療法と有効性は国際的に専門家から支持されている。SLE の重症例は寛解導入療法として、IVCY（1回 500mg/m²）を毎月 12~24 ヶ月間を単独で施行するか、抗凝固療法とともにメチルプレドニゾロン・パルス療法により炎症抑制を行った後に同様の IVCY を導入する（Pediatr Clin North Am 1995;42:1223-38, J Pediatr 2000;136:243-7, Paediatr Drugs 2007;9:371-8, Lupus 2007;16:677-83）。SLE 以外の強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患においても、同じ治療量および治療方式が施行されている。

わが国では、現在日本小児リウマチ学会の活動計画として。SLE、強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患の診療ガイドラインの作成を順次行っているが、ステロイド薬に次ぐ第 2 選択薬としてシクロホスファミド（500mg/m²）を 1月 1回静脈内注射する治療プロトコルを周知させることを念頭においている（横田俊平，武井修治，森 雅亮。『GUIDELINE 膠原病・リウマチー治療ガイドラインをどう読むか』 診断と治療社。2005）

6) 難病情報センター：多発性筋炎／皮膚筋炎，混合性結合組織病 診断・治療指針

定型的な多発性筋炎／皮膚筋炎に対しては副腎皮質ホルモンの経口投与が行われる。プレドニゾロン換算で1日40～60mgが初回投与量として用いられる。2～4週間にわたって初回投与量を継続したのち、理学的所見、検査所見の改善を確認した後、2週間に10%の割合で漸減する。ステロイド剤に反応が悪い場合には、免疫抑制剤の併用が試みられる。メトトレキサート（週5～15mg、経口投与あるいは筋注）あるいはアザチオプリン（1日50～100mg経口投与）が用いられることが多い。γ-グロブリン大量静注療法の有効性も指摘されているが、保険適応ではない。進行性の間質性肺炎を合併している症例では、早期よりシクロホスファミド大量静注療法を反復して行うことが試みられている。混合性結合組織病の治療に関して本剤の記載はないが、混合性結合組織病に関する調査研究班の報告書に、「シクロスポリンとシクロホスファミドとの併用で完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったとの報告（Dahl M. J. Rheumatol 1992; 19:11, 1807-9）」が紹介されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内では要望内容に係る開発は未実施。

注射用エンドキサン 100mg・同 500mg（シクロホスファミド水和物）およびエンドキサン錠^注は1962年8月より販売され、販売開始後48年経過している。国内では当初より抗悪性腫瘍剤として開発されており、今回の要望疾患に対する開発は実施されていない。

注）エンドキサン錠は、1992年に製剤工夫したエンドキサンPとして変更発売されたが、その後、メディケーションエラー防止対策として名称変更され、現在に至っている。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内の成人および小児における本剤の使用実態調査の成績を記載する。

【成人】

国内の文献調査では無作為化比較試験の報告は捕捉されなかったが、少数症例での報告や研究的なケースレポートがあり、いずれの要望疾患に対しても本剤が使用されている実態があった。特に、SLEや血管炎については多数の報告があった。いずれの疾患に対しても、投与量は研究的治療を除いて、概ね、経口では1～2mg/kg、静注では250～1000mg/m²の範囲で500mg/m²を主体に、投与間隔は経口では連日、静注では2～4週間隔で投与していた。シクロホスファミドは分裂細胞に作用してDNAをクロスリンクする（アルキル化作用）ことで、ターゲット細胞の細胞分裂を阻害するが、正常細胞にも同様に作用し、リンパ球、特にB細胞を強く減少することが報告されている。このため、静注では白血球数の回復をみながら2～4週間隔で間歇投与されている。これに加え、本剤は若年患者に対し卵巣障害、無精子症など性腺への影響や発癌率の上昇も懸念されることから、寛解導入目的の使用は6ヵ月を目処とし、長期投与を控える報告が多かった。

【小児】

小児リウマチ性疾患の難治症例を中心に本剤が投与されており、症例報告として有効性を示唆するものが存在する。今回新たに行った IVCY の使用実態調査では、鹿児島大 16 例、横浜市大 83 例、大阪医大 5 例の計 104 例のうちで、IVCY 初回投与時に 15 歳未満であった 92 症例で検討を行った。診断名は、SLE 40 例、強皮症 7 例、血管炎症候群 13 例、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 32 例（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病を含む）であった。

投与量はほぼ全例 500mg/m²/回で、投与回数は 5～10 回が 66.3%を、投与間隔（投与開始～6 ヶ月まで）は 3～5 週未満が 95.7%を占めていた。安全性については、15 歳未満の 92 症例のうち発現した有害事象は 37 例（40.2%）62 件であった。このうち嘔気・嘔吐の出現頻度が最も高く 62 件中 29 件（46.8%）でみられた。有効性に関しては、主治医の判断であるが 96.7%で有効性があったと報告している（小児薬物療法検討会議 報告書:シクロホスファミド静注用小児リウマチ性疾患 2009 年）。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

すでに 5 項で述べたように、海外ではランダム化無作為試験を含め、多くの総説や教科書、ガイドラインに①～⑤の要望疾患に関する記載があり、その中で、シクロホスファミドはステロイドとの併用で経口あるいは静注で上記の難治性疾患に対する寛解導入の目的で使用が推奨され、多くの文献でその有効性と安全性が検証されている。近年の難治性自己免疫疾患の治療法の進歩により、シクロホスファミドに代わる免疫抑制剤が検討されてはいるが、検討例数が少なく、有効性、安全性に関する確固たるエビデンスが得られていない。したがって、シクロホスファミドは難治性疾患の寛解導入において使用される免疫抑制剤として第 1 選択薬の座を当分の間、堅持すると考えられる。

国内では、臨床研究として少数症例での報告はあるものの、大規模な RCT 試験の報告がないためエビデンス面で若干弱い。いずれの要望疾患に対してもシクロホスファミドでの治療が試みられており、多くの奏功例が報告されている。本剤の有効性は、前述した文献や教科書のみならず、学会のガイドラインにも記載されている。国内では教科書「新・膠原病 診断と治療の最新ポイント」や「循環器病の治療に関するガイドライン（2006-2007 年度合同研究班報告）」、「血管炎・血管障害ガイドライン（日本皮膚科学会ガイドライン 日皮会誌 2008 ;118, 2095-2187）」等に記載されていることから、臨床現場では本剤は公知の治療薬として位置付けられている。

以上、海外、国内の本剤の使用状況を踏まえ総合的に評価すると、日本リウマチ学会、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班および小児薬物療法検討会議より要望のあった①全身性血管炎の寛解導入効果、②全身性エリテマトーデスの難治性病態の寛解導入効果、③多発性血管炎およびヴェゲナ肉芽腫症、④強皮症、⑤血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若

年性皮膚筋炎、混合性結合組織病等) に対して、本剤は有効性を示すことが期待される。多発性筋炎については、シクロホスファミドの皮膚筋炎に対する国内外の使用実態の調査過程で、多発性筋炎と皮膚筋炎は小児、成人の区別なく発症し、その病態も近似し、難治症例(進行性の間質性肺炎合併症例等) に対する治療法もほぼ同じであることが明らかとなった。成書や総説には、両疾患は並列で記載され、シクロホスファミドを用いた治療法も記載されていることから、多発性筋炎に対しても、有効性が期待される。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外の文献調査では、主な副作用として脱毛、無精子症、月経障害、白血球減少、感染症、嘔気・嘔吐、出血性膀胱炎、悪性腫瘍が報告されている。文献調査で日本人に発現した副作用は、海外で報告されたものとほぼ同じであった。

本剤は安全性確保の点から、重要な基本的注意として、既に添付文書に本剤が細胞毒性薬(アルキル化剤) であり使用にあたっては、①骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがある、②感染症、出血傾向の発現又は増悪に注意すること、③肝中心静脈閉塞の発現に注意すること、④性腺に対する影響を考慮すること、⑤二次性悪性腫瘍の発生に注意すること等を記載しており、文献調査でも特段の副作用は捕捉されなかった。

(小児薬物療法検討会会議報告書抜粋)

小児に対しておこなった使用実態調査では、有害事象が 92 例中 37 例(40.2%) で認められたが、このうち嘔気・嘔吐の出現頻度が高く 29 例(31.5%) で観察された。重篤例は 2 例で、1 例は糖尿病で併用したステロイド薬による一過性尿糖、もう 1 例は腰椎圧迫骨折で長期のステロイド薬投与による副作用と考えられ、経過観察目的で入院加療が行なわれたが、いずれもステロイド薬漸減により回復しており、本剤との直接的な因果関係は否定的である。その他、肝機能障害、出血性膀胱炎、白血球減少、帯状疱疹、感染症合併、口唇ヘルペス、腎不全がみられたが、その程度は軽度～中等度で、全例で軽快あるいは回復していた。結論として、副作用の危惧を考慮しても、その有効性は十分に認められ、重症で生命を脅かす状態に対して使用に踏み切る必要性が強く示唆された。

以上から、リウマチ性疾患に十分な知識と経験を有する医師のもとで、リスク・ベネフィットを勘案し、副作用の発現に十分注意して使用することにより、临床上の問題はないと考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

(1) および (2) の要望内容に係る本剤の外国人および日本人における有効性、安全性について総合評価を行ったところ、外国人と日本人で異なる点はなく、本剤とステロイドを用いた治療法は、要望疾患に対する公知の治療法として用いられていることを確認した。

日本リウマチ学会および厚生労働省調査研究班より要望のあった①、②、③および小児薬物療法問題検討会で効能追加を検討した④強皮症については、既に外国(ドイツ) で効能・

効果が承認されており、国内外の治療ガイドラインにも記載されている。⑤の多発性筋炎／皮膚筋炎、混合性結合組織病等については、ドイツの添付文書中に具体的疾患名は記載されていないが、「自己免疫疾患の増悪期」での使用を承認されていること、更に、成書や教科書に加え、使用実績を示す信頼できる文献もあることから、本剤の要望に対する有効性および安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

シクロホスファミドの使用実態を海外および国内の文献、成書、ガイドライン等により調査したところ、本剤はリウマチ性疾患の SLE（特にループス腎炎）、及び ANCA 関連血管炎、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等の全身性血管炎の寛解導入に広く用いられている実態があった。また、本剤は、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、及び混合性結合組織病等においても、ステロイド薬との併用で広く用いられていた。このように、これらの疾患に対する本剤の臨床上的有用性は高いと考えられることから、効能・効果は下記のとおりとすることが妥当と判断した。

なお、効能・効果の記載について、本剤の使用は、生命及び主要臓器の機能維持に必須と考えられる患者に限定されるべきであることから「治療抵抗性」の文言を設定した。全身性血管炎については、比較的使用頻度が高いと推測される ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群）、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群の 5 疾患名を明記した。また、多発性筋炎／皮膚筋炎においては、小児、成人の区別なく発症し、その病態も近似し、難治症例（進行性の間質性肺炎合併症等）に対する治療法もほぼ同じと考えられることから、要望のあった若年性皮膚筋炎については、成人とは区別せず、多発性筋炎／皮膚筋炎に含めることとした。

注射用エンドキサン 100mg、同 500mg、エンドキサン錠 50mg

【効能・効果】

治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

(2) 用法・用量について

用法・用量については、成人と小児で用量が異なることなどから、成人と小児で書き分けることが妥当であると判断した。また投与間隔については使用実態等を考慮し、成人、小児ともに 4 週間に設定した。

成人の注射剤の用法用量について、要望のあった用法・用量は、ドイツの用法・用量がそのまま

記載されており、特に、高用量（間歇）の20～40mg/kgは国内の文献等から評価しても過量と考えられたため、500～1000mg/m²とすることが妥当と判断した。用法については、臨床現場では500～1000mg/m²（体表面積）で使われており、単位も体表面積換算で問題ないとする。

錠剤については、要望のあった用法・用量は50～200mg/日であったが、文献調査により国内では50～100mg/日の投与であったことから、50～100mg/日とすることが妥当と判断した。

注射用エンドキサン 100mg、同 500mg

【用法・用量】

成人：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500～1000mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

エンドキサン錠 50mg

【用法・用量】

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日50～100mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

要望内容の疾患はいずれも希少疾患で、患者は極めて少なく、国内の発生患者数はSLE（平成8年度、43,177人）、強皮症（推定6,000人以上）、皮膚筋炎・多発性筋炎（平成15年度、6,257人）、混合性結合組織病（平成20年度、8,600人）が難病申請患者数として把握されている。

文献調査の結果、要望内容に関して公表された最も古い年代の文献は、1970年代であり、その後も論文が公表され、これらの論文により成書や治療ガイドラインでシクロホスファミドが治療薬として推奨されていることから、臨床現場では十分に使用実態があると推測される。

一方、安全性は、疾患は異なるものの既に再評価も終了しており、十分に蓄積され添付文書に反映されているものと判断しているが、現在、塩野義製薬株式会社が継続して調査中である。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧⁴

- 1) Kirsten de Groot, et al. Randomized Trial of Cyclophosphamide Versus Methotrexate for Induction of Remission in Early Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52: 2461-9
- 2) Kirsten de Groot, et al. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Ann Intern Med* 2009;19: 670-80
- 3) Kirsten De Groot, et al. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018-27
- 4) 高平修司. MPO-ANCA 陽性壊死性半月体形性糸球体腎炎患者における副腎皮質ステロイドホルモン単独療法とシクロホスファミド併用療法の5年間にわたる比較研究. *埼玉医科大学雑誌* 2002;29:221-8
- 5) Chi Chiu Mok, et al. Long-term Outcome of Diffuse Proliferative Lupus Glomerulonephritis Treated with Cyclophosphamide. *Am J Med* 2006;119: 355.e25-355.e33
- 6) Ellen M, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28
- 7) Loke M Ong, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:504-10
- 8) Dinesh Khanna, et al. Impact of Oral Cyclophosphamide on Health-Related Quality of Life in Patients With Active Scleroderma Lung Disease. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56:1676-84
- 9) Carlotta Nannini, et al. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized

⁴ 括弧【】の文献については本報告書の参考文献として11.参考文献に記載した。括弧()の文献は小児薬物療法検討会議報告書内で引用された文献を示す。

- controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Research & Therapy* 2008 ;10: 1-9
- 10) Sule Apras, et al. Effects of Oral Cyclophosphamide and Prednisolone Therapy on the Endothelial Functions and Clinical Findings in Patients With Early Diffuse Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:2256-61
 - 11) Y. Yamasaki, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology* 2007;46:124-130
 - 12) Shizuyo Tsujimura, et al. Complete Resolution of Dermatomyositis with Refractory Cutaneous Vasculitis by Intravenous Cyclophosphamide Pulse Therapy. *Inter Med* 2008;47: 1935-40
 - 13) Ann M Reed and Maricarmen Lopez. Juvenile Dermatomyositis. *Pediatric Drug* 2002;4: 315-21
 - 14) 血管炎症候群の診療ガイドライン（循環器病と治療に関するガイドライン：2006-2007年度合同研究班報告）
 - 15) 全身性強皮症・診療ガイドライン 日皮会誌 2007;117:2431-43
 - 16) 血管炎・血管障害ガイドライン 日皮会誌 2008;118:2095-2187

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 カペシタビン
 進行性胃癌

1. 要望内容の概略について

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	
要望者名	日本胃癌学会	
要望内容	効能・効果	<p><欧州></p> <p>Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen</p> <p>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。</p>
	用法・用量	<p><欧州></p> <p><u>Advanced gastric cancer</u> <u>In combination with a platinum-based compound the recommended dose of Xeloda for the treatment of advanced gastric cancer is 1000 mg/m² administered twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period.</u> 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/m² twice daily continuously. Epirubicin at a dose of 50 mg/m² should be given as a bolus on day 1 every 3 weeks. The platinum-based compound (cisplatin at a dose of 60 mg/m² (triple regimen) - 80 mg/m² (double regimen) or oxaliplatin at a dose of 130 mg/m²) should be given on day 1 as a 2-hour intravenous infusion every 3 weeks.</p> <p>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.</p> <p><u>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/m²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。</u> 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/m²を1日2回連日投与する。エピルビシンは50 mg/m²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/m² [3剤併用レジメン] ~80 mg/m² [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/m²) 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。</p>

		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。 注) 要望内容は二重下線
	効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容(剤 形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性 以下の根拠より、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当する。</p> <p>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⁾。胃癌の罹患数は2003年の推計によると約11万人で、男性では約7万4千人と他癌腫と比べて最も多く、女性では約3万7千人と乳癌に次いで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腫のひとつとなっている²⁾。</p> <p>(2) 医療上の有用性 以下の根拠より、「(2) 医療上の有用性についての該当性」の判断基準の「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。</p> <p>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カ月である。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、REAL-2試験³⁾、及びML17032試験⁴⁾の2つの無作為比較第Ⅲ相試験に基づき国内外の教科書やガイドライン等において、白金製剤を含む併用療法において用いられる旨が記載されている。</p>
--

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有	切除不能進行・再発胃癌の効能・効果については、承認されていない。 〔開発を行っていない〕（2010年6月21日現在） ※カペシタビン、シスプラチン及びトラスツズマブの併用療法につい

無)	ては、トラスツズマブの HER2 陽性進行胃癌（胃食道接合部癌を含む）の効能追加として一変申請を行っている。
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>Xeloda is indicated for the adjuvant treatment of patients following surgery of stage III(Dukes' stage C) colon cancer.</p> <p>Xeloda is indicated for the treatment of metastatic colorectal cancer.</p> <p><u>Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen.</u></p> <p>Xeloda in combination with docetaxel is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of cytotoxic chemotherapy. Previous therapy should have included an anthracycline. Xeloda is also indicated as monotherapy for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of taxanes and an anthracycline-containing chemotherapy regimen or for whom further anthracycline therapy is not indicated.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>Xeloda should only be prescribed by a qualified physician experienced in the utilisation of anti-neoplastic agents. Xeloda tablets should be swallowed with water within 30 minutes after a meal. Treatment should be discontinued if progressive disease or intolerable toxicity is observed. Standard and reduced dose calculations according to body surface area for starting doses of Xeloda of 1,250mg/m² and 1,000mg/m² are provided in tables 1 and 2, respectively.</p> <p>Recommended posology:</p> <p>Monotherapy Colon, colorectal and breast cancer Given as single agent, the recommended starting dose for Xeloda in the adjuvant treatment of colon cancer, in the treatment of metastatic colorectal cancer or of locally advanced or metastatic breast cancer is 1,250mg/m² administered twice daily (morning and evening; equivalent to 2,500mg/m² total daily dose) for 14 days followed by a 7-day rest period. Adjuvant treatment in patients with stage III colon cancer is recommended for a total of 6 months.</p> <p>Combination therapy Colon, colorectal and <u>gastric cancer</u> <u>In combination treatment</u>, the recommended starting dose of Xeloda should be reduced to 800 – 1,000mg/m² when administered <u>twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period</u>, or to 625mg/m² twice daily when administered continuously. The inclusion of biological agents in a combination regimen has no effect on the starting dose of Xeloda. 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. Premedication with antiemetics according to the oxaliplatin summary of product characteristics is recommended for patients receiving the Xeloda plus oxaliplatin combination. Adjuvant treatment in patients with</p>

	<p>stage III colon cancer is recommended for a duration of 6 months.</p> <p>Breast cancer In combination with docetaxel, the recommended starting dose of Xeloda in the treatment of metastatic breast cancer is 1,250mg/m² twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period, combined with docetaxel at 75mg/m² as a 1 hour intravenous infusion every 3 weeks. Pre-medication with an oral corticosteroid such as dexamethasone according to the docetaxel summary of product characteristics should be started prior to docetaxel administration for patients receiving the Xeloda plus docetaxel combination.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>2007年3月</p> <p>切除不能進行・再発胃癌に係る小児の用法・用量の承認なし</p>
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月（または独国における開発の有無）	〃
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月（または仏国における開発の有無）	〃
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

<p>欧州で承認を取得するために企業により実施された海外臨床試験2試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。</p> <p>(1) 第Ⅲ相試験 (ML17032 試験) ⁴⁾</p> <p>未治療の進行又は転移性胃癌患者を対象に、無増悪生存期間 (PFS) について、カペシタビン (以下、本剤) とシスプラチンの併用療法 (以下、XP) が5-FU とシスプラチンの併用療法 (以下、FP) に対して非劣性であることを検証することを目的とした非盲検無作為化多施設共同並行群間比較第Ⅲ相試験である。本試験には、316例が登録された (XP 群: 160例 (うち157例に投与), FP 群: 156例 (うち155例に投与))。用法・用量は、XP については、3週間を1サイクルとして、1日目にシスプラチン80mg/m²を静注し、1日目の夜から15日目の朝まで</p>

本剤1,000mg/m²を1日2回、2週間経口投与後1週間休薬し、少なくとも2サイクル行うこととされた。FP については、3週間を1サイクルとして、1日目にシスプラチン80mg/m²を静注し、1日目から5日目まで5-FU 800mg/m²/日を持続静注し、少なくとも2サイクル行うこととされた。

有効性の結果、治験実施計画書で規定された主要解析において、主要評価項目である PFS について、中央値は XP 群で5.6カ月 (95%信頼区間 (CI) [4.9, 7.3カ月]), FP 群で5.0カ月 (95%CI [4.2, 6.3カ月]), FP 群に対する XP 群のハザード比 (前化学療法、性、年齢、KPS、骨転移、転移数及び血清ビリルビンを共変量とし、地域を層とした Cox 比例ハザードモデル) の点推定値は0.85, 両側95%CI 上限は1.11であり、非劣性マージンとして事前に設定した1.25を下回り、有意に非劣性であることが示された (P=0.005)。また、副次評価項目である全生存期間 (OS) について、中央値は XP 群で10.5カ月 (95%CI [9.3, 11.2カ月]), FP 群で9.3カ月 (95%CI [7.4, 10.6カ月]), 奏効率について、XP 群で46.0% (95%CI [37.6, 54.7%]), FP 群で32.1% (95%CI [24.4, 40.6%]) であった。

安全性の結果、いずれかの群で発現率が5%以上であった Grade 3以上の有害事象は、好中球減少症 (XP 群, FP 群, 以下同様, 16%, 19%), 嘔吐 (7%, 8%), 口内炎 (2%, 6%), 下痢 (5%, 5%), 及び貧血 (5%, 3%) であり、発現率が10%以上の Grade 3以上の臨床検査値異常は、好中球/顆粒球減少 (27%, 25%), ヘモグロビン減少 (23%, 19%), 好中球減少 (23%, 22%), 及び白血球減少 (8%, 11%) であった。また、いずれかの群で2%以上認められた投与中止に至った有害事象は、嘔吐 (2%, 1%未満), 血小板減少症 (2%, 3%), 好中球減少症 (2%, 1%未満), 白血球減少症 (0%, 2%) 及び無力症 (1%, 3%) であった。治験薬投与期間中若しくは最終投与28日後までの期間に、XP 群の15例, FP 群の10例が死亡した。死因は、XP 群では胃癌/病勢進行8例, 心筋梗塞2例, 突然死, 自殺 (既遂), イレウス, 心不全, 及び腫瘍出血各1例であり、FP 群では胃癌/病勢進行3例, 急性呼吸窮迫症候群, 呼吸不全, 心肺不全, 心筋梗塞, 及び死亡 (注: 「DEAD ON 20-AUG-04 AT HOME SO THE CAUSE UNKNOWED」と報告されたため, 「死亡」として集計した。) 各1例であった。

(2) M66302 試験 ⁵⁾

未治療の進行又は転移性胃癌患者44例を対象に、本剤の奏効率を検討することを目的とした非盲検多施設共同第II相試験である。用法・用量は、3週間を1サイクルとして、1,250mg/m²を1日2回2週間投与後1週間休薬し、少なくとも2サイクル行うこととされた。

有効性の結果、有効性解析対象39例中14例が部分奏効 (PR) を示し、奏効率は35.9% (95%CI [21, 53%]) (14/39例) であった。

安全性の結果、Grade 3以上の有害事象は、手足症候群 (9%), 食欲不振 (5%), 皮膚炎, 性器発疹, 下痢, 嘔吐, 腹痛, 腹水, イレウス, 上部消化管出血, 食欲減退, 発熱, 死亡 (注: 「Death」と報告され, 死因が特定されていないため, MedDRA 基本語の「死亡」として集計した。), 疲労, 貧血, 大発作痙攣, うつ, 及び自殺 (既遂) (各2%) であり、Grade 3以上の臨床検査値異常は、ナトリウム減少 (3例), リンパ球数減少及び GOT 増加 (各2例), ヘモグロビン減少, GPT 増加, 総ビリルビン増加, クレアチニン増加, 及び空腹時血糖値上昇 (各1例) であった。最終投与28日後までに認められた死亡は4例 (9%) であり、死因は病勢の進行が3例, 自殺が1例であり、いずれも因果関係は否定された。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

- 1) Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med.

局所進行（切除不能）又は転移性の食道癌，胃食道接合部癌及び胃癌患者を対象に，ECF群（エピルビシン（E），シスプラチン（C）及び5-FU（F）の併用投与），ECX群（エピルビシン，シスプラチン及び本剤（X）の併用投与），EOF群（エピルビシン，オキサリプラチン及び5-FUの併用投与），EOX群（エピルビシン，オキサリプラチン及び本剤の併用投与）の4群を比較する第Ⅲ相試験が欧州を中心に2000年6月から2005年5月に実施された。主要評価項目はOSで，本剤併用群（ECX群＋EOX群）の5-FU併用群（ECF群＋EOF群）に対するOSの非劣性，及びオキサリプラチン併用群（EOF群＋EOX群）のシスプラチン併用群（ECF群＋ECX群）に対するOSの非劣性を，2×2比較で検証することが目的とされた。

エピルビシンは3週毎に50mg/m²を全投与群にて投与，シスプラチンは3週毎に60mg/m²をECF群及びECX群にて投与，オキサリプラチンは3週毎に130mg/m²をEOF群及びEOX群にて投与された。5-FUは200mg/m²にてECF群及びEOF群に連日投与，本剤は625mg/m²にて1日2回，ECX群及びEOX群に連日投与された。

主要評価項目であるOSに関して，各群の結果は下表のとおりであり，5-FU併用群に対する本剤併用群の非劣性（ハザード比0.86，95%CI [0.80, 0.99]）及びシスプラチン併用群に対するオキサリプラチン併用群の非劣性（ハザード比0.92，95%CI [0.80, 1.10]）が示された。

治療群	症例数 (例)	OS 中央値(カ月)
5FU併用	508	9.6
ECF	263	9.9
EOF	245	9.3
本剤併用	494	10.9
ECX	250	9.9
EOX	244	11.2

主なGrade 3以上の有害事象は，貧血，血小板減少症，好中球減少症，発熱性好中球減少症，下痢，口内炎，手足症候群，悪心・嘔吐，末梢性ニューロパチー，嗜眠，及び脱毛であった。ECF群と比較してECX群ではGrade 3以上の好中球減少症及び手足症候群の発現頻度が高かったが，その他，本剤と5-FUの安全性プロファイルに大きな差異はなかった。無作為化割付後60日時点の死亡率については4群間で大きな差は認められなかった（ECF群：7.2% [95%CI：4.7, 11.1%，以下同様]，ECX群：5.6% [3.4, 9.3%]，EOF群：5.7% [3.4, 9.5%]，EOX群：6.1% [3.8, 10.0%]）。

- 2) Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Ann Oncol. 2009 Apr;20(4):666-73.⁴⁾

本試験は，「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項にて記載したML17032試験と同一である。

- 3) A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, Kim JG, Park SR, Kang WK, Shin DB, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Baek JH, Min YJ. Br J Cancer. 2008 Aug 19;99(4):584-90.⁶⁾

切除不能な進行胃癌の高齢者を対象に本剤とS-1の有効性及び安全性の比較を目的とした，無作為化多施設共同第Ⅱ相試験が韓国にて実施された。65歳以上の患者を対象として，96例が無作為化割り付けされ，Intent-to-treat解析対象は本剤群（1,250mg/m²，1日2回，2週間投与後1週間休薬）46例，S-1群（40～60mg，1日2回，4週間投与後2週間休薬）45例の計

91 例であった。

主要評価項目である奏効率は本剤群及び S-1 群で、それぞれ 27.2% (95%CI [14.1, 40.4%]) 及び 28.9% (95%CI [15.6, 42.1%]) であった。本剤群の TTP 及び OS の中央値はそれぞれ 4.7 カ月 (95%CI [3.1, 6.4 カ月]) 及び 9.5 カ月 (95%CI [7.8, 11.3 カ月]) であり、S-1 群の 4.2 カ月 (95%CI [1.5, 6.9 カ月]) 及び 8.1 カ月 (95%CI [4.9, 11.4 カ月]) と同程度であった。

安全性の結果、いずれかの群で発現率が 5%以上であった Grade 3 以上の有害事象は、貧血、無力症、顆粒球減少症、食欲不振、手足症候群及び腹痛であった。口内炎と手足症候群の発現率が本剤群で高い傾向であった以外は、両群における発現率は同程度であり忍容性が認められた。治療関連死は本剤群では認められなかった。

4) Oral Fluoropyrimidines (Capecitabine or S-1) and Cisplatin as First Line Treatment in Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer: A Retrospective Study. Seol YM, Song MK, Choi YJ, Kim GH, Shin HJ, Song GA, et al. Jpn J Clin Oncol 2009;39(1)43-8⁷⁾

未治療の転移・進行再発胃癌又は胃食道接合部癌の高齢者を対象として、経口 5-FU 系薬剤である本剤又は S-1 をシスプラチンと併用した場合の有効性と安全性を検討することを目的に、レトロスペクティブな検討が実施された。70 歳以上の SP 群 (S-1 とシスプラチンの併用投与) 32 例と XP 群 (本剤とシスプラチンの併用投与) 40 例が解析対象とされた。本剤は 1,250mg/m² を 1 日 2 回 2 週間投与後 1 週間休薬、S-1 は体表面積に応じて 50~60mg を 1 日 2 回 2 週間投与後 1 週間休薬、シスプラチンは 3 週間毎に 70 mg/m² が投与された。

SP 群と XP 群の奏効率はそれぞれ 40.6% と 55%、TTP 中央値はそれぞれ 5.4 カ月と 5.9 カ月、生存期間中央値はそれぞれ 9.6 カ月と 10.8 カ月であった。

安全性に関して、両群に認められた Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症、貧血、無力症、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、感染であり、口内炎及び手足症候群が XP 群のみで認められた。XP 群で手足症候群及び下痢の発現率が高い傾向がみられたが、それ以外の Grade 3 以上の有害事象の発現率は同程度であった。

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

REAL-2 試験と ML17032 試験の結果が公表された 2006 年以降の文献から、メタアナリシスの報告として本剤と 5-FU を比較した文献 1 報と、最新の総説としてコクラン・システムティック・レビューにおける記載内容を以下に示す。

1) Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009 Sep;20(9):1529-34.⁸⁾

進行胃食道癌患者を対象に、本剤の 5-FU に対する非劣性を示した 2 つの第Ⅲ相試験 (REAL-2 試験及び ML17032 試験) を用いて、メタアナリシスが実施された。それぞれの試験の概要は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」及び「5 (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載している。

両試験の計 1,318 例のデータを用いて、5-FU 併用群 (664 例) と本剤併用群 (654 例) の OS 及び PFS が比較検討された。その結果、5-FU 併用群の OS の中央値は 285 日 (95%CI [265, 305 日]) である一方、本剤併用群の OS の中央値は 322 日 (95%CI [300, 343 日]) であり、本剤の 5-FU に対する優越性が示された (ハザード比 0.87 (95%CI [0.77, 0.98], P = 0.027))。PFS については、5-FU 併用群が 182 日 (95%CI [167, 197 日])、本剤併用群が 199 日 (95%CI [180, 217 日]) であり、有意差は認められなかった (ハザード比 0.91 (95%CI [0.81, 1.02], P = 0.093))。

以上より、進行胃食道癌において本剤併用療法は 5-FU 併用療法と比較して生存期間を延長させる。

- 2) Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064.⁹⁾

コクラン・システマティック・レビューでは、経口 5-FU プロドラッグと静注 5-FU を比較検討することを目的に、ML17032 試験のみを用いて解析が実施された。REAL-2 試験は、対象患者に扁平上皮癌が 10%程度含まれていることから、解析対象から除外されている。解析の結果、統計学的な有意差は認められないものの、静注 5-FU に対し本剤は良好な生存期間を示した（ハザード比 0.85 (95%CI [0.65, 1.11])）。この結果より、十分な腎機能と服薬遵守が期待できる胃癌患者に対しては、5-FU の代替療法として本剤が使用されるべきと結論付けている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer¹⁰⁾¹⁴⁾

本教科書では、胃癌領域における化学療法は単剤療法よりも併用療法が優れているとした上で、多くの併用療法の臨床試験を紹介している。そのうち、本剤を用いた臨床試験として REAL-2 試験及び ML17032 試験が引用されており、以下のとおり記載されている。

REAL-2 試験には、各群約 250 例、計 1,002 例が登録された。本試験デザインは 2×2 の比較試験である。40%の症例が胃癌であり、他は食道胃接合部又は食道癌であった。10%の症例は、食道の扁平上皮癌であった。各群間で生存期間に差は認められなかった（ECF 群：9.9 カ月、EOF 群：9.3 カ月、ECX 群：9.9 カ月、EOX 群：11.2 カ月）。1 年生存率においても、最も低い ECF 群（37.7%）と最も高い EOX 群（46.8%）で類似していた。著者らは、シスプラチンはオキサリプラチンで、5-FU は本剤にて代替可能と結論付けている。

Kang らは XP 群（160 例）と FP 群（156 例）を比較した（ML17032 試験）。XP 群は FP 群に対し、PFS で非劣性を示した（XP 群 5.6 カ月、FP 群 5.0 カ月）。OS においても有意差は認められなかった。

- 2) 新臨床腫瘍学¹¹⁾¹⁴⁾

本教科書では、最近の海外からの試験として ML17032 試験が引用されており、以下のとおり記載されている。

ML17032 試験は、FP 療法に対して 5-FU を経口フッ化ピリミジン製剤の本剤（X）に置き換えた XP 療法でも、PFS で同等の結果が得られるか検証する非劣性試験である。本試験により、XP 療法は FP 療法と同等の効果が認められることが確認され、以後の試験において FP 療法と XP 療法の investigator choice の理論背景になっている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- 1) NCCN ガイドライン（北米）¹²⁾¹⁴⁾

局所進行・転移性の胃癌に対する治療として、本剤は ECF 変法（推奨レベル：Category 1）、オキサリプラチンとの併用、若しくはイリノテカンとの併用（推奨レベル：Category 2B）にて標準的治療の一つとして推奨されている。

- 2) ESMO ガイドライン（欧州）¹³⁾¹⁴⁾

REAL-2 試験の結果において、ECF 群と比較し EOX 群にて生存期間の延長が認められる点、血栓塞栓症のリスクが低減される点、中心静脈ポートが不要な簡便な投与が可能な点から、

ECF 3 剤併用療法を実施している施設では EOX 3 剤併用療法への変更を推奨している（エビデンスグレード：IIb）。

ECX 3 剤併用療法も選択肢の一つとされている。また、5-FU を含む 2 剤併用療法は本剤を含む 2 剤併用療法にて代替可能としている（エビデンスグレード：I a）。

さらにメタアナリシスの結果より、2 剤併用療法又は 3 剤併用療法において本剤は 5-FU 静注より生存期間が優れていると述べている（エビデンスグレード：I a, 推奨グレード：A）。

3) 胃癌治療ガイドライン（日本胃癌学会）²⁾

2004 年改訂の第 2 版では、胃癌に対する標準的化学療法として、フッ化ピリミジン（5-FU 等）とシスプラチンを含む化学療法が有望であるが、国内外の臨床試験成績からも現時点で特定のレジメンを推奨することはできないと結論付けている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

企業の説明によると、進行・再発胃癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

本邦では、日本ロシュ株式会社（2002 年 10 月に中外製薬株式会社と統合）により、進行・再発胃癌を対象に本剤（828mg/m²を 1 日 2 回、3 週間投与後 1 週間休薬）を単独投与する JO15152 試験（前期第 II 相試験）が 1996 年 7 月から実施され、更に、同用法・用量にて JO15793 試験（後期第 II 相試験）が 1999 年 2 月から実施された。その後、本剤の胃癌での開発を本剤単剤ではなく併用療法を中心に進めることとし、HER2 陽性進行・再発胃癌を対象とした国際共同試験の ToGA 試験には 2006 年 2 月から国内での症例登録を開始した。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

(1) の項に記載したように、企業により国内で実施された 3 試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

また、本邦にて進行・再発胃癌に本剤を用いた臨床成績の公表文献については、2) 及び 3) の試験の文献が代表的なものであった。

1) ToGA 試験（BO18255 試験）¹⁴⁾¹⁴⁾

ToGA 試験は国内からも参画した非盲検無作為化第 III 相比較試験であり、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌及び胃食道接合部癌の患者を対象として、一次治療としてフッ化ピリミジン系抗がん剤（5-FU 又は本剤）とシスプラチンを併用する群（化学療法群：C 群）と、化学療法群にトラスツズマブを併用する群（トラスツズマブ併用群：H 群）の有効性及び安全性を比較した。主要評価項目は OS であり、優越性検証を目的とした。

用法・用量は、トラスツズマブ は初回 8mg/kg, 2 回目以降 6 mg/kg を点滴静注、シスプラチンは 80mg/m²を点滴静注、5-FU は 800mg/m²/日を 5 日間持続点滴静注、本剤は 1,000mg/m²を 1 日 2 回経口で、3 週間間隔で（本剤は 2 週間投与後 1 週間休薬）投与することとされた。

登録症例数は 594 例であり、解析対象症例数は C 群 290 例（日本人 50 例）、H 群 294 例（日本人 51 例）の計 584 例（日本人 101 例）であった。

有効性の結果、OS の中央値は C 群が 11.1 カ月、H 群が 13.8 カ月、ハザード比は 0.74 (95%CI [0.60, 0.91], P=0.0046) であった。また、国内 C 群（50 例、全例本剤投与）における OS の中央値は 17.7 カ月であった。

安全性の結果、発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は血小板減少症（C 群：2%、

H 群：<1%，以下同様）であり，発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（30%，27%），貧血（10%，12%），発現率が 10%以上の Grade 3 以上の臨床検査値異常は，好中球減少（C 群：Grade 3；24%，Grade 4；5%，H 群：Grade 3；28%，Grade 4；7%，以下同様），ヘモグロビン減少（14%，2%，16%，4%），ナトリウム減少（10%，1%，13%，1%），及び白血球減少（8%，2%，8%，3%）であった。死亡に至った有害事象は，死亡（C 群：1 例，H 群：3 例，以下同様），敗血症性ショック（2 例，1 例），肺炎（0 例，2 例），肺塞栓症（2 例，0 例），胆道性敗血症，急性心筋梗塞，不安定狭心症，心不全，嚥下障害，胃出血，消化管穿孔，イレウス，意識レベルの低下，血小板減少症，腫瘍随伴症候群，及び腎不全（それぞれ 0 例，1 例），心停止，心肺停止，脳梗塞，脳血管発作，頭蓋内出血，汎血球減少症，幽門狭窄，血圧低下，及び自殺既遂（それぞれ 1 例，0 例）であった。なお，死亡に至った有害事象のうち「死亡」とされた 4 例は「Death Cause Unknown」及び「Death」と報告されたため，MedDRA 基本語の「死亡」として集計した。また，国内 C 群において，投与中止に至った有害事象は血小板減少症，プリンツメタル狭心症，聴覚障害，末梢性運動ニューロパチー，腎機能障害，及び手足症候群（各 2%）であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（40%），食欲不振（20%），貧血（16%），及び悪心（14%）であった。死亡に至った有害事象はなかった。

2) JO15152 試験 ^{15H5}

進行・再発胃癌患者（32 例）を対象として，本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検前期第 II 相試験である。用法・用量は，828mg/m²を 1 日 2 回，朝・夕食後に 3 週間経口投与後 1 週間休薬することとされた。

有効性の結果，有効性解析対象 31 例中，PR が 6 例あり，奏効率は 19.4%（95%CI [7.5, 37.5%]）であった。

安全性の結果，本剤が投与された 32 例全例に有害事象が発現した。投与中止に至った有害事象は 5 例に 22 件認められ，このうち 2 件以上認められた有害事象は GOT 上昇，GPT 上昇，総ビリルビン上昇，直接ビリルビン上昇，及び黄疸（各 2 件）であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は総ビリルビン上昇（21.9%），直接ビリルビン上昇（18.8%），GOT 上昇，ALP 上昇，及びヘモグロビン減少（各 12.5%）であった。死亡に至った有害事象はなかった。

3) JO15793 試験 ^{16H6}

進行・再発胃癌患者（60 例）を対象として，本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検後期第 II 相試験である。用法・用量は，828mg/m²を 1 日 2 回，朝・夕食後に 3 週間経口投与後 1 週間休薬することとされた。

有効性の結果，有効性評価対象 55 例における奏効率は 25.5%（95%CI [14.7, 39.0%]）であった。

安全性の結果，本剤が投与された 60 例全例に有害事象が発現した。発現が 2 例以上の投与中止に至った有害事象は，食欲不振，及びビリルビン値上昇（各 3 例），血小板減少症，播種性血管内凝固症候群，手足症候群，GOT 上昇，GPT 上昇，ALP 上昇，及び直接ビリルビン上昇（各 2 例）であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，リンパ球減少 32 例（53.3%），ビリルビン値上昇 18 例（30%），赤血球減少及び直接ビリルビン上昇各 13 例（21.7%），食欲不振及びヘモグロビン減少各 10 例（16.7%），LDH 上昇及び手足症候群各 8 例（13.3%），ALP 上昇，血糖上昇，及びヘマトクリット値減少各 6 例（10.0%）であった。死亡に至った有害事象は，腹部大動脈瘤破裂及び急性心不全（各 1 例）であった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1) 切除不能進行・再発胃癌に対する海外の有効性の臨床成績

カペシタビンは、2002年12月に韓国で手術不能な進行・転移性胃癌の一次治療薬として、欧州では、2007年3月に白金製剤をベースとしたレジメンとの併用による進行性胃癌の一次治療薬として承認されており、2010年2月現在、73の国及び地域で胃癌の適応を取得している。なお、本剤は、米国では胃癌の適応を取得していないが、off-label use の償還に際し参照される compendia¹⁷⁾¹⁷⁾の一つである NCCN Drugs & Biologics Compendium¹⁸⁾¹⁸⁾に記載されており、実臨床において使用されている実態がある。

海外で切除不能進行・再発胃癌に対する承認の根拠となった主な臨床試験の有効性の成績を以下に要約した。

① ML17032試験

ML17032試験は未治療の進行・再発胃癌患者を対象として、FP 群及び XP 群の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験である。試験の主目的は、PFS について FP 群に対する XP 群の非劣性を検証することであり、FP 群に対する XP 群の PFS の非劣性が示された。なお、XP 群の PFS の中央値は5.6カ月、OS の中央値は10.5カ月、奏効率46.0%であった。

② REAL-2試験

REAL-2試験は局所進行(切除不能)又は転移性の食道癌、胃食道接合部癌及び胃癌を対象に、2×2要因デザインとして3剤併用療法 (ECF 群, ECX 群, EOF 群, EOX 群の4群) を比較した第Ⅲ相試験である。主要目的は、5-FU 持続静注と本剤、及びシスプラチンとオキサリプラチンそれぞれの OS の比較である。その結果、OS に関して、5-FU 併用 (ECF + EOF) に対する本剤併用 (ECX + EOX) の非劣性が、シスプラチン併用 (ECF + ECX) に対するオキサリプラチン併用 (EOF + EOX) の非劣性が示され、3剤併用療法では、シスプラチンとオキサリプラチン、及び5-FU と本剤がそれぞれ代替え可能と考えられた。

③ M66302試験

M66302試験は未治療の進行又は転移性胃癌患者を対象とし、本剤単剤 (1,250mg/m²を1日2回) の奏効率を主要評価項目とした非盲検多施設共同の第Ⅱ相試験である。その結果、奏効率は34.1% (全例 PR) であった。

2) 切除不能進行・再発胃癌に対する日本人における有効性の評価

日本人の切除不能進行・再発胃癌患者に対する本剤単剤の有効性は、1,657mg/m²/日と要望内容に係る用法・用量よりも、1日用量としては低くなるものの、第Ⅱ相試験である JO15152 試験¹⁵⁾ (奏効率：19.4%) 及び JO15793試験¹⁶⁾¹⁶⁾ (奏効率：25.5%) で示されている。また、要望内容に係る用法・用量を用いた日本人の XP 療法の有効性については、国際共同第Ⅲ相試験である ToGA 試験¹⁴⁾¹⁴⁾において、対照群ではあるが XP 療法が設定されており、日本人集団での奏効率は50.0%と、患者背景の差異があり厳密な比較は困難であるものの ML17032試験での奏効率46.0%と比べても、日本人において一定の有効性が得られている。ToGA 試験で XP 療法が投与された日本人サブグループと海外患者サブグループを比較すると、OS の中央値は17.7カ月 vs. 9.8カ月 (日本人集団 vs. 海外集団, 以下同様), PFS の中央値は5.6カ月 vs. 5.3 カ月であり、少なくとも日本人集団の有効性が海外集団に劣ることはない。また、患者背景の差異があり厳密な比較は困難であるものの ML17032試験 (OS の中央値：10.5カ月, PFS の中央値：5.6カ月) と比べても日本人で著しく劣ることはないと考えられる。

さらに、本剤及び代謝物の薬物動態に国内外で大きな差異はないと考えられる。

国内外の医療環境には一部差異がみられる。日本では、本剤と同様に経口フッ化ピリミジン製剤である S-1が胃癌患者における標準治療とされ (新臨床腫瘍学)¹¹⁾、汎用されており、

「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項の内容からも、日本人胃癌患者に対する本剤の投与は、S-1と比べてごく限られた状況と考えられる。しかし、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）では、海外の教科書やガイドライン等の記載内容、及び使用実態から判断して、本剤と白金製剤の併用療法は切除不能進行・再発胃癌に対する治療選択肢の一つとして認識されているものとする。実際、HER2陽性の胃癌を対象とした ToGA 試験において、FP 療法又は XP 療法が対照群に設定され、トラスツズマブの上乗せ効果が検証されたことを踏まえると、今後、XP 療法にトラスツズマブを併用したレジメンも、本邦の HER2陽性の胃癌に対して用いられると予想される。

以上より、検討会議では、本剤は白金製剤との併用については、日本人切除不能進行・再発胃癌患者に対して一定の有効性が期待でき、海外での承認状況や使用実態も考慮し、当該併用療法について医学薬学上公知であると判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1) 切除不能進行・再発胃癌に対する海外の安全性の臨床成績

海外の切除不能進行・再発胃癌に対し、本剤と白金製剤の併用で実施された主な臨床試験の安全性成績を以下に要約した。

① ML17032試験

XP 療法の主な有害事象は、手足症候群、皮膚炎、下痢等であり、種類、発現頻度及び重症度にこれまでに本剤で報告されているものと大きな差異はなく、新たに懸念される事象はなかった。XP 療法と FP 療法を比較すると、手足症候群は XP 療法で発現率が高く、口内炎は FP 療法で発現率が高い等、一部の有害事象に発現率の違いが認められたが、有害事象の発現率、死亡の発現率、有害事象による治験薬の投与中止の頻度を考慮すると、XP 療法は FP 療法と同様に忍容可能であることが示された。

② REAL-2試験

「5 (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項の1) で示したように、ECF 群と比較して ECX 群では Grade 3以上の好中球減少症及び手足症候群の発現頻度が高かったが、その他、本剤と5-FUの安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

2) 切除不能進行・再発胃癌に対する日本人における安全性の評価

本剤のシスプラチンとの併用療法の安全性については、国際共同第Ⅲ相試験である ToGA 試験の結果、「6 (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項で示したように、日本人患者において投与中止に至った有害事象の発現が多い傾向がみられているが、その他、安全性プロファイルに国内外で大きな差異は認められず、また、有害事象の種類、発現頻度及び重症度について、本剤で報告されているものと大きな差異は認められず、忍容可能と考える。

また、要望内容に係る用法・用量である2,000mg/m²/日の2週間投与後1週間休薬は既に日本においても治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌で承認され、用いられており、日本人での安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

以上より、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、日本人切除不能進行・再発胃癌患者に対する、本剤とシスプラチンとの併用療法については、管理可能と検討会議は考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

切除不能進行・再発胃癌における本剤の有用性は ML17032 試験及び REAL-2 試験により検証されており、本剤は既に欧州で、白金製剤をベースとしたレジメンとの併用による進行性胃癌の一次治療薬として承認されている。本項の (1) に記載したとおり、国内では、類薬である S-1 が既に標準的に用いられており、本剤の臨床的位置付けを明確にするための更なるエビデンスの蓄積が望まれる状況と考える。しかし、海外では本剤が治療選択肢の一つとして既に広く用いられており、白金製剤との併用試験である ML17032 試験及び REAL-2 試験の結果、HER2 陽性例を対象とした白金製剤とトラスツズマブとの併用による ToGA 試験の結果、及び ToGA 試験の白金製剤との併用治療群における国内症例の安全性プロファイルの結果より、本項の (1) 及び (2) で記載した内容、並びに教科書・ガイドラインの記載内容を総合的に判断した結果、本剤と白金製剤との併用の切除不能進行・再発胃癌患者に対する有用性は医学薬学上公知として判断可能と検討会議は考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸癌における術後補助化学療法
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 手術不能又は再発乳癌に対して ～ 略
2. 結腸癌における術後補助化学療法に対して ～ 略
3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

(下線部追加)

効能・効果の設定（記載）の妥当性について

本剤は、海外 ML17032 試験の成績から、シスプラチンとの併用において進行・転移性胃癌患者における、一定の有用性は示されている。また、ToGA 試験の結果から、対照群ではあるが、日本人の手術不能な進行・転移性の胃又は胃食道接合部癌患者に対して、本剤とシスプラチンの併用における有用性が確認されたことから、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果を設定することは適当と、検討会議は考える。また、本剤の胃癌に対する術後補助化学療法の有効性及び安全性は確認されていないことから、添付文書の<効能・効果に関連する使用上の注意>の項に、「3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して：本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。」旨の記載を加えることが適当と判断する。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の設定とするこ

とが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

A 法： ～ 略

B 法： ～ 略

C 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7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。

体表面積	1回用量
1.36 m ² 未満	1,200 mg
1.36 m ² 以上1.66 m ² 未満	1,500 mg
1.66 m ² 以上1.96 m ² 未満	1,800 mg
1.96 m ² 以上	2,100 mg

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. B 法について ～ 略

2. C 法について

(1) C 法において副作用が発現した場合には、休薬・減量を行うこと。休薬・減量の規定は B 法の規定を参考にし、減量を行う際は次の用量を参考にすること。

～ 表略

(2) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

(3) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、本剤を含むがん化学療法を実施する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

～ 脚注略

(下線部追加)

用法・用量の設定（記載）の妥当性について

本剤は既に A 法（1,657mg/m²/日を3週投与・1週休薬）、B 法（2,500mg/m²/日を2週投与・1週休薬）及び C 法（2,000mg/m²/日を2週投与・1週休薬）の用法・用量の承認を取得している。

ML17032試験及び ToGA 試験において、シスプラチンとの併用による本剤の C 法での有効性及び安全性が確認されたことから、治癒切除不能な進行・再発の胃癌の用法・用量として C 法を設定することが適当と検討会議は考える。また、教科書やガイドライン等の記載からも、本剤は白金製剤での使用を医学薬学上公知として判断することが適当と考えることから、用法・用量において、白金製剤との併用での使用を明示する必要があると判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項から「7. 公知申請の妥当性について」の項に記載したように本剤は白金製剤との併用において、切除不能進行・再発胃癌に対して、ML17032 試験及び REAL-2 試験の結果より有用性が確認され、各種ガイドラインで治療選択肢の一つとして推奨されている。また、要望内容に係る用法・用量における国内の切除不能進行・再発胃癌患者に対しては、ToGA 試験（日本人 50 例）において、対照群ではあるが、XP 療法が設定されており、一定の有効性が確認されていることから、追加で実施すべき試験・調査等はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 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'09, 部位別がん罹患数(2003年)及び部位別年齢階級別がん罹患数・割合(2003年)
<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/1isaa000000068m-att/fig04.pdf>
<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/1isaa000000068m-att/date04.pdf>
- 2) 胃癌治療ガイドライン 医師用. 日本胃癌学会／編 第2版(2004年4月改訂)
- 3) Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008 Jan 3;358(1):36-46.
- 4) Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. Ann Oncol. 2009 Apr;20(4):666-73.
- 5) Hong YS, Song SY, Lee SI, Chung HC, Choi SH, Noh SH, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. Ann Oncol. 2004 Sep;15:1344-7.
- 6) Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. Br J Cancer. 2008 Aug 19;99(4):584-90.
- 7) Seol YM, Song MK, Choi YJ, Kim GH, Shin HJ, Song GA, et al. Oral fluoropyrimidines (capecitabine or S-1) and cisplatin as first line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer: a retrospective study. Jpn J Clin Oncol. 2009 Jan;39(1)43-8.

- 8) Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009 Sep;20(9):1529-34.
- 9) Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064.
- 10) Pisters PWT, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the Stomach. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S editors : DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008; p.1043-79.
- 11) 山口研成. 胃がん. In: 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学. 第2版. 南江堂; 2009. p.483-94.
- 12) National Comprehensive Cancer Network®: NCCN clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Gastric Cancer V.2. 2010.
- 13) Jackson C, Cunningham D, Oliveira J; Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 May;20 Suppl 4:34-6.
- 14) E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung, L. Shen, A. Sawaki, F. Lordick, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). 2009 ASCO Annual Meeting, *J Clin Oncol* 2009;27(18s):Abstr LBA4509.
- 15) Koizumi W, Saigenji K, Ujiie S, Terashima M, Sakata Y, Taguchi T. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2003;64:232-6.
- 16) Sakamoto J, Chin K, Kondo K, Kojima H, Terashima M, Yamamuraf Y, et al. Phase II study of a 4-week capecitabine regimen in advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2006 Feb;17(2):231-6.
- 17) McGivney WT. Medicare Recognizes NCCN Compendium. *J Natl Compr Canc Netw* 2008 Aug; 6 (7):635.
- 18) National Comprehensive Cancer Network®: NCCN Drugs & Biologics Compendium (NCCN Compendium™).

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 ゲムシタビン塩酸塩
 卵巣癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ゲムシタビン塩酸塩	
	販売名：ジェムザール注射用 200mg、同 1g	
	会社名：日本イーライリリー株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー	
要望内容	効能・効果	<p>欧州における卵巣癌に関する効能・効果（Summary of Product Characteristics）：</p> <p>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.</p> <p>米国における卵巣癌に関する効能・効果（USPI）：</p> <p>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.</p> <p>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> 注）要望内容は二重下線</p>
	用法・用量	<p>欧州における卵巣癌に関する用法・用量（Summary of Product Characteristics）：</p> <p>Gemcitabine in combination with carboplatin is recommended using gemcitabine 1,000mg/m² 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 4.0mg/ml•min. Dosage reduction with each cycle or within a cycle may be applied based upon the grade of toxicity experienced by the patient.</p> <p>米国における卵巣癌に関する用法・用量（USPI）：</p> <p>Gemzar should be administered intravenously at a dose of 1,000mg/m² 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 $\geq 1,500 \times 10^6/L$ and a platelet count $\geq 100,000 \times 10^6/L$ prior to each cycle.</p>

		日本 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1,000mg/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。
	効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容（剤 形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

卵巣癌は、化学療法に感受性が高い癌腫の一つであり、長期間にわたり化学療法による治療が実施される。一方、卵巣癌は発見時、既に進行癌であることが多いため、再発も多く、薬剤を継続使用することで起こる耐性の問題もある。タキサン製剤であるパクリタキセル及び白金製剤であるカルボプラチンを用いた化学療法が実施されているが、両製剤が使用できない場合に十分な選択肢がなく、治療に苦慮するケースは少なくない。したがって卵巣癌に対する有益な薬剤の承認が、患者にとって新たな選択肢を提供するという観点から望まれる。

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：

卵巣癌の年間罹患数は7,418名（2002年）、死亡数4,435名（2006年）であり、発生者のうち約60%が死亡しており、難治性腫瘍の一つである。

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

根拠：

白金製剤感受性の再発卵巣癌に対して、ゲムシタビン（以下、本剤）とカルボプラチンの併用療法は、海外第Ⅲ相試験の結果に基づき、教科書（CANCER Principles & Practice of Oncology 8th edition, LWW, 2008）、ガイドライン（NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2.2010、NCI PDQ）等に記載され広く認知されている。また、白金製剤抵抗性の卵巣癌に対しては、本剤単独投与での多くの臨床試験結果により、教科書（CANCER Principles & Practice of Oncology 8th edition, LWW, 2008）、ガイドライン（NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2.2010、NCI PDQ）等に記載されており、有用性が認められている。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

（1） 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	1. 適応症及び用法 1.1 卵巣癌 ジェムザールとカルボプラチンの併用療法は、プラチナ製剤を中心と

	<p>した療法後少なくとも6ヵ月経過後に再発した進行性卵巣癌患者の治療に適応である。</p> <p>1.2 乳癌 ジェムザールは、パクリタキセルとの併用で、アントラサイクリンを含む補助化学療法後に再発した転移性の乳癌患者に対する第一選択療法として適応される（アントラサイクリン系薬剤が臨床的に禁忌の場合を除く）。</p> <p>1.3 非小細胞肺癌 ジェムザールは、シスプラチンとの併用で、手術不能な局所進行性（ステージⅢA又はⅢB）又は転移性（ステージⅣ）の非小細胞肺癌に対する第一選択療法として適応される。</p> <p>1.4 膵臓癌 ジェムザールは、局所進行性（切除不能なステージⅡ又はⅢ）又は転移性（ステージⅣ）の膵臓の腺癌に対する第一選択療法として適用される。ジェムザールは、5-FUによる治療後の患者に対しても適応される。</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>																									
<p>用法・用量</p>	<p>2. 用量及び用法 ジェムザールは、静脈内投与専用である。ジェムザールは、外来で投与することもできる。</p> <p>2.1 卵巣癌 <u>ジェムザールは、21日サイクルの1日目及び8日目に1,000mg/m²を30分以上かけて静脈内投与する。1日目のジェムザール投与後、カルボプラチンAUC₄を静脈内投与する。患者は、各投与前に、白血球分画を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。患者は、各サイクル開始前に、顆粒球数及び血小板数が各々1,500 x 10⁶/L以上及び100,000 x10⁶/L以上であること。</u></p> <p><u>用量調整</u> 治療サイクル内での血液毒性によるジェムザールの用量調整は、投与8日目に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。骨髄抑制が認められた場合は、ジェムザールの用量を表1の基準に従って変更すること。</p> <p>表1：カルボプラチン併用時におけるジェムザールの8日目の減量に関する基準</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">顆粒球数</th> <th colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">血小板数</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">規定投与量に対する</th> </tr> <tr> <th colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">(x 10⁶/L)</th> <th colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">(x 10⁶/L)</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">用量の割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">≥1,500</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">かつ</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">≥100,000</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">100</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">1,000-1,499</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">及び/又は</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">75,000-99,999</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">50</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">≤1,000</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">及び/又は</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">≤75,000</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;"></td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">休薬</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>一般的に、悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード3又は4）に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールを中止するか、50%減量する必要がある。カルボプラチンの用量調整については、製品情報を参照のこと。</u></p> <p>その後のサイクル内におけるジェムザールとカルボプラチンの併用</p>	顆粒球数		血小板数		規定投与量に対する	(x 10 ⁶ /L)		(x 10 ⁶ /L)		用量の割合 (%)	≥1,500	かつ	≥100,000		100	1,000-1,499	及び/又は	75,000-99,999		50	≤1,000	及び/又は	≤75,000		休薬
顆粒球数		血小板数		規定投与量に対する																						
(x 10 ⁶ /L)		(x 10 ⁶ /L)		用量の割合 (%)																						
≥1,500	かつ	≥100,000		100																						
1,000-1,499	及び/又は	75,000-99,999		50																						
≤1,000	及び/又は	≤75,000		休薬																						

療法の用量調整は、観察された毒性に基づくものとする。その後のサイクル内で以下に示す血液毒性が認められる場合は、ジェムザールの投与1日目と8日目の用量を800mg/m²に減量することとする。

- ・ 顆粒球数 < 500 x 10⁶/L が5日を超えて継続した場合
- ・ 顆粒球数 < 100 x 10⁶/L が3日を超えて継続した場合
- ・ 発熱性好中球減少
- ・ 血小板数 < 25,000 x 10⁶/L
- ・ 毒性発現のために1週以上サイクルが遅延した場合

初回用量減量後に上記の毒性のいずれかが再度認められた場合は、その後のサイクルではジェムザール800mg/m²を1日目に投与すること。

2.2 乳癌

ジェムザールは、21日サイクルの1日目及び8日目に1,250mg/m²を30分以上かけて静脈内投与する。パクリタキセルは、1日目のジェムザール投与前に175mg/m²を3時間かけて静脈内投与する。患者は、各投与前に、白血球分画を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。患者は、各サイクル開始前に、顆粒球数及び血小板数が各々1,500 x 10⁶/L以上及び100,000 x 10⁶/L以上であること。

用量調整

血液毒性によるジェムザールの用量調整は、投与8日目に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。骨髄抑制が認められた場合は、ジェムザールの用量を表2の基準に従って変更すること。

表2：パクリタキセル併用時におけるジェムザールの8日目の減量に関する基準

顆粒球数 (x 10 ⁶ /L)		血小板数 (x 10 ⁶ /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)
≥ 1,200	かつ	>75,000	100
1,000-1,199	又は	50,000-75,000	75
700-999	かつ	≥ 50,000	50
<700	又は	<50,000	休薬

一般的に、脱毛及び悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード3又は4）に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールを中止するか、50%減量する必要がある。パクリタキセルの用量調整については、製品情報を参照のこと。

2.3 非小細胞肺癌

2種の投与方法が検討されているが、最適な投与方法は未だに確立されていない〔臨床試験（14.3）を参照〕。4週スケジュールは28日サイクルで、1日目、8日目及び15日目にジェムザール1,000mg/m²を30分以上かけて静脈内投与する。シスプラチンは1日目のジェムザール投与後、100mg/m²を静脈内投与する。3週スケジュールは21日サイクルで、1日目及び8日目にジェムザール1,250mg/m²を30分以上かけて静脈内投与する。シスプラチンは1日目のジェムザール投与後、100mg/m²を静脈内投与する。シスプラチンの投与及び水分補給の基準に関しては、製品情報を参照のこと。

用量調整

血液毒性による用量調整が、ジェムザールならびにシスプラチンについて必要となる場合がある。血液毒性によるジェムザールの用量調整

は、投与日に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。ジェムザールの投与を受ける患者は、各投与前に、分画及び血小板数を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。骨髄抑制が認められた場合は、表3の基準に従って治療を変更するか休薬すること。シスプラチンの用量調整については、製品情報を参照のこと。一般的に、脱毛及び悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード3又は4）に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールとシスプラチンの併用投与を中止するか、50%減量する必要がある。シスプラチンとの併用投与の期間は、血清クレアチニン、血清カリウム、血清カルシウム、血清マグネシウムを注意深くモニタリングすること（ジェムザールとシスプラチンの併用でのグレード3又は4の血清クレアチニン毒性は5%であり、これに対してシスプラチン単独では2%である）。

2.4 脾臓癌

ジェムザールは、最長7週まで（又は毒性のため用量の減量又は中止を余儀なくされるまで）週1回1,000mg/m²を30分以上かけて静脈内投与し、その後、1週の休薬期間を設ける。これ以降のサイクルでは、4週ごとに、連続3週にわたって週1回の静脈内投与を行う。

用量調整

患者の血液毒性の程度に基づいて用量を調整する〔警告及び使用上の注意（5.2）を参照〕。女性ならびに高齢者においては、クリアランスが低下し、女性では次のサイクルへ進行することができない場合が多い〔警告及び使用上の注意（5.2）並びに臨床薬理（12.3）を参照〕。ジェムザールの投与を受ける患者は、投与前に、分画及び血小板数を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。骨髄抑制が認められた場合、表3の基準に従って投与量を変更するか休薬すること。

表3：用量減量に関する基準

顆粒球数 (x 10 ⁶ /L)		血小板数 (x 10 ⁶ /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)
≥1,000	かつ	≥100,000	100
500-999	又は	50,000-99,999	75
<500	又は	<50,000	休薬

投与開始前に、トランスアミナーゼ及び血清クレアチニンを含む腎機能及び肝機能の臨床検査を行い、その後も定期的に評価を実施する必要がある。著しい腎又は肝機能低下を示す患者については、明確な推奨用量を設定するための臨床試験からの情報が不十分であるため、こういった患者にジェムザールを投与する場合は、慎重に投与すること。

ジェムザール療法の全サイクルを完了した患者に対しては、顆粒球数（AGC）及び血小板最低値（Nadir）が各々1,500 x 10⁶/L及び100,000 x10⁶/Lを超えており、非血液毒性がWHOグレード1を超えないことを前提として、次のサイクルの用量を25%増加することができる。患者が次のサイクルでジェムザールの増加した用量で許容することができれば、再び、顆粒球数（AGC）及び血小板最低値が各々1,500 x10⁶/L及び100,000 x10⁶/Lを越えており、非血液毒性がWHOグレード1を超え

	<p>ないことを前提として、次のサイクルの用量を20%増加することができる。</p> <p>なお、CCDSによると小児に関しては有効性・安全性に関する十分なエビデンスがないとされている。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	2006年7月
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>ゲムシタビンは、シスプラチンとの併用により、局所進行性又は転移性膀胱癌の治療に適応である。</p> <p>ゲムシタビンは、局所進行性又は転移性膵臓癌の患者の治療に適応である。</p> <p>ゲムシタビンは、シスプラチンとの併用により、局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の患者に対する初回化学療法として適応である。高齢患者又は Performance Status（PS）2の患者に対しては、ゲムシタビン単剤療法も検討すること。</p> <p><u>ゲムシタビンは、局所進行性又は転移性上皮卵巣癌の患者では、カルボプラチンとの併用により、無再発期間がプラチナ製剤を中心とした初回化学療法後6ヵ月以上の患者の治療に適応である。</u></p> <p>ゲムシタビンは、切除不能な局所進行性又は転移性乳癌の患者では、パクリタキセルとの併用により、術前／術後補助化学療法後に再発した患者の治療に適応である。臨床的に禁忌でない場合、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法後の患者を対象とすること。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>4.2 用量及び用法</p> <p>ゲムシタビンは、がん化学療法に十分な能力を有する医師のみが処方すること。</p> <p>推奨用量</p> <p><i>膀胱癌</i> <i>併用療法</i></p> <p>ゲムシタビンの推奨用量は 1,000mg/m² であり、30分かけて静脈内投与する。シスプラチンとの併用においては、この用量を28日サイクルの1日目、8日目及び15日目に投与する。28日サイクルの1日目のゲムシタビン投与後又は2日目にシスプラチンの推奨用量 70mg/m² を投与する。以降、この4週のサイクルを繰り返す。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。</p>

膵臓癌

ゲムシタビンの推奨用量は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ であり、30 分かけて静脈内投与する。この投与を週 1 回、7 週繰り返す、その後、1 週の休薬期間を設ける。これ以降のサイクルでは、4 週ごとに 3 週連続して週 1 回の投与を行う。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。

非小細胞肺癌

単剤療法

ゲムシタビンの推奨用量は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ であり、30 分かけて静脈内投与する。この投与を週 1 回、3 週行い、その後、1 週の休薬期間を設ける。以降、この 4 週サイクルを繰り返す。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。

併用療法

ゲムシタビンの推奨用量は $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ であり、21 日の治療サイクルの 1 日目及び 8 日目に 30 分かけて静脈内投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。シスプラチンは、3 週に 1 回、 $75\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ の用量範囲で投与する。

乳癌

併用療法

ゲムシタビンとパクリタキセルの併用が推奨されており、パクリタキセル ($175\text{mg}/\text{m}^2$) は、21日サイクルの1日目におよそ3時間かけて静脈内投与し、次いで1日目及び8日目にゲムシタビン ($1,250\text{mg}/\text{m}^2$) を30分かけて静脈内投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。ゲムシタビンとパクリタキセルの併用投与開始前の患者の顆粒球数は、 $1,500 (\times 10^6/\text{L})$ 以上であること。

卵巣癌

併用療法

ゲムシタビンとカルボプラチンの併用が推奨されており、21日サイクルの1日目及び8日目にゲムシタビン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を30分かけて静脈内投与する。1日目のゲムシタビン投与後、カルボプラチンを $\text{AUC}4.0\text{mg}/\text{mL} \cdot \text{分}$ となるよう投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。

毒性モニタリング及び毒性に起因する用量調整

非血液毒性に起因する用量調整

非血液毒性を検出するために、定期的に腎機能検査及び肝機能検査を実施すること。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。一般的に、悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード3又は4）の場合、治療担当医師の判断に基づいてゲムシタビン治療を中断又は減量する。毒性が消失したと医師が判断するまで投与を中断する。

併用療法におけるシスプラチン、カルボプラチン及びパクリタキセル

の用量調整については、それぞれの薬剤の製品特性概要を参照のこと。

血液毒性に起因する用量調整

サイクル開始時

すべての適応症に関して、各投与前に、患者の血小板数及び顆粒球数をモニタリングすること。サイクル開始前の患者の顆粒球数は 1,500 ($\times 10^6/L$) 以上、血小板数は 100,000 ($\times 10^6/L$) 以上であること。

サイクル内

以下の表に従ってサイクル内のゲムシタビンの用量調整を行う。

単剤療法又はシスプラチンとの併用療法における、膀胱癌、非小細胞肺癌及び膵臓癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調整

顆粒球数 ($\times 10^6/L$)		血小板数 ($\times 10^6/L$)	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
> 1,000	及び	> 100,000	100
500-1,000	又は	50,000-100,000	75
<500	又は	< 50,000	スキップ*

*スキップした治療は、顆粒球数が 500 ($\times 10^6/L$) 以上かつ血小板数が 50,000 ($\times 10^6/L$) に達するまでサイクル内で再開しないこと。

パクリタキセルとの併用療法における、乳癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調整

顆粒球数 ($\times 10^6/L$)		血小板数 ($\times 10^6/L$)	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
$\geq 1,200$	及び	>75,000	100
1,000- <1,200	又は	50,000-75,000	75
700- <1,000	及び	$\geq 50,000$	50
<700	又は	<50,000	スキップ*

*スキップした治療はサイクル内で再開しないこと。顆粒球数が 1,500 ($\times 10^6/L$) 以上かつ血小板数が 100,000 ($\times 10^6/L$) に達したら、次回のサイクルの1日目に治療を開始する。

カルボプラチンとの併用療法における、卵巣癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調整

顆粒球数 ($\times 10^6/L$)		血小板数 ($\times 10^6/L$)	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
<u>$\geq 1,500$</u>	及び	<u>$\geq 100,000$</u>	<u>100</u>
<u>1000-1,500</u>	又は	<u>75,000-100,000</u>	<u>50</u>
<u><1000</u>	又は	<u>< 75,000</u>	<u>スキップ*</u>

*スキップした治療はサイクル内で再開しないこと。顆粒球数が 1,500 ($\times 10^6/L$) 以上かつ血小板数が 100,000 ($\times 10^6/L$) に達したら、次回のサイクルの1日目に治療を開始する。

以降のサイクルにおける、血液毒性に起因する減量 (すべての適応症の場合)

以下の血液毒性が認められた場合には、当初サイクルの開始用量の75%までゲムシタビン用量を減量すること。

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>顆粒球数$<500 \times 10^6/L$が5日を超えて継続した場合</u> • <u>顆粒球数$<100 \times 10^6/L$が3日を超えて継続した場合</u> • <u>発熱性好中球減少</u> • <u>血小板数$<25,000 \times 10^6/L$</u> • <u>毒性発現のために1週以上サイクルが遅延した場合</u> <p>なお、CCDSによると小児に関しては有効性・安全性に関する十分なエビデンスがないとされている。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	2009年2月
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	2004年5月
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	2009年5月
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

海外で実施された臨床試験9試験の要約として以下の内容が企業から示されている。

1) 本剤単独投与

B9E-EW-E007 試験

進行上皮性卵巣癌患者を対象として、ゲムシタビン（以下、本剤）の有効性を確認し、また毒性の特徴を評価することを目的とした第Ⅱ相試験であった。本治験は初期試験及び継続試験で実施した。初期試験において、2種類までの化学療法レジメンでの前治療歴のある患者51例に本剤 $800\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回3週連続投与し、4週目を休薬した。継続試験においては、化学療法未治療患者35例に本剤 $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回3週連続投与し、4週目を休薬した。初期試験において、4例が治験中に死亡し、死因は原疾患進行、低カリウム血症による心停止、胃腸出血、肺梗塞各1例であった。継続試験においては、1例が頭蓋内出血のために治験中に死亡した。本治験の初期試験で認められたWHOグレード3の毒性は、好中球減少、白血

球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、悪心／嘔吐、疼痛であり、グレード 4 の毒性は好中球減少、血小板減少であった。継続試験で認められた WHO グレード 3 毒性は、好中球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、悪心／嘔吐、肺*、心機能*、脈拍*、発熱、意識状態*であり、グレード 4 の毒性は好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、クレアチニン増加であった。継続試験では、5 例が有害事象のために治験を中止し、内訳は腎機能障害 2 例、浮腫、発熱、血尿各 1 例であった。初期試験では、37 例が有効性解析の適格例であり、最終奏効率は 21.6% (95% 信頼区間 (CI) [9.8, 38.2%]) であった。継続試験では、29 例が有効性解析の適格例であり、最終奏効率は 17.2% (95%CI [5.9, 35.8%]) であった。

*: WHO toxicity scale グレード 3 - 「肺：安静時呼吸困難」、「心機能：心不全・治療により奏効」、「脈拍：多元性心室性期外収縮」、「意識状態：50%以上が嗜眠状態」

B9E-MC-JHBU 試験

2 レジメンの前化学療法歴のある進行及び再発の上皮性卵巣癌患者 26 例を対象として、奏効率の検討を主要目的とした本剤単独投与の第 II 相試験であった。本剤は 28 日を 1 コースとし、1、8 及び 15 日目に 1,000mg/m² を点滴静注し、最大 8 コースまで投与した。有効性評価例 25 例のうち部分奏効 (PR) は 2 例、奏効率は 8% (95%CI [1, 26%]) であった。完全奏効 (CR) はなく、不変 (SD) は 8 例 (32%)、悪化 (PD) は 11 例 (44%) であった。安全性について、有害事象のため治験を中止した患者はなく、原疾患による死亡が 1 例認められた。WHO グレード 3 の毒性は、好中球減少、白血球数減少、便秘、悪心／嘔吐及び意識状態*であり、グレード 4 の毒性は、好中球減少であった。

*: WHO toxicity scale グレード 3 - 「意識状態：50%以上が嗜眠状態」

B9E-UT-0026 試験

白金製剤ベースの前化学療法歴のある進行上皮性卵巣癌患者 40 例を対象とし、奏効率の検討を主要目的とした本剤単独投与の第 II 相試験であった。本剤は、28 日を 1 コースとし、1、8 及び 15 日目に 1,250mg/m² を点滴静注した。有効性評価例 38 例のうち CR 2 例、PR 5 例であり、奏効率は 18.4% (95%CI [7.7, 34.3%]) であった。安全性について、死亡が 3 例認められ、2 例は原疾患、1 例は肺塞栓症によるものであった。有害事象のため 2 例 (無力症、腸閉塞各 1 例) が治験を中止した。また、WHO グレード 3 の毒性として、顆粒球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、ALP 上昇、悪心／嘔吐、便秘、発熱及び脱毛が認められた。グレード 4 の毒性はなかった。

B9E-FP-0027 試験

白金製剤ベースのみの前化学療法歴のある再発進行卵巣癌患者 38 例を対象として、奏効率の検討を主要目的とした本剤単独投与の第 II 相試験であった。本剤は、28 日を 1 コースとし、1、8 及び 15 日目に 1,200mg/m² を点滴静注し、最大 8 コースまで投与した。有効性評価例 36 例のうち、CR が 2 例、PR が 3 例であり、奏効率は 14% (95%CI [4.7, 29.5%]) であった。不変は 17 例、悪化は 8 例であった。安全性について、死亡が 2 例認められ、死因は心停止、全身カンジダ感染症による敗血症性ショック各 1 例であった。有害事象のため 4 例 (発熱、肺水腫、肺線維症 (薬剤性肺炎) 及び閉塞性症候群 (薬剤関連性あり)) が治験を中止した。また、WHO グレード 4 の毒性は、好中球減少、貧血及び肺毒性であった。グレード 3 の毒性は、好中球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、悪心／嘔吐、毛髪*、疼痛、肺*及び意識状態*の毒性であった。

*: WHO toxicity scale グレード 3 - 「毛髪：完全な脱毛 (回復し得る)」、「肺：安静時呼吸困難」、「意識状態：50%以上が嗜眠状態」

B9E-MC-JHAJ 試験

2 レジメン以上の前化学療法歴のある再発及び／又は転移性卵巣癌患者 21 例を対象として、

本剤の奏効率の確認及び毒性の評価を目的とした第Ⅱ相試験であった。本剤は、800mg/m²を週1回3週連続投与し、4週目を休薬した。本試験において、本剤が投与された21例で腫瘍縮小効果は認められなかった。WHOのグレード3及び4の貧血、顆粒球減少及び血小板減少は、それぞれ23.8%、19.1%、19.0%の患者で報告された。また、8例(38.1%)は1回以上の赤血球輸血を受けた。最も高頻度に報告された有害事象は悪心及び嘔吐であり、無力症が52.4%の患者で報告された。死亡及び投与中止に関する情報は不明である。

B9E-MC-JHFH 試験

進行又は白金製剤抵抗性のミューラー管由来癌患者28例を対象として、本剤の奏効率を確認する目的の第Ⅱ相試験であった。本剤は28日を1コースとし、初回用量2,000mg/m²を週1回3週連続で静脈内投与後4週目を休薬し、最大6コースまで投与した。本剤の最高投与量は2,689mg/m²であった。本試験の組み入れ患者のうち25例が有効性解析対象例で、PRは4例(16%)であった。有害事象により試験を中止したのは2例で、中止理由は健忘及び悪心各1例であった。10例(35.7%)以上で報告された treatment emergent sign and symptoms (TESS)は、悪心、インフルエンザ様症状、発熱、無力症、発疹、嘔吐、下痢、疼痛、血小板減少、及び咳の増加であった。死亡に関する情報は不明である。

2) カルボプラチンとの併用投与

B9E-MC-JHQJ 試験

白金製剤をベースとする初回化学療法終了後6ヵ月以上経過して再発した進行上皮性卵巣癌患者356例を対象とした本剤とカルボプラチン併用投与(GCb群)とカルボプラチン単独投与(Cb群)の非盲検無作為化第Ⅲ相群間比較試験である。1コースを21日として、GCb群は1及び8日目に本剤1,000mg/m²及び1日目にカルボプラチンAUC 4.0を静脈内投与し、Cb群には1日目にカルボプラチンAUC 5.0を静脈内投与した。主要評価項目である無増悪期間(TiPD:無作為割付日から病態の悪化又はあらゆる原因による死亡日までの期間)について、中央値はGCb群8.6ヵ月(95%CI [8.0, 9.7ヵ月])、Cb群5.8ヵ月(95%CI [5.2, 7.1ヵ月])であり投与群間に有意差を認めた。また、副次評価項目である生存期間について、中央値はGcb群18.0ヵ月(95%CI [16.2, 20.0ヵ月])、Cb群17.3ヵ月(95%CI [15.2, 19.3ヵ月])であり、投与群間に有意差は認められなかった。試験期間中の死亡はGCb群4例(原病死2例、心呼吸停止及び敗血症各1例)、Cb群3例(原病死2例、気管支吸引1例)に認められ、GCb群の1例(敗血症)が試験薬との因果関係が否定できないとされた。投与中止に至った有害事象はGCb群19例及びCb群17例で発現し、両群で3例以上に認められた事象は好中球減少症(GCb群7例、Cb群6例)、及び薬物過敏症(両群各3例)であった。本試験において認められたグレード3及び4の血液毒性は、両投与群で好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少であったが、GCb群で発現率が高かった。グレード4の非血液毒性は、GCb群では血液/骨髄系、アレルギー反応/過敏症、疲労及び感染、Cb群ではアレルギー反応/過敏症、嘔吐及び呼吸困難であった。複数例で認められたグレード3の非血液毒性は、GCb群では便秘、悪心、嘔吐、発熱性好中球減少症、感覚性ニューロパチー及び呼吸困難、Cb群ではアレルギー反応/過敏症、疲労、便秘、悪心、感覚性ニューロパチー、嘔吐、腹痛及び呼吸困難であった。

B9E-MC-JHRW 試験

進行上皮性卵巣癌患者40例を対象として、本剤/カルボプラチン併用投与時の奏効率を検討する多施設共同非盲検非無作為化第Ⅱ相試験であった。全例が白金製剤を含む1次化学療法を施行終了後、6ヵ月以上を経過して再発した患者であった。本剤1,000mg/m²を週1回2週連続(1及び8日目)静脈内投与し、次の1週は休薬した。カルボプラチンは1日目の本剤投与後、目標AUCを4.0とする用量を投与した。画像データが評価された患者38例の奏効率は47.4%(95%CI [31, 64.2%])であった。本試験中に死亡例は認められなかった。4例が、試験薬との関連があるとみなされた非重篤な有害事象のために試験を中止し、その内訳は血

血小板減少／血小板数減少 2 例、好中球減少及び顆粒球減少各 1 例であった。臨床検査値毒性について、グレード 4 の毒性は、好中球減少及び血小板減少、グレード 3 の毒性は好中球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少及びクレアチニン上昇であった。臨床検査値以外の毒性については、グレード 4 の毒性は認められず、グレード 3 の毒性は好中球減少を伴った感染、発熱性好中球減少症、食欲不振、胃炎、鼻出血、腹痛、悪心及び嘔吐であった。

B9E-SB-O026 試験

前治療として白金製剤を含む化学療法施行後、無治療期間が 6 ヶ月以上の卵巣癌患者 25 例を対象として、2 次化学療法としての本剤とカルボプラチン併用投与の用量依存性及び投与量規制毒性を検討することを目的とした第 I / II 相試験であった。本剤 800mg/m² から 1,200mg/m² まで漸増して、1 及び 8 日目に 30 分かけて静脈内投与した。カルボプラチンの計画投与量は、AUC 5.0 (mg/mL/分) で 1 日目の本剤点滴静注後に投与することとしたが、用量レベル 1 (本剤 800mg/m²) 及び 2 (本剤 1,000mg/m²) で認められた臨床検査値毒性の報告後、カルボプラチンの投与量は AUC 4.0 に減量した。治験実施計画書の最大耐用量 (MTD) の定義は満たさなかった。しかしながら、用量レベル 1 と 2 の両方で 2 コース以降において高度の血小板減少が発現したため、21 日を 1 コースとして 1 及び 8 日目に本剤 1,000mg/m² を投与し、1 日目の本剤投与後にカルボプラチン AUC 4.0 を投与する用量レベル 2a を推奨用量とした。本治験中に治験薬と関連のある死亡例はなかった。グレード 3 以上の臨床検査値毒性は好中球減少、白血球減少、血小板減少、及び貧血であった。グレード 3 以上の臨床検査値以外の毒性は便秘、疼痛、呼吸困難、浮腫、感染、及び過敏症であった。最良抗腫瘍効果 (CR/PR) が 16 例中 10 例に認められ、奏効率 62.5% (95%CI [35.4, 84.8%]) であった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外文献>

本剤単独投与

● Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, Wang Y, Scribner DR Jr, Marciniack M, Naumann RW, Secord AA.: Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2007;25(19):2811-2818¹⁾

本試験は、米国の 44 施設にて実施された多施設共同、無作為化、非盲検、第 III 相比較試験であり、白金製剤抵抗性の卵巣癌に対する本剤とリポソーマルドキソルビシン (PLD) での log-rank 検定による無増悪生存期間 (PFS) の比較を主目的として実施された。前化学療法は 2 レジメンまで可とされた (結果的に、99% の症例がタキサン製剤による治療歴を有していた)。白金製剤を含む前治療終了後、6 ヶ月以内に再発した進行上皮性卵巣癌患者全 195 例が無作為に割付けられた (本剤群 : 99 例、PLD 群 : 96 例)。本剤は 1,000mg/m² 週 1 回投与を 2 週連続後 1 週休薬し、PLD は 50mg/m² が 4 週に 1 回投与された。各群の投与は PD 又は投与中止が必要な毒性発現まで行い、その後可能な場合は、割付けられた群と異なる群の薬剤を投与することとされた。

主要評価項目である PFS について両群間で統計学的に有意な差は認められなかった (PFS 中央値は本剤群 3.6 ヶ月、PLD 群 3.1 ヶ月、p=0.87)。また、副次的評価項目である生存期間

と治療成功期間（TTF）の中央値についても、統計学的に有意な差は認められなかった（生存期間中央値は本剤群 12.7 ヶ月、PLD 群 13.5 ヶ月。TTF 中央値は本剤群 2.7 ヶ月、PLD 群 2.5 ヶ月）。奏効率について Fisher の直接確率検定により比較を行った結果、統計学的に有意な差は認められなかった（本剤群 9.2%、PLD 群 11.7%、 $p=0.772$ ）。

毒性の発現率を Fisher の直接確率検定により比較を行った結果、PLD 群でのみグレード 2 及び 3 の手足症候群が 19/96 例にみられ、またグレード 2 及び 3 の粘膜炎の発現が本剤群の 3/99 例に比し PLD 群では 15/96 例と有意に高かった（ $p=0.003$ ）。一方、本剤群では、グレード 2~4 の便秘（ $p=0.004$ ）、グレード 2~4 の悪心及び嘔吐（ $p=0.008$ ）、グレード 2~4 の疲労（ $p=0.043$ ）、グレード 3 及び 4 の好中球減少（ $p=0.003$ ）が PLD 群に比し多く発現した。ただし、発熱性好中球減少は本剤群 4/99 例、PLD 群 4/96 例と同程度の発現であった。

筆者らは、本試験は同等性試験ではないので結果解釈に注意が必要であるものの、本剤が PLD と同様の有用性を示したことから、本剤単独投与はタキサン製剤治療歴を有する白金製剤抵抗性の再発例に対する治療の選択肢の一つとなり得ると結論付けている。

● Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, Del Medico P, Scaltriti L, Katsaros D, Priolo D, Scambia G. Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890-896²⁾

本試験は、イタリアの卵巣癌研究グループが実施した多施設共同、無作為化、第Ⅲ相比較試験であり、白金製剤とパクリタキセル併用投与 1 レジメンのみの前治療歴を有する卵巣癌に対する本剤とリポソーマルドキソルビシン（PLD）での無増悪期間（TTP）の比較を主目的として実施された。白金製剤を含む治療終了後、12 ヶ月以内に再発した全 153 例が無作為に割付けられた（本剤群：77 例、PLD 群：76 例）。本剤は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ 週 1 回投与を 3 週連続後 4 週目は休薬し、PLD は $40\text{mg}/\text{m}^2$ が 4 週に 1 回投与された。

主要評価項目である TTP について両群間で統計学的に有意な差は認められなかった（TTP 中央値は本剤群 20 週、PLD 群 16 週、 $p=0.411$ ）。また、副次評価項目について、生存期間は PLD 群で良好であった（生存期間中央値は本剤群 51 週、PLD 群 56 週、 $p=0.048$ ）。奏効率について両群間で統計学的に有意な差は認められなかった（奏効率は本剤群 29%、PLD 群 16%、 $p=0.056$ ）。

また、安全性に関して、グレード 3 及び 4 の好中球減少が PLD 群に比して本剤群で多く認められた（本剤群 22%、PLD 群 7%、 $p=0.007$ ）。一方、グレード 3 及び 4 の手足症候群は本剤群に比して PLD 群で多い傾向が認められた（本剤群 0%、PLD 群 6%、 $p=0.061$ ）。

筆者らは、本剤は白金製剤を含む治療終了後 12 ヶ月以内に再発した症例に対して、PLD と同様の有用性を示し、治療の選択肢の 1 つと考えられると結論付けている。

カルボプラチンとの併用投与

● Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699-4707³⁾

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項の B9E-MC-JHQJ 試験を参照

その他

本剤を含むレジメンを用いて実施された比較試験成績として、以下の論文が報告されている。

● Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, Mutch DG, Burger RA, Swart AM, Trimble EL, Accario-Winslow C, Roth LM. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. J Clin Oncol. 2009;27(9):1419-1425⁴⁾

● Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, Stauch M, Paulenz A, Camara O, Keil E, Lichtenegger W. Nonplatinum Topotecan Combinations Versus Topotecan Alone for Recurrent Ovarian Cancer: Results of a Phase III Study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2008;26(19):3176-3182⁵⁾

● Vasey PA, Atkinson R, Osborne R, Parkin D, Symonds R, Paul J, Lewsley L, Coleman R, Reed NS, Kaye S, Rustin GJ. SCOTROC 2A: Carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-gemcitabine as first-line chemotherapy for ovarian cancer. Br J Cancer. 2006;94(1):62-68⁶⁾

上記に加えて、卵巣癌に対する本剤単独投与の第Ⅱ相試験に関する海外の公表論文についても以下にその要約を記す。

● Maurie Markman, Kenneth Webster, Kristine Zanotti, et al. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2003;90(3):593-596.⁷⁾

本試験は、白金及びタキサン製剤に難治性の卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性を確認することを目的として米国における単一の施設で実施された第Ⅱ相試験である。対象は、白金及びタキサン製剤に奏効しなかった、若しくは奏効したが最終投与から疾患進行までの期間が3ヵ月以下(3ヵ月を超える場合は既治療薬を再投与)である卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者51例であった。本剤は週1回投与を3週連続で行い、その後1週休薬するスケジュールを1コースとして投与された。投与量は、当初1,250mg/m²で開始された(n=10)が、毒性が強いため開始用量は1,000又は800mg/m²に変更された(n=41)。奏効と判定する基準は、CR、PR及びCA-125レベルがベースラインと比べて75%減少し、それが4週間以上維持されることであった。

PRの4例及びCA-125レベルがベースラインと比べて75%減少した4例を含む8例(16%)が奏効と判定された。奏効期間中央値は4ヵ月、全生存期間は7ヵ月であった。

安全性について、1,250mg/m²での開始例、1,000又は800mg/m²での開始例のそれぞれにおいて、グレード4の好中球減少は20%、24%、グレード3の血小板減少は10%、7%、グレード3の疲労は40%、10%、重度の発熱/悪寒は50%、15%であった。

● Giuseppe D'Agostino, Frederic Amant, Patrick Berteloot, et al. Phase II study of gemcitabine in recurrent platinum-and paclitaxel-resistant ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2003;88(3):266-269.⁸⁾

本試験は、白金製剤/パクリタキセルベースの化学療法抵抗性の卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性及び忍容性を確認することを目的として実施された第Ⅱ相試験である。対象は、1次治療又は2次治療で白金製剤/パクリタキセルに抵抗性を示した卵巣癌患者50例であった。治療抵抗性は、1次治療での治療中にPDとなった、若しくは治療後6ヵ月以内に再発した場合とした。白金製剤/パクリタキセルで奏効したが、治療後6ヵ月を超えて再発した患者は試験に組み入れられる前に白金製剤/パクリタキセルを再投与された。本剤は28日を1コースとして1回1,000mg/m²を1、8及び15日目に投与された。

評価可能症例41例において、PRが7例(17.1%)、SDが15例(36.6%)、PDが19例(46.3%)であり、奏効率は17.1%、臨床的有用率(CR+PR+SD)は53.7%であった。TTP中央値は18週であった。

グレード3及び4の血液毒性は27例(54%)に認められた(グレード3及び4の順に、貧血16及び2%、好中球減少24及び18%、血小板減少8及び0%)。輸血が15例(30%)で、G-CSFの投与が4例(8%)で必要であった。グレード3の非血液毒性として、肝酵素上昇が4例(8%)に認められた。

- G von Minckwitz, T Bauknecht, CM Visseren-Grul and JP Neijt. Phase II study of gemcitabine in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1999;10(7):853-855.⁹⁾

本試験は、白金製剤ベースの化学療法歴を有する卵巣癌に対する本剤単独投与の奏効率及び毒性を評価することを目的として 8 施設にて実施された第 II 相試験である。対象は、1 又は 2 つの白金製剤ベースのレジメンによる前治療歴を有するステージ III/IV の上皮性卵巣癌患者 40 例で、前回治療中又は治療後 1~12 ヶ月で PD となった患者であった。本剤は 28 日を 1 コースとして 1 回 1,250mg/m² を 1、8 及び 15 日目に投与された。

評価可能症例 36 例において、CR が 2 例、PR が 6 例であり、奏効率は 22% であった。SD は 17 例 (47%)、PD は 11 例 (31%) であった。TTP 中央値は 3.6 ヶ月、生存期間中央値は 9 ヶ月、1 年生存率は 40% であった。

グレード 4 の毒性は認められなかった。グレード 3 の毒性として、ヘモグロビン減少が 13%、白血球減少が 16%、好中球減少が 21%、血小板減少が 3%、悪心・嘔吐が 18%、便秘、発熱、脱毛、及び ALP 上昇が各 3% 認められた。重度の無力症で 1 例が試験を中止した。

- M Friedlander, MJ Millward, D Bell, et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1998;9(12):1343-1345.¹⁰⁾

本試験は、白金製剤ベースの化学療法歴を有する卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性と毒性を評価することを目的として、フランス、オーストラリア及びスペインの 3 ヶ国 8 施設において実施された第 II 相試験である。対象は、1 つの白金製剤ベースのレジメンによる治療歴を有する再発性及び進行性のステージ III/IV の上皮性卵巣癌患者 38 例であった。本剤は 28 日を 1 コースとして 1 回 1,200mg/m² を 1、8 及び 15 日目に投与された。

評価可能症例 36 例において、CR が 2 例、PR が 3 例であり、奏効率は 13.9% であった。50% の患者が SD であった。生存期間中央値は 6.7 ヶ月であった。

グレード 3 及び 4 の血液毒性として、好中球減少がグレード 3 及び 4 それぞれ 21.1% 及び 2.6%、グレード 3 の白血球減少が 10.5%、グレード 3 及び 4 の貧血が 10.5% 認められた。敗血症性ショックで 1 例が死亡した (本剤との関連性はなし)。グレード 3 及び 4 の非血液毒性として、グレード 3 の悪心・嘔吐が 5.3%、グレード 3 の脱毛、グレード 3 の呼吸困難及びグレード 4 の肺線維症が各 1 例認められた。

- Jeremy D Shapiro, Michael J Millward, Danny Rischin, et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol.* 1996;63(1):89-93.¹¹⁾

本試験は、白金製剤及びパクリタキセルによる化学療法歴を有する卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性及び毒性を評価することを目的として実施された試験である。対象は、少なくとも 1 つの白金製剤を含むレジメンによる化学療法歴があるステージ IIc/III/IV の上皮性卵巣癌患者 38 例で、うち 27 例はパクリタキセルによる治療歴も有していた。本剤は 4 週を 1 コースとして 1 回 1,000mg/m² を 3 週連続で投与後 1 週休薬とされた。多数の前治療歴を有する患者では開始用量は 800mg/m² に減量された (n=12)。

評価可能症例 31 例において、PR が 4 例であり、奏効率は 13% であった。SD は 6 例、PD は 21 例であった。パクリタキセルによる治療歴も有する 27 例について、評価可能症例 22 例において、PR が 3 例 (14%)、SD が 3 例 (14%) であった。全体での生存期間中央値は 9 ヶ月であった。

グレード 3 及び 4 の血液毒性が 11 例 (29%) に認められ、最も多かったのは好中球減少でグレード 3 が 16%、グレード 4 が 5%、その他グレード 4 の血小板減少が 5%、グレード 4 の貧血が 3% 認められた。グレード 3 及び 4 の非血液毒性が 4 例 (11%) に認められ、グレード 3 の疲労が 8%、グレード 3 の悪心・嘔吐が 3% であった。

● Birthe Lund, Ole Paaske Hansen, Karen Theilade, et al. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. J Natl Cancer Inst. 1994;86(20):1530-1533.¹²⁾

本試験は、前治療歴のある卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性及び毒性を評価することを目的として多施設にて実施された第II相試験である。対象は、最大2レジメンまでの前治療にPDとなった上皮性卵巣癌患者50例であった。本剤は4週を1コースとして1回800mg/m²を3週連続で投与後1週休薬とされた。

評価可能症例42例において、PRが8例であり、奏効率は19%であった。TTP中央値は2.8ヵ月、生存期間中央値は6.2ヵ月であった。

毒性の評価可能症例は48例であった。グレード3及び4血液毒性としては、グレード3の白血球減少が10例、グレード3及び4の血小板減少が各5及び1例、グレード3のヘモグロビン減少が1例認められた。グレード4の血小板減少の1例は、腫瘍に伴う下痢、便秘及び腎機能異常を合併し、消化管出血のために死亡した。グレード3及び4の非血液毒性としては、グレード3の悪心・嘔吐が6例、グレード3のALT上昇が1例認められた。

● CR Underhill, FX Parnis, MS Highley, et al. Multicenter phase II study of gemcitabine in previously untreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. Anticancer Drugs. 2001;12(8):647-652.¹³⁾

本試験は、前治療歴のない卵巣癌に対する本剤の有効性及び毒性を評価する目的で多施設にて実施された第II相試験である。対象は、前治療歴のないステージIII/IVの上皮性卵巣癌患者35例であった。本剤は28日を1コースとして1回1,250mg/m²を1、8及び15日目に投与された。

評価可能症例33例において、CRが1例、PRが5例であり、奏効率は18%であった。SDは15例(45%)、PDは12例(36%)であった。また、CA-125レベルの50%を超える減少が14例(42%)に認められた。

グレード3及び4血液毒性としては、グレード3及び4の順に、白血球減少が4及び0例、好中球減少が10及び2例、貧血が3及び1例、血小板減少が0及び2例認められた。グレード3の非血液毒性としては、悪心・嘔吐が6例、AST上昇及びALT上昇が各3例、呼吸困難が2例、ALP上昇、無気力、脱毛及び発熱が各1例認められた。

<国内文献>

本剤単独投与では2報、ドセタキセルとの併用投与について5報、シスプラチンとの併用投与について1報の論文が報告されていた。なお、本剤とカルボプラチンとの併用に関する報告は、論文化されたものはなかった。以下に、数例での報告を除く論文について、要約を記す。

また、「会議録」として、本剤の卵巣癌に対する臨床試験成績及び臨床使用に関する報告は41件あり、うち本剤単独投与は19件、ドセタキセルとの併用投与は10件、パクリタキセルとの併用投与は2件、リポソーマルドキソルビシンとの併用投与は1件、その他/詳細不明9件であった。

本剤単独投与

● Watanabe Y, Koike E, Nakai H, Etoh T, Hoshiai H. Phase II study of single-agent gemcitabine in heavily pretreated Japanese patients with recurrent ovarian cancer. Int J Clin Oncol. 2008;13(4):345-348¹⁴⁾

(上記の日本語文献)

江藤智磨, 渡部洋, 中井英勝, 上田晴彦, 星合昊. 多剤治療後再発卵巣癌に対する塩酸ジェムシタビンの有効性に関する院内臨床第II相試験成績. 産婦人科の進歩. 2009; 61(1):31-34¹⁵⁾

日本人の多剤治療後再発上皮性卵巣癌患者に対する本剤の有効性と安全性と忍容性を評価することを目的として実施された院内臨床第Ⅱ相試験である。本剤 1,000mg/m²を 1、8 及び 15 日目に投与し、4 週を 1 コースとした。腫瘍縮小効果を主要評価項目、生存期間と治療安全性が副次評価項目に設定された。28 例が登録され、奏効率は 17.9% (PR 5 例)、TTP 中央値は 8.8 ヶ月、生存期間中央値は 11.2 ヶ月であった。

グレード 3 以上の血液毒性は、貧血が 46.4%、顆粒球減少が 39.3%、白血球減少が 35.7%、血小板減少が 10.7%認められた。1 例でグレード 2 の肺臓炎が出現し 3 コース目に治療中止となったが、グレード 3 以上の非血液毒性は認められなかった。

また、学会報告ではあるが、用法・用量が明示されていた本剤単独投与に関する報告が 5 つあり、4 つは 1,000mg/m²の 3 週投与後 1 週休薬、1 つは 800mg/m²の 3 週投与後 1 週休薬が用いられていた。

ドセタキセルとの併用投与

● Itani Y, Hosokawa K, Ito K, Takeuchi S, Tabata T, Tsubamoto H, Fujita H, Akiyama M, Adachi S. A Phase I/II Study of Docetaxel and Gemcitabine Combination for Chemotherapy-resistant Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1521-1526¹⁶⁾

化学療法抵抗性の再発卵巣癌患者 34 例を対象として、ドセタキセルと本剤の併用化学療法の MTD を決定し、奏効率及び毒性を評価することを目的として実施された多施設共同、非盲検、第 I/II 相試験である。第 I 相試験として、ドセタキセル 70mg/m²を 1 日目に、本剤 800 又は 1,000mg/m²を 1 及び 8 日目に 3 週を 1 コースとして投与する方法で検討した結果、推奨用量は 800mg/m²と判断された。第 I/II 相試験において、CR は 1 例、PR は 6 例、SD は 6 例であり、奏効率は評価可能例中 21.9% (7/32 例)、SD 症例まで含めた病勢コントロール率は 40.6% (13/32 例)であった。TTP 中央値は 4.8 ヶ月、生存期間中央値は 13 ヶ月であった。

グレード 4 の血液毒性として、好中球減少が 19 例、白血球減少が 6 例、貧血が 2 例に認められ、グレード 3 の血液毒性として白血球減少が 19 例、好中球減少が 9 例、血小板減少が 8 例、貧血が 5 例、発熱性好中球減少が 4 例に認められた。グレード 3 の非血液毒性として、悪心・嘔吐が 3 例、イレウスが 1 例に認められた。

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

本剤の卵巣癌に対する治療について *Annals of Oncology* で報告された最新の総説の要約を以下に記す。なお、本剤の卵巣癌に対するメタ・アナリシスの報告は認められなかった。

● Lorusso D, Di Stefano A, Fanfani F, Scambia G. Scambia: Role of gemcitabine in ovarian cancer treatment. *Ann Oncol.* 2006;17(Supplement 5):v188-v194¹⁷⁾

<再発卵巣癌に対する本剤単独投与>

本剤単独投与での用法・用量は 4 週を 1 コースとして 800~1,250mg/m²を 1、8 及び 15 日目に投与する方法で行われてきた。用量規制毒性は血液毒性 (好中球減少>血小板減少) である。引用されている 12 試験において、対象は白金製剤抵抗性及び他剤既治療の患者がほとんどで、最近の試験ではパクリタキセルも既治療の患者である。奏効率は 11~29%、生存期間中央値は 6~9 ヶ月であった。

<白金製剤感受性の再発卵巣癌に対する本剤と白金製剤の併用投与>

本剤とカルボプラチンの併用投与の第 I/II 相試験及び第 III 相試験が紹介されている。第 III 相試験は、カルボプラチンとの併用投与 (本剤 1,000mg/m² 1 及び 8 日目、カルボプラチン AUC 4 1 日目を 3 週ごと) とカルボプラチン単独投与の比較試験で、主要評価項目である無増悪期間 (無増悪生存期間と同一) の中央値は併用群 8.6 ヶ月、単独群 5.8 ヶ月であった。安全性では、

グレード3以上の血液毒性が併用群で多く認められた（好中球減少（併用群 vs 単独群、以下同順）：70.3% vs 12.0%、血小板減少：34.9% vs 11.4%、貧血 27.4% vs 8.0%、すべて $p < 0.05$ ）。

<白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤と白金製剤の併用投与>

本剤とシスプラチンの併用投与の報告が紹介されている。用法・用量を、3週を1コースとして本剤 600 又は 750mg/m²、シスプラチン 30mg/m²を1及び8日目に投与することとした2つの第Ⅱ相試験において、奏効率はそれぞれ 42.9%、70%、TTP 中央値はともに6ヵ月、生存期間中央値は12ヵ月、20.2ヵ月であった。

<白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤と白金製剤以外の薬剤の併用投与>

本剤とパクリタキセルとの併用、トポテカンとの併用及びリポソーマルドキソルビシンの併用投与等の報告が紹介されている。

<初回化学療法例に対する本剤を含む併用投与>

本剤とシスプラチンとの併用、カルボプラチンとパクリタキセルとの3剤併用投与等の報告が紹介されている。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

- 日本臨床腫瘍学会編集. 新臨床腫瘍学 改訂第2版. 東京: 南江堂; 2009:p 604-615¹⁸⁾

化学療法施行後の再発例（白金製剤感受性再発例）：

タキサン製剤と白金製剤の併用投与（TC 投与）と従来の白金製剤を含んだ治療法との無作為比較試験（ICON4）及び本剤とカルボプラチン併用投与（GC 投与）とカルボプラチン単独投与との無作為比較試験（B9E-MC-JHQJ 試験）が行われた結果、TC 投与及び GC 投与が勝り、白金製剤感受性の再発例に対してはカルボプラチンを含む併用投与が推奨されることとなった。なお、本邦では TC 投与が第一選択と考えられている。

初回化学療法例：

TC 投与（パクリタキセル 175mg/m²/3h + カルボプラチン AUC 5~6 併用投与）が標準治療とされる。新しい治療法の研究事例の一つとして、GOG182 試験（TC 投与を対照群とした5群試験。3剤併用群は、TC 投与に本剤又はリポソーマルドキソルビシンを併用し3週ごと8コース投与。sequential doublet 群はカルボプラチンとトポテカン併用投与又はカルボプラチンと本剤併用投与4コース後に TC を4コース投与）がある。この試験の結果、3剤併用投与や sequential doublet は、標準治療に比して有効性に差が認められなかった。

- DeVita VT Jr, Weinberg RA, DePinho RA, Lawrence TS (ed), Rosenberg SA (ed). Cancer. Principles & practice of oncology 8th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008;p 1584-1586¹⁹⁾

再発例の取り扱い

前化学療法から6ヵ月未満の再発例、又は白金製剤投与中の悪化例は、白金製剤抵抗性と定義される。白金製剤抵抗性、あるいは白金製剤に耐えられない患者に対する患者に用いられる単独投与として、交叉耐性がない可能性があるリポソーマルドキソルビシン、トポテカンなどとともに本剤（用法用量記載なし）が紹介されている。

- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Treatment. <http://www.mskcc.org/mskcc/html/13112.cfm>. Accessed May. 20, 2010²⁰⁾

化学療法施行後の再発例：

再発卵巣癌に対する化学療法剤として、トポテカン、リポソーマルドキソルビシンなどとともに本剤（用法・用量記載なし）が紹介されている。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

診療ガイドライン

● 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん 治療ガイドライン第2版. 東京: 金原出版; 2007:p 67-69²¹⁾

化学療法施行後の再発例（白金製剤感受性再発例）：

白金製剤を含む併用投与が推奨される。白金製剤を含む併用投与に関する3つの比較臨床試験について紹介されており、うち1試験は本剤とカルボプラチン併用投与とカルボプラチン単独投与との無作為化比較試験（JHQP試験）である。

化学療法施行後の再発例（白金製剤抵抗性の再発例）：

初回化学療法と交叉耐性のない薬剤の単独投与が基本である。治療選択肢の一つとして、本剤（800～1,000mg/m² 1、8及び15日目投与の28日間隔）単独投与、本剤（1,000mg/m² 1及び8日目投与の21日間隔）とリポソーマルドキソルビシン（30mg/m² 1日目投与の21日間隔）との併用投与があげられている。

● NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2. 2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf. Accessed May. 31, 2010²²⁾

再発卵巣癌に受け入れ可能な治療法の Preferred Agents の項に、白金製剤感受性及び白金製剤抵抗性の卵巣癌に対し、それぞれ化学療法が記載されている。

白金製剤感受性の場合の併用投与として、カルボプラチンとパクリタキセル（category1）の併用とともに、カルボプラチンと本剤の併用、シスプラチンと本剤の併用等の複数のレジメンが紹介されている。

白金製剤抵抗性の場合、複数の単独投与が紹介され、本剤が記載されている。

● NCI. Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer Treatment. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>. Last Modified: May. 28, 2010. Accessed May. 31, 2010²³⁾

白金製剤感受性再発例：

カルボプラチンとパクリタキセル併用投与が標準治療と考えられるが、その他の治療選択肢の一つとしてカルボプラチンと本剤併用投与（用法用量記載なし）について紹介されている。

白金製剤不応又は抵抗性再発例：

白金製剤を含むレジメン治療後6ヵ月以内に再発した症例では、タキサン製剤単独、トポテカン単独、アントラサイクリン単独（特にリポソーマルドキソルビシン）投与とともに、本剤単独投与（週1回投与を3週連続し、4週目は休薬。用量の記載なし）が推奨されると記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

企業の説明によると、卵巣癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

日本における卵巣癌に対する治験については、1990年8月～1993年2月に実施した各種固形癌を対象とした前期第Ⅱ相試験に卵巣癌の症例が含まれていた。同試験では、現在本剤が用いられる用量よりも低い用量である $800\text{mg}/\text{m}^2$ にて検討されているが、このなかで卵巣癌に対する奏効率は5.3% (1/19例) であり、本試験以降は、卵巣癌における日本での開発は中断していた。なお、解析対象の19例の卵巣癌患者は、全例が化学療法歴を有し、約9割 (17/19例) の症例で前化学療法歴2レジメン以上 (約1ヵ月以内に同一レジメンが実施された場合は1レジメンとし、腹腔内投与はカウントしなかった) であった。また、全身状態の指標であるPSでは、約半数 (9/19例) が2以上であり、約8割 (15/19例) の症例で、前治療終了時から本剤投与開始までの無治療期間が6ヵ月未満であった。

以下、中断した経緯を詳述する。

上述のとおり日本イーライリリーが国内にて実施した臨床試験において、卵巣癌患者が対象に含まれる治験は、前期第Ⅱ相試験 (試験番号：B9E-JE-0201、以下0201試験) のステップ1 (1990年～1991年) であり、用量は $800\text{mg}/\text{m}^2$ (1、8及び15日目の4週毎投与) を用いていた。この0201試験は、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインが1991年2月に薬新薬第9号として通知され、その前年にもその内容が公開されていたため、同ガイドラインを参考に試験が行われた。したがって、前期第Ⅱ相試験である0201試験では、効果が期待される癌腫の探索と安全性の検討を目的とし、卵巣癌に対しては、対象を当時の標準的化学療法による既治療例、エンドポイントを奏効率とし、単独投与を用いての検討であった。

1990年代初頭の卵巣癌に対する化学療法は、シスプラチンを中心に、シクロホスファミド等のアルキル化剤やドキソルビシン等のアントラサイクリン系薬剤との併用療法、ビンブラスチン並びにエトポシド等の植物アルカロイドやブレオマイシン等との併用療法等が標準療法として用いられていた。また、通常これらの化学療法は、再発や再燃等に対し、期間をおいて繰り返し用いられた。

このような状況から、0201試験の解析対象の卵巣癌19例は全例が白金製剤を含む多くの前治療 (前治療3レジメン以上が半数以上) を受けており、その奏効率は5.3% (95%CI [0.1, 26.0%]) であった。これは真の奏効率が20%である可能性を否定しないものの、期待奏効率を大きく下回っていたことから、この時点で国内での卵巣癌に対する開発を中断し、より高い奏効率を示した肺癌領域の開発に移行した。また、以後の試験の用量は、海外で多く用いられるようになった $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ (1、8及び15日目の4週毎投与) を採用した。

以上のことから、本剤の卵巣癌での開発は中断されていたが、2007年に癌患者団体 (卵巣がん体験者の会スマイリー) から、要望書が厚生労働省に提出されたことを受けて、開発を再開することを決定した。その後、厚生労働省審査管理課及び機構と協議を重ね、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や公知申請の検討について提案がなされた。今回、安全性について明確化の上、公知申請を検討するに至った。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内での臨床試験の要約については以下の内容であったことが企業から示されている。

1) 国内臨床試験の要約について

上記 (1) の項に記載した国内前期第Ⅱ相試験 (0201試験) は、肺癌、胃癌、膵臓癌、大腸/直腸癌、子宮頸癌、卵巣癌、乳癌患者 (目標例数：各15例) を対象として実施され、本剤は $800\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回3週連続投与後4週目を休薬する1コースを2コース以上繰り返すこととされた。

本試験において、卵巣癌に対する有効性は、解析対象19例のうち、PR1例、SD5例、PD10例、評価不能3例であり、奏効率は5.3% (1/19例) であった。卵巣癌 (19例) における安全

性について、グレード3以上の副作用は、白血球数減少 31.6%、血小板数減少 15.8%、ヘモグロビン減少 26.3%、赤血球数減少 15.8%、ヘマトクリット減少 15.8%、好中球数減少 5.3%、悪心・嘔吐及び疲労感各 5.3%であった。また、死亡に至った副作用はなく、副作用による投与中止例は5例認められた。内訳は、肝機能障害、疲労感、GOT/GPT上昇、白血球数減少/血小板数減少、ヘモグロビン減少/赤血球数減少/ヘマトクリット値低下が各1例であった。また、本試験の全症例（116例、ただし好中球数のみ94例）において、5%以上に発現したグレード3以上の副作用は、白血球数減少 16.4%、好中球数減少 17.0%、ヘマトクリット値減少 14.7%、ヘモグロビン減少 16.4%、赤血球数減少 14.7%、血小板数減少 10.3%、疲労感 5.2%であった。116例中、死亡に至った副作用はなかった。また、副作用による中止例は、上記に記載した卵巣癌の5例以外に11例認められた。内訳は、食欲不振2例、悪心・嘔吐/疲労感、血小板数減少、肝機能障害/発熱/疲労感、悪心・嘔吐、白血球数減少/血小板数減少、皮疹/そう痒感/発熱、疲労感、ヘモグロビン減少/血小板数減少/GOT上昇/ALP上昇、及び白血球数減少各1例であった。

2) 本邦での臨床使用実態について

本邦における卵巣癌に対する本剤の使用実態については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書について」に記載したとおりであり、本剤の単独投与は、41件中19件と半数近くを占めていた。併用では、ドセタキセル10件、パクリタキセル2件、リポソーマルドキソルビシン1件、詳細不明9件であった。

国内の卵巣癌に対する本剤の臨床研究は、1例から数例規模の学会報告等が多いが、単独投与にて論文化されたものは2報あり、1報では1,000mg/m²、1、8及び15日目投与を用い（Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8）、別の1報は800mg/m²、1、8及び15日目投与が主（8例中1例には1000 mg/m²を投与）（産婦人科の実際 2008; 57: 2049-52）であったが、いずれも対象は他剤治療後の再発卵巣癌であった。

一方、国内における併用については、再発例に対するドセタキセルとの併用の報告が5報と最も多く、そのうち4報は数症例を対象とした報告であり、1報は白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者34例による併用第I/II相試験の報告であった。この併用第I/II相試験での用法・用量は800又は1,000mg/m²、1及び8日目投与の3週毎であり（Anticancer Res 2009; 29: 1521-6）、他の4報ともに本剤の用法・用量は800mg/m²、1及び8日目の3週毎投与であった。

本剤は海外において、白金製剤感受性の再発卵巣癌に対し、カルボプラチンとの併用投与にて承認されている。しかし、検索の結果、国内で、本剤とカルボプラチンとの併用に関する報告は、論文化されたものはなく、1例の症例報告はあったものの、用法・用量に関する記述はなかった。

国内のガイドラインについては、2007年10月に刊行された2007年版 卵巣がん治療ガイドライン（日本婦人科腫瘍学会/編）において、白金製剤感受性の再発卵巣癌に対する化学療法としてJHQJ試験の結果が紹介されている。さらに、再発卵巣癌の化学療法として、本剤単独投与、本剤とリポソーマルドキソルビシンの併用療法が海外の文献引用により記載されている。しかし、国内の文献報告や使用については記載されていない。

以上より、本剤は国内において、主に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、用いられており、その使用方法としては、単独あるいはドセタキセル等との併用が用いられており、本剤の用法・用量としては、800～1,000mg/m²の3週連続投与後1週休薬（3投1休）又は2週連続投与後1週休薬（2投1休）と考えられた。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価につ

いて

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項に示した、本剤単独投与の海外第Ⅱ相試験 6 試験における用量は、800～2,000mg/m²であり、用法はすべて 3 投 1 休であった。

国内 0201 試験と同じ 800mg/m² の 3 投 1 休を用いて実施された海外試験は 2 試験 (B9E-EW-E007 試験：以下 E007 試験、B9E-MC-JHAJ 試験：以下 JHAJ 試験) あり、E007 試験では 3 レジメン以上の化学療法を受けていない症例を、JHAJ 試験では 2 レジメン以上の前治療を受けた症例を対象としていた。前者では 37 例において奏効率が 21.6% (8/37 例) であり、後者の試験では、21 例中奏効はなく、奏効率 0% であった。また、国内 0201 試験では、多剤治療歴のある白金製剤抵抗性の患者が主な対象であり、その奏効率は既述のとおり 5.3% であった。

1,000mg/m² の 3 投 1 休を用いた海外試験 (B9E-MC-JHBU 試験：以下 JHBU 試験) では、2 レジメン (1 次治療として白金製剤併用療法、2 次治療としてパクリタキセル併用療法) を受け、組み入れ 3 ヶ月以内に放射線療法等の癌治療を受けていない症例 25 例を対象に実施され、奏効率は 8.0% (2/25 例) であった。また、多剤治療後再発卵巣癌を対象に 1,000mg/m² の 3 投 1 休を用いた国内臨床研究では、奏効率は 17.9% (5/28 例) と報告されている (Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8)。

イーライリリー社が海外で実施した本剤単独投与による 6 試験はいずれも第Ⅱ相試験であったが、2006 年以降には、「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態等の公表論文としての報告状況」の項に記載したとおり、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に用いられるリポソーマルドキソルビシン単独投与と本剤単独投与との比較試験が海外の研究者によって 2 試験行われている。当該 2 試験について、本剤 1,000mg/m² の単独投与を用いた Mutch ら (2 投 1 休) (J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8)、及び Ferrandina ら (3 投 1 休) (J Clin Oncol 2008; 26: 890-6) の第Ⅲ相試験の全奏効率は、それぞれ 6.1% (6/99 例)、及び 28.6% (18/63 例) であった。なお、この 2 試験における奏効率の違いは、Mutch らの試験では前治療を 2 レジメンまで許容した前治療から 6 ヶ月以内の白金製剤抵抗性の卵巣癌患者を、Ferrandina らの試験では前治療を 1 レジメンに限定し前治療から 12 ヶ月以内の進行または再発卵巣癌患者をそれぞれ対象としたことの違いによる可能性もある。

一方、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項に記載したとおり、海外第Ⅲ相試験 (B9E-MC-JHQJ 試験：以後、JHQJ 試験) では、白金製剤感受性の再発卵巣癌患者 (前化学療法終了時より 6～12 ヶ月の症例) を対象に、本剤 (1,000mg/m² の 2 投 1 休) 及びカルボプラチン (AUC 4、3 週毎) の併用投与の有効性及び安全性が検討されているが、国内において、卵巣癌患者を対象とした本剤とカルボプラチンの併用に関する報告はなく、カルボプラチンとの併用時の日本人での有効性について考察することはできなかった。なお、当該第Ⅲ相試験では、副次評価項目の OS について、カルボプラチン単独投与に対する本剤とカルボプラチン併用投与での延長効果は不明である。

卵巣癌 (上皮性卵巣腫瘍) の分類は、日本と海外で同様であり、その治療法についても、本邦における卵巣がん治療ガイドラインと米国における NCCN ガイドラインでは、標準的治療 (パクリタキセルとカルボプラチン併用投与) をはじめとして、特に差異はない。また、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項に記載したとおり、海外の代表的な教科書である CANCER や日本における教科書である新臨床腫瘍学においても分類、治療法等は同様である。卵巣癌領域では GOG と呼ばれる卵巣癌を専門とする医師らによる世界的な自主研究グループがあり、日本からも JGOG として参画しており、国際的な交流が密で、治療法についても共有されている現状がある。

以上の内容及び教科書やガイドラインの記載内容を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (以下、検討会議) では本剤単独投与について、最も汎用されている

用法・用量である $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 投 1 休にて、国内外の報告では何れも一定の奏効率が認められており、上記のとおり、その治療体系に国内外で差異はないことから、本剤の白金製剤抵抗性の日本人卵巣癌患者への有効性は期待でき、医学薬学上の公知性はあると判断した。一方、白金製剤感受性の卵巣癌患者を対象とした、カルボプラチンとの併用については、JHQJ 試験の結果より OS の延長効果は不明であること、加えて、日本での使用実態が文献では確認できず、医療現場でも一般的に用いられていない状況と考える。また、カルボプラチン以外との併用については、白金製剤の感受性の有無にかかわらず、いくつかの報告があることは既にあるものの、有用性は確認されておらず、他剤との併用を強く推奨できるエビデンスではないと判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

本剤の単独投与については、卵巣癌患者が対象に含まれた国内 0201 試験、日本国内で非小細胞肺癌をはじめとする 5 癌腫における治験、及び 2006 年の再審査等における有害事象情報の蓄積があるが、その主たる有害事象は骨髄抑制であり、主な非血液学的毒性は、食欲不振、悪心・嘔吐、疲労感等である。また、これらの安全性プロファイルは、卵巣癌を対象とした海外臨床試験結果 (E007 試験、JHAJ 試験、JHBU 試験)、海外公表論文 (J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8, 2008; 26: 890-6)、国内公表論文 (Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8)、及び国内学会報告においても同様である。したがって、卵巣癌患者についても、現在の添付文書に記載されているとおり、高度な骨髄抑制のある患者に対する投与は避けるべきであり、血液学的検査を頻回に行って適切な患者管理を行う必要がある、と検討会議は考える。

以下に、申請予定用法・用量である $1000\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 投 1 休を日本人卵巣癌患者に投与した際の安全性について考察した経緯を示す。

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項で示した、本剤単独投与の海外第Ⅱ相試験 6 試験における用法はすべて 3 投 1 休であったが、用量は $800\sim 2,000\text{mg}/\text{m}^2$ であった。

上記の海外第Ⅱ相試験のうち、国内の卵巣癌に対する治験と同じく $800\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 投 1 休を用いた 2 試験 (E007 試験、JHAJ 試験) について、グレード 3 以上の有害事象 (発現頻度 5% 以上) は、E007 試験では、好中球数減少 31%、白血球数減少 22%、血小板減少 10%、悪心・嘔吐 12% であり、JHAJ 試験では、顆粒球減少 19%、血小板減少 19%、貧血 24%、悪心・嘔吐 10% であった。 $800\text{mg}/\text{m}^2$ を用いた国内 0201 試験の 19 例では、グレード 3 以上の有害事象 (発現頻度 5% 以上) は、白血球数減少 31.6%、(好中球数減少 5.3% : 測定していない症例があり、正確な数値は不明)、ヘモグロビン減少 26.3%、ヘマトクリット値減少 15.8%、血小板減少が 15.8%、悪心・嘔吐 5.3%、疲労感 5.3% であった。以上の結果から、卵巣癌に対する本剤 $800\text{mg}/\text{m}^2$ の単独投与時の有害事象は、骨髄抑制が主であり、非血液学的毒性についても国内外で大きな差異はないと考える。

次に、本剤 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 投 1 休での海外の研究者による第Ⅲ相試験 (J Clin Oncol 2008; 26: 890-6) の本剤群の 71 例では、グレード 3 以上の有害事象 (発現頻度 5% 以上) は、白血球数減少 21.1%、好中球数減少 22.5%、貧血 7.0%、血小板数減少 5.6%、疲労感 8.5%、肝機能障害 5.6% であった。肝機能障害については、本剤単独投与による治験で、膵癌、胆道癌のように肝胆膵系の疾患において、10~15% 前後のグレード 3 以上の有害事象が見られているが、再発卵巣癌に対しては、本剤とカルボプラチンとの併用療法による海外 JHQJ 試験においてもグレード 3 以上の肝機能障害は見られていない。Ferrandina らによる再発卵巣癌を対象にした臨床試験で、肝機能障害が 5.6% の症例に見られた理由は不明であるが、国内治験において因果関係を問わないグレード 3 以上の ALT、AST、ALP が、尿路上皮癌ではいずれも 2.3% (1/44 例)、同様に乳癌では 12.9% (8/62 例)、4.8% (3/62 例)、1.6% (1/62 例) であったことを踏まえると、卵巣癌に対して特異的に発生頻度が高いとは言えないと考える。

また、同様に 1,000mg/m² の 3 投 1 休の用法・用量で実施された国内臨床研究 (Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8) では、多剤治療後再発上皮性卵巣癌患者 28 例に対して本剤単独投与を行い、グレード 3 以上の血液学的毒性では貧血 46.4%、顆粒球減少 39.3%、白血球減少 35.7%、血小板減少 10.7%、グレード 3 以上の非血液学的毒性はなしと報告されている。加えて、グレード 4 の顆粒球減少症が 10.7%に発現したものの G-CSF 製剤の投与を必要とする症例は認められなかったこと、血液毒性のため 800mg/m² への減量が 4 例 (14.3%) に行われたものの投与中止例は 1 例 (グレード 2 の肺臓炎) のみであったことが報告されている。

国内の製造販売後調査としては、卵巣癌患者に関する結果は得られていないものの、非小細胞肺癌 2,110 例、膵癌 854 例、胆道癌 260 例に対する安全性評価が行われており、これらのうち本剤単独投与例はそれぞれ 662 例、676 例、175 例であった。

以上より、日本人の再発卵巣癌に対する本剤 1,000mg/m² の 3 投 1 休での単独投与の安全性について、患者背景等の差異から国内外の厳密な比較は困難であるものの、海外報告と比較して国内報告で忍容性が大きく劣るものではないことを、検討会議は確認した。また、他癌腫ではあるが既に多くの本剤単独での国内使用実績があることも考慮すると、がん化学療法に精通した医師のもとで使用されるのであれば、管理可能と判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

<卵巣癌について>

卵巣癌は早期症状が非常に乏しいこと等から過半数は進行卵巣癌の状態で見られ、早期癌でもしばしば再発することから多くの症例が化学療法の対象となる。卵巣癌は白金製剤に感受性が高い癌腫として知られており、海外の NCCN ガイドライン、日本における卵巣がん治療ガイドラインともに、初回化学療法はパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法が標準であるとしている。しかし、長期治療成績は依然として不良である。

卵巣がん治療ガイドラインによれば、一次化学療法に奏効後、再発することが多く、60%以上の症例で二次化学療法が行われる。また、Ⅲ、Ⅳ期の進行癌においては、治療後 2 年以内に再発することが多く、1 年以内におよそ 20%、2 年以内におよそ 60%、3 年以内におよそ 70%が再発することが知られている。

上記の標準的化学療法後の再発/進行卵巣癌に対する化学療法は、白金製剤を含む前化学療法終了後 6 ヶ月以内の再発例を白金製剤抵抗性、6 ヶ月以上経過後の再発例を白金製剤感受性に分類している。白金製剤の感受性に応じて複数の化学療法レジメンが国内外のガイドラインに記載されている。

<白金製剤抵抗性の卵巣癌について>

NCCN ガイドラインでは白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する標準的化学療法は定められていないが、今までの臨床試験成績より、単剤の抗がん剤が紹介されており、本剤がリポソーマルドキソルビシン等と並び紹介されている。また、日本の卵巣がん治療ガイドラインでも同様に、再発卵巣癌の化学療法として、本剤単独投与、本剤とリポソーマルドキソルビシンの併用療法が記載されている。

日本における治療実態は論文等による調査にて、本剤単独投与、ドセタキセル等との併用療法が紹介されている。これは、標準的初回化学療法であるパクリタキセル及びカルボプラチンが前化学療法として用いられることから、これらの薬剤に耐性を有する再発/進行卵巣癌患者には、異なる薬剤を用いた治療を行っている現状を示していると考えられる。

<白金製剤抵抗性の卵巣癌に対する結論>

本項の (1) と (2) で述べたとおり、本剤単独投与の白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する有効性について、国内外で本剤単独投与時の成績に差はなく、リポソーマルドキソルビシンとの第Ⅲ相比較試験が 2 報報告され、本剤が治療の選択肢となり得ることが報告されてい

る。また、安全性についても卵巣癌に対して特異な有害事象や管理困難とする報告は見られていない。

また、白金製剤耐性再発卵巣癌に対する本剤単独投与（1回投与量 800～1,250mg/m²を3週連続投与後1週休薬）での海外第Ⅱ相試験は複数報告されており、奏効率は13～22%、生存期間中央値は6.2～9カ月の治療成績が示されている（Gynecol Oncol 2003; 90: 593 など8試験）。当該海外での使用実態、及び国内使用実態を考慮すると、本剤は近年、主に白金製剤耐性再発卵巣癌を対象として単独投与で用いられていると考えられる。当該使用は欧米でも同様であり、本剤単独投与は欧米でも、白金製剤耐性再発卵巣癌に対して標準的に用いられる薬剤の一つと位置づけられている。

以上より、本剤単独投与の白金製剤耐性再発卵巣癌に対する有用性を医学薬学上公知として判断することは可能と検討会議は考える。

なお、本剤は、白金製剤感受性の再発卵巣癌に対しては、JHQJ 試験（1,000mg/m²の2投1休とカルボプラチン AUC 4（3週毎）の併用とカルボプラチン AUC 5 との比較試験）の結果が報告されている。しかし、本項の（1）に示したとおり、本試験では、カルボプラチン単独投与に対する本剤とカルボプラチン併用投与での OS の延長効果は不明であること、加えて、日本での本剤とカルボプラチンとの併用については使用実態が文献上、確認できず、医療現場でも一般的に用いられていない。このため、今回の要望に関して、白金製剤感受性の卵巣癌に対するカルボプラチンとの併用ではなく、白金製剤耐性再発卵巣癌に対する有用性を検討することが妥当であると検討会議は判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

がん化学療法後に増悪した卵巣癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【設定の妥当性について】

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したように、海外で2つの第Ⅲ相比較試験（J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8、2008; 26: 890-6）が白金製剤抵抗性の卵巣癌患者を対象に実施された。

1つは、白金製剤抵抗性の卵巣癌に対する本剤（1000mg/m²週1回投与を2週連続し1週休薬）とリポソーマルドキソルビシン（PLD：50mg/m²を4週に1回投与）のPFSの比較を主目的として実施された。主要評価項目であるPFSについて両群間で統計学的に有意な差が認められなかった（PFS中央値は本剤群3.6ヵ月、PLD群3.1ヵ月、p=0.87）。

筆者らは、本試験は同等性試験ではないものの、本剤がリポソーマルドキソルビシンと同様の有用性を示したことから、本剤単独投与はタキサン製剤治療歴を有する白金製剤抵抗性の再発例に対する治療の選択肢の一つとなり得ると結論付けている。

別の1つは、白金製剤とパクリタキセル併用投与1レジメンのみの前治療歴を有する卵巣癌に対する本剤（1,000mg/m²週1回投与を3週連続し1週休薬）とリポソーマルドキソルビシン（PLD：40mg/m²を4週に1回投与）でのTTPの比較を主目的として実施された。主要評価項目であるTTPについて両群間で統計学的に有意な差が認められなかった（TTP中央値は本剤群20週、PLD群16週、p=0.411）。

筆者らは、本剤は白金製剤を含む治療終了後12ヵ月以内に再発した症例に対して、リポソーマルドキソルビシンと同様の有用性を示し、治療の選択肢の一つと考えられると結論付けている。

また日本では、本剤の単独投与において、多剤治療後再発上皮性卵巣癌に対する有効性に関する臨床研究（Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8）が報告されており、本剤は1回1,000mg/m²、3週連続投与後1週休薬の用法・用量にて投与された。その結果、奏効率は17.9%（5/28例）であり、奏効例は全てPRであり、TTP中央値は8.8ヵ月、生存期間中央値は11.2ヵ月であった。

以上、及び「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」、「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床試用実態について」、「7. 公知申請の妥当性について」の記載内容より、本剤単独投与は、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者において、リポソーマルドキソルビシンと同様の位置付けにおいて使用されるものと考えられる。したがって、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は、リポソーマルドキソルビシンと同様の内容を設定することが適当と考える。

（2）用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²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。

【設定の妥当性について】

現在までに臨床試験成績及び臨床使用経験より、以下の知見が得られており、上記用法・用量を設定することが適当と考える。

- 海外で白金製剤耐性再発卵巣癌を対象に実施された2つの第Ⅲ相試験（J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8、J Clin Oncol 2008; 26: 890-6）では、1,000mg/m²の2週連続投与後1週休薬、及び3週連続投与後1週休薬の用法・用量が用いられ、一定の有効性が確認された。
- 再発卵巣癌を対象に実施された、本剤単独での海外第Ⅱ相試験8試験では、800～1,250mg/m²の3週連続投与後1週休薬の用法・用量が用いられ、一定の有効性が確認された。
- 国内の報告より、本剤は国内において、主に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、単独投与として用いられ、その用法・用量は800～1,000mg/m²の3週連続投与後1週休薬であった。

国内使用実態、海外の主な試験成績を踏まえ、本剤の用法・用量を「通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²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。」

とした。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, Wang Y, Scribner DR Jr, Marciniack M, Naumann RW, Secord AA.: Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2811-2818
- 2) Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, Del Medico P, Scaltriti L, Katsaros D, Priolo D, Scambia G. Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890-896.
- 3) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699-4707.
- 4) Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, Mutch DG, Burger RA, Swart AM, Trimble EL, Accario-Winslow C, Roth LM. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1419-1425.
- 5) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, Stauch M, Paulenz A, Camara O, Keil E, Lichtenegger W. Nonplatinum Topotecan Combinations Versus Topotecan

- Alone for Recurrent Ovarian Cancer: Results of a Phase III Study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-3182.
- 6) Vasey PA, Atkinson R, Osborne R, Parkin D, Symonds R, Paul J, Lewsley L, Coleman R, Reed NS, Kaye S, Rustin GJ. SCOTROC 2A: Carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-gemcitabine as first-line chemotherapy for ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(1):62-68.
 - 7) Maurie Markman, Kenneth Webster, Kristine Zanotti, et al. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90(3):593-596.
 - 8) Giuseppe D'Agostino, Frederic Amant, Patrick Berteloot, et al: Phase II study of gemcitabine in recurrent platinum-and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;88(3):266-269.
 - 9) G von Minckwitz, T Bauknecht, CM Visseren-Grul and JP Neijt. Phase II study of gemcitabine in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1999;10(7):853-855.
 - 10) M Friedlander, MJ Millward, D Bell, et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1998;9(12):1343-1345.
 - 11) Jeremy D Shapiro, Michael J Millward, Danny Rischin, et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol.* 1996;63(1):89-93.
 - 12) Birthe Lund, Ole Paaske Hansen, Karen Theilade, et al. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(20):1530-1533.
 - 13) CR Underhill, FX Parnis, MS Highley, et al. Multicenter phase II study of gemcitabine in previously untreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Drugs.* 2001;12(8):647-652.
 - 14) Watanabe Y, Koike E, Nakai H, Etoh T, Hoshiai H. Phase II study of single-agent gemcitabine in heavily pretreated Japanese patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 2008;13(4):345-348.
 - 15) 江藤智麿, 渡部洋, 中井英勝, 上田晴彦, 星合昊. 多剤治療後再発卵巣癌に対する塩酸ジェムシタビンの有効性に関する院内臨床第II相試験成績. *産婦人科の進歩.* 2009; 61(1):31-34.
 - 16) Itani Y, Hosokawa K, Ito K, Takeuchi S, Tabata T, Tsubamoto H, Fujita H, Akiyama M, Adachi S. A Phase I/II Study of Docetaxel and Gemcitabine Combination for Chemotherapy-resistant Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1521-1526.
 - 17) Lorusso D, Di Stefano A, Fanfani F, Scambia G. Scambia: Role of gemcitabine in ovarian cancer treatment. *Ann Oncol.* 2006;17(Supplement 5):v188-v194.
 - 18) 日本臨床腫瘍学会編集. 新臨床腫瘍学 改訂第2版. 東京: 南江堂; 2009:p 604-615.
 - 19) DeVita VT Jr, Weinberg RA, DePinho RA, Lawrence TS (ed), Rosenberg SA (ed). *Cancer. Principles & practice of oncology* 8th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008;p 1584-1586.
 - 20) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Treatment. <http://www.mskcc.org/mskcc/html/13112.cfm>. Accessed May. 20, 2010.
 - 21) 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん 治療ガイドライン第2版. 東京: 金原出版; 2007:p 67-69.
 - 22) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2. 2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf. Accessed May. 31, 2010.
 - 23) NCI. Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer Treatment. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>. Last Modified: May. 28, 2010. Accessed May. 31, 2010.

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 ノギテカン塩酸塩
 卵巣癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ノギテカン塩酸塩（JAN），トポテカン（INN）	
	販売名：ハイカムチン注射用 1.1mg	
	会社名：日本化薬株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー 日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	<p><日本臨床腫瘍学会> 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.(1,28,35,36,2252) In these clinical trials, topotecan was administered at an initial dosage of 1.5 mg/m² 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</u>（追加希望）</p> <p><卵巣がん体験者の会スマイリー> 卵巣癌</p> <p><日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> <u>小細胞肺癌、初回化学療法が無効であった再発卵巣癌</u>（申請）</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容は二重下線</p>
	用法・用量	<p><日本臨床腫瘍学会、卵巣がん体験者の会スマイリー> 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/m²（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）</p> <p><卵巣がん体験者の会スマイリー> 1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注</p>

		<p>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増減する。</p> <p><u>2. 卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、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。</u></p> <p><日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> <u>ノギテカンの推奨投与量は1.5mg/m²であり、21日間の治療コースの第1日目から1日1回、連続5日間、30分間かけて点滴静注する。腫瘍の進行がない場合には、腫瘍の反応性が遅い場合があるので少なくとも4コースの治療を推奨する（欧米）。本邦では、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、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増減する（添付文書）。</u></p> <p style="text-align: right;">注）要望内容は二重下線</p>
	<p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）</p>	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(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）」 本疾患は悪性腫瘍であることから、アに該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性 「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」 欧米治療ガイドライン（NCCN2009年）、NCI-PDQ^R等の治療ガイドラインでも本剤を白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に使用することが推奨されており、該当すると考える。 以下、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌における本剤の医療上の位置付けを示す。 卵巣癌の治療には、化学療法が効果的であるものの、多くは再発を繰り返すのが現状である。一般的に、抗癌剤を使い続けると耐性を示すようになっていたり、蓄積毒性により投与の継続ができなくなったりする場合があるため、複数の抗癌剤による治療が必要となる。 ノギテカン（以下、本剤）は、交叉耐性の少ない薬剤であり、有効性が認められ世界80カ国以上で使用されている。本剤の主な毒性は、血液毒性（好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少等）である。これらは、可逆的であり蓄積性はなく、G-CSF製剤、血液製剤等の適切な処置により対処可能である。また、非血液毒性は、主に消化器症状であるが、可逆的で回復性が認められる。 以上のように、本剤は白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対して有用であると考えられる。</p>
--

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・初回又はそれ以降の化学療法が無効となった転移性卵巣癌 ・初回化学療法が無効となった小細胞肺癌 <p>StageIVB の再発, もしくは手術+放射線治療による根治的治療が困難な難治性の子宮頸癌 (トポテカン/シスプラチン併用療法)</p> <p>注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><u>卵巣癌及び小細胞肺癌: ハイカムチンの初回コースの投与に先立ち, 患者の投与前好中球数$>1,500/mm^3$, 血小板数$>100,000/mm^3$でなければならない. ハイカムチンの推奨投与量は $1.5mg/m^2$ で, 21 日間の治療コースの 1 日目から 1 日 1 回, 連続 5 日間, 30 分以上かけて点滴静注する. 腫瘍の進行がない場合でも, 腫瘍反応性が遅い場合があるので, 少なくとも 4 コースの治療を推奨する. 卵巣癌に対する 3 試験における効果発現までの期間の中央値は 9~12 週間であり, 小細胞肺癌に対する 4 試験における効果発現までの期間の中央値は 5~7 週間であった. 治療コースにおいて重度の好中球数減少が発現した場合には, 次コースより投与量を $0.25mg/m^2$ ($1.25mg/m^2$ となる) 減量する. 血小板数が $25,000/mm^3$ 以下の場合も同様に減量する. 一方, 重度の好中球数減少の発現に際し, 次コースの第 6 日目 (トポテカンの投与終了から 24 時間後) より G-CSF を投与することもできる (減量する前に).</u></p> <p>子宮頸癌: ハイカムチンの初回コースの投与に先立ち, 患者の投与前好中球数$>1,500/mm^3$, 血小板数$>100,000/mm^3$ でなければならない. ハイカムチンの推奨投与量は $0.75mg/m^2$ を, 21 日間の治療コースの 1, 2, 3 日目に 1 日 1 回, 30 分以上かけて点滴静注し, シスプラチン $50mg/m^2$ を 1 日目に続けて点滴静注する (21 日/コース).</p> <p>ハイカムチン/シスプラチン併用の場合, 次コースの投与量は各薬剤で設定されている.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発熱性好中球減少症 ($<1,000/mm^3$ であり体温が $38^\circ C$ 又は $100.4^\circ F$) が発現した場合, 次コースのハイカムチンの投与量は 20% 減量して, $0.6mg/m^2$ にするべきである. 血小板数が $25,000/mm^3$ 以下の場合も同様に 20% 減量して $0.6mg/m^2$ にするべきである. もう一つの選択として, 重度の発熱性好中球数減少の発現に際し, 減量せずに次コースの 4 日目 (ハイカムチン投与終了から 24 時間後) から G-CSF を投与することができる. G-CSF を投与したにもかかわらず発熱性好中球減少症が発現した場合は, 次コース投与量は更に 20% 減量して $0.45mg/m^2$ にすべきである. ・シスプラチンの投与方法, 水分負荷及び血液毒性発現時の投与量設定については製品添付文書参照. <p>特殊な患者層における投与量の調節:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者: 軽度の腎障害患者 (クレアチニンクリアランス: $40\sim60mL/min$) の治療に際し, 特にハイカムチンの投与量を調節する必要はない. 中等度の腎障害患者 (クレアチニンクリアランス: $20\sim39mL/min$) では, 投与量を $0.75mg/m^2$ に調節することを推奨する. 重度の腎障害を有する患者についてはデータが不十分で, 推奨投与量を示すことはできない.

	<p>子宮頸癌の治療におけるハイカムチンとシスプラチンの併用は、シスプラチンが血清クレアチニンが 1.5mg/dL より高い場合には投与できないので、血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以下の患者のみ用いられる。子宮頸癌においてシスプラチンが中止された後のハイカムチン単剤療法についての有用性に関する十分なデータはない。</p> <p>高齢者：高齢者では、腎機能の低下による調節を除き、特に投与量を調節する必要はない（「臨床薬理」・「使用上の注意参照」参照）。</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	1996年5月28日
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>トポテカン単剤の適応症は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>初回又はそれ以降の治療が無効となった転移性卵巣癌</u> ・ <u>初回治療レジメンでの再治療が不適当と思われる再発小細胞肺癌（5.1 参照）</u> <p>トポテカン／シスプラチン併用療法の適応症は、放射線治療後でステージ IVB の再発子宮頸癌。シスプラチンの前治療を受けていた患者には、治療開始前に併用療法を適切に評価するための休業期間を設ける。（5.1 参照）</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>4.2 用法・用量</p> <p>トポテカンの使用は殺細胞性化学療法の専門のスタッフに限定し、また化学療法の経験のある医師の管理の下に投与すべきである。（6.6 参照）</p> <p>シスプラチンと併用する場合には、シスプラチンの処方情報を参照のこと。</p> <p>トポテカン 1 コース目の治療前には、好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上及びヘモグロビン $9g/dL$ 以上であること。</p> <p>用時溶解及び希釈すること。</p> <p><u>卵巣癌及び小細胞肺癌</u></p> <p><u>初回投与量</u></p> <p><u>トポテカンの推奨投与量は、$1.5mg/m^2$（体表面積）/日を5日間連続で各30分以上かけて点滴静注し、これを3週間毎に繰り返す。忍容性が得られれば、病態の悪化が認められるまで治療を継続する（4.8, 5.1 参照）</u></p> <p><u>2 コース目以降の投与量</u></p> <p><u>トポテカンは好中球数 $< 1 \times 10^9/L$、血小板数 $< 100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量 $< 9g/dL$（必要ならば輸血後）のときは、再投与してはならない。好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポテカンを他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。</u></p> <p><u>7日間以上重篤な好中球減少症（好中球数 $< 0.5 \times 10^9/L$）、発熱又は感染</u></p>

を伴った重篤な好中球減少症、もしくは好中球減少のために治療を遅らせた患者において、投与量を減量することを選択した場合には、0.25mg/m²/日の減量を行い、投与量を 1.25mg/m²/日にする（更に必要であれば、引き続き 1.0mg/m²まで減量）。

また、血小板数が 25×10⁹/L 未満の場合には同様に投与量を減量する。臨床試験においては、投与量が 1mg/m² まで減量され、副作用に対応するため更に投与量の減量が必要となった場合には、トポテカンの投与が中止された。

子宮頸癌

初回量

トポテカンの推奨投与量は、0.75mg/m²/日を、第1～3日目までは3日間連日で30分以上かけて点滴静注する。シスプラチンは第1日目のトポテカンの投与に続けて50mg/m²/日を点滴静注する。この治療スケジュールは21日毎に6コース行うか、又は病態が悪化するまで継続する。

2コース目以降の投与量

トポテカンは、好中球数が1.5×10⁹/L未満、血小板数が100×10⁹/L及びヘモグロビン量が9g/dL未満（必要なときは輸血後）であるときは再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポテカンを他の薬剤（例えばG-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7日間以上の重症の好中球減少（好中球数0.5×10⁹/L未満）が持続する場合、発熱や感染症の併発がみられる重症好中球減少患者、あるいは好中球減少のために治療を遅らせた患者において投与量を減らすことを選択した場合には、以降のコースのために投与量は20%、即ち0.60mg/m²/日の減量を行わなければならない（さらに、必要に応じて、その後0.45mg/m²/日まで減量）。

これと同様に、血小板数が25×10⁹/L未満の場合も、投与量を減らすことが推奨される。

腎機能障害患者

単剤療法（卵巣癌及び小細胞肺癌）

クレアチンクリアランスが20mL/min未満の患者については十分なデータはない。限られたデータではあるが中等度の腎障害患者では減量すべきである。クレアチンクリアランスが20～39mL/minの患者には0.75mg/m²/日の5日間投与を推奨する。

併用療法（子宮頸癌）

子宮頸癌のトポテカン/シスプラチン併用療法による臨床試験においては、血清クレアチニンが1.5mg/dL以下の患者を対象とした。トポテカン/シスプラチン併用療法中に血清クレアチニンが1.5mg/dLを超えた場合は、シスプラチンの減量・継続についてシスプラチンの添付文書を参照すること。シスプラチンを中止する場合、子宮頸癌患者に対してトポテカン単剤で治療を継続する根拠となる十分なデータは得られていない。

小児癌（すべての適用）

	<p>小児の臨床データは限られており、このためハイカムチンによる小児癌治療は推奨できない。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1996年11月12日
備考	
3) 独国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>卵巣癌または小細胞肺癌の初回の化学療法後の再発</u> ・ <u>手術または放射線療法が適切でない進行子宮頸癌（シスプラチンとの併用療法）</u> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><u>卵巣癌または小細胞肺癌 1.5mg/m²/日, 5日間, 3週間毎に繰り返す</u></p> <p><u>進行子宮頸癌 0.75mg/m²/日（シスプラチンと併用）, 3日間, 3週間毎に繰り返す</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	1996年11月12日
備考	
4) 仏国	
効能・効果	<p>単剤治療におけるトポテカンの効能効果は次の疾患治療である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ファーストライン又はそれ以降の化学療法が不十分な状態の転移卵巣癌</u> ・ <u>ファーストラインの再導入が適切でない再発小細胞肺がん</u> <p>シスプラチン併用によるトポテカンは、放射線治療後の再発の子宮頸癌又はステージ IV-B の進行癌の患者の治療に用いられる。以前にシスプラチンを投与された患者には併用治療を適切なものとするため十分な休薬期間を取る必要がある（薬動力学の項を参照）。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><u>トポテカンの使用は細胞毒性を有する化学療法剤投与の専門施設に限定する必要があり、化学療法に経験のある医師の監督下でのみ使用することができる（取扱及び廃棄方法参照）。</u></p> <p><u>シスプラチンと併用するときは、シスプラチンの製品概要を参照すること。</u></p> <p><u>トポテカンの初回治療の投与前、患者の好中球数は$\geq 1.5 \times 10^9/L$, 血小板数$\geq 100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量$\geq 9g/dL$（必要ならば輸血後）でなければならない。</u></p> <p><u>トポテカンは投与前に溶解し、希釈して用いること（取扱及び廃棄方法参照）。</u></p> <p><u>卵巣癌及び小細胞肺癌</u></p> <p><u>初回用量</u></p> <p><u>トポテカンの推奨用量は1日体表面積当たり1.5mgであり、30分間の点滴静注により5日間連続投与し、各治療コースの初回投与の間は3週</u></p>

間の間隔とする。もし治療の忍容性があれば、その後疾患が進行するまで治療を継続してよい（副作用及び薬物動力学を参照）。

その後の用量

トポテカン[®]は好中球数が $\leq 1 \times 10^9/L$ 、血小板数が $\leq 100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量 $\leq 9g/dL$ （必要ならば輸血後）のときは、再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポカテンを他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7日間以上重篤な好中球減少症（好中球数 $< 0.5 \times 10^9/L$ ）、発熱又は感染を伴った重篤な好中球減少症、もしくは好中球減少のために治療を遅らせた患者において、投与量を減量することを選択した場合には、 $0.25mg/m^2/日$ の減量を行い、投与量を $1.25mg/m^2/日$ にする（更に必要であれば、引き続き $1.0mg/m^2$ まで減量）。

また、血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合には同様に投与量を減量する。臨床試験においては、投与量が $1mg/m^2$ まで減量され、副作用に対応するため更に投与量の減量が必要となった場合には、トポテカンの投与が中止された。

子宮頸癌

初回用量

トポテカンの推奨投与量は、1～3日目は $0.75mg/m^2/日$ を静脈内に30分間で毎日投与する。シスプラチンは1日目のトポテカン投与後に $50mg/m^2/日$ を静脈内に投与する。この治療プロトコールは21日毎に6回又は病気が進行するまで繰り返す。

その後の用量

トポテカンは、好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 未満、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量が $9g/dL$ 未満（必要なときは輸血後）であるときは再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポカテンを他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7日間以上の重症の好中球減少（好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未満）が持続する場合、発熱や感染症の併発がみられる重症好中球減少患者、あるいは好中球減少のために治療を遅らせた患者において投与量を減らすことを選択した場合には、以降のコースのために投与量は20%、即ち $0.60mg/m^2/日$ の減量を行わなければならない（さらに、必要に応じて、その後 $0.45mg/m^2/日$ まで減量）。

これと同様に、血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合も、投与量を減らすことが推奨される。

腎機能障害の患者の用量

単剤治療（卵巣癌及び小細胞肺癌）

クレアチニクリアランスが $20mL/分$ 未満の患者において投与量を推奨するには十分なデータがない。限られたデータは中等度の腎障害患者に対して投与量を減量すべきであることを示唆している。クレアチニクリアランスが $20 \sim 39mL/分$ の卵巣癌又は小細胞肺癌の患者に対

	<p>するトポテカン単剤治療の推奨投与量は $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で 5 日間連続投与である。</p> <p>併用療法（子宮頸癌） 子宮頸癌に対するトポテカンとシスプラチン併用療法を用いた臨床試験において、血中クレアチニンが $1.5\text{mg}/\text{dL}$ 以下の患者でしか治療が開始されていなかった。もしトポテカン/シスプラチン併用治療中に血中クレアチニンが $1.5\text{mg}/\text{dL}$ を超した場合は、用量の減量/治療継続いずれに対してもシスプラチンの製品概要を参照することを推奨する。もし、シスプラチン投与を中止するならば、子宮頸癌患者に対するトポテカン単剤治療継続に関する臨床データは不十分なものしかない。</p> <p>小児癌（すべての適用） 小児の臨床データは限られており、このためハイカムチンによる小児癌治療は推奨できない。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1996 年 11 月 12 日
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験の一覧（表 4）、及び各試験成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。なお、企業の説明によると、以下の試験は、スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社（現：グラクソ・スミスクライン株式会社）により実施されたとのことである。

以下の成績をもって、既に米国、英国、独国及び仏国等の 80 カ国以上において再発卵巣癌に対する適応で承認されている。なお、以下、本報告書では、ノギテカン及びトポテカンについて、本剤に統一して使用する。

表 4. 海外臨床試験一覧表

試験名 実施地域 実施期間	Phase	対象患者	用量 (mg/m ²)	被験 者数	主な結果
010試験 アメリカ 1989年3月～1991年10月	第Ⅰ相	固形癌 単回投与	2.5～35.0	42	MTDは22.5 mg/m ² , DLFは好中球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
005試験 オランダ・デンマーク 1990年10月～1992年1月	第Ⅰ相	固形癌 5日連日投与	0.5～1.5	48	MTDは1.5 mg/m ² /日, DLFは可逆的な顆粒球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
012試験 アメリカ 1991年11月～1993年10月	第Ⅱ相	再発卵巣癌	1.5	30	奏効率は、13.3% (4/30例)であった。主な血液毒性は、可逆的な好中球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
033試験 アメリカ・ヨーロッパ 1994年3月～1996年10月	第Ⅱ相	再発卵巣癌	1.5	139	奏効率は、13.7% (19/139例)であった。血液毒性は、可逆的であり蓄積性はなかった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
034試験 ヨーロッパ等 1993年5月～1995年6月	第Ⅱ相	再発卵巣癌	1.5	111	奏効率は、13.5% (15/111例)であった。主な血液毒性は、好中球数減少であるが、臨床的に問題となる随伴症状は発現は認められなかった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
039試験 アメリカ・カナダ・ヨーロッパ 1994年2月～1996年5月	第Ⅲ相 (無作為 化比較試 験)	再発卵巣癌	1.5	112 (ノギテカン) 114 (パクリタキセル)	奏効率は、ノギテカン群が20.5% (23/112例)、パクリタキセル群が14.0% (16/114例)であった。血液毒性の発現率は、ノギテカン群の方がパクリタキセル群より高かったが、可逆的で対処可能であった。非血液毒性は比較的軽度であった。

MTD : Maximum Tolerated Dose 最大耐用量, DLF : Dose Limiting Factor 用量制限因子

<各試験の概略>

試験フェーズ：第Ⅰ相試験 (010 試験)

固形癌を対象として、MTD 及び DLF を決定することを目的に実施した (非盲検用量探索試験)。用法・用量は、1 回 30 分間点滴静脈内投与を 3 週間毎に繰り返した。主要評価項目は、MTD 及び DLT とした。試験の結果、MTD は、22.5mg/m²であり、DLF は可逆的な好中球数減少であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が 5 例に認められ、その有害事象は、白血球数減少、血小板数減少、発熱性好中球減少及び顆粒球数減少であった。「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び貧血であった。「死亡 (最終投与後 30 日以内) に至った有害事象」が 1 例 (病勢悪化) であった。

試験フェーズ：第Ⅰ相試験 (005 試験)

固形癌を対象として、MTD, DLF 及び第Ⅱ相試験の推奨用量を決定することを目的に実施した (非盲検用量探索試験)。用法・用量は、5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、MTD, DLT 及び第Ⅱ相試験の推奨用量とした。試験の結果、MTD は 1.5mg/m²/日、DLT は白血球数減少及び顆粒球数減少であり、MTD の 1.5 mg/m²/日を第Ⅱ相試験の推奨用量とした。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が 3 例に認められ、その有害事象は、血小板数減少、白血球数減少、顆粒球数減少、貧血、心嚢滲出液・胸水及び狭心症・低血圧であった。「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、白血球数減少、顆粒球数減少及び血小板数減少であった。「死亡 (最終投与後 30 日以内) に至った有害事象」が 8 例 (7 例 ; 病勢悪化, 1 例 ; 敗血症) であった。

試験フェーズ：第Ⅱ相試験 (012 試験)

再発卵巣癌 (白金製剤を含む前化学療法に抵抗性) を対象として、奏効率、奏効期間及び毒性を評価することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、奏効率及び奏効期間とした。

有効性の結果、奏効率は13.3% (4/30例) 及び奏効期間 (中央値) は28週であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が1例に認められ、その有害事象は、顆粒球数減少及び血小板数減少であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、貧血、悪心、嘔吐、尿路感染、下痢、体重減少、高血糖症であった。最終投与後30日以内の死亡例はなかった。

試験フェーズ：第II相試験 (033 試験)

再発卵巣癌 (パクリタキセルとシスプラチン/カルボプラチンを含む2レジメン以内の前化学療法を受けて再発が認められた患者) を対象として、奏効率、奏効期間及び増悪までの期間を評価することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、奏効率、奏効期間及び増悪までの期間とした。

有効性の結果、奏効率は13.7% (19/139例)、奏効期間 (中央値) は18.1週及び増悪までの期間 (中央値) は12.1週であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が8例に認められ、その有害事象は、血小板数減少、好中球数減少、脳血管障害、徐脈、口内炎、腸閉塞、胃潰瘍及び膿瘍であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、好中球数減少、血小板数減少、貧血及び悪心・嘔吐であった。「死亡 (最終投与後30日以内) に至った有害事象」は9例 (全てが病勢悪化) であった。

試験フェーズ：第II相試験 (034 試験)

再発卵巣癌 (シスプラチン又はカルボプラチンを含む1レジメンの前化学療法を受けて再発が認められた患者) を対象として、奏効率及び奏効期間の評価を行うことを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、奏効率及び奏効期間とした。

有効性の結果、奏効率は13.5% (15/111例) 及び奏効期間 (中央値) は21.7週であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が10例に認められ、その有害事象は、血小板数減少、貧血、心停止、無力症、肺塞栓、顆粒球数減少、感染、心筋梗塞、発疹、紅斑、急性腎不全であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び貧血であった。「死亡 (最終投与後30日以内) に至った有害事象」が8例 (5例; 病勢悪化, 1例; 骨髄無形成, 1例; 心筋梗塞/心停止, 1例; 血栓塞栓症) であった。

試験フェーズ：第III相試験 (039 試験)

再発卵巣癌 (シスプラチン又はカルボプラチンを含む1レジメンの前化学療法を受けて再発の認められた患者) を対象として、パクリタキセルに対する本剤の主要評価項目の奏効率、奏効期間及び腫瘍増悪までの期間の優越性検証を行った。用法・用量は、本剤 (1.5mg/m²/日5日間連日投与, 3週毎)、パクリタキセル (175mg/m²/日の3週毎) であった。

有効性の結果、奏効率は本剤群で20.5% (23/112例, 95%信頼区間 (CI) [13.1, 28.0%]), パクリタキセル群で14.0% (16/114例, 95%CI [7.7, 20.4%]) であった (p=0.196)。奏効期間 (中央値) は本剤群で25.9週 (95%CI [22.1, 32.9週]), パクリタキセル群で21.6週 (95%CI [16.0, 34.0週]) であった (ハザード比: 0.778, p=0.476)。腫瘍増悪までの期間 (中央値) は本剤群で18.9週 (95%CI [12.1-23.6週]), パクリタキセル群で14.7週 (95%CI [11.9-18.3週]) であり、優越性は検証されなかった (ハザード比: 0.764, p=0.0718)。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」は、本剤群13例 (有害事象: 肺塞栓, 発熱性好中球減少, 感染症, 敗血症, 腸閉塞, 食欲不振, 消化管出血, 悪心, 急性腎不全, 呼吸障害, 血小板数減少, 嘔吐), パクリタキセル群8例 (有害事象: 関節性リウマチ, 心房室ブロック, 徐脈, 気管支痙攣, 脳血管障害, 肺塞栓, 疲労, 神経障害, 末梢神経障害, 知覚障害, 蕁麻疹) であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、本剤群では好中球

数減少，白血球数減少，血小板数減少，貧血，パクリタキセル群では好中球数減少，白血球数減少であった。「死亡（最終投与後 30 日以内）に至った有害事象」は，本剤群 11 例（7 例；病勢悪化，2 例；敗血症，1 例；急性呼吸障害症候群，1 例；肺塞栓），パクリタキセル群 3 例（2 例；病勢悪化，1 例；肺塞栓）であった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Meier W, du Bois A, Reuss A, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):199-205.¹⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

再発卵巣癌（白金製剤とパクリタキセル併用の1次化学療法後，12ヵ月以内に再発した患者）を対象として，トレオスルファン（7g/m²/日を3週毎）に対する本剤（1.5mg/m²/日の5日間投与を3週毎）の主要評価項目の全生存期間（以下、OS）における優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果，OS（中央値）は本剤群で55.0週，トレオスルファン群で41.0週（p=0.0023）であった。

安全性の結果，「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は，本剤群では貧血，血小板減少症，白血球数減少，好中球減少，トレオスルファン群では白血球数減少，好中球数減少であった。なお，死亡に至った有害事象の記載はなかった。

2) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-82.²⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

再発卵巣癌（白金製剤を含む 1 次化学療法後に再発した患者）を対象として，本剤（1.25mg/m²/日の 1～5 日目の連日投与を 3 週毎）単独投与に対する本剤併用投与（本剤 1.0mg/m²/日の 1～5 日目の連日投与を 3 週毎，経口エトポシド 50mg/日の 6～12 日目投与を 3 週毎（以下，エトポシド併用投与）及び本剤 0.5mg/m²/日の 1～5 日間連日投与を 3 週毎，ゲムシタビン 800mg/m²/日を 1 日目，600mg/m²/日を 8 日目に投与し 3 週毎（以下，ゲムシタビン併用投与））の主要評価項目の OS における優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果，OS（中央値）は，本剤群 17.2 ヶ月，エトポシド併用群 17.8 ヶ月及びゲムシタビン併用群 15.2 ヶ月であり各群間での有意差はなかった。また，無増悪生存期間（以下、PFS）（中央値）は，本剤群 7.0 ヶ月，エトポシド併用群 7.8 ヶ月，ゲムシタビン併用群 6.3 ヶ月であり各群での有意差はなかった。

安全性の結果，「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は，各投与群ともに貧血，血小板減少，白血球数減少，脱毛症及び便秘症であった。なお，死亡に至った有害事象の記載はなかった。

3) Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(15):1036-45.³⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

進行卵巣癌を対象として、パクリタキセル／カルボプラチン併用投与（パクリタキセル175mg/m²の1日目／カルボプラチンAUC=5の1日目投与を21日毎6サイクル）（以下、TC群）に対するパクリタキセル／カルボプラチン併用投与＋本剤（パクリタキセル175mg/m²の1日目／カルボプラチンAUC=5の1日目投与を21日毎6サイクル，本剤1.25mg/m²の1～5日目投与を21日毎4サイクル）（以下、TC - Top群）の主要評価項目のOSにおける優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果，OS（中央値）は，TC群44.5ヵ月，TC - Top群43.1ヵ月であり，各群での有意差はなかった。

安全性の結果，「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は，TC群では，白血球数減少，好中球数減少，脱毛症，TC - Top（1－10コース実施例）群では，貧血，血小板減少，白血球数減少，好中球数減少，脱毛症及び便秘症であった。なお，死亡に至った有害事象の記載はなかった。

4) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, et al. Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):100-3.⁴⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

1つの白金製剤ベースの治療中若しくは治療後に進行した上皮性卵巣癌を対象として，パクリタキセル（175mg/m²の3週毎）に対する本剤（1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎）の主要評価項目の無増悪期間における優越性検証を行った無作為化クロスオーバー試験である。

有効性の結果，無増悪期間（中央値）は本剤群18.9週，パクリタキセル群14.7週であった。また，OS（中央値）は本剤群63.0週，パクリタキセル群53.0週であった。交替治療を受けた本剤とパクリタキセルの奏効率は，それぞれ13.1%，10.2%であり交叉耐性は殆ど示されなかった。

安全性の結果，血液毒性としてGrade 4の好中球減少が，本剤群79%，パクリタキセル群23%に認められた。主な非血液毒性は，悪心，嘔吐，下痢，便秘であったが，これらの毒性の程度は軽度又は中等度（Grade 1/2）であった。

5) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-22.⁵⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

白金製剤ベースの一次化学療法後の再発上皮性卵巣癌を対象として，本剤（1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎）に対するリポソーマルドキソルビシン（50mg/m²を4週毎）の主要評価項目のPFS及びOSにおける優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果，PFS（中央値）はリポソーマルドキソルビシン群16.1週，本剤群17.0週であった（p=0.095）。また，OS（中央値）はリポソーマルドキソルビシン群60週，本剤群56.7週であった（p=0.341）。

安全性の結果，「発現率10%以上のGrade 3以上の主な有害事象」は，リポソーマルドキソルビシン群では好中球数減少，白血球数減少及び手足症候群，本剤群では好中球数減少，貧血，血小板減少及び白血球数減少であった。「死亡に至った有害事象」は，リポソーマルドキソルビシン群では認められなかったが，本剤群で3例（好中球数減少と敗血症）に認められた。

白金製剤感受性例では，リポソーマルドキソルビシン群及び本剤群のPFSはそれぞれ28.9週及び23.3週（p=0.037），OSはそれぞれ108週及び71.1週（p=0.008）とリポソーマルドキソルビシン群が優れていた。

6) ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2183-93.⁶⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

白金製剤ベースの一次化学療法後の再発上皮性卵巣癌を対象として、パクリタキセル (175 mg/m²/日の3週毎) に対する本剤 (1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎) の主要評価項目の奏効率、奏効期間及び腫瘍増悪までの期間の優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果、奏効率は本剤群 20.5%、パクリタキセル群 13.2%であり (p=0.138)、奏効期間 (中央値) は本剤群 32.1 週、パクリタキセル群 19.7 週であり (p=0.222)、腫瘍増悪までの期間 (中央値) は本剤群 23.1 週、パクリタキセル群 14.0 週であった (risk ratio=0.578, p=0.002)。また、OS (中央値) は本剤 61.3 週、パクリタキセル 42.6 週であった (risk ratio=1.210, p=0.515)。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、本剤群では白血球減少、好中球数減少、血小板減少及び貧血、パクリタキセル群では白血球数減少及び好中球数減少であった。「死亡 (最終投与後 30 日以内) に至った有害事象」は、本剤群では 2 例 (敗血症)、パクリタキセル群では認められなかった。

なお、この公表文献は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」に記載している第Ⅲ相試験 (039 試験) の成績である (注: 039 試験は総括報告書の結果を記載しているため、本文献とは結果が多少異なる。)

7) Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, et al. Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese. *Int J Clin Oncol*. 2002;7(3):177-86.⁷⁾

試験フェーズ: 第Ⅰ相試験

日本人の固形癌を対象として、本剤を単回又は5日間連日投与し、MTD、DLF及び薬物動態の検討を行った (非盲検用量探索試験)。主要評価項目は、MTD、DLF及び第Ⅱ相試験の推奨用量とした。

試験の結果、単回投与では、DLFは可逆的な白血球減少であり、MTDは22.5mg/m²以上であった。また、5日間連日投与では、DLFは可逆的な白血球減少であり、MTDは1.5mg/m²/日と推定された。血漿中本剤濃度は用量依存的に増加し、単回投与後の半減期は3~5時間であった。5日間連続投与において、体内蓄積や排泄遅延は認められなかった。

なお、この公表文献は、「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」に記載している第Ⅰ相試験 026 試験の成績である。

8) 勝俣範之, 青木大輔, 中西透, 再発卵巣癌に対する本剤の後期第Ⅱ相臨床試験. *日本癌治療学会誌* Vol.44 No.2 P564 (2009.09.14)⁸⁾

試験フェーズ: 後期第Ⅱ相試験

日本人の再発卵巣癌 (白金製剤を含む化学療法による前治療後に再発した患者) を対象に、本剤 1.2mg/m²/日の30分間点滴静脈内投与を5日間連日行い、16~30日間休薬した (非盲検探索試験)。主要評価項目は、奏効率とした。

有効性の結果、奏効率は、28.2%であった。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の副作用」は、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少及び赤血球数減少であった。なお、この公表文献は、「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」に記載している後期第Ⅱ相試験 221 試験の成績である。また、当該日本癌治療学会誌には記載はないが、「死亡 (30 日以内) に至った有害事象」は 1 例 (病勢悪化及び敗血症) に認められた。

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

1) Peng L H, Chen X Y, Wu T X, Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008 :2 (CD005589)⁹⁾

本レビューでは、6件の臨床試験 (1,323例) に基づき卵巣癌治療に対する本剤の有用性、安全性が評価された。本剤とリポソーマルドキソルピシンのPFS (中央値) は、それぞれ 16.1 週、17.0 週であり、同等の有効性が認められた。リポソーマルドキソルピシンと本剤の OS (中央値) は、それぞれ 56.7 週、60 週とほぼ同様であった。本剤の無増悪期間 (中央値) は、

パクリタキセルに比べて優れていた (23.1 週 vs. 14 週, $p=0.0021$). 本剤の血液毒性は, パクリタキセルとリポソーマルドキソルビシンに比べて発現頻度が高かったが, 同程度の有用性が認められた.

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- 1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 2009年 p612-614¹⁰⁾
薬剤抵抗性再発例 (初回薬物療法に非奏効, あるいは短い無治療期間 (TFI: treatment free interval) < 6 ヶ月) の患者に対して, 欧米では, 本剤, リポソーマルドキソルビシン, エトポシド (経口) が繁用されている.
- 2) Vincent T. DeVita, DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition Vol. 2. 2008;P1584-1586¹¹⁾
再発症例の治療
白金製剤抵抗性の症例 (いわゆる Platinum-free interval (PFI) が 6 ヶ月より短い例, Platinum-base の化学療法中に進行がみられる例), そして Platinum-base の二次化学療法の実施が困難な例において, 白金製剤抵抗性の症例に対して恐らく交叉耐性のないリポソーマルドキソルビシン, パクリタキセル, ドセタキセル, 本剤, ゲムシタビン, エトポシド (経口) の単剤による治療が行われている.
- 3) Jonathan S. Berek & Novak's Gynecology, Fourteenth Edition: Lippincott Williams & Wilkins. 2006;p1492-1495, 1499-1500.¹²⁾
白金製剤感受性, 又は抵抗性卵巣癌に対する治療選択肢である旨が記載されている.
- 4) Willam JH, Carios AP, Robert CY, et al. Principles and practice of Gynecologic Oncology, Fourth Edition: Lippincott Williams & Wilkins.p965-6.¹³⁾
再発卵巣癌に対する 2nd line 以降の化学療法において, 本剤 (1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与) が一つの選択肢として記載されている.

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

各ガイドライン等では, 以下の薬剤が挙げられている。

- 1) 卵巣がん治療ガイドライン (2007 年) <日本婦人科腫瘍学会編>¹⁴⁾
白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の化学療法
パクリタキセル, イリノテカン, リポソーマルドキソルビシン, 本剤, ドセタキセル, ゲムシタビン, エトポシド (経口), イリノテカン+エトポシド (経口), ゲムシタビン+リポソーマルドキソルビシン
- 2) NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2 2009). Ovarian Cancer Acceptable Recurrence Therapies.¹⁵⁾
利用可能な再発治療
白金製剤抵抗性の場合, 非白金製剤を基本にした薬剤
ドセタキセル, エトポシド (経口), ゲムシタビン, リポソーマルドキソルビシン, パクリタキセル (weekly), ペメトレキセド, 本剤 (何れもカテゴリー2A)
- 3) NCI-PDQ^R (2010 年) <米国国立がん研究所>¹⁶⁾
白金製剤不応性または抵抗性患者に治療する薬剤
本剤, リポソーマルドキソルビシン, ドセタキセル, ゲムシタビン, パクリタキセル, ベバシズマブ

4) NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) , 2010¹⁷⁾

再発卵巣癌の化学療法

パクリタキセル, リポソーマルドキソルピシン, 本剤

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

企業の説明によると、本剤の卵巣癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

本邦では、1992年より単回投与及び5日間連日投与の第Ⅰ相試験（026試験）を実施した。単回投与のMTDは22.5mg/m²以上、DLFは白血球数減少であると判断した。5日間連日投与のMTDは1.5mg/m²/日、DLFは白血球数減少と判断した。

再発卵巣癌に対する治験は、1993年7月より前期第Ⅱ相試験（019試験）を1.2mg/m²/日（途中で1.0mg/m²/日に変更）の用量で実施したが、有効例は認められなかった。しかし、20%以上の腫瘍縮小効果が15例中6例に認められたことから、再度、前期第Ⅱ相試験（233試験）を実施した。233試験は1998年12月より1.4mg/m²/日（途中で1.2mg/m²/日に変更）の用量で実施したが、治験実施計画書に規定した「安全性に関する基準（3日以上持続するGrade4の好中球数減少）」に12例中8例（1.4mg/m²/日：4/5例、1.2mg/m²/日：4/7例）と各投与群で4例が抵触したことから治験を中止した。これは、海外臨床試験の「安全性に関する基準」は、Grade4の好中球数減少の持続期間が「7日あるいは14日以上」であったのに対し、本治験では、Grade4の好中球数減少の持続期間が「3日間以上」と短かったことが、多数の症例で「安全性に関する基準」に抵触した要因と考えた。

しかし、有効例は1.4mg/m²/日、1.2mg/m²/日のいずれの用量でも認められ（それぞれ2/5例、2/7例）、他癌腫を含む国内臨床試験で1.2mg/m²/日における安全性は許容されると考えられたことから、1.2mg/m²/日の用量における後期第Ⅱ相試験（221試験）を実施した。その結果、本剤の再発卵巣癌に対する有効性（奏効率：28.2%（20/71例））及び安全性が確認できたと判断し、2007年5月に「卵巣癌」の効能及び「1.2mg/m²/日の5日間連日投与」の用法・用量の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本剤の承認審査の過程で、2008年6月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）より「申請用量である本薬1.2mg/m²/日の臨床的有用性について、生存期間等を指標とした臨床試験成績を入手する必要があると考えます。」との見解を受け、2008年10月に一旦申請を取り下げ、開発方針を再検討することとした。

その後、2009年1月にPMDAとの医薬品申請前相談を実施した。その結果を踏まえ、1.5mg/m²/日の5日間連日投与で実施された海外第Ⅲ相比較試験（039試験）の生存期間等の成績を活用することで、海外と同じ用法・用量での承認取得を目指すこととした。そのためには日本人における本剤「1.5mg/m²/日」での薬物動態及び安全性の成績が必要であるとの判断に至った。

2009年3月より、日本人の再発卵巣癌患者に海外承認用量である1.5mg/m²/日を投与した時の薬物動態及び忍容性を検討する臨床薬理試験を開始した。更に、2009年7月より、本剤1.5mg/m²/日の安全性を確認する第Ⅱ相試験を開始した。その結果、海外の承認用量1.5mg/m²/日で実施した国内の臨床薬理試験（6例）及び第Ⅱ相試験（19例）においても海外と同様の安全性のプロファイルを示し、忍容性が認められた。また、臨床薬理試験の結果、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された。

なお、本邦での開発は、2003年2月までグラクソ・スミスクライン株式会社が実施し、2003年2月以降は日本化薬株式会社が実施した。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

要望内容に係る本邦での臨床試験成績の一覧 (表 6-1), 及び各試験成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

表 6-1. 国内臨床試験一覧表

試験名 実施期間	Phase	対象患者	用量 (mg/m ²)	被験 者数	主な結果
026試験 1992年1月～1992年10月	第 I 相	固形癌 単回投与	5.0～22.5	21	MTD:22.5 mg/m ² 以上 DLF:白血球数減少
026試験 1992年1月～1993年4月	第 I 相	固形癌 5日連日投与	0.5～1.5	22	MTD:1.5 mg/m ² /日 DLF:白血球数減少
019試験 1993年7月～1997年3月	前期 第 II 相	小細胞肺癌	1.2, 1.0	21	未治療例: 33.3% (適格例) 既治療例: 26.7% (適格例)
		非小細胞肺癌	1.2	38	未治療例: 9.1% (適格例) 既治療例: 0% (適格例)
		子宮頸癌	1.2	29	未治療例: 16.7% (適格例) 既治療例: 15.0% (適格例)
		再発卵巣癌	1.2, 1.0	15	奏効率: 0% (適格例)
233試験 1998年12月～2003年3月	前期 第 II 相	再発卵巣癌	1.4, 1.2	14	奏効率 (1.4) : 40.0% (2/5例) 奏効率 (1.2) : 28.6% (2/7例)
221試験 2004年7月～2006年9月	後期 第 II 相	再発卵巣癌	1.2	72	奏効率 (RECIST) : 28.2% (20/71例) 奏効率 (婦人科がん) : 29.6% (21/71例)
101試験 2009年3月～2009年12月	第 I 相 臨床薬 理試験	再発卵巣癌	1.5	6	海外承認用量である1.5mg/m ² /日を投与した場合、ノギテカンの体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、忍容性が認められた。
231試験 2009年7月～2010年4月	第 II 相	再発卵巣癌	1.5	19	海外承認用量である1.5mg/m ² /日の忍容性が認められた。

<各試験の概略>

試験フェーズ: 第 I 相試験 (026 試験)

固形癌を対象に本剤の単回投与及び 5 日間連日投与による安全性並びに推定される MTD について検討することを目的に実施した。主要評価項目は、MTD, DLF 及び第 II 相試験の推奨用量とした (非盲検用量探索試験)。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の副作用」は、単回投与でヘモグロビン減少、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び易疲労感であり、5 日間連日投与でヘモグロビン減少、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び悪心・嘔吐であった。「死亡 (30 日以内) に至った有害事象」は、単回投与で 2 例 (病勢悪化、悪液質及び敗血症) であり、5 日間連日投与では認められなかった。

本試験における 5 日間連続投与の MTD は 1.5mg/m²/日、DLF は白血球数減少であった。本邦の第 I 相試験と米国の第 I 相試験¹⁸⁾ (米国 NCI が実施した試験) の 1.5mg/m²/日の骨髄毒性を比較すると、本邦の方が発現率・重症度とも僅かに高かった。一方、ヨーロッパで実施された第 I 相試験 (005 試験) の 1.5mg/m²/日の骨髄毒性は発現率・重症度ともに本邦とほぼ同様であった。

欧米においては 1.5mg/m²/日の血液毒性は可逆的で、nadir 値の持続期間が短いこと、及び感染症等の合併症の発現率が低いことから、耐容可能と判断され 1.5mg/m²/日が推奨用量として採用された。一方本邦においては、安全性面に考慮した用量が選択され、海外承認用量

1.5mg/m²/日より1段階下の1.2mg/m²/日を初回用量とし、次コース以降は1.5mg/m²/日への増量を可能とした用法・用量が推奨用法・用量とされた。

試験フェーズ：前期第Ⅱ相試験（019試験）

小細胞肺癌，非小細胞肺癌，子宮頸癌及び再発卵巣癌を対象として本剤（初回用量 1.0 及び 1.2mg/m²/日の5日間連日投与）の腫瘍縮小効果及び安全性の検討を目的として実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は，1.2mg/m²/日（途中，1.0mg/m²/日に変更）の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は，腫瘍縮小効果及び安全性であった。

有効性の結果，再発卵巣癌（化学療法施行例）においては，PR以上の奏効例はみられなかったが，適格例14例中6例に腫瘍の縮小（20%以上50%未満の縮小）が認められた（再発卵巣癌以外の腫瘍縮小効果の成績は省略）。

安全性の結果，「発現率10%以上のGrade3以上の副作用」は，ヘモグロビン減少，白血球数減少，好中球数減少，血小板数減少及び食欲不振であった。「死亡（30日以内）に至った有害事象」が5例（3例：病勢悪化，1例：肺炎，1例：急性腎不全）であった。

初回用量1.0及び1.2mg/m²/日の5日間連日投与で血液毒性の所見が高頻度に見られたが，無処置あるいはG-CSF投与等の処置により投与開始後3週間前後で回復又は回復傾向が認められたこと，自他覚症状（副作用）は悪心・嘔吐，食欲不振及び脱毛が多くみられたがGrade3以上の症状は少なかったことより，可逆性で耐容可能なものと考えられた。

試験フェーズ：前期第Ⅱ相試験（233試験）

019試験において，再発卵巣癌ではPR以上の奏効例は得られなかったが，適格例14例中6例に腫瘍の縮小（20%以上50%未満の縮小）が認められた。そこで，海外におけるパクリタキセルとの第Ⅲ相比較試験（039試験）の成績を考慮して，前期第Ⅱ相試験（233試験）を実施することとした。

再発卵巣癌を対象として本剤の腫瘍縮小効果及び推奨用量の検討を行い，更に，副次的に薬物動態を検討することを目的に実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は，1.4mg/m²/日（途中，1.2mg/m²/日に変更）の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は，腫瘍縮小効果及び安全性と投与量の関係及び推奨用量の検討であった。

有効性の結果，本剤の腫瘍縮小効果は1.4mg/m²/日群で5例中2例がPR（奏効率40%）であり，また1.2mg/m²/日群で7例中2例がPR（奏効率28.6%）であった。合計での奏効率は33.3%（4/12例）であった。

安全性の結果，「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は，白血球数減少，好中球数減少，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，総ビリルビン上昇，食欲不振，悪心及びP.S.の悪化であった。30日以内の死亡例はなかった。

血液毒性及び自他覚症状の主な副作用発現状況については1.4及び1.2mg/m²/日の2用量間に明らかな違いは認められておらず，2用量間の薬物動態パラメータ（CL_p及びV_{ss}）においても明らかな差は認められなかった。

しかし，1.2mg/m²/日群で集積された症例において，「安全性に関する基準」（3日以上持続するGrade4の好中球数減少）に抵触したことが確認されたため，本治験を中止した。

試験フェーズ：後期第Ⅱ相試験（221試験）

233試験は，治験実施計画書に規定した「安全性に関する基準」に抵触したことから治験を中止したが，本剤の奏効率は，1.4mg/m²/日で40.0%（2/5例），1.2mg/m²/日で28.6%（2/7例）といずれの用量でも有効性が認められた。そこで，これまでの他癌種を含む国内臨床試験を再解析し，1.2mg/m²/日における安全性は許容されると考え，有効性の観点からは，1.0mg/m²よりも高用量が望ましいと考え，1.2mg/m²を初回投与量に設定して後期第Ⅱ相試験（221試験）を実施することとした。

221試験では，再発卵巣癌を対象として本剤の腫瘍縮小効果，安全性を検討し，更に，薬物動態の検討を目的に実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は，1.2mg/m²/日の5日間連日

投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、抗腫瘍効果とした。

有効性の結果、奏効率は、28.2% (20/71 例) を示し、期待奏効率 22% (閾値有効率: 10%) を上回った。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及び食欲不振であった。「死亡 (30 日以内) に至った有害事象」は 1 例 (病勢悪化及び敗血症) に認められた。

試験フェーズ：第 I 相試験 (臨床薬理試験：101 試験)

再発卵巣癌 (6 例) を対象として、本剤の薬物動態及び忍容性を検討することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、薬物動態と忍容性であった。薬物動態の結果、再発卵巣癌に対し海外承認用量である 1.5mg/m²/日を投与した場合、本剤の体内動態は、日本人で欧米人と比べて AUC が低い傾向が示唆されるが、その他のパラメータについて欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された (表 6-2)。

表 6-2 本剤塩酸塩 1.5mg/m² 投与時の国内及び欧米試験における本剤の薬物動態パラメータの比較 (投与 1 日目)

試験名 (被験者数)		パラメーター			
		AUC _{inf} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	CL _p (L/hr)	V _{ss} (L)
101試験 ^{a)} (n=6) 日本人	平均値	37.5	27.5	62.8	166
	標準偏差	7.0	7.5	13.0	25
	変動係数(%)	18.7	27.3	20.7	15.1
005試験 ^{b)} (n=5) 欧米人	平均値	53.05	33.13	60.06	164.29
	標準偏差	14.29	12.49	29.70	76.07
	変動係数(%)	26.9	37.7	49.5	46.3

a): 国内臨床薬理試験 (101 試験), b): 海外第 I 相臨床試験 (005 試験)

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及び発熱性好中球減少症であった。「投与中止に至った有害事象」及び 30 日以内の死亡例は認められなかった。本試験では既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF 製剤及び抗生剤などの対症療法により管理可能であったことから、1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与は忍容可能と考えられた。

有効性の結果、有効性解析対象 4 例中、PR が 1 例、SD が 3 例であった。

試験フェーズ：第 II 相試験 (231 試験)

再発卵巣癌 (19 例) を対象として本剤の安全性を検討することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、安全性であった。本試験は継続中であり、安全性評価の観点から、全症例の 2 サイクル目までの評価が終了した時点でデータカットオフしたデータを以下に示す (1 例は急激な病勢進行により 5 日間連日投与が不可能であったため、安全性解析対象から除かれている。2 サイクル以下の症例は 8/18 例であり、うち 4 例が、また全体で 10 例が継続投与中である。).

安全性の結果、「発現率 20%以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血中アルブミン減少、ALT 増加、総蛋白減少、血中クレアチニン増加、AST 増加、血中ナトリウム減少及び血中カリウム増加であった。「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少であった。「投与中止に至った有害事象」が 1 例に認められ、その有害事象は、血小板数減少及び好中球数減少であった。30 日以内の死亡例はなかつ

た。再発卵巣癌に対し海外承認用量である $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を投与した場合、既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF 製剤、血液製剤及び抗生剤などの対症療法により管理可能であったことから、忍容可能と考えられた。

有効性の結果、有効性解析対象 11 例中、SD が 8 例、PD が 3 例であった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1994 年から 1996 年にかけて、進行上皮性卵巣癌を対象に、パクリタキセルを対照治療群とした海外第Ⅲ相比較試験 (039 試験) が実施された。その結果、本剤群の奏効率は 20.5% (23/112 例)、奏効期間の中央値 (最小-最大) は 25.9 週 (6.9-83.6 週)、腫瘍増悪までの期間の中央値は 18.9 週であり、パクリタキセル群の奏効率は 14.0% (16/114 例)、奏効期間の中央値 (最小-最大) は 21.6 週 (9.1-66.7 週)、腫瘍増悪までの期間の中央値は 14.7 週であった。この試験結果より、本剤はパクリタキセルと同程度の有効性が認められた。さらに、本剤とパクリタキセルのクロスオーバー試験を行った結果、本剤はパクリタキセルと同様の成績であり、また、交叉耐性が殆どないことが示唆された⁴⁾。

この結果を基に 1996 年に米国で「初回又はそれ以降の治療が無効になった転移性卵巣癌」の適応にて承認されている。その後、イギリス、フランス及びドイツ等の 80 カ国以上において再発卵巣癌に対する適応にて承認されている。

1997 年から 1999 年にかけて、本剤を対照治療群としたリポソーマルドキソルビシンの海外第Ⅲ相比較試験⁵⁾ が、再発卵巣癌患者 474 例に対して実施された。その結果、リポソーマルドキソルビシンと本剤の治療成績は、奏効率 : 19.7% (47/239 例) vs 17.0% (40/235 例) ($p=0.390$)、PFS (中央値) : 16.1 週 vs 17.0 週 ($p=0.095$)、生存期間 (中央値) : 60.0 週 vs 56.7 週 ($p=0.341$) であり、両薬剤で有意な差は認められなかった。これらの結果から、リポソーマルドキソルビシンは、本邦で白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して承認され、世界 80 カ国以上で再発卵巣癌患者に対する適応で承認されている。

海外承認用量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ での日本人に対する有効性の検討を主要な目的とした臨床試験は実施されていないが、 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で実施した国内後期第Ⅱ相試験 (221 試験) では再発卵巣癌患者に対し、28.2% (20/71 例) の奏効率が認められ、日本人卵巣癌患者に対しても、一定の有効性は期待できると考える。なお、再発卵巣癌 (19 例) を対象として本剤 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ での安全性を検討することを目的として実施された国内 231 試験では、奏効例は認められていないものの、本試験は、現在継続中であり有効性の評価は確定しておらず、また、本試験が奏効率を評価することを目的として計画された試験ではないことも踏まえると、本結果を以て、本剤の有効性が否定されるものではないと考える。

本剤の卵巣癌における二次治療以降の治療成績としては、上記 2 つの海外第Ⅲ相比較試験の成績及び第Ⅱ相試験^{19, 20, 21)} で 13%~16.3% の奏効率が得られており、海外の治療ガイドライン (NCCN¹⁵⁾、NCI-PDQ¹⁶⁾、NICE¹⁷⁾ 等) 及び国際的に標準とされる教科書の記載内容から、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する使用が推奨されると考える。また、海外と同様に本邦でも本剤は「卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版」¹⁴⁾ にて白金製剤抵抗性の再発卵巣がんに対する治療薬として推奨されている薬剤の一つである。

以上のことから、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (以下、検討会議) では、本剤は、本邦においても海外と同様に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の治療選択肢の一つであり、その有用性は医学薬学上公知であると判断する。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

039 試験における安全性の結果は以下のとおりであった。

自他覚症状(副作用)の発現率は、本剤群で96.4%(108/112例)、パクリタキセル群で97.4%(111/114例)であった。最も高頻度に発現した自他覚症状は両群とも脱毛症であった。それ以外の非血液毒性として、本剤群で悪心、嘔吐及び疲労、パクリタキセル群では悪心、関節痛及び錯感覚が高頻度に認められた。血液毒性について、本剤群では全ての患者で少なくとも1コースにGrade 1以上の白血球数減少及び貧血(ヘモグロビン減少)が認められた。また、血小板数減少及び好中球数減少が本剤群の殆どの患者でみられ、好中球数減少はGrade 4の発現率が高かった(80.2%, 89/111例)。本剤群でGrade 3以上の白血球数減少は85.5%(94/110例)、好中球数減少は95.5%(106/111例)、血小板数減少は49.5%(55/111例)、ヘモグロビン減少は41.4%(46/111例)に認められた。パクリタキセル群ではGrade 3以上の白血球数減少は19.6%(22/112例)、好中球数減少は51.8%(58/112例)、血小板数減少は4.5%(5/112例)、ヘモグロビン減少は6.3%(7/112例)に認められた。好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少についてNadirの中央値はパクリタキセル群に比較して本剤群で低値を示した。

当該成績では、血液毒性の発現率は高かったが、これらの毒性は可逆的であり蓄積性もなく、管理可能であり重症となる頻度も低かった。また、非血液毒性は比較的軽度であった。

本剤を対照としたリポソーマルドキソルビシンとの海外第Ⅲ相比較試験⁵⁾では、再発卵巣癌患者474例に対して実施され、本試験での安全性の結果は以下のとおりであった。

血液毒性は本剤群(235例)で90.2%であり、この2/3がGrade 3以上の症状であった。このため、リポソーマルドキソルビシン群と比べ、本剤群では造血成長因子の使用頻度が高かった(G-CSF又はGM-CSF 29.1% vs 4.6%, エリスロポエチン 23.1% vs 6.3%)。輸血、用量調節の頻度も本剤群の方が高かった(輸血 57.8% vs 14.9%, 用量調節 78.3% vs 57.3%)。本剤群では多くの患者で血液毒性に関連する副作用が認められ、治験薬との因果関係を否定できない敗血症が9例(3.8%)あり、うち3例が死亡した。リポソーマルドキソルビシン群では、治験薬との因果関係を否定できない敗血症及び発熱性好中球減少はみられなかった。

1.5mg/m²/日(海外承認用量)ではGrade 3又は4の血液毒性及び発熱性好中球減少症の発現率が高く、1998年には、本剤による血液毒性に対処し、適切な用量で効果的な治療を行うための臨床ガイドライン²²⁾が作成されている。その中で、骨髄機能や腎機能の低下が認められるハイリスク患者には、減量やG-CSF製剤の使用が推奨され、赤血球数や血小板数の少ない患者にはオプションとして輸血を考慮するように示されている。

2004年には、本剤の用量ガイドライン²³⁾が公表され、血液毒性が発現しやすい危険因子として「前化学療法による骨髄ダメージ、放射線治療歴、高齢、腎機能障害」を挙げ、それぞれのリスクに応じた用量が記載されている。

一方、国内で再発卵巣癌患者に対し海外承認用量である1.5mg/m²/日を投与した臨床薬理試験(101試験)(6例)及び第Ⅱ相試験(231試験)(19例)の結果、Grade 3以上の白血球数減少は83.3%(5/6例)及び72.2%(13/18例)、好中球数減少は100%(6/6例)及び88.9%(16/18例)、血小板数減少は0%(0例)及び44.4%(8/18例)、ヘモグロビン減少は16.7%(1/6例)及び27.8%(5/18例)に認められた。高頻度に発現した非血液毒性は、悪心、疲労、下痢、食欲減退、脱毛であり、何れも軽度であった。既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF製剤、血液製剤及び抗生剤等の対症療法により管理可能であった。また、海外039試験における本剤の投与サイクル数中央値は、全体で5サイクル(範囲:1~17サイクル)、1.5mg/m²/日で4サイクル(範囲:1~12サイクル)であるが、101試験では、5/6例が減量することなく4サイクルの治療を完遂しており(1例は4サイクル目のみ1.25mg/m²/日に減量)(注:231試験は現在も継続中のため評価できず)、本剤1.5mg/m²/日の日本人卵巣癌患者における忍容性は認められる。

以上の内容より、検討会議では日本人の安全性プロファイルは海外試験で得られた安全性

プロファイルと大きく異ならず、また本邦においても再発卵巣癌患者に対し海外承認用量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された（「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項参照）ことから、がん化学療法に精通した医師及び医療機関において、現時点の水準での支持療法が適切に行われることで副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、日本人でも海外既承認用量である $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量による本剤の使用は、管理可能であると判断した。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本剤の再発卵巣癌の適応に対する公知申請の妥当性について以下に示す。

- 1) 再発卵巣癌の適応は、海外では $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量でパクリタキセルを対照とした第Ⅲ相比較試験を実施し、有効性及び安全性が示され、1996年にFDAで承認されている。その後イギリス、フランス及びドイツ等の海外80カ国以上で承認され市販されている。
- 2) 海外で当該適応症が承認され、欧米治療ガイドライン（NCCN¹⁵⁾、NCI-PDQ¹⁶⁾、NICE¹⁷⁾等）及び国際的に標準とされる教科書においても、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者への使用が推奨されており、海外では $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （海外承認用量）で多くの使用実績がある。また、海外同様に本邦でも「卵巣がん治療ガイドライン2007年版」¹⁴⁾にて白金製剤抵抗性の再発卵巣がんに対する治療薬として推奨されている。
- 3) 国内では2000年に小細胞肺癌の適応が $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量で承認され、再発卵巣癌に対しても用量 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ での前期及び後期第Ⅱ相試験を実施しており、文献報告も含め、 $1.0\sim 1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量での使用実績がある。しかし、海外承認用量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ での使用実績が少なかったため、2009～2010年に新たに臨床薬理試験（6例）及び第Ⅱ相臨床試験（19例）を実施した。その結果、日本人再発卵巣癌患者に $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考えられる。

以上のことから、検討会議は、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断することは妥当と考えた。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

がん化学療法後に増悪した卵巣癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【設定の妥当性について】

本剤は、039試験成績を主な根拠として、1996年に米国で「初回又はそれ以降の治療が無効になった転移性卵巣癌」の適応にて承認され、その後、イギリス、フランス及びドイツ等の80カ国以上において再発卵巣癌に対する適応にて承認されている。

その後、本剤を対照としたリポソーマルドキソルビシンとの比較試験を含む複数の比較試験により、本剤の有効性が検討されている。海外の教科書である”DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer”では、再発例の治療に対し、白金製剤抵抗性の症例（いわゆる Platinum-free interval (PFI) が6ヵ月より短い例、白金製剤ベースの化学療法中に進行がみられる例、そして白金製剤ベースの二次化学療法に耐えるのが困難な例）には、恐らく交叉耐性がないとされるリポソーマルドキソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物（以下、ドセタキセル）、本剤、エトポシド（経口）等の単剤による治療が行われていると記載されている。加えて”Berek & Novak’s Gynecology”, ”Principles and practice of Gynecologic Oncology”等の教科書にも白金製剤感受性、又は抵抗性卵巣癌に本剤が使用される旨が記載されている。

NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2 2009).には、白金製剤抵抗性の場合に利用可能な再発治療の薬剤として、パクリタキセル、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン塩酸塩（以下、ゲムシタビン）、リポソーマルドキソルビシン等と共に本剤（カテゴリー2A）の記載があり、NCI-PDQ^R（2010年）でも、白金製剤不応性又は抵抗性患者に使用される薬剤として、リポソーマルドキソルビシン、ドセタキセル、ゲムシタビン、パクリタキセル、ベバシズマブと共に本剤が使用できるとの記載がある。

本邦では、『新臨床腫瘍学』の中で、「欧米では TC 療法（白金製剤/タキサン系薬剤）に抵抗を示す症例に対して本剤、リポソーマルドキソルビシン、エトポシド（経口）が繁用されている。」との記載がある。『卵巣がん治療ガイドライン（2007年）』での、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の化学療法として、パクリタキセル、イリノテカン塩酸塩、リポソーマルドキソルビシン、ドセタキセル、ゲムシタビン、エトポシド（経口）等と共に本剤も記載がある。

本邦では、2009年より海外承認用量 1.5mg/m²/日での薬物動態及び忍容性の検討を行う目的で、臨床薬理試験及び第Ⅱ相試験が実施されており、その結果、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考えられた。

以上から、国内で海外承認用量 1.5mg/m²/日で実施した臨床試験で、海外臨床試験と同様の忍容性が認められたこと、また海外の公表文献、国内外の治療ガイドラインや国際的に標準とされる教科書等の記載内容により、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤の有用性は医学薬学上公知と考えられ、本剤はリポソーマルドキソルビシンと同様の位置付けにおいて使用されるものとする。したがって、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は、国内のリポソーマルドキソルビシン（販売名：ドキシル注 20mg）と同様の内容を設定することが適切と考える。

（2）用法・用量について

【用法・用量】

ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤投与により、重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。

<減量の目安>

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5mg/m ²
1段階減量	1.25mg/m ²
2段階減量	1.0mg/m ²

- 腎障害（クレアチニンクリアランス 20～39mL/分）のある患者では、ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるので、初回投与量は 0.75mg/m²/日とする。なお、クレアチニンクリアランスが 20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。

【設定の妥当性について】

海外では、本剤はパクリタキセルと比較した第Ⅲ相比較試験（039 試験）の成績を基に、既にアメリカ、イギリス、ドイツ、フランス等の 80 カ国以上で再発卵巣癌に対する適応にて 1.5mg/m²の用量にて承認されている。また、海外の公表論文等から、海外では 1.5mg/m²/日（海外承認用量）で多数の使用実績がある。

一方、国内で実施した臨床薬理試験及び第Ⅱ相臨床試験の結果、日本人の再発卵巣癌患者に対し 1.5mg/m²/日（海外承認用量）で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、忍容可能と考えられた。検討会議としては、がん化学療法に精通した医師及び医療機関において、現時点の医療水準での支持療法が適切に行われることで副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、同用量での本剤の使用については、管理可能であると考ええる。

したがって、検討会議では用法・用量を海外と同様に「再発卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.5mg/m²（体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、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。」の内容を設定することは適切であると判断した。

また、減量の目安や腎障害のある患者に対する開始用量に関する注意喚起については、現行の小細胞肺癌（1.0mg/m²）での注意喚起内容、並びに海外の設定内容及びその設定根拠を考慮し、「用法・用量に関連する使用上の注意」に設定する必要があると考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内で 1.5mg/m²/日での使用した経験は少ないが、国内で 1.5mg/m²/日の用量で実施した臨床薬理試験及び第Ⅱ相試験の結果、再発卵巣癌に対し 1.5mg/m²/日で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、忍容性が認められた。これらのことから、本邦でも海外と同様に使用が可能であると考ええる。したがって、現時点での国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点はないと考える。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

（3）その他、製造販売後における留意点について

国内で 1.5mg/m²/日での使用経験は少ないことから、国内外で得られた 1.5mg/m²/日使用に係る適正使用情報提供（安全性情報、減量・休薬基準、支持療法に関する情報等）や、本剤の添付文書警告欄に記載されている「本剤の骨髄抑制性が強いため、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもと

で、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与する」旨の再度の注意喚起等が必要と考えられた。

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) Meier W, du Bois A, Reuss A, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):199-205.
- 2) Sehoul J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-82.
- 3) Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(15):1036-45.
- 4) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, et al. Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):100-3.
- 5) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-22.
- 6) ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2183-93.
- 7) Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, et al. Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese. *Int J Clin Oncol.* 2002;7(3):177-86.
- 8) 勝俣範之, 青木大輔, 中西透, 再発卵巣癌に対するノギテカン (トポテカン) の後期第II相臨床試験. *日本癌治療学会誌* Vol.44 No.2 P564 (2009.09.14)
- 9) Peng L H, Chen X Y, Wu T X, Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008 :2 (CD005589)
- 10) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 2009年 p612-614
- 11) Vincent T. DeVita. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology* 8th edition Vol. 2. 2008;P1584-1586
- 12) Jonathan S. Berek & Novak's *Gynecology*, Fourteenth Edition: Lippincott Williams & Wilkins. 2006;p1492-1495, 1499-1500.
- 13) Willam JH, Carios AP, Robert CY, et al. *Principles and practice of Gynecologic Oncology*, Fourth Edition: Lippincott Williams & Wilkins.p965-6.
- 14) 第2章 上皮性卵巣腫瘍 VII.再発卵巣癌の治療. In: 日本婦人科腫瘍学会/編. *卵巣がん治療ガイドライン—2007年版—*. 東京: 金原出版; 2007; p. 67-72.
- 15) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Ovarian Cancer (including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer) Version 2.* 2009 [O-V, MS-10].
- 16) cancer.gov [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). Ovarian

Cancer: Treatment [health professional]. Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®); [updated 2009 Apr 16; cited 2010 May 26], Recurrent Ovarian Epithelial Cancer [Web page]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>.

- 17) nice.org.uk [homepage on the Internet]. The National Institute for Clinical Excellence (UK). Ovarian cancer (advanced) - paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan (review); [issued 2005 May; cited 2010 May 26]. Guidance [Web format]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA91/Guidance>.
- 18) Rowinsky EK, Grochow LB, Hendricks CB, et al. Phase I and pharmacologic study of topotecan : a novel topoisomerase I inhibitor. *J Clin Oncol*. 1992;10(4):647-56.
- 19) Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1552-7.
- 20) Creemers GJ, Bolis G, Gore M, et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol*. 1996;14(12):3056-61.
- 21) Bookman MA, Malmström H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol*. 1998;16 (10):3345-52.
- 22) Armstrong D, O'Reilly S. Clinical guidelines for managing topotecan-related hematologic toxicity. *Oncologist*. 1998;3(1):4-10.
- 23) Armstrong DK . Topotecan dosing guidelines in ovarian cancer: reduction and management of hematologic toxicity. *Oncologist*. 2004;9(1):33-42.

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 レボカルニチン塩化物
 カルニチン欠乏症

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：レボカルニチン塩化物	
	販売名：エルカルチン錠 100mg/300mg	
	会社名：大塚製薬株式会社	
要望者名	日本先天代謝異常学会	
要望内容	効能・効果	<u>一次性カルニチン欠乏症及びその他の二次性カルニチン欠乏症</u>
	用法・用量	内服：1日 30-60 mg/kg 3回に分服， <u>150 mg/kg まで増量可能。</u> 注射：50 mg/kg/回を 3-4 時間ごとに投与。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	国内における既存の製剤は錠剤のみであるが、乳幼児のための液剤、並びに、急性期の患者及び経口摂取ができない患者に対して静注用製剤の開発
備考	要望内容のうち、錠剤に関してのみ公知申請される予定であり、液剤及び静注用注射剤については臨床試験の実施対象の見込み。	

二重下線部：公知申請に該当すると考えられる内容

2. 要望内容における医療上の必要性について

カルニチン欠乏症を発現する原因として、先天代謝異常（カルニチントランスポーター異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など）、後天的医学条件（肝硬変や Fanconi syndrome など）及び医療行為（透析や薬剤性など）が挙げられる。これらのカルニチン欠乏症のうち、カルニチントランスポーター異常症は、カルニチントランスポーター（OCTN2）が先天代謝異常により遺伝的に機能低下していることから、一次性カルニチン欠乏症と称され、その他の先天代謝異常及び後天的医学条件によるカルニチン欠乏症を二次性カルニチン欠乏症と総称されている。

臨床現場で重篤なカルニチン欠乏症がみられるのは先天代謝異常によるものが多く、タンデムマススクリーニングが今後普及することにより、さらに多くの先天代謝異常症が新生児期

に発見されることが期待される。カルニチン欠乏の原因にかかわらず重篤なカルニチン欠乏症では、低血糖発作による昏睡など生命を脅かす臨床症状を呈し、重篤で不可逆な臓器障害を来す。

一次性カルニチン欠乏症（全身性カルニチン欠乏症ともいう）では、筋肉細胞膜や腎尿細管のカルニチントランスポーター（OCTN2）が遺伝的に機能低下して、筋肉細胞へのカルニチン取り込み不全や腎尿細管でのカルニチンの再吸収ができないために、全身での重篤なカルニチン欠乏を引き起こす。そのため、カルニチン服用が唯一の治療方法とされている。また二次性カルニチン欠乏症でも、カルニチン服用は、慢性期に急性発作の予防や蓄積した毒性を有する代謝産物の排泄により慢性進行性障害（脳神経障害、腎不全等）の防止に有用である。

以上のことから医療上の必要性について以下に該当すると考える。

適応疾患の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」、医療上の有用性は「ア 既存の療法が国内にない」と評価する。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国

<p>効能・効果</p>	<p>1. CARNITOR Tablets／CARNITOR Oral Solution／CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution¹</p> <p>CARNITOR（L-カルニチン）は、一次性全身性カルニチン欠乏症の治療に用いられる。報告症例では、ライ様脳症、低ケトン性低血糖、及び／又は心筋症の再発といった臨床症状があった。関連症状は、筋緊張低下、筋力低下及び成長障害であった。一次性カルニチン欠乏症と診断されるためには、血清、赤血球及び／又は組織カルニチン濃度が低く、患者に脂肪酸又は有機酸酸化に関わる一次性欠損がないことが条件である（臨床薬理学を参照）。患者の中には、特に心筋症の場合、カルニチン補充により徴候及び症状が直ちに軽減する例がみられる。治療する際、カルニチンに加え、患者の状態によって指示された支持療法やその他の療法も実施する。</p> <p>CARNITOR（L-カルニチン）は、二次性カルニチン欠乏症を招く先天性代謝異常患者の急性期及び慢性期治療にも適応される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>1. CARNITOR Tablets</p> <p>成人：成人に対しては、臨床反応に基づき、330 mg 錠を用いて、990 mg を1日2～3回服用が推奨される。</p> <p>幼児・小児：幼児及び小児では、50～100 mg/kg/day を分服し、最</p>

	<p>大用量は 3 g/day である。開始用量は 50 mg/kg/day とする。実際の用量は臨床反応に基づく。</p> <p>定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。</p> <p>2. CARNITOR Oral Solution／CARNITOR SF Sugar –Free Oral Solution 経口用。非経口的に用いてはならない。</p> <p>成人:L-カルニチンの推奨用量は 50 kg の患者あたり 1～3 g/day で、CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution の 10～30 mL/day に相当する。高用量による治療は慎重に行い、臨床的及び生化学的観点から高用量によって有用性が得られると考えられる場合のみ実施する。開始用量は 1 g/day (10 mL/day) とし、その後、忍容性及び治療反応を評価しながら徐々に増量する。定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。</p> <p>幼児・小児:L-カルニチンの推奨用量は 50～100 mg/kg/day で、CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution の 0.5 mL/kg/day に相当する。高用量による治療は、慎重に行い、臨床的及び生化学的観点から高用量によって有用性が得られると考えられる場合のみ実施する。開始用量は 50 mg/kg/day とし、その後、忍容性及び治療反応を評価しながら最大 3 g/day (30 mL/day) まで徐々に増量する。定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。</p> <p>CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution は単独で服用するか、飲料又は液体食品に溶かして服用する。分服する際は均等に間隔を空けるようにし (3 時間毎又は 4 時間毎)、食事中又は食後に服用するのが望ましい。また、耐容性を高めるため、時間をかけて服用する。</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	<p>CARNITOR Tablets : 1985 年 12 月 27 日 (NDA 018948)</p> <p>CARNITOR Oral Solution、CARNITOR SF Sugar –Free Oral Solution : 1986 年 4 月 10 日 (NDA 019257)</p>
備考	<p>本剤の有効成分はレボカルニチンである。</p> <p>透析に関連して、本剤の Precautions として以下の記述がある。</p> <p>経口レボカルニチンの安全性と有効性は、腎 (機能) 不全患者では評価されていない。高用量の経口レボカルニチンの腎機能の重篤な障害を有する患者又は透析を要する末期腎不全患者への長期的な投与は、通常代謝物は尿中に排泄されるため、毒性を有する可能性のある代謝物であるトリメチルアミンやトリメチルアミン-N-オキ</p>

	<p>サイドの蓄積をもたらすかもしれない。</p> <p>また、注射剤（Carnitor Injection 1 g per 5 mL vial）では、上記と同様に Precautions はあるが、効能・効果（INDICATIONS AND USAGE）として「透析実施中の末期腎疾患患者（ESRD）のカルニチン欠乏症の予防及び治療のため」の記述がある。</p>
2) 英国	
効能・効果	<p>1. Carnitor 330 mg Tablets² 成人及び 12 歳以上の小児の一次性及び二次性カルニチン欠乏症の治療。</p> <p>2. Carnitor Oral Single Dose 1g³ 成人及び 12 歳以上の小児の一次性及び二次性カルニチン欠乏症の治療。</p> <p>3. Carnitor 30% Paediatric Oral Solution⁴ 12 歳未満の小児、幼児及び新生児の一次性及び二次性カルニチン欠乏症の治療。</p> <p>4. Carnitor 1 g Chewable Tablets⁵ 成人及び 12 歳以上の小児の一次性及び二次性カルニチン欠乏症の治療。</p>
用法・用量	<p>1. Carnitor 330 mg Tablets 経口投与のみ。 ＜成人及び 12 歳以上の小児＞ 錠剤は分割して投与する。 血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定しモニターすることが望ましい。 ＜先天性代謝異常症の管理＞ 必要用量は特異的な先天性代謝異常症及びその治療時の症状の重症度による。しかしながら、以下の事項は、一般的な指針として考慮される。 他の症状で低用量で有効な場合も含めて、いくつかの欠損症の長期使用として、2～4 回に分けて 200 mg/kg/day までの用量の経口投与が推奨される。臨床上や生化学的な症状が改善しない場合には、用量は短期的に増量する。急性的な代謝代償不全には 400 mg/kg/day までの高用量あるいは静脈投与が必要である。 ＜血液透析維持療法＞ Carnitor の静脈注射の初回治療で重要な臨床上の有益性が得られている場合、維持療法は Carnitor 1 g/day を経口投与する。透析実施日には、Carnitor は、透析終了時に経口投与する。</p>

2. Carnitor Oral Single Dose 1g

経口投与のみ。

<成人及び12歳以上の小児>

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定しモニターすることが望ましい。

<先天性代謝異常症の管理>

必要用量は特異的な先天性代謝異常症及びその治療時の症状の重症度による。しかしながら、以下の事項は、一般的な指針として考慮される。

他の症状で低用量で有効な場合も含めて、いくつかの欠損症の長期使用として、2～4回に分けて200 mg/kg/dayまでの用量の経口投与が推奨される。臨床上や生化学的な症状が改善しない場合には、用量は短期的に増量。急性的な代謝代償不全には400 mg/kg/dayまでの高用量あるいは静脈投与が必要である。

<血液透析維持療法>

Carnitor の静脈注射の初回治療で重要な臨床上の有益性が得られている場合、維持療法はCarnitor 1 g/dayを経口投与する。透析実施日には、Carnitor は、透析終了時に経口投与する。

経口服液剤は、そのまま服用するか、水又はフルーツジュースで希釈して服用する。

3. Carnitor 30% Paediatric Oral Solution

経口投与のみ。Paediatric Solution は、直接又は水又はフルーツジュースで希釈して服用する。

<12歳未満の小児、幼児及び新生児>

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定しモニターすることが望ましい。

<先天性代謝異常症の管理>

必要用量は特異的な先天性代謝異常症及びその治療時の症状の重症度による。しかしながら、以下の事項は、一般的な指針として考慮される。

他の症状で低用量で有効な場合も含めて、いくつかの欠損症の長期使用として、2～4回に分けて200 mg/kg/dayまでの用量の経口投与が推奨される。臨床上や生化学的な症状が改善しない場合には、用量は短期的に増量する。急性的な代謝代償不全には400 mg/kg/dayまでの高用量あるいは静脈投与が必要である。

<血液透析維持療法>

Carnitor の静脈注射の初回治療で重要な臨床上の有益性が得られて

	<p>いる場合、維持療法は Carnitor 1 g/day を経口投与する。透析実施日には、Carnitor は、透析終了時に経口投与する。</p> <p>4. Carnitor 1 g Chewable Tablets</p> <p>経口投与のみ。</p> <p><成人及び12歳以上の小児></p> <p>血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定しモニターすることが望ましい。</p> <p><先天性代謝異常症の管理></p> <p>必要用量は特異的な先天性代謝異常症及びその治療時の症状の重症度による。しかしながら、以下の事項は、一般的な指針として考慮される。</p> <p>他の症状で低用量で有効な場合も含めて、いくつかの欠損症の長期使用として、2～4回に分けて 200 mg/kg/day までの用量の経口投与が推奨される。臨床上や生化学的な症状が改善しない場合には、用量は短期的に増量。</p> <p>急性的な代謝代償不全には 400 mg/kg/day までの高用量あるいは静脈投与が必要である。</p> <p><血液透析維持療法></p> <p>Carnitor の静脈注射の初回治療で重要な臨床上の有益性が得られている場合、維持療法は Carnitor 1 g/day を経口投与する。透析実施日には、Carnitor は、透析終了時に経口投与する。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>Carnitor 330 mg Tablets : 1990年8月15日／2000年10月15日</p> <p>Carnitor Oral Single Dose 1g : 1998年10月16日</p> <p>Carnitor 30% Paediatric Oral Solution : 1998年11月20日</p> <p>Carnitor 1 g Chewable Tablets : 1994年8月25日</p> <p>承認日／更新日</p>
備考	<p>本剤の有効成分はレボカルニチンである。</p> <p>透析に関連して、Special warnings and Precautions for use では、以下の記述がある。</p> <p>Carnitor 330 mg Tablets、Carnitor Oral Single Dose 1g、Carnitor 30% Paediatric Oral Solution : 経口レボカルニチンの安全性と有効性は、腎（機能）不全患者では評価されていない。高用量の経口レボカルニチンの腎機能の重篤な障害を有する患者又は透析を要する末期腎不全患者への長期的な投与は、通常代謝物は尿中に排泄されるため、毒性を有する可能性のある代謝物であるトリメチルアミンやトリメチルアミン-N-オキサイドの蓄積をもたらすかもしれない。</p> <p>Carnitor 1 g Chewable Tablets : 腎障害患者へのカルニチン欠乏症への</p>

	使用経験は限られている。																														
3) 独国																															
効能・効果	<p>1. L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> - 細胞膜中のカルニチントランスポータの欠損によるレボカルニチン欠乏を補う（一次的な全身性カルニチン欠乏の改善）。 - 各種疾病または特定の治療方法の副作用によるレボカルニチン欠乏の改善（二次的な全身性カルニチン欠乏の改善）。 - 腎不全患者の長期血液透析によるレボカルニチン欠乏の改善（慢性的な血液透析の場合の透析が原因となるレボカルニチン欠乏、すなわち二次的なレボカルニチン欠乏の改善）。 - 筋肉組織のレボカルニチン欠乏による筋肉の脂肪化を伴う特殊な筋萎縮疾病における治療に適応（一次的な筋肉中レボカルニチン欠乏による脂質蓄積を伴う筋ジストロフィー）。 <p>2. Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen⁷</p> <p>血液透析によるカルニチン欠乏（Dialysis-related carnitine disorder: : DCD）を有する患者におけるカルニチン欠乏症の治療。</p>																														
用法・用量	<p>1. L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen</p> <p>医師から特に指示がない場合の通常用量は以下のとおり。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1回量</th> <th>1日量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成人</td> <td>1 瓶（レボカルニチン 1000 mg に相当）</td> <td>3 瓶 （レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶 （レボカルニチン 5000 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>小児</td> <td>1 日量を 1 回もしくは複数回に分けて服用</td> <td>レボカルニチン 25～100 mg/kg 体重</td> </tr> <tr> <td colspan="3">体重別</td> </tr> <tr> <td>5 kg まで</td> <td>最大 1/2 瓶</td> <td>最大 1/2 瓶（レボカルニチン 500 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>10 kg まで</td> <td>1/2 瓶</td> <td>最大で 1/2 瓶を 2 回 （レボカルニチン 1000 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>15 kg まで</td> <td>1/2 瓶</td> <td>最大で 1/2 瓶を 3 回（レボカルニチン 1500 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>20 kg まで</td> <td>1/2 または 1 瓶</td> <td>最大で 1/2 瓶を 4 回または 1 瓶を 2 回（レボカルニチン 2000 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>30 kg まで</td> <td>1 瓶</td> <td>最大で 1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>30 kg 超</td> <td>1 瓶</td> <td>1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶（レボカルニチン 5000 mg に相当）</td> </tr> </tbody> </table>		1回量	1日量	成人	1 瓶（レボカルニチン 1000 mg に相当）	3 瓶 （レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶 （レボカルニチン 5000 mg に相当）	小児	1 日量を 1 回もしくは複数回に分けて服用	レボカルニチン 25～100 mg/kg 体重	体重別			5 kg まで	最大 1/2 瓶	最大 1/2 瓶（レボカルニチン 500 mg に相当）	10 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 2 回 （レボカルニチン 1000 mg に相当）	15 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 3 回（レボカルニチン 1500 mg に相当）	20 kg まで	1/2 または 1 瓶	最大で 1/2 瓶を 4 回または 1 瓶を 2 回（レボカルニチン 2000 mg に相当）	30 kg まで	1 瓶	最大で 1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当）	30 kg 超	1 瓶	1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶（レボカルニチン 5000 mg に相当）
	1回量	1日量																													
成人	1 瓶（レボカルニチン 1000 mg に相当）	3 瓶 （レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶 （レボカルニチン 5000 mg に相当）																													
小児	1 日量を 1 回もしくは複数回に分けて服用	レボカルニチン 25～100 mg/kg 体重																													
体重別																															
5 kg まで	最大 1/2 瓶	最大 1/2 瓶（レボカルニチン 500 mg に相当）																													
10 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 2 回 （レボカルニチン 1000 mg に相当）																													
15 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 3 回（レボカルニチン 1500 mg に相当）																													
20 kg まで	1/2 または 1 瓶	最大で 1/2 瓶を 4 回または 1 瓶を 2 回（レボカルニチン 2000 mg に相当）																													
30 kg まで	1 瓶	最大で 1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当）																													
30 kg 超	1 瓶	1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶（レボカルニチン 5000 mg に相当）																													

	<p>L-Carn 内服液は希釈せずに服用する。</p> <p>L-Carn 内服液の服用期間に制限はない。本剤を医師の処方を受けずに服用している場合や服用期間がわからない場合には、医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>＜腎機能障害がある場合の服用＞</p> <p>原尿量が著しく少ない場合（糸球体ろ過量が 10 mL/分未満）には、血清中濃度をモニタリングしながらの服用が必要である。</p> <p>＜血液浄化治療（血液透析）を受けている場合の服用法＞</p> <p>血液透析後に内服液 10～20 mL（レボカルニチン 1～2 g に相当）、すなわち 1～2 瓶を血液透析後に服用する。</p> <p>欠乏したレボカルニチンを補う治療（補充療法）を行うことを目的とするため、L-Carn 内服液の服用期間は、病状と臨床検査値を考慮して医師が決定する必要がある。</p> <p>L-Carn 内服液の作用が強すぎる、または弱すぎると感じた場合は、医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>2. Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen</p> <p>1 日量はレボカルニチン 1g（内服液 3.3mL=1 計量カップ）である。血液透析治療時には、レボカルニチンは血液透析後に服用する。透析によるレボカルニチン欠乏の治療は、長期治療となる。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	<p>L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen : 調査中</p> <p>Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen : 2005 年 8 月 29 日 / 2008 年 12 月 31 日（承認日 / 更新日）</p>
備考	<p>本剤の有効成分はレボカルニチンである。</p> <p>透析に関連して以下の記述がある。</p> <p>1. L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen</p> <p>服用する際に特に注意が必要な場合</p> <p>重度の腎機能低下がある場合は、高用量の L-Carn 内服液を長期間服用しないこと。</p> <p>腎機能低下（腎不全）がある患者における、レボカルニチン内服液（経口用製剤）の安全性および有効性については、これまでのところ十分な試験が行われていない。長期にわたり高用量のレボカルニチンを服用した場合、重篤な腎機能障害、特に血液透析を受けている腎不全（末期の腎不全）の患者では、腸内細菌叢により産生される有毒な代謝物であるトリメチルアミン（TMA）またはトリメチルアミン-N-オキサイド（TMAO）が、尿と共に排出されずに血液中に大量に蓄積されることがある。従って、重度の腎機能低下がある</p>

	<p>場合、または重篤な腎機能障害または腎不全のために定期的に血液透析治療を受けている場合は、長期間にわたって高用量の L-Carn 内服液を服用することは避けること。</p> <p>さらに、血液から TMA を十分除去できないことにより、いわゆる魚臭症候群が起こることがある。この場合には、魚臭が呼気、尿および汗に生じる。この好ましくない随伴症状は、レボカルニチンを静脈投与すれば、ほぼ回避できる。従って、重篤な腎機能障害または腎不全のために血液透析を受けている者（末期腎不全の透析患者）は、L-Carn 注射液を使用することもできる。</p> <p>レボカルニチンは生体内に存在する物質であり、これまでの研究では代謝によって分解されず、未変化体として尿中に排出されることがわかっている。従って、腎機能障害のある場合は、その重症度により、用量依存的にレボカルニチンの血漿中濃度が上がることがある。従って、重篤な腎機能障害がある場合には、適切な用量についての指示を守ること。</p> <p>血液浄化治療（慢性血液透析）を受けている場合 長期に血液浄化治療（慢性血液透析）を受けている場合には、レボカルニチンを投与すると、短期的に中性脂肪（トリグリセリド）濃度が低下することがある。HDL コレステロール濃度の上昇が観察される場合もあるため、トリグリセリドならびに VLDL コレステロールおよび HDL コレステロールを定期的にチェックし、それに応じて脂質を下げる医薬品（脂質低下薬）を服用する必要がある。</p> <p>2. Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen</p> <p>警告および使用上の注意</p> <p>血液透析によるレボカルニチン欠乏症（DCD）の検出、診断、およびその長期治療は、臨床上の兆候および症状に基づくものでなければならない。治療に対する効果は、3 ヶ月毎に検査すべきである。9 ～12 ヶ月経過しても臨床上の改善が見られない場合には、治療を終了すべきである。</p>
4) 仏国	
効能・効果	<p>1. LEVOCARNIL 100 mg/ml solution buvable⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> -全身性または筋性の原発性カルニチン欠乏症 -有機酸尿症を伴う続発性欠乏症 -脂肪酸の β 酸化異常症
用法・用量	<p>1. LEVOCARNIL 100 mg/ml solution buvable</p> <p>少量の砂糖水または水で希釈して飲用すること。</p> <p>1 日量として体重 1 kg あたり L-カルニチン 50–100 mg、すなわち</p>

	下記の通り、体重 10 kg あたり 1/2-1 瓶の LEVOCARNIL 内服液を毎日 2-4 回に分割して摂取する。 小児：1 日量として、体重 1 kg あたり L-カルニチン 75-100 mg 成人：1 日量として、体重 1 kg あたり L-カルニチン 50-75 mg
承認年月（または外国における開発の有無）	LEVOCARNIL 100 mg/ml solution buvable：1986 年 10 月 22 日
備考	本剤の有効成分はレボカルニチンである。

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

エルカルチン錠（レボカルニチン塩化物）は国内のみの販売であり、海外では承認されていない。レボカルニチンを用いた製剤は他社が海外で承認を取得しているため、開発予定企業がフリー体のレボカルニチンを用いた製剤を販売しているシグマ・タウ社を訪問したが、公知申請に関する海外臨床試験成績は確認できなかった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

PubMed 及び医学中央雑誌により、以下の検索を実施した（ヒト、言語：英語又は日本語に限定）。

PubMed（～2009 年 9 月）

「Carnitine Deficiency」：1621 件

その中で「Clinical Trial」：69 件

「Randomized Controlled Trial」：24 件

「Review」：291 件

「Meta-analysis」：0 件

「Guideline」：10 件

「Pharmacokinetics」：229 件

その中で「Review」：59 件

医学中央雑誌（～2009 年）

「カルニチン」AND「カルニチン欠乏症」：159 件

その中で「臨床試験」：1 件

「ランダム化比較試験」：0 件

「総説」：5 件

「メタ・アナリシス」：0 件

「薬物動態」：0 件

さらに、総説や症例報告について以下の検索を行った（ヒトでの総説、症例報告、英語又は日本語）。

- 1) 「(先天代謝異常症の) 各疾患名」
- 2) 「先天代謝異常症」AND「カルニチン欠乏症」、「先天代謝異常症」AND「カルニチン」、「各疾患名」AND「カルニチン欠乏症」
- 3) 「透析（血液透析、腹膜透析など含む）」AND「カルニチン欠乏症」
- 4) 「Valproic acid」AND「カルニチン欠乏症」
- 5) 「抗生物質」AND「カルニチン欠乏症」
- 6) 「Drug」AND「カルニチン欠乏症」
- 7) 「カルニチン欠乏症」OR「カルニチン補充（supplimentation）」

これらの検索に加えて、総説や症例報告のリファレンスリストにある文献を含め、833件を収集した。なお、遺伝子変異部位など基礎研究、動物での研究、その分野で重要でないと考えられるジャーナルの公表論文（発展途上国の入手困難なジャーナルなど）などは除外した。内訳は以下のとおりである。

先天代謝異常症：683 件

透析によるカルニチン欠乏症：80 件

薬剤性カルニチン欠乏症：46 件

薬物動態関連：24 件

合計：833 件

この収集された文献の中で、今回の要望に関係すると考えられる文献は、カルニチンの生化学的役割、カルニチン欠乏症の定義と診断などの文献も含めて 350 件であった。

1. 臨床試験に関する報告

該当なし

臨床試験として 70 件が検索されたが、先天代謝異常症及び薬剤や透析によるカルニチン欠乏症に対するカルニチン投与の有効性と安全性を評価した報告はなかった。

2. 薬物動態試験に関する報告

文献検索以外に、開発予定企業により、フリー体のレボカルニチンを用いた製剤を販売しているシグマ・タウ社から、健康成人での薬物動態試験に関連する公表論文 1 報⁹が入手された。

レボカルニチンの経口投与に関連する主な健康成人での薬物動態試験の論文を以下に記載した（表 5-1）。なお、検討に用いた薬剤として、シグマ・タウ社のフリー体のレボカルニチンが Rebouche (1991) (引用文献 11) 以外の報告では使用されていた。Bain (2006) (引用文献 9) では使用薬剤や化学式は記載されていなかったが、海外の報告であるこ

とからフリー体のレボカルニチンとして考察した。Rebouche (1991) では、GNC 社の L-カルニチン (カルニチン・HCl) が使用されていた。

表 5-1 薬物動態に関する報告

報告論文*	試験デザインなど	内容
Sahajwalla CG. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of L-carnitine 330-mg tablet versus 1-g chewable tablet versus enteral solution in healthy adult male volunteers. J Pharm Sci 1995; 84: 627-33. ¹⁰	15 例の健康成人男性で静注製剤 (20 mg/kg) のデータと、錠剤、チュアブル製剤及び液剤 (2g 12 時間毎、4 日間) の経口投与のデータから、これら経口 3 製剤の同等性を検証した試験。	定常状態における錠剤、チュアブル製剤、液剤の 3 つの経口製剤は同等であった。内因性のカルニチンを補正した absolute bioavailability は、錠剤で 15.1±5.3%、チュアブル製剤で 14.8 ±5.1%、液剤で 15.9±4.9 % であり、明らかな違いはなかった。
Rizza V. Pharmacokinetics of L-carnitine in human subjects. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, editors. L-Carnitine and its role in medicine: from function to therapy. New York: Academic Press, 1992: 63-77. ¹¹	6 例の健康成人で 30 及び 100 mg/kg の経口投与及び静脈内投与を行った薬物動態試験。	ベースラインの内因性カルニチンを補正。静脈内投与後の分布容積は 34-37 L, 全身クリアランスは 8-10L/h, 消失半減期は 9-12 時間、経口投与時の bioavailability 0.14-16 であり、ほぼ投与量に比例した血中濃度を示した。
Rebouche CJ. Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. Metabolism 1991; 40: 1305-10. ¹²	5 例の健康成人男性に高カルニチン食 (2 g/day) を与え、経口でトレーサー量の L-[³ H]カルニチンを投与し、尿や便を集めて代謝物や排泄などを調べた試験。	投与量の回収は以下のとおり ; 尿中カルニチン 6.3%、尿中 Trimethylamine-N-oxide 31%、便中 γ -butyrobetaine 21%。
Harper P. Pharmacokinetics of bolus intravenous and oral doses of l-carnitine in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1988; 35: 69-75. ¹³	6 例の健康人に 2 及び 6 g の静脈内投与と経口投与を行った薬物動態試験。	ベースラインの内因性カルニチンを補正。静脈内投与後の分布容積は 34-49 L, 全身クリアランスは 5-6L/h、消失半減期は 4-7h であった。経口投与時の bioavailability は 2 g 投与で 0.16、6 g 投与で 0.05 であり、2g 以上の投与量で血中濃度に非線形が認められた。
Segre G. Plasma and urine pharmacokinetics of free and of short-chain carnitine after administration of carnitine in man. Arzneimittelforschung 1988; 38: 1830-4. ¹⁴	6 例の健康成人男性に 30 mg/kg 静脈内投与、100 mg/kg の経口投与、30 mg/kg の経口投与 (3 例のみ) の薬物動態試験。	ベースラインの内因性カルニチンを補正。静脈内投与後の分布容積は 7.76 L, 全身クリアランスは 10.85 L/h, 消失半減期は 10.85 h, 経口投与時の bioavailability 0.18 であった。

Bain MA. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in Humans. J Clin Pharmacol 2006; 46: 1163-70. ⁹	7例の健康成人男子に1回0.5、1及び2gの用量で1日3回、7日間反復経口投与した試験。	血漿中カルニチン濃度は各投与量で同程度であり、線形性は認められなかった。
--	--	--------------------------------------

*：報告論文の著者名は、First Authorのみ記載。

健康成人を対象に、海外では2g (30 mg/kg) 以上の投与量の薬物動態試験が実施されており、カルニチン投与後、6gまでは血中濃度が投与量に依存して増加する報告がある^{11, 14}。一方で、カルニチンを2g以上¹³又は1日3回、1回0.5g以上⁹の投与では血中濃度の上昇は認められないとの報告がある。Bainらの報告⁹の平均血漿中濃度を図5-1に示した。カルニチンは担体輸送による能動輸送及び受動輸送があり¹⁵、少量の³H-標識カルニチンを投与したときの吸収は良好であるが¹²、高用量では能動輸送に飽和があることが考えられる。

本邦ではPhase1試験として、エルカルチン錠を塩化物として0.4~1.6g/body (フリー体換算：約0.33~1.3g/bodyに相当)が投与されており、レボカルニチンの血中濃度は空腹時投与が食後投与よりも高いことや内因性のカルニチンの影響もあり、正確な薬物動態解析の評価は困難であることが報告されている¹⁶。また、100、200及び300mg錠の同等性試験としてクロスオーバーで1.2g/body (フリー体換算：約0.98g/body)が空腹時投与され、同一被験者で内因性のカルニチンを補正した試験が仁木らによって実施されている¹⁷。

海外のフリー体を用いた論文では、本邦の塩化物と同じ投与量でのデータが得られないため薬物動態を直接比較することはできない。そこで投与量が近い試験成績について、ベースライン補正した血中濃度から算出したCmaxとAUCを体重補正し、図5-2及び5-3に示した。なお、本邦での試験は、塩化物の投与量をフリー体に換算して表示した^{10, 11, 14, 17}。2g以上の投与量におけるカルニチンのバイオアベイラビリティは低く(5~20%)¹⁵、また、内因性のカルニチンの影響も大きいことから、ベースライン補正した血中濃度の薬物動態パラメータは大きなバラツキを示した。前に記述したようにカルニチンの輸送には担体輸送が関与していることから、血中濃度は非線形性であると考えられる。したがって、カルニチンとして異なる投与量で実施された試験の薬物動態パラメータを投与量で補正して比較することは妥当ではないと考えられる。

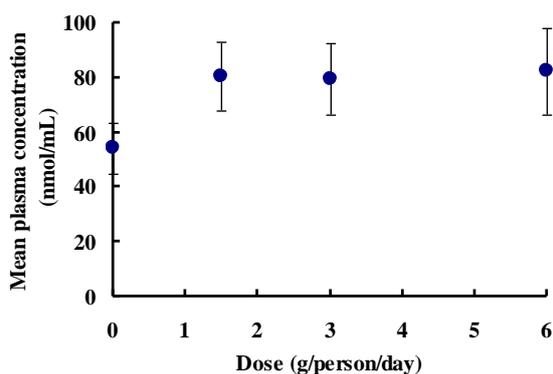


図 5-1 1日3回反復投与後の平均血漿中濃度

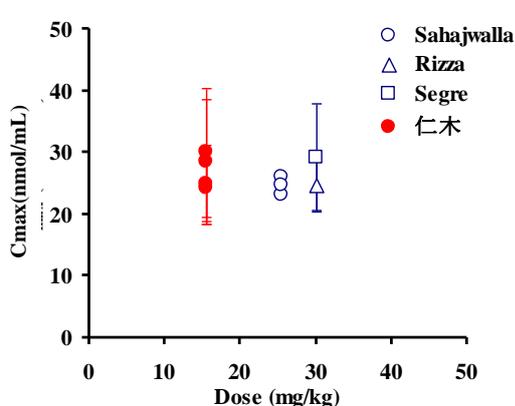


図 5-2 投与量と Cmax の関係

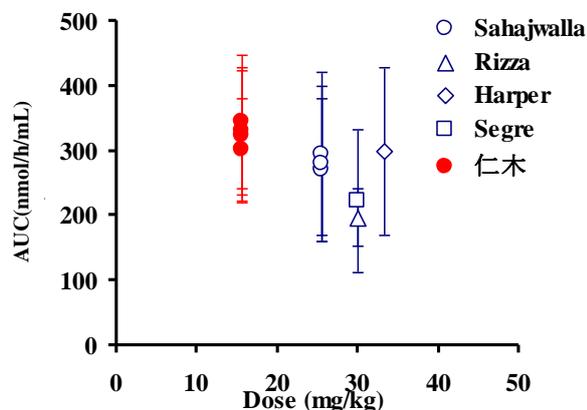


図 5-3 投与量と AUC の関係

3. 症例報告

以下の症例報告の要約中の投与薬剤（カルニチン）は、文献記載をそのまま用いたが、本邦の報告であることから特に断りがない場合は、レボカルニチン塩化物と判断している。

1) 先天代謝異常症

本邦における先天代謝異常症のうち承認された適応症以外の疾患におけるカルニチンの投与（補充）又は承認用量以上を投与した症例の有効性と安全性に関する報告を以下に記載した（表 5-2）。なお、DL-カルニチン投与の報告は除外した。

表 5-2 本邦での先天代謝異常症におけるカルニチン欠乏症の症例報告

疾患名	文献*	要約（症例、カルニチン投与量、効果、副作用等）
一 次 性 カ ル ニ チ ン 欠 乏 症	南 弘一. 急性脳症で発症した全身性カルニチン欠損症の 1 例. 小児科臨床 2008 ; 61 : 449-52. ¹⁸	2 歳 女 児。傾 眠、眼 球 上 転。急 性 脳 症。 100 mg/kg/day（「カルニチン」）。投与中止で倦怠感など症状増悪。8 歳 5 ヶ月現在、成長発達は正常。
	大浦 敏博. 全身性カルニチン欠損症とカルニチン療法. 小児科 1999 ; 40 : 1042-8. ¹⁹	カルニチントランスポーター欠損症の総説であるが、日本人の症例における L-カルニチン投与例が紹介されている。早期発見の重要性。原因遺伝子の解明により遺伝子診断が可能。両親の取り込み能も正常の半分。肝の転送機構は障害を受けていなかった。ホモ接合体でも発症していない人が

		多いと考えられる。わが国で原因遺伝子が同定されたこと、原因遺伝子がわかったことで、診断や治療が進むであろう。
	Shoji Y. Evidence for linkage of human primary systemic carnitine deficiency with D5S436: a novel gene locus on chromosome 5q. Am J Hum Genet 1998; 63: 101-8. ²⁰	7歳女児。易疲労、嘔吐、腹痛。8歳で発熱、weakness、不規則呼吸、心拍数低下、意識低下、肝肥大。トータルカルニチンが共に極端に低下。フィブロブラストでのカルニチン取り込み能試験や遺伝子検査で確定診断。100-150 mg/kg/day (L-carnitine)。14ヵ月間投与。その間発作なし。異常に低かった身長・体重も平均値近くに回復。心肥大や筋肉疲労も大幅に改善。
プロピオン酸血症	鎌田 彩子. プロピオン酸血症の1例－診断後16年間にわたる治療経過について－. 小児科臨床 2004 ; 57 : 959-62. ²¹	12歳時にプロピオン酸血症と診断された男性。16年間治療継続(現在28歳)。17歳から塩化レボカルニチン投与開始(1.2 g/day)。2年後に1.4 g/dayに増量。2003年に再び1.6 g/dayに増量し28歳現在まで継続。投与後11年間にわたり臨床症状・検査所見ともに安定した経過。投与中の治療効果の指標として、本症例では尿中アシルカルニチン排泄量を指標にして増量。現在カルニチン投与のみで嘔吐発作やケトーシスなど無し。構音障害はあるが他の脳神経の異常無し。麻痺はないが大腿四頭筋の筋力軽度低下、指抗運動反復障害など。
イソ吉草酸血症	Itoh T. Effect of carnitine administration on glycine metabolism in patients with isovaleric acidemia: significance of acetylcarnitine determination to estimate the proper carnitine dose. Tohoku J Exp Med 1996; 179: 101-9. ²²	①4歳女児。 ②5歳男児。両例とも新生児期に嘔吐、傾眠、高アンモニア血症。有機酸分析などで確定診断された。その後、タンパク制限食、グリシン投与、カルニチン投与で良好。 ①②40 mg/kg/day (L-carnitine、経口)。カルニチン負荷試験では50 mg/kg/day (L-carnitine、静注)。 イソ吉草酸血症患者の長期治療として必要なグリシンとともに、L-カルニチン50~100 mg/kgの経口投与も推奨する。今までのグリシン単独、あるいはカルニチン単独より、両剤を併用した方が、イソ吉草酸化合物の解毒効果が高い。
	Ito T. Liquid chromatographic-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometric analysis of glycine conjugates and urinary isovalerylglycine in isovaleric acidemia. J Chromatogr B Biomed Appl 1995; 670: 317-22. ²³	2症例： ①4歳女児。 ②5歳男児。両例とも新生児期に嘔吐、傾眠、高アンモニア血症。有機酸分析などで確定診断された。その後、タンパク制限食、グリシン投与、カルニチン投与で良好。 ①②共に40 mg/kg/day (L-carnitine) 経口投与と低タンパク食、グリシン補充。尿や血中カルニチンプロファイル分析のために、50 mg/kg/day (L-carnitine) の静注(カルニチン負荷試験)。 カルニチン負荷試験でイソバレリルグリシンの尿排泄が24時間後、約2倍近くにまで増加。経口投与の効果も、フリーCoAを供給し、イソバレリルグリシンの尿排泄の増加に関連すると考えられる。
	須藤 正克. イソ吉草酸血症の出生前診断と早期治療効果(分担研究: 現行マススクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究). 平成2年度厚生省心身障害研究「代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング、進行阻止	①イソ吉草酸血症家系の第4子。出生数日後に嘔吐、悪臭、振せんから意識低下、多呼吸。イソ吉草酸血症と確定診断。生後8ヵ月目よりL-カルニチン100 mg/kg/dayを開始。血中フリーカルニチンの正常化、尿中イソバレリルカルニチンの排泄増加。急性発症は経験せず、神経学的発達も正常。 ②第5子は出生前診断後に早期治療開始。第1子は新生児期に血便。血小板減少、呼吸停止などあり脳性麻痺。3歳時に死亡。イソ吉草酸血症と思われる。母親を含め家族にカルニチン服用を勧め、食事に対する指導。生後1週目頃より母乳とL-カルニチン100 mg/kg/dayの服用を開始。生後6ヵ月時点で体重増加順調、3ヵ月で頸定、6ヵ月で寝返り可能と発

	及び長期管理に関する研究」 1990 ; 133-5. ²⁴	達にも問題なし。
メチルクロトニルグリシン血症 (3-メチルクロトニル-CoA 脱水素酵素欠損症)	Ihara K. An asymptomatic infant with isolated 3-methylcrotonyl-coenzyme: a carboxylase deficiency detected by newborn screening for maple syrup urine disease. Eur J Pediatr 1997; 156: 713-5. ²⁵	出生直後の日本人男児。生後 1 日目、落日現象及び眼振などで入院。その後症状消失し退院。5 ヶ月齢時にストックしてあった 20 日齢のサンプルの有機酸分析で 3-メチルクロトニル-CoA 脱水素酵素欠損症と診断。8 ヶ月齢でビオチン治療 (10 mg/day 1 週間) で改善なし。9 ヶ月齢で低カルニチン血症。10 ヶ月齢から経口 L-カルニチン 100 mg/kg/day。その後発達の評価で異常なく、その後 2 年間は突発性発疹など数回のウイルス性感染で苦しんでいるが、生命を脅かすようなイベントは起こっていない。
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	石毛 美夏. 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の 3 例. 特殊ミルク情報 2009 ; 45 : 25-9. ²⁶	①日齢 20 の男児。生後 5 日目のタンデムマススクリーニングで C6 及び C8 高値で中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の疑い。リンパ球の酵素活性診断、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素の遺伝子解析で、複合ヘテロ変異 (449-452delCTGA/830A>C) と確定診断。月齢にあわせた哺乳間隔指導と「カルニチン」投与 (50 mg/kg/day)。1 歳 3 ヶ月時点で異常なし。 ②日齢 12 の男児。同じくタンデムマススクリーニングで中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症を疑い、リンパ球酵素活性診断及び遺伝子解析で確定診断。月齢にあわせた哺乳間隔指導と「カルニチン」投与 (50 mg/kg/day)。シックデイの早期対応指導。11 ヶ月時点で異常なし。 ③1 歳 1 ヶ月女児。発熱、食欲不振、嘔吐で入院。全身性強直性痙攣、重度のケトン性低血糖。ろ紙血タンデムマス分析で C6、C8、C10 高値、尿中有機酸分析で低ケトン性ジカルボン酸尿、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシンの排泄増加で中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症と診断。遺伝子解析でも確定診断。遅い夕食、深夜 (3 時) の哺乳、「カルニチン」内服 (40 mg/kg/day)。退院後低血糖発作無し。
	小林 真之. SIDS**様症状を呈したが、早期発見により後遺症なく救命可能であった中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の 1 例. 特殊ミルク情報 2009 ; 45 : 7-9. ²⁷	1 歳 7 ヶ月女児。高熱で経口摂取不良後、意識障害、低血糖、代謝性アシドーシスで入院。ブドウ糖輸液、抗菌薬静注。フリーカルニチン低値 (10.2 μmol/L) でカルニチン内服開始。ろ紙血のアシルカルニチン分析で中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症を疑われ、遺伝子検査で確定診断。トータルカルニチン、フリーカルニチンが正常範囲を維持するように「カルニチン」を内服 (用量不明)、退院後も「カルニチン製剤」を 20 mg/kg/day 内服。3 歳 4 ヶ月時点まで、低血糖発作の再現なし。

		し。発達遅滞など後遺症と考えられる症状もない。
	藤波 綾子. 米国ノースカロライナ州の新生児マススクリーニングにて発見された中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症日本人例. 特殊ミルク情報 2009 ; 45 : 14-7. ²⁸	新生男児。ノースカロライナで出生し、生後3日目の新生児マススクリーニングにてオクタノイルカルニチン高値より中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症を疑われ、Duke 大学でのアシルカルニチン分析で中鎖アシルカルニチン高値、尿中有機酸分析でヘキサノイルグリシン及びスベリルグリシンの軽度上昇、遺伝子検査で確定診断。治療開始時は 100 mg/kg/day (L-カルニチン)。4ヵ月後に 50 mg/kg/day (L-カルニチン) に減量。日本へ帰国後も頻回哺乳を継続し、カルニチンは 20 mg/kg/day (L-カルニチン) へさらに減量したが、血漿カルニチンレベルはフリー、アシルとも正常。1歳現在明らかな発作なく経過。
極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症及び長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	津留 智彦. 横紋筋融解症で発症した極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の5歳男児例. 日本小児科学会雑誌 2003 ; 107 : 503-7. ²⁹	5歳男児。発熱、項部痛、横紋筋融解症。急性呼吸不全。尿中有機酸分析ではジカルボン酸やケトン体の増加はなかったが、血清カルニチンプロファイル分析では C14:1 アシルカルニチンを中心に長鎖アシルカルニチンが増加しており極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症を強く疑った。リンフォブラストの酵素学的検査で確定診断。300 mg/day (L-カルニチン) 内服開始。高炭水化物・低脂肪食、中鎖トリグリセリド (MCT) 食。1ヵ月後回復し退院。1年経過観察中筋痛などなし。
	土井 俊明. 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の1例. 特殊ミルク情報 2003 ; 39 : 33-6. ³⁰	11歳男児。感染時嘔吐、腹痛、全身倦怠感。6歳10ヵ月髄膜炎で入院時、軽度肝腫大、全身筋力低下、傾眠傾向。尿中有機酸分析ではジカルボン酸尿症はなかったが、血清フリーカルニチンの減少とアシルカルニチンの増加を認め、フィブロブラストの酵素学的検査でミリストイル-CoA とパルミトイル-CoA の活性は低下しており、オクタノイル-CoA の活性は正常であることから極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症と診断された。軽度の拡張型心筋症。45 mg/kg/day (L-カルニチン) 経口投与。MCT ミルク補充療法。運動後の臨床症状出現も減少、CT 上の脂肪肝も消失、心エコーでの左室駆出分画も正常化。
長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症及び三頭酵素欠損	Miyajima H. Effects of a low-dose L-carnitine supplement on an adult patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. Muscle Nerve 1999; 22: 429-30. ³¹	26歳男性。15歳時、長期の運動や飢餓時にミオグロビン尿を再発。血中乳酸及びアシル/フリーカルニチン比 (A/F) が顕著に増加。尿中アシルカルニチン分析で C10、C12、C12:1、C14:1 などのアシルカルニチンが顕著に増加。高炭水化物・低脂肪食、維持量 30~40 mg/day (L-カルニチン)。その後1ヵ月間 1500 mg/day (L-カルニチン) で治療したが、3ヵ月後筋肉痛と乳酸と A/F が増加。カルニチンを中止して6ヵ月後、重度の筋肉痛とフリーカルニチンの減少、血清クレアチンキナー

症		<p>ぜの上昇。その後は 300 mg/day L-カルニチン投与。300 mg/day の低用量カルニチンで無症状になった。高用量カルニチン投与は運動時の横紋筋融解症や乳酸アシドーシスを防ぐことはできなかった。一方、低用量カルニチンは血清中のフリーカルニチンをサブノーマルレベルに保ち、運動耐容能を増したと考えられる。低用量カルニチンは、①エステル型/フリー型 CoA 比を正常に戻す、②長鎖脂肪酸をミトコンドリアの中へ搬送するのを減少させる、の2点で患者に利点をもたらす。過剰にカルニチンが投与されると長鎖脂肪酸のミトコンドリアマトリックスへの供給が増加し、β酸化の中間体の毒性が増加してしまうと考えられる。低用量であれば、異化の際に毒性のある長鎖中間体の蓄積が起りにくいと考えられる。</p>
β ケト チオラ ーゼ欠 損症	<p>Fukao T. Mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase gene: a novel 68-bp deletion involving 3' splice site of intron 7, causing exon 8 skipping in a Caucasian patient with beta-ketothiolase deficiency. Hum Mutat 1995; 5: 94-6.³²</p>	<p>白色人種の 5 ヶ月齢の男児。下痢、嘔吐、重度の代謝性アシドーシス。典型的な尿中有機酸プロファイルからミトコンドリアのアセトアセチル-CoA チオラーゼ欠損症と診断。「カルニチン」投与 (50 mg/kg/day) 。たん白質の制限食事 (2 g/kg/day) 。治療により現在 4 歳まで症状の発現なし。精神運動性発達と発育は正常域。</p>

* : 文献の著者名は、First Author のみ記載。

SIDS** : sudden infant death syndrome (乳幼児突然死症候群)

2) 抗生物質又はバルプロ酸投与 (薬剤性) によるカルニチン欠乏症

抗生物質やバルプロ酸投与によるカルニチン欠乏症へのカルニチン投与に関する本邦での症例報告を以下に記載した (表 5-3)。

表 5-3 本邦での薬剤性カルニチン欠乏症の症例報告

文献*	要約
<p>長崎 啓祐. 抗生物質の長期投与による二次的な低カルニチン血症性の低血糖症の 1 例. 小児科臨床 2005 ; 58 : 1893-7. ³³</p>	<p>抗生物質による低カルニチン血症から意識障害を伴う低血糖をきたした 4 歳男児例を経験した。症例は、間欠的ではあるが長期間 (70 日間のうち 52 日間) にわたり、ピボキシル基をもつ第三世代セフェム系抗生物質を内服していた。長時間の飢餓状態の後に、意識障害を伴う低血糖症を認めた。初診時の血糖値は 26 mg/dL、尿ケトン陰性、遊離カルニチン 4.4 μmol/l、アシルカルニチン 1.1 μmol/L であった。抗生物質の内服中止後 2 ヶ月経っても、遊離カルニチンの低値が続き、塩化レボカルニチン 40 mg/kg/日を 10 日間内服し、以後の経過は良好である。今後このような症例をなくすために、適正な抗生物質の使用を呼びかけるとともに、やむを得ずやせた小児やケトン性低血糖症の既往がある小児に対して、長期にピボキシル基をもつ抗生物質を使用する際には、塩化レボカルニチンの補充や飢餓状態を作らないような生活指導が必要である。</p>
<p>寺岡 通雄. 長期抗生剤投与により低</p>	<p>1 歳 3 ヶ月女児.患者は感冒症状を繰り返し、他院で 19 日間セファペンピボキシルを処方されるも、起床時に目がうつろで朦朧とし</p>

<p>カルニチン血症を来たしたと考えられた1例. 日本小児科学会雑誌 2004 ; 108 : 059-61. ³⁴</p>	<p>ていたため今回、救急受診。四肢の硬直及び低血糖を認め、ブドウ糖点滴で意識は回復したが、CFPN-PI 並びにセフトレンピボキシルは31日間また投与された。その後、初回発作の1ヵ月半後に再び両上肢硬直、意識障害で低血糖を認め、ブドウ糖点滴で意識回復したものの、初回、2回目における発作時の検査結果での著明な低血糖にもかかわらずケトン体の上昇は少なかった。脂肪酸代謝異常疑いで検査を行ったところ、遊離カルニチンの低下が認められた。そこで、「カルニチン」60 mg/kg/日を1週間内服することで遊離カルニチンは速やかに正常化し、中止後も低下せず、アシルカルニチン分析も異常は認められず、以後は発熱時にピボキシル基のない抗生剤を投与することで低血糖発作も認められなくなった。</p>
<p>Ishikura H. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. J Anal Toxicol 1996; 20: 55-8. ³⁵</p>	<p>健康で非てんかんの16歳児がバルプロ酸を過量に服用してしまった症例報告(約4000 mg)。入院後、深い昏睡と筋緊張低下で、痛みに対して無反応。胃洗浄と尿排泄増加のための輸液と低カルニチン血症是正のための経口カルニチン投与(入院時に L-carnitine 100 mg/kg (L-カルチン錠®)、その後250 mg/8hを4日間)などのサポート療法をおこなった。その後、β酸化代謝物が増加し、ω酸化代謝物は減少し、患児は8日目に後遺症なく完全回復し退院。カルニチン補充はバルプロ酸の過量投与の際の致死性肝不全を防止し、薬剤の排泄を増加させたと考えられた。</p>
<p>Murakami K. Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. Epilepsia 1996; 37: 687-9. ³⁶</p>	<p>400 mg/kg のバルプロ酸を事故で摂取してしまった昏睡に陥った小児の尿中バルプロ酸代謝物を分析。肝機能異常や高アンモニア血症は発現していないが、4-en バルプロ酸が明らかに上昇していた。 L-カルニチン投与(100 mg/kg/day、経鼻腔栄養、3日間)によりバルプロ酸代謝物の濃度は正常に復帰した。カルニチン投与は昏睡になったバルプロ酸過量投与患者に有効。</p>
<p>Ito T. Alteration of ammonia and carnitine levels in short-term treatment with pivalic acid-containing prodrug. Tohoku J Exp Med 1995; 175: 43-53. ³⁷</p>	<p>Ceferam-pivoxil (8.5~16.8 mg/kg/day) を短期間健康成人男性ボランティア及び小児患者に3~14日間(平均6.2±3.1日)投与し、血中カルニチン濃度とミトコンドリア機能を調べた。この薬剤投与は全例でカルニチン低下を起こし(健康成人男性ボランティアでコントロールが50.8±4.5 nmol/mLのところ、投与7日目では18.7±4.4 nmol/mL)、小児患者では血中アンモニアが上昇。血清中カルニチンとアンモニアは逆相関した。この薬剤は短期投与でもカルニチン投与をするべきである。</p>
<p>Ohtani Y. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. J Pediatr 1982; 101: 782-5. ³⁸</p>	<p>25名の重度障害者と年齢をマッチさせた27名のコントロール者の血漿中カルニチンとアンモニアを測定。障害者のうち14名はバルプロ酸治療中。バルプロ酸治療の患者ではカルニチンが低く、アンモニアが高かった。バルプロ酸投与量とカルニチン濃度は逆相関。カルニチン濃度とアンモニア濃度も逆相関。4週間のDL-カルニチンの経口投与(50 mg/kg/day)でカルニチン欠乏と高アンモニア血症は改善。</p>

*: 文献の著者名は、First Authorのみ記載。

3) 透析患者

透析患者におけるカルニチン欠乏症へのカルニチン投与に関する本邦での症例報告を以

下に記載した (表 5-4)。

表 5-4 本邦での透析によるカルニチン欠乏症の症例報告

文献*	要約
Sakurauchi Y. Effects of L-carnitine supplementation on muscular symptoms in hemodialyzed patients. <i>Am J Kidney Dis</i> 1998; 32: 258-64. ³⁹	107名の透析患者で透析期間とフリーカルニチン (FC) の関係を調べると、透析期間が長くなるに従って FC が低下 (正常値 36~74 のところ 26 ぐらい)、アシルカルニチン (AC) /FC 比が上昇。筋肉症状がある患者ではない患者より有意に FC が低く、AC/FC が高かった。Weakness、疲労感、cramp/aches などの症状は 12 週の経口 L-カルニチン投与 (500 mg/日) で症状スコアが改善。脂質プロファイルは不変であった。
Maeda K. Effects of L-carnitine administration on short-chain fatty acid (acetic acid) and long-chain fatty acid metabolism during hemodialysis. <i>Nephron</i> 1989; 51: 355-61. ⁴⁰	アセテート透析を行っている慢性腎不全患者 16 名に 1.2 g/日の L-カルニチン塩化物を 12 週経口投与。透析中はヘパリン使用のため LPL が活性化され遊離脂肪酸が増加するが、カルニチン投与により脂肪酸酸化が進み、遊離脂肪酸は低下した。
前田 憲志. 血液透析施行時の short chain fatty acid (acetic acid) および long chain fatty acid の代謝に与える L-carnitine 投与の影響. <i>透析会誌</i> 1987; 20: 457-63. ⁴¹	12 名のアセテート透析患者に 1.2 g/日の L-カルニチン塩化物を 12 週投与。血漿中遊離脂肪酸濃度などを調べた。透析中はヘパリン使用のためリポプロテインリパーゼが活性化され遊離脂肪酸が増加するが、カルニチン投与により脂肪酸酸化が進み、遊離脂肪酸は低下した。
Kudoh Y. The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis. <i>Jpn Circ J</i> 1983; 47: 1391-7. ⁴²	透析患者では心肥大を伴う心疾患が多い。33 名の透析患者で血中カルニチンが低下しており、それに相関して心胸郭比が増加していた。多変量解析で低カルニチンと貧血が心肥大の原因として重要であることがわかり、透析患者の心肥大とカルニチン濃度は相関がある。慢性透析患者の心肥大は L-カルニチン投与で改善される可能性がある。
Maebashi M. Carnitine depletion as a probable cause of hyperlipidemia in uremic patients on maintenance hemodialysis. <i>Tohoku J Exp Med</i> 1983; 139: 33-42. ⁴³	維持透析治療を受けている患者で、血液透析による高脂血症のメカニズムを研究。透析により大量のカルニチンが透析液中に漏出し、血清カルニチン低下を引き起こす。透析治療が 12 ヶ月以上繰り返されると、血清カルニチンは顕著に低下し (短期の透析患者では 7.1 ± 0.8 から 2.0 ± 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 、長期の透析患者では、 2.6 ± 0.2 から 1.3 ± 0.2 $\mu\text{g/mL}$)、次の透析までには前値に戻る。血清トリグリセリド (TG) 濃度は長期透析患者で上昇する。これに対し、透析患者に対し透析中に 3,000 mg の DL-カルニチンを点滴静注 (補充) すると、カルニチン濃度の低下と TG 濃度の上昇は是正された。また、1,200 mg の DL-カルニチンを TID で 4 週間経口投与すると、血漿中の TG 濃度が有意に減少し、HDL コレステロール濃度が有意に増加した。長期透析患者での高脂血症には透析によるカルニチン低下が関連していると考えられる。
Suzuki Y. Effects of L-carnitine on arrhythmias during	透析を受けている慢性腎不全患者 17 名で L-カルニチン投与 (2 g 単回、経口) の不整脈への効果を調べた。カルニチン血中濃度は透析前に 24.8 nmol/mL と健康成人の濃度より低かったが、カルニチ

hemodialysis. Jpn Heart J 1982; 23: 349-59. ⁴⁴	ン投与で正常レベルに維持された。患者の 65%で透析開始後に期外収縮があったが、L-カルニチン投与（2 g/日、一週間、経口）で期外収縮の発現率、重症度が改善した。
---	--

* : 文献の著者名は、First Author のみ記載。

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

「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」に記載した検索を行った結果、メタアナリシスは検索されなかった。以下に今回の要望内容に関連する適応症の考え方や用量について記述された総説を記載した。

<一般的解説>

- 1) Stanley C. Carnitine deficiency disorders in children. Ann NY Acad Sci 2004; 1033: 42-51.⁴⁵
カルニチンの生合成、食事からの摂取、排泄や体の中での骨格筋や血液などカルニチンプールの詳細な解説を加え、エネルギー代謝での役割を概説。さらに生合成の少ない小児におけるカルニチンの重要性と、先天代謝異常症や薬剤性、透析、高カロリー輸液などによるカルニチン欠乏症の詳細を解説した総説。体内でのカルニチンプール（ストア）の図は生体内でのカルニチンバランスを解説。正常小児と各種先天代謝異常症でのトータルカルニチンやアシルカルニチンの濃度の一覧表、腎臓の閾値など記載。
- 2) Editorials. Carnitine deficiency. Lancet 1990; 335: 631-3.⁴⁶
脂肪酸代謝などのエネルギー代謝においてカルニチンが必須なコファクターであり、先天代謝異常症、Fanconi 症候群や維持透析患者、バルプロ酸やピバロイル基含有抗生物質の長期間治療などでカルニチン欠乏症が起きることがあり、カルニチン投与（補充）が有効であることを述べている。先天代謝異常症、薬剤性、透析などによるカルニチン欠乏症すべてをまとめた「カルニチン欠乏症」という疾患概念を提唱し、臨床現場の注意を喚起したもの。

<先天代謝異常症>

- 3) Nasser M. Carnitine supplementation for inborn error of metabolism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD006659, DOI: 10.1002/14651858.CD006659.pub2.⁴⁷
先天代謝異常症におけるカルニチン投与のエビデンスを検討するため、Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Inborn Errors of Metabolism Trial Register、the Cochrane Central Register of Controlled Trials、Medline via Ovid (1950 年～2007 年 7 月 4 週まで)、Iranmedex(15/05/2008)、取り寄せた文献のリファレンスリストからの情報を検索した。その結果、総数 315 件がヒットした (Medline : 227 件、the Cochrane Central Register of Controlled Trials : 88 件、Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Inborn Errors of Metabolism Trial Register : 0 件)。これらのリファレンスの表題とアブストラクトを精査し、結果的に 30 件を除いて残りはすべて除外された。結局 1 件も評価に残らず、「先天代謝異常症におけるカルニチン投与を評価した

エビデンスの高い臨床試験はなかった」と結論。

- 4) Walter JH. L-carnitine in inborn errors of metabolism: What is the evidence? J Inherit Metab Dis 2003; 26: 181-8.⁴⁸

有機酸血症の代表としてプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症、脂肪酸血症の代表として中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症について、L-カルニチンの使用状況を Metab-1 というメールリストにある施設にアンケート調査を行った。また、PubMed により、プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症で 12 報、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症で 5 報を集め、記載内容からカルニチンの効果を評価した。

プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症では 94%の施設がルーチンにカルニチンを使用しているが、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症ではすべての患者に投与するのは 39%であった。いくつかの施設では、カルニチン欠乏が証明された場合 (<15 μmol/L) のみ投与していた。用量は 25~300 mg/kg/day と、患者のフリーカルニチンの濃度や危機的臨床兆候のリスクによって異なっていた。

文献調査：ほとんどの論文は、生化学的あるいは臨床的改善があることからカルニチンの使用を支持していた。しかし、イソ吉草酸血症の症例報告で、心筋症の発生を防ぐことができなかつたなど、患者を助けることができなかつたという報告が 3 報ある。また、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症では 5 症例報告のみであった。エビデンスのクオリティ：3 疾患でのカルニチン投与の有効性を示すためのランダム化比較試験の報告はなかつた。最も高いレベルで 2+、ほとんどはレベル 3（症例報告、症例シリーズなど解析的でない研究の結果）であった。しかし、これらの疾患が生命を脅かす、極めて稀な疾患であることからプラセボ対照比較試験などは非倫理的で不可能である。エビデンスが欠けていることが「有効性がない」ということにはならない。日常の臨床の中でさらなる質の高いエビデンスを構築していくべきである。

- 5) Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. J Inherit Metab Dis 2003; 26: 171-80.⁴⁹

FDA 承認の 90 例の先天代謝異常症の詳細な臨床的背景とオーファン承認の背景についての総説。レトロスペクティブチャートアナリシスからのエビデンスにより承認された。二次性カルニチン欠乏症の Dialysis-related carnitine disorder (DCD)での承認がコントロールシャルであること、筋肉のカルニチン測定が究極の診断であること（血漿でも代用）、20 μM 以下、又はアシル/フリーが 0.4 以上かどうかを見極めることが記述されている。また、長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症の不整脈の懸念についても言及しているが、長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症も含めて承認されていることが記載されている。

- 6) Tein I. Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. J Child Neurol 2002; 17 (Suppl 3): 3S57-83.⁵⁰

小児てんかん患者での脂肪酸酸化異常症及びカルニチン欠乏症に関する膨大な総説。脂肪酸代謝におけるカルニチンの役割、新生児や小児期の脳の発達におけるカルニチン及び脂肪酸代謝の重要性、脂肪酸酸化異常症の診断や臨床症状の概説、その治療法が述べられている。一次性カルニチン欠乏症 22 例において高用量カルニチン補充が心肥大や心筋症に対しドラマティックな改善を示したこと、その他の脂肪酸酸化異常症による二次性カルニチン欠乏症におけるカルニチン投与の意義が記述されている。

- 7) Winter SC. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. *Am Heart J* 2000; 139: S63-9.⁵¹

先天代謝異常症などで良く認められる小児の心筋症やミトコンドリア機能異常症の治療の中でのカルニチンの役割を論じている。筋肉のエネルギー代謝とカルニチンの役割を述べ、先天代謝異常によるカルニチン欠乏などで心筋症が発症することがあること、心筋症の治療で種々の薬剤と共にカルニチン投与が試みられてきた初期の研究から最近の研究を紹介。カルニチンは 50~300 mg/kg/day で経口あるいは静注投与で有効で安全であることが示されている（シグマ・タウ社の FDA 申請の SBA を引用）。最後に、221 例の小児心筋症患者について、18 年間レトロスペクティブに、カルニチン投与群と非投与群に分けて予後や移植率などを比較した。予後や移植率は有意な差はなかったが、駆出率の改善などではカルニチン投与群が優っていた。また、カルニチン投与群の方が、重症例が 2~3 倍多かった背景がある。

- 8) Scaglia F. Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism. *Seminors in Perinatol* 1999; 23: 152-61.⁵²

カルニチンの生合成や食事からの摂取について述べ、小児期や先天代謝異常症などの特殊な状態で一次性及び二次性のカルニチン欠乏症が起こることを述べ、その診断法を記述している。超低体重未熟児の場合、2~10 mg/kg、1 日 4 回静注投与が効果的で副作用は少ないこと、TPN 治療を受けている未熟児では、代謝異常症が明らかな場合や欠乏が顕著な場合のみカルニチン補充をすべきであることが記述されている。また、有機酸代謝異常症やアミノ酸代謝異常症などでは、100 mg/kg/day のカルニチンからスタートし、血漿中カルニチン濃度にあわせて投与量を決定すべきであること、その他ミトコンドリア異常症や種々の原因による腎 Fanconi 症候群でも 50~100 mg/kg/day のカルニチン投与が有効な場合があることを述べている。最後に、小児におけるエイズ、嚢胞性線維症、血液透析を受けている慢性心不全、ケトジェニック食、バルプロ酸やピバンピシリン治療などで重篤なカルニチン欠乏症がおこる場合があることを述べている。

- 9) Thomason MJ. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med.* 1998; 20: 331-43.⁵³

先天代謝異常疾患の新生児スクリーニングの妥当性について 1866 の文献から 407 文献を

絞り、あらかじめクライテリアを決めて評価。評価内容は、臨床的あるいは生化学的に十分に定義されている疾患か、重大なモータリティやモータリティに関係しているか、効果的な治療法があるか、初期の診断や治療介入が予後を改善するか、スクリーニングテストの倫理性、安全性、簡便性、確実性。クライテリアの中で、効果的な治療法があるかどうか、という点で、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素、MACDD、MMA、PA、イソバレリン酸血症、GA-1、3-HMGA でカルニチン投与が有効な治療法の一部になっていることが記載されている。

- 10) Winter SC. Inborn errors of metabolism: Medical and administrative "Orphans". *The Am J Managed Care* 1998; 4: 1164-8.⁵⁴

先天代謝異常症の診断と治療が、現在のマネージドケア制度の中で医療上もマネジメント上もオーファン状態に置かれている現状を批判。脂肪酸代謝異常症やほとんどの有機酸代謝異常症で有効なカルニチン補充などの必要な治療が、高額になるとして、しばしば保険支払いを拒否されることなどを批判。カルニチンには医師の処方不要のサプリメント製品と医療用医薬品の2種があるが、医療用医薬品でも拒否される場合があり、先天代謝異常症の子供、家族、医療従事者のフラストレーションが高まっている。

- 11) Pons R. Primary and secondary Carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995; 10(Suppl): 2S8-24.⁵⁵

カルニチン欠乏症のレビュー。一次性及び二次性欠乏症の定義、種類、症状、診断法、考え方をわかりやすくまとめている。一次性及び二次性カルニチン欠乏症の定義と考え方として、一次性、二次性、医療条件による後天的な欠乏症、医原性の欠乏症の4つに分類して、原因は種々であるが対応は同一であることが詳しく書かれている。

<一次性カルニチン欠乏症>

- 12) Longo N. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 77-85.⁵⁶

カルニチンを100~400 mg/kg 投与。臓器障害発症前に投与すべき。用量は血中濃度測定後、個々の患者に合わせるべき。カルニチン投与さえすれば長期間の予後は極めて良い。投与中止により、低血糖発作や突然死が報告されている。高用量で下痢や消化管の不快感が見られる場合があるが減量で解決。小腸で細菌が増殖し魚臭がある場合、メトロニダゾール治療が良い。

<プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症>

- 13) Deodato F. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 104-12.⁵⁷

プロピオン酸血症とメチルマロン酸血症の臨床症状と診断法に関する総説。プロピオニ

ル CoA のミトコンドリア内蓄積を防ぐために 250~500 mg/kg/day 静注。カルニチン欠乏を防ぐために 100 mg/kg/day 経口投与。「治療法」の中で、緊急時の治療と長期の維持療法として上記のことが記載されている。

- 14) de Baulny HO. Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 415-23.⁵⁸

プロピオン酸血症とメチルマロン酸血症の管理と予後に関する総説。尿からのカルニチンの漏出を補い、解毒のために、通常 100~400 mg/kg/day を経口投与する。長期の管理として、アシルカルニチンとして排泄されることによる欠乏を防ぐためカルニチンの補充が必要である。

<グルタル酸血症 1 型>

- 15) Barić I. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I. *J Inherit Matab Dis* 1998; 21: 326-40.⁵⁹

グルタル酸血症 1 型の臨床症状、診断と治療法についての総説。幼児期に予防できる脳障害が起き、筋緊張異常と運動失調が起こる。たんぱく制限食とカルニチン補充が基本的治療で、不可逆的脳障害が起きる前に診断して治療すべきである。慢性期はカルニチンの経口投与 (30~100 mg/kg/day) とたんぱく制限 (1.5 g/day 以下) とリボフラビン (100 mg/kg/day) など。緊急時あるいは代謝非代償期には静注カルニチン (100~200 mg/kg/day) とリボフラビン、ジアゼパム (0.25 mg/kg/day 6 時間毎) やデキストロメトर्फアン (初期 25 mg 経口、のち 2.5 mg/kg/12hours)。世界中での症例の知見からカルニチン補充の有用性はアクセプトされているが、十分な治療法はまだ確立していない。カルニチン補充はカルニチン欠乏を補うためとミトコンドリア機能のホメオスタシスを維持するために行われ、通常 30~100 mg/kg/day。カルニチンの血中濃度が正常上限になるように投与量を調節すること。

<イソ吉草酸血症>

- 16) Vockley J. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 95-103.⁶⁰

血漿中フリー濃度をみて投与量を決定。推奨用量は、代謝的に軽症あるいは中間型は 30~50 mg/kg/day。代謝的に重症型(ろ紙血分析でフリーC5 アシルカルニチンが 21.7 μmol/L まで、尿中イソバレリルグリシンが 3300 mmol/mol クレアチニンまでの場合) は 100 mg/kg/day。

すべての罹患新生児は、5 歳までの最長フォローアップ期間にわたって、低タンパク質制限食とカルニチン投与を行えば無症状である。グリシン投与も有効。

あまり厳格なロイシン制限は、筋肉の消耗を増やしてしまう副作用があるという記載がある。

<薬剤性カルニチン欠乏症>

- 17) Segra-Bruna N. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 1-7.⁶¹

Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy (VHE) は、意識の低下、神経学的症状、認知能低下、嘔吐、眠気と傾眠などを呈する重篤な副作用である。その要因は高アンモニア血症が原因で、尿素サイクルの最初の酵素である carbamoylphosphate synthetase-I の阻害によると考えられている。

VHE にはカルニチン投与が効果があるといういくつかの研究がある。カルニチン投与経路として経口と静注の比較試験はなく、コントロール試験もない。血中アンモニアと VHE の重症度との関連はないとされているが、早期にカルニチン治療をするとアンモニアを低下させることができる (50 mg/kg/day 経口カルニチン)。脳症の発見に EEG も有効。

- 18) Lheureux PER. Science review: Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? *Critical Care* 2005; 9: 431-40.⁶²

バルプロ酸の使用状況、薬理学、カルニチンの生理作用とカルニチン欠乏症について概説した後、バルプロ酸毒性におけるカルニチン投与の臨床研究をレビュー。前向きのランダム化比較臨床試験はないが、1996年の The Pediatric Neurology Advisory Committee、いくつかの教科書やマニュアルが、カルニチン欠乏症を起こすリスクのある小児におけるバルプロ酸治療、バルプロ酸過量投与時、及びバルプロ酸による肝毒性においてカルニチン補充療法を強力に推奨している。

- 19) Brass EP. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. *Pharmacological Review* 2002; 54: 589-98.⁶³

プロドラッグとして利用されるピバリン酸を生成する薬剤とカルニチン欠乏症についてのレビュー。ピバリン酸を生成する薬剤は大量かつ長期に使用された場合にのみ、カルニチン欠乏症のリスクがある。先天代謝異常、透析患者などではリスクが高まる。バルプロ酸治療患者の場合は、バルプロ酸独特の問題があり、カルニチン低下を介して重篤な肝障害が起こるとは理論的に言い切れない。アメリカでは Cefditoren pivoxil のみマーケットにある。短期使用に限っており、添付文書にもカルニチン欠乏の患者では禁忌。カルニチン測定やカルニチン補充については触れられていない。日本では、cefteram pivoxil, cefetamet pivoxil, cefcapen pivoxil などすべての添付文書にカルニチン欠乏を引き起こす可能性が記載されている。英国では、カルニチン欠乏の患者やバルプロ酸治療患者では注意が必要、としている。ドイツでは一次性カルニチン欠乏症、透析患者、糖尿病患者では禁忌でバルプロ酸治療患者では注意を喚起。同様の警告がスウェーデンで pivampicillin について記載 (不安定な糖尿病、成熟していない小児、バルプロ酸治療患者、筋肉量が非常に少ない患者)。これらについては投与期間を念頭に考慮すべきである。カ

ナダでは逆に、血中カルニチンが低下するが短期間使用では有害事象はなく、カルニチンのモニタリングや投与は必要ないとしている。

- 20) Raskind JY. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 630-8.⁶⁴

Medline にて 1966 年～1998 年までのバルプロ酸とカルニチンを扱った英語論文をサーチ。12 報を選んでバルプロ酸や他の抗てんかん薬で治療を受けている患者のカルニチン濃度や症状をまとめている。また、カルニチン補充の投与量についても 5 報のデータをまとめている (15～100 mg/kg/day、又は 1000 mg/m²/day)。前向きランダム化試験はないが、バルプロ酸の肝毒性にカルニチン補充は効果があるという客観的及び主観的な研究がいくつかある。1996 年には The Pediatric Neurology Advisory Committee がより具体的な適応症を提供した。カルニチン投与はその欠乏症を引き起こすリスクのある小児に強く推奨されている。

- 21) De Vivo DC. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: Current perspectives. *Epilepsia* 1998; 39: 1216-25.⁶⁵

1989 年 8 月に Pediatric Neurology Advisory Committee (on Carnitine and Seizure) はシグマ・タウ社に対しててんかん治療でバルプロ酸を投与されている患者でのカルニチン補充に対してステートメントを出した。その Committee は、カルニチン欠乏症が認められるすべての子供や 2 歳以下でバルプロ酸治療を受けている子供への予防的カルニチン投与を推奨した。カルニチン欠乏症の定義は、生後 1 週間以上で血漿中カルニチンが 20 μM 以下もしくは AC/FC が 0.4 以上。今回 1996 年 11 月に再度コンセンサス会議を行った。その内容を記載した Special Article。

< 透析 >

- 22) Weinhandl ED. Protective effect of intravenous levocarnitine on subsequent-month hospitalization among prevent hemodialysis patients, 1998-2003. *Am J Kiney Dis* 2007; 50; 803-12.⁶⁶

1998 から 2003 年までの透析を受けた患者 (1998 年約 16 万人～2003 年約 22 万人) のうちカルニチン投与を受けた患者 (1998 年約 3800 人～2003 年約 5500 人、2003 年で透析患者の 3.2%) の入院日数などを調査。静注カルニチン投与を受けた群では、受けていない群と比較して入院日数は 21.7% 少なかった。さらなるランダム化比較試験が必要。

- 23) Belay B. The use of levo-carnitine in children with renal disease: a review and a call for future studies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 308-7.⁶⁷

小児慢性腎疾患や透析でのカルニチン補充の効果についてのレビューだが、実際は成人のデータを中心に論じている。正常人の新生児、子供、男女若年者、成人男女の血漿中

及び筋中カルニチンレベル一覧を提示。慢性人疾患ではカルニチンの代謝的要求増加し、合成は低栄養により低下している。異常カルニチンの診断はアシルとフリーの比が 0.4 以上としている。ただし、血中カルニチンは体内ストアのごく一部であることに注意が必要である。透析でのカルニチン投与の有効性は NKF のリコメンデーションのみで小児では十分なエビデンスはない。

- 24) Berns JS. How can erythropoietin requirement be reduced in dialysis patients? *Semin Dial* 2006; 19: 370-2.⁶⁸

カルニチンの経口投与と静脈内投与の直接比較はない。透析患者でのカルニチン投与のガイドラインやリコメンデーションでの流れを詳述している。

1994年にアメリカ腎臓病患者協会のコンセンサスグループは透析患者でのカルニチン静注を推奨した。2002年に Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)は透析患者でのエリスロポエチン抵抗性貧血及び低血圧への保険償還を認めるメモランダムを出した。2003年に National Kidney Foundation (NKF)はカルニチンコンセンサス会議を開き、上記投与を推奨した。2001年の NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) と2004年の欧州ガイドラインではカルニチンの一般的あるいはルーチン投与は推奨していない。しかし、同じ K/DOQI の栄養のガイドラインのアペンディックスに、委員の何人かは選択した患者において4カ月の経口または静注カルニチン投与はリソースナブルとしている。2006年の K/DOQI 貧血ガイドライン⁹²では透析患者でのカルニチン投与は十分なエビデンスがない、としている。

- 25) Hedayati SS. Dialysis-related carnitine disorder. *Semin Dial* 2006; 19: 323-8.⁶⁹

透析患者におけるカルニチン欠乏に関連する症状(透析中低血圧、心不全、筋肉 weakness、運動能低下、貧血)について多くの研究報告をレビュー。これらの多くの研究は、無作為化やコントロール群がない、カルニチン投与方法がまちまち、症状の改善の評価法が標準化されていないなど問題はある。しかし、その中で、脂質代謝異常、心血管機能不全でのカルニチン補充はエビデンスが弱い、貧血においてヒトリコンビナントエリスロポエチン抵抗性貧血患者においては、カルニチン補充を支持するエビデンスがあるとしている。最近の National Kidney Foundation のカンファレンスで透析を受けている末期腎不全患者へのカルニチン補充療法についてリコメンデーションがまとめられ (Eknoyanら)、さらにプロスペクティブな長期試験をする動きがあることを述べている。

- 26) Schreiber B. Levocarnitine and dialysis: A review. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 218-43.⁷⁰

8報の透析患者におけるカルニチン欠乏症の実態では、血中のフリーカルニチンの正常値は 40–50 $\mu\text{mol/L}$ であるところ、19.2–32.4 $\mu\text{mol/L}$ とカルニチン欠乏症になっている。透析患者での weakness、脂質異常、疲労、cramp、低血圧、心機能低下、エリスロポエチン抵抗性貧血などに対するカルニチン補充(経口投与または静脈内投与)の報告 27報を

レビュー。また、心収縮力への効果を調べた 8 報もレビュー。このように多くの研究があることから、1 つはアメリカ腎臓病患者協会 (AAKP) がエキスパートパネルに約 600 名の患者の 42 試験のレビューを依頼し、透析中の筋 cramp や低血圧、エネルギーがなく Quality of Life(QOL)に影響する場合、骨格筋 weakness とミオパチー、心筋症、エリスロポエチン抵抗性貧血の透析患者に、透析終了後 20 mg/kg のカルニチンを静注することを推奨。別途、Nationa Kidney Foundation (NKF) の専門家パネルも文献レビューと臨床経験から、同様のリコメンデーションを発表 (2003 年)。20 mg/kg のカルニチン静注は 9-12 ヶ月継続し、臨床効果を再度評価することを推奨。このパネルでは、経口投与のカルニチンは代謝されトリメチルアミンとなり、腎不全患者での安全性が危惧されることから静注剤のみ推奨。1999 年 12 月に FDA が静注剤の一部の透析患者への投与を承認。その際 FDA は、「一次性であろうが二次性であろうがカルニチンは生体に必須な物質であり、カルニチン欠乏が生体にとって重篤な事態を引き起こし、生命を脅かすことは十分なエビデンスがある」とした。また、FDA は透析患者へのカルニチン投与について「安全性の危惧」はないとしている。最後に、CMS と NKF の貧血や低血圧への保険償還のポリシーを詳述している。

27) Golper TA. L-carnitine treatment of anemia. Am J Kidney Dis 2003; 41: S27-34.⁷¹

透析患者でのカルニチン投与の 5 つのランダム化比較試験、15 の非ランダム化比較試験の報告論文のレビュー (経口も静注もあり)。血中カルニチンが減少するとエリスロポエチンの必要量が多くなる。K/DOQI のリコメンデーションでもエリスロポエチンに抵抗性の貧血患者では、カルニチン投与を試みることを推奨している。

28) Miller B. A review of the impact of L-carnitine therapy on patient functionality in maintenance hemodialysis. Am J Kidney Dis 2003; 41:Suppl 4, s44-8.⁷²

長期透析維持療法の患者において骨格筋の弱体化、運動能、臨床症状などへの効果を調べた 15 報の論文をレビュー。透析療法は、腎不全患者の生命に不可欠だけでなく、至適な QOL の保持にも必要である。透析患者の QOL の評価は概念的にも方法論的にも問題があるが、QOL は患者の運動機能や well-being (幸福感、福祉) と関連することは広く受け入れられている。透析療法の進歩にもかかわらず、多くの患者が日常生活や社会機能の低下を余儀なくされている。こうした患者においてカルニチン補充を行った 15 報をレビューした。7 報は静注、7 報は経口、1 報は静注と経口投与の併用であった。静注においては一回の透析あたり 1~4g、あるいは 20 mg/kg/day の投与量、経口投与の場合は 0.5~2 g/day であった。治療期間は 6 週間から 16 ヶ月まで幅が認められた。評価項目としては、骨格筋の weakness、運動能、無力症、透析中の筋肉のこわばり・けいれん、疲労などの臨床症状、QOL などであるが、その評価方法も報告により様々であり、効果があるという報告もあれば有意差が認められないという報告もある。カルニチン投与は透析患者の少なくとも一部の患者の運動能や臨床症状、QOL に効果を示し、時には劇的

である。

- 29) Guarnieri G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: Suppl 1, s63-7.⁷³

尿毒症患者でのカルニチンの有用性を論じたレビュー。

腎不全の保存期、透析、腹膜透析でフリー、トータル、アシルカルニチン等の変化をまとめている。カルニチン欠乏は血清トータルが 25 mmol/L 以下、筋肉トータルが 10 mmol/gNCP としている。2 つの総説と 2 つのメタアナリシスでのレビューの脂質代謝異常、血液学的指標、透析中の症状、心機能などへのカルニチン補充の有用性を表にまとめている。透析患者での結果のバラツキや臨床的意義の議論にふれ、試験デザインの差、サンプルサイズ、患者選択、カルニチン用量などで違いが出るとしている。少なくとも透析患者のごく一部、例えば高齢者、女性、長期透析患者、重症者（クランプ、低血圧、筋無力症、ミオパチー、心筋症、エポ抵抗性貧血）などが顕著な患者での使用は、エキスパートパネルでも支持されているとしている。

- 30) Hörl WH. European best practice guidelines 14-16: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: Suppl 4, 43-50.⁷⁴

欧州の透析患者でのベストプラクティスガイドラインで、最大の造血作用を達成するためにカルニチンの投与が推奨されている。その中で、欧州 13 カ国において、国により透析患者でのカルニチンの使用が大きく異なる（平均して透析患者の 6.5%でカルニチンが使われている）。

（このように欧州でも経口剤を含めて透析でのカルニチン投与が認められているが、その使用はごく一部の透析患者に限られていることを示している総説である）。

- 31) Wanner C. Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency. *Nephron* 1988; 50: 89-102.⁷⁵

1988 年までの透析患者へのカルニチン補充療法のレビュー。保存期慢性腎不全患者、腹膜透析患者、腎移植患者では明白な組織や血中カルニチン欠乏症は見られない。しかし、血液透析患者の少数の部分に重篤なカルニチン欠乏症が認められ、これらの患者ではカルニチン補充療法が多くの良い効果を示している。透析患者のごく一部に明らかなカルニチン欠乏症が存在して、その患者ではカルニチン補充療法が欠乏症状の改善に効果がある。

<薬物動態>

- 32) Evans AM. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 941-67.¹⁵

カルニチンの測定法、カルニチンの食事からの摂取と生合成、腎尿細管での再吸収、組織への取り込みとトランスポーター、カルニチンプールについて述べられている。さらに、体外から投与されたカルニチンの吸収とバイオアベイラビリティ（BA）、分布、代

謝、排泄と血中からの elimination kinetics、患者での薬物動態などをまとめたレビュー。米国での申請データなども引用されている。それによると、液剤の BA は $15.9 \pm 4.9\%$ 、錠剤は $15.1 \pm 5.3\%$ であり同等であった（健康人に 12 時間毎に 2 g 投与したデータ）。他の研究者の報告で、2 g 程度の投与量における BA は 10~20% でほぼ一致する。ごく少量投与の場合 BA は 75% であるが、2 g を超えると飽和状態となり、5.94 g 単回投与の場合の BA は 5% であったという報告がある。カルニチンの低い BA の原因は、肝による抽出率は低いことから、小腸上皮での吸収の低さに起因すると考えられている。カルニチンは生体内では、血漿タンパクにはほとんど結合しないため、糸球体にろ過を受けるが、そのほとんどは再吸収される。この腎クリアランス後の再吸収過程によって血漿中濃度が維持されている。カルニチン欠乏症ではこの腎排泄や筋肉への移行の機能に支障をきたしてカルニチン欠乏が生じている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

調査した教科書及び記載箇所を以下に列挙した（表 5-5）。

表 5-5 代表的な教科書及び関連内容の記載箇所

書籍名	記載箇所
＜先天性代謝異常症によるカルニチン欠乏症＞	
The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease eighth edition (McGraw-Hill Medical Publishing Division) ⁷⁶	Chapter 93 Branched chain organic acidurias Chapter 94 Disorders of propionate and methylmalonnate metabolism Chapter 95 Organic acidemias due to defects in lysine oxidation: 2-ketoadipic acidemia and gultaric acidemia Chapter 101 Mitochondrial fatty acid oxidation disorders
ネルソン小児科学 原著第 17 版 (エルゼビア・ジャパン) ⁷⁷	10 部 代謝疾患 74 章 アミノ酸の代謝に関する欠陥 6 バリン、ロイシン、イソロイシンに関連する有機酸血症 13 リシン 75 章 脂質代謝異常 1 ミトコンドリア脂肪酸酸化の障害 568 章 小児期における発作 第 33 部 臨床検査医学 712 章 投薬法
症例から学ぶ 先天代謝異常症 (診断と治療社) ⁷⁸	H 有機酸代謝異常症 1 I 有機酸代謝異常症 2 J 脂肪酸代謝異常症 (カルニチンサイクル異常症) K 脂肪酸代謝異常症 (β 酸化系) L ミトコンドリア、高乳酸血症
小児代謝疾患マニュアル (診断と治療社) ⁷⁹	第 2 章 代謝経路とその疾患 A アミノ酸およびタンパク質の代謝 3 古典的有機酸代謝異常症 (有機酸代謝異常症) 4 「脳性」有機酸脳症 B エネルギー代謝 2 脂肪酸酸化およびケトン産生系の異常症
New 小児科学 改訂第	第 8 章 先天代謝異常

2 版 (南江堂) ⁸⁰	総論 III.有機酸代謝異常 IV.脂質代謝異常
小児科学 改訂第9版 (文光堂) ⁸¹	15 先天性代謝異常症 総論 III 有機酸血症
小児科学 新生児学テキスト 全面改訂第4版 (診断と治療社) ⁸²	小児科学各論 II 先天代謝異常 B 有機酸代謝異常症 E 脂質代謝異常症
標準小児科学 第6版 (医学書院) ⁸³	第8章 先天代謝異常 A 総論 C 有機酸代謝異常
＜薬剤性：バルプロ酸によるカルニチン欠乏症＞	
バルプロ酸の臨床薬理よりより使い方を求めて (ライフ・サイエンス) ⁸⁴	6 バルプロ酸の副作用
＜透析によるカルニチン欠乏症＞	
臨床透析ハンドブック 第4版 (メディカル・サイエンス・インターナショナル) ⁸⁵	II 章 血液を介する血液浄化法 10 血液透析の合併症 IV 章 臨床的な諸問題 32 血液異常 I 貧血 37 心血管系疾患 IV 心筋症と心不全 VI 筋力低下
血液透析患者の合併症と薬剤投与 (南江堂) ⁸⁶	1 章 血液透析患者でみられる症状・合併症とその治療 17 筋痙攣・筋硬直
血液透析施行時のトラブル・マニュアル 症状別・トラブル別にみた対応策 (日本メディカルセンター) ⁸⁷	II. 症状 8 筋痙攣
透析患者の検査と管理 (中外医学社) ⁸⁸	3. 蛋白質, 他 14 カルニチン

＜先天代謝異常症によるカルニチン欠乏症＞

1. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease (McGraw-Hill Medical Publishing Division, eighth edition)

本書では、Isovaleric Acidemia、Isolated 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase、3-Methylglutaconic Aciduria、Isobutyl-CoA Dehydrogenase Deficiency、3-Hydroxyisobutylic Aciduria、Malonic aciduria(Malonyl-CoA Decarboxylase deficiency (93 章)、プロピオン酸血症、メチルマロン

酸血症（94章）、グルタル酸血症 I 型（95章）、Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase(MCAD)Deficiency（101章）には、カルニチン投与が有効であると記載されており、中にはその投与量は、60～100 mg/kg/day と記述されている。

2. ネルソン小児科学 原著第 17 版（エルゼビア・ジャパン）

本書には、「一次性カルニチン欠乏症には、カルニチン経口投与は、空腹時ケトン産生の障害だけでなく心筋症や筋力低下に対して非常に有効である。グルタル酸血症 I 型及びイソ吉草酸血症では、有害な代謝産物の除去のために、50～100 mg/kg/day の投与を行う。二次性カルニチンの欠乏症には、カルニチンを 50～100 mg/kg/day 経口投与する。バルプロ酸の重篤な副作用に対しては、50～100 mg/kg/day のカルニチン補給がこの致死的な合併症を予防可能である」などが記載されている。また、「第 33 部 臨床検査医学、薬物療法、基準値表 712 章 投薬法 一般投薬法」として以下のように記述されている。

carnitine（カルニチン）

カルニチン欠乏症の治療および未熟児の静脈内脂肪乳剤の投与効果の改善（長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの侵入を促し、エネルギー代謝に必要である。）

未熟児：8～16mg/kg/日を静脈内注入

小児：50～100 mg/kg/日を 2～3 分割して、1 日 2～3 回経口投与、50 mg/kg/回を 4～6 時間ごとに静脈内投与（最大 300 mg/kg/日）。

成人：0.33～1g/回を 1 日 2～3 回経口投与、50 mg/kg/回を 4～6 時間ごとに静脈内投与（最大 300 mg/kg/日）

3. 症例から学ぶ 先天代謝異常症（診断と治療社）

本書は専門家からの先天代謝異常症の症例を広い範囲から取り上げ、それぞれの疾患の解説を加えた書籍である。それぞれの疾患ごとの記述もあるが、高柳は以下のようにまとめている。

メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症などの先天性有機酸異常症、中鎖脂肪酸脱水素酵素欠乏症などの脂肪酸代謝異常症では、カルニチン投与は必須であり、血中フリーカルニチン値が 20 μ mol/L をきらないようにカルニチンを投与する。バルプロ酸ナトリウムの投与症例には、高アンモニア血症が認められない場合でも血中フリーカルニチン値が 20 μ mol/L をきる場合には、カルニチンの投与を行う。カルニチンの投与量は、原疾患によってさまざまであるが、カルニチントランスポーター欠損症では、100～200 mg/kg/day、有機酸血症などでは、50～100（200）mg/kg/day が必要である。欠乏状態を補充する場合には、20～30 mg/kg/day で十分である。

4. 小児代謝疾患マニュアル（診断と治療社）

本書は、Vademecum Metabolicum: Manual of Metabolic Pediatrics (Johannes Zschocke, Georg F. Hoffmann) の邦訳であり、診断、検査、治療の進め方を記載した書籍である。この中で、

長期治療の原則の一つとして、「ミトコンドリア内に CoA 化合物が蓄積するすべての疾患では、カルニチン (50-100 mg/kg/day) を投与。すなわち、ほとんどの有機酸血症。」と示されている。また、病院での緊急治療の一つとして、「疾患や検査所見により、特異的な薬物療法 (ビタミン、カルニチン、カルバミルグルタミン酸等を考慮。」と記載されている。

その他の小児科領域の代表的な書籍の中にも投与量の記述まではないものの、カルニチン欠乏症に対するカルニチン投与の有用性が記載されている。

<薬剤性：バルプロ酸によるカルニチン欠乏症>

5. バルプロ酸の臨床薬理 よりより使い方を求めて (ライフ・サイエンス)

本書のバルプロ酸の副作用の項では、カルニチンの欠乏による副作用を防止する目的で L-カルニチンの経口投与が推奨されている。

<透析によるカルニチン欠乏症>

6. 臨床透析ハンドブック 第4版 (メディカル・サイエンス・インターナショナル)

透析療法の基本理論から具体的な実践まで包括的に解説した手引書である。本書において、カルニチンに関して血液透析の合併症及び臨床的な諸問題として以下の記述がある。

血液透析の合併症

1) 筋肉痙攣の予防の項：透析患者にカルニチンを投与すると透析時痙攣が減少する。

臨床的な諸問題

1) ESA 抵抗性貧血の項：カルニチンは ESA 反応性を促進する可能性があり、カルニチンによりエポエチン反応性が改善したとの報告があるが、その適応に関しては明らかでない。

2) 心筋症と心不全の項：透析後に 20 mg/kg/day を静注する L-カルニチン療法が、心血管系に関して有益であることを示唆するエビデンスが散発して存在する。カルニチン療法の適応は、極めて大量のエリスロポエチンを必要とする貧血、透析低血圧、筋力低下である。標準的な治療に十分反応しない駆出力低下を呈する症候性の心筋症の治療にも、L-カルニチンは適応があるかもしれない。9~12 ヶ月で改善がなければ、カルニチンは中止すべきである。

3) 筋力低下の項：慢性腎不全患者では腎臓でのカルニチンの産生が低下し、食事によるカルニチン摂取も減少する。さらに、血液透析により L-カルニチンが除去される。したがって、透析患者の筋肉内のカルニチン濃度は低下している。透析患者への L-カルニチンの静脈内投与により、筋力、機能、筋肉量が改善する可能性がある。

7. 血液透析患者の合併症と薬剤投与 (南江堂)

痙攣の予防の薬物療法としてカルニチンが挙げられ、カルニチンの欠乏によりミトコンド

リアへの脂肪酸供給が低下すると、エネルギー代謝の障害が生じて筋痙攣の出現頻度が増加すると想定されていると記載されている。

8. 血液透析施行時のトラブル・マニュアル 症状別・トラブル別にみた対応策（日本メディカルセンター）

透析スタッフの日々の実務に役立つよう透析中に発生する種々の症状やトラブルを取り上げ、その対策が示された書籍である。本書では、透析患者は、慢性カルニチン欠乏状態にあるといわれている。筋痙攣、心筋障害、エリスロポエチン抵抗性貧血などがある場合は、特に治療を考慮する。米国では、静注では透析後に 20 mg/kg、経口では 1 日 660~990 mg 投与すると報告されていることが記載されている。

9. 透析患者の検査と管理（中外医学社）

透析患者の基準値は健常者と著しく異なっている。本書はその解釈と治療・管理の実際について簡潔かつ具体的に示したものであり、「概要」、「透析患者における基準値と異常値、その評価」及び「管理と治療」が記載されている。

透析患者のカルニチンプロファイルについて、「アシルカルニチンは透析されないが、低分子の遊離カルニチンは透析されるため血液透析後に低下する。透析により除去される週当たりのカルニチン量は正常者の尿中排泄量とほぼ同じくらいである。しかし、カルニチンのネガティブバランスが小さくても透析年数が長くなると筋肉内の総カルニチン量が低下する。腎不全ではアシルカルニチンのクリアランスが低下するため、アシルカルニチンの血漿濃度が増加すると考えられている。」と記載されている。

また、管理と治療として「透析患者に L-カルニチンを投与することにより透析中の筋肉痙攣や低血圧、骨格筋の萎縮と運動能力低下、貧血、左室機能低下、高トリグリセリド血症が改善すると報告されている。D-カルニチンは競合阻害により毒性を示すため、DL-カルニチンは投与すべきでない。L-カルニチンを経口（1~2 g/day）または経静脈（透析終了前に 3~20 mg/kg）で投与する。」と記載されている。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

先天代謝異常症に関するガイドラインを以下に記載した。本邦では、「タンデムマス導入に伴う新しいスクリーニング対象疾患の治療指針」が代表的である。また、透析では、The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)（米国）のガイドラインがある。

<先天代謝異常症に関するガイドライン>

1. タンデムマス導入に伴う新しいスクリーニング対象疾患の治療指針（治療指針）、編集：特殊ミルク共同安全開発委員会 社会福祉法人 恩賜財団母子愛育会⁸⁹
本ガイドラインでは、急性期と慢性期の治療の原則が表で説明されており、有機酸代謝異

常症治療の一般的事項として、カルニチンの投与は、急性期の治療（「L-カルニチン（静注が有効という報告がある。市販されていない）」）及び長期継続治療（「L-カルニチン（30～200 mg/kg/日）経口投与」）に挙げられている。また、脂肪酸代謝異常症に対する治療の原則として、カルニチンは、長鎖脂肪酸の代謝異常には①血中カルニチンをモニター、②カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1 欠損症には投与しない、③L-カルニチン（30～200 mg/kg/日、分3）、中鎖・短鎖脂肪酸の代謝異常には、①血中カルニチンをモニター、②L-カルニチン（30～200 mg/kg/日、分3）と示されている。

この「治療指針」では、タンデムマスによるスクリーニングで発見される 22 疾患の中の 16 疾患でカルニチン補充について記述されている。対象疾患各論では、一次性カルニチン欠乏症では、L-カルニチンの投与量は、50～200 mg/kg/day、その他の二次性カルニチン欠乏症では、急性期には 30～150 mg/kg/day 又は安定期の倍量、安定期又は慢性期には 30～150 mg/kg/day と示されている。以下に疾患ごとの要約を抜粋した（表 5-6）。

表 5-6 疾患ごとのカルニチン投与に関する概要

対象疾患	投与量等	
	急性期	安定期又は慢性期
メチルマロン酸血症	カルニチン投与：静注薬は市販されていないので、各施設で調製し、書面での同意取得後使用する。静注の場合 200-300 mg/kg/日、経口の場合エルカルチン® 100-150 mg/kg/日投与する。	カルニチン：カルニチン（エルカルチン®）を経口的に 50-150 mg/kg/日投与する。フリーカルニチンの血中濃度は 50 nmol/mL (8.1mg/L) 以上を目標にする。
プロピオン酸血症	メチルマロン酸血症の場合と同じ。	ビタミン B ₁₂ 非反応性メチルマロン酸血症の治療法に順ずる。
β ケトチオラーゼ欠損症	—	低蛋白食（1.5-2.0 g/kg/日）が勧められている。カルニチン投与、グリシン投与が有効であったという報告がある。
イソ吉草酸血症	カルニチン：100 mg/kg/日。静注も考慮する。	カルニチン：50-100 mg/kg/日
メチルクロトニルグリシン尿症	他の有機酸代謝異常症と同様に高張糖液によるカロリー投与、アシドーシスの補正、カルニチン補給が中心となる。	薬物療法：低カルニチン血症に対してはカルニチン（エルカルチン®）を 50-100 mg/kg/日投与する。
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	カルニチン：安定期の倍量投与、もしくは 50 mg/kg/日を 6 時間毎に静注（本邦未承認）。	薬物療法：低カルニチン血症に対してカルニチン（エルカルチン®）を 30-100 mg/kg/日投与する。
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	HCS 欠損症の急性期治療はメチルマロン酸血症の急性期治療に準じる。	カルニチン：低カルニチン血症に対してはカルニチンを投与する。
グルタル酸血症 I 型	カルニチン：安定期の倍量投与、もしくは 50 mg/kg を 6 時間毎に静注（本邦未承認）。	薬物療法：リボフラビン（10 mg/kg/日）及びエルカルチン®（100-150 mg/kg/日）を投与する。血中リジン濃度は正常下限（60-90 μmol/L）に、フリーカルニチン濃度は 60-100 μmol/L (9.7-16.1 mg/L) と高目に維持するように投与量を調節する。
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	カルニチン補充：血中フリーカルニチン濃度が 15 nmol/mL (2.4 mg/L) 以下にならないようにする。	

極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	カルニチン補充：血中フリーカルニチン濃度が 15 nmol/mL (2.4 mg/L) 以下にならないように「エルカルチン」を投与する。
三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症	カルニチン補充：血中フリーカルニチン濃度が 15 nmol/mL (2.4 mg/L) 以下にならないようにする。
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症	カルニチン補充：血中フリーカルニチン濃度が 15 nmol/mL (2.4 mg/L) 以下にならないようにする。
カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症	カルニチン補充：血中フリーカルニチン濃度が 15 nmol/mL (2.4 mg/L) 以下にならないようにする。
全身性カルニチン欠乏症 (カルニチントランスポーター異常症)	血中フリーカルニチン濃度が正常範囲に保たれるように、L-カルニチン (エルカルチン) 50~200 mg/kg/日を服用させる。服用しても急速に尿中に失われるので、1日2回よりも3回に分けて服用させる方がよい。
グルタル酸血症 II 型	カルニチン投与：100~150 mg/kg/日を服用させる。
シトルリン血症 I 型 (古典型)	急性期の治療 (最初の 90 分の治療) : — 急性期の治療 (その後の 24 時間毎の治療) : カルニチン : 30~50 mg/kg/日

2. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I) ⁹⁰

2003 年以来、各国の専門家が 1975 年~2005 年までの文献を系統的にレビューし、さらに世界の 35 施設で 279 名の患者を登録して国際的クロスセクショナル研究が行われ、それらの結果をもとに診断と治療に関するガイドラインが公表され、グルタル酸血症 I 型治療におけるカルニチン投与が詳述されている。その中で「カルニチンはグルタル酸血症 I 型の全患者に一生投与されるべきである。二次性カルニチン欠乏症の予防には、100 mg/kg/day の経口投与を行い、投与量は血中カルニチン濃度が正常域を保つように調整するべきである。6 歳以下の小児では、通常は 50 mg/kg/day の経口投与に減量。下痢や魚臭がある時にはカルニチンの減量を注意して行う。」等が記載されている。

3. Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders⁹¹ (EFNS : European Federation of Neurological Societies)

本ガイドラインは、長鎖脂肪酸・ミトコンドリア異常症のエビデンスに基づいた診断と治療を目的に提供されたものであり、公表文献及び電子的データベースを検索してエビデンスを収集してまとめられた。推奨される内容としては、「カルニチントランスポーター異常症では、カルニチン補充が心筋症や他の臨床兆候を是正する。ある症例では、カルニチン補充により心臓移植を避けることができる。筋肉、肝、心臓、腎臓でのカルニチンの枯渇を元に計算すると、L-カルニチンの投与量は幅が認められるが 100~600 mg/kg/day である。個々人には、血中レベルを測定して調整することが必要。副作用は下痢及び魚臭以外には報告されていない。また、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症、三頭酵素欠損症には、L-カルニチンの投与は二次性カルニチン欠乏を予防するために有用である。」と記載され

ている。筋肉限定型カルニチン欠乏症(Muscle carnitine deficiency)では、L-カルニチンの補充と中鎖トリグリセリド食が多く症例で効果的であったと記されている。さらに長鎖3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症と中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の治療法は同じで、空腹を避けること、高炭水化物食、低脂肪食を与え、二次性カルニチン欠乏症を防ぐためにカルニチンの補充が有用である、と記載されている。

<透析のガイドライン>

4. CPG and CPR 3.3. Using Pharmacological and Nonpharmacological Adjuvants to ESA Treatment in HD-CKD: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease⁹²

本ガイドラインでは、慢性腎臓病の患者の貧血の治療でのL-カルニチンの使用を推奨するエビデンスは不十分であるとされている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

開発予定企業からの説明は下記のとおりである。

1. 学会からの要望書

2006年12月11日：日本先天代謝異常学会より一次性、二次性カルニチン欠乏症に対する効能・効果又は用法・用量等の承認事項一部変更承認申請の検討を要請する要望書を受領

2007年3月26日：社団法人日本小児科学会より同様の要望書を受領。

2. 厚生労働省との協議

2007年2月13日：厚生労働省に二課長通知に基づくエルカルチン錠の適応拡大及び用法・用量の承認事項一部変更申請の是非について相談を開始し、資料の整備等に関して指導を受けながら作業を行ってきた。

未承認薬・適応外薬の検討対象となり、今回の資料提出に至る。

なお、既承認の承認申請において、二次性カルニチン欠乏症の中の2疾患（プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症）のみを対象疾患として選定した背景は、以下のとおりである。

当初、心疾患に対する有効性及び有用性を確立するべく検討が開始された。一方で、カルニチン欠乏症に対する開発は、当時、一次性カルニチン欠乏症への要望はあまりないものの二次性カルニチン欠乏症である有機酸代謝異常症への学会や臨床医からの要望が強く、早急な対応が望まれた。このような背景からカルニチン欠乏症への開発の検討を開始し、本邦では比較的発症頻度が高く二次性カルニチン欠乏症として臨床報告のあるプロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症を対象疾患として選定した。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

開発予定企業からの説明は下記のとおりである。

1. 臨床試験成績

該当なし

2. 臨床使用実態

(1) 使用成績調査

本剤は 1990 年 3 月 30 日に承認されて以降、10 年間の使用成績調査を行い、288 例を収集した。収集した 288 例の中、「効能・効果症例」は 86 例、「効能・効果以外の症例」としては 202 例が収集されたが、これらは一次性、二次性のカルニチン欠乏症であった。その使用目的の主な疾患・病態は、バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症（79 例）、慢性腎不全における低カルニチン血症（23 例）、ミトコンドリア脳筋症（18 例）、OTC 欠損症（14 例）、CPS 欠損症（6 例）、グルタル酸尿症 II 型（4 例）、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症（4 例）などであり、バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症への使用が突出して多く、次いで慢性腎不全における低カルニチン血症への使用が多かった（表 6-1 参照）。

表 6-1 使用成績調査で収集されたプロピオン酸血症又はメチルマロン酸血症以外の症例一覧

承認の効能・効果以外の症例の内訳	例数	承認の効能・効果以外の症例の内訳	例数
バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症	79	非ケトーシス型ジカルボン酸尿症	1
慢性腎不全における低カルニチン血症	23	非ケシトーシス型高グリシン血症	1
ミトコンドリア脳筋症	18	チトクロム C 酸化酵素の低下疑い	1
OTC 欠損症	14	チトクロム C 酸化酵素部分欠損症（一過性）	1
CPS 欠損症	6	ピログルタル酸尿症	1
グルタル酸尿症 II 型	4	Complex I 欠損による高乳酸血症の改善	1
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	4	先天性高乳酸血症	1
イソ吉草酸血症	3	アシル-CoA デハイドロゲナーゼ欠損症の疑い	1
Leigh 脳症	3	チオラーゼ欠損症	1
グルタル酸尿症 I 型	3	ピルビン酸脱水素酵素欠損症の疑い	1
全身性カルニチン欠損症	3	脂肪酸 β 酸化障害の改善	1
ジカルボン酸尿症	2	原因不明の metabolic acidosis	1
メープルシロップ尿症	2	先天性骨代謝異常症	1
シスチン蓄積症	2	カルニチン欠乏症	1

脂肪酸代謝異常疑い	2	筋型カルニチン欠損症	1
急性脳症	2	一次性全身性カルニチン欠乏症	1
線条体壊死症	2	先天性ミオパチー	1
高アンモニア血症（原因不明）	2	ミオグロビン尿（症）	1
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症疑い	2	尿毒症性心筋症	1
グルタル酸血症	1	ライ症候群	1
有機酸血症の疑い （Neonatal hemochromatosis による肝不全）	1	脳変性疾患	1
メチルマロン酸の高値	1	高アンモニア血症	1
CPS 部分欠損症	1	計	202

OTC: ornithine transcarbamylase, CPS: carbamylphosphate synthetase

今回の要望内容に係るカルニチン欠乏症のうち、表中の「バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症」と「慢性腎不全における低カルニチン血症」を「その他のカルニチン欠乏症」として、その他の疾患を「先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症（プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症を含む）」として取り扱い、現行の用量を超える投与例について確認した。なお、平均体重未記載の 35 例と 1 日平均投与量不明の 12 例を除く 241 例について検討した。また、体重 1kg あたりの投与量は、1 日平均投与量を投与期間中の平均体重で除して計算した。

その結果、L-カルニチン塩化物として 60 mg/kg を超えて投与された症例は、「先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症」は、169 例のうち 58 例、「その他のカルニチン欠乏症」では 72 例のうち 3 例であった。

3. 公表文献

「（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」に記載した検索を行い、PubMed にて疾患名を検索語とし、症例報告及び言語：英語、日本語で検索を実施した。これらのうち、カルニチン用量の記載がある文献（約 200 報）を総括すると、L-カルニチンの投与量は、一次性カルニチン欠乏症には 100～400 mg/kg/day、グルタル酸血症 I 型には 100 mg/kg/day、イソ吉草酸血症には、血中のアシルカルニチンの濃度によって、低濃度（0.8～6 μmol/L）では 30～50 mg/kg/day、高濃度（21.7 μmol/L まで）では 100 mg/kg/day、プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症の急性期には、静注で 250～500 mg/kg/day、長期治療には 100 mg/kg/day と報告されている。プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症以外の有機酸、脂肪酸代謝異常症でも二次的にカルニチン欠乏が生じているが、一次性カルニチン欠乏症に比べて少ない投与量（30～100 mg/kg/day）で治療している報告が多い。本邦の報告においても同様の傾向が推察されるが、中には 300 mg/kg/day を投与している症例も見られた。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

<エルカルチン錠（レボカルニチン塩化物）の評価においてレボカルニチンに関する文献等を用いることの妥当性について>

エルカルチン錠の有効成分はレボカルニチン塩化物（塩化物）であるが、海外で販売されているカルニトール（シグマ・タウ社）の錠剤及び液剤はレボカルニチン（フリー体）を有効成分としている。

今回の塩化物に関する公知申請において、フリー体に関する文献等を根拠として用いることが可能かどうか検討を行った。

まず、塩化物とフリー体の薬物動態を直接比較した臨床試験等を検索したが、得られなかった。

次に、塩化物とフリー体それぞれで実施された薬物動態試験の結果を比較することを検討したが、カルニチンとして同じ量の塩化物とフリー体を投与した試験結果は見あたらず、また、5. (1)に記載したとおり、カルニチンは非線形の動態を示すことから、カルニチンとして異なる投与量で実施された薬物動態試験から得られた薬物動態パラメータを投与量補正して比較することは妥当ではないと考えられた。

更に、塩化物とフリー体の溶解性及び錠剤からの溶出性の検討を行った。一般に経口投与時の薬物は溶解した後に消化管より吸収されるため、塩化物とフリー体の錠剤から遊離したカルニチンの薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）には差がないと考えられた。差が生じるとすれば、錠剤の溶出段階の相違によるものと考えられるため、塩化物とフリー体の溶出性の差について検討を行った。フリー体の錠剤であるレボカルニチン錠の溶出試験の規格は、USPで水900 mL、75 rpm、30分間のQ値は75%⁹³とされており、またフリー体の錠剤と液剤には同等性が報告されていることから¹⁰、フリー体の錠剤の溶出は速やかであると考えられた。塩化物であるエルカルチン錠300 mgの溶出規格は、日本薬局方外医薬品規格で水900 mL、50 rpm、30分間に85%以上⁹⁴であり、かつ塩化物は水に極めて溶けやすいとされているため、錠剤からの溶出は速やかであると考えられた。溶出条件が一部異なるため、厳密な検討は不可能であったが、塩化物の錠剤からの溶出とフリー体の錠剤からの溶出はともに良好と考えられた。これらのことから、カルニチンとして同等の量（注）の塩化物とフリー体の吸収には差はないと考えられ、海外のフリー体に関する文献は、分子量に従い用量を換算すれば、評価に活用できると考えた。

（注）カルニチンとしての量で換算すると、フリー体100 mgは塩化物約123 mgに相当する。

<効能・効果について>

現在、我が国において承認されている本剤の効能・効果は、先天性代謝異常症のうちプロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症におけるレボカルニチン欠乏の改善となっている。一方、要望においては、「一次性カルニチン欠乏症及びその他の二次性カルニチン欠乏症」となって

おり、カルニチントランスポーター異常症等の一次性カルニチン欠乏症に加えて、カルニチンの欠乏を生じるより広い先天性代謝異常症や薬剤の副作用や血液の透析による二次性のカルニチン欠乏症についても適応を拡大することが求められている。

これについては、まず、今回の公知申請の対象となった効能・効果の拡大は、本剤に関する薬効薬理（組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態の是正、組織内に過剰に蓄積した“プロピオニル基”の体外への排出、“プロピオニル基”からのミトコンドリア機能の保護及び賦活）の範囲に含まれ、薬効薬理上は既知の内容と考えられた。次に、一部の相違はあるが、米国・英国・独国・仏国においても、要望があった効能・効果に関する適応が認められており、また、先天性代謝異常症及び薬剤性のカルニチン欠乏症については、診療に関する国際的に著名な教科書等にも記載が認められた。さらに、国内においても、要望の効能・効果に関する症例報告があり臨床使用の実態があると認められるほか、先天性代謝異常症によるカルニチン欠乏症については治療指針が作成されている。

<用法・用量について>

現在、我が国で承認されている本剤の投与量は、通常 30～60 mg/kg/day（塩化物として）となっている。一方、要望においては、1日当たり 150 mg/kg（塩化物として）まで増量可能とすることが求められている。

これについて、米国・独国・仏国では、体重当たりの推奨用量の上限はいずれも 100 mg/kg/day（フリー体として）に設定されている。なお、これらの国では、成人に対してはより低い上限量か、体重によらない用量が設定されている。（成人の体重を 65kg として換算した場合、上記の上限量より少ない量に相当する。）英国では、推奨用量の上限は 200 mg/kg/day（フリー体として）、血液透析患者に対しては体重によらず 1 g/day（フリー体として）に設定されており、また症状によって増量することや急性的な代謝代償不全にはフリー体として 400 mg/kg/day までの投与が認められる場合もある。ただし、臨床症状を確認しながら増量することや定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターすることとされていること、及び血液透析時の服用に際しては、カルニチンの静脈注射の初回治療で重要な臨床上的有益性が得られている場合にのみ投与する等の制限がある。また、診療に関する国際的に著名な教科書等では、推奨する上限量として 100 mg/kg/day（フリー体として）の記載が認められた。国内の症例報告では、投与量に幅があるが、現在の投与量上限（60 mg/kg/day、塩化物として）を超えて投与した実態が認められる。先天性代謝異常症によるカルニチン欠乏症に対する国内の診療ガイドラインにおいては用量の上限として、米国等での推奨用量の範囲か一部それよりやや高い投与量（塩化物として 200 mg/kg/day）まで示されている。また、本剤の使用成績調査において、現行の承認用量の上限を超えて投与された症例の有効性の評価結果は下記の参考のとおりである。

<参考>

使用成績調査におけるカルニチン欠乏症において現行の承認の用量を超えて投与された症例

の有効性の評価結果は以下のとおりであった。

先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症（プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症を含む）186例の中で、体重あたりの投与量が計算可能な169例中塩化物として60 mg/kgを超えて投与された症例は58例あり、著明改善が11例、改善26例、やや改善10例、不変4例、判定不能が7例であった。

その他のカルニチン欠乏症（バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症及び慢性腎不全における低カルニチン血症）102例の中で、体重あたりの投与量が計算可能な72例中、塩化物として60 mg/kgを超えて投与された症例は3例あり、1例は著明改善で2例は改善であった。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

今回の塩化物に関する公知申請において、フリー体に関する文献等を根拠として用いることが可能かどうかの検討については、「（１）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」に記載した。

1. 国内の添付文書における副作用について

本剤の添付文書に記載された副作用は以下のとおりである。

調査症例293例中9例（3.07%）に副作用が認められている。（承認時及び再審査終了時）

種類/頻度	1%未満
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感
その他	顔面浮腫、血尿、貧血

2. 海外の添付文書等における安全性情報

海外のレボカルニチン製剤の添付文書等に記載されている副作用等の安全性情報は表 7-1 のとおりである。

表 7-1 海外の添付文書情報等からの安全性情報

製品名	副作用等
<米国> CARNITOR Tablets (330 mg) CARNITOR Oral Solution (1 g per 10 mL multidose) CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution (1 g per 10 mL multidose)	<ADVERSE REACTION> L-又はD,L-カルニチンの長期にわたる服用により、一過性の嘔気及び嘔吐、腹部痙直、及び下痢といった様々な軽度消化管病訴が報告されている。D,L-カルニチンを服用している尿毒症患者のみで、軽度の筋無力症が報告されている。液体に溶かした CARNITOR（レボカルニチン）経口服液による消化管系の副作用は、時間をかけて服用する、又は希釈することによって避けることができる。用量の減量により、すでに現れている薬剤と関連した体臭又は消化管症状が軽減、又は消失する。投与を開始してから1週間、及び増量した後は、耐容性について慎重にモニターする。 発作（seizures）の既往の有無にかかわらず、経口又は静注レボカルニチンによる治療中に発作（seizures）が生じることがあると、報告されている。発作（seizures）の既往のある患者では、発作頻度及び/又は程度が増強するとの報告がある。

<p><英国> Carnitor 330 mg Tablets</p>	<p><Undesirable effects> 長期のレボカルニチンの経口投与で様々な中等度の胃腸の不快感が報告されている。これらは一時的な吐き気や嘔吐、腹部痛や下痢を含む。 投与量の減量は、発生している場合、薬剤に関連する患者の体臭又は胃腸症状をしばしば減少又は消失させる。 忍容量は、投与の最初の週の間や用量を増加させてときには綿密にモニターするべきである。</p>
<p><独国> L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen</p>	<p><副作用> 副作用の評価は以下の発現頻度報告に基づいて行った。 極めて高頻度：1/10 以上 高頻度：1/10 未満かつ 1/100 以上 低頻度：1/100 未満かつ 1/1000 以上 まれ：1/1000 未満かつ 1/10000 以上 極めてまれ：1/10000 未満または頻度不明 発現する可能性のある副作用： 一般に、L-Carn 内服液の忍容性は極めて良好である。従って、レボカルニチンの副作用は、まれにしか観察されない。レボカルニチンの服用後、特に高用量で服用した後に、まれに悪心、嘔吐または下痢が起きることがある。 同様に尿毒症の患者では、まれに筋無力症の兆候がみられた。特殊な症例では、レボカルニチンの投与後に脳痙攣発作が観察されたことがあるが、既知の発作体質との関連性は確認されなかった。 このような場合は、L-Carn内服液の服用をすぐに中止し、以降の治療方法について、医師と相談すること。</p>
<p><独国> Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen</p>	<p><副作用> 副作用の評価は以下の発現頻度に基づいて行った： 極めて高頻度 (≥ 1/10)、高頻度 (≥ 1/100、< 1/10)、低頻度 (≥ 1/1,000、< 1/100)、まれ (≥ 1/10,000、< 1/1,000)、極めてまれ (< 1/10,000)、頻度不明 (入手データから発現頻度の算出ができなかったもの)。 低頻度 (≥ 1/1,000、< 1/100) レボカルニチンを通常の治療用量 1-3g で投与した後に、低頻度で悪心及び嘔吐が認められた。 極めてまれ (< 1/10,000、個別症例を含む) レボカルニチンの経口又は静脈投与により極めてまれに痙攣が発現した。痙攣体質の患者では、痙攣の発現頻度及び/又は重症度が上昇するとの報告がある。 極めてまれに、高用量での長期投与で魚のような体臭が発現することがある。</p>
<p><仏国> LEVOCARNIL 100 mg/ml solution buvable</p>	<p><望ましくない効能> L-カルニチンの過量投与に関連する毒性作用は報告されていない。報告頻度が最多の望ましくない症例は、悪心、嘔吐、下痢など、胃腸に関するものである。 用量が1日あたり3gを超えると、不快な体臭(魚の匂い)が生じる恐れがある。 1997年6月から2003年6月までの期間に経口投与を受けた519,798名の患者並びに注射による投与を受けた136,595名の患者を対象とする最新の医薬品モニタリング定期報告書によれば、報告された171症例のうち、痙攣が11件、死亡が11件であった。これらの症例とL-カルニチンの摂取との間には、何らの関係も証明されなかった。</p>

3. 本邦における安全性評価

使用成績調査では、安全性については、288例の解析対象の中で9例15件の副作用が報告

された（副作用発現症例率：3.13%）。そのうち消化管障害（食欲減退、下痢、軟便、腹部膨満）が4例6件と最も多かったが、これらの消化管障害については既に使用上の注意の副作用の項に記載されている。

今回の要望内容に係るカルニチン欠乏症のうち、「先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症（バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症及び慢性腎不全における低カルニチン血症以外の症例。プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症を含む）」及び「その他のカルニチン欠乏症（バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症及び慢性腎不全における低カルニチン血症）」の塩化物として60 mg/kgを超える投与例における副作用発現状況は以下のとおりであった。

<先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症>

体重あたりの投与量が計算可能な169例中、塩化物として60 mg/kgを超えて投与された症例は58例あり、この内、認められた副作用は、4例8件で、1例に「下痢」「腹部膨満」の2件、1例に「顔面浮腫」「食欲減退」の各2件、1例に「血尿」の1件、1例に「肝障害」の1件であり、いずれも既知の事象であった。

<その他のカルニチン欠乏症>

体重あたりの投与量が計算可能な72例中塩化物として60 mg/kgを超えて投与された症例は3例あったが、副作用の認められた症例はなかった。

なお、使用成績調査で収集した副作用の中で、重篤事象としては失神（未知）が1例報告されている（効能・効果、用法・用量内の使用）が、投与約10年後に1回のみ発現し本剤投与継続中に回復していることより、本剤との関連性は不明と評価している。

本剤の投与が予想される乳児・幼児及び腎疾患を合併する患者について検討した。

288例の安全性解析対象のうち、15歳未満の小児への使用例は208例であり、この中で7例11件の副作用が認められた。208例中で乳児・幼児への使用例は、133例でこの中で4例5件に副作用が認められたが、いずれも重篤なものではなかった。認められた副作用は、「下痢」が2件、「腹部膨満」、「血尿」、「軟便」がそれぞれ1件であった。乳児・幼児への使用例133例のうち、体重当りの投与量が計算可能な106例中、塩化物として60 mg/kgを超えて投与された症例は40例（62.5～406.3 mg/kg）であった。

また、腎疾患を合併する患者に対する使用例は36例あり、この中で1例4件の副作用が認められた。認められた副作用は「顔面浮腫」「食欲減退」がそれぞれ2件で、いずれも重篤度は「軽微」で転帰は「回復」であった。また、透析患者への使用例は23例あったが、副作用が認められた症例はなかった。

上記使用成績調査以外で1990年の発売開始以降、市販後に収集した自発報告副作用は8例8件であり、その内訳は発疹、CK増加、点状出血、性器出血 NOS、肝障害、血尿、CPK増加、高アンモニア血症（各1件）で、いずれも非重篤であった（血尿以外はすべて未知）。

上記の中で、今回の要望内容に係る「先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症」又は「その他のカルニチン欠乏症」と特定できる症例はないが、60 mg/kg を超えて投与されたことが確認できる症例は2例2件であり、その副作用の内訳は、CK 増加（塩化物として 98 mg/kg）の1例1件と、肝障害（塩化物として 136 mg/kg）の1例1件であった（上述のとおり、2件とも未知・非重篤）。

また、乳児・幼児に認められた副作用は3例3件であった。認められた副作用は「発疹」「CK 増加」「肝障害」で、いずれも軽微な副作用で転帰は「回復」であった。また、腎疾患を合併する症例で副作用は「血尿」の1例1件で、重篤度は「軽微」転帰は「回復」であった（腎疾患名：腎結石）。

以上、これまで得られた10年間の使用成績調査結果と副作用・感染症自発報告を精査した結果からは、今回の要望内容に係るカルニチン欠乏症への投与、及び塩化物として60 mg/kg を超えて投与された症例に関して、問題を示唆する情報は検出されていないものとする。また、レボカルニチンのフリー体と塩化物の違いの観点からは、塩化物（本剤）で重篤な副作用が発生していないことから、安全性上、留意すべきことはないとする。更に、乳児・幼児及び腎疾患を合併する患者においても、問題を示唆するものはないとする。

4. 文献報告

高用量のカルニチン投与による副作用については、文献検索したカルニチン投与用量が記載されている約200報の症例報告の中で、記述されている文献について概要を抜粋した（表7-2）。「下痢」3例（表No.1~3）^{95,96,97}、「強烈な魚臭」1例（減量あるいは水酸化アルミニウム製剤投与で消失）（表No.4）⁹⁸、「ケトーシス及び状態悪化」1例（表No.5）⁹⁹の合計5例が報告されている。これらの症例報告における副作用は、フリー体として300あるいは200 mg/kg/day の投与で発現しているが、100 mg/kg/day 前後で発現している症例も報告されている。ただし、体重などが不明で正確な体重あたりの投与量がわからないため正確な用量と副作用の関係の評価は難しい。特にカルニチン投与で問題となる「下痢」と「魚臭」は、カルニチンの投与量よりは患者の腸内細菌叢の状態と密接に関係していると考えられる。

表7-2 副作用が文献報告された症例概要

No	疾患名及び症例	治療法及びカルニチン投与量	発現した副作用と転帰
1	短鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症。2ヵ月齢の女児。発育不全。胃食道逆流。1年目で体重増加不良、発達遅延、進行性骨格筋 weakness、無力症、小頭症。	11ヵ月齢で脂肪制限食、L-カルニチン（sigma-tau）（300 mg/kg/day）。	下痢のためカルニチンの用量を100 mg/kg/day に減量。
2	一次性カルニチン欠乏症。3ヵ月齢男児。昏睡、心臓アレスト、肝肥大及び心肥大など。6ヵ月でうっ血性心不全。3歳半で投与。	診断後、DL-カルニチンを4 g/day 及び低脂肪食（20%カロリー）を開始。その後、L-カルニチンに切り替え（2 g/day、	副作用として下痢が2回あり、それぞれ投与量を一時的に半分にし、その後元の投与量に戻しても悪化は見ら

		3回に分けて)。	れず症状改善。
3	イソ吉草酸血症。5歳女児。嘔吐、傾眠、下痢、発熱、消化管出血でたびたび入院。軽度の低血糖、高アンモニア血症。17ヵ月齢で発達障害と無力症。	100 mg/kg/day を1日3回に分けて投与。2ヵ月後には60 mg/kg/day に減量。タンパク制限食。	L-カルニチンの唯一の副作用として初期の下痢があるが、Amphojel® (水酸化アルミニウムゲル製剤) の投与により直ちに改善。
4	一次性カルニチン欠乏症。4歳4ヵ月の女児。上部呼吸器感染。傾眠、嘔吐。顔面蒼白、重度の筋無力症、肝肥大。	L-カルニチン (sigma-tau) 660 mg 3回/day。	2回の尿路感染症に伴い、強烈な魚臭が認められたが、効果的な抗生物質投与で消失した。
5	グルタル酸血症1型。3.5歳のベンガル系女児。再発的興奮、嘔吐、痙攣、低血糖。	リボフラビン治療、Lioresal 投与など。尿中カルニチンプロファイル検査に3.6 g (200 mg/kg/day) のL-カルニチン投与。	ケトーシスと状態悪化でデキストロース静注。カルニチンの臨床的・生化学的有害事象として以後導入されなかった。

以上のことから、カルニチン投与による副作用は下痢をはじめとする消化管障害及び魚臭であり、その発現頻度は稀であり、カルニチンの減量や適切な薬剤投与で寛解もしくは消失するものと考えられた。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

一次性及び二次性カルニチン欠乏症治療へのカルニチンの使用については、国内外で数多くの臨床研究が実施され、文献報告や総説が多数あり、医療上の必要性が認められている。海外では、米国、英国、独国、仏国において、一部範囲の違いはあるが、一次性及び二次性カルニチン欠乏症への適用で承認され治療に使用されている。また、カルニチンのカルニチン欠乏症への臨床での使用は、*The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease* (McGraw-Hill Medical Publishing Division, eighth edition) やネルソン小児科学 原著第17版 (エルゼビア・ジャパン) 等の小児科領域で著名な教科書、成書でも治療法として記述されている。本邦では平成15年度から特殊ミルク改良開発部会第一部会が中心になってタンデムマス導入に伴う新しいスクリーニング対象疾患の治療指針 (治療指針) が作成された。この中でタンデムマススクリーニングにより発見されうる22疾患が記述されているが、そのうち16疾患でカルニチン欠乏症を呈することがわかっており、カルニチン補充療法について記載されている。さらに、欧米では *Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I)* が策定され、グルタル酸尿症I型治療におけるカルニチン投与が詳述されている。

上述した内容から、要望のあった効能・効果及び用法・用量について、レボカルニチン製剤が既に海外で承認され使用されていること、カルニチンとして文献等でその有効性について多数報告されていること、標準的な教科書やガイドライン等でカルニチン欠乏症の治療薬としてカルニチン補充が挙げられていること、本剤が既に承認された適応症以外で使用されて

いること等を踏まえると、公知申請をすることは妥当と考えられる。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

現行の添付文書の効能・効果の記載は以下のとおりである。

<現行添付文書>

効能・効果

下記疾患におけるレボカルニチン欠乏の改善

- ・プロピオン酸血症
- ・メチルマロン酸血症

変更後の効能・効果の記載は以下のようすることが妥当と考えられた。

<変更後添付文書>

効能・効果

- ・カルニチン欠乏症

本資料の「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」及び「7. 公知申請の妥当性について」で述べたように、カルニチン欠乏症へのカルニチン補充として、レボカルニチン製剤が既に海外で承認され使用されていること、カルニチンとして文献等でその有効性について多数報告されていること、標準的な教科書やガイドライン等でカルニチン欠乏症の治療薬としてカルニチン補充が挙げられていること、本剤が本邦においても既に承認された適応症以外で使用されていること、などから、エルカルチン錠の効能・効果は、関係学会からの要望のとおり、①先天代謝異常によるカルニチン欠乏症（カルニチントランスポーター異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など）、②後天的医学条件によるカルニチン欠乏症（肝硬変やFanconi syndromeなど）、③医療行為が原因で起こるカルニチン欠乏症（薬剤性や透析など）に拡大することが妥当と考えた。要望では、「一次性カルニチン欠乏症をはじめその他の二次性カルニチン欠乏症」とされているが、海外において二次性カルニチン欠乏症の定義が異なっているなど、誤解を招くおそれがあるため、「カルニチン欠乏症」と規定することが妥当であると考えられる。ただし、適応となるカルニチン欠乏症に関しては、臨床症状・臨床兆候及び血中カルニチン濃度及びカルニチンプロファイルなどの検査所見などについて、「効能・効果に関連する使用上の注意」において必要な規定を設けることにより、無制限な使用拡大を防止することが必要と考えられた。

(参考)

臨床現場で重篤なカルニチン欠乏症がみられるのは先天代謝異常によるものが多く、後

述する多くの疾患でカルニチン投与の有効性が報告されている。また、タンデムマススクリーニングが今後普及することにより、さらに多くの先天代謝異常症が新生児期に発見されることが期待される。先天代謝異常以外の原因で発症するカルニチン欠乏症も決して少なくないと考えられる。

カルニチン欠乏の原因にかかわらず重篤なカルニチン欠乏症では、低血糖発作による昏睡など生命を脅かす臨床症状を呈し、重篤で不可逆的な臓器障害を来すことが多く、その治療には早期のカルニチン補充が必要となる。このような理由から、後天的医学的条件や医原性（薬剤性や透析など）のカルニチン欠乏症も対象に加えることも重要であると考えられた。

(1) 病因論的な分類

「一次性及び二次性カルニチン欠乏症」を病因論的に分類すると以下のとおりである。カルニチン欠乏症を発症する原因は異なってもその症状はいずれも同様であり、カルニチン補充を必要とする疾患である。その観点から、3つの適応症を掲げた。①先天代謝異常によるカルニチン欠乏症（カルニチントランスポーター異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など）、②後天的医学条件によるカルニチン欠乏症（肝硬変や Fanconi syndrome など）、③医療行為が原因で起こるカルニチン欠乏症（透析や薬剤性など）

(2) 治療ガイドライン

治療ガイドラインとして、本邦では「タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針」（治療指針）が挙げられる。この「治療指針」では、タンデムマスによるスクリーニングで見つかる 22 疾患の中で以下の 16 疾患でカルニチン補充について記述されている。

メチルマロン酸血症

プロピオン酸血症

βケトチオラーゼ欠損症

イソ吉草酸血症

メチルクロトニルグリシン尿症

ヒドロキシメチルグルタル酸血症

マルチプルカルボキシラーゼ欠損症

グルタル酸血症 I 型

中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症

極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症

三頭酵素/長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II 欠損症

カルニチンアシルカルニチントランスポーター欠損症

全身性カルニチン欠乏症（カルニチントランスポーター異常症）

グルタル酸血症 II 型

シトルリン血症 I 型（古典型）

(3) 海外の承認状況

海外で承認されているカルニチン製剤の効能・効果は、いずれの国でも、一次性及び二次性カルニチン欠乏症への適用が承認されており、二次性カルニチン欠乏症の定義に

については国により相違が認められ、米国及び仏国では、先天代謝異常症のみであるが、英国及び独国では、血液透析患者のカルニチン欠乏症が承認されている。(米国では、注射剤については血液透析患者におけるカルニチン欠乏症への適応が承認されている。)

(4) 代表的小児科教科書・書籍での記載

カルニチンのカルニチン欠乏症への臨床での使用は、*The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease* (McGraw-Hill Medical Publishing Division, eighth edition) やネルソン小児科学 原著第 17 版 (エルゼビア・ジャパン) (以下、ネルソン小児科学) 等の小児科領域で著名な教科書となるような成書でも治療法として記述されている。

ネルソン小児科学には、一次性カルニチン欠乏症には、カルニチン経口投与は、空腹時ケトン産生の障害だけでなく心筋症や筋力低下に対して非常に有効であることが示されている。

(5) 使用成績調査

本剤は 1990 年 3 月 30 日に承認されて以来、10 年間の使用成績調査を行い、288 例を収集した。その結果、「効能・効果以外の症例」として 202 例を収集し、これらは一次性、二次性のカルニチン欠乏症であった。その代表的な適応症は、バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症 (79 例)、慢性腎不全における低カルニチン血症 (23 例)、ミトコンドリア脳筋症 (18 例)、OTC 欠損症 (14 例)、CPS 欠損症 (6 例)、グルタル酸尿症 II 型 (4 例)、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 (4 例) などであった。

(6) マスクリーニングの進歩

近年、欧米先進国でタンデムマス法が新生児マスクリーニングに導入され、多くの有機酸代謝異常症や脂肪酸酸化代謝異常症が乳幼児期に早期に発見されるようになってきた。タンデムマス法の導入により、簡単な 1 回の検査でより多くの疾患を効率よくスクリーニングできる。また、現行法よりも多くのアミノ酸血症を含む有機・脂肪酸代謝異常症の発見を期待できる。早期に発見し、早期に治療を開始する重要性が認識されている。

以上のことから、病因論的には、カルニチン欠乏の原因が異なる場合でも、重篤なカルニチン欠乏への投与やそのような状態に陥ることがないように維持的に投与することは有効であることから、適応症としては、「カルニチン欠乏症」が妥当と考えられた。

次に、本剤の効能・効果に関連する使用上の注意等の記載について検討を行った。

現行の添付文書には、「本剤はプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症であると診断された患者にのみ投与すること」等の効能・効果に関連する使用上の注意が設定されている。

効能・効果を「カルニチン欠乏症」とすることにより、その対象が今回検討を行った範囲を越えて広範となることが懸念される。対象疾患としては、種々の方法で疾患名を確定診断後、

さらにその疾患に応じて定期的に血中及び尿中有機酸分析、カルニチンプロファイル分析をして、カルニチン欠乏症であることあるいは感染などを契機にカルニチン欠乏症が発症する危険が極めて高い状態であることを明確に診断すべきである。また、米国・英国・独国において、レボカルニチン経口剤について、腎機能不全の患者での安全性・有効性は評価されていないこと、また重度に腎機能が低下した患者や透析下の末期腎疾患患者では、高用量のレボカルニチン経口剤の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積する恐れがあることの注意喚起があるため、塩化物である本剤についても、「慎重投与」等の設定により適切に注意喚起するべきと考えられた。

(参考)

各国の効能・効果に記載された内容のうち、効能・効果に関連する使用上の注意等に関わる部分を以下に抜粋した。

米国の「CARNITOR Tablets/CARNITOR Oral Solution/CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution」の効能・効果には、注意喚起として以下のように記載されている。

一次性カルニチン欠乏症と診断されるためには、血清、赤血球及び／又は組織カルニチン濃度が低く、患者に脂肪酸又は有機酸酸化に関わる一次性欠損がないことが条件である（臨床薬理学を参照）。患者の中には、特に心筋症の場合、カルニチン補充により徴候及び症状が直ちに軽減する例がみられる。治療する際、カルニチンに加え、患者の状態によって指示された支持療法やその他の療法も実施する。

(2) 用法・用量について

現行の添付文書の用量・用法の記載は以下のとおりである。

< 現行添付文書 >

用法・用量

通常、レボカルニチン塩化物を1日量として、体重1kgあたり30～60 mgを1日3回に分割経口投与する。

変更後の用法・用量の記載は以下のようになっていることが妥当と考えられた。

< 変更後添付文書 >

用法・用量

通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、2.4～3.6 gを1日3回に分割経口投与する。なお、レボカルニチンの欠乏状態に応じて適宜増減する。

通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、体重1kgあたり30～120 mgを1日3回に分割経口投与する。なお、レボカルニチンの欠乏状態に応じて適宜増減する。

本資料の「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」及び「7. 公知申請の妥当性について」で述べたように、カルニチン欠乏症へのカルニチン補充として、本剤は有効であると考えられる。その用法・用量については、米国・独国・仏国では、体重当たりの推奨用量の上限はいずれも100 mg/kg/day（フリー体として）に設定されており、国際的な著名な教科書等においても同様であった。一方、国内の治療指針では、30～200 mg/kg/日（塩化物として）、文献報告調査では、一次性カルニチン欠乏症には100～150 mg/kg/day（国内報告、塩化物として）、100～400 mg/kg/day（海外報告、フリー体として）、その他の二次性カルニチン欠乏症には20～100 mg/kg/day（国内報告、塩化物として）、15～400 mg/kg/day（海外報告、フリー体として）と報告されている。また、本剤は体内のカルニチンの欠乏状態によって投与量を増減し適切に設定すべきであること、本剤の副作用として、消化管障害や魚臭が報告されていることから、必要以上に多量に投与されることは避けるべきと考えられた。これらを踏まえて、推奨用量は、米国等や国際的な教科書の記載に従い、数値を塩化物としての量に換算し、上限量を120 mg/kg/day（塩化物として）と設定することが妥当と考えられた。また、欠乏状態が重篤であり多量投与が必要である場合を考慮して、カルニチンの欠乏状態に応じて適宜増減して差し支えない旨も合わせて規定することが妥当であると考えられた。さらに、成人においては、体重当たりの用量で投与量を決定すると必要以上に多量に投与されるおそれが高いため、米国・独国の規定を参考に、数値を塩化物としての量に換算し、1日量の目安を2.4～3.6 g（塩化物として）とすることが妥当であると考えられた。上記の用法・用量は、これまで得られた安全性に関する情報から考慮しても問題はないと考えられた。

(参考)

(1) 治療ガイドライン

「治療指針」では有機酸代謝異常症及び脂肪酸代謝異常症の治療の原則が記述されている。それによれば、カルニチンの投与量は、有機酸代謝異常症の長期継続治療として塩化物として30～200 mg/kg/日、脂肪酸代謝異常の慢性期の治療として、塩化物として30～200 mg/kg/日、分3の経口投与が推奨されている。

(2) 文献報告調査

カルニチンの臨床的有用性や問題点を述べた文献報告では、L-カルニチンの投与量は、一次性カルニチン欠乏症には塩化物として100～150 mg/kg/day（国内報告）、フリー体として100～400 mg/kg/day（海外報告）、二次性カルニチン欠乏症であるプロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症の長期治療にはフリー体として100～400 mg/kg/day（海外報告）と報告されている。プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症以外の有機酸、脂肪酸代謝異常症においても一次性カルニチン欠乏症に比べて少ない投与量、塩化物として20～100 mg/kg/day（国内報告）、フリー体として15～100 mg/kg/day（海外報告）で治療していることが報告されている。

(3) 公的研究

プライオリティリストにおいて既承認用量を塩化物として 30～60 mg/kg/day から塩化物として 150 mg/kg/day まで増量することが要望されている。

(4) 海外での承認状況

海外での承認状況から、年齢や適応症により投与量に幅が認められるが、成人では、フリー体として 1～3 g/day、幼児や小児ではフリー体として 50～200 mg/kg/day の幅がある。また症状によって増量することや急性的な代謝代償不全にはフリー体として 400 mg/kg/day までの投与が認められる場合もある。ただし、臨床症状を確認しながら増量することや定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターすることとされていること、及び血液透析時の服用に際しては、カルニチンの静脈注射の初回治療で重要な臨床上の有益性が得られている場合に投与する等の制限がある薬剤もある。

次に、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意等の記載について検討を行った。

本剤の投与に当たっては、前述のとおり、臨床症状の改善程度と副作用の発現程度から総合的に投与量を決定すべきであり、漫然と高用量投与をするべきではない。特に、血液透析患者における本剤の投与は、英国・独国において、投与の継続のために本剤の投与による臨床上の有効性を求めており、我が国においても適切に規定を設けることで、症状の改善が認められずに漫然と投与されることは防止すべきと考えられる。

(参考)

各国の用法・用量に記載された内容のうち、用法・用量等に関連する使用上の注意等に関わる部分を以下に抜粋した。

米国、英国及び独国の用法・用量の中で、注意喚起にかかる箇所の下線を付した。なお、仏国には該当する記述はなかった。

<米国>

1. CARNITOR Tablets

成人：成人に対しては、臨床反応に基づき、330 mg 錠を用いて、990 mg を 1 日 2～3 回服用が推奨される。

幼児・小児：幼児及び小児では、50～100 mg/kg/day を分服し、最大用量は 3 g/day である。開始用量は 50 mg/kg/day とする。実際の用量は臨床反応に基づく。

定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。

2. CARNITOR Oral Solution / CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution

経口用。非経口的に用いてはならない。

成人：L-カルニチンの推奨用量は 50 kg の患者あたり 1～3 g/day で、CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution の 10～30 mL/day に相当する。高

用量による治療は慎重に行い、臨床的及び生化学的観点から高用量によって有用性が得られると考えられる場合のみ実施する。開始用量は 1 g/day (10 mL/day) とし、その後、忍容性及び治療反応を評価しながら徐々に増量する。定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。

幼児・小児：L-カルニチンの推奨用量は 50～100 mg/kg/day で、CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution の 0.5 mL/kg/day に相当する。高用量による治療は、慎重に行い、臨床的及び生化学的観点から高用量によって有用性が得られると考えられる場合のみ実施する。開始用量は 50 mg/kg/day とし、その後、忍容性及び治療反応を評価しながら最大 3 g/day (30 mL/day) まで徐々に増量する。定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。

CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution は単独で服用するか、飲料又は液体食品に溶かして服用する。分服する際は均等に間隔を空けるようにし（3 時間毎又は 4 時間毎）、食事中又は食後に服用するのが望ましい。また、忍容性を高めるため、時間をかけて服用する。

<英国>

1. Carnitor 330 mg Tablets

経口投与のみ。

<成人及び 12 歳以上の小児>

錠剤は分割して投与する。

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定しモニターすることが望ましい。

<先天性代謝異常症の管理>

必要用量は特異的な先天性代謝異常症及びその治療時の症状の重症度による。しかしながら、以下の事項は、一般的な指針として考慮される。

他の症状で低用量で有効な場合も含めて、いくつかの欠損症の長期使用として、2～4 回に分けて 200 mg/kg/day までの用量の経口投与が推奨される。臨床上や生化学的な症状が改善しない場合には、用量は短期的に増量する。急性的な代謝代償不全には 400 mg/kg/day までの高用量あるいは静脈投与が必要である。

<血液透析維持療法>

Carnitor の静脈注射の初回治療で重要な臨床上の有益性が得られている場合、維持療法は Carnitor 1 g/day を経口投与する。透析実施日には、Carnitor は、透析終了時に経口投与する。

2. Carnitor Oral Single Dose 1g

経口投与のみ。

<成人及び 12 歳以上の小児>

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定しモニターすることが望ま

しい。

＜先天性代謝異常症の管理＞

必要用量は特異的な先天性代謝異常症及びその治療時の症状の重症度による。しかしながら、以下の事項は、一般的な指針として考慮される。

他の症状で低用量で有効な場合も含めて、いくつかの欠損症の長期使用として、2～4回に分けて 200 mg/kg/day までの用量の経口投与が推奨される。臨床上や生化学的な症状が改善しない場合には、用量は短期的に増量。急性的な代謝代償不全には 400 mg/kg/day までの高用量あるいは静脈投与が必要である。

＜血液透析維持療法＞

Carnitor の静脈注射の初回治療で重要な臨床上の有益性が得られている場合、維持療法は Carnitor 1 g/day を経口投与する。透析実施日には、Carnitor は、透析終了時に経口投与する。

経口服液剤は、そのまま服用するか、水又はフルーツジュースで希釈して服用する。

3. Carnitor 30% Paediatric Oral Solution

経口投与のみ。Paediatric Solution は、直接又は水又はフルーツジュースで希釈して服用する。

＜12 歳未満の小児、幼児及び新生児＞

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定しモニターすることが望ましい。

＜先天性代謝異常症の管理＞

必要用量は特異的な先天性代謝異常症及びその治療時の症状の重症度による。しかしながら、以下の事項は、一般的な指針として考慮される。

他の症状で低用量で有効な場合も含めて、いくつかの欠損症の長期使用として、2～4回に分けて 200 mg/kg/day までの用量の経口投与が推奨される。臨床上や生化学的な症状が改善しない場合には、用量は短期的に増量する。急性的な代謝代償不全には 400 mg/kg/day までの高用量あるいは静脈投与が必要である。

＜血液透析維持療法＞

Carnitor の静脈注射の初回治療で重要な臨床上の有益性が得られている場合、維持療法は Carnitor 1 g/day を経口投与する。透析実施日には、Carnitor は、透析終了時に経口投与する。

4. Carnitor 1 g Chewable Tablets

経口投与のみ。

＜成人及び 12 歳以上の小児＞

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定しモニターすることが望ましい。

＜先天性代謝異常症の管理＞

必要用量は特異的な先天性代謝異常症及びその治療時の症状の重症度による。しかし

ながら、以下の事項は、一般的な指針として考慮される。

他の症状で低用量で有効な場合も含めて、いくつかの欠損症の長期使用として、2~4回に分けて 200 mg/kg/day までの用量の経口投与が推奨される。臨床上や生化学的な症状が改善しない場合には、用量は短期的に増量。

急性的な代謝代償不全には 400 mg/kg/day までの高用量あるいは静脈投与が必要である。

<血液透析維持療法>

Carnitor の静脈注射の初回治療で重要な臨床上の有益性が得られている場合、維持療法は Carnitor 1 g/day を経口投与する。透析実施日には、Carnitor は、透析終了時に経口投与する。

<独国>

1. L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen

医師から特に指示がない場合の通常の用量は以下のとおり。

	1 回量	1 日量
成人	1 瓶 (レボカルニチン 1000 mg に相当)	3 瓶 (レボカルニチン 3000 mg に相当) 最大 5 瓶 (レボカルニチン 5000 mg に相当)
小児	1 日量を 1 回もしくは複数回に分けて服用	レボカルニチン 25~100 mg/kg 体重
体重別		
5 kg まで	最大 1/2 瓶	最大 1/2 瓶 (レボカルニチン 500 mg に相当)
10 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 2 回 (レボカルニチン 1000 mg に相当)
15 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 3 回 (レボカルニチン 1500 mg に相当)
20 kg まで	1/2 または 1 瓶	最大で 1/2 瓶を 4 回または 1 瓶を 2 回 (レボカルニチン 2000 mg に相当)
30 kg まで	1 瓶	最大で 1 瓶を 3 回 (レボカルニチン 3000 mg に相当)
30 kg 超	1 瓶	1 瓶を 3 回 (レボカルニチン 3000 mg に相当) 最大 5 瓶 (レボカルニチン 5000 mg に相当)

L-Carn 内服液は希釈せずに服用する。

L-Carn 内服液の服用期間に制限はない。本剤を医師の処方を受けずに服用している場合や服用期間がわからない場合には、医師または薬剤師に相談すること。

<腎機能障害がある場合の服用>

原尿量が著しく少ない場合 (糸球体ろ過量が 10 mL/分未満) には、血清中濃度をモニタリングしながらの服用が必要である。

<血液浄化治療 (血液透析) を受けている場合の服用法>

血液透析後に内服液 10~20 mL (レボカルニチン 1~2 g に相当)、すなわち 1~2 瓶

を血液透析後に服用する。

欠乏したレボカルニチンを補う治療(補充療法)を行うことを目的とするため、L-Carn
内服液の服用期間は、病状と臨床検査値を考慮して医師が決定する必要がある。

L-Carn 内服液の作用が強すぎる、または弱すぎると感じた場合は、医師または薬剤師
に相談すること。

2. Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen

1 日量はレボカルニチン 1g (内服液 3.3mL=1 計量カップ) である。

血液透析治療時には、レボカルニチンは血液透析後に服用する。

透析によるレボカルニチン欠乏の治療は、長期治療となる。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外のエビデンス又は臨床使用実態については、「6 (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」、「7 (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」、「7 (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」に記載したとおり、明らかになっており現在のところ不足情報はないと考えられる。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

該当しない。

(3) その他、製造販売後における留意点について

承認後に副作用発現傾向の変化や、未知の副作用の増加がないかに留意して、情報収集すべきと考えられる。

10. 備考

11. 参考文献一覧

- 1 Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc. CARNITOR Tablets/CARNITOR Oral Solution (US) 添付文書, 2007.
- 2 sigma-tau Pharma Limited UK. Carnitor 330 mg Tablets (UK) 添付文書, 2009.
- 3 sigma-tau Pharma Limited UK. Carnitor 1 g Oral Solution (UK) 添付文書, 2008.
- 4 sigma-tau Pharma Limited UK. Carnitor 30% Pediatric Oral Solution (UK) 添付文書, 2008.
- 5 sigma-tau Pharma Limited UK. Carnitor 1 g Chewable Tablets (UK) 添付文書, 2009.
- 6 Sigma-Tau Arzneimittel GmbH. L-CARN oral solution, 1 g (DE) (患者用説明文書), 2007
- 7 Medice Arzneimittel, Iserlohn. Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen (DE) PI, 2008.
- 8 Laboratoires SIGMA-TAU FRANCE. Levocarnil solution buvable (FR) 評価資料. 2004.
- 9 Bain MA, Milne RW, Evans ME. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in humans. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1163-70.
- 10 Sahajwalla CG, Helton ED, Purich ED, Hoppel CL, Cabana BE. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of L-carnitine 330-mg tablet versus 1-g chewable tablet versus enteral solution in healthy adult male volunteers. *J Pharm Sci* 1995; 84: 627-33.
- 11 Rizza V. Pharmacokinetics of L-carnitine in human subjects. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, editors. *L-Carnitine and its role in medicine: from function to therapy*. New York: Academic Press, 1992: 63-77.
- 12 Rebouche CJ. Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. *Metabolism* 1991; 40: 1305-10.
- 13 Harper P, Elwin CE, Cederblad G. Pharmacokinetics of bolus intravenous and oral doses of L-carnitine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 69-75.
- 14 Segre G, Bianchi E, Corsi M, D'Iddio S, Ghirardi O, Maccari F. Plasma and urine pharmacokinetics of free and of short-chain carnitine after administration of carnitine in man. *Arzneimittelforschung* 1988; 38: 1830-4.
- 15 Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 941-67.
- 16 中島 光好, 滝口 祥令, 水野 淳宏, 山崎 昇. 1-塩化カルニチン (LC-80) の第一相試験 社内報告書 1986
- 17 仁木 敏晴. 1-塩化カルニチン (LC-80) 製剤間の生物学的同等性試験 社内報告書 1988
- 18 南 弘一, 神波 信次, 田村 彰, 泉 鉉吉, 木岡 直美, 柳川 敏彦 ほか. 急性脳症で発症した全身性カルニチン欠損症の1例. *小児科臨床* 2008 ; 61 : 449-52.

- 19 大浦 敏博. 全身性カルニチン欠乏症とカルニチン療法. 小児科 1999 ; 40 : 1042-8.
- 20 Shoji Y, Koizumi A, Kayo T, Ohata T, Takahashi T, Harada K, Takada G. Evidence for linkage of human primary systemic carnitine deficiency with D5S436: a novel gene locus on chromosome 5q. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 101-8.
- 21 鎌田 彩子, 大日方 薫, 重城 一仁, 多田 英世, 柿沼 宏明, 山本 重則. プロピオン酸血症の1例—診断後16年間にわたる治療経過について—. *小児科臨床* 2004 ; 57 : 959-62.
- 22 Itoh T, Ito T, Ohba S, Sugiyama N, Mizuguchi K, Yamaguchi S, Kidouchi K. Effect of carnitine administration on glycine metabolism in patients with isovaleric acidemia: significance of acetylcarnitine determination to estimate the proper carnitine dose. *Tohoku J Exp Med* 1996; 179: 101-9.
- 23 Ito T, Kidouchi K, Sugiyama N, Kajita M, Chiba T, Niwa T, Wada Y. Liquid chromatographic-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometric analysis of glycine conjugates and urinary isovalerylglycine in isovaleric acidemia. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995; 670: 317-22.
- 24 須藤 正克, 重松 陽介. イソ吉草酸血症の出生前診断と早期治療効果 (分担研究: 現行マススクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究). 平成2年度厚生省心身障害研究 1990 ; : 133-5.
- 25 Ihara K, Kuromaru R, Inoue Y, Kuhara T, Matsumoto I, Yoshino M, Fukushige J. An asymptomatic infant with isolated 3-methylcrotonyl-coenzyme: a carboxylase deficiency detected by newborn screening for maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 713-5.
- 26 石毛 美夏, 碓井 ひろみ, 石毛 信之, 藤川 研人, 穴澤 昭, 鈴木 健 ほか. 中鎖アシル-CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症の3例. *特殊ミルク情報* 2009 ; 45 : 25-9.
- 27 小林 真之, 熊谷 雄介, 藤本 雅之, 三崎 貴子, 大和 謙二, 末廣 豊. SIDS様症状を呈したが、早期発見により後遺症なく救命可能であった中鎖アシル CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症の1例. *特殊ミルク情報* 2009 ; 45 : 7-9.
- 28 藤浪 綾子, 高柳 正樹. 米国ノースカロライナ州の新生児マススクリーニングにて発見された中鎖アシル CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症日本人例. *特殊ミルク情報* 2009; 45: 14-7.
- 29 津留 智彦, 朴 仁三, 平本 龍吾, 奥村 恵子, 上瀧 邦雄, 小森 功夫 ほか. 横紋筋融解症で発症した極長鎖アシル CoA脱水素酵素欠損症の5歳男児例. *日本小児科学会雑誌* 2003 ; 107 : 503-7.
- 30 土井 俊明, 林 香織, 安保 亘. 極長鎖アシル CoA脱水素酵素欠損症の1例. *特殊ミルク情報* 2003 ; 39 : 33-6.
- 31 Miyajima H, Kohno S, Tomiyama H, Kaneko E. Effects of a low-dose L-carnitine supplement on

- an adult patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Muscle Nerve* 1999; 22: 429-30.
- 32 Fukao T, Song XQ, Yamaguchi S, Orii T, Wanders RJ, Poll-The BT, Hashimoto T. Mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase gene: a novel 68-bp deletion involving 3' splice site of intron 7, causing exon 8 skipping in a Caucasian patient with beta-ketothiolase deficiency. *Hum Mutat* 1995; 5: 94-6.
- 33 長崎 啓祐, 樋浦 誠, 菊池 透, 内山 聖. 抗生物質の長期投与による二次的な低カルニチン血症性の低血糖症の1例. *小児科臨床* 2005 ; 58 : 1893-7.
- 34 寺岡 通雄, 和田 智顕, 小倉 和郎, 安原 信吾, 喜多村 哲朗, 村上 暢子 ほか. 長期抗生剤投与により低カルニチン血症を来たしたと考えられた1例. *日本小児科学会雑誌* 2004 ; 108 : 1059-61.
- 35 Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, Ishihara T, Takeyama N, Tanaka T. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 55-8.
- 36 Murakami K, Sugimoto T, Woo M, Nishida N, Muro H. Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. *Epilepsia* 1996; 37: 687-9.
- 37 Ito T, Sugiyama N, Kobayashi M, Kidouchi K, Itoh T, Uemura O, et al. Alteration of ammonia and carnitine levels in short-term treatment with pivalic acid-containing prodrug. *Tohoku J Exp Med* 1995; 175: 43-53.
- 38 Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982; 101: 782-5.
- 39 Sakurauchi Y, Matsumoto Y, Shinzato T, Takai I, Nakamura Y, Sato M, et al. Effects of L-carnitine supplementation on muscular symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 258-64.
- 40 Maeda K, Shinzato T, Kobayakawa H. Effects of L-carnitine administration on short-chain fatty acid (acetic acid) and long-chain fatty acid metabolism during hemodialysis. *Nephron* 1989; 51: 355-61.
- 41 前田 憲志, 新里 高弘, 吉田 文直, 小早川 裕之. 血液透析施行時の Short chain fatty acid (acetic acid)および long chain fatty acid の代謝に与える L-carnitine 投与の影響. *透析会誌* 1987 ; 20 : 457-63.
- 42 Kudoh Y, Shoji T, Oimatsu H, Yoshida S, Kikuchi K, Iimura O. The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis. *Jpn Circ J* 1983; 47: 1391-7.
- 43 Maebashi M, Imamura A, Yoshinaga K, Sato T, Funyu T, Ishidoya Y, Hirayama N. Carnitine depletion as a probable cause of hyperlipidemia in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Tohoku J Exp Med* 1983; 139: 33-42.

- 44 Suzuki Y, Narita M, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jpn Heart J* 1982; 23: 349-59.
- 45 Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 42-51.
- 46 Editorials. Carnitine deficiency. *Lancet* 1990; 335: 631-3.
- 47 Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006659.
- 48 Walter JH. L-carnitine in inborn errors of metabolism: what is the evidence? *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 181-8.
- 49 Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 171-80.
- 50 Tein I. Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17 Suppl 3: 3S57-82; discussion 3S82-3.
- 51 Winter SC, Buist NR. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. *Am Heart J* 2000; 139: S63-9.
- 52 Scaglia F, Longo N. Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism. *Semin Perinatol* 1999; 23: 152-61.
- 53 Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med* 1998; 20: 331-43.
- 54 Winter SC, Buist NR. Inborn errors of metabolism: medical and administrative "orphans". *Am J Manag Care* 1998; 4: 1164-8.
- 55 Pons R, De Vivo DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995; 10 Suppl 2: S8-24.
- 56 Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 77-85.
- 57 Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 104-12.
- 58 de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 415-23.
- 59 Barić I, Zschocke J, Christensen E, Duran M, Goodman SI, Leonard JV, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 326-40.
- 60 Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 95-103.
- 61 Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 1-7.
- 62 Lheureux PE, Penalzoza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic

- acid-induced toxicity - what is the evidence? *Crit Care* 2005; 9: 431-40.
- 63 Brass EP. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 589-98.
- 64 Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 630-8.
- 65 De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR Jr, et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia* 1998; 39: 1216-25.
- 66 Weinhandl ED, Rao M, Gilbertson DT, Collins AJ, Pereira BJ. Protective effect of intravenous levocarnitine on subsequent-month hospitalization among prevalent hemodialysis patients, 1998 to 2003. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 803-12.
- 67 Belay B, Esteban-Cruciani N, Walsh CA, Kaskel FJ. The use of levo-carnitine in children with renal disease: a review and a call for future studies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 308-17.
- 68 Berns JS. How can erythropoietin requirement be reduced in dialysis patients? *Seminor in Dialysis* 2006; 19: 370-2.
- 69 Hedayati SS. Dialysis-related carnitine disorder. *Semin Dial* 2006; 19: 323-8.
- 70 Schreiber B. Levocarnitine and dialysis: a review. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 218-43.
- 71 Golper TA, Goral S, Becker BN, Langman CB. L-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S27-34.
- 72 Miller B, Ahmad S. A review of the impact of L-carnitine therapy on patient functionality in maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S44-8.
- 73 Guarnieri G, Situlin R, Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S63-7.
- 74 Hörl WH, Jacobs C, Macdougall IC, Valderrabano F, Parrondo I, Thompson K, and Carveth BG. European best practice guidelines 14-16: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 4: 43-50.
- 75 Wanner C, Horl WH. Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency. Pathophysiological and therapeutical aspects. *Nephron* 1988; 50: 89-102.
- 76 Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001.
- 77 衛藤 義勝 (監修). 五十嵐 隆, 大澤 真木子, 河野 陽一, 森川 昭廣, 山城 湯雄一郎 (編). *ネルソン小児科学*. 原著第 17 版. 東京: エルゼビア・ジャパン株式会社; 2005.
- 78 遠藤 文夫, 山口 清次, 高柳 正樹, 深尾 敏幸 (編). *症例から学ぶ先天代謝異常症～日常診療からのアプローチ～*. 初版. 東京: 株式会社診断と治療社; 2009.
- 79 チョッケ&ホフマン (原著). 松原 洋一 (監訳). *小児代謝疾患マニュアル*. 第 2 版. 東京: 株式会社 診断と治療社; 2006.

- 80 清野 佳紀, 小林 邦彦, 原田 研介, 桃井 眞理子 (編). **New 小児科学**. 改訂第2版. 東京: 株式会社 南江堂; 2003.
- 81 五十嵐 隆 (編). **小児科学**. 改訂第9版. 東京: 株式会社 文光堂
- 82 阿部 敏明, 飯沼 一字, 吉岡 博 (編). **小児科学 新生児学テキスト**. 全面改訂第4版. 東京: 株式会社 診断と治療社; 2003.
- 83 森川 昭廣, 内山 聖, 原 寿郎 (編). **標準小児科学**. 第6版. 東京: 株式会社 医学書院; 2006.
- 84 兼子 直, Nau H. **バルプロ酸の臨床薬理 より良い使い方を求めて. Clinical Pharmacology of Valproate**. 改訂版. 東京: ライフ・サイエンス; 2006.
- 85 Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (編), 飯田 喜俊, 秋澤 忠男, 椿原 美治 (監訳). **臨床透析ハンドブック**. 第4版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2009.
- 86 富野 康日己 (編). **血液透析患者の合併症と薬剤投与**. 東京: 南江堂; 2006.
- 87 大平 整爾, 伊丹 儀友 (編). **血液透析施行時のトラブル・マニュアル 症状別・トラブル別にみた対応策**. 改訂第2版. 東京: 日本メディカルセンター; 2008.
- 88 下条 文武 (編). **透析患者の検査と管理**. 東京: 中外医学社; 1999.
- 89 特殊ミルク共同開発委員会. **タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針**. 特殊ミルク情報 2006; 42 (別冊): 1-39.
- 90 Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. **Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I)**. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 5-22.
- 91 Angelini C, Federico A, Reichmann H, Lombes A, Chinnery P, Turnbull D. **Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders**. *Eur J Neurol* 2006; 13: 923-9.
- 92 KDOQI; National Kidney Foundation. **CPG and CPR 33. Using pharmacological and nonpharmacological adjuvants to ESA treatment in HD-CKD: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease**. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006; 47: S71-8.
- 93 USP 32 Levocarnitine Tablets p.2770-1
- 94 財団法人 日本公定書協会 編 **塩化レボカルニチン錠** In: **日本薬局方外医薬品規格第三部**. 東京: 薬事日報社; 2006. p.177-8.
- 95 Coates PM, Hale DE, Finocchiaro G, Tanaka K, Winter SC. **Genetic deficiency of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase in cultured fibroblasts from a patient with muscle carnitine deficiency and severe skeletal muscle weakness**. *J Clin Invest* 1988; 81: 171-5.

- 96 Chapoy PR, Angelini C, Brown WJ, Stiff JE, Shug AL, Cederbaum SD. Systemic carnitine deficiency--a treatable inherited lipid-storage disease presenting as Reye's syndrome. *N Engl J Med* 1980; 303: 1389-94.
- 97 Mayatepek E, Kurczynski TW, Hoppel CL. Long-term L-carnitine treatment in isovaleric acidemia. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 137-40.
- 98 von Petrykowski W, Ketelsen UP, Schmidt-Sommerfeld E, Penn D, Sawicka E, Struck E, et al. Primary systemic carnitine deficiency under successful therapy: clinical, biochemical, ultrahistochemical and renal clearance studies. *Clin Neuropathol* 1985; 4: 63-71.
- 99 Chalmers RA, Bain MD, Zschocke J. Riboflavin-responsive glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 29-37.