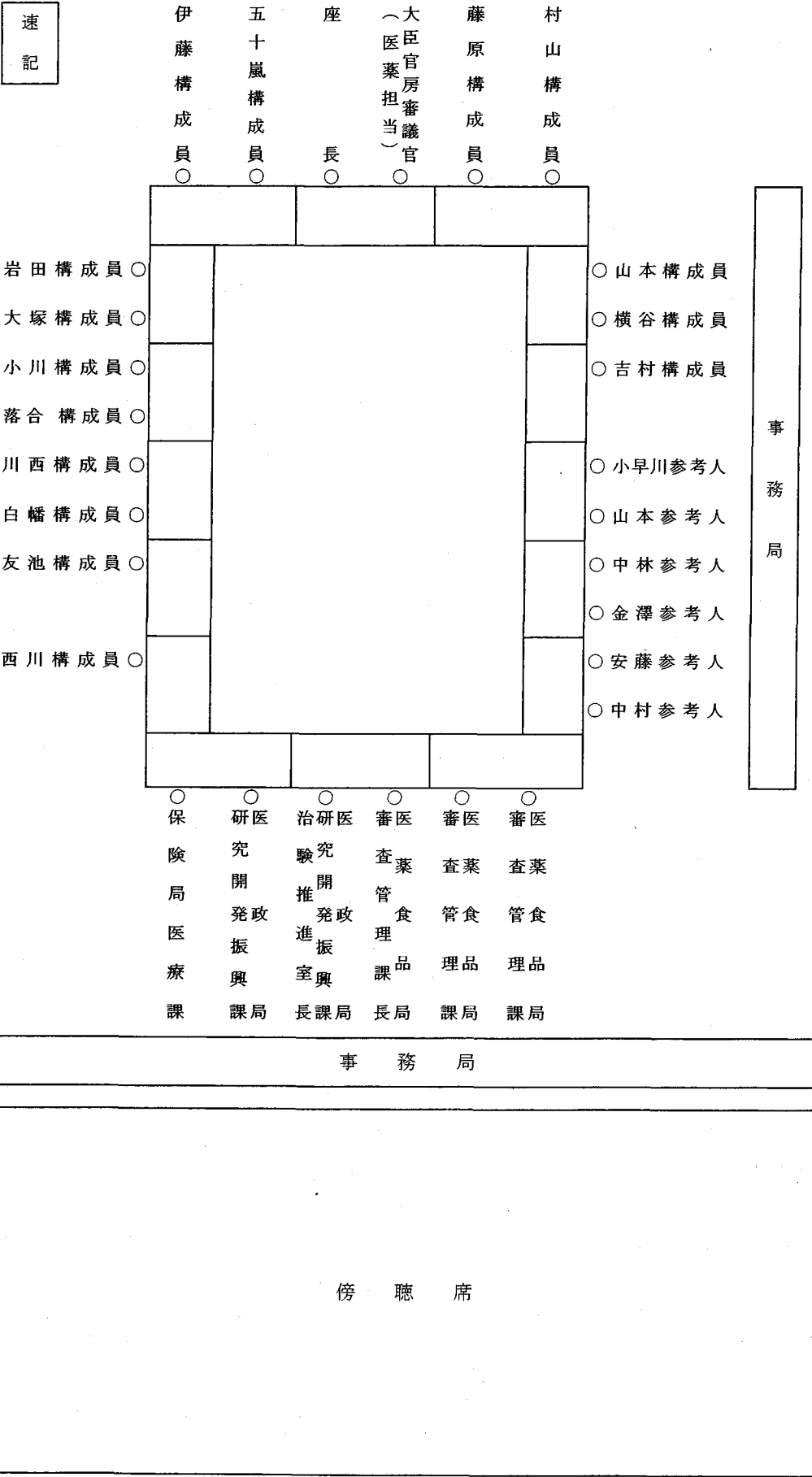


第7回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（座席表）

（場所）KKRホテル 瑞宝

平成23年4月18日（月）15：00～18：00



受付

第7回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
議事次第

平成23年4月18日(月)15:00~18:00  
KKRホテル東京 瑞宝

議 事

1. 専門作業班（WG）の検討状況等について
2. 医療上の必要性の評価等について
3. 企業から提出された開発工程表等について
4. 未承認薬に対する開発支援について
5. その他

## 配付資料一覧

資料 1 検討会議における検討の進め方

資料 2 専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

資料 3-1～5 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価

資料 4 プロプラノロール塩酸塩の小児適応の要望に係る開発要請について（要望番号:274）

○ 資料 5 公知申請への該当性に係る検討会議報告書（案）

5-1 シクロホスファミド水和物

5-2 メチラポン

5-3 ミコフェノール酸 モフェチル

5-4 イマチニブメシル酸塩

5-5 オクトレオチド酢酸塩

5-6 トラスツズマブ（遺伝子組換え）

5-7 トラスツズマブ（遺伝子組換え）

5-8 カルボプラチン

5-9 フルコナゾール

5-10 フルコナゾール

○ 資料 6 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

6-1 第1回（平成22年5月21日）開発要請品目等（前回会議時に検討中であったもの）

6-2 第2回（平成22年12月13日）開発要請品目等

資料 7-1 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）で検討中の品目

資料 7-2 欧米4か国（米、英、独、仏）のいずれの国においても承認等が確認されなかった品目

資料 7-3 開発要請・開発企業の公募を行う前に承認された品目

- 資料 8-1 企業から提出された開発工程表について
- 資料 8-2 企業から提出された開発工程表の概要等
- 資料 9 開発企業の募集を行った医薬品のリスト（平成23年3月31日時点）

資料 10 未承認薬開発支援事業について

資料 11 未承認薬 14 品目の開発支援について

資料 12 未承認薬開発支援事業による支援の状況

資料 13 支援上限額（案）及び未承認薬開発支援希望意向調査結果について（当日配布資料）

資料 14 第2回要望募集について（当日配布資料）

注）○を付した資料は開発要請等を行った品目に関する資料

参考資料 1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

参考資料 2 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員

参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について

参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー

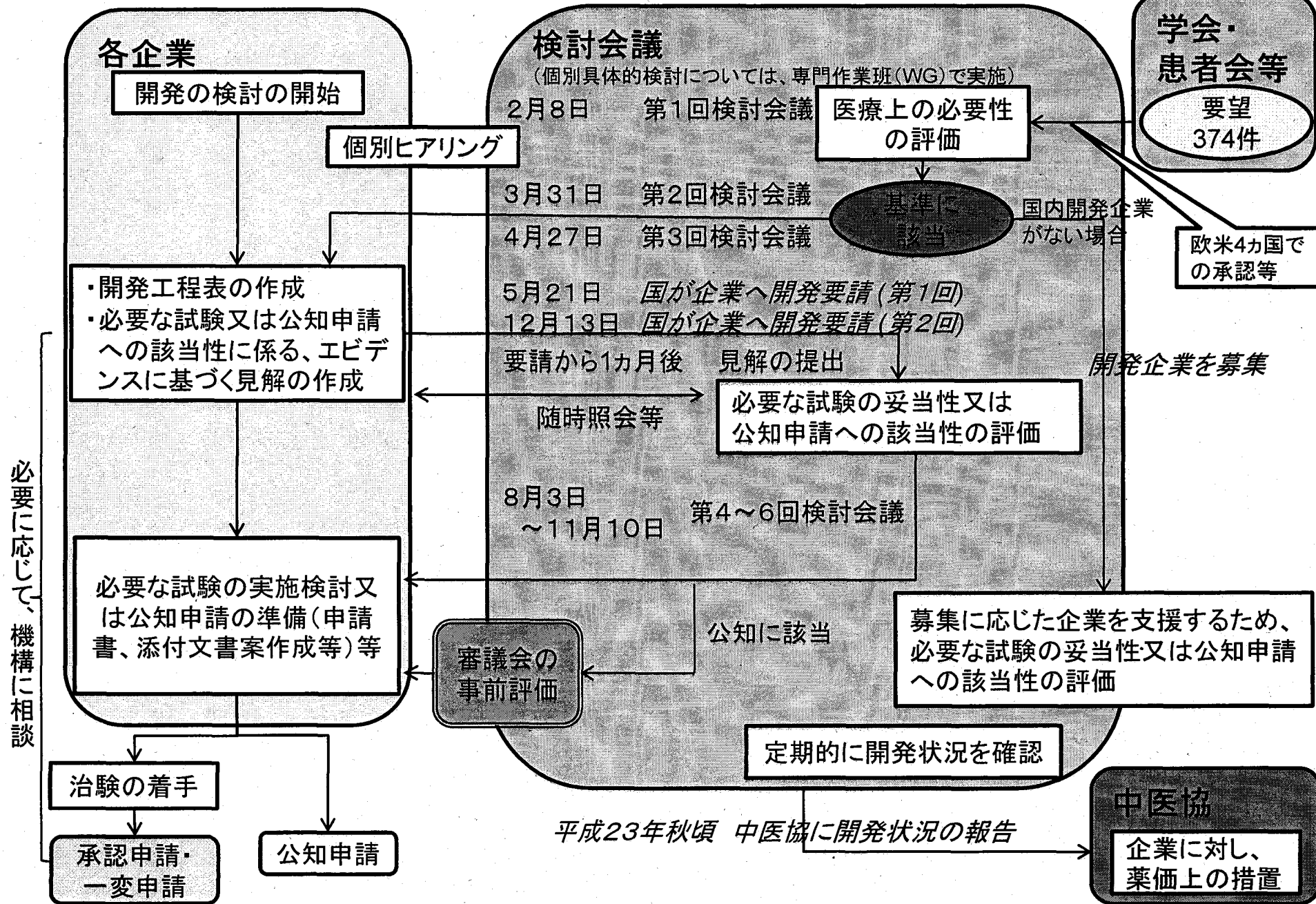
参考資料 4-1 医療上の必要性の評価の基準について

参考資料 4-2 海外公的医療保険制度の適用外とするものについて

参考資料 4-3 開発要請先企業の考え方について

# 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

## 1. 第2回開発要請等時点での状況

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については、平成22年5月21日に企業に開発要請又は開発企業の募集を行った（第1回開発要請等）。その後、平成22年11月10日に開催された第6回会議までに医療上の必要性が高いとされたものについては、平成22年12月13日に企業に開発要請し、又は、速やかに開発企業の募集を行った（第2回開発要請等）。この第2回開発要請等時点での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	10	5	11	3	11	57	182
		適応外薬	12	20	19	23	31	2	18	125	
	必要性高くない	未承認薬	4	1	2	0	1	1	1	10	
		適応外薬	7	4	26	7	15	3	0	62	
医療上の必要性について検討中	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0	12	
	適応外薬	2	2	3	2	3	0	0	12		
海外承認等なし	未承認薬	3	2	3	5	4	0	1	18	104	
	適応外薬	12	14	30	9	13	0	8	86		
承認済み	未承認薬	0	0	0	0	1	0	0	1	4	
	適応外薬	0	0	2	0	1	0	0	3		
合計			48	52	95	51	80	9	39	374	

## 2. 第2回開発要請時点で検討中であった1.2件に係る評価

第2回開発要請等時点で医療上の必要性について検討中であったもの1.2件について、平成23年3月までにWGで行われた医療上の必要性に係る評価は、下表のとおりである。医療上の必要性が高いとされた4件については、企業からの特段の意見を確認した上で、企業への開発要請又は開発企業の募集を行う予定である。

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	0	0	0	0	0	0	4
		適応外薬	0	2	2	0	0	0	0	4	
	必要性高くない	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0	
		適応外薬	2	0	1	2	3	0	0	8	
合計			2	2	3	2	3	0	0	12	

今回新たに検討済みとしたものについて、WGの評価を資料3-1～3-5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7-1、海外承認又は公的保険適用がないものについて資料7-2、開発要請・開発企業の公募を行う前に承認されたものについて資料7-3にまとめた。

3. 医療上の必要性が高いとされた品目の現状について

医療上の必要性が高いとされ、開発要請等を行ったものについては、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性の確認などを行うこととしている。

(1) 第1回開発要請等したものの検討状況

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108件については、平成22年5月21日に企業に開発要請(92件)又は開発企業の募集(16件)を行った\*。前回(第6回)会議時点で実施が必要な試験や公知申請の妥当性について検討中であった13件について、検討状況の一覧を資料6-1に掲載した。平成23年3月までの検討状況は下表のとおりである。

\* 平成22年5月21日に開発企業の募集を開始したデキサメタゾン(要望番号:176)は、当該医薬品製剤について別の適応で承認を取得した企業が現れたことを踏まえ、開発要請を行った。

各WGの検討状況		合計		(参考)	
企業に開発要請したもの		92		11/10開催 第6回会議時点	
公知申請が妥当であるもの	未承認薬	0	22	0	21
	適応外薬	22		21	
既に開発に着手しているもの (承認申請済みのものを含む)	未承認薬	27	43	28	43
	適応外薬	16		15	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	10	18	9	14
	適応外薬	8		5	
実施が必要な試験や公知申請の妥当性について 検討中のもの	未承認薬	0	9	1	13
	適応外薬	9		12	
開発企業を公募したもの		16		17	
合計		108		108	

(2) 第2回開発要請等したものの検討状況

第1回開発要請等以降、第6回会議までに医療上の必要性が高いとされた74件については、企業に開発要請(72件)又は開発企業の募集(2件)を行った。これについて、企業から提出された見解に対する検討状況の一覧を資料6-2に掲載した。平成23年3月までの検討状況は下表のとおりである。

各WGの検討状況		合計	
企業に開発要請したもの		72	
公知申請が妥当であるもの	未承認薬	0	9
	適応外薬	9	
既に開発に着手しているもの (承認申請済みのものを含む)	未承認薬	3	11
	適応外薬	8	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	5	30
	適応外薬	25	
実施が必要な試験や公知申請の妥当性について 検討中のもの	未承認薬	0	22
	適応外薬	22	
開発企業を公募したもの		2	
合計		74	

# 資料 3 - 1

## 「医療上の必要性に係る基準」への該当性 に関する専門作業班（WG）の評価

### ＜代謝・その他 WG＞

#### 目次

＜その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）＞ 【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】	小児分野 との関係
本邦における適応外薬	
オランザピン（要望番号；83）……………	1
ミコフェノール酸 モフェチル（要望番号；294）……………	5 ○

注）「小児分野との関係」列の「○」について

要望内容に、小児に関連する内容が含まれるが、成人と小児に共通する疾患等であることから、各疾患分野のWGが主に担当する品目



『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会 日本疼痛学会 日本ペインクリニック学会 厚生労働省科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業) 癌性疼痛患者の QOL 向上のための橋渡し研究連携拠点の構築 (H21-3 次がん-一般-011) 研究班		83
2)	要望された 医薬品	一般名 販売名 会社名	オランザピン ジプレキサ錠、ジプレキサザイディス錠、ジプレキサ細粒 日本イーライリリー株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<p>がんによる嘔気、がんの治療に伴う嘔気</p> <p>&lt;National Comprehensive Cancer Network Drugs and Biologics Compendium (NCCN) &gt; NCCN Recommended Use: If not previously given, add to previous agents as breakthrough treatment for chemotherapy-induced nausea/vomiting.</p> <p>&lt;DRUGDEX&gt; Adult antiemetic dosage for breakthrough treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting, according to NCCN guidelines (注: 上記の標題の表中に本剤名及び用法・用量が記載されている。)</p> <p>用法・用量 成人にはオランザピンとして 5-10mg を 1 日 1 回経口投与により開始。維持量として 1 日 1 回 10mg 経口投与する。1 日量は 20mg を超えないこと。適宜増減する。</p> <p>&lt;DRUGDEX&gt; 2.5 to 5 mg orally twice daily</p>

		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 がんによる嘔気、がんの治療に伴う嘔気、が対象である。</p> <p>2. 医療上の有用性 がん治療およびがん性疼痛の治療には、化学療法や麻薬性鎮痛薬が必須である。特に ADL の維持のためには麻薬性鎮痛薬による薬物療法は必須であるが、多くの患者が副作用である嘔気・嘔吐に苦しんでいる。嘔気・嘔吐は摂食障害を来し栄養状態の急激な悪化、点滴加療の必要性から退院の支障となるなど患者の ADL/QOL を大きく損なう。言い換えれば、嘔気・嘔吐のコントロールがつけば麻薬性鎮痛薬を十分に使用し ADL が保たれ豊かな QOL を達成できるがん患者は極めて多い。したがって、オランザピンはがん緩和ケアの推進に必要不可欠な薬剤であると考えられる。</p> <p>(全要望者で同一の記載)</p>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] 要望内容について、CMS における記載は確認されなかった。調査された米国コンペンディア (American Hospital Formulary Service Drug Information, Clinical Pharmacology, DRUGDEX, NCCN) のうち、NCCN (NCCN Category 2B*) 及び DRUGDEX において、がん化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する本剤の使用について記載されている。

		* The recommendation is based on lower level evidence and there is nonuniform NCCN consensus (but no major disagreement).
--	--	---

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 がんによる嘔気、がんの治療に伴う嘔気は、患者の日常生活に著しい影響があり、ウに該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性 がん化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する治療法として、本邦ではデキサメタゾン、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬などの治療薬がある。また、オランザピンが既存の他の治療薬と比べて優れていることを示す国内外の臨床試験のエビデンスはない。さらに、米国 NCCN のガイドラインには、オランザピンが本適応のために使用される薬剤の一つに挙げられているが、薬事上の承認のある他剤との位置付けを勘案すると、NCCN の記載をもってオランザピンが欧米の標準的療法に位置付けられているとは結論出来ない。したがって、ア～ウのいずれにも該当しない。</p> <p>これらのことから、本邦において医療上の必要性が必ずしも高いとは言えないと考える。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>要望内容のうち、海外保険適応が確認されたがん化学療法に伴う悪心、嘔吐の効能・効果について評価した。</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性  <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)  <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない          [特記事項]          なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性  <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない  <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている  <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている  <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない          [特記事項]          NCCN のガイドラインにおいて、がん化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する本剤の使用について記載されているものの、根拠となるエビデンスが十分に示されているとは言い難く、欧米において標準的療法に位置づけられているとも判断できない。本邦においても、既存の治療薬 (5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬等) と比べ、本剤の医療上の必要性は高いとまではいえないと考えられる。</p>
13)	備考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本造血細胞移植学会		294
2)	要望された医薬品	一般名	ミコフェノール酸モフェチル
		販売名	セルセプトカプセル 250
		会社名	中外製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制  <Clinical Pharmacology> For the prophylaxis or treatment of acute graft-versus-host disease (GVHD)  <DRUGDEX> Graft versus host disease
		用法・用量	1日2~3g (8カプセル~12カプセル) を1日2回または3回に分けて経口投与  <Clinical Pharmacology> Oral dosage (mycophenolate mofetil) : Adults: In a preliminary study, 17 patients with acute GVHD after BMT and PBSCT were treated with mycophenolate 2 g/day PO in combination with cyclosporine and prednisolone. . . . Receipt of cyclosporine, methotrexate, and mycophenolate mofetil 1 g IV ever 12 hours starting on day 10 after allogeneic transplantation resulted in 19 of 30 patients developing acute GvHD of grade 2 (n=14) or higher, and 9 and 2 developing limited or extensive chronic GvHD, respectively. . . .  <DRUGDEX> Adult: 1) In a pilot study of 13 patients (age 18 to 57 years)

		undergoing human leukocyte antigen (HLA)-mismatched bone marrow transplantation (BMT), the combination of mycophenolate mofetil, cyclosporine, methotrexate, and prednisolone as prophylaxis for graft-versus-host-disease (GVHD) was safe and demonstrated a low rate of acute GVHD. . . . Patients received oral mycophenolate mofetil 1 gram daily from day 10 to 100. . . . 2) In a retrospective analysis, salvage therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil produced a 46% objective response; however, long-term survival data were NOT presented. Patients (n=26) with GVHD resistant to numerous regimens were treated with mycophenolate mofetil 1 gram (15 milligrams/kilogram for pediatric patients) twice daily and oral tacrolimus 1 mg twice daily. . . .
	要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 同種造血細胞移植の対象となる適応疾病は、通常の化学療法では治癒が期待できない白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や、再生不良性貧血などの骨髄不全を来す致死的な疾患である。 同種造血細胞移植では、治療関連死亡率が2~3割と高い点が最大の問題点であり、その中でも移植片対宿主病 (GVHD) のコントロールは極めて重要である。GVHDは治療関連死亡の主要な原因であると同時に、肺、皮膚、口腔、眼などの重症慢性GVHDは不可逆的に進行する場合があり、日常生活に著しい影響を及ぼす。  2. 医療上の有用性 ミコフェノール酸モフェチル (MMF) はメトトレキサートと比較して同等のGVHD抑制効果を持ち、口内炎や造血抑制などの有害事象が少ないというエビデンスが蓄積されている。特に生着不全のリスクが高いミニ移植や臍帯血移植ではMMFの有用性が高く、これらの移植法においては必須の薬剤として適応外使用が増加してきている。また国内でも臓器移植領域で平成11年以降、年間1000例以上の使用経験があり、日本人における安全性についても確認されている。

5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕 なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕 要望内容について、CMS における記載は確認されず、調査された米国コンベンディア (American Hospital Formulary Service Drug Information, Clinical Pharmacology, DRUGDEX, NCCN) のうち、Clinical Pharmacology 及び DRUGDEX に記載が確認された。

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	1. 適応疾病の重篤性：ア (生命に重大な影響がある疾患) 造血幹細胞移植が必要とされる造血器腫瘍等は全て致死的な疾患であり、移植後の移植片対宿主病 (GVHD) を制御できない場合、致命的となる。 2. 医療上の有用性 欧米では、造血幹細胞移植後の GVHD の管理に標準療法に次ぐ位置づけで使用されている。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕 現在実施中の以下の試験データ及び現在計画中の調査結果が今後得られる予定である。 ① 厚生労働科学研究費補助金による臨床試験 (治療関連合併症を減

		<p>少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究)</p> <p>② 臍帯血移植を対象とした臨床試験 (非血縁臍帯血移植におけるミコフェノール酸モフェチルによる GVHD 予防法の安全性と有効性の検討)</p> <p>③ 造血細胞移植学会による本剤の使用実態調査</p>
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>現在計画中の厚生労働科学研究の結果等を総合的に判断して、可能な場合には将来的に公知申請を考慮したい。</p>
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 国内外において、カルシニューリン阻害剤 (シクロスポリン及びタクロリムス水和物) が骨髄移植における移植片対宿主病の抑制の適応を取得しているが、そのみでは十分な抑制効果が得られないと考えられる場合にメトトレキサート又は本剤が併用されると考え</p>
-----	---	---

代謝・その他 WG  
その他分野

		<p>られる。しかしながら、本要望内容に関する記載が確認された米国コンペンディアにおいて、本剤の有効性に関し、現時点におけるエビデンスは高いとは言えず、コンセンサスも得られていないことが示唆されており、現時点において欧米において本剤が標準的療法に位置づけられているとまでは言えないと考えられる。したがって、現時点において、医療上の有用性の基準に該当すると判断することは困難である。本剤の医療上の有用性については、本邦で現在進められている厚生労働科学研究費補助金による臨床試験等の結果が得られた段階で、改めて国内外の情報を整理し、本邦における使用実態等も考慮したうえで判断することが適切と考える。</p>
13)	備 考	

# 資料 3 - 2

## 「医療上の必要性に係る基準」への該当性 に関する専門作業班（WG）の評価

### <循環器 WG>

#### 目 次

##### <循環器器官用薬分野>

##### 【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

##### 本邦における適応外薬

血栓溶解剤（要望番号；362）	1
-----------------	---

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	一般社団法人日本脳卒中学会		362
2)	要望された医薬品	一般名	血栓溶解剤 (rt-PA 製剤)
		販売名	① グルトバ注 600 万、同注 1200 万、同注 2400 万 ② アクチバシン注 600 万、同注 1200 万、同注 2400 万
		会社名	① 田辺三菱製薬株式会社 ② 協和発酵キリン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善を発症後 3 時間以内から発症後 4.5 時間以内に変更
		用法・用量	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後 3 時間以内)：通常、成人には体重 kg 当たりアルテプララーゼ (遺伝子組換え) として 34.8 万国単位 (0.6mg/kg) を静脈内投与する。ただし、投与量の上限は 3,480 万国単位 (60mg) までとする。投与は総量の 10% は急速投与 (1~2 分間) し、その後残りを 1 時間で投与する。なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。[投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。] ※ 1 行目の「(発症後 3 時間以内)」を、上記と同様に「(発症後 4.5 時間以内)」に修正することを、要望いたします。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 脳梗塞を含む脳卒中は、国民死因の第 3 位、要介護性疾患の首位を占め、その制圧が急務である国民病です。 2. 医療上の有用性 rt-PA 静注療法は、脳梗塞治療薬としてエビデンスがある数少ない薬剤であり、その使用によって劇的に症状を改善し得ます。しかし	

		ながら、発症後 3 時間以内の投与開始という現状の基準を満たす早期来院患者は少なく、こと治療を選ぶうえでの大きな障害となっています。脳梗塞患者全体の 3% 前後しか、この治療を受けていないと考えられています。発症後 4.5 時間以内の投与開始に修正することで、より多くの患者が rt-PA 静注療法の恩恵を蒙ることが出来るでしょう。
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>&lt;田辺三菱製薬株式会社&gt;&lt;協和発酵キリン株式会社&gt; 下記のことから医療上の必要性は極めて高いと判断する。</p> <p>①適応疾患の重篤性：判断基準ア、イ、ウに該当 ア) 脳梗塞を含む脳卒中は、本邦における死亡原因として 3 番目に多い。 イ) ウ) 後遺症により要介護状態となる原因としては全体の 3~4 割を占め、最も多い原因となっている。</p> <p>②医療上の有用性：判断基準ア、ウに該当 ア) アルテプララーゼは虚血性脳血管障害の原因となる血栓を溶解することから、疾患の根本的治療に繋がりをうる薬剤であり、患者の臨床的転帰に与える影響は非常に大きい。しかし、アルテプララーゼは発症後 3 時間以内に投与開始が必要なことから、実際に投与されるのは虚血性脳血管障害患者全体の 5% 以下に留まっている。また、発症 3 時間超 4.5 時間以内に静脈内投与が可能な血栓溶解剤は国内で承認されておらず、代替となる治療法は無い。 イ) ECASS III<sup>1)</sup>においてアルテプララーゼ群の有効性 (発症 3 ヶ月後の mRS 0-1 の発現割合) はプラセボ群と比較して有意に優れていた</p>
----	-------------------------------	---

# 資料 3 - 3

## 「医療上の必要性に係る基準」への該当性 に関する専門作業班（WG）の評価

### <精神・神経 WG>

#### 目 次

<精神・神経用薬分野>	小児分野
【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】	との関係
本邦における適応外薬	
フルボキサミンマレイン酸塩（要望番号；268）…………… 1	○
モルヒネ塩酸塩水和物（要望番号；327）…………… 23	
【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】	
本邦における適応外薬	
ケタミン塩酸塩（要望番号；119）…………… 31	

注）「小児分野との関係」列の「○」について

要望内容に、小児に関連する内容が含まれるが、成人と小児に共通する疾患等であることから、各疾患分野のWGが主に担当する品目



『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本小児心身医学会		268
2)	要望された医薬品	一般名	フルボキサミンマレイン酸塩
		販売名	デプロメール錠 (明治製薬)、ルボックス錠 (アボット ジャパン)
		会社名	明治製薬株式会社 アボット ジャパン株式会社
3)	要望内容	効能・効果	①小児におけるうつ病・うつ状態 ②小児における強迫性障害
		用法・用量	<p>&lt;米国&gt; 強迫性障害 小児及び青年期 (8-17歳): 推奨初期用量は25mgで、就寝時に投与する。増量は、忍容性に基づき4-7日毎に25mg単位で、治療による有益性が最大となるまで行うが、200mg/day (8-11歳)あるいは300mg/day (12-17歳)を超えてはならない。1日用量が50mgを超える場合は、分割して投与すること。</p> <p>&lt;英国、独国、仏国&gt; 強迫性障害 小児/未成年: 8歳以上の小児及び青年期の患者に対し、10週間に100mg (1日2回)まで増量したいいくつかのデータがある。初期用量は25mg/dayであり、有効用量に達するまで忍容性を見て25mgの増加量で4-7日毎に漸増する。小児における最高用量は200mg/dayを越えないこととする。50mg/dayを超える場合は、2回に分けて服用するとよい。</p>

		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 強迫性障害 (OCD) は適切な治療がなされない場合には強迫観念や行動により、日常生活が著しく妨げられ、外出困難や二次的なうつ症状、直接死にいたらなくとも QOL を低下させ、二次的な精神疾患を引き起こす重篤な疾患である。しかし本邦では小児の強迫性障害に対して承認された有効な薬剤がない。フルボキサミンは強迫性障害において欧米諸国で最もよく用いられる薬剤の一つである。本邦でもすでに適応外使用として小児精神心身領域の専門家による1か月の平均処方患者数は10人を超えており<sup>1)</sup>、迅速な適応拡大による OCD 患者の利は大きい。</p> <p>1) 石崎優子、他. 15歳未満小児の心身・精神領域の問題に対する向精神薬の適応外処方の実態. 日本小児科学会雑誌 112(6), p981-990, 2008</p> <p>2. 医療上の有用性 ア 既存の療法が国内にない ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている 小児の強迫性障害に対して確実な効果を有する治療法は他に確立されていない。</p>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕 ・小児におけるうつ病・うつ状態 (要望①) については、米国、英国、独国及び仏国で承認されていない。
----	-----------------------	---

7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] ・小児におけるうつ病・うつ状態(要望①)については、 米国、英国、独国及び仏国で公的医療保険の適応が確認 できなかった。
----	---	---

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性に 関する企業 側の意見	<明治製菓、アボット ジャパン> (1) 適応疾病の重篤性に関する意見 小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障害は、間接的ではある が、生命に重大な影響があると考えられる(判断基準(1)-アに 該当)。すなわち、うつ病は器質的要因によって生命に重大な影響 をもたらす疾患ではないものの、自責感や絶望感から自殺につな がる可能性が高いことは良く知られている。ほとんどの自殺行動 を起こす例ではうつ状態が存在しているとも言われている。小児 におけるうつ病は、成人のうつ病とやや病態を異にするとの考え 方もあるが、自殺につながる可能性は否定できないと考えられる。 更に、小児期の大うつ病罹患患者における20年後の予後調査の結果、 大うつ病の再発率が60%以上、他のうつ病性障害を含めると70% 以上の再発率で、自殺率が約2.5%で、約44%が自殺企図を1度は 経験していたとの報告がある(傳田健三. 子どものうつ病 見逃さ れてきた重大な疾患. 金剛出版. 2002; p.76-77)。長期的視点にお いても、生命への重大な影響が懸念され、小児期の適切な治療が 重要と考えられる。また、強迫性障害患者ではうつ病との関連が 報告されており(Padmaj de Silva, Stanley Rachman. (著). 貝谷久 宣(訳). 強迫性障害. ライフ・サイエンス. 2002; p.32-33)、小児 患者においてもうつ状態に陥る結果、自殺に至るリスクは否定で きないと考えられる。 また、小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障害は、日常生活 に著しい影響を及ぼす(判断基準(1)-ウに該当)。うつ病患者 では日常活動が大きく阻害されることが知られており、小児の場 合も登校や周囲との交わりができない状況が持続する。また、強 迫性障害は、不合理な観念に囚われる強迫観念や、過剰に繰り返 す強迫行為に多くの時間を費やすが、それらに家族も巻き込まれ ることが多いとされる。したがって、本人ばかりか家族の日常活 動も大きく阻害されることになる(Padmaj de Silva, Stanley Rachman. (著). 貝谷久宣(訳). 強迫性障害. ライフ・サイエンス.
----	---	--

		2002; p.70-74)。また、小児の強迫性障害には、発達障害が合併す ることも多く、両親の生活も大きく影響されることが知られてい る。 (2) 医療上の有用性に関する意見 小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障害については、以下の 理由により、既存の療法が国内にないと考える(判断基準(2)- アに該当)。 現在、国内において、小児うつ病・うつ状態、及び小児強迫性障 害に対して、本格的な臨床試験により、用法及び用量に関する情 報が得られている薬剤はない。また、精神疾患に対する治療には 認知行動療法などの精神療法もあるが、小児におけるエビデンス はいずれの療法においても得られておらず、さらに精神療法は施 行者の経験にも効果が左右される可能性があると考えられている。薬 物療法がそれのみで治療の決め手になるとはいえないが、必要な 薬剤が適切に使用し得る状況が整えられている状況が確保できて いることは、きわめて重要であると考えられる。
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] <ul style="list-style-type: none"> <li>2004年から厚生労働省と協議の上、小児に対するより適切な              情報を得るために製造販売後小児臨床試験を実施すること              となり、うつ病(MDD)を対象とする試験(S114.3.117)及び強              迫性障害(OCD)を対象とする試験(S114.3.118)の2試験の              実施に至った。試験方法としては、PMDAとの協議により、              小児対象試験では国内初となるプラセボ対照二重盲検並行群              間試験として行った。</li> <li>しかし、フルボキサミンは国内小児患者に最も多く使用され              ている状況であるため、本試験の選択基準である「本剤の服              用経験がない症例」を見出すことが極めて困難であった。ま              た、プラセボ投与の可能性を伴う本試験への参加について、              保護者及び本人の同意を得ることに困難を伴った。その結              果、試験開始から3年を経ても、MDD試験では90症例、OCD              試験では20例の症例獲得にとどまり、両試験とも計画した症              例数(各130例)は獲得できなかったが、PMDAの了解を得              て、平成22年3月で両試験を終了し、結果を取りまとめるこ              ととなった。</li> </ul>

10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p>&lt;明治製菓&gt;  <input type="checkbox"/>あり      <input checked="" type="checkbox"/>なし  (開発が困難とする場合は、その理由)  今後更なる臨床試験を実施し、承認事項一部変更承認申請を行うことは、以下の理由から困難と考えられ、企業として開発の意思について「あり」とすることには躊躇せざるを得ず「なし」と修正した。  しかしながら、米国等で小児適応の承認を持っている強迫性障害に関し、海外臨床成績(以下の「11」備考)項参照)による公知申請もしくはそれに準じるような対応であれば、企業としても十分に協議させていただきたい。</p> <p>&lt;アボット ジャパン&gt;  <input checked="" type="checkbox"/>あり      <input type="checkbox"/>なし  (開発が困難とする場合は、その理由)  なお、今後更なる臨床試験を実施し、承認事項一部変更承認申請を行うことは、以下の理由から試験の実施が困難なため、企業としては考えていない。</p> <p>【開発が困難な理由】  &lt;明治製菓、アボット ジャパン&gt;  フルボキサミンマレイン酸塩(以下、フルボキサミン)については、日本小児心身医学会から医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬に該当するとして、小児におけるうつ病・うつ状態、ならびに小児における強迫性障害の要望が提出されているところである。しかしながら、要望を受けた企業(明治製菓、アボット ジャパン)では、今回の要望を受ける以前から、「うつ病・うつ状態」ならびに「強迫性障害」の小児を対象に製造販売後臨床試験として、2006年6月～2009年8月に2つのプラセボ比較試験(S114.3.117試験、S114.3.118試験)を実施していた(試験結果等に関しては、以下の「11」備考)項を参照)。  現在、これらの試験結果をまとめ、再審査申請資料の一部として提出を済ませている。  これまで提出していた未承認薬等の要望に対する企業見解には、この製造販売後臨床試験と再審査申請の事実に基づき、追加の臨</p>

	<p>床試験を実施することなく要望には対応済みであると考え、企業として開発の意思「あり」と記載してきたところであり、2010年3月5日の厚生労働省審査管理課での面談(個別ヒアリング)においても説明している。</p> <p><u>小児うつ病・うつ状態:</u>  フルボキサミンに関しては、過去に国内外で、小児うつ病・うつ状態の臨床試験が実施されたことはなく、今回実施した製造販売後臨床試験が唯一の試験である。以下の「11」備考)の「各試験の終了理由」項に記載したとおり、症例エントリーに困難が伴い、中間解析の結果により中止となり、中止時点の解析では有効性の証明はできなかった。したがって、海外において承認を取得している国が無く、またエビデンスとなるデータがまったく存在しない状況であり、企業として開発意思を明らかにする以前に、医療上の必要性に基づく開発要請が検討される対象に当たらないと理解する。</p> <p><u>小児強迫性障害:</u>  小児強迫性障害に関しては、米国において実施されたプラセボ対照試験で有効性が認められたことにより、米国、英国、ドイツ、フランスで小児強迫性障害の承認が得られている。国内製造販売後臨床試験は、症例エントリーが極めて困難で、目標症例数獲得に遠く及ばない状況で中止となったが、中止時点の結果解析において、フルボキサミンはプラセボに対して有意に優る有効性を示した。この試験の経験に鑑み、仮に少数例で同様の試験を繰り返しても、同意獲得の困難さには変わりがなく、完了までにかかりの長期間を要することが明らかである。また、有効性を確認する代替試験の一つとして、既にフルボキサミンを投与し、有効性が得られていると考えられる症例について、改めてプラセボと実薬に切り替えて効果の維持・消失を確認する再発再燃試験も考えられる。しかしながらこのような試験は、家族をはじめ周囲の人々も巻き込まれることの多い強迫性障害では、効果が認められている状態からプラセボに振り分けられる結果、再発再燃する恐れに伴う試験に、同意の得られる可能性は極めて小さく、症例獲得が困難な状況には変わりなく、加えて、国内外を含め、小児強迫性障害において再発再燃試験が行われた例はないので、症例数の設定上参考となるデータも存在しない。</p> <p>また、強迫性障害の小児患者を対象とした検証試験(プラセボ</p>
--	--

対照二重盲検比較試験)の実施可能性を考察するために、先に実施した S114.3.118 試験の有効性の評価結果を参考に症例数を算出したところ、予定除外症例を含めて各群 24 例(合計 48 例)となった。これは、前回の試験が 20 例収集するために、3 年以上を必要としたことを考えると、新たな試験は、優に 6 年以上掛かることとなり、臨床試験として成り立たないものである。

**症例数設定の根拠:**

フルボキサミンの強迫性障害の小児患者を対象とした検証試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)を行うにあたり、邦国で実施された S114.3.118 試験の有効性の評価結果を参考に症例数を算出した。試験期間は 52 週間であり、プラセボ群及びフルボキサミン群のエンドポイントに対するハザード率は、それぞれ 0.700 及び 0.125 であった。

検証試験においても同様な結果が得られると仮定した場合、必要症例数は両側有意水準 5%、検出力 90%で各群 18 例となった。また、S114.3.118 試験の除外症例(未評価症例)は約 10%であったことから、各群 20 例(合計 40 例)となった。

S114.3.118 試験の各群の被験者背景は表 1 のとおり、フルボキサミン群の年齢構成はプラセボ群に比べ「8-11 歳」の被験者数が 2 例(22.2%)と少ない結果であった(全体の症例数が少ないため有意な差は認められていない  $p=0.374$ )。今回の検証試験においても無作為に被験者割り付けを行い同様な被験者構成になることは通常困難である。以上のことからフルボキサミン群の「8-11 歳」は、「12-18 歳」と同様と仮定して再度必要症例数を算出した結果、各群 21 例、予定除外症例を含めて各群 24 例(合計 48 例)となった。

表 1 Demographics (Full Analysis subject sample)

Statistic	Fluvoxamine Placebo	
	N = 9	N = 11
<b>Age Categories</b>		
Children (8 years to 11 years old)	n (%) 2 (22.2)	5 (45.5)
Adolescents (12 years to 18 years old)	n (%) 7 (77.8)	6 (54.5)
<b>Gender</b>		
Male	n (%) 4 (44.4)	6 (54.5)
Female	n (%) 5 (55.6)	5 (45.5)

なお、米国等で小児適応の承認を持っている強迫性障害に関し、

海外臨床成績(以下の「11」備考)項参照)による公知申請の可能性について、当局側と検討する余地はあると考える。

11) 備考 フルボキサミンの使用実態下における市販後調査(使用成績調査)においても、実施医療機関に小児科や小児神経内科等が含まれていないにもかかわらず、約 2.2%の頻度で 18 歳未満の小児の症例に使用されていた。

こうした現状を鑑みて、本剤の小児に対する使用実態下における安全性と有効性を明らかにすることは急務であると考え、小児における未知の副作用の有無、副作用の発生状況、ならびに安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因を把握する目的で、本剤の市販後調査として、小児に対する特別調査を計画実施した。

その結果、小児のうつ病・うつ状態及び強迫性障害患者(7 歳以上 16 歳以下)を対象に集積された 172 症例から、小児に対する有効性及び安全性は成人と大差はなく、小児に特有な安全性上の問題も認められなかった(齊藤万比古, 他. マレイン酸フルボキサミン(デプロメール錠 25・50)の小児のうつ病および強迫性障害に対する特別調査. 小児の精神と神経. 43(3・4); 213-230, 2003.)。

また、本邦でもすでに適応外使用として小児精神心身領域の専門家による 1 か月の平均処方患者数は 10 人を超えているとの報告がある(石崎優子, 他. 15 歳未満小児の心身・精神領域の問題に対する向精神薬の適応外処方の実態. 日本小児科学会雑誌. 112(6); 981-990, 2008)。

本邦において、うつ病・うつ状態及び強迫性障害の小児適応を有する薬剤はなく、日本小児神経学会および日本小児心身医学会より、フルボキサミンの強迫性障害に関する適応拡大の要望が出されている。このような中、小児特別調査において、うつ病・うつ状態及び強迫性障害の小児患者で有効である可能性が示されたことから、本邦においてフルボキサミンのうつ病及びうつ状態ならびに強迫性障害における小児適応を開発する意義は高いと判断した。

2004 年から厚生労働省と協議の上、小児に対するより適切な情報を得るために製造販売後小児臨床試験を実施することとなり、うつ病(MDD)を対象とする試験(S114.3.117 試験)及び強迫性障害(OCD)を対象とする試験(S114.3.118 試験)の 2 試験の実施に至った。試験方法としては、PMDA との協議により、小児対象試験では国内初となるプラセボ対照二重盲検並行群間試験として行った。なお、両試験では中間解析は第三者の解析機関において実施され、試験に関与していない第三者委員で構成された独立モニタリング委員会はその結果に基づいて勧告を行う流れであった。

**目標症例数およびその設定根拠**（試験実施計画書からの抜粋）：

① SME3110（マレイン酸フルボキサミン）のうつ病およびうつ状態の小児患者（8歳～18歳）を対象とした市販後臨床試験【プラセボ対照二重盲検比較試験】

1. 目標症例数

130例（フルボキサミン群：65例、プラセボ群：65例）

2. 症例数設定の根拠

海外で行われたフルオキセチンの小児うつ病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験<sup>i)</sup>を参考として症例数を算出した。フルオキセチン群及びプラセボ群の改善率は、それぞれ33.9%及び16.8%と約20%程度の差が認められている。フルオキセチンとフルボキサミンは同程度の効果が認められ<sup>ii)</sup>、本試験も同様な結果が得られると仮定した場合、 $\alpha=0.05$ （両側）、1群65例（計130例）で検出力は80.2%となった。

なお、1群35例（計70例）の時点で中間解析を行う症例数設定の根拠としては、本邦で行われたフルボキサミンの成人のうつ病及びうつ状態の患者に対する二重盲検比較試験<sup>iii)</sup>の結果を採用した。うつ病及びうつ状態患者におけるフルボキサミンの改善率は52.6%であった。本試験においても同様の結果が得られると仮定した場合、 $\alpha=0.01$ （両側）、1群35例（計70例）で検出力は80.0%となった。

② SME3110（マレイン酸フルボキサミン）の強迫性障害の小児患者（8歳～18歳）を対象とした市販後臨床試験【プラセボ対照二重盲検比較試験】

1. 目標症例数

130例（フルボキサミン群：65例、プラセボ群：65例）

2. 症例数設定の根拠

フルボキサミン群及びプラセボ群における治療前後のYale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（JY-BOCS）総スコアが25%以上減少した症例を「改善例」とし、その改善率を推定した結果、それぞれ51.5%及び26.5%であり、約20%程度の差が推定された。本試

験も同様な結果が得られると仮定した場合、 $\alpha=0.05$ （両側）、1群65例（計130例）で検出力は86.8%となった。

なお、1群35例（計70例）の時点で中間解析を行う症例数設定の根拠としては、本邦で行われた成人の強迫性障害に対するプラセボ対照二重盲検比較試験<sup>iv)</sup>の結果を採用した。強迫性障害の患者におけるフルボキサミン及びプラセボの改善率は、それぞれ51.5%及び18.2%であった。本試験においても同様の結果が得られると仮定した場合、 $\alpha=0.01$ （両側）、1群35例（計70例）で検出力は72.3%となった。

i) Graham J. Emslie, MD, et al.: Fluoxetine for Acute Treatment of Depression in Children and Adolescents: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY, 41(10): 1205-1215, 2002.

ii) Daley J and Honig A: Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode a double-blind randomized comparison. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 18:379-384, 2003

iii) 村崎光邦、他：選択的セロトニン再取り込み阻害薬SME3110（Fluvoxamine maleate）のうつ病、うつ状態に対する臨床評価—塩酸アミトリプチリンとの二重盲検比較試験—。臨床医薬, 12（4）：619-649, 1996.

iv) 中嶋照夫 他：選択的セロトニン再取り込み阻害薬Fluvoxamine maleate（SME3110）の強迫性障害に対する後期臨床第二相試験—プラセボ対照二重盲検試験による用量ならびに有効性の検証—。臨床医薬, 14（3）：589-616, 1998

**中間解析の流れ（両試験共通）：**

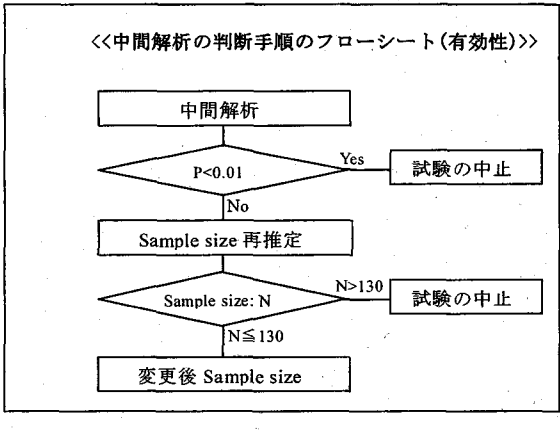
**中間解析の実施方法**

- 1) 1群35例のデータが固定された時点にて、固定したデータを独立データモニタリング委員会に提出する。
- 2) 中間解析は、独立データモニタリング委員会事務局が行う。
- 3) 有効性データを評価する。試験全体の $\alpha$ を両側5%に保つために、中間解析と最終解析（開鍵後の解析）における検定の $\alpha$ を調整する。中間解析時の $\alpha$ 消費を両側1%とする。
- 4) フルボキサミン群の改善度がプラセボ群より上回り、p値が規定された水準より下回った場合、統計学的に有意と判断し、試験を中止する。
- 5) 本試験の中止がされない場合は、非盲検下で必要サンプルサイズを再度推定する。
- 6) 独立データモニタリング委員会は、再設定されたサ

- ンプルサイズを症例登録センターのみに報告する。
- 7) 特異的な有害事象がないことを確認するために安全性データの集計を行う。
  - 8) 中間解析の手順及び解析手法等の詳細は、別途作成する中間解析計画書に記述する。

**中間解析の判定基準（有効性）**

次のフローシートに従って本試験の中止の有無及び Sample size を推定する。



しかし、フルボキサミンは国内小児患者に最も多く使用されている状況であるため、本試験の選択基準である「本剤の服用経験がない症例」を見出すことが極めて困難であった。また、プラセボ投与の可能性を伴う本試験への参加について、保護者及び本人の同意を得ることに困難を伴った。その結果、試験開始から3年を経ても、うつ病（MDD）試験では90症例、強迫性障害（OCD）試験では20症例の症例獲得にとどまり、両試験とも計画した症例数（各130例）は獲得できなかったが、PMDAの了解を得て、平成22年3月で両試験を終了し、結果を取りまとめることとなった。

**【各試験の終了理由】**

うつ病およびうつ状態：

独立データモニタリング委員会による中間解析が行われ

た結果、安全性の問題は認められなかったが、有効性については試験実施計画書で設定した130例を超える症例数が必要であり、試験の中止を勧告されたことから、90例の登録で本試験を終了することとした。

強迫性障害：

目標症例数130例に対して20例しか登録されておらず、これ以上の症例集積は困難と判断した為、試験を終了することとした。

両試験の結果の概略は次のとおりであった。

◆ うつ病（MDD）試験（S114.3.117試験）について

うつ病（MDD）試験（S114.3.117試験）では、フルボキサミン群は約60%の有効率を示した、抗うつ薬による臨床試験の有効率としては低いとはいえない結果であったが、プラセボ効果が高かったため、有意差が認められなかった。小児うつ病の場合、その精神病理学的要因が特異的であるため、他の不安障害等よりもプラセボ反応率が高く出してしまうとの、メタアナリシスによる研究結果が公表されており、本試験の結果はそのとおりのものであった。なお、二次的な解析では、本剤の有効性を伺わせる結果もみられた。一方、安全性評価においては、本試験で特に注目した自殺関連有害事象の発現はプラセボ群に多く、フルボキサミン投与による自殺リスクの増加はうかがわれなかった。その他の安全性所見上、小児に特異的な副作用等は認められなかった。

**試験結果概要（うつ病およびうつ状態）**

**有効性結果：**

主要評価項目に関して、FAS対象集団におけるJSIGH-D（17項目）の総スコアがベースラインから50%以上減少した症例を改善例として、改善までの日数のKaplan-Meier plotを行った（図1）。改善が最初に認められるまでの日数の中央値はフルボキサミン群で38.5日、プラセボ群で37.0日であり、両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.768$ 表2）。

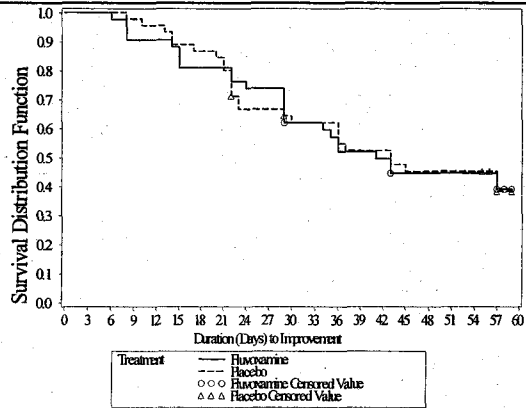


図1 JSIGH-D (17項目) 総スコア改善期間: Kaplan-Meier plot

表2 JSIGH-D (17項目) 総スコアの改善

項目	フルボキサミン群 (N = 44)		プラセボ群 (N = 45)	
	例数	%	例数	%
改善	25	59.5	26	57.8
非改善	17	40.5	19	42.2
欠側	2	-	0	-
改善までの日数 (中央値)	38.5		37.0	
p 値*	0.768			

\*年齢と性別の因子で調整した一般化 Wilcoxon 検定

JSIGH-D (17項目) の総スコアがベースラインから50%以上減少した改善例は、フルボキサミン群25例(59.5%)、プラセボ群26例(57.8%)であり、両群の割合は同等であった。

治療終了時点におけるJSIGH-D (17項目) の総スコア、JSIGH-D (17項目) の症状項目のスコア及び Clinical Global Impression (CGI) について、両群間に有意差は認められなかった。

小児のうつ病においては、自尊心、自己愛、その他の喪失経験から自分自身に対する否定的な見方をしているという特異的な精神病理学的要因が認められる。このため、臨床試験における臨床医の介入自体が、うつ病の小児の自尊心や自己愛の回復に役立ち、意図的ではない心理療法の効果をもたらす、抗うつ薬が十分な効果を発揮しても、プラセボ効果によってマスクされる結果になるとの研究結果が公表 (Cohen D, Deniau E, et al; PLoS ONE; 2008, Vol 3, Issue 7, e2632, 1-8) されており、本試験の有効性結果

はそのとおりのものであった。

追加解析においては、JSIGH-D (17項目) の総スコアが正常範囲 (7点以下) となった症例を正常化例とした。治療期間中にJSIGH-Dスコアが正常化した症例の割合は、プラセボ群37.8% (17/45例) に対しフルボキサミン群が50.0% (21/42例) であった。

投与6週後の維持用量 (75 mg/日) 投与時の平均血中濃度は31.72 ng/mLであり、投与8週後は23.47 ng/mLであった。これらの値は、日本人の健常人における反復投与試験と同様であった。

安全性結果:

本試験中に死亡例はなかった。2例に重篤な有害事象が認められ、1例はフルボキサミン群の症例3301-00602に試験薬投与終了後の追跡調査期間中にうつ病のため入院し、もう1例はプラセボ群の症例5201-01403に試験薬投与期間中に靭帯損傷及び半月板障害が発現した。いずれも試験薬と因果関係無と判定された。また、有害事象により試験薬の投与を中止した症例は1例に認められ、フルボキサミン群の症例2311-08-06に異常行動及び精神運動亢進が発現した。

重度の有害事象はプラセボ群の症例5201-01403の1例のみであった。副作用はプラセボ群よりフルボキサミン群の方が多かった。

多く認められた有害事象は鼻咽頭炎、悪心及び傾眠であった。副作用に関して多く認められた事象は以下の通りであった; 悪心 (フルボキサミン群7例 (15.6%)、プラセボ群7例 (15.6%) )、口渇 (フルボキサミン群5例 (11.1%)、プラセボ群1例 (2.2%) )、傾眠 (フルボキサミン群5例 (11.1%)、プラセボ群4例 (8.9%) ) 及び頭痛 (フルボキサミン群4例 (8.9%)、プラセボ群1例 (2.2%) )。

自殺関連の有害事象は、フルボキサミン群45例中3例 (6.71%)、プラセボ群45例中9例 (20.0%) に認められ、プラセボ群の発現率の方が高かった。

血液学的及び生化学的検査項目において、経時的な傾向や両群間での傾向は認められなかった。著明な臨床検査異常値を認めた割合は両群で同等であった。ほとんどの血液学的評価項目及び生化学的評価項目で、ベースラインの正常値から治療終了時点の異常高値又は低値への変化は認められなかった。臨床的に意義がある臨床検査値の異常変動は、フルボキサミン群2例及びプラセボ群4例に認められた。

両群ともにほとんどの症例で著明なバイタルサインの異常所見は認められなかった。また、臨床的に意義のあるバイタルサインの異常値は認められなかった。

両群に心電図異常が認められたが、プラセボ群の1例を除き、臨床的に意義のある異常は認められなかった。

**結論：**

- 本試験は目標症例130例に対し90例で終了せざるを得なかった。理由としては、独立データモニタリング委員会による勧告に加え、本試験で対象としたうつ病及びうつ状態が既承認の適応症であること、また小児患者を対象としたプラセボ対照比較試験参加の同意取得が困難であったことがあげられる。
- 本試験の有効性評価では、フルボキサミンは約60%の改善率を示した。しかし、プラセボ効果が高かったため、両群間に有意差は認められなかった。
- 本試験で設定した用法・用量、すなわち初期用量を25mg/日とし、最大用量150mg/日までの範囲で投与した場合、有害事象の発現率、バイタルサイン、臨床検査などでも、両群間に問題となる違いはみられなかった。
- 本試験で特に注目した、自殺関連事象の有害事象発現率はフルボキサミン群よりプラセボ群の方が高かった。
- 以上の結果、フルボキサミンは、小児のうつ病・うつ状態においては、初期用量として25mg/日を就寝前に内服し、その後25mg/日ずつ漸増し、最高150mg/日までの用量範囲で使用することが安全であると考えられる。

◆ 強迫性障害 (OCD) 試験 (S114.3.118 試験) について

強迫性障害 (OCD) 試験 (S114.3.118 試験) では、症例数が合計20例と少数であったが、フルボキサミンはプラセボに対して有意な改善効果を示した (p-value = 0.022)。小児のOCDについては、米国で行われた試験があり、プラセボに対して有意な効果が得られたのと同様の結果であった。本試験においても、小児に特異的な安全性上の所見は認められなかった。

**試験結果概要 (強迫性障害)：**

**有効性結果：**

ここに示す有効性の結果は、計画された有効性解析に基づくものであるが、本試験は目標症例数130例に対し、実際の症例数は20例で終了となっている。

主要評価項目に関して、FAS対象集団におけるJCY-BOCS (10項目)の総スコアがベースラインから25%以上減少した症例を改善例として、改善までの日数のKaplan-Meier plotを行った(図2)。改善が最初に認められるまでの日数の中央値はプラセボ群で44.5日、フルボキサミン群で22.5日であり、フルボキサミン群

の方がより短期間で総スコアを改善させ、両群間に有意差が認められた (p=0.032) (表3)。

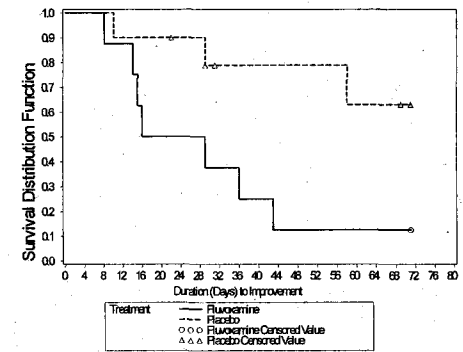


図2 JCY-BOCS (10項目) 総スコア改善期間: Kaplan-Meier plot

表3 JCY-BOCS (10項目) 総スコアの改善

項目	フルボキサミン群 (N=9)		プラセボ群 (N=11)	
	例数	%	例数	%
改善	7	87.5	3	30.0
非改善	1	12.5	7	70.0
欠側	1	-	1	-
改善までの日数 (中央値)	22.5		44.5	
p 値*	0.022			
p 値**	0.032			

\* 年齢と性別の因子で調整した一般化 Wilcoxon 検定  
 \*\* 年齢と性別の因子で未調整の一般化 Wilcoxon 検定

治療終了時点でのJCY-BOCS (10項目)の総スコアのベースラインからの変化量は、フルボキサミン群で-11.84、プラセボ群で-2.77であり、両群間に有意差が認められた (p=0.005)。

Clinical Global Improvement (CGI) に関して、改善 (非常に良くなった、良くなった) に分類された症例は、フルボキサミン群の7例 (77.8%)、プラセボ群の2例 (18.2%) であり、両群間に有意差が認められた (p=0.022)。

**安全性結果：**

本試験中に死亡例はなかった。プラセボ群の1例に重篤な有害事象 (気胸) が報告され、試験薬の投与を中止した。また、プラ



セボ群の別の1例は強迫性障害及び自殺念慮の発現により試験薬の投与を中止した。

報告された有害事象のほとんどが軽度であった。

多く認められた有害事象は鼻咽頭炎及び悪心であった。

血液学的及び生化学的検査項目において、経時的な傾向や両群間での傾向は認められなかった。

臨床的に意義のある臨床検査値の異常変動は、フルボキサミン群1例に認められた。

両群ともにほとんどの症例で著明なバイタルサインの異常所見は認められなかった。また、臨床的に意義のあるバイタルサインの異常値は認められなかった。

両群に心電図異常が認められたが、臨床的に意義のある異常は認められなかった。

#### 結論：

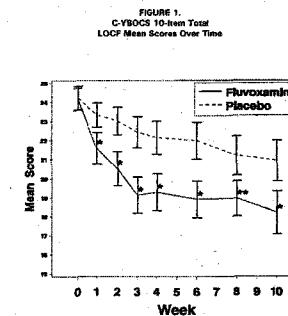
- 本試験で対象とした強迫性障害が既承認の適応症であり、既にフルボキサミンの投与を受けている小児患者が多いこと、及びプラセボ対照比較試験である本試験への参加の同意獲得が困難であったことから、目標症例数を組み入れることができず終了せざるを得なかった。
- JCY-BOCS (10項目)の総スコアがベースラインから25%以上減少した改善までの日数は、プラセボ群と比較し、フルボキサミン群の方がより短期間で総スコアを改善させ、両群間に有意差が認められた。JCY-BOCS (10項目)の総スコアの変化について、プラセボ群と比較し、フルボキサミン群に有意な改善が認められた。CGI についても、プラセボ群と比較し、フルボキサミン群に有意な改善が認められた。CGIの結果は、JCY-BOCS (10項目)の総スコアで認められた結果を裏付けるものであった。
- 今回得られた結果は、症例数が少ないためにバイアスがある可能性があるものの、強迫性障害の小児患者に対するフルボキサミンの治療が有効であるとする海外の臨床試験結果と一致するものであった。
- 本試験で設定した用法・用量、すなわち初期用量を25mg/日とし、最大用量150mg/日までの範囲で投与した場合、有害事象の発現率、バイタルサイン、臨床検査などでも、両群間に問題となる違いはみられなかった。
- 以上の結果、フルボキサミンは、小児の強迫性障害にも有効であり、初期用量として25mg/日を就寝前に内服し、その後25mg/日ずつ漸増し、最高150mg/日までの用量範囲で使用することが適切であると考えられる。

なお、米国において1991年より1994年にかけて、小児の強迫性障害のプラセボ対照二重盲検比較試験ならびに本試験に継続する1年間の長期投与試験が実施され、計120例の症例が得られた。プラセボ群にその結果の要約を示す。

#### 試験番号：RH-114.02.01<米国試験>

患者数はフルボキサミン群57例、プラセボ群63例の計120例であった。脱落はプラセボ群に多く、効果不十分のための脱落がフルボキサミン群9例(16%)に対し、プラセボ群では22例(35%)であった。

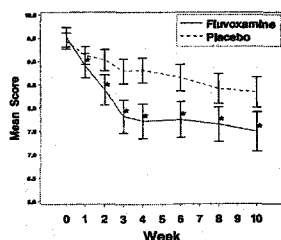
CY-BOCS (10項目)の総スコアの推移を以下に示す。フルボキサミン群はプラセボ群に比し、有意にCY-BOCSスコアを減少させた。スコアの合計点はフルボキサミン群で投与前24.2点から投与10週時(または終了時を含むLOCF解析)18.2点、プラセボ群では投与前24.2点から投与10週時(または終了時を含む)20.9点に減少し、フルボキサミン群はプラセボ群に比し、有意に減少した(p<0.05)。



Study (FLUVOXAMINE) - Intent-to-Treat Efficacy Patient Sample  
Error bars consist of plus and minus one standard error.  
\* p < 0.05, \*\* p < 0.001 (change from baseline)

NIMH-OCの推移を以下に示す。フルボキサミン群はプラセボ群に比し、有意にNIMH-OCを減少させた。

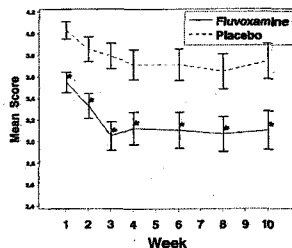
FIGURE 2.  
NIMH OC Global Scale  
LOCF Mean Scores Over Time



Study RH114.02.01 - Intent-to-Treat Efficacy Patient Sample  
Error bars consist of plus and minus one standard error.  
\* p<0.05, \*\* p<0.01 (change from baseline)

CGI の推移を以下に示す。フルボキサミン群はプラセボ群に比し、有意に改善した。

FIGURE 3.  
CGI-Global Improvement from  
LOCF Mean Scores Over Time



Study RH114.02.01 - Intent-to-Treat Efficacy Patient Sample  
Error bars consist of plus and minus one standard error.  
\* p<0.05, \*\* p<0.01

安全性について、副作用発現率はフルボキサミン群 57.9% (33 / 57 例)、プラセボ群 25.4% (16 / 63 例)であった。副作用の中で、フルボキサミン群として多かったものは不眠症 (22.8%)、無力症 (22.8%)、頭痛 (14.0%)、悪心 (14.0%)、激越 (12.3%)、運動過多 (12.3%) などが多かった。これらのプラセボ群での割合は各々、不眠症 (6.3%)、無力症 (9.5%)、頭痛 (17.5%)、悪心 (7.9%)、激越 (3.2%)、運動過多 (3.2%) であった。

どちらの群にも重篤な有害事象ならびに死亡例は出現しなかった。

試験番号：RH-114.02.01 (E) <米国試験>

99 例が本試験に参加した。安全性評価対象例は 99 例、有効性評価対象例は 98 例であった。

25 mg/日より開始し、最終平均投与量は 160 mg/日であった。CY-BOCS スコアの合計点は投与前 19.4 点から投与終了時 13.9 点へ有意に減少した (p<0.001)。

年齢により層別した場合も両層ともに有意に CY-BOCS 合計点は減少した。

NIMH-OC 及び CGI も CY-BOCS と同様有意に減少した。副作用としては不眠症 (40%)、無力症 (39%)、悪心 (26%)、運動過多 (20%)、神経過敏 (11%) などが多かった。重篤な有害事象は 4 例に認められた。そのうち、1 例はフルボキサミンとの因果関係が否定できなかった。

生理学的検査、臨床検査、ECG では臨床的に意味ある異常は認められなかった。

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

<p>12) 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)</p>	<p>&lt;小児における強迫性障害 (要望②) について&gt;</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>フルボキサミンは、欧米の「小児における強迫性障害」の標準的薬物療法の一つに挙げられている。</p>
---	--

	<p>しかしながら、精神・神経 WG は、(1) 精神・神経用薬では欧米で承認されていたとしても民族的要因等のために日本人対象の臨床試験において有効性等が検証できなかった事例も存在すること、(2) 一般的に成人と小児では本剤の有効性及び安全性が必ずしも同様であるとは限らないこと、(3) 海外で実施された臨床試験成績より、抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があること等から、本邦において小児における用法・用量を設定するためには、日本人小児を対象とした臨床試験において、本剤の有効性を検証し、安全性についても確認することが重要と考える。</p> <p>本剤については、既に日本人小児の強迫性障害患者を対象として、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施されたが、目標症例数 130 例に対し実際の登録症例数は 3 年間で 20 例しか集積されず、途中中止されており、企業側も述べているように、当該試験成績についてはバイアスの可能性が否定できず、現時点までに提出された資料より、強迫性障害の日本人小児における本剤の用法・用量が適切に設定されたと結論づけることはできないと考える。</p> <p>したがって、精神・神経 WG は、今後、本邦で小児強迫性障害患者の用量に係る承認申請を行う場合には、再度臨床試験を実施し、日本人小児強迫性障害に対する有効性を検証し、安全性についても確認することが必要と考える。</p> <p>精神・神経 WG は、今後実施する臨床試験の実施可能性についても検討した。途中中止された日本人小児の強迫性障害患者を対象とした臨床試験成績が再現されると仮定すると、今後実施する臨床試験に必要な症例数は 2 群で計 48 例以上（企業側試算）と推定されており、途中中止された試験での目標症例数（2 群で計 130 例）に比べると少数例であった。しかしながら、途中中止された試験は、3 年間で 20 例の集積のみであったことを勘案すると、48 例であってもその試験の実施可能性は低く、再試験を実施するためには、実施環境の整備等も含めた多くの課題が残されていると考える。また、症例設計に当たっては、途中中止された試験成績を本当に再現できるのかについても、海外臨床試験等を含めてより慎重に検討する必要がある。</p> <p>したがって、以上を踏まえ、精神・神経 WG は、本邦の小児における強迫性障害に対する治療薬の開発が望まれる点については理解するが、日本人小児の強迫性患者において、評価可能なデータを集積するためには、円滑な臨床試験の組入れ環境を関連学会等と協力しながら構築する必要がある、このような環境が整った段階で本剤の開発について検討することが適切と考える。</p>
--	---

13)	備考	<p>なお、精神・神経 WG は、うつ病・うつ状態の日本人小児患者を対象とした本剤のプラセボ対照二重盲検比較試験（S114.3.117 試験）において、独立データモニタリング委員会による中間解析の結果から、本剤の有効性はプラセボと同様であることが明らかとなり試験が中止されたことは、日本人成人と日本人小児とで本剤の効果が異なる可能性を示唆するものであり、このことは強迫性障害の日本人小児における本剤の臨床試験成績の必要性を示しているものとする（なお、小児におけるうつ病・うつ状態（要望①）については、欧米 4 か国（米国、英国、独国、仏国）において承認及び公的医療保険の適応が確認されなかったことから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討の条件を満たしていない。）</p>
-----	----	--

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本定位・機能神経外科学会 日本ニューロモデュレーション学会 国立がんセンター研究所・東京女子医科大学合同髄腔内薬物投与疼痛治療チーム (NCCIR/TWMU ITPain Team) 長崎緩和医療創薬開発・利用促進連携グループ (Innovative Nagasaki-KANWA Group)		327
2)	要望された医薬品	一般名	モルヒネ塩酸塩水和物
		販売名	モルヒネ塩酸塩 1%注射液 (第一三共) アンペック 1%注射液 (大日本住友製薬) 塩酸モルヒネ 1%注射液 (塩野義製薬、田辺三菱製薬、武田薬品工業)
		会社名	武田薬品工業株式会社 第一三共株式会社 塩野義製薬株式会社 大日本住友製薬株式会社 田辺三菱製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	下記疾患(①～③)における体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与 ①激しい疼痛時における鎮痛 ②中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛 ③難治性慢性疼痛に対する鎮痛
		用法・用量	<米国> オピオイドに対して耐性のない患者に対する推奨される最初の腰椎髄腔濃度は1日あたり0.2-1mgである。オピオイド耐性のある患者については1日あたり1-10mgと幅がある。1日あたりの上限は個人個人の患者で設定すべきである。

		<英国、独国、仏国> 硬膜外、髄腔経路については -保存剤なしで使用しなければならない -使用前に0.22µmのフィルターでろ過しなければならない(穿刺腔閉鎖後のコンタミネーションを防ぐため)
	要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) 【特記事項】 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 がん性、非癌性を問わず、難治性疼痛は進行が不可逆的で、日常生活に著しい悪影響を及ぼすものである。これによる経済的損失も莫大であることが知られている。このような疼痛を効果的に緩和することは医療上必要性が非常に高い。  2. 医療上の有用性 植込み型ポンプを用いた髄腔内モルヒネ慢性投与は欧米において標準的療法に位置づけられており、効果的な疼痛緩和とともにモルヒネの全身性副作用を大幅に軽減できるものである。欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れていることが示されており、植込み型ポンプを用いる慢性投与による疼痛の治療という観点から既存の療法は国内にない。このような意味で国内での医療上での有用性は明らかであり、導入は急務であると考えます。
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 【特記事項】 ● 米国においては、モルヒネ塩酸塩製剤でのポンプを用いた髄腔内持続投与については承認されていない。(モルヒネ硫酸塩製剤としては承認されている)
----	--------------------------	--



	<p>題（品質保証期間（現況 5 年）の短縮化や着色によるクリーム等）が出てくると考えている。また、既存のポンプ用他剤の添付文書も参考とすると、適正使用の観点からも、既存のモルヒネ塩酸塩とポンプ用モルヒネ塩酸塩は異なる対応が必要と考えられる。したがって、今後 PMDA との協議が必要だが、現時点では既存のモルヒネ塩酸塩製剤の効能追加ではなく、pH3 を超える新たな製剤を開発したうえで、ポンプに用いる薬剤としての承認申請の可能性が高いと考えている。</p> <p>➤ 上記の②の方法については、海外ではポンプに注入する前に医療機関で溶媒を加えて pH4.5 とする用時調整が行われているが、医療機関で調整すると、万一髄膜炎などの医療事故が起こった場合の責任の所在（医療機関側若しくは企業側）が曖昧になることから、国内では医療機関側が受け入れにくいと考える。</p> <p>➤ 上記の③の方法については、ポンプ部品の材質変更などについて Medtronic 社での検討が必要であるが、聴取した範囲では実現化の目処は立っていない模様である。</p> <p>よって、(1) 現在本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤は pH2.7-3.3 の幅を有しているが、投与ポンプは「Drug formulations with pH ≤3 are known to damage the SynchroMed Infusion System and are contraindicated.」（Medtronic SYNCROMED® ISOMED®, Information for prescribers）とされていることから、本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤をそのまま投与ポンプに用いることは困難であると考えられること、(2) 本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤を医療現場にて溶媒を加え pH 調整を行うことは、髄膜炎等の感染症のリスクを伴うこと等を勘案すると、本邦で市販されている現行のモルヒネ塩酸塩製剤を用いて開発を行うことは難しいものとする。また、これらのことから、本要望に対する開発の可能性としてはポンプ専用のモルヒネ塩酸塩製剤を開発することが可能性として最も高いと考える。しかし、上述したように pH を 3.1~3.4 という極めて狭い範囲でコントロールする製剤の開発の可能性は極めて難しい現状である。</p>
11)	備 考

## 4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価（該当するものにチェックする）</p>	<p>&lt;「中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛（要望②）」及び「難治性慢性疼痛に対する鎮痛（要望③）」について&gt;</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p>
13)	備 考	<p>「激しい疼痛時における鎮痛（要望①）」は「中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛（要望②）」及び「難治性慢性疼痛に対する鎮痛（要望③）」に集約されると考えられることから、「中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛（要望②）」及び「難治性慢性疼痛に対する鎮痛（要望③）」に対して、「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する評価を行った。</p> <p>また、精神・神経 WG は、上記の「10 企業の開発の意思」項に記載されているように、(1) 現在本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤は pH2.7-3.3 の幅を有しているが、投与ポンプは「Drug formulations with pH ≤3 are known to damage the SynchroMed Infusion System and are contraindicated.」（Medtronic SYNCROMED® ISOMED®, Information for prescribers）とされていることから、本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤をそのまま投与ポンプに用いることは困難であると考えられること、(2) 本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤を医療現場にて溶媒を加え pH 調整を行うことは、髄膜炎等の感染症のリスクを伴うこと等を勘案すると、本邦で市販されている現行のモルヒネ塩酸塩製剤を用いて開発を行うことは難しい</p>

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本緩和医療学会 日本緩和医療薬学会		119
2)	要望された 医薬品	一般名	ケタミン塩酸塩
		販売名	ケタラル静注用
		会社名	第一三共株式会社
3)	要望内容	効能・効果	オピオイド抵抗性のがん性疼痛の効能追加
		用法・用量	欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、ケタミンは「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」に関連する効能・効果で承認されていない。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬（剤形追加も含む） 【特記事項】 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	
		2. 医療上の有用性 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 既存の療法が国内にない（NMDA 受容体の拮抗薬、つまり、同様の作用機序を示す適応症の承認薬がない）</li> <li>● オピオイド抵抗性の神経障害性疼痛をはじめとするがん性疼痛に対し、侵害受容体性疼痛抑制作用と NMDA 受容体の活性化を抑制するケタミンを併用することで、オピオイドの投与量を減らすことが可能である。副作用を最小限に抑えつつ、鎮痛の質をあげるにより、多くのがん患者の QOL 向上をはかることが見込まれる。</li> </ul>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 【特記事項】 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 欧米4か国（米国、英国、独国、仏国）において、ケタミンは「がん性疼痛」に関連する効能・効果で承認されていない。</li> <li>● 米国では先発品は既に承認整理されており、後発品の「Ketalar」（販売 JHP Pharmaceuticals 社）が「麻酔剤」として承認されている。</li> </ul>
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 【特記事項】 <ul style="list-style-type: none"> <li>● Clinical Pharmacology (Gold Standard) に「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」に関する記載があるため、米国で保険償還されている可能性は否定できない。</li> <li>➢ Clinical Pharmacology (Gold Standard) には、既にモルヒネが投与されたがん性疼痛を有する患者に対し、「1回量としてケタミン 0.25mg/kg 又は 0.5mg/kg の投与が有効」との記載がある。</li> </ul>

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	1. 適応疾病の重篤性 「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当。 がんは「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当するが、疼痛は原疾患に続く二次的なものであるため、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考えられる。  2. 医療上の有用性 「ア 既存の療法が国内にない」、「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」及び「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」のいずれにも該当しないと考えられる。 オピオイド抵抗性のがん性疼痛のうち、ケタミンが使用される
----	-------------------------------	---

	<p>例は、神経障害性疼痛に該当すると考えられる。使用割合は医師の専門領域により差異はあるものの、入院患者に限定されることもあり、オピオイド抵抗性が慢性疼痛患者の 5~10%と推測される。</p> <p>神経障害性疼痛に対する治療薬としては、プレガバリンが 2010 年に国内で承認されており、薬剤以外では、神経ブロック、脊髄鎮痛法等があるため、ケタミンが採用されていない医療機関では、これらにより治療がなされている。したがって、「ア 既存の療法が国内にない」には該当しない。</p> <p>また、欧米において、既存療法と有効性・安全性を比較した臨床試験は報告されていないため、「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」にも該当しない。</p> <p>さらに、Clinical Pharmacology (Gold Standard) にケタミンに関する記載があることから米国で保険適用されているものの、「既にモルヒネが投与されたがん及び神経因性疼痛患者に 1 回ケタミン 0.25mg/kg 又は 0.5mg/kg の投与が有効である。」旨の記載のみで明確な用法・用量が記載されておらず、標準療法としての用法・用量は定まっていないと考えられる。欧米のガイドラインに関しては以下に示すとおりであり、ケタミンに関する記述はないか、あっても明確な用法・用量は示されていないことから、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ASCO (American Society of Clinical Oncology) ガイドライン：がん性疼痛に関するガイドラインはない。</li> <li>● NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドライン (ver.1.2011) : Adult Cancer Pain 及び Palliative Care にケタミンに関する記載はない。</li> <li>● ACCP (American College of Chest Physicians) ガイドライン (肺癌に対する緩和ケア) <sup>1)</sup> :「ケタミンの少量投与は特にオピオイドに耐性のある患者に鎮痛効果をもたらす」との記載はあるが、用法・用量に関する記載はない。</li> <li>● ESMO (European Society for Medical Oncology) ガイドライン (がん性疼痛) <sup>2)</sup> :「ケタミンの少量投与は十分ではないがある程度の根拠がある」との記載はあるが、用法・用量に関する記載はない。</li> <li>● 国際疼痛学会ガイドライン (Pain, 2007, 132; 237-51) : 3<sup>rd</sup> line 治療として NMDA 受容体拮抗薬 (デキストロメトルフアン、メマンチン) の記載があるが、ケタミンについての記載はない。</li> </ul>
--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● WHO ガイドライン：ケタミンに関する記載はない。</li> </ul> <p>引用文献等</p> <p>1) Paul A. Kvale, Paul A. Selecky and Udaya B. S. Prakash. Palliative Care in Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). x;132; 368S-403S.</p> <p>2) L. Jost and F. Roila: Management of cancer pain: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines. <i>Ann Oncol</i> 21 (Suppl 5): v257-v260, 2010.</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) ガイドライン、総説、文献、教科書等の記載より、オピオイド抵抗性のがん性疼痛に対し、ケタミン投与は一定の有用性があるが、用法・用量は明確に示されておらず、標準療法としての用法・用量は定まっていないと考えられる。また、代替療法も存在し、患者が限定されているため、開発は困難と考える。
11)	備考	
4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価		
12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェック)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし



する)		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>【特記事項】</p> <p>精神・神経 WG は、欧米においてケタミンが「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」に使用されている可能性については否定しないが、</p> <p>(1) 米国、英国、独国、仏国のいずれにおいてもケタミンの「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」に対して承認が得られていないこと、(2) 「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」(神経障害性疼痛) に対する治療は、神経ブロック、脊髄鎮痛法等が存在すること、(3) 欧米において既存療法と有効性・安全性を比較した臨床試験成績については現時点で報告されていないこと、(4) 全米がん総合ネットワーク (National Comprehensive Care Network) のガイドライン (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Adult Cancer Pain, version1. 2011、Palliative Care, version1. 2011)、国際疼痛学会のガイドライン (Pain, 2007, 132; 237-51) 等にはケタミンの記載がなく、また、欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology) のガイドラインにおいて、ケタミンは「Limited evidence supports the use of subanaesthetic doses of ketamine, an N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist, in intractable pain.」と記載があるのみで具体的な推奨用法・用量等が提示されていないこと等から、現時点でケタミンの「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」が欧米の標準療法に必ずしも位置付けられているとは言えないこと、以上の (1) ~ (4) より、精神・神経 WG は、ケタミンの「オピオイド抵抗性のがん性疼痛」は現時点において本邦において医療上の必要性が高いとまでは言えないと考える。</p>
13)	備考	

# 資料 3 - 4

## 「医療上の必要性に係る基準」への該当性 に関する専門作業班（WG）の評価

### < 抗菌・抗炎症 WG >

#### 目 次

##### < 抗炎症薬・呼吸器官用分野 >

##### 【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

##### 本邦における適応外薬

エトドラク（要望番号；61）	1
セレコキシブ（要望番号；164）	5

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本ペインクリニック学会 日本疼痛学会 厚生労働省がん性疼痛 H21-3 次がん一般-011 研究班 日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会		61
2)	要望された医薬品	一般名	エトドラク
		販売名	オステラック錠、ハイベン錠
		会社名	ファイザー株式会社、日本新薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	Analgesia (acute pain)
		用法・用量	The recommended total daily dose of ETODOLAC for acute pain is up to 100mg., given as 200-400mg every 6 to 8hours. Doses of etodolac greater than 1000mg/day have not been adequately evaluated in well-controlled clinical trials.
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項]
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>&lt;日本ペインクリニック学会&gt; &lt;日本疼痛学会&gt; &lt;厚生労働省がん性疼痛 H21-3 次がん一般-011 研究班&gt; &lt;日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会&gt;</p> <p>(1) 適応疾患の重篤性 がんそのものによる痛み、がんの治療に伴う痛み、がんに伴発した疾患による痛みなど、がん疼痛全般が対象である。</p> <p>(2) 医療上の有用性 WHOのステップラダー方式に則り、がん性疼痛患者が処方される最初の鎮痛薬がNSAIDsである。NSAIDsは短期的には副作用が無く最も使い易い鎮痛薬である。このことがNSAIDsが第一選択薬として挙げられている理由である。NSAIDsの効果がより強力であれば副作用が問題となる次ステップである弱オピオイド、強オピオイドの使用を避けられる可能性があること、また麻薬性鎮痛薬を使用しているもNSAIDsの併用は有効性が高いため、NSAIDsの鎮痛作用がより強ければより有効な鎮痛処置となる。エトドラクはNSAIDsの中でも比較的消化管出血・腎障害が少なくがん患者に対しても最も安全に使用できるNSAIDs (cox 2 inhibitor) である。したがって、エトドラクの最大用量を増加することが出来ればがん患者の痛みをとるために有用な薬剤でありがん緩和ケアの推進に繋がると考える。</p>	

	備考	ればより有効な鎮痛処置となる。エトドラクはNSAIDsの中でも比較的消化管出血・腎障害が少なくがん患者に対しても最も安全に使用できるNSAIDs (cox 2 inhibitor) である。したがって、エトドラクの最大用量を増加することが出来ればがん患者の痛みをとるために有用な薬剤でありがん緩和ケアの推進に繋がると考える。
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>&lt;ファイザー株式会社&gt; 記載なし</p> <p>&lt;日本新薬株式会社&gt; (1) 適応疾患の重篤性 癌性疼痛はそのものが、致命的な疾患ではないが、進行は不可逆であり、日常生活に著しい影響を及ぼすため重篤性は高いと考えられる。</p> <p>(2) 医療上の有用性 要望者のコメントのとおり、エトドラクはNSAIDsの中でも比較的安全性が高いため、癌性疼痛において医療上の有用性は高く、国内でも既に使用されている状況である。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するも)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み

	のにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合は、その理由) <ファイザー株式会社> 記載なし  <日本新薬株式会社> 8)に記載したとおり、本剤の癌性疼痛における医療上の有用性は高いため、既に広く使用されている。したがって、新たに開発する必要性はないと考える。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>抗菌・抗炎症 WG は、WHO のステップラダー方式においても、NSAIDs の併用についての記載があることから、「癌性疼痛」に対して NSAIDs が使用されていることは理解するものの、本剤に関しては、「癌性疼痛」に対するエビデンスはほとんどなく、使用実態は明</p>
-----	---	--

		確ではないと考える。また、本剤の高用量での使用については、海外において急性疼痛に対する効能は承認されているものの、「癌性疼痛」に対しては高用量で長期間使用される可能性もあり、安全性が懸念される。よって、医療上の必要性が高いとまでは言えないものと考ええる。
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本ペインクリニック学会 日本疼痛学会 厚生労働省がん性疼痛 H21-3 次がん一般-011 研究班 日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会		164
2)	要望された医薬品	一般名	セレコキシブ
		販売名	セレコックス錠 100mg、セレコックス錠 200mg
		会社名	アステラス製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	Management of Acute Pain
		用法・用量	The recommended dose of CELECOXIB is 400mg initially, followed by an additional 200mg dose if needed on the first day. On subsequent days, the recommended dose is 200mg twice daily as needed.
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) 〔特記事項〕
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>&lt;日本ペインクリニック学会&gt; &lt;日本疼痛学会&gt; &lt;厚生労働省がん性疼痛 H21-3 次がん一般-011 研究班&gt; &lt;日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会&gt;</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性 がんそのものによる痛み、がんの治療に伴う痛み、がんに伴発した疾患による痛みなど、がん疼痛全般が対象である。</p> <p>(2) 医療上の有用性 WHOのステップラダー方式に則り、がん性疼痛患者が処方される最初の鎮痛薬が NSAIDs である。NSAIDs は短期的には副作用が無く最も使い易い鎮痛薬である。このことが NSAIDs が第一選択薬として挙げられている理由である。NSAIDs の効果がより強力であれば副作用が問題となる次ステップである弱オピオイド、強オピオイドの使用を避けられる可能性があること、また麻薬性鎮痛薬を使用している NSAIDs の併用は有効性が高いため、NSAIDs の鎮痛作用がより強ければより有効な鎮痛処置となる。セレコキシブは</p>	

		NSAIDs の中でも最も消化管出血・腎障害が少なくがん患者に対しても最も安全に使用できる NSAIDs (cox 2 inhibitor) である。したがって、セレコキシブの最大用量を 2 倍にすることが出来ればがん患者の痛みをとるために有用な薬剤でありがん緩和ケアの推進に繋がると考える。
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	がん患者における (侵害受容性) 疼痛管理は医療上の必要性に係る基準 (1) の内、ウに該当すると考えられます。一方、本邦には WHO の治療ガイドラインに記載されている非オピオイド系鎮痛剤の多くが存在し、それらの中には、本邦においてがん性疼痛の適応症を有するものもあります (フルルピプロフェンアキセチル (注射剤)、アセトアミノフェン (経口剤))。また、本剤の有効性が既存の療法と比べ明らかに優れているかどうかについては不明であり、欧米で本剤は NSAIDs によるがん患者の (侵害受容性) 疼痛管理に対し、標準的療法に位置付けられていないことから、(2) には該当しないと考えられます。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 〔特記事項〕

10)	<p>企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)</p>	<p><input type="checkbox"/>あり      <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合は、その理由)</p> <p>今回ご要望頂きました用法・用量(初回 400mg、以降 200mg)は本剤の急性の疼痛に対する用法・用量であり、長期に使用することは想定されておりません。</p> <p>また、上記適応症取得にあたり、がん患者における侵害受容性疼痛を対象とした臨床試験は実施されておらず、したがって用法・用量も含めたがん患者における侵害受容性疼痛に対する有効性は確認されておりません。</p> <p>更に、本剤について、米国、英国、フランス及びドイツにおいて、いずれの用法・用量においても、がん患者の疼痛の鎮痛を目的とした適応症の承認は得ておりません。</p> <p>また、ご要望のございました用法・用量(初回 400mg、以降 200mg)につきましては、上記の如く、現在、手術後、抜歯後及び外傷後の急性疼痛の(侵害受容性急性疼痛が対象と考えられる)臨床試験を実施あるいは終了しております。</p> <p>なお、米国においては、がん化学療法に関して、特定の Compendium に記載があれば適用外使用を認められております。また、本剤のがん性疼痛についてはそれら Compendium の一つである DRUGDEX に NSAIDs としての範疇で記載されており、公的保険による償還が行われる可能性があります。しかしながら、薬剤の保険償還に関して、米国では加入している保険の種類によりその可否が決まるため、Compendium への記載があることが、直ちに公的保険による償還対象となることを示しているわけではありません。</p> <p>米国では公的保険(メディケア)において処方される薬剤の保険償還に関する運営を民間保険に委託しています(Medicare の Part C および Part D が該当)。ファイザーを通じて確認を行ったところ、ごく一部の民間保険会社でセレコキシブのがん性疼痛に対する適用外使用を認めていることが分かりました。このため、これら民間保険に加入している患者が Medicare Part C および Part D に当てはまる場合において本剤のがん性疼痛に対する使用について償還される可能性もあるようですが、ごく僅かな被保険者でのみ公的保険の償還対象になることとなります。</p>
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班(WG)の評価

12)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)</p>	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>【特記事項】</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>【特記事項】</p> <p>抗菌・抗炎症 WG は、WHO のステップラダー方式においても、NSAIDs の併用についての記載があることから、「癌性疼痛」に対して NSAIDs が使用されていることは理解するものの、本剤に関しては、「癌性疼痛」に対するエビデンスはほとんどなく、使用実態は明確ではないと考える。また、本剤の高用量での使用については、海外において急性疼痛に対する効能は承認されているものの、「癌性疼痛」に対しては高用量で長期間使用される可能性もあり、安全性が懸念される。よって、医療上の必要性が高いとまでは言えないものとする。</p>
13)	備 考	

# 資料 3-5

## 「医療上の必要性に係る基準」への該当性 に関する専門作業班（WG）の評価

### <抗がん WG>

#### 目 次

##### <抗がん剤分野>

##### 【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

##### 本邦における適応外薬

インターフェロン アルファ-2b (要望番号; 52) .....	1
オキサリプラチン (要望番号; 79) .....	5
シスプラチン、パクリタキセル、カルボプラチン (要望番号; 144) .....	9

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	個人		52
2)	要望された医薬品	一般名	インターフェロン アルファ-2b
		販売名	イントロンA
		会社名	MSD株式会社
3)	要望内容	効能・効果	真性多血症及び本態性血小板血症
		用法・用量	CML：用法1日1回300万・1000万IU筋注
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む)  〔特記事項〕 なし
4)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見</p> <p>1. 適応疾病の重篤性 (1) アかつい 真性多血症 (以下、PV) および本態性血小板血症 (以下、ET) とも慢性増殖性悪性新生物に属しているが、治癒は望めないものの、比較的前後の良い疾患である。そのためには薬剤などで長期コントロールすることが重要である。コントロールがうまくいったとしても、数%は他のがんや骨髄線維症を発症したり、また抗がん剤使用により2次発がんしたりする。 若年者においては無治療という選択肢もあるが、特に妊娠者にとってはインターフェロンが有効である。</p> <p>2. 医療上の有用性 (2) アかつウ PVの第一選択は瀉血であり、瀉血でコントロールできないときにはヒドロキシ尿素 (HU) が用いられる。HU でコントロールできない場合には、保険承認されているのはMCNU (サイメリン)、シクロホスファミド、ブスルファンである。ETの第一選択はHUであるが、これでコントロールできない場合には、本邦で承認されているのはMCNUだけであるが、標準的には使用されない。PV及びETに用いられるこれらの薬剤は抗がん剤であり、若年者に対し</p>		

		<p>ては長期使用による2次発がんの問題がある。特に問題となるのは妊娠者に対する治療であり、抗がん剤は催奇形性の問題から禁忌であるため、使用できる薬剤が現在のところない。 以上から、インターフェロンは若年者、特に妊娠者にも比較的 safely 使用することができるため、PV および ET への適応追加を希望いたします。</p>
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国  〔特記事項〕 なし
7)	海外での公的保険適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国  〔特記事項〕 インターフェロン アルファ製剤である、インターフェロン アルファ (NAMALWA)、インターフェロン アルファ (BALL-1)、インターフェロン アルファ-2a、ペグインターフェロン アルファ-2b も要望品目として挙げられたが、これらの品目は海外4カ国において公的保険適用がなかった。

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見</p>	<p>PV及びETは、慢性骨髄増殖性疾患に分類されるものである。</p> <p>インターフェロンがPV及びETの治療法の選択肢の一つとされているが、コスト及び安全性の観点から、その使用は、若年者、妊婦などとしてされている。一方、PVとETの分子レベルでの病因の遺伝子 (例; JAK2 V617F 対立遺伝子変異) をターゲットとした薬剤が、既に臨床開発の後期の段階にあり、その有用性が期待されている。(BLOOD, 15 June 2007, volume 109, number 12, pages 5104 - 5111)</p> <p>従って、インターフェロンのPVやET患者への効能追加の優先度は、高いとは言い難いと考えている。</p>
----	--------------------------------------	---



9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由) PV 及び ET は、慢性骨髄増殖性疾患に分類されるものである。インターフェロンが PV 及び ET の治療法の選択肢の一つとされているが、コスト及び安全性の観点から、その使用は、若年者、妊婦などとするとされている。一方、PV と ET の分子レベルでの病因の遺伝子(例; JAK2 V617F 対立遺伝子変異)をターゲットとした薬剤が、既に臨床開発の後期の段階にあり、その有用性が期待されている。(BLOOD, 15 June 2007, volume 109, number 12, pages 5104-5111) 従って、インターフェロンの PV や ET 患者への効能追加の優先度は、高いとは言えないと考えている。
11)	備考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし (2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項]
-----	---	--

		国内外の教科書の記載によると、標準治療とされているヒドロキシシウレアが使用できない妊娠女性等に対して本薬を使用することについては、一定のコンセンサスが得られている。しかし、現時点で、本疾患に対する至適な用法・用量は、明確にされていない。さらに、対象患者が主に妊娠女性であることを考慮した場合、臨床試験の実施は困難と考える。 以上より、WG は現時点で開発を要請することは適切でないと判断している。今後、学会の調査等により本疾患に対してコンセンサスの得られた用法・用量が明確にされることが望ましいと考える。
13)	備考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	個人		79
2)	要望された医薬品	一般名	オキサリプラチン
		販売名	エルプラット注射用、同点滴静注用
		会社名	株式会社ヤクルト本社
3)	要望内容	効能・効果	乳癌
		用法・用量	記載なし
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) 【特記事項】 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	記載なし	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 【特記事項】 なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 【特記事項】 なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p>乳癌に対するオキサリプラチン（以下、本薬）の医療上の必要性は、以下のように考える。</p> <p>(1) 適応疾患の重篤性 ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） 乳癌は予後不要であり、生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であると言える。</p> <p>(2) 医療上の有用性 複数の探索的な臨床試験において、他の化学療法剤との併用試験が実施され、有効性は示唆されているものの、無作為化比較試験は実施されていないため、有用性に対する評価や治療上の位置づけは確立されていない。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 【特記事項】 なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合は、その理由) 候補 1 (Eribulin または アブラキサン に対する本薬+5-FU の優越性の検証) については、Zelek et al, 2002 の試験では、MST は 11.9 ヶ月、EMBRACE 試験での Eribulin の MST は 13.1 ヶ月、Gradishar らの試験における アブラキサンの MST が 65.0 週であることから、本薬+5-FU の優越性を示すことは困難と考えられる。また、候補 2 (Eribulin または アブラキサン に対する本薬+5-FU の上乗せ効果の検証) については、本薬+5-FU+Eribulin (または アブラキサン) のデータが無く、同様に候補 3 (Eribulin または アブラキサン に対する本薬の上乗せ効果の検証) についても本薬+Eribulin (または アブラキサン) のデータが無いことから、いずれも開発の成否は未知数である。  なお、アンメット・メディカルニューズの観点からは、ATRBC ではなくトリプルネガティブ乳癌 (TNBC) を対象とした開発戦略も考えられるが、TNBC に対しては PARP 阻害剤である Iniparib による有望な成績が報告されており、近い将来の承認が見込まれることから、ATRBC での開発と同様の困難さを伴うものと考えられる。  以上のように、ATRBC や TNBC に対しては既に本薬よりも有望な

抗がん WG  
抗がん剤分野

		新薬が登場しつつあることから、本薬の治療上の位置付けを見出すことは困難であると考えられる。さらに、海外より報告されている本薬のエビデンスは限られたものであり、本邦でも有望な新薬の登場を踏まえた開発戦略を立てる必要がある中で、利用可能なデータが無いことから、当該領域における本薬の開発は困難と判断した。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>乳癌において術前・術後の化学療法、及び進行・再発例に対する化学療法は、既に治療体系が確立されている。それらの治療において有用性が評価されている既存の薬剤と比較した際の本薬の有用性を示した比較試験成績は存在しない。加えて、国内外の教科書やガイドラインにおいても、本薬の記載はない。以上より、本薬の医療上の必要性は高いとは判断できない。</p>
13)	備 考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー		144
2)	要望された 医薬品	一般名	<日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> ①シスプラチン、②パクリタキセル、③カルボプラチン  <日本臨床腫瘍学会><卵巣がん体験者の会スマイリー> ①シスプラチン
		販売名	①プリプラチン注(プリストル・マイヤーズ株式会社)、ランダ注(日本化薬) ②タキソール注射液(プリストル・マイヤーズ株式会社) ③パラプラチン注射液(プリストル・マイヤーズ株式会社)
		会社名	プリストル・マイヤーズ株式会社 日本化薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	<日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> 腫瘍減量術により残存腫瘍径を1cm未満にできた 進行卵巣癌・卵管癌・腹膜癌  <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
		用法・用量	<日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> (1) シスプラチン及びパクリタキセル腹腔内投与 ・ パクリタキセル135mg/m <sup>2</sup> 静脈内投与(24時間) 第1日目 ・ シスプラチン 100mg/m <sup>2</sup> 腹腔内投与 第2日目 ・ パクリタキセル 60mg/m <sup>2</sup> 腹腔内投与 第8日目 以上を3週毎に繰り返す (2) カルボプラチン腹腔内投与 ・ パクリタキセル 175mg/m <sup>2</sup> 静脈内投与(3時間)

		第1日目 ・ カルボプラチン AUC6 腹腔内投与 第1日目 以上を3週毎に繰り返す  <日本臨床腫瘍学会><卵巣がん体験者の会スマイリー> 卵巣がんについて、通常、成人にはシスプラチンとして、1日1回100mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を腹腔内ポートから腹腔内投与、3週ごとに投与を繰り返す。
	要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬(剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> 1. 適応疾病の重篤性 本邦での卵巣がん罹患数は最近では毎年約8,000人と推定され、2005年には4,467人が卵巣がんで死亡し、近年死亡数が増加傾向にある。卵巣は骨盤内臓器であるために腫瘍が発生しても自覚症状に乏しく、また適切な検診法がないことから、卵巣癌の約半数の症例がⅢ・Ⅳ期の進行癌で発見される。シスプラチンの登場により上皮性卵巣癌の治療成績には向上がみられたが、進行卵巣癌(Ⅲ・Ⅳ期)の5年生存率はおよそ20%にとどまり、婦人科悪性腫瘍の中でも最も予後不良とされていた。その後パクリタキセルが導入されたことにより、Ⅲ・Ⅳ期の進行癌患者の5年生存率が明らかに改善していることがSEER(National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results)にて確認された。しかしながら長期生存率は依然として不良であり、5年生存率が約30%、10年生存率が約10%である。以上のように、卵巣癌、特に進行癌の治療成績は現在も決して良好とはいえず、今後より高い抗腫瘍効果を有し、延命に寄与する薬剤や効果的な投与方法の開発が待たれる。したがって国民の健康を守るためにも進行卵巣がんに対して質の高い手術と化学療法とを組み合わせた治療戦略が必要である。  2. 医療上の有用性 卵巣癌の腹腔内病変に対して直接高濃度の抗がん剤を接触させることが可能な腹腔内化学療法は、以前よりシスプラチンを中心に検討されてきた <sup>1)</sup> 。静脈内投与方法と腹腔内投与方法との最初のランダム比較試験の結果が報告された1994年以降、米国を中心にIP療法を検討する目的で七つのランダム化比較試験結果が報告された

	<p>2-8)。そのうち一つの試験をのぞいてIP療法群の生存が良好であり、症例数の多い米国で行われた三つの試験では生存の有意な改善がみられている<sup>3,7,8)</sup>。これら複数のランダム化比較試験と米国国立癌研究所 (NCI) で行われたメタアナリシスの結果は尊重すべきであり、該当する症例に対してはIP療法の選択肢を提示する必要がある。</p> <p>文献</p> <p>1) Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, et al : Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. Ann Intern Med 1982; 97:845-851.</p> <p>2) Kirmani S, Bray PS, McClay EF, et al : A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. Gynecol Oncol 1994; 54:338-344.</p> <p>3) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al : Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med 1996; 335:1950-1955.</p> <p>4) Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al : A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. Oncology. 1999; 56:291-296.</p> <p>5) Gadducci A, Carmino F, Chiara S, et al : Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. Gynecol Oncol 2000; 76:157-162.</p> <p>6) Yen MS, Juang CM, Lai CR, et al : Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet 2001; 72:55-60.</p> <p>7) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al : Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. J clin Oncol 2001; 19:1001-1007.</p> <p>8) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al : Intraperitoneal cisplatin</p>
--	---

		<p>and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2660; 354:34-43.</p> <p>&lt;日本臨床腫瘍学会&gt;&lt;卵巣がん体験者の会スマイリー&gt;</p> <p>1. 適応疾病の重篤性 ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p>根拠: 卵巣がんの年間罹患数は7418名(2002年)、死亡数4435名(2006年)であり、発生者のうち約60%が死亡しており、難治性がんの一つである。</p> <p>2. 医療上の有用性 ア 既存の療法が国内にない</p> <p>根拠: 国内では、シスプラチン腹腔内投与方法は卵巣がんに対する効能・効果の承認がなく、卵巣がんに対して有効性が示されている腹腔内投与方法を導入することにより、日本の卵巣がん患者への治療成績向上をもたらすことによる貢献は大きいと考えられる。</p>
5)	備考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 【特記事項】 なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 【特記事項】 なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企 業側の意見	<p>&lt;ブリistol・マイヤーズ株式会社&gt;</p> <p>①シスプラチン、②パクリタキセル、③カルボプラチン 判断基準の(1)ア、イ、ウについて 本疾患が悪性腫瘍であることから全てに該当すると考える。</p> <p>判断基準の(2)アについて</p>
----	---	--

		<p>● 国内において、卵巣癌初回化学療法として Paclitaxel q.3wks +Carboplatin q.3wks が頻用され、また Docetaxel+Carboplatin 等も国内のガイドラインに記載されている。</p> <p>以上のことから、(2) アには該当しないと考える。</p> <p>判断基準の (2) イについて</p> <p>● Markman らによる卵巣癌を対象とした Paclitaxel (iv) + Cisplatin (iv) と Paclitaxel (iv) + Carboplatin (iv) +Cisplatin (ip) の無作為化第Ⅲ相比較試験<sup>1)</sup>において、IP 群が PFS を有意に延長し、GOG172 試験における Paclitaxel (iv) + Cisplatin (iv) と Paclitaxel (iv) +Cisplatin (ip) +Paclitaxel (ip) の無作為化第Ⅲ相比較試験<sup>2)</sup>において、IP 群が PFS 及び OS を有意に延長したことは特筆すべきものであり、Cisplatin 及び Paclitaxel の腹腔内投与方法が卵巣癌における生存期間の延長に貢献しうる可能性を示唆したものと考える。</p> <p>以上のことから、(2) イに該当すると考える。</p> <p>判断基準の (2) ウについて</p> <p>● 卵巣癌に対する腹腔内投与方法を推奨する NCI Clinical Announcement が出され、NCCN ガイドライン (v.1.2010) においても Paclitaxel 腹腔内投与と Cisplatin 腹腔内投与の併用療法が Category1 で推奨されている。また、国内のガイドライン<sup>3)</sup>においても同様に推奨されている。</p> <p>以上のことから、(2) ウに該当すると考える。</p> <p>上記より、シスプラチン腹腔内投与、及び、パクリタキセル腹腔内投与については、(1) 及び (2) の両方に該当するため、「医療上の必要性が高い」と考える。</p> <p>文献 1) J Clin Oncol 19 (4) : 1001-7, 2001 文献 2) N Engl J Med 354 (1) : 34-43, 2006 文献 3) 卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版</p> <p>&lt;日本化薬株式会社&gt;</p> <p>①シスプラチン</p> <p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>「ア 生命に重大な影響がある疾患」、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」及び「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」については、本疾患が悪性腫瘍で</p>
--	--	---

		<p>あるため、全ての項目に該当すると考えます。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>「ア 既存の療法が国内にない」については、国内では腹腔内 (IP) 投与が認められていないことより、該当すると考えます。</p> <p>「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」については、欧米の試験で IP 投与の有用性 (PFS 及び OS の延長) が報告されており (N Engl J Med 1996; 335: 1950-5, J Clin Oncol 2001; 19: 1001-7, N Engl J Med 2006; 354: 34-43)、該当すると考えます。</p> <p>「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」については、米治療ガイドライン (NCCN 2009 年) において標準治療の一つとして認識されており、該当すると考えます。</p> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられますが、ポートの感染などが問題視されており、使用する上での注意が必要と考えます。</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

		<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p>
12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	

		<p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>卵巣癌治療ガイドライン2010年版（日本婦人科腫瘍学会／編）には「腹腔内投与そのものの有用性は認められるが、毒性の問題など腹腔内化学療法（IP療法）を疑問視する意見が内外に根強いこと、また、最適な薬剤や用量などの決定が未解決なため、推奨をあえて記載しなかった。上記問題を解決するための臨床試験の実施が望まれる。」との記載がある。</p> <p>WGは、上記の国内ガイドライン、国内教科書、並びに海外ガイドライン及び教科書の記載内容も踏まえ、以下のように考える。</p> <p>今までの臨床試験結果より、卵巣癌に対するシスプラチン、パクリタキセル及びカルボプラチンの腹腔内投与の有用性は認められることは理解できる。しかしながら、上記ガイドライン等にも記載があるとおり、①IP療法に用いられる薬剤の用法・用量は様々であり、医療現場では患者の状態等に応じて用法・用量やレジメンが選択されていると考えられることから、現時点において各薬剤の至適用法・用量は不明であること、及び②現在、卵巣癌における標準治療であるカルボプラチンとパクリタキセルの静脈内投与と比較した場合の有用性は不明であることから、シスプラチン、パクリタキセル及びカルボプラチンの腹腔内投与について、開発要請を行う必要性は乏しいと判断した。</p> <p>なお、卵巣癌に対する腹腔内投与は古くから行われている治療方法であり、治療手技自体は「抗悪性腫瘍剤局所持続注入：皮下埋込型カテーテルアクセス等を用いて抗悪性腫瘍剤を動脈内、静脈内又は腹腔内に局所持続注入した場合に算定する」の項目で既に保険償還されている。議論の余地があると考えるが、現時点でこのような治療方法に対して、改めて薬事承認を行っていくことについては、WGは慎重であるべきと考える。</p>
13)	備考	

		<p>が、症候性頭蓋内出血の発現割合はアルテプラゼ群がプラセボ群より有意に高かった。安全性の確保については、発症後 3 時間以内の適応症追加承認以降、会社は学会と協力して、講習会実施等による治療指針の周知・徹底を図ってきたが、今後も安全性確保に向けた方策を継続したい。</p> <p>ウ) 欧米では ECASS III<sup>1)</sup>に基づくガイドライン改訂により、発症 4.5 時間以内の患者への標準的治療として、本薬の投与が施行されていることが国際学会における発表などから伺われる。</p> <p>参考文献 1) Hacke W, Kaste K, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos M, Guidetti D, Larrue V, Lees K, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2008; 359: 1317-1329.</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備考	

		(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
13)	備考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
-----	---	---



## プロプラノロール塩酸塩の 小児適応の要望に係る開発要請について

プロプラノロール塩酸塩について寄せられた下記の要望のうち、「小児に関わる不整脈」については第4回検討会議、「小児に関わる片頭痛の予防」については第5回検討会議で医療上の必要性高いと判断された。本要望については、英国における承認をもとに本検討会議の対象としているが、EU域内での小児適応の標準化の取り組みに動きがあったため、開発要請を保留していた。EUにおける取り組みについて、今般、企業より以下の情報が寄せられた。

- ① 現在実施されているEU域内での小児適応の標準化の取り組みの中で、プロプラノロール塩酸塩の不整脈以外の適応については承認継続を支持できないとの判断がなされていること。
- ② これにより、英国において不整脈以外の適応が取り消される方向であること。

### 1. 要望の概要

要望番号	成分名	販売名	要望内容
274	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠 10mg、同錠 20mg	小児に関わる不整脈、片頭痛の予防、ファロー四徴症

### 2. 本要望に係る開発要請について

今般、企業より寄せられた情報を踏まえて、小児に関わる不整脈については開発要請を行う。その他の適応については、開発要請の作業は進めずに、新たな情報が得られた場合に、改めて検討することとする。

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本小児循環器学会		274.1
2)	要望された医薬品	一般名	プロプラノロール塩酸塩
		販売名	インデラル錠 10mg、インデラル錠 20mg
		会社名	大日本住友製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	小児に関わる不整脈（期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防)
		用法・用量	不整脈：0.25-0.5mg/kgを1日3-4回投与する。 (英国の製品名：Syprolの添付文書より)
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項]
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 不整脈、特に心室頻拍発作は致命的となりうるため重篤性の高い疾患と考えられる。また、心房細動や洞性頻脈、心室性期外収縮については、重篤な疾患には該当しないものの、日常生活への影響がきわめて高い疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性 心室頻拍のように致命的となる不整脈を治療すること、さらに頻拍発作の予防を行なうことは医療上の有用性はきわめて高いと考えられる。 なお、本剤は不整脈治療に対し欧米において標準的療法に位置づけられている。</p>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企 業側の意見	<小児/不整脈> 発作性頻脈、頻拍性心房細動等による心不全の誘発あるいは頻脈性不整脈に伴う胸部症状のため、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当する。「医療上の有用性」は外国の教科書に記載されており、英国においては承認されていることから、「ウ 欧米において標準療法に位置づけられている」に該当する。
9)	国内開発の 状況 (該当する ものにチ ェックす る)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項]
10)	企業の開発 の意思 (該当する ものにチ ェックす る)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する WG の評価	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項]
-----	---	---

	<p>(該当するものにチェックする)</p>	<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p>
13)	備考	

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	日本小児循環器学会		274.2
2)	要望された 医薬品	一般名	プロプラノロール塩酸塩
		販売名	インデラル錠 10mg、インデラル錠 20mg
		会社名	大日本住友製薬株式会社
3)	要望内容	効能・効果	小児に関わる片頭痛の予防効能追加
		用法・用量	[小児] (英国の製品名: Syprol の添付文書より) 12歳未満: 20mg を1日2~3回投与する。 12歳以上: 40mg を1日2~3回投与から開始し、 80-160mg/日を投与する。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性 片頭痛については、重篤な疾患には該当しないものの、日常生活への影響がきわめて高い疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性 片頭痛については、3~7歳の小児では3%、11歳以上の小児では23%に発現するといわれ、日常生活への影響が極めて高い疾患である。本剤投与の目的は、発作及び発作への不安により生じる日常生活への支障を軽減することであり、小児のQOLを高めるために必要な薬剤である。</p>	
5)	備考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 〔特記事項〕 なし
----	--------------------------	--

7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についての み、該当国にチェック する)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国  〔特記事項〕 なし
----	---	---

### 3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する企業 側の意見	片頭痛は日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であり、「適応疾病の 重篤性」は「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当 する。厚生労働省研究班および日本頭痛学会の「慢性頭痛の診療ガイ ドライン (2006)」において片頭痛の予防療法として推奨グレード A とされる薬剤バルプロ酸、アミトリプチン、プロプラノロールはい ずれも本邦未承認 (成人、小児共) である。したがって、「医療上の 有用性」は「ア 既存の療法が国内にない」の категорияに該当す る。また、欧州のガイドラインにおいて推奨する治療として位置づ けられているため、「ウ 欧米において標準療法に位置づけられてい る」に該当する。
9)	国内開発の 状況 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み  <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止  〔特記事項〕 なし
10)	企業の開発 の意思 (該当するも のにチェック する)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

### 4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の 必要性に係 る基準」へ の該当性 に関する WG の評価 (該当するも のにチェック する)	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない  〔特記事項〕 なし
-----	--	---

	する)	<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p>
13)	備考	

# 資料 5 - 1

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  
 小児ネフローゼ症候群の効能追加

## 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 50 mg	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	日本小児腎臓病学会	
要望内容	効能・効果	腎生検で診断された小児微小変化型ネフローゼ症候群のうち、適切な副腎皮質ステロイド治療にて十分な治療効果の得られない、または副腎皮質ステロイドの副作用が認容できない症例において、その寛解導入に有用である可能性がある。
	用法・用量	2～3 mg/kg 標準体重/日、8～12 週間投与 なお、累積投与量は 200～300 mg/kg 体重以内にとどめる。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	散剤あるいは顆粒剤など剤形追加を希望
備考	本要望では、エンドキサン錠 50 mg に対する効能追加並びに散剤又は顆粒剤等の剤形追加が要望されているが、エンドキサン錠は海外からの製剤輸入であり、製造元でも散剤、顆粒剤等の剤形は製造されていないため、対応は困難と開発企業は述べている。	

## 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

ネフローゼ症候群は、糸球体基底膜の障害により高度蛋白尿が発現し、低蛋白血症の結果として浮腫が出現する腎疾患群であり、本邦におけるネフローゼ症候群の年間の新規患者は小児で 1300 人<sup>4)</sup>、成人で約 3500～4500 人程度と推定されている。

ネフローゼ症候群は、原因疾患により原発性と続発性に分けられる。原発性は、組織学的所見により微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎などに分類される。続発性は、全身性疾患に併発するもので様々なものがあるが、ループス腎炎、anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連腎炎、糖尿病性腎症などが代表的である。

小児における原発性ネフローゼ症候群では、約 80% が微小変化型であり、次に多いのは巣状分節性糸球体硬化症である。成人における原発性ネフローゼ症候群では、微小変化型及び膜性腎症が約半数を占め、次いで巣状分節性糸球体硬化症が多い。

原発性ネフローゼ症候群の多くはステロイド投与により寛解に至るが、頻回に再発するものも多く、再発時の基本的治療薬であるステロイドの長期大量投与による副作用が重大な問題となっている。また、ステロイド治療に反応しないネフローゼ症候群の多くは腎不全に進行する。原発性ネフローゼ症候群の約 10% が難治性ネフローゼ症候群といわれ、平成 19 年の難治性ネフローゼ症候群の新規受療患者数は 1100～1700 例と概算されている<sup>1)</sup>。難治性ネフローゼ症候群のうち、小児では約半数を巣状分節性糸球体硬化症が占め、成人では膜性腎症が約 40%、巣状分節性糸球体硬化症が 20% を占める<sup>2)</sup>。膜性腎症の腎生存率（透析非導入率）は 10 年で 89%、15 年で 80%、20 年で 59% であり、長期予後は不良である。巣状分節性糸球体硬化症の腎生存率（透析非導入率）は 10 年で 85.3%、15 年で 60.1%、20 年で 33.5% と長期予後は膜性腎症よりも不良である<sup>4)</sup>。

ネフローゼ症候群の主たる症候である浮腫は、進行すると胸水や腹水が大量に貯留することで呼吸が障害され、さらに高度な浮腫は皮膚の組織障害や蜂巣炎の原因となる。また、尿中への蛋白漏出により肝細胞でのアポ蛋白産生を促し、高コレステロール血症の原因となる。高コレステロール血症と低アルブミン血症に伴う有効循環血漿量低下による血液濃縮、それに加えて線溶に關係する蛋白の尿中への喪失により、血栓形成リスクが高まることが知られており、ネフローゼ症候群は心血管イベント発症の高リスク群である。

よって、「病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患（区分イ）」に該当すると考える。

### (2) 医療上の有用性

続発性ネフローゼ症候群では、原疾患の治療が優先される。一方、原発性ネフローゼ症候群の薬物治療では、小児と成人ともに副腎皮質ステロイドが第 1 選択薬である。免疫抑制薬は、①ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、②ステロイド依存性ネフローゼ症候群、③頻回再発型ネフローゼ症候群、④高用量ステロイドの使用による副作用のためステロイドの増量ができない、などの場合に用いられる。ネフローゼ症候群に使用される免疫抑制薬は、カルシニューリン阻害薬、代謝拮抗薬、アルキル化薬、生物学的製剤に分類され、本邦においてシクロスポリン（効能・効果は、「ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）」）及びミズリピン（効能・効果は、「原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。）」）が承認されている。アルキル化薬であるシクロホスファミドは、DNA を架橋し合成を阻害することで細胞増殖を抑制する。また、リンパ球の DNA 合成も阻害し、細胞性及び液性免疫ともに強力に抑制する。他のアルキル化薬として欧米ではクロラムブシルも評価されているものの、クロラムブシルは本邦では未承認薬であるため、本邦において本疾患に対する治療薬の選択肢にはなり難い。

シクロホスファミドは、小児のネフローゼ症候群に対し欧米で、成人のネフローゼ症候群



に対し欧州で承認されており、国内外のガイドラインにおいてネフローゼ症候群に対する使用が推奨されている。

よって、「欧米において標準的療法に位置づけられている(区分ウ)」に該当すると考える。

### 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	
販売名	注射用シクロホスファミド USP <sup>3)</sup> (粉末)
効能・効果	<p>悪性腫瘍</p> <p>シクロホスファミドは単独使用で感受性悪性腫瘍に対し薬効を示すが、他の抗悪性腫瘍剤との併用又は順次使用の頻度が高い。下記悪性疾患がしばしばシクロホスファミド感受性を示す。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>悪性リンパ腫 (Ann Arbor 分類のⅢ期、Ⅳ期)、ホジキン病、リンパ球性リンパ腫 (結節性、びまん性)、混合細胞型リンパ腫、組織球性リンパ腫、パーキットリンパ腫</li> <li>多発性骨髄腫</li> <li>白血病：慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病 (急性芽胞型では無効)、急性骨髄性白血病、急性単球性白血病、小児急性リンパ芽球性 (幹細胞) 白血病 (寛解時の投与は寛解期間延長に有効)</li> <li>菌状息肉腫 (進行性)</li> <li>神経芽腫 (播種性)</li> <li>卵巣癌</li> <li>網膜芽腫</li> <li>乳癌</li> </ol> <p>非悪性腫瘍</p> <p><u>生検で診断された小児の微小変化型ネフローゼ症候群</u></p> <p>本剤は、慎重に選択された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症例に使用できるが、一次治療としては使用しないこと。</p> <p><u>適切な副腎皮質ステロイド治療において、十分な反応を示さない、又は許容できない副作用が発現した、又は発現するおそれがある小児において、本剤が寛解をもたらす可能性がある。本剤は、成人のネフローゼ症候群又は他の腎疾患を適応症としていない。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 下線部：要望内容に関連 (以下、同様)</p>
用法・用量	<p>悪性腫瘍の治療</p> <p>成人及び小児 腫瘍崩壊治療に限定した使用の場合は、血液障害のない患者における初回クールは通常、2～5日にわたって 40～50 mg/kg を分割して静</p>

	<p>脈内投与する。その他の静脈内投与レジメンでは、10～15 mg/kg を 7～10 日間ごと、又は 3～5 mg/kg を週 2 回投与する。通常、経口投与は、初回投与と維持投与の両方において 1～5 mg/kg/日 で投与する。その他の静脈内投与レジメン及び経口投与レジメンも多く報告されている。投与量は抗腫瘍効果及び白血球の度合いに応じて調節すること。総白血球数は投与量の調節に適した客観的指標である。白血球数 2000/mm<sup>3</sup> までの一時的な減少 (短期クールの後)、または 3000/mm<sup>3</sup> までの比較的持続的な減少 (継続的投与において) は、顕著な顆粒球減少症が認められなければ、重症な感染症のリスクはなく、認容できる。細胞毒性のあるレジメンと併用する場合、他の薬剤同様、本剤の減量を考慮する必要がある。</p> <p>非悪性腫瘍の治療</p> <p><u>生検で診断された小児の微小変化型ネフローゼ症候群 60～90 日間にわたって 1 日 1 回 2.5～3.0 mg/kg を経口投与する。男性では、本剤投与期間が 60 日を超えると、精子減少症及び無精子症の発生率が上昇する。投与期間が 90 日間を超えると不妊症となるリスクが増大する。本剤投与中は、副腎皮質ステロイド投与を漸減もしくは中止する場合がある。</u></p>
承認年月(または米国における開発の有無)	要望の内容の承認有り (承認日不明、調査年月日：2010 年 12 月 1 日)
備考	本剤は米国で承認されており、小児のネフローゼ症候群の適応を有するが、成人のネフローゼ症候群への適応はない。現在市販されている剤形は注射用シクロホスファミドのみだが、小児のネフローゼ症候群に対し経口投与の用法・用量が添付文書に記載されている。
2) 英国	
販売名	シクロホスファミド 50 mg 錠 <sup>4)</sup> 、注射用シクロホスファミド 500 mg/1 g <sup>5)</sup> (粉末)
効能・効果	<p>シクロホスファミドは細胞毒性のある薬剤で、抗癌剤である。癌細胞を死滅させ効果を発揮し、化学療法剤とも呼ばれる。</p> <p>様々な種類の癌治療に用いられる。本剤は他の抗癌剤あるいは放射線療法と併用して使用されることが多い。</p> <p>癌に関係しない他の症状にも本剤が処方されることがある。</p>
用法・用量	<p>・ 50 mg 錠</p> <p>投与量は、疾患の種類、身体の大きさ (身長や体重)、全身状態、他の抗癌剤あるいは放射線療法の併用の有無により決定される。</p> <p>通常用量は、1 日 1 回 100～300 mg (2～6 錠)。1 日量の錠剤を一度に服用可能であるが、毎日同じ時間 (なるべく朝) に服用すること。</p> <p>通常、1 コース数日間の投与とし、次コースの前に休薬期間を設ける。1 日</p>

	<p>3錠の翌日は4錠というように、隔日で服薬錠数が異なることもある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・500 mg、1 g 注射剤</li> </ul> <p>投与量、投与経路及び投与間隔は腫瘍の種類、ステージ、患者の全身状態、前治療、他の化学療法あるいは放射線療法の併用の有無により決定する。多くの適応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認容できない場合は中断する。</p> <p>通常用量：80～300 mg/m<sup>2</sup>を毎日単回静脈内投与、又は分割して経口投与する。あるいは300～600 mg/m<sup>2</sup>を週1回静脈内投与する。</p> <p>高用量：600～1500 mg/m<sup>2</sup>を単回静脈内投与又は短時間の点滴で10～20日間隔で投与する。</p> <p>本剤の1回量が10 mg/kgを超える場合は、尿路上皮毒性を抑えるために十分量の飲み物とともにメスナを摂取する。</p>
承認年月(または英国における開発の有無)	要望の内容の承認なし
備考	<p>本剤は英国で承認されているが、ネフローゼ症候群に対する適応は承認されていない。また、これまでにネフローゼ症候群を対象とした開発は実施されていない。(調査年月日：2011年2月14日)</p> <p>上記は Package Leaflet: Information for the Patient の内容であり、Summary of Product Characteristics は入手できていない。</p>
3) 独国	
販売名	<p>[Summary of Product Characteristics より]</p> <p>注射用エンドキサン 100 mg/200 mg/500 mg/1 g (粉末)、エンドキサン糖衣錠<sup>6)</sup></p> <p>[Patient Information Leaflet より]</p> <p>注射用エンドキサン 200 mg/500 mg/1 g (粉末)、エンドキサン糖衣錠<sup>7)</sup></p>
効能・効果	<p>[Summary of Product Characteristics より]</p> <p>エンドキサンは、以下の癌種に対する化学療法で他の抗腫瘍薬と併用して用いられる。</p> <p>① 注射用エンドキサン粉末</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・急性リンパ性白血病の寛解導入、地固め療法</li> <li>・ホジキン病の寛解導入</li> <li>・非ホジキンリンパ腫(組織型及び病気により単独療法としても使用する)</li> <li>・標準治療が無効の慢性リンパ性白血病(クロラムブシル/ブレドニゾン)</li> <li>・形質細胞腫の寛解導入(プロドニゾンとの併用でも使用する)</li> <li>・腫瘍切除又は乳房切除後の乳癌へのアジュバント療法</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・進行乳癌の対症療法</li> <li>・進行卵巣癌</li> <li>・小細胞性気管支癌</li> <li>・ユーイング肉腫</li> <li>・神経芽細胞腫</li> <li>・小児の横紋筋肉腫</li> <li>・骨肉腫</li> <li>・以下の同種骨髄移植の前治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>重度の再生不良性貧血に対する単独療法又は抗血小板グロブリンとの併用療法</li> <li>急性骨髄性白血病及び急性リンパ芽球性白血病に対する全身放射線療法又はブスルファンとの併用療法</li> </ul> </li> <li>・重症進行性ルーブス腎炎、ヴェゲナ肉芽腫症などの生命を脅かす自己免疫疾患</li> </ul> <p>② エンドキサン糖衣錠</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腫瘍切除又は乳房切除後の乳癌に対するアジュバント療法</li> <li>・進行乳癌の対症療法</li> <li>・重症進行性ルーブス腎炎、ヴェゲナ肉芽腫症などの生命を脅かす自己免疫疾患</li> </ul> <p>[Patient Information Leaflet より]</p> <p>シクロホスファミドは、他の化学療法との併用又は単独にて下記疾患の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・白血病： <ul style="list-style-type: none"> <li>急性又は慢性リンパ性白血病及び骨髄性白血病</li> </ul> </li> <li>・悪性リンパ腫： <ul style="list-style-type: none"> <li>ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、形質細胞腫</li> </ul> </li> <li>・転移性及び非転移性の固形癌： <ul style="list-style-type: none"> <li>卵巣癌、精巣癌、乳癌、小細胞肺癌、神経芽腫、ユーイング肉腫</li> </ul> </li> <li>・進行性の自己免疫疾患： <ul style="list-style-type: none"> <li>例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、全身性血管炎(ネフローゼ症候群を伴うものなど)、あるタイプの糸球体腎炎(ネフローゼ症候群など)、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、寒冷凝集素症</li> </ul> </li> <li>・臓器移植時の免疫抑制治療</li> </ul>
用法・用量	[Summary of Product Characteristics より]

	<p>重症進行性ルーブス腎炎、ヴェゲナ肉芽腫症</p> <p>① 注射用エンドキサン粉末          静脈内投与の場合、開始用量を 500～1000 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) とする。</p> <p>② エンドキサン糖衣錠          連日投与の場合は 1～2 mg/kg BW (ヴェゲナ肉芽腫症には 2 mg/kg/BW)。          高用量の断続的な経口投与では、それぞれの静脈内投与と同じ用量 [開始用量は 500～1000 mg/m<sup>2</sup> (体表面積)] が推奨される。</p> <p>[Patient Information Leaflet より]</p> <p>① 200 mg、500 mg、1 g 注射用バイアル          成人・小児とも連日投与：1 日 3～6 mg/kg (120～240 mg/m<sup>2</sup>)          間歇投与 (2～5 日間隔)：10～15 mg/kg (400～600 mg/m<sup>2</sup>)          大量間歇投与 (21～28 日間隔)：20～40 mg/kg (800～1600 mg/m<sup>2</sup>)          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。</p> <p>② 50 mg 錠          1 日 1～4 錠 (50～200 mg)。必要に応じてこれ以上の用量を投与する。</p>
承認年月(または独国における開発の有無)	要望の内容の承認有り (承認日不明、調査年月日：2010 年 12 月 1 日)
備考	注射用エンドキサン粉末、エンドキサン糖衣錠ともに糸球体腎炎 (ネフローゼ症候群など) の適応が承認されている。
4) 仏国	
販売名	<p>[添付文書より]</p> <p>エンドキサン 500 mg<sup>8)</sup>/100 mg 注射用粉末<sup>9)</sup>、エンドキサン錠 50 mg<sup>10)</sup></p> <p>[ViDAL より]</p> <p>エンドキサン 500 mg/1000 mg 注射用、エンドキサン錠<sup>11)</sup></p>
効能・効果	<p>[添付文書より]</p> <p>・エンドキサン 500 mg/1000 mg 注射用粉末、エンドキサン錠 50 mg          本剤は細胞毒性剤であり、特定の細胞の増殖に対する治療を適応症としている。また、免疫システムの逸脱に起因する一部の疾患に使用される。</p> <p>[ViDAL より]</p> <p>① エンドキサン 500 mg/1000 mg 注射用粉末          悪性乳癌の補助療法及び転移状況          卵巣癌、気管支癌、特に小細胞癌、セミノーマ及び精巣胎芽性癌、膀胱癌、肉腫、神経芽腫、悪性ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄</p>

	<p>腫、急性白血病、特にリンパ性などの治療          高量、他家又は自家骨髄移植における前治療          低量では、リウマチ性多発性関節炎、ヴェゲナ肉芽腫症、急性播種性エリテマトーデス、<u>コルチコイド耐性自己免疫性腎障害</u>などの治療</p> <p>② エンドキサン錠          悪性乳癌の補助療法及び転移状況          卵巣癌、気管支癌、特に小細胞癌、セミノーマ及び精巣胎芽性癌、膀胱癌、肉腫、神経芽腫、悪性ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、急性白血病、特にリンパ性などの治療          低量では、リウマチ性多発性関節炎、ヴェゲナ肉芽腫症、急性播種性エリテマトーデス、<u>コルチコイド耐性自己免疫性腎障害</u>などの治療</p>
用法・用量	<p>[添付文書より]</p> <p>① エンドキサン 500 mg、1000 mg 注射用粉末          用量は、臨床的狀態と全血球算定を考慮し、患者個々に応じて厳密に決める。</p> <p>② エンドキサン錠 50 mg          用量は、適応とする症状や治療計画における本剤の役割によって異なり、患者個々に応じて厳密に決める。          朝の空腹時、多量の水とともに服用する。錠剤を砕かず服用するよう患者に伝えること。</p> <p>[ViDAL より]</p> <p>① エンドキサン 500 mg、1000 mg 注射用粉末          ・シクロホスファミド注射剤は、一般に、小児では 150～1200 mg/m<sup>2</sup>、成人では 500～4000 mg/m<sup>2</sup> の平均投与量で使用し、3～4 週間間隔で投与する。          - 各サイクルで 1～3 日          - 7 日間隔で 2 回の注射</p> <p>② エンドキサン錠          ・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。          ・成人及び小児の通常用量は 100～200 mg/m<sup>2</sup>/日 (すなわち、2.5～5 mg/kg/日) 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 40～100 mg/m<sup>2</sup>/日 (すなわち 1～2.5 mg/kg/日) を中断せずに使用できる。          ・錠剤は朝に空腹状態で服薬し、服薬時及び服薬直後に十分量の飲み物を摂取する。</p>
承認年月(または)	要望の内容の承認有り (承認日不明、調査年月日：2010 年 12 月 1 日)

は仏国における開発の有無)	
備考	注射用エンドキサン、エンドキサン錠ともにコルチコイド耐性自己免疫性腎障害の適応が承認されている。

#### 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

開発企業において、承認を取得するための臨床試験は行われていない。

#### 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

##### 1) 海外文献

開発企業において、MEDLINE (PubMed) を用いて以下の条件で文献検索が行われた (2010年11月17日時点)。

Cyclophosphamide OR Endoxan OR Cytoxan (シクロホスファミド) 55,059  
+Nephrotic syndrome (ネフローゼ症候群) 1,041

更に、信頼性のあるデータを得るため「Randomized controlled trial」の条件を掛け合わせたところ、47件が抽出された。

この中から、シクロホスファミド経口投与のネフローゼ症候群に対する有効性及び安全性を評価し、かつ英語表記であった論文 (小児対象11件、小児及び成人対象1件、成人対象7件) を以下に要約する。なお、文献6は国内文献と考えられた。

##### ①小児

文献番号	12
公表文献	Pediatr Nephrol 2008; 23 (9): 1495-502.
表題名	Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome.
著者名	Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの静脈内パルス投与とデキサメタゾン静脈内+シクロホスファミド経口による併用療法の有効性及び安全性を比較する
対象	腎生検により微小変化型疾患、巣状分節性糸球体硬化症、メサンギウム増殖性糸球体腎炎と診断された1~18歳のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者
方法	プレドニゾン治療に抵抗性を示した患者を、シクロホスファミド静脈内パ

治療群	ルス療法又はデキサメタゾン静脈内とシクロホスファミド経口の併用療法のいずれかに無作為に割付け、6カ月の治療期間後、併用治療のプレドニゾンを0.5 mg/kg 12カ月間、隔日投与で維持し観察した。 シクロホスファミド静脈内パルス療法 (IVCP) 群: シクロホスファミド (静脈内) シクロホスファミド経口投与 (OCP) 群: デキサメタゾン+シクロホスファミド (経口)																												
用法・用量	IVCP 群: シクロホスファミド 500~750 mg/m <sup>2</sup> (最大1回量1g)、月1回、6カ月間 (静脈内) OCP 群: デキサメタゾン 5 mg/kg (最大1回量150 mg)、隔日 (6回) → 隔週 (4回) → 毎月 (4回) +シクロホスファミド 2 mg/kg/日、3週目から12週間 (経口) 両群とも併用療法のプレドニゾンを1.5 mg/kg (1カ月間) → 1.25 mg/kg (1カ月間) → 1 mg/kg (4カ月間) と漸減させた																												
症例数	49例 (IVCP 群: 26例、OCP 群: 23例)																												
評価基準	完全寛解: 以下のいずれかに該当 ・連続した3日の尿蛋白定性で陰性又は微量 ・尿蛋白-クレアチニン (Up/Uc) 比 0.2未満、血清アルブミン 2.5 g/dL 超、浮腫なし 部分寛解: 以下のいずれかに該当 ・尿蛋白 (定性) 1+~2+ ・Up/Uc 比 0.2~2.0、血清アルブミン 2.5 g/dL 超、浮腫なし 治療失敗: 以下のいずれかに該当 ・6カ月間反応なし ・重篤な全身性感染の2回以上の発現、重篤な副作用のいずれかにより治療中止																												
結果	IVCP 群 26例のネフローゼ症候群発症時及び試験登録時の平均年齢は36カ月 (13~144カ月) 及び51カ月 (16~156カ月)、OCP 群 23例ではそれぞれ48カ月 (12~195カ月) 及び92カ月 (15~198カ月) であり、OCP 群の年齢が高かったが、統計的な差はなかった (p=0.11)。他の患者背景も両群で差がなかった。  6カ月の治療期間での各群の反応性を以下に示す。反応性の分布は、両群で差がなかった (p=0.7)。また、Kaplan-Meier 分析による完全寛解となるまでの期間も、両群で同等であった (p=0.6)。開始時と比較した6カ月後の臨床検査値では、両群で血清アルブミンの上昇、血清コレステロール及び Up/Uc 比の減少がみられたが、これらの変化は両群間で差はなかった <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IVCP 群 n=26</th> <th>OCP 群 n=23</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全寛解</td> <td>14 (53.8)</td> <td>11 (47.8)</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>2 (7.7)</td> <td>2 (8.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>治療失敗</td> <td>10 (38.5)</td> <td>10 (43.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>寛解せず</td> <td>7</td> <td>5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ステロイド脳症</td> <td>0</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>重篤な感染発症</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> 例数 (%)  6カ月で寛解した患者の終了時までの臨床経過を以下に示す。6カ月の治療失敗例では、終了時にもネフローゼに該当する蛋白尿が継続していた。		IVCP 群 n=26	OCP 群 n=23	p 値	完全寛解	14 (53.8)	11 (47.8)	0.7	部分寛解	2 (7.7)	2 (8.7)		治療失敗	10 (38.5)	10 (43.5)		寛解せず	7	5		ステロイド脳症	0	1		重篤な感染発症	3	4	
	IVCP 群 n=26	OCP 群 n=23	p 値																										
完全寛解	14 (53.8)	11 (47.8)	0.7																										
部分寛解	2 (7.7)	2 (8.7)																											
治療失敗	10 (38.5)	10 (43.5)																											
寛解せず	7	5																											
ステロイド脳症	0	1																											
重篤な感染発症	3	4																											

	6 ヶ月時完全寛解例			部分寛解例	
	例数	寛解持続*	再発	例数	ステロイド抵抗性へ移行
IVCP 群	14	11 (78.6)	3	2	1
OCP 群	11	9 (81.8)	2	2	2

\* 例数 (%)

有害事象の発現状況を以下に示す。

有害事象	IVCP 群 n=26	OCP 群 n=23
クッシング様症状	15 (57.7)	17 (73.9)
感染	6 (23.1)	8 (34.8)
白内障	2 (7.7)	1 (4.3)
ステロイド脳症	0	1 (4.3)
出血性膀胱炎	2 (7.7)	0
嘔吐 <sup>a)</sup>	70 (44.9)	0
高血圧	0	10 (43.5)
低カリウム血症	0	7 (3.4)
白血球減少	2	0
脱毛症	7 (26.9)	2 (8.7)

例数 (%) a) 発現件数

文献番号	13
公表文献	Pediatr Nephrol 2004; 19 (5): 494-8.
表題名	Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome.
著者名	Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの静脈内パルス投与と経口投与の有効性及び安全性を比較する
対象	ステロイド依存性特発性ネフローゼ症候群の1~16歳の患者
方法	3日間の寛解に至るまでプレドニゾン 60 mg/m <sup>2</sup> /日で治療した後、本試験治療を開始した。プレドニゾンは 40 mg/m <sup>2</sup> 隔日で4週間投与後、次の4週にわたり更に漸減した。最初の6ヵ月は1ヵ月ごとに、その後は3ヵ月ごとに観察した。
治療群	シクロホスファミド静脈内パルス投与 (IVCP) 群 シクロホスファミド経口投与 (OCP) 群
用法・用量	IVCP 群: 500 mg/m <sup>2</sup> 、毎月、6ヵ月間 (累積投与量 3000 mg/m <sup>2</sup> 又は 100 mg/kg) OCP 群: 2 mg/kg/日、12週間 (累積投与量 180 mg/kg) 両群とも、白血球数や感染の発症により用量調節あり。プレドニゾンを上記のとおり併用。
症例数	47例 (IVCP 群: 26例、OCP 群: 21例)
評価基準	寛解: 以下のいずれかに該当 ・連続3日の尿アルブミン (定性) 0 又は微量 ・連続3日の尿アルブミン-クレアチニン比 0.2 未満 再発: 以下のいずれかに該当 ・連続3日の尿アルブミン (定性) 1+ ・ネフローゼ症候群の再発 蛋白尿陰性期間: 治療終了から最初の再発までの期間 寛解維持: 6ヵ月以上の寛解 まれな再発: 6ヵ月間で1回の再発

結果	頻回再発: 6ヵ月間で2回以上の再発 不変: ステロイド依存性の持続																												
	両群の患者背景 (組織学的、生化学的特性を含む) 及び観察期間に統計的な差はなかった。IVCP 群 26 例のネフローゼ症候群発症時及び試験登録時の年齢 (平均 ± SD) は 4.7 ± 4.4 歳及び 7.6 ± 5.0 歳で、OCP 群 21 例ではそれぞれ 7.6 ± 5.3 歳、10.0 ± 4.7 歳であった。性別比 (男児: 女児) は、IVCP 群が 22: 4、OCP 群が 18: 3 であった。  ネフローゼ症候群に対する治療反応性を以下に示す。Kaplan-Meier 分析による蛋白尿陰性期間 (中央値 ± SE) は、IVCP 群 360 ± 88 日、OCP 群 96 ± 88 日であった (p=0.05)。																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IVCP 群 n=26</th> <th>OCP 群 n=21</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解維持</td> <td>15 (57.7)</td> <td>5 (23.8)</td> <td>0.035</td> </tr> <tr> <td>まれな再発</td> <td>5 (19.2)</td> <td>4 (19.04)</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>頻回再発</td> <td>3 (11.5)</td> <td>3 (14.2)</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>不変</td> <td>3 (11.5)</td> <td>9 (42.8)</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>改善</td> <td>23 (88.5)</td> <td>12 (57.1)</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>治療終了までの寛解維持</td> <td>5 (19.23)</td> <td>4 (19)</td> <td>0.44</td> </tr> </tbody> </table> <p>例数 (%)</p>		IVCP 群 n=26	OCP 群 n=21	p 値	寛解維持	15 (57.7)	5 (23.8)	0.035	まれな再発	5 (19.2)	4 (19.04)	1.0	頻回再発	3 (11.5)	3 (14.2)	1.0	不変	3 (11.5)	9 (42.8)	0.02	改善	23 (88.5)	12 (57.1)	0.02	治療終了までの寛解維持	5 (19.23)	4 (19)	0.44
	IVCP 群 n=26	OCP 群 n=21	p 値																										
寛解維持	15 (57.7)	5 (23.8)	0.035																										
まれな再発	5 (19.2)	4 (19.04)	1.0																										
頻回再発	3 (11.5)	3 (14.2)	1.0																										
不変	3 (11.5)	9 (42.8)	0.02																										
改善	23 (88.5)	12 (57.1)	0.02																										
治療終了までの寛解維持	5 (19.23)	4 (19)	0.44																										
	開始時の血中尿素窒素、血清クレアチニン、血清総蛋白、血清アルブミンの平均値は両群間で差がなかったが、治療後の血清総蛋白は OCP 群に比し IVCP 群で有意に高かった (p=0.04)。  副作用の発現例数を以下に示す。																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IVCP 群 n=26</th> <th>OCP 群 n=21</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球減少</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>0.039</td> </tr> <tr> <td>脱毛症</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>0.016</td> </tr> <tr> <td>感染</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>0.010</td> </tr> <tr> <td>悪心/嘔吐</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0.50</td> </tr> </tbody> </table>		IVCP 群 n=26	OCP 群 n=21	p 値	白血球減少	2	4	0.039	脱毛症	3	5	0.016	感染	1	7	0.010	悪心/嘔吐	2	0	0.50								
	IVCP 群 n=26	OCP 群 n=21	p 値																										
白血球減少	2	4	0.039																										
脱毛症	3	5	0.016																										
感染	1	7	0.010																										
悪心/嘔吐	2	0	0.50																										

文献番号	14
公表文献	Pediatr Nephrol 1996; 10 (5): 590-3.
表題名	Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children.
著者名	Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象に、プレドニゾン単独投与とプレドニゾンとシクロホスファミドの併用投与時の有効性及び安全性を比較する
対象	腎生検により巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) と診断された発症年齢 12 週 ~ 18 歳の患者
方法	ステロイド治療に抵抗性を示した患者を、プレドニゾン単独投与又はプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法のいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。
治療群	プレドニゾン (PN) 群: プレドニゾン

用法・用量	シクロホスファミド (CP) 群: プレドニゾン+シクロホスファミド (経口) PN 群: プレドニゾン 40 mg/m <sup>2</sup> 隔日、12 カ月間 CP 群: 上記のプレドニゾン投与+シクロホスファミド 2.5 mg/kg/日、90 日間			
症例数	60 例 (PN 群: 25 例、CP 群: 35 例)			
評価基準	尿蛋白の変化: 尿蛋白値により、なし (4 mg/時間/m <sup>2</sup> 未滿)、軽度 (4~40 mg/時間/m <sup>2</sup> )、中等度 (41~100 mg/時間/m <sup>2</sup> )、高度 (100 mg/時間/m <sup>2</sup> 超) に分類し、開始時から終了時で 1 段階以上変化した場合「減少」「増加」とする 治療失敗: ベースラインから 30%以上、又は 0.4 mg/dL 超の血清クレアチニン増加、血清クレアチニン 4.0 mg/dL 超の腎障害発現、慢性透析の維持、腎移植の実施のいずれかに該当			
結果	両群の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の診断時及び登録時の年齢 (平均 ± SD) は、7.6 ± 0.88 歳及び 8.6 ± 0.85 歳であった。 開始時から最終観察時点の尿蛋白の変化の分布は以下の通りであり、両群間に差はなかった。			
		PN 群 n=21	CP 群 n=32	
	なし	6 (28)	8 <sup>a</sup> (25)	
	減少	6 (28)	8 (25)	
	不変又は増加	9 (43)	16 (50)	
	a 14 カ月後腎障害に至った 1 例を含む			
	ネフローゼ症候群に対する治療反応性を以下に示す。			
		PN 群	CP 群	p 値
	治療失敗	9 (36)	20 (57)	> 0.1
	死亡例は PN 群 2 例、CP 群 3 例であった。Kaplan-Meier 生存分析では両群間に差はなかった。高血圧性発作が各群 1 例に、出血性膀胱炎が CP 群の 1 例に発現した。			

用法・用量	IVCP 群: シクロホスファミド 500 mg/m <sup>2</sup> 、毎月、6 カ月間 (静脈内) OCP 群: シクロホスファミド 2.5 mg/kg/日、8 週間 (経口) 両群ともプレドニゾンを上記のとおり併用			
症例数	13 例 (IVCP 群: 7 例、OCP 群: 6 例)			
評価基準	完全寛解: 尿蛋白 4 mg/m <sup>2</sup> /時間未滿、血清アルブミン 35 g/L 超 無反応: 尿蛋白 40 mg/m <sup>2</sup> /時間超			
結果	シクロホスファミドを静脈内投与された患者 7 人のネフローゼ症候群発症時の平均年齢は 4.0 歳 (0.5~12 歳) であり、男児 6 人、女児 1 人であった。経口投与された患者 6 人の発症時の平均年齢は 6.08 歳 (1~14 歳) であり、男児 5 人、女児 1 人であった。 ネフローゼ症候群に対する治療反応性を以下に示す。			
		IVCP 群 n=7	OCP 群 n=4 <sup>a</sup>	
	完全寛解	n (%)	7 (100)	1 (25)
	尿蛋白陰性日数	平均 ± SD	274.3 ± 44.6	165 ± 165
	追跡期間 (月)	平均 ± SD	12 ± 1.4	13 ± 3.9
	累積投与量 (mg/kg)	90	150	
	a 脱落 (追跡不能) 例 2 例を除く			
	副作用は、IVCP 群で嘔吐 (4 例) が、OCP 群で感染 (1 例) 及び脱毛症 (2 例) が発現した。			

文献番号	15
公表文献	Pediatr Nephrol. 1994 Feb; 8 (1): 1-3.
表題名	Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome.
著者名	Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの静脈内パルス投与と経口投与の有効性を比較する
対象	腎生検によりステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群と診断された小児患者
方法	ステロイド治療に抵抗性を示した患者を、シクロホスファミドの静脈内パルス投与又は経口投与のいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。両群ともプレドニゾン 60 mg/m <sup>2</sup> /日を 4 週間投与後、40 mg/m <sup>2</sup> を隔日で 4 週間投与し、次の 4 週で更に漸減した。
治療群	シクロホスファミド静脈内パルス投与 (IVCP) 群 シクロホスファミド経口投与 (OCP) 群

文献番号	16
公表文献	Nephrol Dial Transplant 1993; 8 (12): 1326-32.
表題名	Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial.
著者名	Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al.
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
目的	ステロイド依存性/頻回再発型ネフローゼ症候群を対象に、シクロスポリンとシクロホスファミドの有効性を比較する
対象	頻回再発型又はステロイド依存性のネフローゼ症候群と診断された 2~65 歳の患者
方法	プレドニゾンの投与で完全寛解した患者を、シクロスポリン A 又はシクロホスファミドのいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。プレドニゾンは 5 週間以内で漸減した。割付け後、最初の 1 カ月は 1 週ごと、3 カ月までは 2 週ごと、12 カ月までは 1 カ月ごと、その後 3 カ月ごとに観察し、再発の有無を調査した。
治療群	シクロスポリン (CsA) 群 シクロホスファミド (CP) 群
用法・用量	CsA 群: 成人 5 mg/kg/日、小児 6 mg/kg/日を 1 日 2 回で開始し、全血中のトラフ濃度等により用量調節し 9 カ月間、その後連続的に減量し 12 カ月目に終了 CP 群: 2.5 mg/kg/日、8 週間、白血球数による投与量の増減及び中止あり 両群ともプレドニゾンを上記のとおり併用
症例数	66 例 (CsA 群: 成人 6 例、小児 30 例、CP 群: 成人 5 例、小児 25 例) (CsA 群: 頻回再発型 22 例、ステロイド依存性 14 例、CP 群: 頻回再発型 15 例、ステロイド依存性 15 例)

評価基準  
完全寛解：異なる3日の尿蛋白4 mg/m<sup>2</sup>/時間未満 (小児)、200 mg/日未満 (成人)  
部分寛解：異なる3日の尿蛋白40 mg/m<sup>2</sup>/時間未満 (小児)、3.5 g/日未満 (成人)  
反応時間：ステロイド治療から完全寛解又は部分寛解が観察されるまでの日数  
蛋白尿再発：尿蛋白が2週間以上4 mg/m<sup>2</sup>/時間以上 (小児)、200 mg/日以上 (成人) となった場合  
ネフローゼ症候群再発：尿蛋白が2週間以上40 mg/m<sup>2</sup>/時間以上 (小児)、3.5 mg/日以上 (成人) となった場合

結果  
両群の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者30人の年齢の中央値は10歳 (3~36歳) であり、性別は男性24人、女性6人であった。

治療9ヵ月時点のネフローゼ症候群に対する治療反応性を以下に示す。

		CsA群	CP群
9ヵ月	完全寛解	26/35 (74%)	18/28 (64%)
	部分寛解	5/35 (12%)	1/28 (4%)

ネフローゼ再発又は蛋白尿再発となった患者の数を以下に示す。

		CsA群	CP群
9ヵ月	全例	9/36 (25%)	10/30 (33%)
	成人	0/6 (0%)	2/5 (40%)
	小児	9/30 (30%)	8/25 (32%)
24ヵ月	全例	27/36 (75%)	11/30 (37%)
	成人	3/6 (50%)	3/5 (60%)
	小児	24/30 (80%)	8/25 (32%)

単変量解析の結果、開始時の年齢、性別、尿蛋白、血清アルブミン、血漿中コレステロール、血清クレアチニン、病理学的所見、頻回再発の状態、コルチコステロイド依存性のいずれも再発に影響しなかった。いずれの群も試験期間の年間再発数は割付け前と比べ有意に低下し、プレドニソンの用量の平均も有意に減少した。

CP群の12人は白血球減少のためシクロホスファミドを減量したが、すべて速やかに回復した。また、軽度の血清トランスアミナーゼ上昇 (1例)、中等度の非抱合ビリルビンの上昇 (1例) がみられた。一方、CsA群では、多毛症 (11例)、歯肉増殖 (8例)、血清クレアチニン上昇 (4例)、非抱合ビリルビンの上昇 (2例)、軽度の血清トランスアミナーゼ上昇 (2例) がみられた。

文献番号	17
公表文献	Arch Dis Child 1990; 65 (10): 1147-50.
表題名	Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome.
著者名	Ueda N, Kuno K, Ito S.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ステロイド依存性微小変型ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの8週間投与と12週間投与時の有効性を比較する

対象  
腎生検によりステロイド依存性微小変型ネフローゼ症候群と診断された小児患者

方法  
プレドニゾン依存性でステロイドによる重度の毒性が認められる患者を、寛解が得られた後にシクロホスファミドの8週間又は12週間の投与群に無作為に割付け治療を開始し、治療終了後5年間観察した。観察期間にネフローゼ症候群の再発を認めた場合は、プレドニゾンを投与した。

治療群  
シクロホスファミドの8週間治療群、及び12週間治療群

用法・用量  
シクロホスファミド2 mg/kg/日、8週間 (総投与量112 mg/kg) 又は12週間 (総投与量168 mg/kg)、白血球数による用量調節あり

症例数  
73例 (8週間治療群 : 32例、12週間治療群 : 41例)

評価基準  
無再発率、無再発期間

結果  
両群の患者背景 (年齢、性別比、ネフローゼ罹病期間) 及び試験治療後の観察期間は類似しており、投与前の年間再発数及びステロイドの投与量に差はなかった。発症時及び試験登録時の年齢 (平均 ± SD) は、8週間投与群が6.0 ± 3.4歳及び7.7 ± 3.7歳であり、12週間投与群が6.4 ± 3.7歳及び7.8 ± 3.7歳であった。

治療終了後5年間の無再発率は8週間投与群が25% (8/32例)、12週間投与群が24% (10/41例) であり、両群間に有意な差はなかった。ネフローゼ症候群に対する反応性及び投与前後のステロイド投与状況は以下の通りであり、いずれの評価項目でも8週間投与群と12週間投与群に有意な差はなかった。

	8週間投与群 n=32		12週間投与群 n=41	
	再発なし n=8	再発あり n=24	再発なし n=10	再発あり n=31
登録後の無再発期間 (月)	76.5 (38.6)	4.9 (4.6)	71.3 (23.3)	4.0 (5.4)
再発数 (人/年)	4.4 (2.6)	4.5 (1.5)	4.5 (2.0)	5.3 (2.3)
	登録前	登録後	登録前	登録後
プレドニゾン累積投与量 (mg/kg/月)	16.0 (8.2)	11.1 (8.2)	16.9 (6.5)	12.1 (8.5)
	登録前	登録後	登録前	登録後
プレドニゾン未服薬期間 (月)	2.4 (4.5)	2.0 (2.9)	1.2 (2.8)	3.2 (5.6)
	登録前	登録後	登録前	登録後
平均 (SD)	69.9 (44.0)	33.9 (51.3)	68.6 (21.3)	25.8 (34.7)

再発例と再発なし例の比較では、再発なし例が再発例に比し試験登録時の年齢が有意に高かった (p<0.05) が、その他の項目では差はなかった。

白血球減少が8週間投与群32例中9例に、12週間投与群41例中14例に発現した。8例で治療を中断したが、骨髄抑制は回復した。

文献番号	18
公表文献	N Engl J Med 1982; 306 (8): 451-4.
表題名	Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence.
著者名	[No authors listed]
試験デザイン	無作為化、比較試験

目的	ステロイド依存性頻回再発型微小変化型ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドとクロラムブシルの有効性の比較																																		
対象	腎生検により微小変化型ネフローゼ症候群と診断されたステロイド依存性頻回再発型ネフローゼの2~16歳の患者																																		
方法	ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS)、及び非依存性の頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) の再発時、尿蛋白が3日間陰性になるまでプレドニゾンを投与した患者を、クロラムブシル又はシクロホスファミドのいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。プレドニゾンは28日間かけて漸減した。治療終了後5年間観察した。																																		
治療群	シクロホスファミド (CP) 群 クロラムブシル (CHL) 群																																		
用法・用量	CP群: 2 mg/kg/日 (総投与量 112 mg/kg)、56日間 CHL群: 0.15 mg/kg/日 (総投与量 8.4 mg/kg)、56日間																																		
症例数	50例 [FRNS: 16例 (CP8例、CHL8例)、SDNS: 34例 (CP18例、CHL16例)]																																		
評価基準	治療完了後の寛解期間																																		
結果	両群間の背景因子に大きな差はなく、比較可能と考えた。シクロホスファミドを投与された患者の発症時及び試験登録時の年齢 (平均 ± SD) はFRNSが64 ± 24ヵ月及び103 ± 15ヵ月であり、SDNSが60 ± 15ヵ月及び82 ± 8ヵ月であった。																																		
	ネフローゼ症候群に対する反応性は以下のとおりであり、両群間に差はなかった。																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">FRNS n=16</th> <th colspan="3">SDNS n=34</th> </tr> <tr> <th>CP群 n=8</th> <th>CHL群 n=8</th> <th>p値</th> <th>CP群 n=18</th> <th>CHL群 n=16</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30ヵ月以内の再発例</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0.3</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6ヵ月以内の再発例</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>無再発期間 (月)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>2.50 ± 1.06</td> <td>2.75 ± 0.50</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		FRNS n=16			SDNS n=34			CP群 n=8	CHL群 n=8	p値	CP群 n=18	CHL群 n=16	p値	30ヵ月以内の再発例	3	1	0.3	-	-	-	6ヵ月以内の再発例	-	-	-	13	11	0.8	無再発期間 (月)	-	-	-	2.50 ± 1.06	2.75 ± 0.50	-
			FRNS n=16			SDNS n=34																													
CP群 n=8		CHL群 n=8	p値	CP群 n=18	CHL群 n=16	p値																													
30ヵ月以内の再発例	3	1	0.3	-	-	-																													
6ヵ月以内の再発例	-	-	-	13	11	0.8																													
無再発期間 (月)	-	-	-	2.50 ± 1.06	2.75 ± 0.50	-																													
両群で発現した急性の副作用は、ほとんどが末梢血細胞に関連する白血球減少 (6例)、リンパ球減少 (21例)、血小板減少 (8例) であり、3例が治療を中断した。骨髄抑制の全徴候は可逆的なものであった。																																			

文献番号	19
公表文献	Indian Pediatr 1977; 14 (11): 885-9.
表題名	Long term follow up of steroid and cyclophosphamide therapy in nephrosis.
著者名	Ghose S, Kumar M, Kundu B, Bindal S.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ネフローゼ症候群を対象に、プレドニゾン単独療法とプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法の有効性の比較
対象	ネフローゼ症候群と診断された小児患者
方法	プレドニゾン治療で寛解後再発し、寛解持続に6ヵ月以上のステロイド投与が必要な患者 (ステロイド依存性)、又は年間3回以上再発した患者 (頻回再発型) を、プレドニゾン単独療法又はプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法のいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。
治療群	プレドニゾン (PN) 群: プレドニゾン

	シクロホスファミド (CP) 群: プレドニゾン+シクロホスファミド (経口)																
用法・用量	PN群: プレドニゾン 2~3 mg/kg/日 (最大 60 mg) CP群: 上記のプレドニゾン投与+シクロホスファミド 1~3 mg/kg/日、尿蛋白陰性となった後、ステロイドは徐々に中止し、シクロホスファミドは最低用量で維持。																
症例数	50例 (PN群: 20例、CP群: 30例)																
評価基準	再発: 少なくとも2回の尿蛋白 (定性) 2+、アルブミン 1.5 Gm%超 寛解: 治療なく、症状及びアルブミン尿がない状態																
結果	両群の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の年齢 (平均 ± SD) は 3 ± 0.59 歳であり、性別は男児 22 人、女児 8 人であった。																
	平均観察期間 PN 群 4.5 年、CP 群 4.3 年でのネフローゼ症候群に対する反応性を以下に示す。																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PN 群 n=20</th> <th>CP 群 n=30</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>再発数</td> <td>11 ± 4.7</td> <td>1.06 ± 0.23</td> <td>&lt; 0.01</td> </tr> <tr> <td>治療期間 (月)</td> <td>24 ± 6</td> <td>11.3 ± 2.55</td> <td>&lt; 0.01</td> </tr> <tr> <td>寛解期間 (月)</td> <td>19.62 ± 5.96</td> <td>29.13 ± 4.23</td> <td>&lt; 0.1</td> </tr> </tbody> </table>		PN 群 n=20	CP 群 n=30	p 値	再発数	11 ± 4.7	1.06 ± 0.23	< 0.01	治療期間 (月)	24 ± 6	11.3 ± 2.55	< 0.01	寛解期間 (月)	19.62 ± 5.96	29.13 ± 4.23	< 0.1
		PN 群 n=20	CP 群 n=30	p 値													
再発数	11 ± 4.7	1.06 ± 0.23	< 0.01														
治療期間 (月)	24 ± 6	11.3 ± 2.55	< 0.01														
寛解期間 (月)	19.62 ± 5.96	29.13 ± 4.23	< 0.1														
シクロホスファミドの長期使用でも毒性徴候はみられず、白血球数が 4000/mm <sup>3</sup> 未満に減少することもなかった。8 例で一時的な脱毛症が観察され、6 例で治療継続に伴い指の先端及び関節の褐色着色がみられた。思春期に対する副作用はみられず、シクロホスファミド維持用量を1年以上持続した女児3例は通常の年齢で初潮があり規則的な月経周期であった。																	

文献番号	20
公表文献	Lancet 1974; 2 (7878): 423-7.
表題名	Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children.
著者名	[No authors listed]
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ステロイド抵抗性/頻回再発性ネフローゼ症候群を対象に、プレドニゾン単独療法とプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法の有効性を比較する
対象	腎生検によりネフローゼ症候群と診断された12週超~16歳未満の患者
方法	8週間のプレドニゾン治療に反応しなかった (ステロイド抵抗) 患者又は頻回再発を認めた患者を、プレドニゾン単独療法又はプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法のいずれかに無作為に割付け、治療を開始した。
治療群	プレドニゾン (PN) 群: プレドニゾン シクロホスファミド (CP) 群: プレドニゾン+シクロホスファミド
用法・用量	プレドニゾン治療抵抗例
	N-PN 群: プレドニゾン間歇投与
	N-CP 群: プレドニゾン間歇投与+シクロホスファミド 5 mg/kg/日を90日間投与
	頻回再発症例
プレドニゾン投与により尿蛋白を陰性とした後、以下を投与	
F-PN 群: プレドニゾンを180日間間歇投与 (40 mg/m <sup>2</sup> を7日間のうち3日間連続投与)	
F-CP 群: シクロホスファミド 5 mg/kg/日を42日間投与+プレドニゾン 10mg/	



	m <sup>2</sup> を最初の10日間連日投与 (両群とも再発時にはプレドニゾン 60 mg/m <sup>2</sup> を治療反応まで連日投与する。治療期間後はその後、プレドニゾンを4週間間歇投与する。)いずれのCP群も白血球数によりシクロホスファミドの用量調節あり			
症例数	ステロイド抵抗例: 33例 (N-CP群 18例、N-PN群 15例) 頻回再発例: 53例 (F-CP群 27例、F-PN群 26例)			
評価基準	反応: 7日以内の3日の連続した検査で尿蛋白陰性 (4mg/時間/m <sup>2</sup> 以下) 再発: 7日以内の3日の連続した検査で尿蛋白陽性 (4mg/時間/m <sup>2</sup> 超) ステロイド抵抗例の治療反応までの期間を以下に示す。			
		N-CP群 n=18	N-PN群 n=15	p値
	治療反応例 例数 (%)	10 (56)	6 (40)	
	治療開始から反応までの日数 平均	38.4	95.5	< 0.05
	最小 - 最大	6 - 80	61 - 129	
結果	頻回再発例の治療開始からの臨床経過を以下に示す (平均観察期間 22ヵ月)。			
		F-CP群 n=27	F-PN群 n=26	p値
	再発例 全体 例数 (%)	13 (48)	23 (88)	
	42日未満 例数 (%)*	1 (8)	10 (43)	< 0.05
	43 - 180日	8 (69)	6 (70)	
	180日超	4 (100)	7 (100)	
	再発率 (回/人/年) 全体	2.2	3.6	
	治療開始後の再発患者での初回寛解期間 (日) 平均 ± SD	120 ± 39	81 ± 17	< 0.001
	観察期間 (年)	1.8	1.9	
	* 各治療群の再発例数を母数とした時の累積%			
	CP投与群でみられた急性の副作用は、一過性脱毛症 (50%)、軽度の膀胱炎 (4%)であった。			

文献番号	21
公表文献	J Pediatr. 1973 Apr; 82(4): 607-13.
表題名	A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid-responsive, minimal-lesion nephrotic syndrome in childhood.
著者名	Chiu J, McLaine PN, Drummond KN.
試験デザイン	比較試験
目的	ステロイド反応性ネフローゼ症候群を対象に、プレドニゾン単独療法とプレドニゾンとシクロホスファミド併用療法の有効性を比較する
対象	腎生検により微小変化型ネフローゼ症候群と診断された患者 (小児)
方法	コルチコステロイド療法により完全寛解し、少なくとも3回発症した患者を、自然寛解がないことを観察した後、プレドニゾン単独療法群とプレドニゾン+シクロホスファミド併用療法群のいずれかに割付け、4ヵ月間治療した。
治療群	プレドニゾン (PN) 群: プレドニゾン シクロホスファミド (CP) 群: プレドニゾン+シクロホスファミド
用法・用量	PN群: プレドニゾン 60 mg/m <sup>2</sup> 、尿蛋白が2週間正常となるまで毎日、その後48時間ごとに投与。

	再発した患者は、シクロホスファミド 75 mg/m <sup>2</sup> (約 2.5 mg/kg) を投与 CP群: 上記のプレドニゾン投与+シクロホスファミド 75 mg/m <sup>2</sup> (約 2.5 mg/kg)、1日1回、白血球数によりCPの用量調節あり				
症例数	23例 (PN群: 11例、CP群: 12例)				
評価基準	再発例数、再発までの期間、尿蛋白持続期間				
結果	両群間で患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の平均発症年齢は4歳8ヵ月 (1歳4ヵ月~11歳9ヵ月)、登録時の平均年齢は10歳であり、性別は男児4人、女児8人であった。				
	ネフローゼ症候群に対する反応性を以下に示す。				
		PN群 n=11	CP群 n=12	p値	
	追跡期間 <sup>a</sup> (月)	26.6 (20 - 38)	25.7 (14 - 39)	> 0.6	
	開始後の蛋白尿持続 <sup>a</sup> (日)	9.5 (6 - 16)	6 (4 - 120)	> 0.05	
	再発例 人 (%)	10 (90.9%)	2 (16.7)	< 0.01	
	初回再発までの期間 <sup>a</sup> (月)	10.8 (3 - 23)	22.1 (4 - 34)	< 0.01	
	<sup>a</sup> 平均 (最小 - 最大)				
	投与開始からの期間別の再発例数を以下に示す。				
		投与開始からの期間			
		10ヵ月	15ヵ月	20ヵ月	25ヵ月
	PN群 対象例数	11	11	11	5
	PN群 再発例数	5	9	10	5
	CP群 対象例数	12	11	9	7
	CP群 再発例数	1	1	2	1
	p値	> 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.05
	6例がシクロホスファミドの投与で白血球数が4000/mm <sup>3</sup> 以下となったが、白血球低値と再発との関連はなかった。				

文献番号	22
公表文献	Lancet 1970; 2 (7671): 479-82.
表題名	Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood.
著者名	Barratt TM, Soothill JF.
試験デザイン	無作為化、比較試験
目的	ステロイド感受性頻回再発型ネフローゼ症候群を対象に、プレドニゾン単独療法とシクロホスファミド+プレドニゾン併用療法の有効性を比較する
対象	ステロイド感受性頻回再発型ネフローゼ症候群と診断された14歳未満の患者
方法	プレドニゾンの維持用量で安定に寛解しているステロイド感受性頻回再発型ネフローゼ症候群の患者を、プレドニゾン単独療法群とプレドニゾン+シクロホスファミド併用療法群のいずれかに無作為に割付けた。両群ともプレドニゾンを8週間対数的に減量、中止し、減量開始から16週、60週時に調査した。併用療法群はプレドニゾンの減量前に8週間の併用治療を行った。
治療群	プレドニゾン (PN) 群: プレドニゾン

	シクロホスファミド (CP) 群: プレドニゾン+シクロホスファミド			
用法・用量	PN 群: プレドニゾンの維持用量 CP 群: プレドニゾンの維持用量+シクロホスファミド 3 mg/kg/日、8 週間、好中球数によりシクロホスファミドの中断、再開あり			
症例数	30 例 (PN 群: 15 例、CP 群: 15 例)			
評価基準	寛解: 尿アルブミン (Au)/尿クレアチニン (Cu) が 0.2 未満 再発: 2 回の観察で Au/Cu が 1.0 超、又は浮腫を伴う尿蛋白 (定性) 3+~4+ 両群間の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の発症年齢は 0.25~9.4 歳であり、登録時の年齢は 1.9~12.9 歳であった。			
結果	個々の患者の経過を以下に示す。			
	各時点の再発数を以下に示す。			
	対象例数	PN 群	CP 群	p 値
16 週	10	3/5	0/5	> 0.05
	20	7/10	2/10	0.035
30 週	30	11/15	3/15	0.005
	10	5/5	0/5	0.004
60 週	20	9/10	2/10	0.003

	全期間を通じて、再発した例数は PN 群 13 例 (87%)、CP 群 5 例 (33%) で、再発までの期間は PN 群が 2~23 週、CP 群が 8~68 週であった。	
文献番号	23	
公表文献	Pediatr Nephrol 2006; 21 (7): 1031-3.	
表題名	Steroid sparing effect of a herbal preparation in steroid-dependent nephrotic syndrome.	
著者名	Iyengar A, Damle H, Kulkarni C, Damle L, Phadke K.	
試験デザイン	無作為化、非盲検、比較試験 (パイロット試験)	
目的	ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象に、NS001 (生薬製剤) とシクロホスファミドの有効性を比較する	
対象	新たにステロイド依存性ネフローゼ症候群と診断された 1~12 歳の患者	
方法	ステロイド 2 mg/kg/日を 2 週間以上投与し寛解した後、1.5 mg/kg/日隔日投与に変更した。ステロイドを変更した日に本試験の治療を開始し、最初の 2 カ月間は 2 週ごと、次の 5 カ月間は 1 カ月ごと、その後 3 カ月ごとに 1 年間観察した。	
治療群	NS001 群 シクロホスファミド (CP) 群 (コントロール)	
用法・用量	NS001 群: 45 mg エキス/kg/日、180 日間 CP 群: 2~3 mg/kg/日、60 日間、最大累積投与量 168 mg/kg 未満 いずれの群もステロイド 1.5 mg/kg/日を隔日で 4 週間投与後、次の 4 週間で漸減し、8 週目に中止する。	
症例数	20 例 (NS001 群: 10 例、CP 群: 10 例)	
評価基準	尿蛋白-クレアチニン比、24 時間尿蛋白、血清アルブミン、血清コレステロール	
結果	各群に登録された患者の平均年齢は NS001 群が 47.9 ヶ月 (95%信頼区間: 29.56~66.24)、CP 群が 84.9 ヶ月 (95%信頼区間: 62.28~107.52) であった。性別比 (男児: 女児) は NS001 群で 7: 3、CP 群で 6: 4 であった。ネフローゼ発症からの期間、体重は両群間で差がなかった。 各群の再発状況は以下に示したとおり、両群間の再発率に有意差はなかった ( $p > 0.05$ )。両群の薬剤の中止から再発までの期間は NS001 群が 6.7 ヶ月、CP 群が 8.6 ヶ月であり、両群間に有意差はなかった ( $p > 0.5$ )。	
	NS001 群 n=10	CP 群 n=10
6 ヶ月	7	5
12 ヶ月	8	6
	NS001 群の 1 例に顕微鏡的血尿が、CP 群の 1 例に白血球減少がみられた。	
②成人		
文献番号	24	
公表文献	Ren Fail 2010; 32 (5): 566-71.	
表題名	Comparison of immunosuppressive therapeutic regimens in patients with nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy.	
著者名	Kosmadakis G, Filiopoulos V, Smiriloglou D, Skarlas P, Georgoulis C, Michail S.	
試験デザイン	無作為化、単盲検、比較試験	
目的	特発性膜性腎症を対象に、シクロスポリン、シクロホスファミド及びリシ	

対象	ノプリルの非劣性を確認する。 腎生検によりネフローゼ症候群を伴う特発性膜性腎症と診断された患者(成人)																									
方法	特発性膜性腎症の患者をシクロスポリン、シクロホスファミド、リシノプリルのいずれかの群に無作為に割付け、治療を開始し、9ヵ月観察した。																									
治療群	シクロスポリン (CsA) 群: シクロスポリン+メチルプレドニゾロン シクロホスファミド (CP) 群: シクロホスファミド+メチルプレドニゾロン リシノプリル (LIS) 群: リシノプリル (コントロール群)																									
用法・用量	CsA 群: メチルプレドニゾロン 12.5 mg/日+シクロスポリン 3~3.5 mg/kg/日、9ヵ月間 CP 群: メチルプレドニゾロン 1.5 mg/kg/48 時間+シクロホスファミド 2 mg/kg/24 時間、白血球数によるシクロホスファミドの用量調節あり、9ヵ月間																									
症例数	28 例 (CsA 群: 10 例、CP 群: 8 例、LIS 群: 10 例)																									
評価基準	完全寛解: 尿蛋白値 0.3 g/日以下 部分寛解: 尿蛋白値 3.5 g/日未満でピーク値から 50%の減少 糸球体ろ過速度 (GFR)、血清アルブミン、血清総コレステロール、24 時間尿蛋白																									
結果	開始時の調整 GFR 値は投与群間で差があったが、尿蛋白、総コレステロール、血清アルブミンの各値では投与群間に差がなかった。																									
	終了時 (9 ヵ月) の臨床検査値を以下に示す。CsA 群、CP 群の 9 ヵ月後のアルブミン値と比較しコントロール群は有意に低値であった。																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CsA 群</th> <th>CP 群</th> <th>LIS 群</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GFR (mL/min × 1.73 m<sup>2</sup>)</td> <td>71.3 ± 8</td> <td>62.0 ± 6</td> <td>62.1 ± 6.3</td> <td>0.557</td> </tr> <tr> <td>尿蛋白 (g/24h)</td> <td>2.4 ± 0.5</td> <td>1.0 ± 0.4</td> <td>2.0 ± 0.2</td> <td>0.061</td> </tr> <tr> <td>コレステロール (mg/dL)</td> <td>287 ± 61</td> <td>285 ± 26</td> <td>285 ± 23</td> <td>0.998</td> </tr> <tr> <td>アルブミン (g/dL)</td> <td>4.2 ± 0.5</td> <td>4.2 ± 0.2</td> <td>3.1 ± 0.2</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均 ± SD</p>		CsA 群	CP 群	LIS 群	p 値	GFR (mL/min × 1.73 m <sup>2</sup> )	71.3 ± 8	62.0 ± 6	62.1 ± 6.3	0.557	尿蛋白 (g/24h)	2.4 ± 0.5	1.0 ± 0.4	2.0 ± 0.2	0.061	コレステロール (mg/dL)	287 ± 61	285 ± 26	285 ± 23	0.998	アルブミン (g/dL)	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.2	3.1 ± 0.2	<0.001
		CsA 群	CP 群	LIS 群	p 値																					
	GFR (mL/min × 1.73 m <sup>2</sup> )	71.3 ± 8	62.0 ± 6	62.1 ± 6.3	0.557																					
	尿蛋白 (g/24h)	2.4 ± 0.5	1.0 ± 0.4	2.0 ± 0.2	0.061																					
	コレステロール (mg/dL)	287 ± 61	285 ± 26	285 ± 23	0.998																					
	アルブミン (g/dL)	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.2	3.1 ± 0.2	<0.001																					
	シクロホスファミド投与前後の臨床検査値を以下に示す。シクロホスファミドの投与により調整 GFR 値は終了時まで有意に増加した。血清アルブミンは 3 ヵ月で有意な増加が、総コレステロールは 6 ヵ月で有意な減少が、24 時間尿蛋白値は、1 ヵ月で有意な減少がみられた。																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>開始時</th> <th>終了時</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GFR (mL/min × 1.73 m<sup>2</sup>)</td> <td>51.5 ± 7</td> <td>62.0 ± 6</td> <td>0.033</td> </tr> <tr> <td>尿蛋白 (g/24h)</td> <td>7.0 ± 0.7</td> <td>1.0 ± 0.4</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>コレステロール (mg/dL)</td> <td>377 ± 21</td> <td>285 ± 26</td> <td>0.017</td> </tr> <tr> <td>アルブミン (g/dL)</td> <td>2.8 ± 0.2</td> <td>4.2 ± 0.2</td> <td>0.001</td> </tr> </tbody> </table>		開始時	終了時	p 値	GFR (mL/min × 1.73 m <sup>2</sup> )	51.5 ± 7	62.0 ± 6	0.033	尿蛋白 (g/24h)	7.0 ± 0.7	1.0 ± 0.4	<0.0001	コレステロール (mg/dL)	377 ± 21	285 ± 26	0.017	アルブミン (g/dL)	2.8 ± 0.2	4.2 ± 0.2	0.001					
	開始時	終了時	p 値																							
GFR (mL/min × 1.73 m <sup>2</sup> )	51.5 ± 7	62.0 ± 6	0.033																							
尿蛋白 (g/24h)	7.0 ± 0.7	1.0 ± 0.4	<0.0001																							
コレステロール (mg/dL)	377 ± 21	285 ± 26	0.017																							
アルブミン (g/dL)	2.8 ± 0.2	4.2 ± 0.2	0.001																							
終了時 (9 ヵ月) の寛解率を以下に示す。																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CsA 群 n=10</th> <th>CP 群 n=8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全寛解</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>5</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>寛解率 (%)</td> <td>60</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>		CsA 群 n=10	CP 群 n=8	完全寛解	1	4	部分寛解	5	4	寛解率 (%)	60	100														
	CsA 群 n=10	CP 群 n=8																								
完全寛解	1	4																								
部分寛解	5	4																								
寛解率 (%)	60	100																								
CP 群の 2 例で一過性の白血球減少及び帯状疱疹感染がみられた。																										

文献番号	25																														
公表文献	Am J Med Sci 2010; 339 (3): 233-8.																														
表題名	Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial.																														
著者名	Chen M, Li H, Li XY, Lu FM, Ni ZH, et al.																														
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、比較試験																														
目的	ネフローゼ症候群を伴う特発性膜性腎症を対象に、タクロリムスとシクロホスファミドの有効性及び安全性を比較する																														
対象	腎生検によりネフローゼ症候群を伴うステージ I~III の特発性慢性腎症と診断された 18~70 歳の患者																														
方法	特発性膜性腎症の患者をタクロリムス、シクロホスファミドのいずれかに無作為に割付け、治療を開始し、最初の 6 ヵ月は 1 月ごとに、その後 3 ヵ月ごとに観察した。																														
治療群	タクロリムス (TL) 群 シクロホスファミド (CP) 群 (コントロール)																														
用法・用量	TL 群: 0.1 mg/kg/日、12 時間間隔で 1 日 2 回、最初の 6 ヵ月間は血中トラフ濃度が 5~10 ng/mL となるよう用量調節し、次の 3 ヵ月間は血中トラフ濃度が 2~5 ng/mL となるよう減量。 CP 群: 100 mg/日、4 ヵ月 (累積投与量 12g)、白血球数により用量調節あり。いずれの群もプレドニゾロンを 1 mg/kg/日 4 週間投与後漸減し、8 ヵ月までに終了する。																														
症例数	73 例 (TL 群: 39 例、CP 群: 34 例)																														
評価基準	寛解率: 完全寛解 (CR) 又は部分寛解 (PR) となった患者の割合 CR: 尿蛋白が 0.3 g/24 時間未満で、安定した腎機能 PR: 尿蛋白が 3.5 g/24 時間未満かつ開始時の 50%未満で、安定した腎機能 腎生存時間: 開始時血清クレアチニン値の 50%の増加 糸球体ろ過速度 (GFR)、血清アルブミン、24 時間尿蛋白																														
結果	両群間の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の平均年齢は 48.6 歳であり、性別は男性 18 人、女性 16 人であった。																														
	ネフローゼ症候群に対する反応性は以下のおりであり、6 ヵ月時点では TL 群の寛解率が CP 群に比べ有意に高かったが、12 ヵ月時点では両群間に有意差はなかった。再発は TL 群の 6 例、CP 群の 5 例にみられ、全て部分寛解の患者であった。再発率は両群間に差がなかった。																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">TL 群 n=39</th> <th colspan="3">CP 群 n=34</th> <th rowspan="2">p 値</th> </tr> <tr> <th>CR (例)</th> <th>PR (例)</th> <th>寛解率</th> <th>CR (例)</th> <th>PR (例)</th> <th>寛解率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 ヵ月</td> <td>11</td> <td>22</td> <td>85%</td> <td>9</td> <td>13</td> <td>65%</td> <td>&lt;0.05</td> </tr> <tr> <td>12 ヵ月</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>79%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>69%</td> <td>&gt;0.05</td> </tr> </tbody> </table>		TL 群 n=39			CP 群 n=34			p 値	CR (例)	PR (例)	寛解率	CR (例)	PR (例)	寛解率	6 ヵ月	11	22	85%	9	13	65%	<0.05	12 ヵ月	-	-	79%	-	-	69%	>0.05
			TL 群 n=39			CP 群 n=34				p 値																					
		CR (例)	PR (例)	寛解率	CR (例)	PR (例)	寛解率																								
	6 ヵ月	11	22	85%	9	13	65%	<0.05																							
	12 ヵ月	-	-	79%	-	-	69%	>0.05																							
	シクロホスファミド治療前後の臨床検査値を以下に示す。各時点の尿蛋白は開始時に比べ有意に低値であり、血清アルブミンは有意に高値であったが、GFR 値は安定していた。																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>開始時</th> <th>6 ヵ月</th> <th>p 値</th> <th>12 ヵ月</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿蛋白 (g/24 時間)</td> <td>6.61 ± 2.60</td> <td>2.41 ± 2.41</td> <td>&lt;0.01</td> <td>2.32 ± 2.71</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>血清アルブミン (g/L)</td> <td>24.3 ± 3.68</td> <td>35.8 ± 7.10</td> <td>&lt;0.01</td> <td>43.3 ± 7.93</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>GFR (mL/min × 1.73 m<sup>2</sup>)</td> <td>102.5 ± 31.6</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>104.3 ± 20.6</td> <td>&gt;0.05</td> </tr> </tbody> </table> <p>p 値: 開始時と各検査時点との比較</p>		開始時	6 ヵ月	p 値	12 ヵ月	p 値	尿蛋白 (g/24 時間)	6.61 ± 2.60	2.41 ± 2.41	<0.01	2.32 ± 2.71	<0.01	血清アルブミン (g/L)	24.3 ± 3.68	35.8 ± 7.10	<0.01	43.3 ± 7.93	<0.01	GFR (mL/min × 1.73 m <sup>2</sup> )	102.5 ± 31.6	-	-	104.3 ± 20.6	>0.05						
		開始時	6 ヵ月	p 値	12 ヵ月	p 値																									
尿蛋白 (g/24 時間)	6.61 ± 2.60	2.41 ± 2.41	<0.01	2.32 ± 2.71	<0.01																										
血清アルブミン (g/L)	24.3 ± 3.68	35.8 ± 7.10	<0.01	43.3 ± 7.93	<0.01																										
GFR (mL/min × 1.73 m <sup>2</sup> )	102.5 ± 31.6	-	-	104.3 ± 20.6	>0.05																										
有害事象発現例数を以下に示す。																															

有害事象	TL群 n=39	CP群 n=34	p値
ALT/AST上昇	7	9	0.38
耐糖能障害	12	0	0.00
胃腸症候群	3	1	0.71
感染	8	1	0.55
血清クレアチニンの一過性上昇	1	0	1.00
振戦	3	0	0.29
高血圧	5	0	0.09
その他	2	2	0.71
高度有害事象による入院例			
ALT/AST上昇	1	1	1.00
胃腸症候群	2	1	0.92
高度感染	3	0	0.29

文献番号	26
公表文献	Nephrol Dial Transplant 2010; 25(1): 129-36.
表題名	Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial.
著者名	Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF.
試験デザイン	無作為化、非盲検、比較試験
目的	ネフローゼ症候群を伴う特発性膜性腎症を対象に、免疫抑制剤による治療時期（早期と後期）の比較
対象	腎生検によりネフローゼ症候群を伴う特発性膜性腎症と診断された 18~75歳の患者
方法	特発性膜性腎症の患者をシクロホスファミドの早期治療群と後期治療群のいずれかに無作為に割付け、早期治療群は割付け直後に治療を開始、後期治療群は腎機能の低下がみられた後に治療を開始し、観察した。
治療群	早期治療群：割付け直後に治療開始 後期治療群：割付け後、腎機能の低下がみられた後に治療開始
用法・用量	シクロホスファミド 1.5 mg/kg/日、12ヵ月間+メチルプレドニゾン注 1g、3日間を60日ごとに3回+プレドニゾン 0.5 mg/kg/日、6ヵ月間、その後5mg/週まで漸減する。 受胎期の患者は、シクロホスファミド治療3ヵ月後アザチオプリン 1.5 mg/kg/日に治療変更し9ヵ月間投与する。
症例数	26例（早期治療群：14例、後期治療群：12例）
評価基準	蛋白-クレアチニン指標（PCI）：10 mmolクレアチニン値に対する24時間尿蛋白値（g） 完全寛解（CR）：PCIが0.2 g/10 mmol Cr以下で腎機能が改善又は安定 部分寛解（PR）：PCIが2.0 g/10 mmol Cr未満で腎機能が改善又は安定
結果	両群の患者背景に差はなかった。年齢（平均±SD）は、早期治療群で48±13歳、後期治療群で49±10歳であり、男女比（男性：女性）は、早期治療群で13:1、後期治療群で11:1であった。 ネフローゼ症候群に対する治療反応性を以下に示す。全体の寛解率に群間差はなかったが、早期治療群は後期治療群に比べ寛解が有意に早かった（p=0.003）。寛解例におけるネフローゼ症候群の期間（治療開始から最初の寛解までの期間）は、早期治療群が6ヵ月（範囲1~25ヵ月）、後期治療群が15

ヵ月（範囲2~46ヵ月）であり、早期治療群は有意に短かった（p=0.009）					
	早期治療群 n=14		後期治療群 n=12		
自然寛解	-		4 (33%)		
完全寛解	9 (64%)		4 (33%)		
部分寛解	4 (29%)		3 (25%)		
累積寛解率	93%		92%		
最終観察時の臨床状態を以下に示す。					
	早期治療群 n=14		後期治療群 n=12		
寛解	12 (86)		8 (67)		
完全寛解	6 (43)		7 (58)		
部分寛解	6 (43)		1 (8)		
蛋白尿持続	0		1 (8)		
再発	1 (7)		2 (17)		
末期腎障害	1 (7)		0		
死亡	0		1 (8)		
例数 (%)					
有害事象の発現状況を以下に示す。早期治療群では、有害事象が64% (9/14例) に発現し、このうち減量したのは4例 (29%)、入院したのは2例 (14%) であった。一方、後期治療群では、有害事象が50% (6/12例) に発現し、全て減量及び入院を要した。					
	早期治療群 n=14		後期治療群 n=12		
	発現数	減量数	発現数	減量数	
副作用					
骨髄抑制	白血球数減少	2 (14)	2	1 (8)	1
	貧血	3 (21)	1	0	-
感染	呼吸器	1 (7)	-	1 (8)	1
	その他	4 (29)	1	5 (42)	3
	倦怠感/関節痛	3 (21)	-	0	-
	肝検査値異常/肝炎	0	-	2 (17)	2
	ステロイド誘導性糖尿病	1 (7)	-	0	-
	その他	1 (7)	1	0	-
ネフローゼ症候群関連事象					
	腎静脈血栓症	1 (7)	-	1 (8)	-
	他の静脈血栓塞栓症	1 (7)	-	0	-
	心筋梗塞	0	-	1 (8)	-
例数 (%)					
文献番号	27				
公表文献	Nephrol Dial Transplant 2008; 23 (6): 1926-30.				
表題名	Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study.				
著者名	Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, et al.				
試験デザイン	無作為化、非盲検試験				
目的	成人の特発性膜性腎症（MN）を対象に、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）とシクロホスファミド（CP）の有効性を比較する（巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）を対象としたミコフェノール酸モフェチルとプレドニゾ				

	ロンの有効性の比較も同時に行われたが、MN についてのみ記載する)																					
対象	腎生検により MN と診断されたネフローゼ症候群の成人患者。ステロイド、免疫抑制剤を服用したことがある患者等は除外した。																					
方法	eGFR > 60 mL/min 以上の患者はアンジオテンシン変換酵素阻害剤及び/又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を開始し、必要時に食事制限、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を使用し 6 ヶ月観察し、ネフローゼが継続している患者を、MMF 群又は CP 群のいずれかに無作為に割付けた。なお、eGFR 値が 60 mL/min 未満の患者は、初回訪問時に割付けた。割付けは性別、eGFR 値を因子とした最小化法により行った。最初の 2 ヶ月は 2 週ごとに、次の 4 ヶ月は 1 月ごとに、その後 3 ヶ月ごとに観察した。																					
治療群	MMF 群：ミコフェノール酸モフェチルとプレドニゾロンの併用療法 CP 群：メチルプレドニゾロンとシクロホスファミドの併用療法																					
用法・用量	MMF 群：ミコフェノール酸モフェチル 2 g/日、1 日 2 回、6 ヶ月間+プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日、8~12 週間 CP 群：メチルプレドニゾロン 1 g/日を 3 日連続静注後、経口プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日、27 日間とシクロホスファミド 2 mg/kg/日、30 日間を交互に使用																					
症例数	MN 患者 21 例 (MMF 群：11 例、CP 群：10 例) (試験全体では、FSGS 患者 33 例を合わせた 54 例)																					
評価基準	主要評価項目：尿中タンパク/クレアチニン比 (Up/c) 完全寛解：Up/c 0.3 未満 部分寛解：Up/c 0.3~2、又は開始時の 50%未満																					
結果	両群の患者背景に差はなかった。 MN に対する反応性を以下に示す。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MMF 群 n=11</th> <th>CP 群 n=10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>観察期間 (月)</td> <td>18.2 (14.6 - 20.8)</td> <td>16.1 (13.1 - 18.8)</td> </tr> <tr> <td>完全寛解</td> <td>5</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>部分寛解</td> <td>2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>寛解期間 (週)</td> <td>9.2</td> <td>10.4</td> </tr> <tr> <td>再発</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>累積プレドニゾロン量 (g)</td> <td>1.8 ± 0.3</td> <td>2 ± 0.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>CP 群の 2 例が治療を中断した。1 例は、治療 2 ヶ月目に尿路感染症と軽度の白血球減少により、抗生剤の投与と 3 週間の治療中断を要した。帯状疱疹が悪化したもう 1 例は、治療を 2 週間中断し、アシクロビルが投与された。</p>		MMF 群 n=11	CP 群 n=10	観察期間 (月)	18.2 (14.6 - 20.8)	16.1 (13.1 - 18.8)	完全寛解	5	3	部分寛解	2	5	寛解期間 (週)	9.2	10.4	再発	0	1	累積プレドニゾロン量 (g)	1.8 ± 0.3	2 ± 0.4
	MMF 群 n=11	CP 群 n=10																				
観察期間 (月)	18.2 (14.6 - 20.8)	16.1 (13.1 - 18.8)																				
完全寛解	5	3																				
部分寛解	2	5																				
寛解期間 (週)	9.2	10.4																				
再発	0	1																				
累積プレドニゾロン量 (g)	1.8 ± 0.3	2 ± 0.4																				
文献番号	28																					
公表文献	J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1899-1904.																					
表題名	A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy.																					
著者名	Jha V, Ganguli A, Saha TK., Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al.																					
試験デザイン	無作為化、前向き、非盲検、比較試験																					
目的	成人の特発性膜性腎症 (IMN) に対するプレドニゾロンとシクロホスファミドの併用療法の有効性の検討																					

対象	腎生検で IMN が原因と特定されたネフローゼ症候群に 6 ヶ月以上罹患している 16 歳以上の患者。ステロイド、免疫抑制剤を 2 ヶ月以上服用したことがある患者は除外した。																												
方法	成人 IMN 患者を無作為に Group1、Group2 に割り付けた。1 年間定期的に経過観察後、10 年間追跡調査した。																												
治療群	Group1 (支持療法)：塩分制限食、利尿薬、降圧剤 Group2：メチルプレドニゾロンとシクロホスファミドの併用療法																												
用法・用量	Group2：メチルプレドニゾロン 1 g/日を 3 日連続静注後、経口プレドニゾロン 0.5 mg/kg/day を 1、3、5 ヶ月時に 27 日間経口投与、シクロホスファミド 2 mg/kg/day を 2、4、6 ヶ月時に経口投与。																												
症例数	組み入れ例数：104 例 (Group1；53 例、Group2；51 例) 完了例：93 例 (Group1；46 例、Group2；47 例) 解析除外例：追跡不能 11 例 (Group1；7 例、Group2；4 例)																												
評価基準	寛解 ・完全寛解：蛋白尿 <200 mg/dL が 3 回以上 ・部分寛解：>200 mg/dL かつ <2 g/dL 又はベースラインの 50%、いずれも血清クレアチニンが正常値以下 エンドポイント：血清クレアチニンの倍増、End stage of renal disease (ESRD)、患者死亡 (10 年以上追跡)																												
結果	両群の患者背景に差はなかった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>寛解 (例)</th> <th>(完全寛解)</th> <th>(部分寛解)</th> <th>1 年以内の初発寛解 (例数)</th> <th>10 年間の透析 Free 生存率</th> <th>endpoint 未到達生存可能性率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Group1</td> <td>16</td> <td>(5)</td> <td>(11)</td> <td>5</td> <td>65%</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td>Group2</td> <td>34</td> <td>(15)</td> <td>(19)</td> <td>15</td> <td>89%</td> <td>79%</td> </tr> <tr> <td>Group 間比較の p 値</td> <td>&lt;0.0001</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.016</td> <td>0.0006</td> </tr> </tbody> </table> <p>浮腫、高血圧、高アルブミン血症、高脂血症、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤の使用は、Group2 の方が低く、QOL は Group2 の方が高く、感染症発現率は両群で差はなかった。</p>		寛解 (例)	(完全寛解)	(部分寛解)	1 年以内の初発寛解 (例数)	10 年間の透析 Free 生存率	endpoint 未到達生存可能性率	Group1	16	(5)	(11)	5	65%	44%	Group2	34	(15)	(19)	15	89%	79%	Group 間比較の p 値	<0.0001	-	-	-	0.016	0.0006
	寛解 (例)	(完全寛解)	(部分寛解)	1 年以内の初発寛解 (例数)	10 年間の透析 Free 生存率	endpoint 未到達生存可能性率																							
Group1	16	(5)	(11)	5	65%	44%																							
Group2	34	(15)	(19)	15	89%	79%																							
Group 間比較の p 値	<0.0001	-	-	-	0.016	0.0006																							
文献番号	29																												
公表文献	J Am Soc Nephrol 1998; 9 (3): 444-50.																												
表題名	A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy.																												
著者名	Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al.																												
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、比較試験																												
目的	膜性腎症及びネフローゼ症候群を対象としたクロラムブシルとシクロホスファミドの有効性の比較																												
対象	腎生検で膜性腎症及びネフローゼ症候群と診断された 14~65 歳の患者																												
方法	膜性腎症/ネフローゼ症候群と診断された患者をクロラムブシル群とシクロホスファミド群のいずれかに無作為に割付け治療を開始した。最初の 6 ヶ月間は 1 ヶ月ごとに、その後 1 年まで 2 ヶ月ごとに、その後は 3~6 ヶ月ごとに観察した。																												
治療群	クロラムブシル (CHL) 群																												

	シクロホスファミド (CP) 群																																								
用法・用量	CHL 群：0.2 mg/kg/日、30 日間 CP 群：2.5 mg/kg/日、30 日間 両群ともメチルプレドニゾン 1 g を連続した 3 日間に静脈内投与した後、0.4 mg/kg/日、27 日間経口投与、その後各治療群の薬剤を 1 ヶ月間投与し、これを 3 回繰返す。クロラムシル及びシクロホスファミドは白血球数による用量調節あり。																																								
症例数	登録例 95 例 (CHL 群：50 例、CP 群：45 例) 1 年以上の観察例 87 例 (CHL 群：44 例、CP 群：43 例)																																								
評価基準	完全寛解：少なくとも 1 週間尿蛋白が 0.2 g/日以下 部分寛解：少なくとも 1 週間尿蛋白が 0.21~2 g/日、血清クレアチニン値正常 ネフローゼ症候群 (NS) 再発：寛解した患者で少なくとも 1 週間尿蛋白が 3.5 g/日超 悪化：少なくとも 1 週間血清クレアチニン値が開始時から 50%以上の増加																																								
結果	両群間の患者背景に差はなかった。シクロホスファミドを投与された患者の平均年齢は 48 歳 (17~55 歳)、性別は男性 29 人、女性 16 人であった。																																								
	治療後の反応性を以下に示す。両群間の寛解率に有意差はなかった。寛解例のうち CHL 群の 11 例 (30.5%)、CP 群の 10 例 (25%) は 6~30 ヶ月の間に再発した。両群とも 6 及び 12 ヶ月時点の血清クレアチニン値は開始時と比較して有意に高かった (p<0.0055)。																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">CHL 群 n=44</th> <th colspan="2">CP 群 n=43</th> <th rowspan="2">p 値</th> </tr> <tr> <th>例 (%)</th> <th>95% CI</th> <th>例 (%)</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解</td> <td>36 (82)</td> <td>67.3-91.8</td> <td>40 (93)</td> <td>80.9-98.5</td> <td>0.116</td> </tr> <tr> <td>  完全寛解</td> <td>12 (27.2)</td> <td>-</td> <td>16 (37.2)</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  部分寛解</td> <td>24 (54.5)</td> <td>-</td> <td>24 (55.8)</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>透析</td> <td>7 (15.9)</td> <td>-</td> <td>1 (2.3)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>悪化</td> <td>1 (2.3)</td> <td>-</td> <td>2 (4.6)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		CHL 群 n=44		CP 群 n=43		p 値	例 (%)	95% CI	例 (%)	95% CI	寛解	36 (82)	67.3-91.8	40 (93)	80.9-98.5	0.116	完全寛解	12 (27.2)	-	16 (37.2)	-		部分寛解	24 (54.5)	-	24 (55.8)	-		透析	7 (15.9)	-	1 (2.3)	-	-	悪化	1 (2.3)	-	2 (4.6)	-	-
	CHL 群 n=44		CP 群 n=43		p 値																																				
	例 (%)	95% CI	例 (%)	95% CI																																					
寛解	36 (82)	67.3-91.8	40 (93)	80.9-98.5	0.116																																				
完全寛解	12 (27.2)	-	16 (37.2)	-																																					
部分寛解	24 (54.5)	-	24 (55.8)	-																																					
透析	7 (15.9)	-	1 (2.3)	-	-																																				
悪化	1 (2.3)	-	2 (4.6)	-	-																																				
	各治療群の有害事象による中止例は CHL 群 6 例 (12%)、CP 群 2 例 (4.5%) であった。中止に至った有害事象は、CHL 群で白血球減少 (2 例)、肺炎 (2 例)、貧血及び血小板減少 (1 例)、悪心 (1 例) であり、CP 群で嘔気及び嘔吐 (1 例)、脳一過性虚血発作 (1 例) であった。また、CHL 群の 1 例で 48 ヶ月後に咽頭癌が、CP 群の 1 例で 66 ヶ月後に前立腺癌が認められた。																																								

文献番号	30
公表文献	Clin Nephrol 1992; 37 (5): 229-34.
表題名	Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis.
著者名	Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith PS.
試験デザイン	無作為化、非盲検、比較試験
目的	膜性腎症を対象に、ジピリダモール/ワルファリンとシクロホスファミドの有効性を比較する
対象	腎生検により膜性腎症と診断された 18 歳を超える患者
方法	膜性腎症の患者をシクロホスファミド群、ジピリダモール/ワルファリン投与群のいずれかに無作為に割付け治療を開始し、2 年間観察した。

治療群	シクロホスファミド (CP) 群 ジピリダモール (DP) 群：ジピリダモール+ワルファリン													
用法・用量	DP 群：ジピリダモールは、開始用量 100 mg/日、1 日 4 回、6 週間の増量期間、維持用量 200~400 mg/日、2 年間。ワルファリンは、血小板数により抗凝固作用が得られるように調節し 2 年間維持する。 CP 群：最大投与量 1.5 mg/kg/日、6 ヶ月間、白血球数により用量調節あり。													
症例数	40 例 (DP 群：21 例、CP 群：19 例)													
評価基準	24 時間尿蛋白、血清クレアチニン、血清アルブミン 完全寛解：尿蛋白 0.2 g/24 時間以下 部分寛解：尿蛋白 3.0 g/日未満、血清アルブミン 30 g/L 超													
結果	両群間の患者背景に差はなく、ネフローゼの患者は各群 13 人であった。シクロホスファミドを投与された患者の平均年齢は 47 歳 (26~66 歳)、性別は男性 12 人、女性 7 人であった。													
	ネフローゼ症候群の寛解状況を以下に示す。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DP 群 n=13</th> <th>CP 群 n=13</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解</td> <td>4</td> <td>9</td> <td rowspan="3">0.05</td> </tr> <tr> <td>  完全寛解</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>  部分寛解</td> <td>3</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>		DP 群 n=13	CP 群 n=13	p 値	寛解	4	9	0.05	完全寛解	1	2	部分寛解	3
	DP 群 n=13	CP 群 n=13	p 値											
寛解	4	9	0.05											
完全寛解	1	2												
部分寛解	3	7												

## 2) 国内文献

主に国内での使用実態の調査のため、「医中誌 Web」を用いて以下の条件で文献検索を行った (2010 年 11 月 30 日時点)。

シクロホスファミド Or エンドキサン 13,753  
+ ネフローゼ症候群 300

更に、原著論文及び症例報告以外の条件を掛け合わせたところ、26 件が抽出された。無作為化比較試験あるいは薬物動態試験の報告はなかったが、シクロホスファミドの有効性及び安全性を評価した国内文献 (小児対象 4 件、成人対象 1 件) 並びに海外文献 (小児対象 1 件; 文献番号 35) を以下に要約する。

## ①小児

文献番号	31
公表文献	日本小児腎臓病学会雑誌 2009; 22 (2): 111-5.
表題名	小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制剤シクロホスファミドの有効性について 43 例の臨床的検討
著者名	福島文, 桑門克治, 武田修明, 澤田真理子, 田中紀子, 西田吉伸, 藤原充弘
試験デザイン	後ろ向き
目的	小児特発性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの有効性を検討する
対象	ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS) 又は頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) でシクロホスファミド (CP) により加療した小児患者

方法	シクロホスファミド投与前後の臨床症状を評価するとともに、患者背景が効果に及ぼす影響を検討した。					
用法・用量	2 mg/kg/日、朝食後1回、8~12週間					
症例数	43例 (SDNS 37例、FRNS 6例)					
評価基準	有効 SDNS : CP投与前後の再発時のステロイド (PN) 量が1/2以下に減少 FRNS : CP投与後6ヵ月再発がない					
結果	対象症例の発症時平均年齢は4.4歳 (1.3~14.3歳)、CP導入時の平均年齢は6.0歳 (1.5~15.6歳)であり、性別は、男児26人、女児18人であった。CPの投与期間は80%が12週間であった。					
	平均観察期間108.4ヵ月 (25~330ヵ月)での寛解維持率及びネフローゼ症候群に対する反応性は以下の通りであった。					
	寛解維持率					
	経過月数 (ヵ月)	6	12	24	36	48
	寛解維持率 (%)	65	53	39	32	30
シクロホスファミドのネフローゼ症候群に対する反応性 (n=43)						
	有効	無効				
症例数 (%)	29 (67.4)	14 (32.6)				
有効例と無効例の性別、発症年齢、CP導入年齢、発症からCP投与までの期間、CP投与前再発時のPN量、CP累積投与量の比較では、いずれの項目でも有意差はみられなかったが、CP使用後に他の免疫抑制剤を使用した例では、CP有効例は無効例に比し、CP以外の免疫抑制剤使用までの期間が平均32ヵ月長い傾向にあった。						
副作用として白血球数減少7例、感染1例をみとめた。						

文献番号	32
公表文献	日本小児腎臓病学会雑誌 2008; 21 (1): 1-5.
表題名	思春期前のステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミド投与の検討
著者名	藤永周一郎, 平野大志, 原聡, 染谷朋之介, 大友義之, 清水俊明, 金子一成
試験デザイン	後ろ向き
目的	思春期前のステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの有用性を検討する
対象	ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS) でシクロホスファミド (CP) により加療した思春期以前 (10歳未満) の患者
方法	シクロホスファミド投与後の臨床症状を評価するとともに、患者背景が効果に及ぼす影響を検討した。
用法・用量	CP : 1.5~2.5 mg/kg、朝食後1回、12週間 (累積投与量 200 mg/kg 未満)。 併用薬 : プレドニゾロン (PN) 隔日投与、長期漸減し、約6ヵ月から1年間で中止
症例数	20例
評価基準	有効 (SDNS 離脱) : 長期寛解 (CP開始後、PN中止可能かつ1回も再発を認めない) 及び非頻回再発

結果	無効 (効果不十分) : PN 0.5 mg/kg/2日以上で再発し、シクロスポリンAに移行			
	対象症例の発症時平均年齢は5歳 (2.1~8.6歳)、CP投与時の平均年齢は5.8歳 (2.4~9.3歳)であり、性別は、男児17人、女児3人であった。			
	平均観察期間36.2ヵ月 (9~72ヵ月)でのネフローゼ症候群に対する反応性は以下に示す。			
		有効		無効
	症例数 (%)	4 (20)	8 (40)	12 (60)
n=20				
有効例と無効例の発症年齢、CP導入年齢、発症からCP投与までの期間、CP導入までの再発回数、CP投与量、CP導入前再発時のPN量の比較では、いずれの項目でも有意差はみられなかったが、CP有効例は無効例に比し、CP導入前再発時のPN量が少ない傾向にあった。				
副作用として、休薬を要する白血球減少2例、脱毛1例、帯状疱疹1例をみとめた。				

文献番号	33			
公表文献	日本小児腎臓病学会雑誌 1995; 8 (1): 1-3.			
表題名	小児ネフローゼ症候群頻回再発例に cyclophosphamide を投与する場合、開始前に完全寛解導入は必要か?			
著者名	星井桜子, 門脇純一			
試験デザイン	後ろ向き			
目的	シクロホスファミド (CP) 投与前のネフローゼ症候群の寛解程度が再発抑制効果に及ぼす影響を調査する			
対象	過去6ヵ月に2回以上の再発を認めた頻回再発型ネフローゼ症候群の小児患者			
方法	再発時点でプレドニゾロン (PN) を増量し完全寛解した後にCPの投与を開始する完全寛解群と再発時点でPNを増量せずCPを開始する非寛解群でのシクロホスファミドによる寛解率を比較する			
用法・用量	CP : 2 mg/kg/日、8週間 PN : 完全寛解群 : 4週連続投与後、隔日投与で1~2ヵ月に10 mg/kg/日の割合で漸減 非寛解群 : 再発時の投与量を4~8週間継続した後、隔日投与で1~2ヵ月に10 mg/kg/日の割合で漸減			
症例数	32例 (完全寛解群 : 15例、非寛解群 : 17例)			
評価基準	寛解			
結果	各治療群の寛解率は以下の通りであり、両群間に差はなかった。			
		n	完全寛解 (例)	寛解率 (%)
	完全寛解群	15	15	100
	非寛解群	17	14	82
各群の寛解症例の患者プロフィール (初発時年齢、CP投与時年齢、CP投与				

までの期間、総再発回数、再発頻度、前回再発からの期間、再発時 PN 量、再発時尿蛋白量) は、同様であった。  
副作用は両群ともに各 2 例の排尿時痛がみられたが、一過性であった。

文献番号	34																															
公表文献	小児科 1985; 26 (13): 1827-31.																															
表題名	頻回再発型およびステロイド依存型ネフローゼ症候群に対する Cyclophosphamide と Chlorambucil の効果比較																															
著者名	吉本賢良, 大部敬三, 木下昇平																															
試験デザイン	クロスオーバー、比較試験																															
目的	頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドとクロラムブシルの有効性及び安全性を比較する																															
対象	頻回再発型、ステロイド依存型ネフローゼ症候群の小児患者																															
方法	プレドニゾロンの投与で頻回再発又は副作用をみとめた患者にシクロホスファミド (CP) による投与を追加し、再再燃をきたした患者はシクロホスファミドをクロラムブシル (CHL) に変更し観察した。																															
用法・用量	CP : 1.5~2 mg/kg/日、8~12 週間 CHL : 0.25 mg/kg/日、8~12 週間 併用薬 : プレドニゾロン (PN) 60 mg/m <sup>2</sup> 、4 週間連続投与後、隔日投与に維持減量																															
症例数	22 例																															
評価基準	有効 (SDNS 離脱) : 長期寛解 (CP 開始後、PN 中止可能かつ 1 回も再発を認めない) 及び非頻回再発 無効 (効果不十分) : PN 0.5 mg/kg/m <sup>2</sup> 日以上で再発し、シクロスポリン A に移行																															
結果	対象症例の発症時平均年齢は 4 歳 10 ヶ月で、性別は、男児 17 人、女児 5 人であった。 平均観察期間 64.6 ± 8 ヶ月の臨床経過は以下の通りであり、CHL は CP に比べて有意に長期の寛解を得ることが分かった (p < 0.01)。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>寛解期間* (ヵ月)</th> <th>長期寛解 (例)</th> <th>再発 (例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CP 投与</td> <td>22</td> <td>15.7 (1-127)</td> <td>2</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>CHL 投与</td> <td>16</td> <td>12.8 (8-26)</td> <td>14</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 平均 (最小 - 最大)</p> <p>副作用として、白血球減少症、出血性膀胱炎、脱毛症の発現状況を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CHL 投与 n=16</th> <th>CP 投与* n=38</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>5</td> <td>20</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>出血性膀胱炎</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>脱毛症</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>0.003</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 22 例に 38 回の CP 使用時の発現回数</p>		n	寛解期間* (ヵ月)	長期寛解 (例)	再発 (例)	CP 投与	22	15.7 (1-127)	2	20	CHL 投与	16	12.8 (8-26)	14	2		CHL 投与 n=16	CP 投与* n=38	p 値	白血球数	5	20	NS	出血性膀胱炎	0	4	NS	脱毛症	0	15	0.003
	n	寛解期間* (ヵ月)	長期寛解 (例)	再発 (例)																												
CP 投与	22	15.7 (1-127)	2	20																												
CHL 投与	16	12.8 (8-26)	14	2																												
	CHL 投与 n=16	CP 投与* n=38	p 値																													
白血球数	5	20	NS																													
出血性膀胱炎	0	4	NS																													
脱毛症	0	15	0.003																													

文献番号	35
公表文献	Pediatrics International 2003; 45 (1): 65-7.
表題名	Intravenous cyclophosphamide is the drug of choice for steroid dependent nephrotic

著者名	BircanZelal, KaraBuelent.																												
試験デザイン	比較試験																												
目的	ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドの静脈内パルス投与と経口投与の有効性を比較する																												
対象	ステロイド依存性ネフローゼ症候群の小児患者																												
方法	再発した患者にプレドニゾロン (PN) 60 mg/m <sup>2</sup> /日で蛋白尿が陰性となるまで治療し寛解した後、45 mg/m <sup>2</sup> 隔日投与 4 週間に漸減維持しシクロホスファミドと併用した。プレドニゾロンはシクロホスファミド終了時まで、15 mg/m <sup>2</sup> 隔日投与に漸減した。シクロホスファミド経口投与群は 1 週ごと、静脈内投与群は 1 ヶ月ごとに観察した。																												
治療群	シクロホスファミド静脈内投与 (IVCP) 群 シクロホスファミド経口投与 (OCP) 群																												
用法・用量	IVCP 群 : 500 mg/m <sup>2</sup> /時間、1 ヶ月毎、6 ヶ月間 OCP 群 : 2 mg/kg/日、12 週間																												
症例数	19 例 (IVCP 群 : 10 例、OCP 群 : 9 例)																												
評価基準	再発 : 連続した 3 日の尿蛋白が 40 mg/時間/m <sup>2</sup> 以上 (定性値 2+以上) 完全寛解 : 連続した 3 日の尿蛋白が 4 mg/時間/m <sup>2</sup> 未満 (定性値 0 又は微量)																												
結果	シクロホスファミド投与前の患者背景は両群間で差がなかった。シクロホスファミドを静脈内投与された患者 10 人のネフローゼ症候群発症時の平均年齢は 3.5 歳 (1.5~6 歳) であり、経口投与された患者 9 人では 3.64 歳 (1~7 歳) であった。 各投与群の臨床経過を以下に示す。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OCP 群 n=9</th> <th>IVCP 群 n=10</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解時の PN 量 (mg/m<sup>2</sup>/隔日)</td> <td>3.06 (0-15)</td> <td>1.50 (0-10)</td> <td>&lt; 0.05</td> </tr> <tr> <td>2 年間完全寛解の患者 例 (%)</td> <td>3 (33.3)</td> <td>5 (50)</td> <td>&lt; 0.05</td> </tr> <tr> <td>シクロホスファミド累積投与量 (mg/kg)</td> <td>168</td> <td>132</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>年間再発率</td> <td>0.38 (0-1.02)</td> <td>0.23 (0-0.75)</td> <td>&lt; 0.05</td> </tr> <tr> <td>次の再発までの期間 (月)</td> <td>19.50</td> <td>31.4</td> <td>&lt; 0.05</td> </tr> <tr> <td>次の再発なし例</td> <td></td> <td>10</td> <td>&lt; 0.05</td> </tr> </tbody> </table> <p>OCP 群でみられた副作用は、モニリア症 (2 例)、胃腸炎 (2 例)、上気道感染 (2 例) で、IVCP 群では副作用はなかった。</p>		OCP 群 n=9	IVCP 群 n=10	p 値	寛解時の PN 量 (mg/m <sup>2</sup> /隔日)	3.06 (0-15)	1.50 (0-10)	< 0.05	2 年間完全寛解の患者 例 (%)	3 (33.3)	5 (50)	< 0.05	シクロホスファミド累積投与量 (mg/kg)	168	132	-	年間再発率	0.38 (0-1.02)	0.23 (0-0.75)	< 0.05	次の再発までの期間 (月)	19.50	31.4	< 0.05	次の再発なし例		10	< 0.05
	OCP 群 n=9	IVCP 群 n=10	p 値																										
寛解時の PN 量 (mg/m <sup>2</sup> /隔日)	3.06 (0-15)	1.50 (0-10)	< 0.05																										
2 年間完全寛解の患者 例 (%)	3 (33.3)	5 (50)	< 0.05																										
シクロホスファミド累積投与量 (mg/kg)	168	132	-																										
年間再発率	0.38 (0-1.02)	0.23 (0-0.75)	< 0.05																										
次の再発までの期間 (月)	19.50	31.4	< 0.05																										
次の再発なし例		10	< 0.05																										

②成人	
文献番号	36
公表文献	Internal Medicine 2004; 43 (1): 30-4.
表題名	Nephrotic Syndrome Caused by Membranous Nephropathy: Response to a Short Course of Cyclophosphamide Alternating with Prednisolone.
著者名	FujimotoShouchi, HaraSeiichirou, SatoYuji, YamadaKazuhiro, HisanagaShuichi, EtoTanenao.
試験デザイン	後ろ向き
目的	膜性腎症によるネフローゼ症候群を対象に、シクロホスファミドとプレドニゾロンの短期併用時の有効性を検討する
対象	腎生検により膜性腎症と診断されたネフローゼ症候群又は慢性糸球体腎炎



	の患者 (成人)			
方法	シクロホスファミド (CP) +プレドニゾロン (PN) 併用治療でのネフローゼ症候群寛解率を調査するとともに、6 ヶ月以内にネフローゼ症候群が寛解した群 (A 群) と寛解しなかった群 (B 群) を比較した。			
用法・用量	シクロホスファミド 2 mg/kg/日、8 週間経口投与 プレドニゾロンは、1 mg/kg/日、48 時間ごとに 8 週間経口投与、その後 10 mg/2 週～20 mg/48 時間に減量し、この用量を 6 ヶ月以上維持。その後徐々に減量し中止。			
症例数	28 例			
評価基準	完全寛解：尿蛋白が正常値 (0.3 g/日未満) 部分寛解：尿蛋白が 1.0 g/日未満、血清アルブミン及びクレアチニン値が正常 再発：ネフローゼ症候群の再発			
結果	シクロホスファミドを投与された患者の年齢 (平均 ± SD) は 52.4 ± 2.25 歳であり、性別は男性 12 人、女性 16 人であった。			
	シクロホスファミド+プレドニゾロン併用投与時の寛解率を以下に示す。			
		6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月
	完全寛解	32%	54%	79%
	部分寛解	21%	29%	11%
	A 群 (n=15) 部分寛解数	6	3	1
	B 群 (n=13) 完全寛解数	0	3	7
	最終観察時の臨床状態を以下に示す。			
		A 群 n=15	B 群 n=13	
	観察期間	51 ± 8.8	78 ± 13.1	
転帰				
尿蛋白陰性	12 (80.0%)	9 (69.2%)		
ネフローゼ症候群	0	3 (23.1%)		
腎障害 (≥1.3 mg/dL)	1 (6.7%)	3 (23.1%)		
各群の有害事象を以下に示す。				
	A 群 n=15	B 群 n=13		
尿蛋白陰性	80%	69%		
腎機能障害	1	3		
再発	3	1		
シクロホスファミドの累積投与量は 10 g 未満であった。白血球減少は治療開始後 6～8 週で 3 例にみられた。尿糖陽性が 4 例にみられたが、PN 減量につれて徐々に陰性化した。				

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

1) 小児

① Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children (Cochrane Database Syst Rev 2008; 23: CD002290)<sup>37</sup>

ステロイド感受性ネフローゼ症候群の小児の 80～90%は再発する。再発患者に対する非

コルチコステロイド性免疫抑制剤のベネフィットとリスクを CENTRAL、Medline、EMBASE 等の資料を用いて検討した。無作為化比較試験 (RCT) 及び準 RCT の成績を検討資料に含めた。統計解析は変量効果モデルを用い、結果は相対リスク (RR) と 95%信頼区間 (CI) で示した。26 試験、1173 例の小児患者を対象とした。シクロホスファミド (CP) は、プレドニゾロン単独治療に比べ、治療後 6～12 ヶ月時点の再発リスクを低減した (120 例、RR 0.44、95%CI 0.26 - 0.73)。13～24 ヶ月時点での再発の RR は 0.21 (27 例、95%CI 0.07 - 0.65) であった。

CP の 8 週間投与は 2 週間投与に比べて 12 ヶ月までの再発患者数が少なかった (22 例、RR 0.25、95%CI 0.07 - 0.92)。CP の治療期間を 8 週間から 12 週間に延ばしても更なる再発患者数の減少はみられなかった (12 ヶ月時点：73 例、RR 1.04、95%CI 0.75 - 1.44、24 ヶ月時点：73 例、RR 0.98、95%CI 0.74 - 1.28)。

CP の 6 週間投与は、同一総投与量を 12 週間投与した場合と比べて 12 ヶ月時点の再発患者数を減少させなかった (14 例、RR 2.33、95%CI 0.11 - 48.99) が、副作用発現患者数を増加させた。

CP とクロラムブシル (CHL) を比較すると、12 ヶ月時点及び 24 ヶ月時点での再発リスクに差はみられなかった (12 ヶ月時点：50 例、RR 1.15、95%CI 0.69 - 1.94、24 ヶ月時点：50 例、RR 1.31、95%CI 0.80 - 2.13)。

CP の 8 週間投与とシクロスポリン (CsA) の 12 ヶ月投与の有効性は、同程度であった (55 例、RR 1.07、95%CI 0.48 - 2.35)。

CP による副作用として、感染が 7 試験で 203 例中 2 例 (1%)、白血球減少症 (<5000mm<sup>3</sup>) が 6 試験で 176 例中 57 例 (32%)、白血球減少症による投与中止が 6 試験で 132 例中 17 例 (9%)、血小板減少症が 4 試験で 143 例中 3 例 (2%)、脱毛症が 4 試験で 188 例中 26 例 (14%)、膀胱炎が 4 試験で 188 例中 7 例 (4%) 報告された。

結論として、CP や CHL を用いた 8 週間の治療や CsA の長期に亘る治療コースは、コルチコステロイド単独治療に比べ、小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群の患者における再度の再発リスクを低減するが、更なる比較試験が必要である。

② Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children (Cochrane Database Syst Rev 2010; 11: CD003594)<sup>38</sup>

ネフローゼ症候群の初めての症状を発現した小児の多くが、副腎皮質ホルモン治療で寛解する。治療に反応しなかった小児患者は、カルシニューリン阻害剤 (シクロスポリン、タクロリムス) などの免疫抑制剤や、アンギオテンシン変換酵素阻害剤などの非免疫抑制剤で治療される。毒性が最小となるこれら薬剤の最適な併用療法は決まっていない。小児の特発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) に使用される治療のベネフィットとリスクを、CENTRAL、Medline、EMBASE 等の資料を用いて評価した。3 ヶ月から 18 歳の小児 SRNS に対して、免疫抑制剤又は非免疫抑制剤とプラセボ、プレドニゾン、又は経口/非経口他薬剤と比較した無作為化比較試験 (RCT)、準 RCT を選んだ。統計解析は変量効果モデルを使用し、結果はリスク比 (RR) と 95%信頼区間 (CI) で示した。14 試験、

449 例の小児患者を対象とした。

経口シクロホスファミド (CP) とプレドニゾンの併用をプレドニゾン単独療法と比較した結果、全患者でも、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) でも、完全寛解の患者数に有意差はなかった (2 試験、全体: 84 例、RR 1.06、95%CI 0.61 - 1.87、FSGS: 63 例、RR 1.01、95%CI 0.43 - 2.37)。完全寛解又は部分寛解の患者数にも有意差がなかった (1 試験、53 例、RR 0.88、95% CI 0.53 - 1.45)。治療失敗 (クレアチニンの 30%以上の増加、クレアチニンが 4mg/dL を超える、透析又は移植) は CP とプレドニゾン併用療法で 57% (20/35 例)、プレドニゾン単独療法で 36% (9/25 例) で認められた (1 試験、60 例、RR 1.59、95% CI 0.87 - 2.88)。有害事象に関しては、発作を伴う高血圧、膀胱炎または骨髄抑制がみられた患者数に差はなかった。

小児 SRNS 患者に対する試験数は非常に少なく、小規模で質も多様であり、データが十分に示されていない。カルシニューリン阻害薬は小児 SRNS 患者に対し、一定のベネフィットを有すると考えられるものの、例数や質の問題からこの結論を確定することはできなかった。

結論として、小児特発性 SRNS に対し、糖質ステロイドとの併用又は単独でのカルシニューリン阻害薬治療と糖質ステロイド併用による経口又は静脈内投与のアルキル化薬治療のリスクとベネフィットを評価するためには、より適切な検出力、十分にデザインされた RCT が必要である。

③ Immunosuppressive agents in childhood nephritic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919-27<sup>39</sup>

小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群 (SSNS) 患者の多くが頻回に再発し、免疫抑制剤を投与されている。RCT の包括的なレビューにより、これら免疫抑制剤のベネフィットとリスクを評価した。再発性 SSNS 患者に非コルチコステロイドを 6 ヶ月以上評価した RCT より、6~12 ヶ月時の再発リスクを、変量効果モデルを用いて計算した。17 試験、631 例の小児患者を対象とした。

シクロホスファミド (CP) はプレドニゾン単剤療法と比較して 6~12 ヶ月時の再発リスクを低下させた (3 試験、102 例、RR 0.44、95%CI 0.26 - 0.73)。12 ヶ月を超えて調査した 19 例では 13~24 ヶ月の再発 RR は 0.13 (95%CI 0.03 - 0.60) であった。1 試験では、CP の 8 週間投与は 2 週間投与と比較して、12 ヶ月時点の再発リスクを低下させた (RR 0.25、95% CI 0.07 - 0.92)。8 週間投与を 12 週間投与に延ばしても更なる再発リスクの低下はみられなかった (RR 1.04、95% CI 0.75 - 1.44)。別の試験では、同一総投与量の CP を 6 週間で投与した場合、12 週間で投与した場合と比較して、12 ヶ月までの再発リスクを低下させず (RR 0.43、95% CI 0.02 - 9.00)、副作用発現例数を増加させた。

クロラムブシル (CHL) と CP を比較した 1 試験では、12 ヶ月時点及び 24 ヶ月時点の再発リスクに差はなかった (24 ヶ月時点: RR 1.31、95%CI 0.80 - 2.13)。

シクロスポリン (CsA) と CP を比較すると、9 ヶ月時点の有効性は同程度であったが (1 試験、RR 1.07、95%CI 0.48 - 2.35)、24 ヶ月時点での寛解の持続では CP が優れていた (1

試験、RR 0.40、95%CI 0.22 - 0.73)。

副作用として、白血球減少症、血小板減少症、感染がアルキル化薬で報告された。CP では脱毛症、膀胱炎が報告された。

結論としては、CP は CHL や CsA と同様にプレドニゾン単独治療に比べ、再発性 SSNS 患者での再発リスクを低下させた。

④ A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephritic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 16:271-282, 2001<sup>40</sup>

本論文は、小児微小変化型ネフローゼ症候群治療におけるシクロホスファミド (CP) の有用性と安全性に関して、過去に報告された 38 論文 (対象患者数は 1504 例) を包括的にレビューして解析している。

頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) とステロイド感受性ネフローゼ症候群 (SSNS) の小児患者に対する CP とクロラムブシル (CHL) による細胞傷害性薬剤による治療について評価した。CP の累積投与量は 105~588 mg/kg であった。

ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS) 患者では FRNS 患者と比較して寛解の持続している割合が低く、再発なしの生存率が最も低かった 12 試験中 10 試験は SDNS 患者を対象としたものであった。

累積投与量を考慮しない場合、収集した試験では 4 年後の再発なしの生存率は 50% を下回っていた。平均すると FRNS の 2 年後の寛解率は 72%、5 年後で 36% であった。SDNS では 2 年後で 40%、5 年後で 24% であった。

CHL は CP より寛解持続の患者数の割合が高かった。寛解率が上位の 12 試験のうち 8 試験は CHL の治療であった。しかしこれらの多くは CHL の毒性のため、今日では使用されない用量であった。

細胞傷害性薬剤による反復治療は、初回治療後の早期再発患者ではほとんど定型に行われているが、詳細なデータは不足している。5 試験中の 25 例でその用量、寛解率を調査した。CP は初回治療の累積投与量の中央値が 1187 mg/kg (範囲: 112~1080 mg/kg)、2 回目の治療の累積投与量の中央値が 112 mg/kg (範囲: 35~370 mg/kg) であった。CHL は累積投与量の中央値が 11.2 mg/kg、範囲は 6.2~14 mg/kg であった。初回治療の寛解は最長 57 ヶ月持続した (中央値 12 ヶ月)。2 回目の治療は 1 回目治療終了後 1~96 ヶ月 (中央値 24 ヶ月) に実施された。Kaplan-Meier 解析によると初回治療後の寛解持続は 24 ヶ月では 12% のみ、48 ヶ月では 4% のみであった。2 回目の治療後の寛解持続は 24 ヶ月では 61%、48 ヶ月では 52% であった。しかし例数が少なく、レトロスペクティブな副作用の評価ができないことから、細胞傷害性薬剤による反復治療の有用性を推奨する確信は得られなかった。

CP は 4 回目の治療まで報告されている。細胞傷害性薬剤による反復治療は性腺毒性のリスクを上昇させる可能性がある。長期の副作用リスクをなくすと考えられる 1 年間隔以上の治療間隔での試験成績は報告されていない。

治療時の死亡率は約 1% であった。白血球減少症は CP、CHL とともに 1/3 の患者で生じ、高度の細菌感染は CP では 1.5%、CHL では 6.8% の患者で発生した。悪性腫瘍は両薬剤の高

用量で 14 例に認められた。女性では永続する生殖腺への影響はほとんどなかった。男性では、累積投与量が 300 mg/kg を超えると乏精子症あるいは無精子症を起こすリスクが増加する。

これらの結果から、効果と安全性からみた CP の投与量と投与期間は、2~3 mg/kg 標準体重/日、8~12 週間投与が適当と結論づけている。

## 2) 成人

### ① Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome (Cochrane Database Syst Rev 2004; 18: CD004293)<sup>41</sup>

特発性の膜性腎症は、成人のネフローゼ症候群でもっとも一般的である。大多数の患者では良性あるいは無痛性の経過を示し、30%以上が自然に完全寛解あるいは部分寛解する。一方で、30~40%の患者は5~15年以内に末期の腎不全へと進行する。本レビューでは、成人の特発性膜性腎症に対する免疫抑制剤のベネフィットとリスクを評価した。CENTRAL、MEDLINE、EMBASE や教科書、総説などを調査した。成人の膜性腎症の治療で免疫抑制剤と比較した無作為化比較試験 (RCT) と準 RCT を評価資料とした。1025 例の成人患者を含む 18 試験を調査した。エンドポイントは死亡と末期腎不全 (ESRF) とし、統計解析は変量効果モデルを用い、相対リスク (RR) と 95%信頼区間 (CI) で示した。代替のエンドポイントは部分寛解、完全寛解、試験終了時の蛋白尿 (24 時間値)、終了時の血清クレアチニン、終了時の GFR とし、安全性については中止を要する有害事象の割合を評価した。

全ての免疫抑制剤の成績を 1 群として併合し、プラセボ又は無治療と比較した場合、有効性に差は見られなかった (死亡又は ESRF: 10 試験、620 例、RR 0.82、95% CI 0.49 - 1.40、 $p=0.47$ )。薬効別にみても、糖質ステロイド (RR 0.88、95% CI 0.39 - 1.97、 $p=0.75$ )、アルキル化薬 (RR 0.56、95% CI 0.18 - 1.68、 $p=0.3$ ) 及びシクロスポリン (CsA) 治療 (RR 0.93、95% CI 0.32 - 2.71、 $p=0.89$ ) はプラセボ又は無治療と比較した場合、死亡又は ESRF に関して有効性を示さなかった。アルキル化薬は、完全寛解では有意な有効性を示した (RR 2.37、95% CI 1.32 - 4.25、 $p=0.004$ ) が、部分寛解 (RR 1.22、95% CI 0.63 - 2.35、 $p=0.56$ ) や完全寛解と部分寛解の合計 (RR 1.55、95% CI 0.72 - 3.34、 $p=0.27$ ) では有意差はなかった。

アルキル化薬は糖質ステロイドと比較すると、寛解率が高かった (完全寛解: RR 1.89、95% CI 1.34 - 2.67、 $p=0.0003$ 、部分寛解: RR 1.45、95% CI 1.16 - 1.81、 $p=0.001$ )。

アルキル化薬と CsA の比較では、CsA の完全寛解率が高かった (完全寛解: RR 1.68、95% CI 1.06 - 2.65、 $p=0.03$ 、部分寛解: RR 1.46、95% CI 0.97 - 2.20、 $p=0.07$ )。

アルキル化薬であるシクロホスファミド (CP) と、クロラムブシル (CHL) の有効性を比較すると、死亡、ESRF、又は両エンドポイントの併合のいずれでも有意差はなかった。有害事象による中止発生率は CP で明らかに低かった (RR 2.34、95% CI 1.25 - 4.39、 $p=0.008$ )。

結論として、患者と腎機能両方の良好状態の維持、あるいはそのいずれかにおいても、免疫抑制剤の長期の薬効を示すことはできなかった。免疫抑制剤投与群では有害事象によ

る中止例が増加した。アルキル化薬は、プラセボ又は無治療、あるいは糖質ステロイド単独療法と比較して、代替エンドポイントである寛解率を増加させ、蛋白尿を減少させた。アルキル化薬の中で、CP は CHL よりも投与中止にいたる有害事象が少なく、CP の有効性を示唆する弱いエビデンスがあった。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### 1) 小児

##### ① Comprehensive pediatric nephrology (Geary DF, Schaefer F 編), Mosby, Philadelphia, 2008<sup>42</sup>

Chapter 15 Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome (SSNS)

Corticosteroid Sparing Agents in Frequently Relapsing and Steroid-Dependent SSNS

Alkylating Agents

RCT において、アルキル化薬 (経口シクロホスファミド 2~3 mg/kg/日、又はクロラムブシル 0.2 mg/kg/日 8 週間投与) は治療後 6~12 ヶ月時で頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群の再発リスクを 70%減少させた。比較試験では、シクロホスファミドとクロラムブシルの有効性に有意差は認められていない。シクロホスファミドの 8 週間投与と 12 週間投与は RCT で有効性に有意差は認められていないが、Historical control による比較では 12 週間投与に有用性があった。

#### 2) 成人

##### ① 今日の治療指針 2010<sup>43</sup>

#### 9 腎疾患

ネフローゼ症候群 (ステロイド依存性、抵抗性、難治性を含む)

治療方針

ネフローゼ症候群では、可能な限り原疾患を確定して治療方針を決めるべきである。MCNS (微小変化型ネフローゼ) は副腎皮質ステロイドによく反応し、比較的すみやかに寛解となるが再発する例が多い。頻回再発型には免疫抑制剤の併用が必要となる。FSGS (巣状分節性糸球体硬化症) は薬物治療に対する反応が悪く、腎不全へと進行する可能性が高い疾患である。副腎皮質ステロイドの経口投与に加え、メチルプレドニゾロンのパルス療法、さらには免疫抑制剤の併用が一般的である。

MN (膜性腎症) に対しても副腎皮質ステロイドを中心とした治療で蛋白尿の減少を目標に治療するほうがよい。MPGN (膜性増殖性糸球体腎炎) は 10 年で約半数の患者が末期腎不全に陥る疾患である。本症に対しても FSGS 同様に強力な治療が必要となる。しかし近年 MPGN の患者は減少傾向にある。二次性ネフローゼ症候群では原疾患の治療が優先され、ネフローゼの治療にもつながる。

##### ② Conn's current therapy 2010<sup>44</sup>

Primary Glomerular Diseases

Treatment

#### 微小変型ネフローゼ症候群

最大75%の小児及び多くの成人において、ネフローゼ症候群が再発する。初期の単回の再発はステロイドで治療を行い、頻回の再発(6ヵ月間以内で2回以上の再発)は低用量のステロイドに8週間のシクロホスファミド(1.5~2 mg/kg)又はクロラムブシル(0.1~0.2 mg/kg/日)の投与を追加する。短期間の細胞傷害性薬剤による治療後、蛋白尿陰性期間の延長及び重篤な合併症の発生率低下が認められる。より長期又は反復の治療は重篤な副作用を発現させ得るため推奨されない。

ステロイド依存性ネフローゼ症候群(ステロイドの投与中止中又は中止後すぐの再発)では、頻回再発型と比べ細胞傷害性薬剤に対する反応性は乏しい。ステロイド依存性及び頻回再発型で細胞傷害性薬剤に反応しない場合、シクロスポリンによる治療が行われるのが一般的だが、多くのステロイド依存性患者はシクロスポリン依存性となるため、シクロスポリンによる腎毒性に注意が必要である。

#### 膜性腎症

(活動性の徴候(重度のネフローゼ症候群及び腎機能の悪化)を示す患者に対し、治療選択肢の一つとしてプレドニゾン0.5 mg/kg/日の6ヵ月間隔日投与とシクロホスファミド1.5 mg/kg/日の12ヵ月間投与の併用が紹介されている。また、腎機能は正常で9~12ヵ月を超えてネフローゼ蛋白尿が持続している患者に対し、治療選択肢の一つとしてプレドニゾンとシクロホスファミドの併用が紹介されている。)

#### IgA腎症

より活動性の徴候(蛋白尿及び腎機能の悪化)を示す患者では、前向き試験において、プレドニゾン40 mg/日(2年以内に10 mg/日に漸減)とシクロホスファミド1.5 mg/kg/日の3ヵ月間併用投与後、アザチオプリンを少なくとも2年間投与することで、未治療患者に比べ腎機能の有意な改善が示された。

#### 半月体形成性糸球体腎炎

I型(抗基底膜抗体型)の治療には、ステロイド、シクロホスファミド、血漿交換が用いられる。メチルプレドニゾロンの静脈内投与(500~1000 mg/日 3~4日間)に続いて、プレドニゾロンを経口投与(1 mg/kg/日 3~4週間、その後6ヵ月以上かけて徐々に漸減)する。シクロホスファミド(2 mg/kg/日)の経口投与は、通常、2~3ヵ月維持する。アルブミンを使用した血漿交換(毎日または隔日4L交換)は、通常、2~3週間行う。

全身性エリテマトーデス等、病因の明らかなII型(免疫複合体型)の治療は、その診断に従い、診断が明らかでない場合はIII型と同様の治療を実施する。

III型(pauci-immune型)には、ステロイド(経口プレドニゾン1 mg/kg/日 3~4週間、維持用量の10~20 mgまで徐々に漸減)と、月1回のシクロホスファミド静脈内投与(初期用量0.5~1 g/m<sup>2</sup>、腎機能と年齢で補正)が用いられる。

#### (4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### 1) 小児

##### ①日本小児腎臓病学会：小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン(1.0版、2005)<sup>45</sup>

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療

##### 定義

- 1) 頻回再発型ネフローゼ症候群：初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後6ヵ月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12ヵ月間に4回以上再発する場合
- 2) ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイド治療中あるいはステロイド中止2週間以内に2回連続再発する場合

##### 治療指針

効果や副作用を考慮し、以下の3剤のいずれかを選択する

1. シクロスポリン3~6 mg/kg 標準体重/日投与  
血中濃度を測定しながら投与量を調節する(注1)
2. シクロホスファミド2~3 mg/kg 標準体重/日で8~12週間投与(注2)
3. ミゾリピン4 mg/kg 標準体重/日投与

注2：累積投与量が300 mg/kgを越えると無精子症などの性腺障害(特に男性)の頻度が高くなると報告されている

##### ②エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009<sup>46</sup>

##### 17 小児CKDの治療

ステートメント 各論

##### CKDステージ1の治療

ネフローゼ症候群(単状分節性糸球体硬化症を含む)の治療

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療

シクロスポリンまたはシクロホスファミドの投与を行うことで、ほとんどの症例で寛解維持が可能となる。

- (1) シクロスポリン(グレードA<sup>1</sup>、レベル1<sup>2</sup>)
- (2) シクロホスファミド(グレードA、レベル2<sup>3</sup>)

##### シクロホスファミド

頻回再発型ネフローゼ症候群(初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後6ヵ月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12ヵ月間に4回以上再発する場合)に対して有用性はすでに報告されているものの、ステロイド依存性ネフローゼ症候群(ステロイド治療中あるいはステロイド中止2週間以内に2回連続再発する場合)に対する評価は一定していない。骨髄抑制、肝機能障害、出血性膀胱炎、性腺機能障害や催腫瘍性などの副作用の問題があり、特に男性において、累積300 mg/kgを超えると高率に乏精子症を発症する

<sup>1</sup> 行うよう強く勧められる

<sup>2</sup> システマティックレビュー/メタ解析

<sup>3</sup> 1つ以上のランダム化比較試験による

とされている。一般的な投与量である2 mg/kgの12週間投与で累積168 mg/kgとなるため、1クール以上の投与は一般的に勧められない。

### ③Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendation (1999)<sup>47</sup>

頻回再発型の微小変化群の治療

以下のいずれかで治療する

- シクロホスファミド又はクロラムブシルの8週間投与
- プレドニゾンによる頻回再発の治療
- 対症療法のみ
- 隔日プレドニゾン及び/又はレバミゾールの長期投与

ステロイド依存性微小変化群の治療 及び ステロイド抵抗性微小変化群の治療

- 小児に対し、シクロホスファミド2 mg/kg/日を12週間又はシクロスポリン6 mg/kg/日 (投与期間不詳)
- 成人に対し、シクロスポリン5 mg/kg/日 (投与期間不詳)

### ④Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the national kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE) (2000)<sup>48</sup>

APPROACHES TO TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH NS (nephritic syndrome)

Specific Treatment Options

Cytotoxic Drugs

ステロイドによる反復治療後の副作用が問題となる、又はステロイド治療に反応しない場合には、シクロホスファミド又はクロラムブシルを8~12週間投与することで、長期寛解が達成されたり、ステロイドの必要量が減少したりすることが、多くの小児患者に関する報告から示唆されている。

骨髄抑制は、細胞傷害性薬剤の一般的な副作用である。投与中は常に白血球数を確認し、悪性腫瘍の発現に注意するべきである。小児におけるシクロホスファミドの長期投与により精子減少症、無精子症、卵巣線維腫等のリスクがあり、思春期前後の患者及び何ヵ月にもわたり大量に投与される場合にリスクが大きい。大抵の場合、累積投与量は170 mg/kg未満とされるべきである。

#### 2) 成人

#### ①厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会：ネフローゼ症候群診療指針<sup>49</sup>

ネフローゼ症候群における基本的な副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の使用法

免疫抑制薬

シクロホスファミド

活動性の高いループス腎炎、ANCA 関連血管炎、膜性増殖性腎炎などの難治性ネフローゼ症候群の治療に使用されている。欧米では、シクロホスファミドは膜性腎症に有効とされているが、難治性ネフローゼ症候群に関するわが国での多施設共同後ろ向き研究では、ステロイド単独治療を上回る成績は得られていない。厚生労働省進行性腎障害研究班ではANCA 関連腎炎で一定の条件下で使用が推奨されている。

催奇形性、乳汁中への移行があるため、妊婦、授乳中の女性には禁忌である。男性での催奇形性は報告されていない。

骨髄抑制による白血球減少症、性腺機能障害、悪性腫瘍の発現率が用量依存的に上昇するため、投与総量を10 g以内にすることが望ましい。

投与後2~3週で出現しやすい白血球減少(白血球数3,500/mm<sup>3</sup>、好中球1,500/mm<sup>3</sup>以下)では日和見感染の危険性が増加するため減量を検討する。

血清コリンエステラーゼ値の低下は無顆粒球症などのシクロホスファミドの重篤な副作用と関連しており、200 U/L以下にならないように注意する。

シクロホスファミドの代謝産物であるアクロレインは出血性膀胱炎、膀胱癌の原因となり、経口投与では連日曝露のため危険性がさらに高くなる。予防法として、経口法では朝に服用し日中水分を十分とる、就寝前は排尿して膀胱を空にする等が行われる。アクロレインと結合し無毒化するメスナやビタミンCの併用も有効とされる。

【使用法】

経口：欧米では2.5~3.0 mg/kg/日を8週間使用するが、わが国では50~100 mg/日で8~12週間投与することが多い。

微小変化型ネフローゼ症候群(頻回再発型、ステロイド依存性及びステロイド抵抗性)、巣状分節性糸球体硬化症(ステロイド抵抗性)、膜性腎症(ステロイド抵抗性)の診療指針において、ステロイドと併用される免疫抑制薬の一つとして、シクロホスファミド(50~100 mg/日)が記載されている。

#### ②エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009<sup>46</sup>

10 ネフローゼ症候群(特発性膜性腎症、一次性巣状分節性糸球体硬化症)

ステートメント

特発性膜性腎症の免疫抑制療法

経口シクロホスファミドとステロイドの併用療法は、寛解導入に有効である  
(グレードB<sup>1</sup>、レベル1)

アルキル化薬

アルキル化薬の投与方法としては、Ponticelliらのプロトコール(クロラムブシル0.2 mg/kg/日(=シクロホスファミド2.5 mg/kg/日)、隔月3クール)がよく知られ、ヨーロッパにおける標準的治療となっている。クロラムブシルとステロイドの併用プロトコール(メチルプレドニゾンパルス1 g×3日間+経口メチルプレドニゾン0.5 mg/kg/日(またはPSL

1 行うよう勧められる

0.4 mg/kg/日)× 27 日間、引き続きクロラムブシル0.2 mg/kg/日 (=シクロホスファミド2.5 mg/kg/日)× 30 日間、計 3 クール)については、複数の RCT の結果で寛解率および腎機能障害の進行抑制効果に優れ、10 年腎生存率がコントロールの 62%に比して 92%と有意に改善された。またこのプロトコールは、ステロイド単独と比較して早期に寛解導入をもたらした。アルキル化薬には性腺抑制や発癌のリスクがあり、その適用には注意を要する。最新の総説では、シクロホスファミドの累積投与量が 10~20 g を超えると男女とも性腺抑制の、また 36 g を超えると発癌のリスクが有意に上昇するとされている。本邦ではクロラムブシルは未承認のため、アルキル化薬はシクロホスファミドが標準とされ、上記プロトコール中にも変換量を併記した。オリジナルのプロトコールと比較しても、シクロホスファミドによる寛解導入、腎機能障害の進行抑制効果はほぼ同等であり、骨髄抑制、感染、悪性腫瘍などの有害作用による治療中止は、シクロホスファミドを用いたプロトコールのほうがより少なかった。ただし累積投与量には十分注意し、治療抵抗例や再発例への漫然とした投与は避ける必要がある。

③難病情報センター：難治性ネフローゼ症候群 診断・治療指針 (情報更新日 2010 年 2 月 22 日)<sup>50</sup>

一次性難治性ネフローゼ症候群を示す代表的な腎疾患である膜性腎症や巣状糸球体硬化症については、平成 13 年度厚生労働省特定疾患腎障害に関する調査研究班では以下のような治療指針が示された。

膜性腎症

ステロイド抵抗例 (プレドニゾロン 40 mg/日を 4~8 週投与しても完全寛解や不完全寛解 I 型にいたらない例) には、免疫抑制薬 (シクロホスファミド 50~100 mg/日を 8~12 週、シクロスポリン 1.5~3.0 mg/kg/日を 3~6 ヶ月、ミゾリピン 150 mg/日を 3~6 ヶ月など) を追加する。

巣状糸球体硬化症

ステロイド抵抗例 (プレドニゾロン 40 mg/日を 4~8 週投与しても完全寛解や不完全寛解 I 型に至らない例) には、免疫抑制薬 (シクロホスファミド 50~100 mg/日を 8~12 週、シクロスポリン 1.5~3.0 mg/kg/日を 3~6 ヶ月、ミゾリピン 150 mg/日を 3~6 ヶ月など) を追加する。

なお、成人の海外ガイドラインはなく、現在、国際非営利団体である KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) が糸球体腎炎診療ガイドラインを作成中である。

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

本邦におけるシクロホスファミドの開発経緯について、開発企業は以下のように説明した。国内では要望内容 (エンドキサン錠 50 mg に対する効能追加並びに散剤又は顆粒剤等の剤

形追加) に係る開発はこれまでに実施していない。

エンドキサン錠 50 mg<sup>51)</sup>、注射用エンドキサン 100 mg 及び同 500 mg (シクロホスファミド水和物) は 1962 年 8 月より販売しており、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しており、今回の要望疾患に対する開発は行っていない。

また、剤形追加については、これまでに厚生労働省の小児薬物療法検討会議にてシクロホスファミドの小児用製剤の開発を含め小児ネフローゼ症候群に対する開発が検討された経緯があるが、製剤として輸入したものを販売しており、製造元から小児用製剤の開発は困難との回答があったことから、要望内容に対する開発は困難と考えた。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議は、海外においてもシクロホスファミドの小児用製剤が存在しないため直ちに剤形追加の要望に対応することは困難との開発企業の説明を理解するが、シクロホスファミドの投与対象とされるネフローゼ症候群患者には小児も多く含まれると考えられることから、引き続き検討の上、対応されることが望ましいと考える。

注) エンドキサン錠は、1992 年に消化管からの吸収改善などの製剤工夫したエンドキサン P 錠として変更発売されたが、その後、 Medikation エラー防止対策としてエンドキサン錠 50 mg に名称変更され、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

1) 小児

「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」で示したとおり、本邦の小児患者を対象とした比較試験として、海外文献検索で得られた 1 件 (文献番号 17: シクロホスファミドの 8 週間投与と 12 週間投与の比較)、国内文献検索で得られた 1 件 (文献番号 34: アルキル化薬であるクロラムブシルとシクロホスファミドとのクロスオーバー法による比較) が報告されている。また、後ろ向きに複数症例を検討した報告が 3 件あり、評価に限界はあるが、ネフローゼ症候群に対し一定の安全性及び有効性が期待できると考えられた。

臨床使用実態として、小児腎臓病を専門とする医師が所属する医療機関を対象とした「日本小児腎臓病学会薬事委員会報告：特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査<sup>51)</sup>」を確認した (調査対象期間：2002 年 1 月 1 日~2004 年 12 月 31 日)。シクロホスファミドを使用した症例は、特発性小児ネフローゼ症候群で 2234 人中 165 人 (7.4%)、頻回再発型ネフローゼ症候群で 905 人中 148 人 (16.4%) であった。

2) 成人

本邦での成人患者を対象とした比較試験はなく、後ろ向きの検討を行った報告が 1 件であった。

臨床使用実態として、厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告<sup>49)</sup>を確認した。ステロイドとシクロホスファミドの併用療法が行われた症例は、膜性腎症 1008 人中

264人(26.2%)、巣状糸球体硬化症278人中60人(21.6%)であった。

また、臨床使用実態を補足するデータを収集する目的で、塩野義製薬株式会社の安全管理部門に集積されたエンドキサン錠50mgの副作用情報(1995年2月～2010年11月に市販後副作用データベースに入力された国内症例報告及び文献・学会情報)から、原発性(一次性)ネフローゼ症候群に対しシクロホスファミドが投与された症例を確認したところ、24例(小児2例、成人21例、不明1例)の副作用報告が確認された。

## 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

### 1) 小児

小児のネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの有効性については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」で示した通り、海外の無作為化比較試験の結果が12件報告されている。ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対してシクロホスファミドの使用は推奨されないとの報告が1件(文献番号14)、静脈内投与が経口投与より有効であるとされた報告が2件(文献番号13及び15)あったが、その他の報告から、ステロイドの投与で十分な治療効果が認められない症例に対してシクロホスファミドを経口投与することにより、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の寛解、ステロイド依存性及び頻回再発型ネフローゼ症候群のステロイドによる寛解維持、ステロイド投与量の減少、再発リスクの低減等の効果が期待できると考えられた。これらの海外試験の報告における小児患者での用法・用量の多くは、シクロホスファミド2～3 mg/kg/日、8～12週間の経口投与であった。また、メタ・アナリシスでは、ステロイド単独療法とシクロホスファミド併用療法の比較で、寛解に至った小児の数に差がみられないとする報告が1件あったが(文献番号38)、シクロホスファミドによる8週間の治療が、ステロイド単独治療に比べ小児のステロイド依存性ネフローゼ症候群の患者における再度の再発リスクを低減するとの報告も2件あった(文献番号37及び39)。

一方、国内では少数症例の報告はあるものの、無作為化比較試験の報告はなく、エビデンスには限界があると考えられた。しかしながら、国内のガイドラインや教科書でも、ステロイドの投与で十分な治療効果が認められないネフローゼ症候群に対し、シクロホスファミドは免疫抑制剤による治療の選択肢の一つとして記載されている。なお、国内の報告における小児患者での用法・用量は、シクロホスファミド1.5～2.5 mg/kg/日、8～12週間の経口投与であった。

### 2) 成人

成人のネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの有効性について、海外の無作為化比較試験の結果が8件報告されており、ステロイド単独に比べシクロホスファミドとの併用

で寛解率が有意に上昇したとの報告を含め、シクロホスファミドの有効性を示唆する報告は7件あった。1件のメタ・アナリシスによると、プラセボ投与又は無治療と比較し、免疫抑制剤による治療では死亡と末期腎不全のエンドポイントにおいて有効性は認められず、アルキル化薬は部分寛解率を有意に増加させなかったが、完全寛解率を増加させたとされている。また、アルキル化薬の中ではクロラムブシルとの比較でシクロホスファミドの有効性を示す弱いエビデンスがあったとされている。これら海外試験の報告における成人患者での用法・用量の多くは、シクロホスファミド2～2.5 mg/kg/日、8～12週間の経口投与であった。

一方、国内成人患者に関しては、後ろ向きの検討において、膜性腎症に対しプレドニゾロンとシクロホスファミドが併用投与された報告がある。国内の教科書、ガイドライン等に記載されていること等を総合的に評価すると、日本人ネフローゼ症候群の成人患者に対しても、シクロホスファミドの有効性は期待できると考える。

### 3) 総合評価

国内外の公表文献及び成書等において、ネフローゼ症候群に対する治療効果は主に組織学的所見とステロイドへの反応性(抵抗性、依存性)により分類され検討されている。海外臨床試験に関する報告において、小児では微小変化型ネフローゼ症候群及び巣状分節性糸球体硬化症、成人では膜性腎症を対象とした臨床試験でシクロホスファミドの有効性を示唆する報告が比較的多く確認されているが、特に小児では組織学的所見を特定せずにステロイドへの反応性で対象患者が規定されている場合も多く、頻回再発型、ステロイド依存性又はステロイド抵抗性に対し、再発回数、寛解期間等においてシクロホスファミドの効果が認められる旨の記載があった。

国内外の教科書及びガイドラインにおける治療の指針では、組織学的所見としては小児では微小変化型ネフローゼ症候群に対し、成人ではさらに膜性腎症や巣状糸球体硬化症に対し、シクロホスファミドが治療選択肢の一つとされていた。また、ステロイドへの反応性の違いによる分類としては、ステロイド抵抗性と、ステロイド感受性のうち頻回再発型(初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後6ヵ月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12ヵ月間に4回以上再発する場合\*)に対し、シクロホスファミドが治療薬選択肢の一つとされていた。一方、ステロイド依存性(ステロイド治療中あるいはステロイド中止2週間以内に2回連続再発する場合\*)に対しては、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009において、小児のネフローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症を含む)の治療の項では、ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの有効性について評価は一定していない旨の記載があるものの、Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendation (1999)では、小児の微小変化型に対してはステロイド抵抗性と並んでステロイド依存性においてもシクロホスファミドが選択肢の一つとされていることから、組織学的所見によっては一定の有効性は期待されているものとする。

\*:ISKD (International Study of Kidney Diseases in Children) による定義

(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

海外の無作為化比較試験の結果において認められたシクロホスファミドの有害事象及び副作用の発現は、海外でネフローゼ症候群の治療に用いられるシクロスポリン、クロラムブシル等の免疫抑制剤と同程度であり、主な副作用として白血球数減少、脱毛症、感染症、肝機能検査値異常、嘔気・嘔吐、出血性膀胱炎、帯状疱疹、悪性腫瘍などが報告されていた。文献調査で日本人に確認された副作用も、白血球数減少、感染症、出血性膀胱炎、脱毛症、胃腸炎など海外で報告されたものとほぼ同じであった。また、塩野義製薬株式会社の安全管理部門に集積された主な副作用は、間質性肺炎、汎血球減少症、白血球数減少、感染症、悪性腫瘍など、海外で報告されたものとほぼ同じであった（別紙参照）。

シクロホスファミドはアルキル化薬であり、重篤な副作用が報告されていること、細胞毒性を示すことから、エンドキサン錠 50 mg の現行の添付文書には、重要な基本的注意として、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こと、② 感染症、出血傾向の発現又は増悪に注意すること、③ 小児等へは慎重に投与すること、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が記載されている。その他の事象についても、重大な副作用として、①ショック、アナフィラキシー様症状、②イレウス、胃腸出血、③間質性肺炎、肺線維症、④心筋障害、心不全、⑤皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症などが記載されており、今回の文献調査の結果、ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの使用において、現行の添付文書で注意喚起されている以外の、特段問題となる副作用は認められていなかった。

以上のように、日本人における安全性に関する情報は外国人と大きく異なることから、シクロホスファミドをネフローゼ症候群の治療に使用する場合でも日本人において特異的に重篤な有害事象が発現する可能性が低いと想定され、安全性プロファイルは許容可能と判断した。なお、上記の副作用のほかに、催奇形性、中・長期的な有害事象として性腺への影響や2次性悪性腫瘍の出現が問題にされていることも勘案すると、シクロホスファミドについての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで、リスク・ベネフィットを勘案し、適切な患者を選択した上で副作用の発現に十分注意して使用されるよう、既承認の他の疾患と同様、添付文書等における注意喚起が必要と考える。また、最新の総説では、シクロホスファミドの累積投与量が10～20 gを超えると男女とも性腺抑制の、また36 gを超えると発癌のリスクが有意に上昇するとされている旨が記載されていることから、添付文書の使用上の注意等において、当該総説<sup>52)</sup>を引用し、注意喚起することが適当と考えられた。さらに、国内外の文献情報及びCCDSの記載等に基づき、国内の添付文書の記載を整備する必要があると考える。小児等への投与については、国内外の報告におけるシクロホスファミドの投与経験を踏まえ、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を添付文書に記載することが適当と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

シクロホスファミドのネフローゼ症候群に対する適応は、既に海外において要望内容と大きく異なる用法・用量で承認されており、国内外の教科書やガイドラインでも、治療選

択肢の一つとして記載され、その使用が推奨されている。

また、海外の文献調査の結果、無作為化比較試験において要望内容と大きく異なる用法・用量でのシクロホスファミドによる治療効果が検討されており、有効性、安全性が示唆されている。さらに、国内の文献からも本邦の臨床現場での使用実態が認められ、海外における試験結果を否定するものではなかった。

以上から、ステロイドで十分な治療効果が得られないネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの有効性及び安全性について、医学薬学上公知であると判断し、公知申請が妥当と考える。

## 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

要望の効能・効果は、米国におけるシクロホスファミドの効能・効果と同一の「小児微小変化型ネフローゼ症候群」となっており、加えて米国の添付文書では「成人のネフローゼ症候群又は他の腎疾患を適応症としていない」ことが明記されている。しかしながら、独国、仏国では投与対象が小児や微小変化型ネフローゼ症候群に限定されていないこと、国内外において成人や微小変化型以外のネフローゼ症候群の治療に対し有効性を示唆する報告があること、さらにガイドライン等において小児微小変化型ネフローゼ症候群以外の患者層に対しても治療選択肢としての記載があり、また臨床現場での使用実態もあることを踏まえて、効能・効果については以下のように考える。

7.(1) 項における検討結果から、シクロホスファミドの追加効能・効果は、組織学的所見及びステロイドへの反応性による限定はせず、ただし、ネフローゼ症候群に対する第一選択薬ではないことを明確にするために、「ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）」のように規定することが適当と考えた。また、小児のステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドの有用性について明確ではないとの報告もあることから、ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミド投与の妥当性については、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に個々の患者の状態に応じて判断されるべきと考え、効能・効果に関連する使用上の注意において投与対象の選択に際しガイドライン等を参照するよう、注意喚起することが適当と判断した。

エンドキサン錠 50 mg 錠

<効能・効果（案）>

ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）

<効能・効果に関連する使用上の注意（案）>

ネフローゼ症候群に対しては、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。



ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

## (2) 用法・用量について

要望の用法・用量は、「2～3 mg/kg 標準体重/日、8～12 週間投与 なお、累積投与量は 200～300 mg/kg 体重以内にとどめる。」であったが、投与対象を小児に限定しないことから、小児及び成人におけるそれぞれの用法・用量について検討した。

小児の用法・用量について、日本小児腎臓病学会 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン (1.0 版) で、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療の選択肢として、「シクロホスファミド 2～3 mg/kg 標準体重/日で 8～12 週間投与 (注) 累積投与量が 300 mg/kg を越えると無精子症などの性腺障害 (特に男性) の頻度が高くなると報告されている」と記載されている。また、国内外の文献、ガイドライン等に記載された用量の多くが上記の範囲であることから、「通常、シクロホスファミド (無水物換算) として 1 日 2～3 mg/kg を 8～12 週間経口投与する。原則として、総投与量は 300 mg/kg までとする。」のように設定することが適当と考える。

成人の用法・用量については、ネフローゼ症候群診療指針で、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症及び巣状糸球体硬化症のステロイド抵抗例等に追加する免疫抑制薬の一つとして「シクロホスファミド 50～100 mg/日、8～12 週投与」が挙げられている。また、海外の文献では、用量を 1.5～2.5 mg/kg/日、投与期間を 8～12 週間としたものが多く、国内の文献 (1 報) では 2 mg/kg/日を 8 週間経口投与とされていることから、国内外で同様の用法・用量で用いられていると考えられ、「通常、シクロホスファミド (無水物換算) として 1 日 50～100 mg を 8～12 週間経口投与する。」のように設定することが適当と考える。一方で、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009 において、成人のネフローゼ症候群に多いとされる特発性膜性腎症に対し、アルキル化薬とステロイドを併用する Ponticelli らのプロトコール (クロラムブシル 0.2 mg/kg/日 (=シクロホスファミド 2.5 mg/kg/日)、隔月 3 クール) がヨーロッパにおける標準的治療と紹介されていることも考慮すると、用法・用量に関連する使用上の注意においてこれらのガイドラインを引用し、情報提供することが適当と考えられた。

なお、成人の 1 日量を踏まえ、小児の 1 日量が成人の用量を超えないよう、通常用量は 1 日 100 mg までとすることが適当と判断した。

エンドキサン錠 50 mg 錠

<用法・用量 (案)>

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 50～100 mg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、小児には、シクロホスファミド (無水物換算) として 1 日 2～3 mg/kg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常 1 日 100 mg までとする。原則として、総投与量は 300 mg/kg までとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意 (案)>

ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は、本剤の投与スケジュールについて、国内外の

## 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

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、これらの論文の成績に基づき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、海外においては既に承認を有している国があり、海外におけるエビデンス及び臨床使用実態には不足はないと考えられる。

国内においても、小児及び成人についてガイドラインで治療薬の選択肢の一つとして言及されており、既に臨床での使用実態も報告されていること、開発予定企業の安全管理部門に集積されたシクロホスファミドの副作用情報等も踏まえると、既に一定の使用経験は蓄積されているものと考えられるため、現時点では不足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

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) 松尾清一. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害調査研究 平成 20 年度 総括・分担研究報告書, 2009. 23-7.
- 2) 椎木英夫, 西野俊彦, 西本和央, 土井和紘. 難治性ネフローゼ症候群の概念とその特徴. 人と透析 1996; 40 (1): 21-4.
- 3) 米国添付文書 Cyclophosphamide for injection, USP.
- 4) 英国 Package leaflet: information for the patient Cyclophosphamide Tablets 50 mg.
- 5) 英国 Package leaflet: information for the patient Cyclophosphamide Injection 500 mg and 1 g.
- 6) 独国 Summary of product characteristics.
- 7) 独国 Patient information leaflet endoxan®.
- 8) 仏国添付文書 Endoxan® 500 mg, poudre pour solution injectable.

- 9) 仏国添付文書 Endoxan® 1000 mg, poudre pour solution injectable.
- 10) 仏国添付文書 Endoxan® 50 mg, comprimé enrobé.
- 11) 仏国 Endoxan® comprimé, Endoxan® injectable 1000 mg, Endoxan® injectable 500 mg. Le Dictionnaire ViDAL 2009; p. 752-5.
- 12) Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A. Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23 (9): 1495-502.
- 13) Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19 (5): 494-8.
- 14) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10 (5): 590-3.
- 15) Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK. Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1994 Feb; 8 (1): 1-3.
- 16) Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 (12): 1326-32.
- 17) Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65 (10): 1147-50.
- 18) [No authors listed]. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982; 306 (8): 451-4.
- 19) Ghose S, Kumar M, Kundu B, Bindal S. Long term follow up of steroid and cyclophosphamide therapy in nephrosis. *Indian Pediatr* 1977; 14 (11): 885-9.
- 20) [No authors listed]. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1974; 2 (7878): 423-7.
- 21) Chiu J, McLaine PN, Drummond KN. A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid-responsive, minimal-lesion nephrotic syndrome in childhood. *J Pediatr*. 1973 Apr; 82(4): 607-13.
- 22) Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970; 2 (7671): 479-82.
- 23) Iyengar A, Damle H, Kulkarni C, Damle L, Phadke K. Steroid sparing effect of a herbal preparation in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (7): 1031-3.
- 24) Kosmadakis G, Filiopoulos V, Smirloglou D, Skarlas P, Georgoulas C, Michail S. Comparison of immunosuppressive therapeutic regimens in patients with nephrotic syndrome due to

- idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail* 2010; 32 (5): 566-71.
- 25) Chen M, Li H, Li XY, Lu FM, Ni ZH, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci* 2010; 339 (3): 233-8.
- 26) Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1): 129-36.
- 27) Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (6): 1926-30.
- 28) Jha V, Ganguli A, Saha TK., Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1899-1904.
- 29) Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (3): 444-50.
- 30) Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992; 37 (5): 229-34.
- 31) 福島文, 桑門克治, 武田修明, 澤田真理子, 田中紀子, 西田吉伸, 他. 小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制剤シクロフォスファミドの有効性について 43 例の臨床的検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2009; 22 (2): 111-15.
- 32) 藤永周一郎, 平野大志, 原聡, 染谷朋之介, 大友義之, 清水俊明, 他. 思春期前のステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロフォスファミド投与の検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2008; 21 (1): 1-5.
- 33) 星井桜子, 門脇純一. 小児ネフローゼ症候群頻回再発例に cyclophosphamide(C)を投与する場合, 開始前に完全寛解導入は必要か?. *日本小児腎臓病学会雑誌* 1995; 8 (1): 1-3.
- 34) 吉本賢良, 大部敬三, 木下昇平. 頻回再発型およびステロイド依存型ネフローゼ症候群に対する Cyclophosphamide と Chlorambucil の効果比較. *小児科* 1985; 26 (13): 1827-31.
- 35) BircanZelal, KaraBuelent. Intravenous cyclophosphamide is the drug of choice for steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatrics International* 2003; 45 (1): 65-7.
- 36) FujimotoS, HaraS, SatoY, YamadaK, HisanagaS, EtoT. Nephrotic Syndrome Caused by Membranous Nephropathy: Response to a Short Course of Cyclophosphamide Alternating with Prednisolone. *Internal Medicine* 2004; 43 (1): 30-4.
- 37) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD002290.
- 38) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic

- syndrome in children (Review). Cochrane Database Syst Rev 2010; 11: CD003594.
- 39) Anne M Durkan, Elisabeth M Hodson, Narelle S Willis and Jonathan C Craig. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919-27.
- 40) Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271-82.
- 41) Schieppati A, Perna A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18: CD004293.
- 42) In: Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive pediatric nephrology*. Philadelphia: Mosby; 2008. 249-50.
- 43) 今日の治療指針 2010. 医学書院. p490-4.
- 44) *Conn's Current Therapy* 2010. Saunders. p707-12.
- 45) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2005; 18 (2): 170-81.
- 46) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009作成委員会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. In: *日本腎臓学会編. 東京医学社*; 2009.
- 47) Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 Suppl 70: 3-16
- 48) Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the national kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105; 12472-9.
- 49) 松尾清一, 今井圓裕, 他. ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌* 2011; 53 (2): 78-122.
- 50) [http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/086\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/086_i.htm)
- 51) 矢田菜穂子, 本田雅敬, 大友義之, 他. 特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査. *日本小児科学会雑誌* 2005; 109 (6); 775-9.
- 52) Philibert D, Cattran D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008 Oct;4(10):550-9. Epub 2008 Aug 26.

## 原発性ネフローゼ症候群\* に使用されたシクロホスファミド錠による副作用 (例数)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	合計	小児	成人
胃腸障害	出血性胃潰瘍	1	0	1
感染症および寄生虫症	アメーバ赤痢	1	0	1
	サイトメガロウイルス感染	1	1	0
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1	0	1
肝胆道系障害	感染	1	0	1
	肝炎	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	肝機能異常	1	0	1
	骨壊死	1	0	1
血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	4	0	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	5	1	4
傷害、中毒および処置合併症	膀胱破裂	1	0	1
腎および尿路障害	出血性膀胱炎	1	0	1
	頻尿	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	1	0	1
	中毒性表皮壊死融解症	1	0	1
	発疹	1	0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	膀胱癌	3	0	3**
	骨の悪性新生物	1	0	1
	子宮頸部癌	1	0	1
	舌の悪性新生物、病期不明	1	0	1
	肺の悪性新生物	1	0	1
	貪食細胞性組織球症	1	0	1
臨床検査	白血球数減少	2	1	1
	リンパ球数減少	1	1	0
	血小板数減少	1	0	1
	赤血球数減少	1	0	1

\* ネフローゼ, ネフローゼ改善, ネフローゼ症候群, 膜性腎症, 膜性増殖性腎炎, 膜性増殖性糸球体腎炎, IgA腎症, 急性進行性糸球体腎炎, 腎症をシクロホスファミドの使用理由としたものを含む

\*\* 年齢不明の1例 (1件) を含む