

資料 5 - 2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 メチラポン
 クッシング症候群の効能追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メチラポン	
	販売名：メトピロンカプセル 250 mg	
	会社名：ノバルティス ファーマ株式会社	
要望者名	(1) 日本内分泌学会、日本小児内分泌学会 (2) 日本小児内分泌学会	
要望内容	効能・効果	(1) 難治性クッシング症候群（クッシング病、クッシング症候群、異所性 ACTH 症候群、副腎癌）、高コルチゾール血症の是正 (2) 成人及び小児患者における手術前、または外科手術にて根治不能、コントロール困難なクッシング症候群のコルチゾール過剰産生を抑制 注) (1) は日本内分泌学会及び日本小児内分泌学会、(2) は日本小児内分泌学会の要望内容
	用法・用量	(1) 750～1000 mg/分3・分4 開始（最大 4000 mg/分4）。小児には、1 回 15 mg/kg に相当する量を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与するが、1 回の最小量はメチラポンとして 250 mg が望ましい。 (2) 通常成人には、メチラポンとして 1 回 500～750 mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。小児には、1 回 15 mg/kg に相当する量を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与するが、1 回の最小量はメチラポンとして 250 mg が望ましい。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 開発要請の要望内容

- 成人及び小児患者における手術前、または外科手術にて根治不能、コントロール困難なクッシング症候群のコルチゾール過剰産生の抑制
- 難治性クッシング症候群（クッシング病、クッシング症候群、異所性 ACTH 症候群、副腎癌）、高コルチゾール過剰産生の抑制

(2) 医療上の必要性

- 1) 適応疾患の重篤性：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）
 クッシング症候群は、高コルチゾール血症を呈する疾患で、病因及び原発巣により、クッシング病（下垂体性クッシング症候群）、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群（副腎癌を含む）に大別される。クッシング症候群は治療をしない場合、高コルチゾール血症の持続により、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、精神症状などの悪化のみならず、これらの合併症により全身状態の不良のために原発巣に対する治療（切除等）が困難となり、予後に重大な影響を及ぼす場合がある。また、感染による敗血症で死に至る危険性がある。乳幼児・小児では上記に加えて、骨端線早期閉鎖及び成長ホルモンの分泌低下やソマトメジンの合成抑制によって、高度の成長障害を来す。

以上のことから、適応疾患の重篤性としては、「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」に該当すると判断した。

2) 医療上の有用性：ウ（欧米において標準的療法に位置づけられている）

- 上記 1) 適応疾患の重篤性に記載したように、クッシング症候群では高コルチゾール血症が予後に重大な影響を及ぼす場合があることから、これを速やかに改善させる必要がある。クッシング症候群においては原発巣の切除が第一選択となるが、以下に示すとおり、原発巣の同定が容易ではないこと、手術不適應例、術後の投与が必要な例も存在すること等から、早急な内科的管理が必要とされる。
 - 下垂体腫瘍によるクッシング症候群は、微小腺腫のため同定が困難であり、切除例でも再発率が高いことが知られている
 - 下垂体照射あるいはガンマナイフはその効果発現に長期間を要することから、少なくともその間、内科的管理が必要となる
 - 異所性 ACTH 症候群では腫瘍の局在診断が極めて難しく、多くは発見されても既に転移していることもあり、この場合は手術適応とはならない
 - 副腎腫瘍では心血管リスク因子を有する患者が多く、さらに易出血性、易感染性のために外科的処置のリスクが大きい
 - 乳幼児・小児では上記に加えて、発育不全等の全身状態不良例では安全に手術を行うために、術前に内科的管理が必要となる
- 欧米の臨床試験においてメチラポンの有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らか

に優れているとのエビデンスはない。しかしながら後述のとおり、メチラボンの速効性及び効果の可逆性が既存薬物療法に比べて優れていることは周知であり、更にメチラボンは下垂体 ACTH 分泌予備能検査薬として 1965 年に国内で承認されて以来、長期にわたる臨床使用経験があることから、その良好な安全性プロファイルについてはよく知られている。これらのことから、海外の多くの教科書及び総説では、ケトコナゾールとともに薬物療法の第一選択として推奨されている。

●メチラボンは、欧米における標準的療法の一つであり、英仏においては治療薬として承認されている。米国での承認は検査薬のみにとどまるが、クッシング症候群（成人）並びに下垂体依存性高コルチゾール血症（成人・小児）に対する治療薬として保険償還されている。

●要望されている効能・効果に関して、ミトタン（販売名：オベプリム）は「副腎癌」及び「手術適応とならないクッシング症候群」、トリロスタン（販売名：デソパン錠 60 mg）は「特発性アルドステロン症」及び「手術適応とならない原発性アルドステロン症及びクッシング症候群」の効能・効果で承認されている。しかしながら、これらの薬剤は薬効発現に時間を要す（数週間～数ヵ月）こと、更にトリロスタンは薬効が弱いことが知られている。この点で、検査薬として確立された速やか（遅くとも 24 時間以内）な血中コルチゾール低下作用を有するメチラボンは、クッシング症候群（特に急性期の高コルチゾール血症）治療において高い有用性を有する。また、ミトタンはその効果が不可逆で神経毒性の発現が知られているが、メチラボンの効果は可逆であり安全性の面での有用性も高い。

●メチラボンに関しては、調査した範囲では海外において 1968 年にクッシング症候群に対する治療効果が報告されて以降、国内外で広く臨床使用されており、国内外の教科書及び総説で速効性のあるクッシング症候群治療薬として推奨されている。また、本邦では下垂体 ACTH 分泌予備能の測定（検査用薬）としてのみ承認されているにもかかわらず、日本内分泌学会「クッシング病の診断と治療の手引き（平成 18 年度改訂）」ではクッシング病に対する薬物療法（現在本邦で使用可能な副腎皮質ステロイド合成阻害薬）として、ミトタン及びトリロスタンとともに記載されている。なお、「海外ではケトコナゾール、アミノグルテチミド及びミフェプリストン（RU486）などが使用されているが、本邦では未承認である。」との記載もある。

以上のことから、医療上の有用性としては、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると判断した。

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 (3-1)	
効能・効果	メトピロンは、視床下部-下垂体 ACTH 分泌機能を検査する際の診断薬である。
用法・用量	<p>単回投与簡易検査</p> <p>この検査は通常外来で実施し、メトピロンを単回投与して血漿中 11-デスオキシコルチゾール値及び ACTH 値又はそのいずれかの値を測定する。真夜中に 30 mg/kg（最大でメトピロン 3 g）を患者にヨーグルト又は牛乳とともに投与する。小児においても同量を投与することが望ましい。検査のために血液サンプルを翌日の早朝（午前 7:30～8:00）に採取する。なお、血漿サンプルは可能な限り速やかに凍結すること。その後、患者にコルチゾン酢酸エステル 50 mg を予防投与する。</p> <p>反復投与検査</p> <p>1 日目：コントロール期 - 17-OHCS 又は 17-KGS の測定用に 24 時間尿を採取する。</p> <p>2 日目：副腎の反応性を検討するための ACTH 検査 - 8 時間かけて ACTH を 50 単位注入して 24 時間尿中ステロイド値を測定するといった標準的な ACTH 検査を実施する。検査結果により十分な反応が示されればメトピロン検査を実施することができる。</p> <p>3～4 日目：休業期</p> <p>5 日目：メトピロンの投与。牛乳とともに又は軽食後に投与することが望ましい。</p> <p>成人：750 mg を 4 時間ごとに 6 回経口投与。1 回の用量は 15 mg/kg に概ね相当する。</p> <p>小児：15 mg/kg を 4 時間ごとに 6 回投与。1 回の最小用量は 250 mg が望ましい。</p> <p>6 日目：メトピロンの投与後 - 効果を見るために 24 時間尿中ステロイド値を測定する。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	1962 年 1 月承認 要望効能の承認は取得しておらず、また、開発も現在まで行われていない。
備考	米国において、本剤をクッシング症候群患者に対して使用する場合は、Expanded access 制度を利用し、医師が製造元の米国ノバルティスファーマ社の合意を得た後、FDA で所定の手続きを行うことで使用することができる。

2) 英国 (3-2)	
効能・効果	<p>副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 依存性クッシング症候群の鑑別診断補助。</p> <p><u>クッシング症候群患者の治療。</u></p> <p>肝硬変、ネフローゼ及びうっ血性心不全患者にみられるアルドステロン分泌増加による難治性浮腫に対する、糖質コルチコステロイドとの併用治療。</p> <p>注) 下線部：要望内容に関連する「効能・効果」</p>
用法・用量	<p>成人：</p> <p>本カプセルは、吸収障害を来たす可能性のある悪心及び嘔吐を最小限に抑えるため、牛乳とともに又は食後に投与する。</p> <p>診断補助剤として使用する場合：患者を入院させ、尿中 17-オキシジェニックスステロイドを、連続 4 日間、1 日 24 時間測定する。最初の 2 日を対照期とする。3 日目に、メトピロン 750 mg (3 カプセル) を 4 時間毎に計 6 回投与する (1 日総用量 4.5 g)。最高尿中ステロイド排泄は 4 日目に起こるとされている。メトピロンに反応しステロイドの尿中排泄が増加した場合は、コルチゾール産生副腎腫瘍によるものではなく ACTH 過剰産生に伴う副腎皮質過形成により循環コルチゾールが増加したことを示す。</p> <p><u>治療薬として使用する場合：クッシング症候群治療において、用量は患者の状態に合わせて設定されるが、1 日 250 mg～6 g がコルチゾール値の正常化に必要とされている。</u></p> <p>難治性浮腫の治療において：通常 1 日 3 g (12 カプセル) を分割し糖質コルチコイドと併用する。</p> <p>小児：</p> <p><u>小児に対し、15 mg/kg を 4 時間毎に 6 回投与の原則に基づいて少量投与する (ただし 4 時間ごとに 250 mg 以上とする)。</u></p> <p>高齢者：</p> <p><u>臨床的エビデンスに基づき、特定の服用計画を設けない。</u></p> <p>注) 下線部：要望内容に関連する「用法・用量」</p>

承認年月 (または英国における開発の有無)	1973 年 8 月承認
備考	1998 年に Alliance Pharmaceuticals Ltd へ販売権を譲渡した。国内市販用製剤と英国市販製剤はともに、メチラポンを 250 mg 含有する軟カプセル製剤である。両製剤はカプセル剤皮に含まれる一部の成分が異なるが、その他の成分は同じである。
3) 独国	
効能・効果	承認されていない (調査年月日：2011 年 1 月 20 日)
用法・用量	
承認年月 (または独国における開発の有無)	本剤の開発は現在まで行われていない。
備考	
4) 仏国 (3-4)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> - クッシング症候群及びコルチコトロピン欠乏症の病因診断を目的とした ACTH 分泌の検査 - <u>ACTH 非依存性の副腎皮質機能亢進症 (腫瘍性クッシング症候群) の治療</u> <p>注) 下線部：要望内容に関連する「効能・効果」</p>
用法・用量	<p>1. 診断用途：</p> <p>クッシング症候群における副腎皮質機能亢進症の病因診断及びコルチコトロピン欠乏症の陽性診断。</p> <p>メチラポン試験：</p> <p>a) ACTH の潜在性欠乏の診断を目的とした単回投与による迅速試験 (外来で実施可。ただし、反復投与試験に比べて信頼性は劣る)：メトピロンを単回投与後、血漿中の 11-デスオキシコルチゾール (化合物 S) 及び/又は ACTH を測定する試験。メチラポン 1～2 g (最大 3 g) を午前 0 時ごろに、ヨーグルト又は牛乳とともに投与する (30 mg/kg、小児の場合も同様)。Jubiz の方法に従い、11-デスオキシコルチゾール及び ACTH の測定に必要な血液を翌朝 8 時に採取する。また、Staub は採血を 7 時半に行うよう推奨している。血漿は直ちに冷凍保存する。次いで予防のために、酢酸コルチゾン 50 mg を投与する。</p>

	<p>b) 反復投与試験：ACTHの潜在性欠乏の診断又はクッシング症候群における副腎皮質機能亢進症の鑑別診断を目的とした試験（入院での実施に限る）：尿中に排泄されたステロイドを測定する。まず、メチラポン試験実施前24時間における基準値を測定する。次に、24時間にわたりメチラポン500～750 mgを4時間ごとに投与する（計3.0～4.5 g）。小児の場合、推奨用量は15 mg/kg、最小用量は250 mgである。これを24時間にわたり4時間ごとに投与する。カプセルは牛乳とともに飲み下すか又は食後に服用することが推奨される。尿中ステロイド値に対するメトピロンの影響は24時間以内に最大に達すると考えるべきである。</p> <p>2. 治療用途： クッシング症候群： 用量は患者ごとに調整する。コルチゾール値の正常化に必要な1日用量は250 mg～6 gである。</p> <p>注) 下線部：要望内容に関連する「用法・用量」</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1996年10月承認
備考	<p>仏国ではクッシング症候群の効能・効果について、成人及び小児で同様の用量で承認されている。</p> <p>国内市販用製剤と仏国市販製剤はともに、メチラポンを250 mg含有する軟カプセル製剤である。両製剤はカプセル剤皮に含まれる一部の成分が異なるが、その他の成分は同じである。</p>

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

<p>薬物動態試験（文献4-1）</p> <p>【試験目的】</p> <p>(1) メチラポンのカプセル250 mg及び錠剤250 mgの相対的バイオアベイラビリティをC_{max}及びAUCに基づき検討する。</p> <p>(2) 血清中コルチゾール値及び11-デスオキシコルチゾール値の変動から、両製剤の11β-ヒドロキシラーゼの阻害作用を検証する。</p> <p>【試験対象】 外国人健康被験者 27例</p> <p>【使用剤形及び投与経路】</p>
--

<p>250 mg カプセル及び250 mg 錠、用量として2 g (250 mg×8) を経口投与する。</p> <p>【試験実施国】 米国</p> <p>【試験デザイン】 非盲検、ランダム化、単回投与、2群、2期、クロスオーバー法</p> <p>【試験結果】</p> <p>安全性：治験期間中、有害事象は安全性解析対象37% (10/27) の被験者に報告された。副作用は30% (8/27) に10件報告され、「消化障害」、「悪心」及び「頭部ふらふら感又は浮動性めまい」であった。重症度はいずれも軽度であった。以上のことから、メチラポン2gの単回経口投与は、安全に問題はなく、忍容性は良好であった。</p> <p>PK/PD：メチラポン2gを単回経口投与したとき、メチラポンは速やかに吸収され、カプセル剤及び錠剤の血漿中薬物濃度はそれぞれ投与後0.5～4時間及び0.5～6時間に、最高濃度に到達した。平均消失半減期はそれぞれ1.9時間及び1.5時間であった。カプセル剤投与時のC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、それぞれ7296 ng/mL及び12964 ng-h/mLであった。錠剤投与時のC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、それぞれ3407 ng/mL及び7073 ng-h/mLであった。カプセル剤の曝露量は錠剤の約2倍であった。メチラポン2gの投与により、いずれの剤形においても血清中コルチゾール値は投与前値と比べて減少した。一方、血清中11-デスオキシコルチゾール値は投与前値と比べて増加した。</p>

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

<文献検索方法>

【海外】

PubMedを用いて、検索式「cushing disease or cushing syndrome or ectopic acth syndrome or hypercortisolemia or hypercortisolemic or hypercortisolism」and 「Metyrapone」(limits機能による限定：「human」and 「English」)で検索した結果、355報が抽出された(検索日2011年1月5日)。さらにlimits機能で「clinical study」、「review」、「meta-analysis」及び小児に関する報告として「all Infant or all Child」でそれぞれ絞り込み検索を行った結果、報告件数は以下のとおりであった。

+臨床試験:	13報 (うち無作為化比較試験: 2報、PK試験2報、メチラポン投与試験2報、小児メチラポン投与試験1報)
+総説:	54報
+メタ・アナリシス:	1報
+小児:	76報 (うち小児メチラポン投与試験1報、海外小児症例報告7報、国内小児症例報告1報*)

* 2) ③国内症例報告の要約に含めた

【国内】

医中誌 WEB を用いて、検索式「Metyrapone or Metopiron or メチラポン or メトピロン」and「CK=ヒト」で検索した結果、255 報が抽出された（検索日 2011 年 1 月 5 日）。これらのうち、検査用薬としての報告、重複あるいは入手不能な報告を除いた結果、メチラポン投与に関する報告件数は以下のとおりであった。

- +臨床試験： 9 報（うち無作為化比較試験：0 報、PK 試験 0 報、メチラポン投与試験 3 報）
- +総説： 38 報
- +メタ・アナリシス： 0 報
- +症例報告： 45 報（学会抄録を含む）

（注）クッシング症候群は、広義にはクッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群を指し、狭義には副腎性クッシング症候群を指すことから、本項以降では、広義のクッシング症候群を「クッシング症候群」と記載し、狭義のクッシング症候群を「副腎性クッシング症候群」と記載した。また、高コルチゾール血症は、上記の疾患群により引き起こされることから、「クッシング症候群」に含めた。

1) 海外文献等

臨床試験として抽出された 13 報のうち、無作為化比較試験 2 報はいずれもクッシング症候群を対象としたものではなかった。ただし、この 2 報以外に臨床試験として抽出された 11 報、小児として抽出された 76 報及び仏国での承認申請時に用いられた臨床に関する引用文献 5 報を精査した結果、海外における治療目的でのメチラポン投与に関する報告として、以下の 16 報が得られた。

- ・主に成人を対象とした検討（2 報：文献 5-1-1、5-1-2）
- ・仏国承認申請時引用文献（5 報：文献 5-1-3～5-1-7）
- ・小児を対象とした検討（2 報：文献 5-1-8、5-1-9）
- ・小児症例報告（7 報：文献 5-1-10～5-1-16）

以下にこれらの要約を示す。

【臨床試験】

① Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Clin Endocrinol. 1990; 33(4): 445-455. ⁵⁻¹⁻¹⁾

24 例のクッシング病患者（平均 35.2 歳、11～67 歳）に対して下垂体照射とメチラポン 1～2.5g/day の投与を行い、その有効性について検討された。なお、有効性は、寛解（尿中コルチゾール値の正常化及び血清コルチゾール値の日内変動の回復）について評価された。下垂体照射と最長 36 ヶ月のメチラポン投与による初期治療で 33.3 %（8/24）が寛

解した。3 例は一時的に寛解したが、その後、再燃したため、メチラポンの長期投与が行われ、このうち 2 例には根治療法として下垂体切除、下垂体照射がそれぞれ行われた。1 例ではメチラポンの長期投与が継続されたが寛解は得られていない。

残る 13 例は初期治療が無効のため、再度の下垂体照射（1 例）、副腎摘出（9 例）、メチラポン長期投与（3 例）が行われた。メチラポン長期投与例のうち 1 例は、13 ヶ月投与時点でクッシング症候群が持続した状態で脳血管障害により死亡した。他の 2 例はそれぞれ 41 ヶ月及び 160 ヶ月の投与が行われ、クッシング症状が消失した（副作用に関する記載なし）。

② Aminoglutethimide and metyrapone in the management of Cushing's syndrome. Thoren M, Adamson U, Sjöberg HE. Acta Endocrinol. 1985; 109(4): 451-457. ⁵⁻¹⁻²⁾

15 例のクッシング症候群患者（18～61 歳、クッシング病 11 例、副腎腫瘍 2 例、異所性 ACTH 症候群 2 例）にメチラポンあるいはアミノグルテチミドの単独又は両薬剤の併用投与が行われた。メチラポンは 13 例（クッシング病 9 例、副腎腫瘍 2 例、異所性 ACTH 症候群 2 例）に投与され、用量と投与期間の範囲はそれぞれ、クッシング病で 500 mg～3 g/day、19～196 日、副腎腫瘍で 1.25～2.5 g/day、25～162 日、異所性 ACTH 症候群で 1～2 g/day、25～45 日であった。メチラポンを投与されたクッシング病患者 9 例では、尿中コルチゾール値は投与前に比して有意に減少し、投与 1 週間後の平均減少率は 54±9 %（n=7）であった。また、77.8 %（7/9）で改善以上（寛解 3 例、改善 4 例）の臨床効果が認められた。副腎腫瘍の 2 例はともに尿中コルチゾール値の低下が認められ、臨床効果はそれぞれ寛解及び改善であった。異所性 ACTH 症候群の 2 例では臨床効果は認められなかったものの、メチラポン単独あるいはアミノグルテチミドとの併用により尿中コルチゾール値の著明な減少が認められた。

メチラポン投与により 38.5 %（5/13）に副作用が認められ、それぞれめまい（4 例）、多毛症（1 例）であったが、いずれも軽度で可逆的で重篤な副作用はなかった。

【仏国での承認申請時の引用文献】

③ Drug control of Cushing's syndrome. Child DF, Burke CW, Burley DM, et al. Acta Endocrinol. 1976; 82: 330-341. ⁵⁻¹⁻³⁾

18 例のクッシング症候群患者（年齢の記載なし、クッシング病 16 例、異所性 ACTH 症候群 1 例、副腎腫瘍 1 例）に対してメチラポンとアミノグルテチミドとの併用時の治療効果について検討された。

短期投与群：

12 例ではメチラポン 2～4.2 g/day とアミノグルテチミドの 2 週間併用投与が行われた。投与 5 日以内に血漿コルチゾール値及び尿中遊離コルチゾール値の正常化が認められ、91.7 %（11/12）で投与期間中維持された。臨床症状の改善も 7 例で認められた。重度のミオパシーを有していた 2 例はほぼ正常まで回復し、糖尿病の 4 例において空腹時血糖

値の改善が認められた。

投与中止例は6例（皮疹3例、嗜眠3例）であった。

長期投与群：

6例ではメチラポン2g/day（500mg×4回）とアミノグルテチミドの2週間併用投与が行われ、投与中止となった2例（皮疹を除く4例で、その後、26日～1年間、投与が継続された。2週間併用投与期間中に、血漿コルチゾール値及び尿中遊離コルチゾール値の測定が行われた5例全例で、血漿コルチゾール値は投与1日後、尿中遊離コルチゾール値は投与3日後に正常化し、投与2週後まで維持された。臨床症状の改善も4例で認められ、ミオパシー及び筋力低下が認められていた1例は、治療後、ほぼ正常まで回復し、糖尿病の2例において空腹時血糖値の改善が認められた。副作用は皮疹2例（投与中止）及び嗜眠1例であった。

継続投与時には、血漿コルチゾール値及び尿中遊離コルチゾール値の測定が行われた3例全例で、血漿コルチゾール値は投与1日後、尿中遊離コルチゾール値は投与3日後に正常化し、投与中維持された。臨床症状の改善も3例で認められ、それぞれ著明改善（2例）及び臨床的改善（1例）であった。維持投与時には副作用は認められなかった。

④Treatment of Cushing's disease with adrenal blocking drugs and megavoltage therapy to the pituitary. Ross WM, Evered DC, Hunter P, et al. Clin Radiol. 1979; 30: 149-153.⁵⁻¹⁴⁾

14例のクッシング病患者（25～66歳）に大量放射線療法と副腎抑制薬（メチラポン単独投与5例、アミノグルテチミド併用6例、アミノグルテチミド単独3例、いずれも用量に関する記載なし）による治療が行われた。投与期間は12ヵ月投与が2例、24ヵ月投与が12例であった。血漿コルチゾール値及び尿中遊離コルチゾール値は治療開始後、速やかに低下し1年あるいは2年の治療中も維持され、72.7%（8/11）で正常化した（副作用に関する記載なし）。

⑤Metyrapone in long term management of Cushing's disease. Jeffcoate WJ, Rees LH, Tomlin S, et al. Br Med J. 1977; II: 215-217.⁵⁻¹⁵⁾

クッシング病患者13例（16～60歳）にメチラポン単独投与あるいは下垂体照射との併用が行われた。メチラポンの用量は500mg/day（250mg×2回）～4g/day（1g×4回）の範囲であり、投与期間は2～66ヵ月（平均21ヵ月）であった。メチラポン投与開始後、臨床症状は速やかに改善した。投与開始日には両副腎摘出時にみられるような顔面多血症の著明な減少、皮膚の剥離、そう痒が認められた。また、筋減少も速やかに改善した。血漿コルチゾール値の低下と同時に精神異常あるいは躁病も同様に改善した。倦怠感や抑うつなどの軽度の精神症状は、すぐには改善しなかった。13例のうち7例では耐糖能異常が認められていたが、3ヵ月投与時には5例で是正された。高血圧についてもメチラポン投与中に58.3%（7/12）で改善が認められ、投与中は維持された。

メチラポンの長期投与により予想される副作用は、ナトリウム及び水分の貯留と男性

化であるが、ナトリウム及び水分の貯留を示す徴候は認められなかった。一方、6ヵ月以上、メチラポンの投与を受けた7例の女性うち5例で多毛症あるいはざ瘡の悪化が認められ、多くは軽度であったが、1例で血漿テストステロンが高値となり重度の症状が認められたため、投与中止となった。メチラポン投与によるその他の副作用の発現は少なく、クッシング症候群を呈するすべての患者において、その病因にかかわらず、根治療法の補助として長期的に用いることが薦められる。

⑥Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome; response to lowering of plasma cortisol. Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edward CRW, et al. Q J Med, N.S. 1979; 48: 465-472.⁵⁻¹⁶⁾

クッシング症候群患者40例（平均年齢43歳）におけるメチラポンを含む薬物療法あるいは副腎摘出術、下垂体照射併用による精神異常の改善について検討された。メチラポンは32例（15～66歳）に投与（用量範囲500mg～6g/day）され、このうち明らかな精神症状を有する患者は21例（クッシング病13例、異所性ACTH症候群4例、副腎性クッシング症候群4例）であった。なお、クッシング病の多くは手術非適応で、下垂体照射が併用され、異所性ACTH症候群及び副腎性クッシング症候群では術前/精査時期にメチラポンが投与された。

明らかな精神症状を有し、メチラポンが投与された52.4%（11/21）で精神症状の完全寛解、4.8%（1/21）で部分的改善が認められた。病型別ではクッシング病で53.8%（7/13）、完全寛解6例、部分的改善1例）、異所性ACTH症候群で50.0%（2/4、完全寛解2例）、副腎性クッシング症候群で75.0%（3/4、完全寛解3例）であった。コルチゾール値の低下がみられた患者では投与1～2ヵ月以内あるいはその後の評価時点で、精神症状の改善が認められた（副作用に関する記載なし）。

⑦Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al. Clin Endocrinol. 1991; 35: 169-178.⁵⁻¹⁷⁾

クッシング症候群患者91例でのメチラポン投与時の急性、短期的及び長期的効果について検討された。病型の内訳は、クッシング病57例（14～68歳、女性43例）、異所性ACTH症候群18例（33～73歳、女性10例）、副腎腫瘍16例（9～68歳、女性12例）であった。

メチラポン750mgを1回投与後、短期的効果を評価し、その後は、多くは1.5g/day（500mg×3回）で治療期に移行し、少数では750mg/day（250mg×3回）あるいは2.25g/day（750mg×3回）が用いられた。その後、メチラポンの用量は、24時間のコルチゾール値の平均値に基づき、目標値（300～400nmol/L）まで低下するよう調節された。その結果、治療期におけるメチラポンの用量範囲は500mg（250mg×2回）～6g/day（1.5g×4回）であった。

急性的効果 (1日投与) :

評価可能例は74例であった(クッシング病54例、異所性ACTH症候群10例、副腎腫瘍10例)。コルチゾール値は全例でメチラポン投与後2時間以内に低下し、病型別では、クッシング病、異所性ACTH症候群及び副腎腫瘍でそれぞれ、中央値で730→276 nmol/L、1150→480 nmol/L及び770→262 nmol/Lといずれの病型でも類似していた。11-デソキシコルチゾール値は全例で増加していた(以下、コルチゾール値は $\mu\text{g/dL}$ 又はnmol/L (nM)で表記するが、換算式は目安として $1\mu\text{g/dL}=27.59\text{nmol/L}$ である)。

短期的効果 (1~16週投与) :

クッシング病患者53例で原発巣の同定までの間あるいは根治療法の前にメチラポンが投与された。投与2週時点(中央値)で75% (40/53)の患者において、コルチゾール値は目標値まで低下した。メチラポンの用量は中央値で2.25 g/day (500 mg~6 g/day)であった。メチラポンの1~16週投与後、20例の患者で経蝶形骨洞切除術、22例で放射線療法及び5例で副腎切除がそれぞれ行われた。6例はメチラポンのみの治療が継続された。

長期的効果 (3~140ヵ月投与) :

・クッシング病での治療効果

クッシング病患者24例に放射線療法前あるいは放射線療法との併用でメチラポンが投与された。このうち83% (20/24)でコルチゾール値が良好にコントロールされた。メチラポンの用量は中央値2 g/day (500 mg~3 g/day)、投与期間は中央値27ヵ月(3~140ヵ月)であった。これら20例のうち9例は中央値25ヵ月後(8~65ヵ月)に治癒し、6例はメチラポンの投与が6年以上継続された。残る5例は再燃のため、メチラポン併用を含む他治療に変更となった。

・副腎腫瘍での治療効果

副腎腫瘍患者16例が術前あるいはミトタン投与前よりメチラポンの投与を受けた。メチラポンの用量は中央値1.75 g/day (750 mg~6 g/day)、投与期間は2~8週間であった。このうち81% (13/16)で平均コルチゾール値は400 nmol/L未満に低下した。

・異所性ACTH症候群での治療効果

異所性ACTH症候群患者18例が原発巣の検索の間あるいは転移巣に対する化学療法との併用でメチラポンの投与を受けた。このうち72% (13/18)で平均コルチゾール値は400 nmol/L未満に低下した。これら13例のうちメチラポン投与継続中が1例、根治手術まで投与を継続したのが7例、死亡したのが5例(いずれも明らかな疾患を有する)であった。メチラポンの用量は中央値で4 g/day (1 g~6 g/day)であった。

臨床症状の改善 :

多くの患者で血清コルチゾール値の低下に伴い、投与前に認められていた臨床症状の

改善が認められた。満月様顔貌及び筋力低下の改善は数日から2~3週間で認められ、改善率はそれぞれ89%及び79%であった。精神症状の改善率は73%であった。入院時に重度の精神病を有していた3例では、投与1週後に認知状態の著明な改善が認められた。一方で、軽度の精神異常については、多くの患者でコルチゾールがコントロールされているにもかかわらず数ヵ月持続した。多毛症あるいはざ瘡は女性患者の92%で投与前に認められていたが、改善したのは5例(9%)のみであった。低カリウム血症は全例で正常まで回復した。高血圧、耐糖能異常の改善率はそれぞれ73%及び82%であった。

副作用 :

コルチゾール値の200 nmol/L未満への低下に伴う一過性の副腎機能低下による悪心、嘔吐、低血糖あるいは体位性低血圧が10例(13%)に認められた。これらの患者ではコルチコステロイドの補充療法は行われていなかった。その他、一過性で軽度の低カリウム血症が5例、一過性の浮腫の悪化が6例、皮疹は3例、めまいあるいはふらつきが12例で認められた。長期投与により多毛症あるいはざ瘡が女性患者の53.3% (9/16)で認められた(うち6例は投与前から認められていた)。

【小児に関する報告】

⑧Clinical features, diagnosis, treatment and molecular studies in paediatric Cushing's syndrome due to primary nodular adrenocortical hyperplasia. Storr HL, Mitchell H, Swords FM. Et al. Clin Endocrinol 2004; 61: 553-559. ⁵⁻¹⁻⁸⁾

原発性結節性副腎皮質病変による小児クッシング症候群患者6例(男児4例、女児2例、10.9~16.9歳)を対象として診断、画像、治療及び遺伝子解析について検討が行われた。メチラポンは、6例全例で術前に投与されており、その用量範囲は500 mg~1.5 g/dayであった。2例でミトタンあるいはケトコナゾールが併用されていた。副腎切除後、全例で治癒が認められた(術前の薬物療法の治療効果・安全性に関する記載なし)。

⑨Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment. Storr HL, Plowman PN, Carroll PV. Et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(1): 34-37. ⁵⁻¹⁻⁹⁾

経蝶形骨洞切除術後に再発した小児クッシング病患者7例(男児6例、女児1例、平均11.7歳:6.4~17.8歳)を対象として、下垂体照射とメチラポンを含む薬物療法併用時の治療効果及び下垂体照射後から治癒、下垂体・副腎軸の回復までの期間がそれぞれ検討された。メチラポンは7例中3例(男児3例、7.6~16.6歳)で投与されており、その用量範囲は750 mg~3 g/dayであった。アミノグルテチミドあるいはミトタンとの併用はそれぞれ1例であった。なお、薬物療法は、治癒判定の少なくとも1ヵ月前に終了された。メチラポンが投与された3例を含む全例で治癒が確認された。下垂体照射後から治癒(1日に測定した5時点でのコルチゾール値の平均値<150 nM)までの平均期間は、全例で

は平均0.94年(0.25~2.86年)であった。メチラポンが投与された3例ではそれぞれ0.87、0.26及び2.86年であった。また、下垂体-副腎軸の回復(コルチゾール値の平均値が150~300nM)についても確認され、下垂体照射から回復までの平均期間は、全例では平均1.16年(0.40~2.86年)であった。メチラポンが投与された3例ではそれぞれ1.01、1.11及び2.86年であった。平均観察期間6.9年(1.4~12年)でクッシング病の再発は認められていない(安全性に関する記載なし)。

⑩海外での小児へのメチラポン投与に関する症例報告

PubMedでの文献検索により、小児への治療目的でのメチラポンの投与に関する症例報告7報が得られた。これらと小児に関する臨床試験(文献5-1-8及び5-1-9)について、個々の報告の一覧を以下に示した。

計16例の小児へメチラポンが投与されており、性別は男性12例、女性4例、年齢は0.4~17.5歳であった。病型別ではクッシング病5例、異所性ACTH症候群3例、副腎性クッシング症候群7例及びACTH依存性クッシング症候群が1例であった。投与時期に関しては、術前/精査7例、手術非適応6例及び術後3例であった。

いずれの報告もメチラポンの用量について記載されており、その範囲は500mg~3g/dayであった。用法について記載のあった報告では2~4回投与が用いられていた。1回量は250mg~1g(記載のない報告については、それぞれ1日2~4回投与として算出)であり、体重の記載のある3例(6.4~51kg)について1回量から算出した体重あたり用量は、7.0~19.6mg/kgであった。投与期間については、5例にその記載があり、その範囲は24日~4年であった。治療効果の記載のあった90.0%(9/10)でコルチゾール値の低下が認められ、体重増加、成長障害を含む臨床症状も改善しており、すべての病型で有効例が認められた。副作用は3例に報告されており、それぞれ嘔吐、悪心・嘔吐及びふらつきであった。

表5-1 小児クッシング症候群に対するメチラポン投与に関する報告の一覧(海外)

文献No.	例数	年齢	性別	体重(kg)	病型	時期	1日量(mg)	1回量(mg)	1回量(mg/kg)	期間(日)	治療効果、副作用
5-1-8	6	10.9-16.9	男4 女2	-	ACS	術前/精査	500-1500	(250-500)	-	-	-
5-1-9	3	7.6-16.6	男3	-	CD	手術不十分	750-3000	(250-1000)	-	91-1040	下垂体照射との併用により3例全例で寛解、下垂体-副腎軸も回復
5-1-10	1	0.4	女	6.4	ACS	手術非適応	500	(250)	(9.5)	435	忍容性不良もコルチゾール値が正常化し、クッシング症候の消失、副腎腫大も正常まで縮小し、体重減少、身長増加。臨床的寛解を得た。嘔吐に対して制吐剤投与
5-1-11	1	6.2	男	35.6	CD	術前/精査	750	250	7.0	-	コルチゾール値は低下せず、悪心・嘔吐で投与中止
5-1-12	1	17	女	-	ADCS	手術非適応	1500-2250	(500-750)	-	224	コルチゾール値が正常化し、浮腫の寛解、ざ瘡の部分寛解、血圧正常化
5-1-13	1	7.5	男	-	EAS	手術非適応	1000	250	-	-	コルチゾール値が正常化
5-1-14	1	13	男	51	CD	手術非適応	1000-2000	500-1000	9.8-19.6	1460	コルチゾール値が正常化し、体重減少及び身長増加。ふらつき
5-1-15	1	16	男	-	EAS	手術非適応	750-2000	250-500	-	24	コルチゾール値が低下し、浮腫、糖尿、低カリウム血症消失
5-1-16	1	16	男	-	EAS	手術非適応	1000-2000	250-500	-	600	コルチゾール値が正常化し、食欲、糖尿病、ざ瘡、満月様顔貌、血圧、多毛症も改善、体重増加、身長増加

ACS: 副腎性クッシング症候群、CD: クッシング病、ADCS: ACTH依存性クッシング症候群

EAS: 異所性ACTH症候群

(): 本剤が250mgカプセルであることを考慮して1日2~4回投与として1回量を算出

-: 記載がないあるいは算出不能

2) 国内文献等

医中誌WEBで検索された臨床試験9報のうち、無作為化比較試験に該当する報告はなかったが、臨床試験として3報が得られた。これら3報では高コルチゾール血症に対するメチラポン投与がprospectiveに検討されていたが、いずれも同一施設からの報告で、うち2報は中間報告であったことから、最新の報告を以下に要約した(文献5-1-17)。また、2010年12月に掲載された異所性ACTH症候群に関するretrospectiveな報告も要約した(文献5-1-18)。

また、国内症例報告284例について性別、年齢、病型、メチラポン用量、投与期間、投与時期(術前/精査、手術不適応、術後)及び有効性を要約した結果も示した(文献5-1-19)

～5-1-290)。

さらに、国内での安全性データの要約として、下垂体 ACTH 分泌機能検査薬としての適応に関して添付文書に記載されている副作用及び企業により収集された国内副作用報告(文献報告及び自発報告)の要約を示した。

①コルチゾール合成阻害剤を用いた難治性うつ病の治療. 岸本朗, 中村準一, 飯塚浩, 他. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 感情障害の神経科学的成因及び治療に関する研究平成7年度報告書. 1996: 97-101. ⁵⁻¹⁻¹⁷⁾

高コルチゾール血症を有する難治性うつ病患者9例(平均45.7歳、32～60歳、病型については不明)を対象として、メチラポン4週間投与時の抗うつ効果を評価するとともに、コルチゾール値についても検討された。メチラポンは750 mg/day から投与を開始し、4週間の投与期間中、2 g/day まで増量された。メチラポン投与により77.8% (7/9) で抗うつ効果が認められ、うち3例(いずれも双極性障害者)で精神症状(ハミルトンうつ病評価尺度による評価)の寛解、4例で部分寛解が認められた。これら7例ではコルチゾール値が投与期間を通じてほぼ10 µg/dL を下回っており、無効例と比較して有意なコルチゾール値の低下が認められた (P<0.001)。また、部分寛解例あるいは無効例でも8例中5例で入眠障害等の不眠の改善が認められた。副作用は嘔気が2例に認められた。

②Clinical Features and Management of Ectopic ACTH Syndrome at a Single Institute in Japan. Doi, M, Sugiyama, T, Izumiyama, H, et al. Endocr. J. 2010; 57 (12): 1061-1069. ⁵⁻¹⁻¹⁸⁾

異所性 ACTH 症候群患者16例(平均58.4歳、21～75歳)におけるメチラポン(750 mg～3 g/day の範囲)を含む薬物療法あるいは原発巣切除、放射線療法等が行われた。16例のうち10例は原発巣が同定されており(proven EAS)、残る6例(occult EAS)は原発巣不明であった。Proven EASのうち9例に対して、メチラポンが術前の初期治療として用いられ、後に両副腎切除を行った1例を除く88.9% (8/9) でコルチゾール値のコントロールに成功した。Occult EASの6例では薬物療法のみが行われ、メチラポン単独投与は5例、あるいはミトタンとの併用は1例であった。これら6例で、メチラポンは750 mg～2.25 g/day の範囲で投与され、全例で血清コルチゾール値が10 µg/dL 以下となり、クッシング症候群の症状、代謝異常(低カリウム血症、高血圧及び糖尿病)及び重度の感染症は改善した(平均投与期間67.5ヵ月、36～127ヵ月)。長期投与にもかかわらず副作用は認められなかった。

③国内症例報告の要約(文献5-1-19～5-1-290)

メチラポンの治療目的での投与に関する国内症例報告については、国内でのクッシング症候群患者における使用実態、有効性及び安全性に関する情報を検討することを目的として、医中誌 WEB での45報(うち小児2報)、PubMedでの国内小児症例報告1報に加え、以下の方法により収集された症例報告も検討に含めた(計272報)。

- ・企業で収集されたメチラポン投与に関する症例報告222報(うち小児8報)
- ・小児における使用実績の収集のため、医中誌 WEB を用いて「小児クッシング症候群*1」の検索で得られた211報(検索日2011年1月5日)のうち、治療目的でのメチラポン投与に関する4報

*1 「副腎皮質腺腫 or 副腎腺腫 or Cushing 症候群 or Cushing 病 or 異所性 ACTH 産生症候群 or 異所性 ACTH 症候群 or 高コルチゾール」 and 「PT=症例報告、原著論文、会議録 and CK=ヒト」 and 「新生児 or 乳児 or 幼児 or 小児 or 青年」

クッシング症候群患者に対するメチラポンの治療目的での投与に関する症例報告として284例の報告が収集された。その要約を以下に示す。なお、各項目の患者割合は、該当する情報の記載がある総症例数を分母として算出した。

表5-2に示すとおり、性別は女性が68.8% (187/272) を占め、年齢は平均54.2歳(中央値57.0歳、0.1～85歳)であった。小児(18歳以下)の割合は5.5% (15/272) であった。病型別では異所性 ACTH 症候群の患者が41.9% (119/284) と最も多く、クッシング病及び副腎性クッシング症候群の患者がそれぞれ25.7% (73/284) 及び24.3% (69/284) と同程度であり、ACTH 依存性クッシング症候群は6.7% (19/284)、その他(高コルチゾール血症、プレクリニカルクッシング症候群*2等)が1.4% (4/284) であった。投与時期に関しては、術前/精査(術前、原発巣が同定されるまであるいは原発巣不明)が44.5% (126/283)、手術非適応例(転移性腫瘍、合併症、患者不同意等による)が42.4% (120/283) 及び術後が13.1% (37/283) であった。

以上のように、メチラポンはクッシング症候群の全ての病型に対して治療目的で臨床使用されていた。また、その投与時期は、術前及び原発巣同定までの期間及び手術不適応例、術後と手術等の根治療法に次ぐ第二選択として用いられていると考えられた。

*2 腫瘍からのコルチゾールの自律分泌が認められるものの、クッシング症候群の身体徴候を伴わない疾患

表 5-2 国内症例報告の要約 (背景情報) (N=284)

項目	症例数	
性別	N=272*	
男性	85	31.3 %
女性	187	68.8 %
年齢 (歳)	N=272*	
(記述統計量)	Min	0
	Med	57.0
	Mean	54.2
	Max	85.0
	18 歳以下 (例)	15 5.5 %
病型	N=284*	
	クッシング病	73 25.7 %
	異所性 ACTH 症候群	119 41.9 %
	ACTH 依存性クッシング症候群	19 6.7 %
	副腎性クッシング症候群	69 24.3 %
	その他	4 1.4 %
投与時期	N=283*	
	術前/精査	126 44.5 %
	手術非適応	120 42.4 %
	術後	37 13.1 %

*症例報告中に該当する項目の記載のあった症例数の合計

次にこれら 284 例のうち治療目的で用いられた際のメチラポンの用量、投与期間が記載されていた報告について、その要約を以下に示す (表 5-3)。

用量に関しては 53.5 % (152/284) に記載されていた。多くの症例で初期用量のみが記載されており、増減が経時的 (2 時点以上) に記載されていたのは 57 例であった。152 例での 1 日量は平均 1.27 g (中央値 1 g、250 mg~4 g) であった。用量別の患者割合は、500 mg 未満及び 500 mg 以上 1 g 未満でそれぞれ、9.9 % (15/152)、36.2 % (55/152) と 1 g 未満が約 46 % を占めていた。一方、用量の増減が記載されていた 57 例での最大用量は、500 mg 未満及び 500 mg 以上 1 g 未満でそれぞれ、0.0 % (0/57)、19.3 % (11/57) と 1 g 未満が約 19.0 % に止まったのに対し、1 g 以上の割合が約 81.0 % と大部分を占めていた。このことから、医療現場においてメチラポンは、コルチゾール値あるいは臨床症状に応じて用量調節が行われていると推察され、その用量は 250 mg/day から 4 g/day (1 回量 250 mg~1 g とし 1~4 回投与) まで幅広い範囲で用いられていることも明らかとなった。

投与期間に関しては、45.1 % (128/284) に記載があり、平均 329 日 (中央値 120 日、1 日~9 年) であった。投与期間別の患者割合は、1 ヶ月未満及び 1 ヶ月以上 3 ヶ月未満がそれぞれ 17.2 % (22/128) 及び 21.9 % (28/128) とこれらで約 40 % を占める一方、1 年以上 2 年未満及び 2 年以上がそれぞれ 10.9 % (14/128) 及び 15.6 % (20/128) と約 26 % を占め、長期投与例も多く存在した。

また、これらの症例報告のうち、メチラポンの治療効果に関して記載されていた 240 報について、有効例 (コルチゾール値あるいは臨床症状のいずれかが改善した患者) を調査

したところ、表 5-4 に示すとおり、85.0 % (204/240) でいずれかの改善が認められた。病型別ではクッシング病 89.6 % (60/67)、異所性 ACTH 症候群 81.4 % (79/97)、ACTH 依存性クッシング症候群 82.4 % (14/17)、副腎性クッシング症候群 85.5 % (47/55) 及びその他 100 % (4/4) と、いずれの病型においても高率であった。用量に関しても主要な病型であるクッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群でそれぞれ 250 mg~4 g、250 mg~4 g 及び 250 mg~3 g とほぼ同様であった。

表 5-3 国内症例報告の要約 (メチラポン用量、投与期間) (N=284)

項目	症例数	
用量 (/day)	N=152*	
(記述統計量)	Min	250 mg
	Mode	750 mg
	Med	1.00 g
	Mean	1.27 g
	Max	4.00 g
用量 (/day)	500 mg 未満	15 9.9 %
(用量別 ^{#1})	500 mg 以上 1 g 未満	55 36.2 %
	1 g 以上 2 g 未満	59 38.8 %
	2 g 以上 3 g 未満	19 12.5 %
	3 g 以上 4 g 未満	4 2.6 %
	4 g 以上	0 0.0 %
用量 (/day)	N=57*	
(最大用量 ^{#2})	500 mg 未満	0 0.0 %
	500 mg 以上 1 g 未満	11 19.3 %
	1 g 以上 2 g 未満	20 35.1 %
	2 g 以上 3 g 未満	1 26.3 %
	3 g 以上 4 g 未満	9 15.8 %
	4 g 以上	2 3.5 %
投与期間 (days)	N=128*	
(記述統計量)	Min	1
	Mode	120
	Med	120
	Mean	329
	Max	3285
投与期間	1 ヶ月未満	22 17.2 %
(期間別)	1 ヶ月以上 3 ヶ月未満	28 21.9 %
	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	24 18.8 %
	6 ヶ月以上 1 年未満	20 15.6 %
	1 年以上 2 年未満	14 10.9 %
	2 年以上	20 15.6 %

*症例報告中に該当する項目の記載のあった症例数の合計

#1 症例報告中に 1 用量のみが記載されている症例はその用量を、2 用量以上が記載されている症例はそのうちの最小用量を集計した

#2 症例報告中に 2 用量以上が記載されている症例について、そのうち最大用量を集計した

表 5-4 病型別の用量範囲と有効性

(N=240)

病型	症例数*1	用量範囲 (1日量)	有効例*2	
			症例数	割合
クッシング病	67	250 mg~4 g	60	89.6 %
異所性 ACTH 症候群	97	250 mg~4 g	79	81.4 %
ACTH 依存性クッシング症候群	17	250 mg~3 g	14	82.4 %
副腎性クッシング症候群	55	250 mg~3 g	47	85.5 %
その他	4	1 g	4	100 %
計	240	250 mg~4 g	204	85.0 %

*1 症例報告中に該当する項目の記載のあった症例数の合計

*2 コルチゾール低下あるいはクッシング症候群の臨床症状（糖尿病、精神症状、皮膚症状、肥満、成長障害等）のいずれかが改善した症例数

次にこれら症例報告 284 例のうち、小児の報告の要約を以下に示す（表 5-5 及び表 5-6）。また、個々の症例報告を表 5-7 に一覧として示す。

小児（18 歳以下）については、15 例の報告があり、性別は男性及び女性でそれぞれ 46.7 %（7/15）及び 53.3 %（8/15）と同様で、年齢は平均 7.0 歳（中央値 7.3 歳、0.1~16 歳）であった。病型別ではクッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群がそれぞれ 33.3 %（5/15）、20.0 %（3/15）及び 40.0 %（6/15）であり、その他は 6.7 %（1/15）であった。投与時期に関しては、術前/精査（術前、原発巣が同定されるまであるいは原発巣不明）が 53.3 %（8/15）、手術非適応例（転移性腫瘍、合併症、患者不同意等による）が 40.0 %（6/15）、術後が 6.7 %（1/15）であった。

このように、メチラポンは、小児についてもすべてのクッシング症候群に対して治療目的で臨床使用されていた。またその投与時期については、術前及び原発巣同定までの期間及び手術非適応例、術後と手術等の根治療法に次ぐ第二選択として用いられていると考えられた。

表 5-5 国内症例報告の要約（背景情報-小児）

(N=15)

項目	症例数	
性別	N=15*	
	男性	7 46.7 %
	女性	8 53.3 %
年齢（歳） （記述統計量）	N=15*	
	Min	0.1
	Med	7.3
	Mean	7.0
	Max	16.0
病型	N=15*	
	クッシング病	5 33.3 %
	異所性 ACTH 症候群	3 20.0 %
	ACTH 依存性クッシング症候群	0 0.0 %
	副腎性クッシング症候群	6 40.0 %
	その他	1 6.7 %
投与時期	N=15*	
	術前/精査	8 53.3 %
	手術非適応	6 40.0 %
	術後	1 6.7 %

*症例報告中に該当する項目の記載のあった症例数の合計

次にこれら小児 15 例のうち治療目的で用いられた際のメチラポンの用量、投与期間が記載されていた報告について、その要約を以下に示す（表 5-6）。

用量に関しては 46.7 %（7/15）に記載されていた。初期用量のみが記載されていたのは 3 例、増減が経時的（2 点以上）に記載されていたのは 4 例であった。これら 7 例での用量は平均 630 mg/day（中央値 500 mg/day、最小~最大 250 mg~1.5 g/day）であった。用量別の患者割合は、500 mg 未満及び 500 mg 以上 1 g 未満でそれぞれ 57.1 %（4/7）及び 28.6 %（2/7）と 1 g 未満が約 86 %を占め、1 g 以上 2 g 未満は 1 例のみであった。また、用量の増減が記載されていた 3 例での最大用量も、3 例では 500 mg 以上 1 g/day 未満であった。一方で 1.5 g/day まで増量している患者も 1 例認められた。用法については、ほとんどの報告で記載がなく、2~4 回投与として 1 回量を算出したところ、41.7~500 mg の範囲となり、体重の記載のある 7 例（1.4~63.5 kg）について 1 回量から算出した体重あたり 1 回量は、2.0~22.8 mg/kg であった。

投与期間に関しては、60.0 %（9/15）に記載があり、平均 326 日（中央値 150 日、30 日~4 年）であった。投与期間別の患者割合は、1 年以内の投与が 77.8 %（7/9）と大半を占める一方で、2 年以上が 22.2 %（2/9）と長期投与例も存在した。

治療効果については、表 5-7 に示すとおり、メチラポンの治療効果に関して記載されていた 92.9 %（13/14）でコルチゾール値の低下あるいは臨床症状の改善が認められており、すべての病型で有効例が報告されていた。

副作用に関する記載は 3 例にあり、それぞれ副作用なし 1 例、肝酵素上昇 1 例（メチラポン減量）、低ナトリウム血症及びカリウム上昇 1 例であった。

表 5-6 国内症例報告の要約 (メチラポン用量、投与期間-小児) (N=15)

項目	症例数	
用量 (/day) (記述統計量)	N=7*	
Min	250 mg	46.7 %
Mode	750 mg	
Med	500 mg	
Mean	630 mg	
Max	1.50 g	
用量 (/day) (用量別 ^{#1})	N=7*	
500 mg 未満	4	57.1 %
500 mg 以上 1 g 未満	2	28.6 %
1 g 以上 2 g 未満	1	14.3 %
用量 (/day) (最大用量 ^{#2})	N=4*	
500 mg 未満	0	0.0 %
500 mg 以上 1 g 未満	3	75.0 %
1 g 以上 2 g 未満	1	25.0 %
投与期間 (days) (記述統計量)	N=9*	
Min	30	
Mode	30	
Med	150	
Mean	326	
Max	1460	
投与期間 (期間別)	N=9*	
1 ヶ月未満	0	0.0 %
1 ヶ月以上 3 ヶ月未満	3	33.3 %
3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	2	22.2 %
6 ヶ月以上 1 年未満	2	22.2 %
1 年以上 2 年未満	0	0.0 %
2 年以上	2	22.2 %

*症例報告中に該当する項目の記載のあった症例数の合計

#1 症例報告中に 1 用量のみが記載されている症例はその用量を、2 用量以上が記載されている症例はそのうちの最小用量を集計した

#2 症例報告中に 2 用量以上が記載されている症例について、そのうち最大用量を集計した

表 5-7 小児クッシング症候群に対するメチラポン投与に関する報告の一覧 (国内)

文献 No.	年齢	体重 (kg)	病型	時期	1 日量 (mg)	1 回量 (mg)	1 回量 (mg/kg)	期間 (日)	治療効果、副作用
5-1-33	1.6	15.8	ACS	術前/精査	-	-	-	-	コルチゾール値が低下し、血圧も低下し、手術
5-1-47	11	37.3	CD	術前/精査	750	(250)	(6.7)	-	コルチゾール値が正常化
5-1-50	3.7	14.1	ACS	術前/精査	300-800	(100-200)	(7.1-14.2)	240	円形顔貌の改善認めるもコルチゾール値を含むクッシング症候群の管理はできなかった。副作用なし
5-1-72	12	37.4	EAS	術前/精査	-	-	-	-	全身状態安定し、手術
5-1-78	0.1	3.5	A S	手術非適応	250	41.7	11.9	240	コルチゾール値が低下し、血圧、満月様顔貌、ご瘡改善、異所性副腎も縮小 低ナトリウム血症、カリウム上昇発現
5-1-103	16	63.5	ACS	手術非適応	375-500	(187.5-250)	(2.0-3.9)	-	クッシング症候群は著明改善 肝酵素上昇のため減量
5-1-137	11	-	EAS	術前/精査	-	-	-	90	コルチゾール値及び ACTH が低下
5-1-195	1.3	-	ACS	術前/精査	250-500	(62.5-125)	(11.4-22.8)	37	コルチゾール値が低下し、血圧、筋力改善、体重低下し、手術
5-1-208	4	22.5	CD	術前/精査	750	(250)	(11.1)	730	多毛症消失傾向、体重減少を認め、手術せず。3 年後で無治療も再発なし。
5-1-229	7.3	35	EAS	術前/精査	1000-1500	(250-500)	(7.1-14.3)	150	コルチゾール値が低下し、体重減少、身長増加を認め、クッシング症候群消失
5-1-249	4	-	HCL	手術非適応	-	-	-	1460	コルチゾール値が低下
5-1-264	13.2	-	EAS	術前/精査	-	-	-	-	コルチゾール値が低下し、手術
5-1-265	0.1	1.4	ACS	手術非適応	-	-	-	-	コルチゾール値が正常化
5-1-266	9	37	CD	術前/精査	-	-	-	30	-
5-1-267	11	-	CD	手術非適応	-	-	-	30	コルチゾール値が正常化。下垂体照射後 2 年 5 ヶ月時点で寛解状態維持

ACS: 副腎性クッシング症候群、CD: クッシング病、EAS: 異所性 ACTH 症候群

HCL: 高コルチゾール血症

(): 本剤が 250 mg カプセルであることを考慮して 1 日 2~4 回投与として 1 回量を算出

-: 記載がないあるいは算出不能

④メチラポンを下垂体 ACTH 分泌機能検査用薬として投与した際の副作用

メチラポンについては、使用成績調査等の副作用頻度が明確となる調査を実施していない。現在、下垂体 ACTH 分泌機能検査用薬としての適応に関して、メチラポンの添付文書に記載されている再評価時 (1983 年) の副作用を以下に示す。

国内試験の臨床論文より副作用の調査を行った結果、379 例における主な副作用は、腹部不快感 5.0 % (19/379)、めまい 4.5 % (17/379)、悪心 4.4 % (12/271)、嘔吐 1.3 % (5/379)、頭痛 1.3 % (5/379) であった。また、重大な副作用として血圧低下、冷汗、四肢冷却等を伴うショック (0.1~5 %未満)、頻度不明の副作用として発疹、5 %以上の副作用として腹部不快感、0.1~5 %未満の副作用として血圧低下、めまい、頭痛、眠気、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢が報告されている。この他、副腎皮質機能低下についても重要な基本的注意の項で注意喚起を行っている。以上のように、メチラポンは既に検査用薬として用いられており、検査用薬として日本人における安全性データは十分蓄積されている。

⑤国内副作用報告

企業により収集された国内副作用報告 (文献報告及び自発報告、2010 年 12 月 2 日時点) の要約を以下に示す。なお、副作用報告のうち文献報告については、患者が特定し得た副作用のみを対象としている。

メチラポン投与による副作用は 32 例に 66 件報告された。2 件以上の報告があった副作用 (PT) は、副腎機能不全 (6 件)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 (5 件)、悪心 (2 件)、倦怠感 (2 件)、肺カルチノイド腫瘍 (2 件) であった。

重篤な副作用は 18 例に 40 件報告されており、感染症 13 件 (ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 5 件、クリプトコッカス症、サイトメガロウイルス感染、ブドウ球菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、口腔カンジダ症、細菌感染、敗血症性ショック、肺炎、各 1 件)、副腎機能不全 7 件 (副腎機能不全 6 件、急性副腎皮質機能不全 1 件) が多くを占めた。このうち転帰が死亡の副作用は 5 例に 11 件報告されており、感染症 8 件 (ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 3 件、クリプトコッカス症、サイトメガロウイルス感染、ブドウ球菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、敗血症性ショック、各 1 件)、ショック 1 件、呼吸不全 1 件、肺カルチノイド腫瘍 1 件と感染症が多くを占めた。

メチラポンは当該要望内容により長期投与される可能性があることから、感染症への対処に関する注意喚起を添付文書に記載することが妥当と考える。

(2) 薬物動態試験

臨床試験のうち薬物動態試験として抽出された 2 報は、メチラポン投与時の薬物動態及び乳汁中移行について検討されたものであった。以下にこれらの要約を示す。

① Plasma metyrapone, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and deoxycortisol levels. Sequential changes during oral and intravenous metyrapone administration. Jubiz W, Matsukura S, Meikle AW et al. Arch Intern Med. 1970 125(3):468-471. ⁵⁻¹⁻²⁹¹⁾

健康被験者 6 例に、メチラポン 750 mg (4.5 g/day) 1 日 6 回 4 時間ごとに経口投与した。投与前、初回投与後 2 時間ごとに 36 時間までの血漿中メチラポン、ACTH、コルチゾール及びデスオキシコルチゾールの濃度を測定した。3 例の被験者については、12 時

間ごとに蓄尿し、尿中 17-OHCS 濃度を測定した。投与中の血漿中メチラポンの平均濃度は 0.3 µg/mL であった。血漿中コルチゾール値は、メチラポンの初回投与 2 時間後から速やかに低下し、午前 0 時まで低値を維持した。2 日目の午前 4 時から増加傾向を示し、投与開始時の濃度付近まで緩やかに回復した。血漿中 ACTH 及び血漿中デスオキシコルチゾールは、メチラポンの投与により増加する傾向を示した。17-OHCS 濃度は、血漿中 ACTH 及び血漿中デスオキシコルチゾールの濃度と類似し、メチラポンの投与開始 2 日目の日内変動が大きくなった。

健康被験者 8 例に 4 時間かけてメチラポン 5 g を静脈内投与した。午前 8 時から投与を開始した群及び午前 0 時から投与を開始した群 (夜間投与) の血漿中濃度推移を比較し、日内変動の影響を検討した。投与開始後 2、4、4.5、5.5、6、7、8、10 及び 12 時間に採血し、血漿中メチラポン、ACTH、コルチゾール、及びデスオキシコルチゾールの濃度を測定した。メチラポン投与期間中、いずれの投与群においてもコルチゾールは低値を示した。ACTH の日内変動の影響により、夜間投与終了後の翌朝に、急激に血漿中コルチゾール値が増加する傾向が認められた。

② Transfer of metyrapone and its metabolite, rac-metyrapol, into breast milk. Hotham NJ, Ilett KF, Hackett LP, et al., J Hum Lact. 2009 25(4), 451-454. ⁵⁻¹⁻²⁹²⁾

副腎腺腫によるクッシング症候群の女性患者 (38 歳、103 kg) に、妊娠 27 週目~産褥後の腫瘍切除手術までの約 9 週間 (分娩後 1 週間含む)、メチラポンを 1 日 4 回 250 mg (9709 µg/kg/day) 経口投与した。

当該被験者の正午の投与前、投与後 1.25、2.25、3.25、4.25 及び 5.25 時間の乳汁中メチラポン濃度を測定した。メチラポン及びメチラポール (還元型メチラポン) の乳汁中 T_{1/2} はそれぞれ 3.63 時間及び 34 時間であり、AUC_{0-5.25h} 並びに C_{avg} はそれぞれ 65.9 µg·h/L 及び 273 µg·h/L 並びに 11.2 µg/L 及び 48.5 µg/L であった。メチラポン及びメチラポールの乳児への曝露量は、1.7 µg/kg/day 及び 7.3 µg/kg/day であった。

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

(1) Peer-reviewed journal の総説

5 (1) に示した PubMed での検索の結果、54 報の総説が抽出された。また小児では 76 報中 1 報が抽出された。このうちクッシング症候群に対するメチラポンを含む薬物療法について述べられている最近の 5 報及び小児に関する 1 報についてその要約を以下に示す。

【総説】

① Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93: 2454-2462. ⁵⁻²⁻¹⁾
本総説は、ACTH 依存性クッシング症候群の治療について 9 カ国、32 名の内分泌、臨床、脳神経外科の専門家により行われた International consensus workshop の結果をまとめたものである。

クッシング病の薬物療法：

副腎への直接的な治療（ステロイド合成阻害薬）は高い効果を示すと考えられるが、根底に存在する腫瘍を治療するものではなく、また、HPA 分泌系（視床下部-下垂体-副腎皮質系）の動態を正常に回復させるものでもない。ステロイド合成阻害薬のうち最も臨床使用経験が豊富なのは、メチラポン及びケトコナゾールであり、これらの薬剤はアミノグルテチミドよりも効果と忍容性に優れている。メチラポン投与により、アルドステロンの生合成は著しく抑制され、弱い鉱質コルチコイド活性を有するアルドステロン前駆体の蓄積がもたらされる。電解質バランスと血圧値の変化は、アルドステロンの阻害と 11-デスオキシコルチコステロンの活性化の程度によりさまざまである。11-デスオキシコルチコステロンの増加による有害作用（低カリウム血症、浮腫、高血圧）の発現頻度はそれほど高くない。軽度の肝機能異常（正常値の3倍まで）が認められるが一過性であり、ケトコナゾールとの併用は禁忌とはならない。しかしまれに肝不全を合併することから、ケトコナゾールとの併用時には慎重に肝機能をモニターすべきである。ケトコナゾール投与中の男性患者では性腺機能低下症発現の可能性があるため、クッシング病患者では第一選択薬としてメチラポンが望ましい。逆に女性患者ではメチラポン投与により多毛症が発現するため、ケトコナゾールがよりよい選択肢となり得る。

一般的に外科的切除あるいは放射線療法が第一選択であり、薬物療法のみで長期的に治療が必要となることはまれである。

クッシング病におけるメチラポンの推奨用量

開始用量：250 mg×4 回（1 g/day）

最大1回用量：1.5 g×4 回

最大1日量：6 g

異所性 ACTH 症候群：

転移性あるいは原発巣不明の場合を除き、外科的切除が最も効果的である。薬物療法あるいは副腎摘出術は、外科的切除が不奏功、原発巣不明、転移性の腫瘍あるいはクッシング症候群に伴う症状が重度の場合に適応となる。また、進行性の腫瘍の場合は迅速に高コルチゾール血症を是正する必要がある。

妊娠とクッシング病：

妊婦におけるクッシング病治療としては下垂体手術を選択する。ステロイド合成阻害薬は治療の第二選択であるが、薬剤の有害作用により胎児に潜在的なリスクをもたらす。このため、欧米の規制当局は、ケトコナゾール、メチラポン、ミトタンについて、妊婦への投与は禁忌あるいは胎児へのリスクが無治療のリスクを上回る場合にのみ使用するべきと考えている。薬物療法が考慮される場合は、ケトコナゾールについてはアンドロゲ

ン低下を抑制すること、ミトタンについては催奇形性の可能性があることから、メチラポンが推奨される。

②Pharmacological treatment of hypercortisolism. Shalet S and Mukherjee A. Curr. Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008; 15: 234-238.⁵⁻²⁻²⁾

ステロイド合成阻害薬：

メチラポンはクッシング病あるいは副腎腫瘍患者の80%及び異所性ACTH症候群患者の70%で高コルチゾール血症のコントロールに効果が認められる。投与開始後、2時間以内に血清コルチゾール値は低下するが、効果の発現は短く、1日3回投与が必要である。500 mg 1日3回から投与を開始し、平均1日用量はクッシング病でおよそ2g、異所性ACTH症候群で4gである。メチラポンの好ましくない作用は主に副腎機能低下症である。また、コルチゾール合成阻害の結果により、二次的にアンドロゲン前駆体が蓄積することから、女性患者では投与前に多毛症あるいはざ瘡を合併している場合、これらの症状が悪化する可能性がある。

③Steroid biosynthesis inhibitors in the therapy of hypercortisolism: theory and practice. Igaz P, Tömböl Z, Szabó PM, et al. Curr. Med. Chem. 2008; 15: 2734-2747.⁵⁻²⁻³⁾

メチラポンについて：

メチラポンの1日用量は500 mg～6 gと幅広い。その効果は速やかに発現し、投与後2時間以内に血清コルチゾール値はトラフ値に達する。メチラポンとその代謝物であるメチラポールはグルクロニドと結合し、速やかに血漿から消失し、消失半減期は1.9±0.7 hrである。

メチラポンは高コルチゾール血症のすべての病態で効果が認められる。副作用は、皮疹、悪心、嘔吐、下痢、神経毒性（運動失調、嗜眠、めまい）である。また、メチラポン投与によりACTHの増加が考えられることから、アンドロゲン活性及び鉱質コルチコイド活性を有するステロイドの分泌亢進により、女性における多毛症、鉱質コルチコイド過剰症（高血圧、浮腫、低カリウム血症）が発現する可能性が考えられる。メチラポン投与によりエスケープ現象を認めることがあるが、臨床的には非常にまれである。メチラポンによりヒト培養肝細胞でチトクロムP450のCYP3A4の誘導とプレグナンX受容体の活性化が報告されており、これらは他の薬剤の代謝を干渉する可能性がある。機序は明らかではないが、オピオイド依存症の患者において薬物依存に対する禁断徴候に似た症状を起こす可能性がある。

メチラポンは妊婦においても良好な忍容性を示し、催奇形性作用がないことが報告されている。しかし、高血圧とナトリウム貯留の誘導を介して子癩前症の発症に関与する可能性がある。また、メチラポンは19-ヒドロキシル化を阻害することから、エストリオール産生が不足する可能性がある。ラットにおいて子宮内でのプロスタグランジン産生と平滑筋活性に対する阻害作用が1報あるが、ヒトでは出産への影響がないことが報告

されている。メチラポンは、いくつかの報告で妊婦におけるクッシング症候群の治療の選択肢の1つとして提案されている。

ステロイド合成阻害剤の位置付け：

ステロイド合成阻害剤の治療目標は、完全または部分的な副腎抑制である。完全な副腎抑制は内因性コルチゾール値がほぼ検出限界以下になることを意味するため、副腎皮質不全を防ぐために糖質コルチコイドの補充が必須となる。一方、部分的抑制は内因性コルチゾール分泌の正常化を目標として行う。これらの方法はいずれも有効であるが、部分的抑制は副作用の発現が低いと予想されることから、この方法がより望ましいと考えられる。このため、いずれの方法も可能な場合は、診療にあたっては部分的抑制を提案すべきである。ただし、ミトタンでは部分的抑制は困難である。

高コルチゾール血症に対する長期投与にあたっては、その良好な副作用プロファイルと忍容性からケトコナゾールを推奨すべきである。また、ケトコナゾールは抗アンドロゲン作用を有することから、高アンドロゲン血症の症状が認められる患者に対する治療として用いられる。ケトコナゾール投与による肝障害あるいは不耐容が認められた場合は、メチラポンが導入されるべきである。しかしながらメチラポンは高アンドロゲン様の副作用が認められる。トリロスタン及びアミノグルテチミドはケトコナゾールあるいはメチラポンとの併用でのみ推奨することができる。ミトタンはその抗アドレナリン作用から、副腎腫瘍の治療に用いられる。外科的切除が適応とならない妊婦にはメチラポンを用いるべきである。

ステロイド合成阻害薬はクッシング症候群のすべての病態に適応可能である。これらの薬物療法は第一選択とはなり得ないが、術前、放射線手術の代替としてあるいは単独療法としても有用な選択肢となり得る。

④Cushing's syndrome. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Lancet 2006; 367: 1605-1617. ⁵⁻²⁻⁴⁾

メチラポン、ケトコナゾール及びミトタンはいずれも直接的な合成・分泌阻害作用により、コルチゾール値の低下に用いることができる。メチラポンはケトコナゾールとともに速やかに効果を発現する。しかし、クッシング病ではコルチコトロピンの過剰産生によって、しばしば高コルチゾール血症のコントロールが困難となる。これらの薬剤は、通常、長期投与としては有効ではなく、主として、術前及び外科的切除、下垂体照射後に補助的療法として用いられる。また、これらの薬物療法は手術を望まない患者あるいは手術不適応例にも適応可能である。異所性 ACTH 症候群については、副腎摘出術が第一選択であるが、これらの薬剤の長期投与も適応可能である。副作用としては、消化器症状が認められる。

⑤Medical treatment of Cushing's Syndrome: Adrenal-Blocking Drugs and Ketoconazole. Feelders

RA, Hofland LJ, de Herder WW. Neuroendocrinology 2010; 92(suppl 1): 111-115. ⁵⁻²⁻⁵⁾

メチラポンは 11 β -ヒドロキシラーゼを阻害することによりコルチゾール合成の最終段階を遮断し、副腎腫瘍、異所性 ACTH 症候群及びクッシング病患者においてコルチゾール生成を抑制することが可能である。メチラポンの有効用量は、500 mg \sim 6 g/day の範囲である。なお、低コルチゾール血症を発現することがあるため、患者を注意深く観察する必要がある。クッシング病に対するメチラポン投与の潜在的に不利な点は、コルチゾール値の低下によって副腎腺腫へのネガティブフィードバック機構が働くと結果、ACTH を代償的に増加させることである。これによって副腎でのコルチゾール生成のみならず、アンドロゲン及び鉱質コルチコイドを増加させる可能性がある。このようなコルチゾールによる影響（高血圧、低カリウム血症及び浮腫）によるメチラポンの投与継続が制限されることがある。なお、ケトコナゾールでは、クッシング病患者に対して継続投与を行っても、このような代償的な ACTH の増加は認められないことが報告されている。いくつかの国ではメチラポンは公に使用できない（承認あるいは保険償還されていない）。

【総説-小児】

⑥Treatment of Cushing's disease in children. Bergstrand CG, Nilsson KO. Acta Paediatr Scand. 1982; 71(1):1-6. ⁵⁻²⁻⁶⁾

ステロイド合成阻害薬は、成人に対して副腎及び下垂体性クッシング症候群の治療薬として 20 年以上用いられている。併用療法が試みられ、下垂体照射の補助療法としても用いられている。また、小児のクッシング病にも適用されている。ただし、この種の治療についての小児での統合的な報告はなく、評価は難しい。

メチラポンは、下垂体照射との併用で推奨されているが、臨床症状の長期のコントロールは十分ではない。副作用は少ないが、女性において多毛症及び男性化が発現する可能性がある。現在（1982 年時点）で、16 歳の女性にメチラポンが 11 ヶ月投与され、その後、両副腎摘出が行われた報告以外に、小児における報告はない。

(2) メタ・アナリシス

5 (1) に示した PubMed での検索の結果、メタ・アナリシスとして 1 報が抽出された。

①Treatment of depression with antigluco-corticoid drugs. Wolkowitz OM and Reus VI Psychosom. Med. 1999; 61: 698-711. ⁵⁻²⁻⁷⁾

大うつ病を伴うクッシング症候群患者において糖質コルチコイド阻害剤の効果を検討した症例報告、非盲検試験、二重盲検試験に関する 11 報を統合した報告である。大うつ病の改善について 11 試験を統合した有効性は 77 % の患者で部分寛解以上、67 % の患者で完全寛解が得られていた。個々の試験においてメチラポン投与により大うつ病の改善とともにコルチゾール値の改善も認められている（注：コルチゾール値の改善については統合された成績は示されていない）。メチラポンの副作用としては、悪心、頭痛、鎮静、

皮疹である。また、代償的な ACTH 分泌の増加がよくみられ、その結果、メチラポンによるコルチゾール阻害を上回り、他剤との併用あるいはメチラポンの増量が必要となる。メチラポンはアンドロゲン及び鉱質コルチコイドの前駆体を増加させることから、ざ瘡、多毛症及び高血圧が発現することがある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

国内外の内科学、内分泌学及び小児内科学、小児内分泌学の教科書等での本要望に係る記述を以下に要約した。内分泌学の教科書には、クッシング症候群の治療として遅くとも海外では 1981 年⁵⁻³⁻¹⁾より、国内でも 1984 年⁵⁻³⁻²⁾よりメチラポンが記載されていた。

(1) 海外-内科学

①ハリソン内科学 第3版(原著第17版, 2008). メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2009, p2286-2288, p2332-2337.⁵⁻³⁻³⁾

クッシング病(下垂体性):

選択的な経蝶形骨洞切除術(Transsphenoidal surgery; TTS)が第一選択である。外科手術が成功しなかった場合、下垂体照射が試みられることがあるが、効果の発現が遅く、成人では効果が不十分であることが多いため、ACTHの持続高値による副腎への影響を遮断するステロイド産生抑制薬が併用される。ケトコナゾールは1日600~1200mgを投与すると大半のクッシング病患者で効果的にコルチゾール値を低下させる。よくみられる副作用は、肝アミノトランスフェラーゼの上昇、女性化乳房、インポテンス、胃腸症状、浮腫である。メチラポン(1日2~4g)は11β-ヒドロキシラーゼ活性を阻害し、約75%の患者で血漿コルチゾール値を正常化する。副作用は、悪心、嘔吐、皮疹、ざ瘡、多毛症の増悪である。ミトタン(1日3~6gを経口4分割投与)は、11β-ヒドロキシラーゼとコレステロール側鎖切断酵素を阻害し、副腎皮質細胞を破壊することによってコルチゾールの過分泌を抑制する。副作用は、胃腸症状、めまい、女性化乳房、高脂血症、皮疹、肝酵素の上昇である。また、低アルドステロン症を引き起こすこともある。その他の薬物としては、アミノグルテチミド(1回250mgを1日3回)、トリロスタン(1日200~1000mg)、シプロヘプタジン(1日24mg)、静注用エトミデート(0.3mg/kg/hr)などがある。ステロイド産生抑制薬の副作用として糖質コルチコイドの低下が起こる可能性がある。ステロイド産生抑制薬の使用により、両副腎摘出術が必要となることは少なくなっている。

クッシング症候群(副腎性):

外科的アプローチが実行可能でない患者に対しては、内科的な副腎抑制が適応となる。重症のクッシング症候群の患者でも、手術療法の前にステロイド産生の抑制が必要になる場合がある。薬物による副腎抑制は、ステロイド産生抑制薬であるケトコナゾールの投与(600~1200mg/day)によって達成することができる。加えて、ミトタン(2~3g/day)やステロイド合成阻害薬であるアミノグルテチミド(1g/day)とメチラポン(2~3g/day)

は、併用若しくは単独で効果を発揮するかもしれない。ミトタンは、効果の発現までに時間がかかる(数週間)。糖質コルチコイドの受容体への結合を競合阻害するミフェプリストン(国内未承認)も治療薬として選択可能である。副腎不全は、これらすべての治療薬によって引き起こされる可能性があり、ステロイドの補充が必要となるかもしれない。

(2) 海外-内分泌学

①Williams Textbook of endocrinology 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2008. P464-774, 1812-1814.⁵⁻³⁻⁴⁾

メチラポンはクッシング症候群の治療として最も一般的に用いられており、術前あるいは下垂体照射の効果発現までの間にコルチゾール値を低下させるためにしばしば用いられている。血中あるいは尿中遊離コルチゾール値を指標として1日量を決定する。1日の平均血漿コルチゾール値が300nmol/L(11µg/dL)程度か尿中遊離コルチゾール値の正常化を目標とする。通常、250mg1日2回投与から開始し、1.5g1日4回投与まで増量する。副作用として悪心が認められるが、副腎不全によらない場合はミルクとともに服用することで軽減できる。

②Endocrinology Adult and Pediatric 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2010. Vol. II, P282-311.⁵⁻³⁻⁵⁾

クッシング症候群における薬物療法は、主として術前における高コルチゾール血症のコントロールあるいは外科的切除が成功しなかった場合において、術後補助療法として用いられる。メチラポン、ケトコナゾール及びミトタンなどの経口の副腎皮質ステロイド合成阻害薬は、クッシング症候群の治療薬として最も一般的に用いられており、効果も高い。これらの薬剤は、副腎抑制あるいは過剰を避けるため、頻繁にコルチゾール値をモニターしてコルチゾール値の正常化を維持できる用量に調節することにより、コルチゾール産生を部分抑制(調整的な副腎抑制)することが推奨される。

メチラポン投与により、コルチゾール値は速やかに低下し、2時間後にはトラフ値に達する。750mg~1.5g/dayの3~4分割投与から開始する。異所性ACTH症候群では6g/dayのような高用量が必要な場合があるが、通常用量は2g/dayである。メチラポンは、副腎性、異所性ACTH症候群によるクッシング症候群及びクッシング病の治療に有用である。主な副作用は、多毛症とざ瘡(副腎アンドロゲンの増加から予想される)、めまい、消化器症状である。若い女性では、アンドロゲン作用が問題となり、その使用を妨げる可能性がある。鉱質コルチコイドの増加による低カリウム血症、浮腫及び高血圧はあまり発現しないが、投与の中断が必要になるかもしれない。

これまでの経験から、主な問題は、唯一、副腎アンドロゲンの増加によって引き起こされる副腎機能低下症である。このため、治療を慎重に観察し、副腎機能低下症を防ぐこと及び患者への教育が必要である。

これまでに報告はないが、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症を合併していた1例で

溶血が認められている。

(3) 国内-内科学

①内科学書7版. 東京: 中山書店; 2009 p145-152. ⁵⁻³⁻⁶⁾

メチラポンは、異所性 ACTH 症候群などで耐糖能異常や感染症のコントロールのため、早急に血中コルチゾール値を低下させる必要がある場合に1~3 g/day、分2~4で使用。最も速やかな治療効果が得られる。メチラポンによる副腎皮質不全症には、ヒドロコルチゾン 10~20 mg/day を補充する。

(4) 国内-内分泌

①クッシング症候群診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2009. P105-107, 139-142, 170-171. ⁵⁻³⁻⁷⁾

クッシング病:

第一選択治療として経蝶形骨洞切除術 (Transsphenoidal surgery; TTS) を考慮する。TTS によって治癒あるいは寛解に至らない例が約 20~30%あり、残存腫瘍が明らかで再手術が困難であれば、下垂体放射線照射あるいはガンマナイフを考慮する。放射線照射法の効果発現には1年以上要することが多く、その間あるいは無効例では内科的治療を考慮する。また受診時から著明な高コルチゾール血症を有する場合は、重症感染症を発症する可能性が高く、直ちに速効型コルチゾール合成阻害薬を用いるべきである。クッシング病の予後を決定する因子は、高コルチゾール血症のコントロールにあるため、副腎に対するコルチゾール合成阻害薬が有効な手段となる。メチラポンは速やかに効果を示し、確実にコルチゾール値を低下させることができるため、高コルチゾール血症が著しく合併症治療が優先される場合は、TTS の前でも用いる。750~3000 mg/day を3~4分割で投与する。ミトタンやトリロスタンは効果発現までに数週間を要するため、外科治療や放射線法の効果が得られず緊急にコルチゾール値を低下させなければならない場合に、過渡的治療として用いる。必ず糖質コルチコイドの補充を同時に行う。

異所性 ACTH 産生腫瘍:

初診時に著しい高コルチゾール血症のために予後を左右する合併症を有する例が多い。したがって異所性 ACTH 症候群の診断・治療の原則は、①コルチゾール合成阻害薬 (あるいは副腎全摘術) による高コルチゾール血症の是正と合併症の治療、②病態が安定してから病型及び部位の診断、③原疾患 (腫瘍) の治療、の順で行う。メチラポンは速やかに、また可逆的に作用し、副作用も軽微であることから、薬物療法の第一選択である。メチラポン 750 mg~1 g/day、3~4 回分割投与を開始、血中コルチゾール値 (<20 µg/dL) を目標に用量を調節する。副腎不全が危惧される場合は、合成糖質ステロイドの補充を併用する。

ACTH 非依存性クッシング症候群:

メチラポンは 11β-水酸化酵素を特異的に阻害することでコルチゾール合成・分泌を阻害する。ミトタンと比較して副作用が軽度で、トリロスタンよりコルチゾール合成阻害効果が強い。副作用として腹部不快感、めまい、悪心、嘔吐、頭痛がそれぞれ 1~5%の症例で見られる。また慢性投与で肝機能異常が出現することがある。また、副腎性クッシング症候群ではメチラポン投与によりコルチゾール合成が阻害される結果、慢性投与では ACTH が上昇すると高血圧や副腎性アンドロゲン増加による男性化、月経不順、不正出血を生じることがある。また、用量が多い場合は副腎不全をきたすので、用量の調整を慎重に行う必要がある。

(5) 海外-小児内科学

①ネルソン小児科学原著 17 版. 東京; エルゼビア・ジャパン; 2005. p.1942-1944. ⁵⁻³⁻⁸⁾

副腎皮質ステロイド産生抑制物質 (メチラポン、ケトコナゾール、アミノグルテチミド) を術前に用いて循環コルチゾールレベルを正常化させ、術中の罹患や死亡を減少させる。

(6) 国内-小児科学

①小児科学 3 版. 東京; 医学書院; 2008. p.1526-1529. ⁵⁻³⁻⁹⁾

多くの薬物療法が使用されているが、永続的寛解は通常期待できない。したがって、手術が困難である場合あるいは術前全身状態の改善を目的とする場合に選択される。

(7) 海外-小児内分泌学

①Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia; Saunders; 2008. p.444-511. ⁵⁻³⁻¹⁰⁾

ステロイド合成を阻害するケトコナゾール及びその他の薬剤の小児における経験は限られている。しかし特定の患者に対してあるいは短期間の高コルチゾール血症のコントロールとして有用な治療法になり得るかもしれない。メチラポンは長期投与としては有用ではない。

②Pediatric endocrinology, mechanism, manifestations, and management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p.568-600. ⁵⁻³⁻¹¹⁾

術後の持続例あるいは再発例では再手術、放射線療法、陽子放射線療法、両側副腎摘出術、ACTH 産生抑制薬、コルチコステロイド産生抑制薬 (ミトタン、アミノグルテチミド、ケトコナゾール、メチラポン) あるいは末梢での糖質コルチコイドの作用に拮抗する薬剤による治療が奏功している。

③Disorders of adrenal gland. Pediatric Endocrinology; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p.196-217. ⁵⁻³⁻¹²⁾

メチラポンはある程度の治療効果を持って用いられている。しかし、ACTH 値は早期に上昇し、コルチゾール産生の抑制を上回ることから、高コルチゾール血症の症状が再燃す

る。

(8) 国内-小児内分泌学

①小児内分泌学 日本小児内分泌学会編. 東京: 診断と治療社; 2010. p.370-375. ⁵⁻³⁻¹³⁾

クッシング症候群:

腫瘍摘出術が基本であるが、広範囲大結節性副腎過形成や部位確定が不能などで腫瘍摘出が困難な下垂体腺腫では、内科的治療、さらに両側副腎摘出が行われる。外科的治療に際しては、高コルチゾール血症を内科的に改善して一般状態を良好にしてから行う方が、血栓症などの合併症頻度を低下できる。副腎抑制剤としてはミトタン、メチラポン、アミノグルテチミド (国内未発売)、トリロスタン、ゲトコナゾール (内服薬は国内未発売) がある。ミトタンはアドレナリン作用を有し、副作用として神経障害をきたす。副腎癌の治療に効果がある。メチラポンは 11β 水酸化酵素阻害薬であり、強力かつ速効性があるが長期投与では男性化を起こす。トリロスタンは 3β 水酸化ステロイド脱水酵素阻害薬であり、単独での効果は高くない。

②専門医による新小児内分泌疾患の治療; 東京: 診断と治療社; 2002. p.1134-1135. ⁵⁻³⁻¹⁴⁾

コルチゾールの過剰分泌を外科的、内科的に抑制し、正常化すれば、本症候の症状が軽快するとともに、小児では身長増加不良も改善する。

メチラポンは緊急性のある小児例では最も有効であり、期間を決めて投与を試みる。大量に投与した場合、高血圧症や低カリウム血症、アンドロゲン過剰による男性化が認められることがある。消化管障害は食事あるいは牛乳とともに服用することである程度予防できる。内科的副腎抑制に伴って、各薬剤のほかに、副腎抑制による副腎不全が出現する可能性が考えられる。そのため、維持量のコルチコステロイドや薬剤によっては鉱質コルチコイドの投与が必要となり、また、感染症や手術などのストレスの際には 3~4 倍の糖質コルチコイドを投与する必要がある。また、いずれの副腎皮質ホルモン合成酵素阻害薬も成人 (主に老年者) での長期投与は経験されているが、小児では希少であり、長期投与の安全性は確認されていないが、現在のところ生命予後に関わるような報告はなされていない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

国際的な診療ガイドラインとしては、米国内分泌学会が発行する診断に関わるガイドライン (2008) が存在するが、他の薬剤も含めて治療法に関わる記載はない。また、治療法が紹介されている診療ガイドラインは調査した範囲では存在しない。国内では日本内分泌学会による「クッシング病の診断と治療の手引き (平成 18 年度改訂)」⁵⁴⁻¹⁾ が発行されており、クッシング病に対する薬物治療として、既存薬であるミトタン及びトリロスタンに加え、メチラポンの記載がある。

クッシング病の診断と治療の手引き (平成 18 年度改訂) - クッシング病の治療の手引き ⁵⁴⁻¹⁾

I 手術療法: 治療の第一選択は、経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術である。

II 放射線療法: I で効果を認めないか不十分な場合、あるいは手術が不可能な場合は、下垂体照射 (⁶⁰Co, γ ナイフ, 回転照射など) を行う。放射線治療の効果が出るまでは時間がかかるので、速やかな高コルチゾール血症の是正が必要な場合には、下記の薬物療法を併用して行う。

III 薬物療法: 副腎皮質ステロイド合成阻害薬 (現在本邦で使用可能なもの) としてメチラポン (注 1)、ミトタン、トリロスタンがある (注 2)。また下垂体腫瘍に直接作用して ACTH 分泌を抑制する可能性があるものとしてドーパミン作動薬 (カベルゴリン、プロモクリプチン) がある (注 3)。

IV: 上記 I、II、III の方法がいずれも効果不十分で、かつ血中コルチゾール値を低下させる必要のある場合には、副腎摘出術を行う。

(注 1) 本邦では検査薬として認可されている。

(注 2) 海外ではゲトコナゾール、アミノグルテチミド、ミフェプリストン (RU486) などが使用されているが、本邦では未承認である。

(注 3) 本邦ではドーパミン作動薬のクッシング病に対する保険適応は未承認である。セロトニン拮抗剤、GABA 作動薬、ゾマトスタチン誘導体なども少数の使用報告例があるが、その有効性は症例により異なる。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内において、要望内容 (効能・効果) に関するメチラポンの開発がこれまで行われていなかった理由について、企業は表 6-1 のとおりミトタン及びトリロスタンが臨床使用可能であったこと及びこれらの薬剤に比べてメチラポンの有効性・安全性等が優れているとの強固なエビデンスはなかったこと等から、メチラポンの有用性が明らかではなかったためであると説明している。

表 6-1 ミトタン及びトリロスタンの効能・効果

一般名/販売名	効能・効果
ミトタン/オベプリム	副腎癌 手術適応とならないクッシング症候群
トリロスタン/デソパン錠 60 mg	・特発性アルドステロン症 ・手術適応とならない原発性アルドステロン症及びクッシング症候群 上記疾患におけるアルドステロン及びコルチゾール分泌過剰状態の改善並びにそれに伴う諸症状の改善

(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

企業からの説明は以下のとおりである。

クッシング症候群の患者数については、旧厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班により、1997年に実施された全国疫学調査⁶²⁾において、推定患者数は1250例と報告されており、このうち小児は約7例(0.6%)であった。

今回、クッシング症候群に対するメチラポンの治療目的での投与に関して調査した結果、「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、国内臨床試験に関する報告は2報であった。1報では高コルチゾール血症を有する難治性うつ病の患者9例に対するメチラポン投与時のコルチゾール値の低下について検討されており、750 mg/day から2 g/day まで増量した結果、4週間投与により77.8% (7/9) でコルチゾール値の低下が確認されている。もう1報では、異所性ACTH症候群15例にメチラポンを750 mg～3 g/day 投与した結果、原発巣の同定された9例のうち88.9% (8/9) で術前にコルチゾール値はコントロールされ、原発巣不明の6例ではメチラポンの長期投与(750 mg～2.25 g/day、平均投与期間67.5ヵ月、36～127ヵ月)により、全例で血清コルチゾール値が10 µg/dL以下となり、クッシング症候群の症状、代謝異常及び重度の感染症も改善したことが報告されている。

さらに、治療を目的としたメチラポン投与に関する国内症例報告は284例報告されている。メチラポンは、クッシング病、異所性ACTH症候群及び副腎性クッシング症候群のすべてのクッシング症候群に対して治療目的で臨床使用されており、その投与時期については、術前及び原発巣同定までの期間及び手術不応例、術後に用いられていた。メチラポンの用量範囲は250 mg～4 g/day であり、投与期間は最大6.3年であった。

これら国内の臨床試験及び症例報告と海外報告における病型、メチラポンの用量範囲(1日量)及び治療効果を表6-2に示す。海外報告では500 mg～6 g/day (1日2～4回投与として1回量250 mg～1.5 g)の用量範囲で用いられており、有効率は50～100% (多くの報告で80%以上)と高率であった。一方、国内におけるメチラポンの用量範囲は250 mg～4 g/day (1日1～4回投与として1回量250 mg～1 g/day) であり、有効率は75～93.3%と海外と同様に高率であった。

表 6-2 国内外のメチラポンの用量と病型別治療成績

	5章文献 No	N*	病型	1日量	有効率	
国内	5-1-17	9	HCL	750 mg～2 g	77.8% (7/9)	
	5-1-18	15	EAS	750 mg～3 g	93.3% (14/15)	
	国内症例報告 (5-1-19～5-1-290)からの集計	67		CD	250 mg～4 g	89.6% (60/67)
		97		EAS	250 mg～4 g	81.4% (79/97)
		17		ADCS	250 mg～3 g	82.4% (14/17)
		55		ACS	250 mg～3 g	85.5% (47/55)
4		Other	250 mg～3 g	100% (4/4)		
海外	5-1-1	24	CD	-	46.0% (11/24)	
	5-1-2	9	CD	500 mg～3 g	100% (7/7)	
		2	ACS	1.25～2.5 g	100% (2/2)	
		2	EAS	1～2 g	100% (2/2)	
	5-1-3	12	CS	2～4.2 g	91.7% (11/12)	
		6		2 g	100% (5/5)	
	5-1-4	11	CD	-	72.7% (8/11)	
	5-1-5	13	CD	500 mg～4 g	58.3% (7/12)	
	5-1-6	13	CD	500 mg～6 g	53.8% (7/13)	
		4	ACS		75.0% (3/4)	
		4	EAS		50.0% (2/4)	
	5-1-7	53	CD	中央値 2.25 g(500 mg～6 g)	75.0% (40/53)	
		24	CD	中央値 2 g(500 mg～3 g)	83.0% (20/24)	
16		ACS	中央値 1.75 g(750 mg～6 g)	81.0% (13/16)		
18		EAS	中央値 1.75 g(750 mg～6 g)	70.0% (13/18)		

*メチラポン投与例のみを抽出

HCL: 高コルチゾール血症, EAS: 異所性ACTH症候群, CD: クッシング病

ADCS: ACTH依存性クッシング症候群, ACS: 副腎性クッシング症候群, CS: クッシング症候群

-: 記載がないもの

小児クッシング症候群に関しては、国内では15例の症例報告があり、小児についてもすべてのクッシング症候群に対して治療目的で臨床使用されていた。また、その投与時期については、術前及び原発巣同定までの期間及び手術不応例、術後に用いられていた。小児における用量範囲は、250 mg～1.5 g/day であり、投与期間は最大4年であった。

これら小児に関する国内症例報告と海外報告における病型、メチラポンの用量範囲(1日量)及び治療効果を表6-3に示す。海外報告では、1日量として500 mg～3 g/day (1日2～4回投与、1回量として250 mg～1 g)、体重あたり用量として7～19.6 mg/kgの範囲で用いられていた。90.0% (9/10) でコルチゾール値の低下が認められ、体重増加、成長障害を含む臨床症状も多くの患者で改善しており、すべての病型で有効例が認められた。一方、国内症例報告では、1日量として250 mg～1.5 g/day、1回量41.7～500 mg (用法の記載のない報告については、2～4回投与として算出)、体重あたり用量として2.0～22.8 mg/kgの範囲で用いられていた。92.9% (13/14) でコルチゾール値の低下あるいは臨床症状の改善が認められており、すべての病型で有効例が報告されていた。また、成長障害の改善例も多く認められた。

このように国内外の小児の報告に基づくとメチラポンの用法・用量は、1日量250 mg～3 g/day、1回量として250 mg～1 gを2～4回投与の範囲で用いられていた。体重あたり用量

については、国内では最高 22.8 mg/kg と海外報告での 19.6 mg/kg と同程度であった。有効率については国内、海外報告ともに 90%程度と高率であった。

表 6-3 小児に対する国内外のメチラポンの用量と病型別治療成績

	5 章文献 No	N	病型	1 日量	1 回量	1 回量 (mg/kg)	有効率
国内-小児	症例報告	15	-	250 mg-1.5 g	41.7-500 mg	2.0-22.8	92.9% (13/14)
海外-小児	5-1-8	6	ACS	500 mg-1.5 g	(250-500 mg)	-	90.0% (9/10)
	5-1-9	3	CD	750 mg-3 g	(250 mg-1 g)	-	
	症例報告	7	-	500 mg-2.25 g	250 mg-1 g	7-19.6	

ACS：副腎性クッシング症候群、CD：クッシング病

()：本剤が 250 mg カプセルであることを考慮して 1 日 2~4 回投与として 1 回量を算出

-：患者数が少ないあるいは記載がない

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) 外国人におけるエビデンス

5 (1) 1) 海外文献で示したように、クッシング症候群に対してメチラポンを 500 mg~6 g/day (1 回量 250 mg~1.5 g を 1 日 2~4 回投与) 投与することにより、46~100% (表 6-2、多くの報告で 70%以上) の有効率が認められている。最も多数例 (91 例) のクッシング症候群患者に対するメチラポンの効果について検討された報告 (文献 5-1-7) では、以下のとおり、クッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群のすべてのクッシング症候群において、メチラポン投与によりコルチゾール低下作用及びクッシング症候群に伴う臨床症状の改善が認められている。

- クッシング症候群の 74 例 (クッシング病 54 例、異所性 ACTH 症候群 10 例、副腎腫瘍 10 例) にメチラポン 750 mg を 1 回投与したところ、コルチゾール値は全例で投与後 2 時間以内に低下した。
- クッシング病の 53 例に原発巣の同定までの間あるいは根治療法の前にメチラポンを投与したところ、75% (40/53) でコルチゾール値は 400 nmol/L 未満に低下した。メチラポンの用量は中央値で 2.25 g/day (500 mg~6 g/day) であった。
- クッシング病の 24 例に下垂体照射前あるいは下垂体照射との併用でメチラポンを投与したところ、このうち 83% (20/24) でコルチゾール値は良好にコントロールされた。メチラポンの用量は中央値で 2 g/day (500 mg~3 g/day) であった。
- 副腎腫瘍の 16 例に術前あるいはミトタン投与前よりメチラポンを投与したところ、81% (13/16) で平均コルチゾール値は 400 nmol/L 未満に低下した。メチラポンの用量は中央値で 1.75 g/day (750 mg~6 g/day) であった。
- 異所性 ACTH 症候群の 18 例に原発巣の検索の間あるいは転移巣に対する化学療法と

の併用でメチラポンを投与したところ、70% (13/18) で平均コルチゾール値は 400 nmol/L 未満に低下した。メチラポンの用量は中央値で 1.75 g/day (750 mg~6 g/day) であった。

- 多くの患者で血清コルチゾール値の低下に伴い、投与前に認められていた臨床症状の改善が認められた。満月様顔貌及び筋力低下の改善率はそれぞれ 89%及び 79%であった。精神症状の改善率は 73%であった。多毛症あるいはざ瘡は女性患者の 92%で投与前に認められていたが、改善したのは 5 例 (9%) であった。低カリウム血症は全例で正常まで回復した。高血圧、耐糖能異常の改善率はそれぞれ 73%及び 82%であった。

小児については、2 報の臨床試験の報告があり、このうち 1 報では、クッシング病の 3 例に経蝶形骨洞切除術後に下垂体照射とメチラポン (750 mg~3 g/day) を併用した結果 (文献 5-1-9)、全例で治癒が確認されている。

また、2 報の臨床試験及び 7 例の症例報告において、合計 16 例の小児クッシング症候群患者に対して、メチラポンは 500 mg~3 g/day (1 回量 250 mg~1 g を 1 日 2~4 回投与) の範囲で投与されていた。1 回量は 250 mg~1 g (記載のない報告については、それぞれ 1 日 2~4 回投与として算出) であり、体重の記載のある 3 例 (6.4~51 kg) について 1 回量から算出した体重あたり用量は、7.0~19.6 mg/kg の範囲であった。投与期間の範囲は 24 日~4 年であった。治療効果の記載のあった 90% (9/10) でコルチゾール値の低下が認められ、体重増加、成長障害を含む臨床症状も改善しており、すべての病型で有効例が認められた。

このように小児クッシング症候群においても成人と同様にコルチゾール値の低下効果及び臨床症状の改善が認められている。

(2) 日本人における有効性

国内におけるメチラポンの効果については、高コルチゾール血症を有する難治性うつ病患者 9 例において、750 mg~2 g/day の投与で精神症状の改善が確認されている。また、異所性 ACTH 症候群 15 例にメチラポン 750 mg~3 g/day を投与した結果、術前投与では 88.9% (8/9) でコルチゾール値がコントロールされ、原発巣不明の 6 例ではメチラポンの長期投与 (0.75~2.25 g/day、平均投与期間 67.5 ヶ月、36~127 ヶ月) により、全例で血清コルチゾール値が 10 µg/dL 以下となり、クッシング症候群の症状、代謝異常及び重度の感染症も改善したことが報告されている。

さらに、治療を目的としたメチラポン投与に関する国内症例報告は 284 例の使用経験が報告されている。メチラポンは、クッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群のすべての病型に対して治療目的で臨床使用されていた。また、その投与時期については、術前及び原発巣同定までの期間及び手術不適応例、術後に用いられていた。メチラポンの用量範囲は 250 mg~4 g/day であり、投与期間は最大 9 年であった。有効性につ

いては 85.0% (204/240) でコルチゾール値あるいは臨床症状の改善が認められた。病型別ではクッシング病 89.6% (60/67)、異所性 ACTH 症候群 81.4% (79/97)、ACTH 依存性クッシング症候群 82.4% (14/17)、副腎性クッシング症候群 85.5% (47/55) 及びその他 100% (4/4) であった。用量に関しても主要な病型であるクッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群でそれぞれ 250 mg～4 g、250 mg～4 g 及び 250 mg～3 g とほぼ同様であった。

このように、国内報告に基づくメチラポンを 250 mg～4 g/day (1 回量 250 mg～1 g を 1～4 回投与) で投与することにより、75～93.3% と海外報告と同様の有効性が示された。

小児クッシング症候群に関しては、国内では 15 例の症例報告があり、小児についてもすべてのクッシング症候群に対して治療目的で臨床使用されていた。また、その投与時期については、術前及び原発巣同定までの期間及び手術不応例、術後に用いられていた。小児における用量範囲は、1 日量で 250 mg～1.5 g/day、1 回量は 41.7～500 mg (記載のない報告については、それぞれ 1 日 2～4 回投与として算出) の範囲であり、体重の記載のある 7 例 (1.4～63.5 kg) について 1 回量から算出した体重あたり 1 回量は、2.0～22.8 mg/kg であった。投与期間は最大 4 年であった。有効性については、92.9% (13/14) でコルチゾール値の低下あるいは臨床症状の改善が認められており、すべての病型で有効例が報告されていた。

このように、小児の国内報告に基づくメチラポンを 250 mg～1.5 g/day (体重あたり 1 回量 2～22.8 mg/kg) で投与することにより、92.9% と小児に関する海外報告及び国内外における成人での報告と同様に有効性が示された。

(3) 国内市販用製剤と海外 (英国及び仏国) 市販製剤について

企業は国内市販用製剤と海外市販製剤について、両製剤ともに、メチラポンを 250 mg 含有する軟カプセル製剤であり、両製剤はカプセル剤皮に含まれる 2 つの成分が異なるが (国内市販用製剤: パラオキシ安息香酸エチル及びパラオキシ安息香酸プロピル、英国及び仏国市販用製剤: パラオキシ安息香酸エチルナトリウム及びパラオキシ安息香酸プロピルナトリウム)、製剤特性に影響を及ぼさないと考えられると説明している。

以上のことから、クッシング症候群に対するメチラポンの有効性は期待できるものと判断した。

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

(1) 外国人におけるエビデンス

海外公表論文 9 報 (文献 5-1-1～5-1-9) におけるメチラポン投与時の副作用として、悪心、嘔吐、低血糖、体位性低血圧、めまい、ふらつき、ざ瘡、多毛症、皮疹、嗜眠、副腎機能低下、低カリウム血症が報告されている。小児においては、これらの他、思春期早発

症が認められている。

5 章より、国内外の臨床試験、総説及び教科書等の記載状況からは、長期投与による新たな又は重要な安全性プロファイルの変化は、現在までに認められていない。2008 年以前においては、高血圧が長期投与時のみ認められると考えられていたが、その後の調査により投与時期に関係なく発現することが確認され、最新の Company Core Data Sheet (CCDS) では高血圧を長期投与時の注意喚起ではなく副作用として記載している (2009 年改訂)。なお、仏国添付文書において長期投与時の高血圧発現について注意喚起されているが、今後 CCDS に合わせるための改訂が行われる予定とのことである。

(2) 日本人における安全性

高コルチゾール血症を有する難治性うつ病患者を対象とした国内臨床試験 1 報 (文献 5-1-17) において 9 例中 2 例で嘔気が認められたと報告されている。さらに検査用薬として投与した際の 379 例での主な副作用 (添付文書記載) は、腹部不快感 5.0% (19/379)、めまい 4.5% (17/379)、悪心 4.4% (12/271)、嘔吐 1.3% (5/379)、頭痛 1.3% (5/379) であった。また、重大な副作用として血圧低下、冷汗、四肢冷却等を伴うショック (0.1～5% 未満)、頻度不明の副作用として発疹、5% 以上の副作用として腹部不快感、0.1～5% 未満の副作用として血圧低下、めまい、頭痛、眠気、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢が報告されている。この他、副腎皮質機能低下についても注意喚起が行われている。メチラポンは既に検査用薬として用いられており、検査用薬として日本人における安全性データは、十分蓄積されているものと考えられる。これらは上記 (1) 外国人におけるエビデンスで示した治療目的で使用した際の副作用とほぼ類似しているものと考えられる。国内副作用報告により、治療目的でのメチラポン投与時の副作用についても文献報告あるいは自発報告に基づき集積されており、このうち重篤な副作用は、感染症 (13 件) 及び副腎機能不全 (7 件) が大部分を占めた。

この他、海外報告と同様に、国内の教科書においても長期投与時には、ざ瘡、多毛症を含む男性化が認められるとされている。なお、国内外の教科書等のいくつかで、コルチゾール合成阻害剤全般あるいはメチラポンの長期投与については薦められない旨の記載があるが、長期投与による安全性上の重大な懸念に起因するものではないと考えられた。すなわち、クッシング症候群の治療は、手術等の根治療法を第一に考慮すべきであること、このため、薬物療法は術前あるいは原発巣同定まで、手術不応例、術後の再発などの補助的療法あるいは第二選択として用いられる。また、メチラポンの長期投与時には副腎性アンドロゲン増加による多毛症等の男性化が懸念される。さらに、欧米においてはケトコナゾールが臨床適応されており、薬物療法の中でケトコナゾール (内服療法は国内未発売) を優先的に推奨し、ケトコナゾール投与により肝機能障害が発現した場合にはメチラポンを推奨している教科書等も存在する。これは、メチラポンでは ACTH の代償的上昇の可能性があること、長期投与時にはざ瘡、多毛症が発現することを考慮して、ケトコナゾールが推奨されているものと考えられる。

このように、クッシング症候群の治療の第一選択は手術等の根治療法であること、欧米

においてはケトコナゾールが臨床適応されており、これらの背景からいくつかの教科書等でコルチゾール合成阻害剤全般あるいはメチラボンの長期投与が推奨されていないものと考えられる。

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、メチラボンをクッシング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は低いと想定され、安全性プロファイルは許容可能と判断した。なお、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。また、国内の小児の症例報告等を踏まえ、小児等への投与の使用上の注意として「低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない。」と注意喚起する必要があると判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

以下の観点から、当該要望内容に係る本剤の有効性及び安全性について、医学薬学上公知に該当すると判断した。

- ・ 国内外の臨床試験において、少数例、非対照試験ではあるものの有効性・安全性が確認されていること
- ・ 国内外の報告を比較したところ、小児を含めた日本人のクッシング症候群患者の各病型において、海外と同様に良好な有効性が得られていること
- ・ 国内外の教科書、総説において薬物療法が適応となる患者において他のステロイド合成阻害薬とともにメチラボンが推奨されていること
- ・ 国内ガイドラインにおいて薬物療法の選択肢として記載されていること
- ・ 国内において 1965 年以降、検査用薬としての投与時の安全性情報が集積されており、主な副作用は、クッシング症候群に対する治療目的でメチラボンを投与した際に国内外で知られている副作用と大きく異なること
- ・ 国内において、メチラボンのクッシング症候群に対する治療に関して 284 例（うち小児 15 例）の症例報告から使用実績があること

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

国内外の教科書、総説よりメチラボンはクッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群のすべてのクッシング症候群において適応可能とされている。メチラボンの英国及び仏国添付文書における効能・効果、並びに国内の同種同効薬であるミトタン及びトリロスタンの添付文書における効能・効果について、要望内容に関連する記載を表 8-1 に示す。

効能・効果について、英国では「クッシング症候群患者の治療」となっているが、仏国で

は「ACTH 非依存性の副腎皮質機能亢進症（腫瘍性クッシング症候群）の治療」、すなわち副腎性クッシング症候群となっており、クッシング病あるいは異所性 ACTH 症候群については、効能・効果に含まれておらず、ミトタン及びトリロスタンはともに「手術適応とならないクッシング症候群」の効能・効果となっている。しかし、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に示したとおり、メチラボンは成人及び小児において、副腎性クッシング症候群のみならず、すべての病型において、術前及び原発巣の同定までの間、手術非適応例及び手術不奏功例に対して有効性が示されており、教科書及び総説においても治療薬として推奨され、国内における使用実態からも広くクッシング症候群に対して使用されていることが確認されている。なお、要望内容に含まれている「高コルチゾール血症」はクッシング症候群により引き起こされることから、クッシング症候群に含まれると考えられる。

表 8-1 メチラボンの効能・効果の比較

英国の最新添付文書	クッシング症候群患者の治療 肝硬変、ネフローゼ及びうっ血性心不全患者にみられるアルドステロン分泌増加による難治性浮腫に対する、糖質コルチコステロイドとの併用治療
仏国の最新添付文書	ACTH 非依存性の副腎皮質機能亢進症（腫瘍性クッシング症候群）の治療
ミトタンの添付文書（国内）	副腎癌 手術適応とならないクッシング症候群
トリロスタンの添付文書（国内）	・特発性アルドステロン症 ・手術適応とならない原発性アルドステロン症及びクッシング症候群 上記疾患におけるアルドステロン及びコルチゾール分泌過剰状態の改善並びにそれに伴う諸症状の改善

以上のことから、メチラボンの効能・効果については、「クッシング症候群」とすることが妥当と判断した。

(2) 用法・用量について

本邦においてメチラボンは下垂体 ACTH 分泌予備能の検査用薬として承認されており、その用法・用量は、「通常成人、メチラボンとして 1 回 500～750 mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。小児には、1 回 15 mg/kg に相当する量を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与するが、1 回の最小量は、メチラボンとして 250 mg が望ましい。」として承認されている。しかし、「6 (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」に示したとおり、検査用薬としての用法・用量は、本邦におけるクッシング症候群に対する治療目的で投与した際の用法・用量とは異なる。このため、クッシング症候群に対する治療目的で使用する際の用法・用量については、海外報告、承認用法・用量及び国内外の教科書・総説による情報を参考に、主に国内使用実績に基づき設定することが妥当であるとする。

メチラボンの英国及び仏国添付文書、並びに国内の同種同効薬であるミトタン及びトリロスタンの添付文書における用法・用量について、要望内容に関連する記載を表 8-2 に示す。

表 8-2 メチラポンのクッシング症候群に関する用法・用量の比較

英国の最新添付文書	成人： 本カプセルは、吸収障害を来す可能性のある悪心及び嘔吐を最小限に抑えるため、牛乳とともに又は食後に投与する。 治療薬として使用する場合は、 クッシング症候群治療において、用量は患者の状態に合わせ設定されるが、1日 250 mg～6 g がコルチゾール値の正常化に必要なとされている 難治性浮腫の治療において： 通常 1日 3 g (12 カプセル) を分割し糖質コルチコイドと併用する。 小児： 小児に対し、15 mg/kg を 4 時間毎に 6 回投与の原則に基づいて少量投与する (ただし 4 時間ごとに 250 mg 以上とする)。 高齢者： 臨床的エビデンスに基づき、特定の服用計画を設けない。
仏国の最新添付文書	クッシング症候群： 用量は患者ごとに調整する。コルチゾール値の正常化に必要な 1 日用量は 250 mg～6 g である。
ミトタンの添付文書 (国内)	通常成人 1 回 1 カプセル～2 カプセル 1 日 3 回経口投与から開始し、有効量まで漸増し、以後、症状、血中・尿中ステロイド濃度、副作用等により適宜増減する。
トリロスタンの最新添付文書 (国内)	通常、成人には初期投与量として 1 日トリロスタンとして 240 mg (4 錠) を 3～4 回に分割投与する。維持量として 1 日 240 mg～480 mg (4～8 錠) を 3～4 回に分割投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

(1) 成人における用法・用量

国内での検査用薬としての承認用法・用量は、「通常成人、メチラボンとして 1 回 500～750 mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。」である。一方、英国、仏国における治療薬としての承認用量は 1 日量で 250 mg～6 g/day である (用法の規定なし)。海外の教科書及び総説で示されている用法・用量の範囲は、500 mg～6 g/day、2～4 回分割投与であり、海外報告における用法・用量もこの範囲であった。国内の教科書では 750 mg～3 g/day、2～4 分割投与であった。このように、メチラポンは患者の状態、すなわちコルチゾール値及び臨床症状に応じて広い範囲で用法及び用量の双方を調節し投与する薬剤である。国内におけるクッシング症候群患者への使用実績では、250 mg～4 g/day (1 回量 250 mg～1 g、1～4 回投与) と同様に広い用量範囲で用いられており、上記に示した海外での承認用量及び国内外の教科書等で示されている用法・用量の範囲内であった。また、国内症例報告に基づく有効率は 86.9 % (病型別で 75～93.3 %) であり、海外報告と同様に有効であることが示されている。

以上のとおり、クッシング症候群の治療に対しての臨床使用において 4 g を超える用量は使用されていないことから、成人における用法・用量として「メチラボンとして 1 回 250 mg～1 g を 1 日 1～4 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。」とすることが妥当と判断した。

(2) 小児における用法・用量

小児での用法に関しては、国内患者数が限られていることもあり、症例報告が成人に比べて少ないことから、海外承認用量、教科書等、海外での小児の報告及び国内症例報告を基に設定することが妥当であると考えられる。

国内外の教科書、総説等における記載からは、特に小児に限定した用法・用量は記載されていない。また、仏国添付文書においても成人、小児の区別なく「用量は患者ごとに調整する。コルチゾール値の正常化に必要な 1 日用量は 250 mg～6 g である。」として承認されている。英国添付文書では小児に対しては、「15 mg/kg を 4 時間毎に 6 回投与の原則に基づいて少量投与する (ただし 4 時間ごとに 250 mg 以上とする)。」と検査用薬としての用法・用量と同様の内容で承認されている。国内外の報告に基づく小児における用量範囲は、1 日量で 250 mg～3 g/day、2～4 回分割投与、1 回量はメチラボンが 250 mg 製剤であることを考慮すると 250 mg～1 g となり、成人と同じ用量となる。小児においても 1 回量 1 g までの投与により、成人と同様に高い有効性を示し (国内小児 92.9 %、海外小児 90.0 %)、安全性についても小児で思春期早発症が発現することを除き、成人と同様である。用法については、小児での実績は 2～4 回分割投与であるが、成人では 1 日 1 回投与での実績があり、成人と同様に 1 日 1 回投与を含めて 1～4 回分割投与することが妥当と考える。

以上より、小児においても成人と同様に「メチラボンとして 1 回 250 mg～1 g を 1 日 1～4 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。」とすることが妥当と判断した。なお、要望内容における用法・用量は検査用薬と同一であるが、治療目的の場合、検査目的での 1 日投与とは異なり連日投与となるため、1 日 6 回 4 時間毎に投与という用法は現実的ではないと考え、治療に関する成績を基に用法・用量を設定することが妥当であると考えられる。

ミトタン及びトリロスタンでは、用量を漸増することとなっているが、重度の高コルチゾール血症においては、コルチゾール値を早急に低下させ、臨床症状を改善する必要がある、低用量からの漸増では十分な効果が得られないと考えられる。メチラボンについては、コルチゾール値の低下作用が早期に発現することから、初期からコルチゾール値に応じた投与が可能であると考えられる。なお、コルチゾール値の過度の低下による副腎不全に対してはメチラポンの用量調節以外に副腎皮質ステロイド補充療法によっても対処可能であることから、重要な基本的注意として、注意喚起する必要があると判断した。

また、メチラポンはコルチゾール値あるいは臨床症状によりその用量が調節されることが国内外の教科書及び総説に記載されていることから、用法・用量に関する使用上の注意として「血中・尿中コルチゾール値あるいは臨床症状に応じて用量調節を行うこと。」と注意喚起する必要があると判断した。

以上のことから、メチラポンの用法・用量については、「通常、成人及び小児には、メチラボンとして 1 回 250 mg～1 g を 1 日 1～4 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。」とすることが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

既述のとおり、メチラポンは国内外においてクッシング症候群に対する治療薬としてのエビデンス及び臨床使用実績があることから、更なる臨床使用実態調査等は必要ないと判断した。

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

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

メチラポンは既に「下垂体 ACTH 分泌予備能の測定」の効能・効果を取得しているものの、当該要望内容により長期投与される可能性があることから、本邦における長期投与時の安全性をさらに評価する上でも、承認後に副作用発現傾向の変化や、未知の副作用の発現がないかに留意して、情報収集する必要があると判断した。

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

【引用文献】

「別添 引用文献一覧」参照

文献番号	国内症例報告 No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊号、ページ
3-1)		-	米国添付文書	-	-	-
3-2)		-	英国添付文書	-	-	-
3-4)		-	仏国添付文書	-	-	-
4-1)		Martin LL, Schaffer AV, Yeh CM et al.	Bioequivalency trial between commercial metyrapone tablets and a capsule formulation (SU4885).	Ciba-Geigy Corporation.	1996	
5-1-1)		Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al.	Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease.	Clin Endocrinol.	1990	33(4): 445-455
5-1-2)		Thoren M, Adamson U, Sjoberg HE.	Aminoglutethimide and metyrapone in the management of Cushing's syndrome.	Acta Endocrinol.	1985	109(4): 451-457
5-1-3)		Child DF, Burke CW, Burley DM, et al.	Drug control of Cushing's syndrome.	Acta Endocrinol.	1976	82: 330-341
5-1-4)		Ross WM, Evered DC, Hunter P, et al.	Treatment of Cushing's disease with adrenal blocking drugs and megavoltage therapy to the pituitary.	Clin Radiol.	1979	30: 149-153
5-1-5)		Jeffcoate WJ, Rees LH, Tomlin S, et al.	Metyrapone in long term management of Cushing's disease.	Br Med J.	1977	ii: 215-217
5-1-6)		Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edward-CRW, et al.	Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: response to lowering of plasma cortisol.	Q J Med. N.S.	1979	48: 465-472
5-1-7)		Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al.	Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome.	Clin Endocrinol.	1991	35: 169-178
5-1-8)		Storr HL, Mitchell H, Swords FM, Et al.	Clinical features, diagnosis, treatment and molecular studies in paediatric Cushing's syndrome due to primary nodular adrenocortical hyperplasia.	Clin Endocrinol	2004	61: 563-569
5-1-9)		Storr HL, Plozman PN, Carroll PV, Et al.	Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in paediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment.	J Clin Endocrinol Metab.	2003	88(1): 34-37
5-1-10)		Gillis D, Rösler A, Hannon TS, et al.	Prolonged remission of severe Cushing syndrome without adrenalectomy in an infant with McCune-Albright syndrome.	J Pediatr.	2008	152(6):882-884
5-1-11)		Greening JE, Brain CE, Perry LA, et al.	Efficient short-term control of hypercortisolaemia by low-dose etomidate in severe paediatric Cushing's disease.	Horm Res.	2005	64(3):140-143
5-1-12)		Hána V, Dokoupilová M, Marek J, et al.	Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone.	Clin Endocrinol.	2001	54(2):277-281
5-1-13)		Gartner LA, Voorhess ML.	Adrenocorticotrophic hormone-producing thymic carcinoid in a teenager.	Cancer	1993	71(1):106-111
5-1-14)		Dickstein G, Lahav M, Shen-Orr Z, et al.	Primary therapy for Cushing's disease with metyrapone.	JAMA	1986	255(9):1167-1169
5-1-15)		Orth DN, Liddle GW.	Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome.	N Engl J Med.	1973	285(5):243-247
5-1-16)		Coll R, Homer I, Kraiem Z, et al.	Successful metyrapone therapy of the ectopic ACTH syndrome.	Arch Intern Med.	1968	121(6):549-553
5-1-17)		岸本朗, 中村準一, 飯塚浩, 他	コルチゾール合成阻害剤を用いた難治性うつ病の治療.	厚生省精神・神経疾患研究委託研究報告書 感情障害の神経科学的成因及び治療に関する研究 平成7年度報告書.	1996	97-101
5-1-18)		M. Doi, T. Sugiyama, H. Izumiya, et al.	Clinical Features and Management of Ectopic ACTH Syndrome at a Single Institute in Japan.	Endocr. J.	2010	57 (12), 1061-1069
5-1-19)	1	楠井恵美子, 弘世貴久, 滝雅史, 他.	術前メチラポン投与で血糖コントロールが改善しインスリンを離脱したクッシング病の1例.	第47回 日本糖尿病学会 関東甲信越地方会 抄録集	2010	52
5-1-20)	2	小谷侖里, 山門佑希, 田辺晶代, 他.	副腎癌の肝転移巣に対して肝動脈化学療法が有効な1例.	第341回 東京女子医科大学学全例会 抄録集	2010	10
5-1-21)	3	石井翔, 立木美香, 田辺晶代, 他.	膵臓筋腫瘍を合併したACTH依存性Cushing症候群疑い症例.	第341回 東京女子医科大学学全例会 抄録集	2010	11

文献番号	国内 症例 報告 No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊号、ページ
5-1-289)	271	浅野麻衣, 田辺晶代, 立本美香, 他	直腸癌による異所性ACTH産生症候群の一例	日本内分泌学会雑誌	2010	86(2)569
5-1-290)	272	立本美香, 石塚沙織, 田中聡, 他	腎臓転移をきたしたACTH産生下垂体癌の一例	日本内分泌学会雑誌	2010	86(2)568-569
5-1-291)		Jubiz W, Matsukura S, Meikle AW et al.	Plasma metyrapone, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and deoxycortisol levels. Sequential changes during oral and intravenous metyrapone administration.	Arch Intern Med.	1970	125(3):468-471
5-1-292)		Hotham NJ, Ilett KF, Hackett LP, et al.	Transfer of metyrapone and its metabolite, rac-metyrapol, into breast milk.	J Hum Lact.	2009	25(4), 451-454
5-2-1)		Billir BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al.	Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement.	J. Clin. Endocrinol. Metab.	2008	93: 2454-2462
5-2-2)		Shalet S and Mukherjee A.	Pharmacological treatment of hypercortisolism.	Curr. Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008	2008	15: 234-238
5-2-3)		Igaz P, Tömböl Z, Szabó PM, et al.	Steroid biosynthesis inhibitors in the therapy of hypercortisolism: theory and practice.	Curr. Med. Chem.	2008	15: 2734-2747
5-2-4)		Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al.	Cushing's syndrome.	Lancet	2006	367: 1605-1617
5-2-5)		Richard A. Felders, Leo J. Hofland Wouter, W. de Herder.	Medical Treatment of Cushing's Syndrome: Adrenal-Blocking Drugs and Ketoconazole.	Neuroendocrinology	2010	92(suppl 1):111-115
5-2-6)		Bergstrand CG, Nilsson KO.	Treatment of Cushing's disease in children.	Acta Paediatr Scand.	1982	71(1):1-6
5-2-7)		Owen M, Wolkowitz and Victor I. Reus.	Treatment of depression with antigluccorticoid drugs.	Psychosom. Med.	1999	61: 698-711
5-3-1)		荒井園枝, 須田俊宏, 飯野史郎, 他 記		Textbook of endocrinology 5th ed(原著第5版, 1981); 東京: 廣川書店	1983	p.350-364, 1496-1499
5-3-2)		阿部正和, 尾前照雄, 河合忠一, 他 編		クッシング症候群 内科MOOK25; 東京: 金屋出版	1984	p.161-173
5-3-3)		福井次矢, 黒川清 監修		ハリソン内科学 第3版(原著第17版, 2008). メディカルサイエンス・インターナショナル;	2009	p.2286-2288, 2332-2337
5-3-4)		Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky et al.		Williams Textbook of endocrinology 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company;	2008	p.464-77, 1812-1814
5-3-5)		J. Larry Jameson, Leslie J. De Groot.		Endocrinology Adult and Pediatric 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company;	2010	p.282-311
5-3-6)		小川 聡 編		内科学書7版. 東京: 中山書店	2009	p.145-152
5-3-7)		平田結喜緒, 成瀬光栄 編		クッシング症候群診療マニュアル. 東京: 診断と治療社;	2009	p.105-107, 139-142, 170-171
5-3-8)		五十嵐 陸, 大澤 真木子, 河野 陽一, 他 編		ネルソン小児科学原著17版. 東京: エルゼビア・ジャパン;	2005	p.1942-1944
5-3-9)		大関 武彦, 近藤 直美 編		小児科学3版. 東京: 医学書院	2008	p.1526-1529
5-3-10)		Sperling M. Eds.		Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia; Saunders;	2008	p.444-511
5-3-11)		Pescovitz OH and Eugeter EA. Eds.		Pediatric endocrinology, mechanism, manifestations, and management; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;	2004	p.568-600
5-3-12)		Styne DM. Eds.		Pediatric Endocrinology; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;	2004	p.196-217
5-3-13)		日本小児内分泌学会編		小児内分泌学. 東京: 診断と治療社;	2010	p.370-375
5-3-14)		田苗綾子, 前坂磯江, 田中敏章, 他 編		専門医による新小児内分泌疾患の治療. 東京: 診断と治療社	2007	p.1134-1135
5-4-1)		厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 脳下垂体機能障害に関する調査研究班		クッシング病の診断と治療の手引き(平成18年度改訂). 平成18年度 総括・分担研究報告書	2007	
6-2-1)		名和田 新, 高柳 涼一, 中山 秀昭 他	副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班	平成10年度研究報告書	1999	p.11-55

資料 5 - 3

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）
 ミコフェノール酸 モフェチル
 腎移植における拒絶反応の抑制の小児適応の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：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 <small>参考文献 1)</small>	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	日本小児腎臓病学会	
要望内容	効能・効果	腎移植における拒絶反応の抑制
	用法・用量	<p>小児の用法・用量の追加 <米国> Pediatrics (3 months to 18 years of age) The recommended dose of CellCept oral suspension is 600 mg/m² administered twice daily (up to a maximum daily dose of 2 g/10 mL oral suspension). Patients with a body surface area of 1.25 m² to 1.5 m² may be dosed with CellCept capsules at a dose of 750 mg twice daily (1.5 g daily dose). Patients with a body surface area > 1.5 m² may be dosed with CellCept capsules or tablets at a dose of 1 g twice daily (2 g daily dose).</p> <p><英国・独国・仏国> Children and adolescents (aged 2 to 18 years): the recommended dose of mycophenolate mofetil is 600 mg/m² administered orally twice daily (up to a maximum of 2 g daily). CellCept capsules should only be prescribed to patients with a body surface area of at least 1.25 m². Patients with a body surface area of 1.25 to 1.5 m² may be prescribed CellCept capsules at a dose of 750 mg twice daily (1.5 g daily dose). Patients with a body surface area greater than 1.5 m² may be prescribed CellCept capsules at a dose of 1 g twice daily (2 g daily dose). As some adverse reactions occur with greater frequency in this age group (see section 4.8) compared with adults, temporary dose reduction or interruption may be required; these will need to take into account relevant clinical factors including severity of</p>

		reaction. Children (< 2 years): there are limited safety and efficacy data in children below the age of 2 years. These are insufficient to make dosage recommendations and therefore use in this age group is not recommended.
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	特になし
備考	特になし	

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

日本小児腎臓病学会の調査によれば、国内において1998～2003年までの6年間で新たに末期腎不全に至った15歳未満の患者数は347例で、発症頻度は100万人あたり3例程度であった参考文献 2)。原因疾患としては先天性の低・異形成腎が最も多く、後天性の原因としては、糸球体腎炎（特に巣状糸球体硬化症）が多い参考文献 3)。末期慢性腎不全は不可逆的な疾患であり、腎代替療法として腹膜透析、血液透析及び腎移植が行われるが、15歳未満の小児では、約85%で腹膜透析が選択され、透析導入後の生存率は1年で95.8%、5年で87.7%であった。死因としては感染症や心血管障害が多く、欧米の報告では悪性腫瘍の発症も指摘されており、小児慢性腎不全患者の死亡率は健常児と比べて約25～30倍高いことが明らかになっている。また、透析導入後の腎移植実施率は5年で48.6%と報告されているが、欧米と比較し依然として低い参考文献 2)。

日本臨床腎移植学会及び日本移植学会を中心に集計が行われている腎移植臨床登録集計データにおいて、移植時年齢20歳未満の患者を対象として本邦における小児腎移植の現状及び長期成績が検討された。その結果、1次腎移植患者の移植腎生着率について、1985年以前（現在標準的に使用されている免疫抑制薬上市前）の1、5及び10年生着率は82、63及び48%であったのに対し、1996～2001年の1、5及び9年生着率は95、90及び80%であった。移植腎廃絶の理由として、急性及び慢性拒絶反応が1985年以前では8.9及び68.7%、1996～2001年では17.1及び28.6%を占め、拒絶反応の抑制は依然として腎移植における最重要課題である。なお、生存率について、1985年以前の1、5及び10年生着率は89、82及び76%であったのに対し、1996～2001年の1、5及び9年生着率は99、98及び97%であった。レシピエントの死因としては、心疾患、感染症及び悪性新生物の占める割合が高かった参考文献 3)。

以上より、適応疾患の重篤性は、「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」と評価する。

<p>(2) 医療上の有用性</p> <p>ミコフェノール酸 モフェチル (以下、「MMF」) は生体内で加水分解されて活性体のミコフェノール酸 (以下、「MPA」) となる。MPA はプリン代謝系の inosine monophosphate dehydrogenase を可逆的に阻害することで DNA 合成を抑制し、リンパ球の増殖を選択的に抑制して臓器移植における拒絶反応を抑制する^{参考文献 4)}。腎移植における拒絶反応の抑制に対する標準的療法として、海外では①カルシニューリン阻害薬 (以下、「CNI」) であるシクロスポリン (以下、「CsA」) 又はタクロリムス (以下、「FK」)、②ステロイド、③核酸合成阻害薬であるアザチオプリン (以下、「AZA」) 又は MMF あるいは TOR 阻害薬であるシロリムス、及び④生物製剤 (抗 IL-2 レセプター抗体等) を併用する免疫抑制療法が行われている (5. (3) 及び (4) 項参照)。小児に対する適応については、米国及び欧州等において、小児腎移植患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験成績に基づいて承認されている。2010 年の North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (以下、「NAPRTCS」) の年次報告では、MMF はプレドニゾン及び FK との併用を中心に、概ね小児腎移植患者の 3 分の 2 以上で使用されている他、欧州の腎移植ガイドライン (2002 年) の小児の項にも MMF の投与に関する記載があることから、小児においても、腎移植における拒絶反応の抑制を目的として MMF が広く使用されていると考えられる^{参考文献 25、26)}。</p> <p>国内では、シロリムスが未承認であることを除き、腎移植における免疫抑制療法において海外と大きな差異はない。腎移植における薬物療法について、小児に特化した報告はないものの、2009 年の臨床登録集計によると、生体腎移植 (1,041 例、そのうち 20 歳未満は 75 例) 及び献腎移植 (171 例、そのうち 20 歳未満は 9 例) の導入期において、それぞれ 92.0 及び 97.1% の患者に MMF が投与されている。なお、MMF 以外の核酸合成阻害薬としては、ミゾリピンが数% の患者で使用されており、AZA は使用されていなかった^{参考文献 5)}。</p> <p>以上より、医療上の有用性は、「ウ、欧米において標準的療法に位置づけられている」と評価する。</p>	
---	--

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ^{参考文献 6)}	
効能・効果	<p>腎、心及び肝移植：</p> <p>セルセプトの適応は同種腎、心又は肝移植患者における移植片拒絶反応の抑制である。セルセプトはシクロスポリン及びコルチコステロイドと同時に使用する。</p> <p>注射剤はカプセル剤、錠剤及び懸濁剤の代替剤形である。注射剤による投与は、移植後 24 時間以内に行う。注射剤は、14 日間まで使用することができ、経口投与が可能となった患者には、直ちに経口剤に切り替える。</p>

用法・用量	<p>腎移植</p> <p>成人：腎移植患者では、1 回 1 g を 1 日 2 回 (2 g/日)、経口又は静脈内投与 (少なくとも 2 時間以上かけて) が推奨される。臨床試験では、1 回 1.5 g を 1 日 2 回 (3 g/日) 投与の安全性及び有効性も示されたが、腎移植患者における効果の優位性は立証されなかった。2 g/日のセルセプトが投与された患者は、3 g/日のセルセプトが投与された患者より全般的に良好な安全性プロファイルを示した。</p> <p><u>小児 (3 カ月～18 歳)：セルセプトの懸濁剤の推奨用量は、1 回 600 mg/m² を 1 日 2 回投与 (上限 2 g/日) である。体表面積が 1.25～1.5 m² の患者には、カプセル剤で 1 回 750 mg、1 日 2 回 (1.5 g/日) の投与が可能である。体表面積が 1.5 m² よりも大きい患者には、カプセル剤あるいは錠剤で 1 回 1 g、1 日 2 回 (2 g/日) の投与が可能である。</u></p> <p>心移植</p> <p>成人：心移植患者では、1 回 1.5 g を 1 日 2 回静脈内投与 (少なくとも 2 時間以上かけて) 又は 1 回 1.5 g を 1 日 2 回経口投与 (3 g/日) が推奨される。</p> <p>肝移植</p> <p>成人：肝移植患者では、1 回 1 g を 1 日 2 回静脈内投与 (少なくとも 2 時間以上かけて) 又は 1 回 1.5 g を 1 日 2 回経口投与 (3 g/日) が推奨される。</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	<p>250 mg カプセル剤 (新規有効成分)：1995 年 5 月 3 日</p> <p>500 mg 錠剤 (剤形追加)：1997 年 6 月 19 日</p> <p>500 mg/vial 注射剤 (剤形追加)：1998 年 8 月 12 日</p> <p>200 mg/mL 懸濁剤 (剤形追加)：1998 年 10 月 1 日</p> <p>経口剤における小児腎移植に対する用量追加：2000 年 12 月 20 日</p>
備考	
2) 英国 ^{参考文献 7)}	
効能・効果	<p><経口投与：250 mg カプセル剤、500 mg 錠剤、1 g/5 mL 懸濁剤></p> <p>セルセプトの適応はシクロスポリン及びコルチコステロイドを併用し、同種腎、心又は肝移植を受けた患者における急性拒絶反応の抑制である。</p> <p><静脈内投与：500 mg/vial 注射剤></p> <p>セルセプトの適応はシクロスポリン及びコルチコステロイドを併用</p>

	し、同種腎又は肝移植を受けた患者における急性拒絶反応の抑制である。
用法・用量	<p>セルセプトによる治療は、適切な資格を有する移植専門医により開始及び継続すること。</p> <p><経口投与：250 mg カプセル剤、500 mg 錠剤、1 g/5 mL 懸濁剤> 腎移植における投与 成人：セルセプトの経口投与は、移植術後 72 時間以内に開始すること。腎移植患者の推奨用量は、1 回 1 g を 1 日 2 回（2 g/日、懸濁剤として 5 mL/日）である。</p> <p>小児及び若年者（2～18 歳）：<u>ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 600 mg/m² を 1 日 2 回経口投与（上限 2 g/日、懸濁剤として 10 mL/日）を推奨用量とする。カプセル剤は体表面積が 1.25 m² 以上の患者に対してのみ処方すること。体表面積が 1.25～1.5 m² の患者にはカプセル剤で 1 回 750 mg、1 日 2 回（1.5 g/日）の投与が可能である。体表面積 1.5 m² を超える患者にはカプセル剤で 1 回 1 g、1 日 2 回（2 g/日）の投与が可能である。錠剤は、体表面積 1.5 m² を超える患者に対してのみ処方し、1 回 1 g を 1 日 2 回（2 g/日）投与する。この年齢群（2～18 歳）は、成人と比較していくつかの副作用の発現頻度が高くなることから、一時的な減量又は中断が求められることもある。その際は、副作用の重症度など該当する症状に応じて対応すること。</u></p> <p>小児（2 歳未満）：<u>2 歳未満の小児に関する十分な安全性、有効性データは限られている。推奨用量を提示することはできないので、この年齢群への投与は推奨されない。</u></p> <p>心移植における投与 成人：セルセプトの経口投与は、移植後 5 日以内に開始すること。心移植患者の推奨用量は、1 回 1.5 g を 1 日 2 回（3 g/日）である。</p> <p>小児：小児心移植患者のデータは報告されていない。</p> <p>肝移植における投与 成人：セルセプトの静脈内投与を肝移植後の初期 4 日間にいき、耐薬性があればすぐに経口投与を開始する。肝移植患者の推奨経口用量は、1 回 1.5 g を 1 日 2 回（3 g/日）である。</p>

	<p>小児：小児肝移植患者のデータは報告されていない。</p> <p><静脈内投与：500 mg/vial 注射剤> 注意：注射剤の投与にあたっては、急速静注あるいはボラス投与しないこと。 注射剤は、経口剤（カプセル剤、錠剤及び懸濁剤）の代替剤形である。注射剤は 14 日間まで使用してもよい。注射剤による初回投与は、移植後 24 時間以内に行う。6 mg/mL に調製し、少なくとも 2 時間以上かけて、末梢あるいは中心静脈から点滴静注を行わなければならない。</p> <p>腎移植における投与 腎移植患者の推奨用量は、1 回 1 g を 1 日 2 回（2 g/日）である。</p> <p>肝移植における投与 肝移植患者の静脈内投与における推奨用量は、1 回 1 g を 1 日 2 回（2 g/日）である。セルセプトの静脈内投与は肝移植後の初期 4 日間にいき、耐薬性があれば速やかに経口投与を開始する。肝移植患者の推奨経口用量は、1 回 1.5 g を 1 日 2 回（3 g/日）である。</p> <p>小児：小児肝移植患者のデータは報告されていない。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>250 mg カプセル剤、500 mg 錠剤（新規有効成分）：1996 年 2 月 14 日</p> <p>500 mg/vial 注射剤：1998 年 10 月 20 日</p> <p>1 g/5 mL 懸濁剤：1999 年 2 月 26 日</p> <p>経口剤における小児腎移植に対する用量追加：2001 年 7 月 16 日</p>
備考	
3) 独国 ^{参考文献 7)}	
効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	
4) 仏国 ^{参考文献 7)}	
効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様

承認年月（または 国における開発の有 無）	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について、中外製薬株式会社により実施された海外臨床試験はない。

MMFの導入元であるスイスのロシュ社では、Pivotal studyとしてMYCS2675試験（第Ⅲ相試験）並びにPilot studyとしてMYCC2190試験（第Ⅱ相試験）及びその継続試験であるMYCS2190V2試験が実施された。さらに、MMFのカプセル剤と懸濁剤の生物学的同等性が検討されたMYCS2684試験（後期第Ⅱ相試験）の報告書が提出された。

(1) MYCS2675試験（第Ⅲ相試験）参考文献8)

1) 試験の標題

An open-label, safety, tolerance and pharmacokinetic study of oral mycophenolate mofetil suspension in the prophylaxis of rejection in pediatric renal allograft recipients.

2) 実施医療機関/地域

北米9施設、欧州5施設、豪州1施設の計15施設

3) 試験期間

1997年6月～2001年11月

4) 目的

小児腎移植患者を対象とした、CsA及びコルチコステロイド併用下でのMMF懸濁剤の急性拒絶反応抑制における安全性、忍容性及び薬物動態の検討

5) 試験デザイン

非無作為化、非盲検、多施設共同

6) 症例数

100例（生後3カ月～6歳未満；33例（以下、「6歳未満」）、6～11歳；34例、12～18歳；33例）が登録された。

薬物動態の検討は、55例（6歳未満；17例、6～11歳；17例、12～18歳；21例）で行われた。

7) 診断及び主な選択基準

生後3カ月から18歳、体重が5.4kg以上の初回又は2回目の腎（単臓器）移植患者

8) 治験薬の用法・用量及び投与経路

MMF懸濁剤600mg/m²（上限1g）を1日2回、移植後36カ月間経口投与する。9カ月経過後は、250mgカプセル剤への変更が可能とされた。

9) 評価項目

①有効性

腎生検による拒絶反応発現、拒絶反応治療のための免疫抑制薬投与、被験者生存及び移植腎生着

②薬物動態

投与7日目、3、9、24及び36カ月目の血漿中MPA及び血漿中MPAのグルクロン酸抱合体（以下、「MPAG」）の薬物動態プロファイル（C_{max}、T_{max}、AUC₀₋₁₂とその信頼区間）

③安全性

死亡、悪性腫瘍、有害事象、日和見感染、臨床的評価、臨床検査値

10) 統計解析手法

安全性及び有効性のデータは記述統計量を用いて解析された。薬物動態のデータは年齢層とサンプリング時期ごとに集計され、年齢層及び性別を因子とした分散分析により解析された。

11) 試験方法

被験者は3つの年齢層（6歳未満、6～11歳、12～18歳）に登録後、移植後36カ月間MMF懸濁剤600mg/m²の投与を受けた。その間、安全性、薬物動態及び有効性の評価が定期的に行われた。

12) 有効性の結果

試験期間中に全体で30例（被験者の30%）の生検で確認された拒絶反応が発現した。拒絶反応発現率は6歳未満の年齢層で最も低く、初回拒絶反応発現率は6歳未満で18%、6～11歳で38%、12～18歳で33%であった。36カ月の観察期間中に2例が死亡、5例で移植腎が廃絶し、移植腎生着率は93%であった。

13) 薬物動態の結果

MPA及びMPAGの薬物動態プロファイルにおいて、3つの年齢層で臨床的に意味のある差は示されなかった。MMF懸濁剤600mg/m²1日2回の投与により、移植7日後にMMF1g1日2回の成人への投与で得られたMPAのAUC₀₋₁₂（27.2µgh/mL）に到達した。用量で調整したMPAのAUC₀₋₁₂は、9カ月目には7日目の2.1倍に上昇した。この傾向は成人での腎移植患者における結果と一致した。MPAの全身曝露量は9カ月目までに安定した。

MPAGのAUC₀₋₁₂について、6歳未満の年齢層では他の2つの年齢層に比較して24カ月目までは低値を示したが、36カ月目では3つの年齢層で同様の値を示した。3つの年齢層のMPAのAUC₀₋₁₂レベルはすべての測定時期で同程度であった。

14) 安全性の結果

試験期間中に、すべての被験者に少なくとも1件の有害事象が発現した。

表 4-1 安全性の概略

	被験者数 (100例)	百分率 (%)
有害事象の発現	100	100

死亡	2	2
悪性腫瘍	2	2
臨床的に重篤な有害事象	22	22
試験薬剤に関連あるかもしれない		
又はおそらく関連ありの有害事象	86	86
重度の有害事象	58	58
休薬又は減量を要した有害事象	54	54
日和見感染症	57	57

被験者全体で高頻度（50%以上）に認められた有害事象は、発熱（74%）、疼痛（66%）、高血圧（64%）、下痢（64%）、呼吸器系感染（57%）、嘔吐（54%）、腹痛（53%）、咳嗽増加（50%）であった。3つの年齢層において、ほとんどの有害事象は同程度の頻度で報告されたが、下痢、白血球減少症、貧血及び敗血症は、他の2つの年齢層と比較して6歳未満、特に2歳未満でより多く発現した。有害事象により、100例中15例（15%）が試験を中止した。試験の中止に至った有害事象の頻度は各年齢層で同程度であり、血栓性の事象がそれぞれ1例（約3%）ずつ報告された。その他、試験の投与中止に至った有害事象は、腹痛、敗血症、心停止、食欲不振、下痢及びアシドーシスであった。臨床的に重篤な有害事象は22例にみられ、うち2例は死亡した。これら2例の死因は、急性の出血性膀胱炎及び肺塞栓であり、いずれの死因もMMF懸濁剤との因果関係は否定された。22例のうち、試験を中止した症例は各年齢層でそれぞれ4例であった。日和見感染症がすべての年齢層で発現し（57%）、皮膚粘膜カンジダ感染症の発現率は6～11歳（12%）及び12～18歳（6%）と比較し、6歳未満（24%）で多かった。

(2) MYCS2190V2 試験（第II相試験の継続試験）参考文献9)

1) 試験の標題

A study of the safety, tolerance, and efficacy of long-term therapy with oral mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant recipients.

2) 実施医療機関/地域

北米4施設

3) 試験期間

1996年10月～1998年8月

4) 目的

- ①MMF長期投与の安全性と忍容性を評価する。
- ②MMF投与による長期移植腎生着と長期被験者生存状況を観察する。
- ③MMF長期投与による日和見感染と悪性腫瘍の発現を観察する。

5) 試験デザイン

非無作為化、非盲検、多施設共同

本試験はMYCC2190試験からの継続試験であり、MYCC2190試験に登録後3年間にわたり観察された。

6) 症例数

MYCC2190試験（40例）からの継続を希望し、本試験の基準に合致した33例（生後3カ月～6歳未満；7例、6～11歳；11例、12～18歳；15例）が登録された。

7) 診断及び主な選択基準

MYCC2190試験を終了した、生後3カ月から18歳までの体重が5.4kg以上の腎移植患者

8) 治験薬の用法・用量及び投与経路

250mgカプセル剤を使用し、MMF 23mg/kg（上限1.5g）を1日2回経口投与する。

9) 評価項目

①有効性

移植腎生着、被験者生存及び拒絶反応治療のための免疫抑制剤投与

②安全性

重篤な有害事象、有害事象、悪性腫瘍、日和見感染、臨床検査値、中止例の頻度

10) 統計解析手法

安全性及び有効性のデータは記述統計量を用いて解析された。

11) 試験方法

MYCC2190試験を終了した被験者は、登録後MMF 23mg/kgの1日2回投与を受けた。

MYCC2190試験登録後3年間にわたり、6カ月ごとに安全性及び有効性が評価された。

12) 有効性の結果

本継続試験では登録された33例中26例が約3年間のプロトコールを完了し、試験期間中、死亡例及び移植腎廃絶例はなかった。拒絶反応治療のため6例（18.2%）が継続試験で免疫抑制剤による治療を受けたが、透析を受けた症例はなかった。これら6例のうち、3例は本継続試験に移行後初めて拒絶反応が発現し、他の3例は本継続試験前に実施されたMYCC2190試験においても拒絶反応が認められていた。

MYCC2190試験を含め、参加した全40例において死亡例はなかったが、2例において、本継続試験に登録前、各々腎移植後48日後及び53日後に移植腎廃絶が認められた。よって、全体の患者生存率は100%、移植腎生着率は95%（38/40例）であった。

13) 薬物動態の結果

該当せず。

14) 安全性の結果

試験期間中、すべての被験者に少なくとも1件の有害事象が発現した。

表4-2 安全性の概略

	被験者数 (N=33)	百分率 (%)
有害事象の発現	33	100.0

死亡	0	0.0
試験薬剤に関連あるかもしれない 又はおそらく関連ありの有害事象	11	33.3
臨床的に重篤な有害事象	4	12.1
重症有害事象	14	42.4
有害事象による中止例	3	9.1
休薬又は減量を要した有害事象	13	39.4
日和見感染	3	9.1
悪性腫瘍	1	3.0

被験者全体で高頻度に認められた有害事象は、皮膚・皮膚付属器障害（88%）、全身障害と消化管障害（それぞれ85%）、呼吸器系障害（82%）、心・血管障害と代謝・栄養障害（それぞれ79%）、血液およびリンパ系障害（67%）、特殊感覚障害（64%）、泌尿器系障害（52%）、内分泌障害（21%）、筋・骨格系障害と神経系障害（それぞれ18%）が報告された。3例が有害事象により試験を中止した。中止理由は、溶血性尿毒症症候群、単球増加症及びEBウイルス（以下、「EBV」）感染症が各1例であった。

日和見感染症は3例（9.1%）7件に発現し、その内訳はカンジダ感染症3件（カンジダ性尿路感染症1件、粘膜皮膚カンジダ症2件）、単純ヘルペスウイルス感染症2件、サイトメガロウイルス（以下、「CMV」）感染症2件（CMV性尿路感染症1例、CMV血症/症候群1例）であった。悪性腫瘍は、肝及び脾臓のB細胞リンパ腫が1例報告され、MMFとの因果関係はおそらく関連ありと評価された。

(3) MYCS2684 試験（後期第Ⅱ相試験）参考文献 10)

1) 試験の標題

A two-way crossover bioequivalence study of mycophenolate mofetil oral suspension formulation and capsule formulation in healthy subjects.

2) 実施医療機関/地域

北米1施設

3) 試験期間

1996年7月～1996年8月

4) 目的

健康成人を対象に、MMFカプセル剤に対するMMF懸濁剤の生物学的同等性について、MPAの血漿AUC及びC_{max}に基づき評価する。

5) 試験デザイン

単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2剤2期クロスオーバー

6) 症例数

44例（女性；29例、男性；15例）が登録され、薬物動態の検討は42例で行われた。

7) 主な選択基準

18歳から55歳までの健康成人で本試験の趣旨を理解し文書による同意を得た者

8) 治験薬の用法・用量及び投与経路

標準製剤：MMFカプセル剤（250mg）4カプセル（1g）を単回経口投与する。

試験製剤：MMF懸濁剤（200mg/mL）5mL（1g）を単回経口投与する。

9) 評価項目

①有効性

評価せず。

②薬物動態

血漿中MPA及び血漿中MPAGのC_{max}、T_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{last}

③安全性

診察、バイタルサイン、有害事象、臨床検査値

10) 統計解析手法

薬物動態パラメータは分散分析により解析された。この2期クロスオーバーデザインの分散分析には群、被験者（群別）、時期、薬剤を考慮した。対照薬（カプセル剤）に対する治験薬（懸濁剤）の薬物動態パラメータの比の90%信頼区間が80～120%（無変換パラメータ）、又は80～125%（対数変換パラメータ）にある場合を生物学的に同等であると見た。

11) 試験方法

MMF懸濁剤（200mg/mL）5mL又はMMFカプセル剤（250mg）4カプセルをクロスオーバー法により、7日間のwash-out期間において単回経口投与した。血漿中MPA及び血漿中MPAGの薬物動態を評価するため、投与直前、投与後20、30、40、50、60、75及び90分、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48及び72時間に採血を実施した。

12) 有効性の結果

評価せず。

13) 薬物動態の結果

MMF懸濁剤及びMMFカプセル剤投与時の血漿中MPA及び血漿中MPAGの薬物動態パラメータを測定し、MMFカプセル剤に対するMMF懸濁剤の薬物動態パラメータの比（90%信頼区間）を表4-3に示した。この結果から、MMF懸濁剤及びMMFカプセル剤は生物学的に同等であることが確認された。

表4-3 MPA及びMPAGの薬物動態パラメータの比及び90%信頼区間（対数変換）

パラメータ	比 (A/B)	90%信頼区間	
		下限	上限
MPA			
ln AUC _{last}	104.8%	102.0%	107.7%

ln AUC _{inf}	102.6%	97.9%	107.6%
ln C _{max}	106.3%	98.9%	114.3%
MPAG			
ln AUC _{last}	107.8%	103.6%	112.2%
ln AUC _{inf}	107.6%	100.6%	115.0%
ln C _{max}	101.8%	96.9%	107.0%

A : 懸濁剤 B : カプセル剤

14) 安全性の結果

1 回以上の治験薬を服薬したすべての被験者 (44 例) を安全性解析対象とした。

最も多く発現した有害事象は頭痛で (8/44 例 18.2% ; 懸濁剤 5 例、カプセル剤 3 例)、悪心 (7/44 例 15.9% ; 懸濁剤 5 例、カプセル剤 2 例) がこれに続いた。本試験において重篤な有害事象は認められず、有害事象に起因する試験からの脱落もなかった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

国内外の公表文献については、開発企業においてそれぞれ以下の方法で検索され、まとめられた (検索実施日 : 2010 年 11 月 9 日)。

《海外文献の検索》

海外文献の検索には検索エンジンとして PubMed 及び Embase を使用し、検索式及び制限条件 (Limits) は以下のとおりとした。

PubMed

検索式 : (Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF) AND (pediatric or child) AND (renal transplantation or kidney transplantation)

検索結果 : 437 件

制限条件 Clinical trial : 78 件

Embase

検索式 : (Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF) AND (pediatric or child) AND (renal transplantation or kidney transplantation)

検索結果 : 1,151 件

制限条件 Controlled clinical trial : 80 件

本項では、日本小児腎臓病学会作成の要望書で示されていた小児腎移植患者を対象とした文

献 5 報に、今回新たに捕捉された 158 報 (PubMed 78 報、Embase 80 報) を精査し、MMF の有用性について検討されていた文献 2 報を加えた合計 7 報を重要な海外文献と考えた。なお、日本小児腎臓病学会作成の要望書に示されている 5 報のうち 4 報は、今回の PubMed 及び Embase による検索でも捕捉された。

《国内文献の検索》

国内文献の検索には、検索エンジンとして医学中央雑誌刊行会のデータベースを使用し、小児腎移植患者を対象とした臨床成績を検索するため、検索条件は以下のとおりとした。

検索式 : ミコフェノレート 又は セルセプト 又は MMF + 小児 + 腎移植

論文種類 : 症例報告は除く、原著論文、総説

その結果、13 報が捕捉され、このうちアブストラクトがあり、被験者数が 10 例以上で MMF の有用性が検討されていた 1 報を重要な国内文献と考えた。

また、薬物動態試験の公表文献について、以下の方法で検索した (検索実施日 : 2011 年 3 月 23 日)。

《海外文献の検索》

海外文献の検索には検索エンジンとして PubMed を使用し、検索式は以下のとおりとした。なお、制限条件 (Limits) はなしとした。

PubMed

検索式 : (Mycophenolic acid or MPA) AND (pediatric or child) AND (renal transplantation or kidney transplantation) AND (pharmacokinetic or PK)

検索結果 : 76 件

《国内文献の検索》

国内文献の検索には、検索エンジンとして医学中央雑誌刊行会のデータベースを使用し、検索条件は以下のとおりとした。

検索式 : セルセプト 又は MMF 又は MPA + 小児 + 腎移植 + 薬物動態

論文種類 : 症例報告は除く、原著論文、総説

検索結果 : なし

以上の検索式により、薬物動態に関する文献は海外で計 76 報が捕捉されたが、国内では捕捉されなかった。海外 76 報のうち、FK 併用時における MMF の開始用量について初めて検

討された海外文献1報を重要な文献と考えた。一方、小児の薬物動態に関する報告ではないが、CsA併用時におけるMMFの薬物濃度をFK（又はシロリムス）併用時と比較した海外文献1報を重要な文献と考えた。

以上本項では、重要と考えられる文献として海外文献9報及び国内文献1報の合計10報の概略について記載した。

1) Benfield MR, Symons JM, Bynon S, Eckhoff D, Herrin J, Harmon WE, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 1999 Feb;3(1):33-7. [参考文献11]

小児腎移植患者67例を対象に、移植後の導入治療としてOKT3群又はCsA静注群に無作為に割り付け、その後AZA又はMMFを投与した際の効果を比較検討した（アメリカでの非盲検、二施設共同、無作為化試験）。導入治療後は、CsAとプレドニゾン併用下で、初期31例（平均9.4±5.1歳）にはAZA（2mg/kg）を、続く36例（平均10.7±5.3歳）にはMMF（1,000mg/m²/日）を投与した。評価時には、52例で少なくとも移植後1年、15例で6カ月経過していた。

初期の6カ月間に、MMF群で9/36例（25%）、AZA群で12/31例（39%）に少なくとも1回の急性拒絶反応が発現し、MMF群で少なかったが、両群間に有意差はなかった（p=0.3）。6及び12カ月目のGFR、慢性拒絶発現率も両群で同様であり、有意差はなかった。

移植後リンパ増殖性疾患（以下、「PTLD」）及び敗血症による死亡がMMF群で各1例、AZA群で各2例に認められ、生存率はMMF群97%、AZA群87%であったが、両群間に有意差はなかった（p=0.3）。移植腎機能喪失は、MMF群で4/36例、AZA群で6/31例に認められ、移植後1年目の移植腎生着率はMMF群89%、AZA群81%であったが、両群間に有意差はなかった（p=0.3）。

2) Bunchman T, Navarro M, Broyer M, Sherbotie J, Chavers B, Tönshoff B, et al. The use of mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2001 Dec;16(12):978-84. [参考文献12]

本公表論文は、4項にて記載したMYCS2675試験（第Ⅲ相試験）^{参考文献8)}の成績である。

3) Staskewitz A, Kirste G, Tönshoff B, Weber LT, Böswald M, Burghard R, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. *Transplantation* 2001 Mar 15;71(5):638-44. [参考文献13]

18歳以下の小児腎移植患者65例（平均11.5±3.6歳）を対象に、CsAとプレドニゾン併用下でMMF 600mg/m²を1日2回（上限2g/日）（成人に対して1gを1日2回投与に相当すると過去のPKデータから判断した用量）投与した際の有効性と安全性を1年間にわたり検討した。（ドイツでの非盲検、多施設共同、非無作為化試験）。1996年10月から1999年6月まで、移植後少なくとも6カ月間、58例は12カ月間にわたり観察した。これらの結果は、1990

年から1996年に初回移植手術が行われ、CsA、プレドニゾン及びAZAが投与されたhistorical control群54例（平均9.9±4.7歳、AZA群）と比較検討した。

MMF群の死亡例はなく、AZA群では3/54例がそれぞれ移植後1、8及び9カ月に死亡し、それぞれの生存率は100%及び94.4%であったが、両群に有意差はなかった。移植後6カ月以内の急性拒絶反応発現例は、MMF群で18/65例（27.7%）、AZA群で32/54例（59.3%）であり、MMF群で有意に少なかった（p<0.001）。拒絶反応による移植腎廃絶が、MMF群で1例、AZA群で7例発現し、MMF群で有意に少なかった（p<0.05）。移植後3及び6カ月のクレアチンクリアランスは、AZA群と比較してMMF群で有意に高かった（p<0.05）。

MMF群で多く認められた有害事象は、尿路感染、呼吸器感染（鼻炎/副鼻腔炎、気管支炎、肺炎）、下痢及び白血球減少症であった。尿路感染は抗生物質で治療され、移植腎機能に影響することはなく、呼吸器感染や下痢も同様であった。また、MMF群では、移植10カ月後にEBV感染を伴うPTLDが1例報告され、免疫抑制薬の減量により、移植腎が廃絶することなく回復した。日和見感染症について、CMV感染関連事象¹⁾がMMF群で13例に14回発現し、うち3例はCMV症候群、2例はCMV性肺炎を呈した。

MMF群で3剤併用療法を中止した症例は6例であり、うち3例は有害事象（持続する白血球減少症及びCMV性肺炎）によるMMFの投与中止、他の3例は、ステロイド抵抗性拒絶反応によるCsAからFKへの変更であった。

4) Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, Böswald M, Bulla M, Burghard R, et al. Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplantation* 2003 Feb 27;75(4):454-61. [参考文献14]

本文献では、参考文献13の試験が継続され、18歳以下の小児腎移植患者86例（平均11.5±3.7歳）を対象に、生存、移植腎生着、移植腎機能、血圧、有害事象及び日和見感染症について、3年間にわたり検討した結果について報告されている。MMFの1年目、2年目及び3年目の1日投与量の中央値は、それぞれ1,014（四分位幅：839～1,115）、965（同：704～1,056）及び911（同：676～1,080）mg/m²と、各投与年間で有意差は認められなかった。

3年後の生存率は、MMF群が98.8%（85/86例）、AZA群が94.4%（51/54例）と有意差はなかった。移植腎生着率はMMF群が有意に高かった（MMF群：98% vs. AZA群：80%、p<0.001）。累積での急性拒絶反応発現率は、MMF群が47%、AZA群が61%であり、MMF群で有意に低かった（p<0.05）。血清クレアチニン値及びGFRによる移植腎機能に有意差は認められなかった。降圧剤投与を必要とした患者の割合は、MMF群が73～81%、AZA群が82～84%であり、両群ともに同程度であった。

¹⁾ CMV感染関連事象は、以下の3つに分類され、定義されている。

- ①CMV感染：臨床症状を伴わない循環白血球中pp65抗原陽性（1/200,000）又はPCR陽性
- ②CMV症候群：倦怠感、発熱、白血球減少症、肝酵素の一過的上昇を伴い、組織への侵襲を伴わない循環血中pp65抗原陽性及び/又はPCR陽性
- ③CMV感染症（CMV性肺炎を含む）：CMV体組織においてCMV又はCMVのDNA検出を伴う組織侵襲性CMV感染

日和見感染症や悪性腫瘍を含む有害事象は、MMF 群のみで検討された。高頻度で認められた有害事象は、胃腸障害（腹痛/下痢、悪心/嘔吐）及び白血球減少症であったが、いずれの事象も3年目での新規の発現は稀であった。これらの有害事象によるMMF投与中止例は、6/86例（7%；下痢3例、白血球減少症2例、眩暈及び悪心1例）であった。悪性腫瘍の発現について、1年目に1例がPTLD（投与中止）、3年目に1例がホジキン病と診断されたが、これら2例の移植腎機能は保持されていた。日和見感染症は主にCMV関連事象であり、3例でMMF投与が中止された。CMV血症又はCMV症候群が、1年目、2年目及び3年目にそれぞれ8/69例、6/57例及び1/44例に報告された。また組織侵襲性のCMV感染症が、1年目及び2年目にそれぞれ11/69例及び2/57例に認められたが、3年目には認められなかった。他の感染症については、呼吸器系及び尿路系に集中していた。

5) Cransberg K, Cornelissen EAM, Davin J-C, Van Hoeck KJM, Lilien MR, Stijnen T, et al. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands -- effect of the introduction of mycophenolate mofetil? *Pediatr Transplant* 2005 Feb;9(1):104-11. [参考文献15]

小児腎移植患者96例を対象に、CsAとコルチコステロイド併用下で、MMF 600 mg/m²を1日2回投与した際の急性拒絶反応抑制による移植腎生着の改善について検討した。対照として、同様にAZA等との併用療法によるhistorical control群207例（AZA群）（初回移植は1985年～1995年）を用いて比較検討した。

移植1年目の生存率は、MMF群で100%、AZA群で96%であり、有意差はなかった（ $p=0.07$ ）。移植腎生着率は、MMF群で92%であり、AZA群の73%と比較して有意に高かった（ $p<0.0001$ ）。拒絶反応非発現率は、MMF群で63%であり、AZA群の28%と比較して有意に高かった（ $p<0.001$ ）。阻血時間、生体ドナー比率、移植前治療及び若齢ドナー等のベースラインデータについて調整処理した結果、AZA群に対するMMF群のリスク比は、移植腎生着について0.33（ $p=0.003$ ）、急性拒絶反応について0.37（ $p<0.001$ ）であり、いずれの発現リスクもMMF群で有意に低かった。

移植後2年間で悪性腫瘍が各群とも1例ずつ発現した。CMV感染症²はMMF群で11%、AZA群で26%と、MMF群の発現率は有意に低かった（ $p=0.02$ ）。MMF群では、新たな合併症として気管支拡張症が4例にみられた。

6) Ferraris JR, Ghezzi LF, Vallejo G, Piantanida JJ, Araujo JL, Sojo ET. Improved long-term allograft function in pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil. *Pediatr Transplant* 2005 Apr;9(2):178-82. [参考文献16]

小児腎移植患者29例（平均13.0±0.9歳）を対象に、CsAとメチルプレドニゾン併用下でMMF 600 mg/m²を1日2回投与した際の生存、移植腎生着、移植腎機能及び成長について、5年間にわたり検討した（アルゼンチンでの非盲検、多施設共同試験）。対照として、MMF

² 臨床症状を伴うCMV感染（血漿PCR又は白血球中pp65陽性）で、ガンシクロビル静注の入院治療を実施したもの

の代わりにAZAを投与したhistorical control群29例（平均12.0±0.2歳、AZA群）（移植時期は1996年9月以前）を用いて比較検討した。

MMFの用量について、初回及び最終投与量はそれぞれ1,039±48及び904±37mg/m²/日であった（ $p<0.01$ ）。

5年間に、MMF群では1例が死亡、2例が慢性拒絶のため移植腎を喪失、AZA群では2例が死亡、2例が慢性拒絶、1例が急性血管拒絶のため移植腎を喪失した。その結果、5年後の生存・生着率は、MMF群がそれぞれ97%（28/29例）・90%（26/29例）、AZA群がそれぞれ93%（27/29例）・83%（24/29例）であり、生存・生着率ともに両群間に有意差はなかった。5年間の急性拒絶反応は、MMF群で6例（20.6%）、AZA群で17例（58.6%）発現し、MMF群の発現率はAZA群に比較して有意に低かった（ $p<0.01$ ）。急性拒絶反応の平均発現時期は、MMF群が移植後平均51.6±35.8日、AZA群が移植後平均11.5±3.4日と、MMF群の発現時期が遅かったが、有意差はなかった。生検で確認された慢性拒絶反応が、MMF群に3例（10.3%）、AZA群に7例（25%）発現したが、両群間に有意差はなかった。

移植腎機能について、クレアチニクリアランスに関する5年間の検討では、MMF群のベースラインからの変化が $-6.0±5.1$ mL/min/1.73 m²（有意差なし）であったのに対し、AZA群では $-22.2±7.6$ mL/min/1.73 m²（ $p<0.02$ ）と有意に減少しており、両群間に有意差があった（ $p<0.05$ ）。

併用したメチルプレドニゾンの投与量について、MMF群では開始時4.0±0.01 mg/kg/日、5年後0.14±0.006 mg/kg/日、AZA群では開始時4.0±0.01 mg/kg/日、5年後0.18±0.001 mg/kg/日と、両群ともに有意に減少した（ $p<0.01$ ）。また、試験期間中に思春期前（Tanner stage I）の状態であった被験者のうち、MMF群（9例）及びAZA群（11例）の身長について、ベースラインから5年後の差（ Δ Height SDS）はそれぞれ0.3±0.4 SDS及びAZA群では $-0.8±0.2$ SDSであり、MMF群で有意な伸長がみられた（ $p<0.05$ ）。

有害事象について、MMF群では下痢が最も多かった（37%）。CMV感染の発現率は両群ともに10.3%であった。悪性腫瘍がMMF群で2年目に1例（PTLD）、AZA群で3年目に1例（乳がん）発現したが、2例とも腎機能は保持されていた。MMF群でPTLDを認めた1例は6カ月間でMMF投与量を50%減量したが、5年間でMMFの投与を中止した症例はなかった。

7) Cransberg K, Cornelissen M, Lilien M, Van Hoeck K, Davin JC, Nauta J. Maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil and corticosteroids in pediatric kidney transplantation: temporary benefit but not without risk. *Transplantation* 2007 Apr 27;83(8):1041-7. [参考文献17]

腎移植後1年を経過し、プレドニゾン、CsA及びMMFの3剤併用の免疫抑制療法下でステロイド感受性の急性拒絶反応を発現しなかった小児腎移植患者44例を対象に、CsA又はMMFの一方を無作為に中止してMMF群（600 mg/m² 1日2回）（21例）又はCsA群（トラフ値100～150 µg/L）（23例）とし、プレドニゾンを2倍に増量して2年間観察し比較した（オランダでの非盲検、多施設共同、無作為化試験）。MMF群では治療不全により3例、CsA

群では急性拒絶反応発現により 1 例、治療不全により 4 例が除外され、2 年後の症例数は各群 18 例であった。

2 年間で両群とも死亡例はなかったが、2 年目に MMF 群の 2 例に急性拒絶反応が発現し、そのうち 1 例が慢性拒絶反応のため移植腎機能を喪失し、もう 1 例では移植腎機能の低下がみられた。腎機能維持に関し、GFR が 10 mL/min/1.73 m² 以上減少しなかった患者の割合は、MMF 群が 71%、CsA 群が 27%と、MMF 群で有意に高かった (p=0.0197)。血圧に関しては、両群間で有意差はみられなかった。コレステロール値は、1 年目において、CsA 群 (+6%) に対し、MMF 群 (-16%) では有意に低下したが (p=0.002)、2 年目では有意差はなかった。トリグリセリド値及びヘモグロビン値は、両群間で有意差はなかった。

8) 相川厚, 長谷川昭. MMF その幕開けから5年を迎えて 小児腎移植症例における MMF. 今日の移植. 2004 Jul;17(4):536-42. [参考文献18]

16 歳未満の小児腎移植患者を対象に、CsA 又は FK、メチルプレドニゾン及びバシリキシマブ併用下で MMF を投与した際の、短期的な有効性及び安全性について検討した。2002 年 3 月から 2004 年 4 月までに腎移植を受けた 15 例のうち、移植後早期に嘔気及び下痢にて MMF を中止した 2 例を除く 2~15 歳 (平均 96.4 カ月) の 13 例を対象とした。血液型適合の 10 例では MMF 600~800 mg/m²/日を術前日から、血液型不適合の 3 例では MMF 250~500 mg/m²/日を DFPP (二重ろ過血漿分離交換) 施行日から投与した。

術後 2 カ月~2 年 3 カ月 (平均 1 年 4 カ月) の経過観察期間における生存及び移植腎生着率は、いずれも 100%であった。13 例中 1 例は、繰り返す CMV 感染症のため、7 カ月後に MMF を中止した。臨床的急性拒絶反応は 2/13 例 (15.4%) に認められた。

術前の CMV 抗体陰性例は 8/13 例 (62%) であり、うち 5 例 (63%) は CMV antigenemia が陽性となった。さらにその 5 例中 4 例では発熱等の臨床症状が発現し、ガンシクロピルの治療を要した。間質性肺炎などの重症感染症や PTLD は発現しなかったが、帯状疱疹が 2 例、急性咽頭炎が 1 例、B 型インフルエンザによる咽頭炎が 1 例、尿路感染症が 1 例に認められた。平均血清クレアチニン値は 0.47±0.19 mg/dL であり、蛋白尿はいずれの症例でも認められなかった。

併用したステロイドが中止された症例は 5/13 例 (38.5%)、隔日投与となった症例は 3/13 例 (23.1%) であり、術後 1 年での catch up growth が 7/13 例 (53.8%) に認められた。

9) Filler G, Foster J, Berard R, Mai I, Lepage N. Age-dependency of mycophenolate mofetil dosing in combination with tacrolimus after pediatric renal transplantation. Transplant Proc. 2004 Jun;36(5):1327-31. [参考文献19]

小児腎移植患者における FK 併用時の MMF の用量について、主に青年期の患者について検討された過去の試験結果に基づき、CsA 併用時よりも低用量である 1 回 250 mg/m²、1 日 2 回投与が提唱されてきた。しかしながら、幼児にこの用量が投与された場合、MPA の AUC が低値となることから、FK 併用下で固定用量の MMF を小児腎移植患者に投与した時の PK プ

ロファイルについて、年齢との関係に注目し、レトロスペクティブに評価した。移植後 3 カ月以上 FK と MMF の併用療法を行っていた患者 (年齢: 中央値 11.6 歳、範囲 1.8~20.7 歳)

(27 例、そのうち 10 例は CsA から FK への変更例) に対して、移植後 299 日 (中央値、範囲 24~3424 日) における MMF の薬物動態と投与量を評価した。MMF の用量は正規分布ではなかったが、投与量の中央値は 549 mg/m²/日 (146~1,413 mg/m²/日)、AUC (0-12h を 10 ポイントの採血で評価) の中央値は 49.8 µg·h/mL (26.7~156.0 µg·h/mL) であった。MPA の AUC が 60 µg·h/mL を示す MMF の投与量 (mg/m² 及び mg/kg) を first order PK modeling により算出した結果、年齢との間に負の相関がみられた (それぞれ r²=0.29; p=0.0038、r²=0.58; p<0.001)。この傾向は、CsA から FK への変更例でも同様であり、MMF の必要量は 2 歳時の 1 回 500 mg/m² から青年期の 250 mg/m² へと年齢に伴い減少した。さらに、用量補正した MPA の AUC 及び見かけのクリアランスは、年齢を考慮した上でも個体間変動が大きかった。以上から、FK 併用時の MMF の用量について、幼児では青年期の小児と比較し高用量が必要と考えられる。また、小児における FK と MMF の併用療法では、薬物動態の個体差が大きいことが知られている FK と同様、MMF についても薬物動態のモニタリングが推奨される。

10) Grinyo JM, Ekberg H, Mamelok RD, Oppenheimer F, Sanchez-Plumed J, Gentil MA, et al. The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients receiving standard-dose or low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus: the Symphony pharmacokinetic substudy. Nephrol Dial Transplant. 2009 Jul;24(7):2269-76. [参考文献20]

成人腎移植患者 (83 例) を対象とした多施設共同非盲検試験において、コルチコステロイド及び CNI 併用下での MMF (2 g/日) 投与時の薬物動態について検討した。CNI として、標準用量の CsA (S-CsA; 17 例)、低用量の CsA (L-CsA; 21 例)、低用量の FK (20 例) 又は低用量のシロリムス (SRL; 25 例) が用いられ、4 群における投与開始 7 日、1 カ月及び 3 カ月後の MPA 及び MPAG の AUC_{0-12h} が測定された。その結果、MPA について、7 日後は L-CsA 群、FK 群及び SRL 群で、1 カ月後は FK 群及び SRL 群で、3 カ月後は SRL 群でそれぞれ S-CsA 群と比較し統計学的に有意な高値を示した (p<0.05)。3 カ月後の MPA について、FK 群では有意ではなかったが、S-CsA 群と比較して高値を示した。遊離型 MPA について、7 日後に FK 群及び SRL 群で S-CsA 群と比較し有意な高値を示した (p<0.05)。MPA 及び遊離型 MPA について、7 日後は FK 群で、1 カ月後は FK 群及び SRL 群で、それぞれ L-CsA 群と比較し有意な高値を示した (p<0.05)。一方、MPAG 及び acyl-glucuronide は、1 カ月後において S-CsA 群と比較し他の 3 群で有意に低値を示し (p<0.05)、acyl-glucuronide については 3 カ月後も同様に有意であった (p<0.05)。MPAG に対する MPA の比 (MPA/MPAG) について、7 日後及び 1 カ月後は S-CsA 群と比較し、他の 3 群で有意に高値を示し (p<0.05)、3 カ月後は、FK 群及び SRL 群で有意に高値を示した (p<0.05)。以上の成績より、成人の腎移植患者に対する MMF (2 g/日) の投与において、CsA 併用時には、FK 又は SRL と比較して MPA 及び遊離型 MPA 曝露量が低下する。

なお、臓器移植における MMF 投与時の TDM 実施の必要性について、2008 年、The Transplantation Society による consensus meeting が開催され、以下の報告書が作成されている。

Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Feb;5(2):341-58. [参考文献 21]

MPA の TDM について、いくつかのプロスペクティブな臨床試験において有用性が検討されているが、相反する結果が得られていることから、MPA の薬物動態について最新のエビデンスについて情報提供する目的で本会議が開催された。

小児の臓器移植において、初期の臨床試験成績 (CsA 併用下) に基づき 1,200 mg/m²/日の用量が設定され、さらに FK 併用又は CNI 非併用時には 900 mg/m²/日が推奨されていた。しかしながら、近年、CsA 併用下で MMF (1,200 mg/m²/日) を投与した場合においても、移植後早期には 60% の患者で目安となる MPA 曝露量を下回ることが示唆されている。適切な免疫抑制効果を得るためには、移植後 2~4 週間の初期用量をより高用量とする必要があり、CsA 併用時には 1,800 mg/m²/日、FK 併用時には 1,200 mg/m²/日を提案する報告もある。安全性の観点では、特に 6 歳未満の小児において安全性プロファイルが成人と若干異なり、13~16% の患者で消化管障害又は骨髄抑制の副作用により減量又は休薬が必要になる。遊離型 MPA の AUC が 0.4 mg·h/L を超えると、白血球減少症や重症感染症のリスクが増加することが知られており、血中濃度のモニタリングが有用な可能性がある。MPA の AUC について、移植後早期の有効性 (急性拒絶反応の抑制) との関連が認められるが、副作用発現との関連はそれほど明確ではない。また、維持期の免疫抑制療法における TDM の必要性は明確でなく、現在のエビデンスからは日常的な実施は推奨されない。さらに、移植臓器の生着率及び生存率に対する TDM の有用性について、直接示唆するエビデンスはない。

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

1) Zimmerhackl LB, Wiesmayr S, Kirste G, Jungraithmayr T. Mycophenolate mofetil (Cellcept) in pediatric renal transplantation. Transplant Proc 2006 Sep;38(7):2038-40. [参考文献 22]

MMF は約 10 年前から小児腎移植患者に使用されてきた。小児を対象とするいくつかの臨床試験において、ステロイドと CNI による標準的な免疫抑制療法と併用することで、MMF は移植腎生着率の改善や移植腎機能の改善に寄与した。ステロイドや CNI は、小児の成長、血圧、糖代謝への悪影響や美容上の副作用が懸念されている。MMF を併用することで拒絶反応発現を増加させることなく、CNI の減量が可能となり、血圧や腎機能が改善する。また、CNI やステロイドの使用を回避する治療計画が臨床的な改善を示すという情報も蓄積されている。最近の報告では、CNI やステロイドの代わりに抗 IL-2 レセプター抗体や mammalian target of rapamycin (mTOR) 抑制薬を用いる導入療法との併用が、小児においても良好な成績を示している。したがって、MMF は小児腎移植における免疫抑制療法の中心的な役割を担っている。

2) Ettenger R, Sarwal MM. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. Transplantation 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S201-10. [参考文献 23]

1990 年代後半の臨床試験において、小児腎移植患者における MMF の安全性及び有効性が示され、MMF は小児腎移植領域で早期に容認されるに至った。2004 年の NAPRTCS のデータでは、その時期に小児腎移植患者における急性拒絶反応が大きく改善されている可能性が示されており、MMF 使用などの免疫抑制療法の改良が重要な役割を果たしたことは疑う余地がない。最近の小児腎移植では、併用される CNI として、FK の使用が CsA を追い越している一方、CNI やステロイドの使用を回避する治療法が増加している。このような新しい治療法による新たな成績が報告され、MMF がこれらの免疫抑制療法の成功に、重要な役割を果たすであろうことが示唆されている。

なお、小児腎移植患者における MMF の用量について、以下の内容が記載されている。

米国で 1994 年に開始され、CsA 及びプレドニゾンの併用下で MMF が投与された臨床試験の結果から、成人における MPA の至適 AUC₀₋₁₂ (およそ 30 µg·h/mL) に近い血中濃度が得られる用量として、1 回 600 mg/m²、1 日 2 回の開始用量が設定された。その後の検討により、一般的に、CsA を併用しない小児患者 (CsA が FK に変更された場合を含む) では、MMF の開始用量を 1 回 300~450 mg/m²、1 日 2 回とするべきである。

また、特に腎機能及び/又は血中アルブミン値が低下した小児患者において、MPA 曝露量の TDM が必要である可能性があり、TDM の有用性を検証するデータが必要である旨が記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Morris PJ, Knechtle SJ. Kidney transplantation in children. In: Kidney transplantation principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.599-629. [参考文献 24]

以下は、Chapter 35 Kidney Transplantation in Children (p599~629) から抜粋した要約である。

<p614 : 免疫抑制薬使用法と薬剤>

2003 年の NAPRTCS の報告では、約 80% の腎移植患者が移植後 6 カ月間は 3 剤併用免疫抑制療法を受けていた。今日、小児腎移植を行う多くの施設では、CNI (CsA 又は FK)、ステロイド及び補助的免疫抑制薬として核酸合成阻害薬 (AZA、シロリムス又は MMF) を併用する免疫抑制療法が行われている。MMF は、米国の小児腎移植患者の 3 分の 2 以上で使用されているが、シロリムスは 10~15%、AZA は約 2% の使用にすぎない。

<p617 : 免疫抑制薬使用法と薬剤~補助的免疫抑制薬~MMF>

MMF は、米国の小児腎移植患者の 3 分の 2 以上で、初期の維持免疫抑制療法薬の 1 剤として使用されている。2002 年、小児移植患者における MMF の使用は 2% 以下であったが、現在は AZA から大きく置き換わっている。MMF が小児腎移植患者において一般的に汎用される

理由は多い。小児腎移植患者 100 例に対する MMF、CsA 及びプレドニゾンの 3 剤併用による多施設国際共同オープン試験では、移植後 6 カ月の急性拒絶反応発現率は 25%、その後 6 カ月の発現率増加は 4%であった。他のデータも踏まえ、CsA 及びコルチコステロイド併用下で MMF を用いた際の急性拒絶反応発現率は約 20~30%である。MMF を FK 及び/又は抗 IL-2 レセプター抗体と併用した際の拒絶反応発現率は、通常より低率である。また、多くの施設では、移植後のステロイドの用量を低下させるために、MMF の投与が推奨されている。さらに、MMF とシロリムス及びコルチコステロイドの併用により、CNI の使用を回避する療法の有用性が証明されている。

MMF は腎毒性、脂質異常症及び肝毒性がない点においても有用である。小児で懸念される MMF の副作用は、成人と同様に胃腸障害及び血液毒性である。

小児における MMF (MPA) の TDM の実施については、現時点の定量では個体間及び個体内変動が大きいことから議論があるが、併用する免疫抑制薬により MPA の AUC₀₋₁₂ が変化することから、MMF の用量について重要な指針が示されている。CsA 併用時、MPA の AUC₀₋₁₂ は、20~40%低下する。一般的に小児腎移植患者に対する CsA 併用時の MMF 開始用量は、1 回 600 mg/m²、1 日 2 回、FK 併用時又は CNI を併用しない場合は 1 回 300~400 mg/m²、1 日 2 回である。MMF と FK など他の免疫抑制薬との併用時の用量に関する指針は未だ明確ではない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). Nephrol Dial Transplant 2002;17 Suppl 4:55-8. [参考文献25]

ガイドライン G: 移植患者における免疫抑制薬の薬物動態は、成人と小児で異なる場合がある。したがって、適切な用量の把握のため、薬物のモニタリングが必須である。

ガイドライン G に対する注釈: 小児における個別の薬物動態プロファイルが有用であることを示すいくつかの論拠がある。体の小さな小児では、移植された腸、肝臓及び腎臓における薬物代謝の成熟に伴い、分布容積が増加するためである。FK あるいは MMF を用いた新しい免疫抑制療法により、小児において重要な問題であるステロイドの離脱が達成される可能性がある。

2) Karen M, Donald MS. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2008 Annual Report. Boston: NAPRTCS Administrative Office; 2008. p.3-3. [参考文献26]

本報告書は、北米のレジストリに登録されたデータをまとめたものであり、小児腎移植患者における免疫抑制薬の使用実態について、以下に記載した。

MMF と FK の導入によって、プレドニゾン、FK 及び MMF の 3 剤併用による免疫抑制療法が広まり、2005~2007 年にかけて、生体腎移植では 60%、献腎移植では 65%の患者に用いら

れている。MMF の用量の中央値は、初回投与時及び移植後 30 日で 873.41 及び 902.43 mg/m²/日であった。CsA と比較し、FK との併用ではステロイド及び MMF は低用量となる。

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 MMF の開発経緯について、開発予定企業（セルセプトカプセル 250 の製造販売企業）は以下のように説明した。腎移植後の難治性拒絶反応の治療の効能・効果について、1994 年 7 月に希少疾病用医薬品の指定を受け、1999 年 9 月に製造販売承認された。2000 年 12 月には腎移植における拒絶反応の抑制、また 2003 年 1 月には心・肝・肺移植における拒絶反応の抑制、さらに 2005 年 2 月には脾移植における拒絶反応の抑制の効能・効果で承認を受けている。しかしながら、腎移植における拒絶反応の抑制の効能・効果について、要望事項である小児を対象とした開発はこれまで行っていない。その主な理由として十分なエビデンスを示す無作為比較試験を行うには本邦の小児腎移植患者数が極めて少ないことがあげられる。

MMF 製剤の剤形について、海外では小児用の懸濁剤が承認され、使用されている。一方、国内製剤はセルセプトカプセル 250 のみであり、カプセル剤の服用が困難な低年齢の小児患者に対しては、調剤により対応されている。国内における MMF 懸濁剤の導入について、開発予定企業からは、薬剤供給元であるスイスのロシュ社とも協議の上、当該公知申請とは別途、その可否及び時期を検討する予定との見解が提出された。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議は、国内における今後の移植医療の環境も勘案し、小児への投与における MMF 製剤の品質確保及び適正な治療環境の保持のため、小児用製剤の国内開発については引き続き検討の上、対応されることが望ましいと考える。

(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

上述のとおり、国内において要望内容に係る開発はこれまで未実施であり、臨床試験成績はない。

わが国での小児腎移植における MMF 使用実態や用法・用量を検討するため、平成 17 年度から、厚生労働科学研究小児疾患臨床研究事業「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究」(H17-小児-一般-002) (主任研究者: 飯島一誠) (以下、「厚生労働科学研究」) が立ち上がり、多施設臨床試験が行われた。また、セルセプトカプセル 250 の製造販売後に得られた臨床使用実態について、開発予定企業により提示された。

1) 小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究[参考文献 27]

本試験は、2007 年 3 月から 2008 年 9 月まで実施した。国内の小児腎移植患者 25 例 (6 歳

未満；7例、6歳以上12歳未満；7例、12歳以上；11例、平均9.8歳、2.7～17.3歳）を対象に、ステロイドとCsA又はFK併用下でのMMFの有効性、安全性及び薬物動態を1年間にわたり検討した（多施設共同、非盲検試験）。MMFの用量は600～1,200 mg/m²/日（最高2,000 mg/日）分2、連日経口又は胃管などによる経管投与とした。有効性及び安全性に関する結果は、海外第Ⅲ相試験^{参考文献¹²}（CsAとコルチコステロイド併用下のMMF投与）における小児腎移植患者及び国内第Ⅲ相試験^{参考文献²⁸}における成人腎移植患者とhistoricalに比較検討した。

MMFの平均投与量は655.0 mg/m²/日（中央値682.6 mg/m²/日、232.8～1,127.8 mg/m²/日、1日最大投与量は1,500 mg）であり、規定投与量の下限であった。なお、本試験ではgrade 2以上の有害事象発現時には、医師が必要と判断した場合はMMFを減量又は休薬することとされており、6例で減量、11例で休薬が行われた。減量及び休薬が行われなかった8例の平均投与量は841.0 mg/m²/日（中央値813.5 mg/m²/日、625.0～1,127.8 mg/m²/日）であった。併用された免疫抑制薬について、MMF開始時のCNIの内訳は、FKが76.0%（19/25例）、CsAが24.0%（6/25例）であり、試験中にFK併用例のうち2例がCsAに変更された。バシリキシマブによる導入治療は73.0%（18/25例）で行われ、ステロイド薬はMMF投与後1カ月時に終了された1例を除き、MMF投与期間中、漸減され併用されていた。

<有効性>

主要評価項目である移植後6カ月の拒絶反応発現率は24%（6/25例）で、症例数設計に用いた閾値（35%；p=0.173）、既存対照（海外小児腎移植患者；25%、p=0.561、国内成人腎移植患者；35%、p=0.173）のいずれとの比較でも有意差は認められなかった。年齢層別の拒絶反応発現率について、6歳未満は28.6%（2/7例）、6～12歳未満は14.3%（1/7例）、12歳以上は27.3%（3/11例）であった。なお、拒絶反応を認めた症例の投与開始時の用量は、6歳未満の2例（2.7歳及び5.2歳）がそれぞれ400 mg/日、6～12歳未満の1例（9.1歳）が600 mg/日、12歳以上の3例（13.9歳、15.8歳及び17.2歳）がそれぞれ1,200 mg/日、1,500 mg/日及び1,500 mg/日であった。腎移植後1年の移植腎生着率は100%で、症例数設計に用いた閾値（85%）を有意に上回った（P=0.017）。また、移植後1年の生存率は100%であった。

<安全性>

有害事象は52件、68%（17/25例）に発現し、そのうち重篤なものは2例2件（イレウス：1例1件、CMV血症³：1例1件）で、いずれもMMFとの因果関係ありと判定されたが、休薬（それぞれ84及び42日間）により軽快し、MMFの投与が再開された。副作用は30件、64%（16/25例）であった。CMV感染に関連した副作用が43.3%（13/30件）と最多であったが、いずれも抗ウイルス薬の投与やMMFの減量又は休薬により軽快・消失した。その他の感染症及び寄生虫症としては、尿路感染6.7%（2/30件）、クロストリジウム性大腸炎3.3%（1/30件）、中耳炎3.3%が認められた。消化器症状及び骨髄抑制関連の副作用として、下痢10%

³ アンチゲネミア法で陽性だが特異的所見のないもの

（3/30件）、イレウス3.3%、好中球減少症6.7%、貧血3.3%が認められた。海外第Ⅲ相試験と比較して発現頻度は低かったが、イレウスではMMFの休薬及び入院治療を要し、骨髄抑制の副作用が認められた3件ではgrade 2が1件、grade 4が2件と重症度が高かった。MMF投与を中止した症例は2例で、中止理由はいずれも有害事象（下痢、下痢とCMVの持続感染後のEBV感染）であったが、中止後に2例とも軽快した。

<薬物動態>

MMF投与開始後3カ月時におけるMPAのAUC₀₋₁₂及び投与開始後7～14日、3カ月、9カ月時における推定AUC₀₋₁₂（表6-1）について、海外第Ⅲ相試験と同じ1回投与量600 mg/m²に換算した。3カ月時のAUC₀₋₁₂（15例の平均）は48.7±27.6 µg・hr/mLであり、国内の成人腎移植患者を対象とした前期第Ⅱ相試験^{参考文献²⁹}におけるMMF（2,000 mg/日；成人における推奨用量）投与開始後21日目のMPAのAUC₀₋₁₂（48.8±16.4 µg・hr/mL）とほぼ同様であった。国内小児15例におけるMPAのAUC₀₋₁₂とMMF投与量との直線的用量関係は認められなかった。また、腎移植後6カ月時に拒絶反応を発現しなかった症例（10例）及び発現した症例（5例）におけるMPAのAUC₀₋₁₂はそれぞれ50.95及び41.30 µg・hr/mLであり、MPAのAUC₀₋₁₂と腎移植後6カ月までの拒絶反応の有無に、有意な関連は認められなかった。さらに、推定AUC₀₋₁₂の経時的推移について、MMF投与開始後3カ月以降の値がそれ以前の値よりも高値となり、海外第Ⅲ相試験と同様の特徴がみられた。一方、9カ月時の推定AUC₀₋₁₂は海外第Ⅲ相試験と比較して低値だった。

表6-1 測定時期別の推定AUC₀₋₁₂

() 内は症例数

測定時期（MMF投与開始からの期間）	推定AUC ₀₋₁₂ （µg・hr/mL）	
	本試験	米国小児腎移植患者の臨床試験
7～14日	35.5±19.7 (20)	<6歳 27.4±9.54 (17)
		6 to <12歳 33.2±12.1 (16)
		12 to 18歳 26.3±9.14 (21)
3カ月	46.7±19.0 (15)	<6歳 49.7±18.2 (15)
		6 to <12歳 61.9±19.6 (14)
		12 to 18歳 53.6±20.2 (17)
9カ月	46.8±19.4 (8)	<6歳 60.9±10.7 (12)
		6 to <12歳 66.8±21.2 (11)
		12 to 18歳 56.7±11.6 (14)

2) セルセプトカプセル250市販後調査等から得られた臨床使用実態

セルセプトカプセル250（本項では以下、「本剤」）は、1999年の初回承認後に再審査期間として10年が指定され、2009年9月21日に再審査期間が終了した。2009年12月17日に市販後調査の結果を再審査申請資料として規制当局に提出し、2010年10月1日付で「腎移植

後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）、「腎移植における拒絶反応の抑制」について、薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当せず、効能・効果及び用法・用量において、変更の必要はないとの再審査結果を得ている。なお、現在の添付文書の使用上の注意「7. 小児等への投与」の欄には、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない旨を記載し、注意喚起している。

本項では、再審査申請資料の特別調査（他の免疫抑制薬との併用時及び長期投与での安全性の情報を踏まえた調査）の結果より15歳未満の小児に関する成績について記載する。対象は「腎移植における拒絶反応の抑制」（追加承認効能）を使用理由として本剤を新規に投与された症例である。

<症例構成に関する事項>

全体の登録症例507例のうち、427例の調査票を収集した。426例を安全性解析対象症例とし、410例を有効性解析対象症例とした。このうち、15歳未満の小児の解析対象例は、安全性及び有効性ともに40例（2歳未満；1例、2歳以上6歳未満；8例、6歳以上12歳未満；19例、12歳以上；12例、平均8.8歳、1～14歳）であった。

<安全性>

安全性解析対象症例426例における副作用発現症例率は、15歳以上65歳未満（成人）で67.1%（253/377例）、15歳未満（小児）で57.5%（23/40例）、65歳以上（高齢者）で16.7%（1/6例）であり、小児及び高齢者において、成人より高い副作用の発現はみられなかった。

小児で発現した副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は、褥瘡性潰瘍及び耳下腺腫大であった。褥瘡性潰瘍は重篤で、本剤休業にて軽快した。本剤以外の要因として、合併症である脊髄炎の影響があった。耳下腺腫大は非重篤で、本剤投与継続にて軽快した。本剤以外にFK及びメチルプレドニゾロンの影響もあった。以上のことより、小児に発現した副作用のほとんどが「使用上の注意」から予測できる副作用であり、予測できない副作用については適切な処置により対応可能であり、本剤以外の影響もあったことから、現段階では特段の対応は必要ないと判断した。

安全性解析対象症例426例における主な副作用（副作用発現症例率5%以上）は、CMV感染20.9%（89/426例）、下痢12.2%（52/426例）、白血球数減少7.5%（32/426例）、貧血5.6%（24/426例）であった。

① CMV感染関連事象

CMV感染の他にCMV性肺炎、CMV性脈絡網膜炎、CMV性胃炎、CMV性小腸炎、CMV血症、CMV抗原陽性、CMV検査を含めて、CMV感染関連事象として検討した。

CMV感染関連事象を発現した症例は111例であり、うち小児の発現率は32.5%（13/40例）、小児以外は25.4%（98/386例）であった（ $p=0.3294$ ）。小児における本剤の処置は、継続が最も多かった。小児以外における本剤の処置についても、継続が最も多かった。

② 下痢

下痢を発現した症例は52例であり、うち小児の発現率は10.0%（4/40例）、小児以外は12.4%（48/386例）であった（ $p=0.6543$ ）。小児における本剤の処置は、継続3件及び減量2件であった。小児以外における本剤の処置は、継続が最も多かった。

③ 白血球数減少関連事象

白血球数減少の他に白血球減少症を含めて、白血球数減少関連事象として検討した。

白血球数減少関連事象を発現した症例は34例であり、うち小児の発現率は5.0%（2/40例）、小児以外は8.3%（32/386例）であった（ $p=0.4648$ ）。小児における本剤の処置は、すべて減量であった。小児以外における本剤の処置は、中止が最も多かった。

④ 貧血

貧血を発現した症例は24例であり、うち小児の発現率は5.0%（2/40例）、小児以外は5.7%（22/386例）であった（ $p=0.8551$ ）。

<有効性>

有効性解析対象例410例における拒絶反応発現症例率（以下、拒絶反応発現率）は、15歳未満の症例52.5%（21/40例）、65歳以上の症例33.3%（2/6例）、15歳以上65歳未満の症例23.9%（87/364例）の順に高く、有意差が認められた（ $p=0.0005$ ）。

小児における拒絶反応は、21症例に36件認められた。年齢層別の拒絶反応発現率は、2歳未満100.0%（1/1例）、2歳以上6歳未満75.0%（6/8例）、6歳以上12歳未満47.4%（9/19例）、12歳以上41.7%（5/12例）であった。拒絶反応の程度は、高度1件、中等度4件、軽度31件であり、ほとんどが軽度であった。移植腎廃絶症例及び死亡例はなかった。

小児について、投与開始後約1年間の新規調査票における1日平均投与量別及び1日最大投与量別の拒絶反応発現率を検討したところ、1日平均投与量、1日最大投与量ともに投与量が少ないほど拒絶反応発現率が高くなっていた（表6-2）。

表6-2 小児の新規調査票における1日平均投与量及び最大投与量別拒絶反応発現率

15歳未満	本剤投与量 (mg)	症例数	拒絶反応 発現症例数	拒絶反応 発現率 (%)
1日平均投与量	① ≤500 mg	16	10	62.5
	② 500 mg < ≤1,000 mg	20	9	45.0
	③ 1,000 mg < ≤1,500 mg	4	2	50.0
1日最大投与量	① ≤500 mg	16	10	62.5
	② 500 mg < ≤1,000 mg	19	9	47.4
	③ 1,000 mg < ≤1,500 mg	3	1	33.3
	④ 1,500 mg < ≤2,000 mg	2	1	50.0

年齢層毎の1日平均投与量別拒絶反応発現率は、2歳未満では①100.0%（1/1例）、2歳以上6歳未満では①71.4%（5/7例）、②100.0%（1/1例）、6歳以上12歳未満では①50.0%（4/8例）、②40.0%（4/10例）、③100.0%（1/1例）、12歳以上では②44.4%（4/9例）、③33.33%（1/3例）であった。

年齢層毎の1日最大投与量別拒絶反応発現率は、2歳未満では①100.0% (1/1例)、2歳以上6歳未満では②71.4% (5/7例)、③100.0% (1/1例)、6歳以上12歳未満では④50.0% (4/8例)、⑤40.0% (4/10例)、⑥100.0% (1/1例)、12歳以上では⑦50.0% (4/8例)、⑧0.0% (0/2例)、⑨50.0% (1/2例)であった。

<用法・用量>

本特別調査においては、表6-2に示すように、小児の1日平均投与量は、36/40例が1,000 mg以下であり、1日最大投与量も1,000 mg以下の症例が35/40例と多かった。本剤の「腎移植における拒絶反応の抑制」の用法・用量は、「通常成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,000 mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000 mgを上限とする」と定められており、年齢により通常用量(1日投与量として2,000 mg)からの減量が行われたと推察される。本特別調査の小児症例における初日投与量について体重及び性別から推定される近似体表面積を用いて概算したところ、600 mg/m²未満; 3例、600 mg/m²以上1,200 mg/m²以下; 27例、1,200 mg/m²超え; 2例(体重不明の8例を除く)とほぼ600~1,200 mg/m²(1回の投与量はほぼ300~600 mg/m²)の範囲内であった。近似体表面積当たりの初日投与量別拒絶反応発現率は、600 mg/m²未満は66.7%(2/3例)、600 mg/m²以上1,200 mg/m²以下は48.1%(13/27例)(600 mg/m²以上800 mg/m²以下は47.4%(9/19例)、800 mg/m²超え1,000 mg/m²以下は57.1%(4/7例)、1,000 mg/m²超え1,200 mg/m²以下は0.0%(0/1例)、1,200 mg/m²超えは50.0%(1/2例)であった。

7. 公知申請の妥当性について

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

海外では総計約1,500例の成人を対象として、腎移植後の拒絶反応の抑制を目的とした、AZA又はプラセボを対照薬とする二重盲検比較試験が実施され、その結果、いずれの比較試験においても有意に拒絶反応の抑制効果を有することが確認された。1995年に米国で腎移植患者における拒絶反応の抑制薬として承認されて以来、現在までに100を越える国と地域で承認されている。

小児の腎移植における外国人のエビデンスとしては、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」で示したように、欧米で実施された第Ⅲ相試験(MYCS2675試験)があげられる。本試験において、小児100例にMMF懸濁剤を1回600 mg/m²、1日2回、3年間経口投与した時の拒絶反応発現率は30%であり、6歳未満の年齢層でより低かった。移植後3年の移植腎生着率は93%であった。この第Ⅲ相試験成績により、2000~2001年、欧米において小児の用法・用量が承認された。また、移植医療の特殊性から小児領域での大規模な臨床試験は少ないが、海外では短期及び長期にわたるMMFの有効性について、複数の検討がなされている。具体的に、海外の公表論文では、MMF投与下での小児腎移植における有効性について、拒絶反応発現率、移植腎生着率、生存率及び移植腎機能等は、AZA投与下と比較して、少なくとも同等あるいは有意

に優れた効果を示すことが報告されている^{参考文献11, 13~16}(参考文献13~16のAZA群はhistorical control)。これらの報告におけるMMFの用法・用量は、ほとんどが1回600 mg/m²を1日2回経口投与するレジメンであった。さらに、海外の教科書、ガイドライン及び報告書^{参考文献24~26}でも、小児腎移植に対するMMFの免疫抑制療法が記載されている。以上のことから、小児腎移植におけるMMFの有効性に関するエビデンスは十分に集積されており、海外では成人と同様に標準的治療薬の1つとして位置づけられている。

一方、国内では、腎移植における拒絶反応の抑制の効能・効果について、小児に対する用法・用量は確立していない。しかしながら、実際には多くの小児腎移植患者にMMFが使用されており、国内のエビデンスがないまま適応外使用されている。このような課題を解決するために、平成17年に厚生労働科学研究が立ち上がり、国内小児腎移植におけるMMFの有効性、安全性及び薬物動態を評価するための多施設共同臨床試験が行われた^{参考文献27}。最終的な検討例数は目標の半数に留まったものの、25例の小児腎移植患者でMMFの効果が検討され、その結果、移植後6カ月の拒絶反応発現率は24%で、移植後1年の生存率は100%であった。本試験での用法・用量は1回300~600 mg/m²、1日2回経口投与とされたが、実際の1日平均投与量は655.0 mg/m²であり、海外承認用量(1,200 mg/日)のおよそ半量であった。検討例数も少ないことから単純な比較はできないが、移植後6カ月の拒絶反応発現率については、小児を対象とした海外第Ⅲ相試験^{参考文献12}で得られた25%(MMFの用量は1,200 mg/日)、及び成人を対象とした国内第Ⅲ相試験^{参考文献28}で得られた35%(MMFの用量は2,000 mg/日)と大きく異ならないと考えられる。また、薬物動態の検討では、海外の小児腎移植患者と同様の推移を示した。なお、国内での製造販売後調査における15歳未満の小児40例の検討では、15歳以上の成人や高齢者に比較して拒絶反応発現率が高かった。この検討における小児の1日平均投与量はほとんどの症例で1,000 mg以下であった。

以上より、海外での小児腎移植におけるMMFの有効性に関するエビデンスは蓄積されており、日本人小児においても外国人小児と同様、腎移植における拒絶反応の抑制に対するMMFの有効性は期待できるものと判断する。

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

外国人小児における安全性のエビデンスについて、欧米で実施された第Ⅲ相試験(MYCS2675試験)では、生後3カ月~6歳未満、6~11歳及び12~18歳の3つの年齢層において、有害事象は同程度の頻度で報告された。しかしながら、下痢、白血球減少症、貧血、敗血症等は、6歳未満の年齢層(下痢91%、白血球減少症39%、貧血64%)、特に2歳未満の年齢層(下痢100%、白血球減少症63%、貧血75%)により多く発現した。これらの事象は成人でも報告される副作用(European study groupの報告^{参考文献30})では、MMF 2,000 mg/日投与により下痢13%、白血球減少症11%、貧血4%)であり、全体で15%の被験者が有害事象によってMMFの投与を中止したが、小児においてもMMFの安全性プロファイルは総合的に忍容可能と判断された。また、海外文献等でも、下痢等の胃腸障害、白血球減少症等の骨髄抑

制、CMV 感染関連事象、悪性腫瘍、尿路感染、気道感染等が有害事象として報告されているが、小児における安全性プロファイルは成人と同様で、MMF の忍容性に大きな問題はないとの報告が多い^{参考文献 12~16, 24)}。感染症に対しては抗生物質の投与、CMV 感染関連疾患に対しては抗ウイルス薬の投与、またこれら適切な処置に加えて MMF の減量・休薬・中止により軽快、消失したことが報告されている。さらに、MMF の投与によりステロイドや CsA 等の CNI を減量することで、小児において問題となるこれらの薬剤の副作用を回避する治療法が報告されている^{参考文献 22~24)}。

日本人小児においては、海外に比べて安全性に関するエビデンスは少ないものの、海外と同様、CMV 感染関連事象、下痢、白血球数減少関連事象、貧血等が報告されている。厚生労働科学研究では、CMV 感染に関連した副作用が最も多く報告された。しかし、抗ウイルス薬の投与や MMF の減量又は休薬により軽快・消失した。また、下痢、イレウス、好中球減少、貧血は、欧米での報告^{参考文献 12)}と比較して発現率は少なかったと報告されている。国内製造販売後調査における検討では、発現した副作用のほとんどが添付文書の「使用上の注意」から予測できる事象であり、予測できない事象（褥瘡性潰瘍及び耳下腺腫大）も適切な処置により対応可能であった。本調査でも CMV 感染関連事象は報告されたが、処置としては MMF 継続が最も多かった。

以上、日本人小児における安全性に関する情報は外国人小児及び日本人成人と大きく異なることから、MMF を腎移植における拒絶反応の抑制の適応で日本人小児に対して使用する場合でも特異的に重篤な有害事象が発現する可能性は低いと想定され、臓器移植における免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで、副作用の発現に十分留意して使用された場合、安全性プロファイルは許容可能と判断する。外国人小児を対象とした臨床試験において、特に年少の小児では消化器症状及び骨髄抑制等の副作用の発現率が高かったこと、及び国内においても重篤な副作用が確認されていることを踏まえ、小児に対する本剤の投与に際しては、現行の添付文書の「使用上の注意」「2.重要な基本的注意」及び「4.副作用（1）重大な副作用」における注意喚起に従い、十分注意して投与する必要があると考える。

また、国内添付文書について、米国及び欧州において承認されている小児の投与対象年齢（それぞれ 3 カ月～18 歳及び 2～18 歳）及び添付文書の注意喚起並びに国内の使用経験を踏まえ、使用上の注意を以下のように改訂することが適当と考える（下線部を追加）。

7. 小児等への投与

腎移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児及び 2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

以下の理由により、小児腎移植における拒絶反応の抑制に対する MMF の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えられる。

<要望内容に係る国内外の状況>

小児腎移植における拒絶反応の抑制に対しては、欧米 4 カ国で承認されている。また、国内外では複数の有効性を示す文献が報告されている。欧米の小児腎移植ガイドラインでは、MMF 使用による免疫抑制療法の記載がある。国内のガイドラインへの記載は無く、症例数は少ないものの、成人と同様、小児腎移植患者においてもセルセプトカプセル 250 が使用されていると推察される。

<要望内容に係る有効性・安全性>

小児領域の大規模な試験は多くないが、海外の複数の臨床試験において、従来の標準薬と比較して、同等あるいは有意に優れた効果が示唆されている。有効性が検証されている成人と同様の薬物動態を示すことから、小児における有効性が期待される。また、安全性プロファイルが成人とほぼ同様であり、小児においても忍容可能と考えられる。さらに、MMF の投与により併用する免疫抑制薬を減量・中止することにより、これらの薬剤の副作用が改善したことが報告されている。

国内では、厚生労働科学研究の結果から、欧米と同様に、MMF の効果が期待でき、主な副作用の発現の割合は欧米と比較して少なかったことが報告されている。セルセプトカプセル 250 の製造販売後調査では、成人や高齢者に比較して拒絶反応発現率が高かったものの、発現した副作用のほとんどが添付文書の「使用上の注意」から予測できる事象であり、成人より特段発現率の高い副作用はみられていない。

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

セルセプトカプセル 250 における効能・効果の記載は以下のとおりとし、既存の承認内容に対する変更は必要ないと考える。

【効能・効果（案）】

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植

(2) 用法・用量について

小児腎移植における拒絶反応の抑制に対する MMF の用法・用量として、欧米では、4 項で示した CsA 及びステロイド併用下による臨床試験成績に基づき、1 回 600 mg/m² を 1 日 2 回投与（上限 2,000 mg/日）で承認されている。また、5 項で述べたとおり、臨床研究では承認用量で広く使用されていることが報告されている。しかしながら、今日、腎移植における拒絶反応の抑制に対する国内外の免疫抑制療法としては、MMF とともに CNI（FK あるいは CsA）、ステロイド及び生物製剤（抗 IL-2 レセプター抗体等）を投与する併用療法が一般的に用いられている。免疫抑制薬の併用数の増加に伴い、過剰な免疫抑制を回避するために、各薬剤の投与量を減量して併用する状況がある。また、各薬剤の副作用を考慮し、薬剤の組合せ又は投与量を患者の状態等により適宜調整することで、適切な免疫抑制状態が維持されている。海外の小児腎移植においても、用いられる併用薬の変化や消化器症状等の有害事象により多くの患者で MMF の減量又は中止が必要なことから、実際の投与量は承認用量を下回っていることが NAPRTCS 等の報告から確認できる^{参考文献 23, 24, 26}。また、欧州の添付文書では、海外小児における臨床試験成績に基づき、「小児（2～18 歳）では成人と比較していくつかの副作用の発現頻度が高くなることから、一時的な減量又は中断が求められることもある」旨が注意喚起されている。さらに、併用する免疫抑制薬により MMF の薬物動態が影響を受けることが報告されており、FK 併用時には CsA 併用時と比べ、MPA の AUC が上昇することが明らかになっている。

一方、国内では、6. (2) 項で述べたとおり、厚生労働科学研究により、日本人小児での用法・用量が検討された。当該試験では、参加した国内 8 施設を対象に行った使用状況の調査を踏まえて用法・用量が設定され、600～1,200 mg/m²/日（上限 2,000 mg/日）分 2 経口投与による有効性、安全性及び体内動態が検討された結果、実際の 1 日平均投与量は 655.0 mg/m² であり、本投与方法での拒絶反応抑制効果と安全性が示唆された。海外第Ⅲ相試験と比較して消化管障害及び骨髄抑制等の副作用の発現頻度は低かったが、重篤な有害事象としてイレウスが 1 件、grade 2 及び 4 の骨髄抑制の副作用が 3 件認められた。なお、国内小児における薬物動態は海外小児と同様の推移を示したと結論付けられている。国内の製造販売後調査では、6. (2) 項で述べたとおり、1 回の投与量（体重及び性別から推定される近似体表面積を用いた概算）はほぼ 300～600 mg/m² の範囲内であり、1 日最大投与量は 2,000 mg であった。

以上より、海外における承認用法・用量及び臨床使用実態、並びに国内における臨床試験及び使用実態を踏まえ、国内用法・用量の 1 回投与量は 300～600 mg/m² と幅をもって示すとともに適宜増減を設定し、併用薬剤の種類及び用量、患者の状態等を勘案して調整することが適切と考える。1 日最大投与量については、日本人でのエビデンスは必ずしも十分ではないが、海外承認用量及び国内における投与実績を踏まえ、2,000 mg とすることが適切と考える。

【用法・用量（案）】（下線部が追加する部分）

1. 腎移植の場合

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

通常成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 1,500 mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

○腎移植における拒絶反応の抑制

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 1,000 mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 3,000 mg を上限とする。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 300～600 mg/m² を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,000 mg を上限とする。

2. 心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制の場合

通常成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 500～1,500 mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

既述のとおり、MMF は国内外において小児の腎移植における拒絶反応の抑制に対する治療薬としてのエビデンス及び臨床使用実績があることから、更なる臨床使用実態調査等は必要ないと判断した。

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

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

国内の現行の添付文書において、「薬物動態」「7. 小児腎移植での薬物動態」の欄には、以

下の記載があるが、小児の用法・用量の追加に伴い、削除することが適当と考える。

2) 小児腎移植患者に対する用法・用量

国外においてミコフェノール酸 モフェチルは小児腎移植における効能・効果を取得しており、以下にアメリカ添付文書に記載されている用法・用量の要約を示す。なお、国内で小児に対する用法・用量は未承認である。

(アメリカ添付文書)

小児：セルセプト経口用懸濁剤液の 600 mg/m² 1 日 2 回投与（最大でも 1 日量として経口用懸濁剤液 2,000 mg/10 mL まで）が推奨される。体表面積が 1.25 m²～1.50 m² である患者は、カプセル剤で 750 mg が 1 日 2 回投与（1 日量として 1,500 mg）されることもある。体表面積が 1.50 m² 以上である患者は、カプセル剤で 1,000 mg が 1 日 2 回投与（1 日量として 2,000 mg）されることもある。

また、厚生労働科学研究で実施された臨床試験の成績について、添付文書で情報提供するとともに、日本人小児における薬物動態についても追記することが妥当と考える。

11. 参考文献一覧

- 1) 日本の添付文書, セルセプトカプセル250
- 2) 服部元史, 小児末期慢性腎不全診療の歩みと現況. 透析会誌. 2009;42(2):137-44.
- 3) 宍戸清一郎, 相川厚, 大島伸一, 高橋公太, 長谷川昭, 服部元史, 吉村繁縛, 本邦における小児腎移植の現況と長期成績. 移植. 2007;42(4):347-53.
- 4) Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology 2000 May;47(2-3):85-118.
- 5) 日本臨床腎移植学会, 腎移植臨床登録集計報告(2010)-2 2009年実施症例の集計報告(2). 移植. 2010;46(6):595-607.
- 6) 米国の添付文書 (Full Prescribing Information), CellCept
- 7) 欧州の添付文書 (Summary of Product Characteristics), CellCept
- 8) 中外製薬株式会社 社内資料: MYCS2675試験の総括報告書, 2002.
- 9) 中外製薬株式会社 社内資料: MYCS2190V2試験の総括報告書, 1999.
- 10) 中外製薬株式会社 社内資料: MYCS2684試験の総括報告書, 1997.
- 11) Benfield MR, Symons JM, Bynon S, Eckhoff D, Herrin J, Harmon WE, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 1999 Feb;3(1):33-7.
- 12) Bunchman T, Navarro M, Broyer M, Sherbotie J, Chavers B, Tönshoff B, et al. The use of mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2001 Dec;16(12):978-84.
- 13) Staskewitz A, Kirste G, Tönshoff B, Weber LT, Böswald M, Burghard R, et al. Mycophenolate

mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. *Transplantation* 2001 Mar 15;71(5):638-44.

- 14) Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, Böswald M, Bulla M, Burghard R, et al. Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplantation* 2003 Feb 27;75(4):454-61.
- 15) Cransberg K, Cornelissen EAM, Davin J-C, Van Hoeck KJM, Lilien MR, Stijnen T, et al. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands -- effect of the introduction of mycophenolate mofetil? *Pediatr Transplant* 2005 Feb;9(1):104-11.
- 16) Ferraris JR, Ghezzi LF, Vallejo G, Piantanida JJ, Araujo JL, Sojo ET. Improved long-term allograft function in pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil. *Pediatr Transplant* 2005 Apr;9(2):178-82.
- 17) Cransberg K, Cornelissen M, Lilien M, Van Hoeck K, Davin JC, Nauta J. Maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil and corticosteroids in pediatric kidney transplantation: temporary benefit but not without risk. *Transplantation* 2007 Apr 27;83(8):1041-7.
- 18) 相川厚, 長谷川昭. MMF その幕開けから5年を迎えて 小児腎移植症例における MMF. 今日の移植. 2004 Jul;17(4):536-42.
- 19) Filler G, Foster J, Berard R, Mai I, Lepage N. Age-dependency of mycophenolate mofetil dosing in combination with tacrolimus after pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2004 Jun;36(5):1327-31.
- 20) Grinyo JM, Ekberg H, Mamelok RD, Oppenheimer F, Sanchez-Plumed J, Gentil MA, et al. The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients receiving standard-dose or low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus: the Symphony pharmacokinetic substudy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul;24(7):2269-76.
- 21) Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):341-58.
- 22) Zimmerhackl LB, Wiesmayr S, Kirste G, Jungraithmayr T. Mycophenolate mofetil (Cellcept) in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 2006 Sep;38(7):2038-40.
- 23) Ettenger R, Sarwal MM. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S201-10.
- 24) Morris PJ, Knechtle SJ. Kidney transplantation in children. In: *Kidney transplantation principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.599-629.
- 25) European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 4:55-8.
- 26) Karen M, Donald MS. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2008 Annual Report. Boston: NAPRTCS Administrative Office; 2008. p.3-3.

- 27) 飯島一誠, 佐古まゆみ, 木村利美, 服部元史, 亀井宏一, 野津寛大, et al. 小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの多施設共同オープンラベル臨床試験—有効性・安全性, 薬物動態の評価—. 移植. in press.
- 28) 高橋公太, 田邊一成, 太田和夫, 打田和治, 吉村了勇, 安村忠樹, et al. RS-61443 (Mycophenolate mofetil) の腎移植後における急性拒絶反応の抑制に関する第Ⅲ相臨床試験成績 RS-61443の2,000mg/日投与群と3,000mg/日投与群の二重盲検比較試験. 移植. 2001.02;36(1):39-61.
- 29) 高橋公太, 落合武徳, 打田和治, 安村忠樹, 鈴木盛一, 石橋道男, et al. 腎移植患者におけるRS-61443 (Mycophenolate mofetil) の急性拒絶反応抑制効果および安全性の検討—前期第2相試験—. 移植. 1997. 32:135-146.
- 30) Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Lancet. 1995 May 27;345(8961):1321-5.

資料 5 - 4

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)

イマチニブメシル酸塩

FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：イマチニブメシル酸塩	
	販売名：グリベック錠 100mg	
	会社名：ノバルティスファーマ株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	慢性好酸球性白血病 (CEL) /特発性好酸球増多症候群 (HES) ①FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性の全てのCEL患者 ②FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陰性あるいは分子異常不明のCEL/HES患者 注) 公知申請に該当すると考える部分は二重下線
	用法・用量	①FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性の全てのCEL患者では、 <u>100mg/日から開始し、反応性が不十分な場合には100mg/日～400mg/日まで増量する。</u> ②FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陰性あるいは分子異常不明のCEL/HES患者には、通常イマチニブ400mg/日を食後に経口投与する。 注) 公知申請に該当すると考える部分は二重下線
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤型追加等)	
備考	開発要請は、「FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性のCEL及びHES」に対して行われている (詳細は「8. (1) 効能・効果について」の項参照)。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾病の重篤性

以下の根拠により、「ア) 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当する。
CEL/HES は好酸球の増殖を主徴とする血液悪性腫瘍であり、腫瘍性に増殖した好酸球による臓器浸潤が原因となって、種々の臓器障害が生じる。その中でも心臓への好酸球浸潤は

58%の患者に認められ、心臓への浸潤を合併した患者の予後は極めて不良である¹⁾。70年代における平均生存期間は9ヵ月、3年生存率は12%と極めて予後不良であった²⁾。早期診断や心合併症等に対する補助療法の進歩により生存率は改善されてきてはいるものの、依然として難治性疾患と考えられている。

2) 医療上の有用性

以下の根拠により、「ア) 既存の療法が国内にない」に該当する。

国内では、第一選択治療として好酸球による臓器障害の予防のために副腎皮質ステロイドが用いられているが、本疾患に対して承認されている薬剤はなく、依然として有効な治療法がない。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	Gleevec is a kinase inhibitor indicated for the treatment of: <ul style="list-style-type: none"> · Newly diagnosed adult patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase. · Patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in blast crisis (BC), accelerated phase (AP), or in chronic phase (CP) after failure of interferon-alpha therapy · Pediatric patients with Ph+ CML in chronic phase who are newly diagnosed or whose disease has recurred after stem cell transplant or who are resistant to interferon-alpha therapy. There are no controlled trials in pediatric patients demonstrating a clinical benefit, such as improvement in disease-related symptoms or increased survival · Adult patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) · Adult patients with myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD) associated with PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) gene re-arrangements · Adult patients with aggressive systemic mastocytosis (ASM) without the D816V c-Kit mutation or with c-Kit mutational status unknown · <u>Adult patients with hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukemia (CEL) who have the FIP1L1-PDGFRα fusion kinase (mutational analysis or FISH demonstration of CHIC2 allele deletion) and for patients with HES and/or CEL who are FIP1L1-PDGFRα fusion kinase</u>

	<p><u>negative or unknown</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Adult patients with unresectable, recurrent and/or metastatic dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) · Patients with Kit (CD117) positive unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST). · Adjuvant treatment of adult patients following resection of Kit (CD117) positive GIST <p>注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>Therapy should be initiated by a physician experienced in the treatment of patients with hematological malignancies or malignant sarcomas, as appropriate. The prescribed dose should be administered orally, with a meal and a large glass of water. Doses of 400mg or 600mg should be administered once daily, whereas a dose of 800mg should be administered as 400mg twice a day.</p> <p>In children, Gleevec treatment can be given as a once-daily dose or alternatively the daily dose may be split into two - once in the morning and once in the evening. There is no experience with Gleevec treatment in children under 2 years of age.</p> <p>For patients unable to swallow the film-coated tablets, the tablets may be dispersed in a glass of water or apple juice. The required number of tablets should be placed in the appropriate volume of beverage (approximately 50 mL for a 100mg tablet, and 200mL for a 400mg tablet) and stirred with a spoon. The suspension should be administered immediately after complete disintegration of the tablet(s).</p> <p>For daily dosing of 800mg and above, dosing should be accomplished using the 400mg tablet to reduce exposure to iron.</p> <p>Treatment may be continued as long as there is no evidence of progressive disease or unacceptable toxicity.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Adult Patients with Ph+ CML CP, AP and BC <p>The recommended dose of Gleevec is 400 mg/day for adult patients in chronic phase CML and 600mg/day for adult patients in accelerated phase or blast crisis.</p> <p>In CML, a dose increase from 400mg to 600mg in adult patients with chronic phase disease, or from 600mg to 800mg (given as 400mg twice daily) in adult patients in accelerated phase or blast crisis may be considered in the absence of severe adverse drug reaction and severe non-leukemia related neutropenia or thrombocytopenia in the following circumstances:</p>

	<p>disease progression (at any time), failure to achieve a satisfactory hematologic response after at least 3months of treatment, failure to achieve a cytogenetic response after 6-12months of treatment, or loss of a previously achieved hematologic or cytogenetic response.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pediatric Patients with Ph+ CML <p>The recommended dose of Gleevec for children with newly diagnosed Ph+ CML is 340mg/m²/day (not to exceed 600mg). The recommended Gleevec dose is 260mg/m²/day for children with Ph+ chronic phase CML recurrent after stem cell transplant or who are resistant to interferon-alpha therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Ph+ ALL <p>The recommended dose of Gleevec is 600mg/day for adult patients with relapsed/refractory Ph+ ALL.</p> <ul style="list-style-type: none"> · MDS/MPD <p>The recommended dose of Gleevec is 400mg/day for adult patients with MDS/MPD.</p> <ul style="list-style-type: none"> · ASM <p>The recommended dose of Gleevec is 400mg/day for adult patients with ASM without the D816V c-Kit mutation. If c-Kit mutational status is not known or unavailable, treatment with Gleevec 400mg/day may be considered for patients with ASM not responding satisfactorily to other therapies. For patients with ASM associated with eosinophilia, a clonal hematological disease related to the fusion kinase FIP1L1-PDGFRα, a starting dose of 100mg/day is recommended. Dose increase from 100mg to 400mg for these patients may be considered in the absence of adverse drug reactions if assessments demonstrate an insufficient response to therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> · HES/CEL <p><u>The recommended dose of Gleevec is 400mg/day for adult patients with HES/CEL. For HES/CEL patients with demonstrated FIP1L1-PDGFRα fusion kinase, a starting dose of 100mg/day is recommended. Dose increase from 100mg to 400mg for these patients may be considered in the absence of adverse drug reactions if assessments demonstrate an insufficient response to therapy.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · DFSP <p>The recommended dose of Gleevec is 800mg/day for adult patients with DFSP.</p> <ul style="list-style-type: none"> · GIST <p>The recommended dose of Gleevec is 400mg/day for adult patients with</p>
--	--

	<p>unresectable and/or metastatic, malignant GIST. A dose increase up to 800mg daily (given as 400mg twice daily) may be considered, as clinically indicated, in patients showing clear signs or symptoms of disease progression at a lower dose and in the absence of severe adverse drug reactions.</p> <p>The recommended dose of Gleevec is 400mg/day for the adjuvant treatment of adult patients following complete gross resection of GIST. In the clinical study, Gleevec was administered for one year. The optimal treatment duration with Gleevec is not known.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	<p>2006年10月</p> <p>FIP1L1-PDGFRα 融合遺伝子陽性の CEL 及び HES に係る小児の用法・用量の承認なし。</p>
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>Glivec is indicated for the treatment of</p> <ul style="list-style-type: none"> · adult and paediatric patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome (bcr-abl) positive (Ph+) chronic myeloid leukaemia (CML) for whom bone marrow transplantation is not considered as the first line of treatment. · adult and paediatric patients with Ph+ CML in chronic phase after failure of interferon-alpha therapy, or in accelerated phase or blast crisis. · adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) integrated with chemotherapy. · adult patients with relapsed or refractory Ph+ ALL as monotherapy. · adult patients with myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD) associated with platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) gene re-arrangements. · <u>adult patients with advanced hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukaemia (CEL) with FIP1L1-PDGFRα rearrangement.</u> <p>The effect of Glivec on the outcome of bone marrow transplantation has not been determined.</p> <p>Glivec is indicated for</p> <ul style="list-style-type: none"> · the treatment of adult patients with Kit (CD 117) positive unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumours (GIST). · the adjuvant treatment of adult patients who are at significant risk of relapse

	<p>following resection of Kit (CD117)-positive GIST. Patients who have a low or very low risk of recurrence should not receive adjuvant treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> · the treatment of adult patients with unresectable dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) and adult patients with recurrent and/or metastatic DFSP who are not eligible for surgery. <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>Therapy should be initiated by a physician experienced in the treatment of patients with haematological malignancies and malignant sarcomas, as appropriate.</p> <p>The prescribed dose should be administered orally with a meal and a large glass of water to minimize the risk of gastrointestinal irritations. Doses of 400 mg or 600 mg should be administered once daily, whereas a daily dose of 800 mg should be administered as 400 mg twice a day, in the morning and in the evening.</p> <p>For patients unable to swallow the film-coated tablets, the tablets may be dispersed in a glass of mineral water or apple juice. The required number of tablets should be placed in the appropriate volume of beverage (approximately 50 ml for a 100 mg tablet, and 200 ml for a 400 mg tablet) and stirred with a spoon. The suspension should be administered immediately after complete disintegration of the tablet(s).</p> <p>· Posology for CML in adult patients</p> <p>The recommended dosage of Glivec is 400 mg/day for patients in chronic phase CML. Chronic phase CML is defined when all of the following criteria are met: blasts < 15% in blood and bone marrow, peripheral blood basophils < 20%, platelets > 100 x 10⁹/l.</p> <p>The recommended dosage of Glivec is 600 mg/day for patients in accelerated phase. Accelerated phase is defined by the presence of any of the following: blasts \geq 15% but < 30% in blood or bone marrow, blasts plus promyelocytes \geq 30% in blood or bone marrow (providing < 30% blasts), peripheral blood basophils \geq 2%, platelets < 100 x 10⁹/l unrelated to therapy.</p> <p>The recommended dose of Glivec is 600 mg/day for patients in blast crisis. Blast crisis is defined as blasts \geq 30% in blood or bone marrow or extramedullary disease other than hepatosplenomegaly.</p> <p>Treatment duration: In clinical trials, treatment with Glivec was continued until disease progression. The effect of stopping treatment after the achievement of a complete cytogenetic response has not been investigated.</p>

	<p>Dose increases from 400 mg to 600 mg or 800 mg in patients with chronic phase disease, or from 600 mg to a maximum of 800 mg (given as 400 mg twice daily) in patients with accelerated phase or blast crisis may be considered in the absence of severe adverse drug reaction and severe non-leukaemia-related neutropenia or thrombocytopenia in the following circumstances: disease progression (at any time); failure to achieve a satisfactory haematological response after at least 3 months of treatment; failure to achieve a cytogenetic response after 12 months of treatment; or loss of a previously achieved haematological and/or cytogenetic response. Patients should be monitored closely following dose escalation given the potential for an increased incidence of adverse reactions at higher dosages.</p> <p>·Posology for CML in children</p> <p>Dosing for children should be on the basis of body surface area (mg/m²). The dose of 340 mg/m² daily is recommended for children with chronic phase CML and advanced phase CML (not to exceed the total dose of 800 mg). Treatment can be given as a once daily dose or alternatively the daily dose may be split into two administrations – one in the morning and one in the evening. The dose recommendation is currently based on a small number of paediatric patients. There is no experience with the treatment of children below 2 years of age.</p> <p>Dose increases from 340 mg/m² daily to 570 mg/m² daily (not to exceed the total dose of 800 mg) may be considered in children in the absence of severe adverse drug reaction and severe non-leukaemia-related neutropenia or thrombocytopenia in the following circumstances: disease progression (at any time); failure to achieve a satisfactory haematological response after at least 3 months of treatment; failure to achieve a cytogenetic response after 12 months of treatment; or loss of a previously achieved haematological and/or cytogenetic response. Patients should be monitored closely following dose escalation given the potential for an increased incidence of adverse reactions at higher dosages.</p> <p>·Posology for Ph+ ALL</p> <p>The recommended dose of Glivec is 600 mg/day for patients with Ph+ ALL. Haematological experts in the management of this disease should supervise the therapy throughout all phases of care.</p> <p>Treatment schedule: On the basis of the existing data, Glivec has been shown to be effective and safe when administered at 600 mg/day in combination with chemotherapy in the induction phase, the consolidation and</p>
--	---

	<p>maintenance phases of chemotherapy for adult patients with newly diagnosed Ph+ALL. The duration of Glivec therapy can vary with the treatment programme selected, but generally longer exposures to Glivec have yielded better results. For adult patients with relapsed or refractory Ph+ALL Glivec monotherapy at 600 mg/day is safe, effective and can be given until disease progression occurs.</p> <p>·Posology for MDS/MPD</p> <p>The recommended dose of Glivec is 400 mg/day for patients with MDS/MPD.</p> <p>Treatment duration: In the only clinical trial performed up to now, treatment with Glivec was continued until disease progression. At the time of analysis, the treatment duration was a median of 47 months (24 days - 60 months).</p> <p>·Posology for HES/CEL</p> <p><u>The recommended dose of Glivec is 100 mg/day for patients with HES/CEL. Dose increase from 100 mg to 400 mg may be considered in the absence of adverse drug reactions if assessments demonstrate an insufficient response to therapy.</u></p> <p><u>Treatment should be continued as long as the patient continues to benefit.</u></p> <p>·Posology for GIST</p> <p>The recommended dose of Glivec is 400 mg/day for patients with unresectable and/or metastatic malignant GIST.</p> <p>Limited data exist on the effect of dose increases from 400 mg to 600 mg or 800 mg in patients progressing at the lower dose.</p> <p>Treatment duration: In clinical trials in GIST patients, treatment with Glivec was continued until disease progression. At the time of analysis, the treatment duration was a median of 7 months (7 days to 13 months). The effect of stopping treatment after achieving a response has not been investigated.</p> <p>The recommended dose of Glivec is 400 mg/day for the adjuvant treatment of adult patients following resection of GIST. Optimal treatment duration is not yet established. Length of treatment in the clinical trial supporting this indication was 12 months.</p> <p>·Posology for DFSP</p> <p>The recommended dose of Glivec is 800 mg/day for patients with DFSP.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または英国における開発の有	2006年11月 FIPIL1-PDGFRα 融合遺伝子陽性の CEL 及び HES に係る小児の用法・

無)	用量の承認なし。
備考	米国と同一の申請資料に基づき審査がなされたが、EU では FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陰性例に対するエビデンスは不足していると考え、承認効能・効果は、FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性のみに限定された。
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	〃
備考	EU 中央審査方式での承認のため同上
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月 (または仏 国における開発の有 無)	〃
備考	EU 中央審査方式での承認のため同上

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

海外での承認取得を目的に企業により実施された海外試験 1 試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

多施設共同非盲検第 II 相試験 (STI571B2225 試験) が、標準治療が無効で、本薬に感受性を示すチロシンキナーゼに起因する種々の致死的な疾患を有する患者を対象として、本薬の有効性を検討する目的で、米国、英国等の海外 9 カ国で実施された。

合計 186 例 (固形癌 141 例、血液疾患 45 例) が本試験に組み入れられ、そのうち CEL/HES 患者は 14 例であったが、FIP1L1-PDGFR α 遺伝子の評価は行われていない。

本薬の用法・用量は、血液疾患に対しては、初回用量として 400mg を 1 日 1 回投与することとされ、投与 4~8 週間後に明らかな改善が認められない場合は、300 又は 400mg の 1 日 2 回までの増量が許容された。

有効性について、主要評価項目は寛解率 (注: 血液疾患の寛解は、末梢血所見、骨髓所見及び画像所見に基づき、SWOG 基準 (CR: 病変、関連症状の完全な消失、PR: ベースラインからの 50%以上の回復) を参考に、治験担当医が判定した。) 及び無増悪期間とされ、CEL/HES 患者 14 例の患者ごとの血液学的効果及び無増悪期間は下表のとおりである。14 例のうち

1 例に CR が認められ、寛解持続期間は 631 日、無増悪期間は 658 日であった。また、3 例に PR が認められ、寛解持続期間は 131~348 日、無増悪期間は 210~429 日であった。

CEL/HES 患者における患者ごとの血液学的効果及び無増悪期間

被験者 ID	年齢/性別/人種	血液学的効果	無増悪期間
GBR/201/093	36/男性/CA	PR	349+
GBR/201/144	51/男性/CA	Unknown	114
GBR/201/145	37/男性/CA	SD	561+
GBR/201/146	63/男性/CA	Unknown	177+
GBR/201/147	62/男性/CA	PD	76
GBR/201/163	49/女性/BL	SD	400
GBR/201/178	64/男性/CA	Unknown	99
CND/701/111	59/男性/CA	PD	30
CND/701/169	59/女性/CA	PD	71
CND/701/171	37/男性/OR	PR	210+
AUS/901/120	46/女性/CA	PD	16
AUS/901/152	16/男性/CA	PR	429+
AUS/901/168	51/男性/CA	PD	53
AUS/901/173	51/男性/CA	CR	658+

CA:白人 BL:黒人 OR:東洋人 +: 中途打ち切り

安全性について、CEL/HES 患者での曝露期間の中央値は 8.8 ヶ月 (範囲: 0.5~23.3 ヶ月) であり、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、投与中止に至った有害事象は 14 例中 1 例に、脳虚血、拘束性心筋症、下痢、浮動性めまい及び悪心が、1 例にそう痒症が認められ、いずれも、本薬との因果関係は否定されている。Grade 3 以上の有害事象は、陰嚢浮腫、腹水、好中球減少症、下気道感染、急性腎不全、浮腫、末梢性虚血、虚血及び精子数減少が各 1 例ずつ認められた。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

【外国人 CEL/HES 患者での本薬の有効性及び安全性評価に関する報告】

1) Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hyper eosinophilic syndrome-a phase-II study. Br J Haematol 2008; 143: 707-15³⁾

CEL/HES に対する本薬の有効性と安全性を検討するため、多施設共同非盲検第 II 相試験が

実施された。

本試験には、CEL 患者 23 例と HES 患者 13 例が登録され、そのうち FIP1L1-PDGFR α 陽性例は 16 例（全例 CEL 患者）であった。

本薬の用法・用量は、FIP1L1-PDGFR α 陽性例では、100mg/日とされ、6 ヶ月の投与によっても効果が得られない場合には、最大 400mg/日まで増量された。また、FIP1L1-PDGFR α 陰性例では、本薬 400mg/日が投与された。なお、本薬の用量調整については、慢性骨髄性白血病（CML）に対する本薬治療時の標準的な用量調整法に準じて行われた⁹⁾。

有効性について、FIP1L1-PDGFR α 陽性の 16 例全例で血液学的完全寛解（CHR: complete hematological remission）が得られ、CHR が得られるまでの期間は中央値で 0.8 ヶ月（範囲；0.2～3.3 ヶ月）であった。また、14 例で分子遺伝学的完全寛解（CMR: complete molecular remission）が得られ、CMR が得られるまでの期間は中央値で 4.3 ヶ月（範囲；1.0～15.3 ヶ月）であった。CMR は、中央値で 19.5 ヶ月（範囲；10.3～38.9 ヶ月）維持されており、血液学的又は分子遺伝学的再発はみられなかった。なお、本薬の投与量は、6 ヶ月以内に CMR が得られなかった 4 例で、400mg/日まで漸増した。

安全性について、CEL/HES を合わせ、本薬 100mg/日が投与された 13 例中 9 例、400mg/日が投与された 23 例中 13 例で有害事象が認められた。このうち、WHO Grade 3 以上の有害事象は、本薬 100 mg/日が投与された 1 例で好中球減少症、400mg/日が投与された 1 例で血小板減少症が認められた。

2) The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR α -positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. Haematologica 2007; 92: 1173-9⁵⁾

CEL/HES に対する本薬の有効性と安全性を検討するため、多施設共同非盲検試験が実施された。

本試験には、63 例の CEL/HES 患者が登録され、そのうち FIP1L1-PDGFR α 陽性例は 27 例であった。

本薬の用法・用量は、100mg/日で開始され、投与開始より 1 週間ごとに 1 日投与量が 100mg ずつ 400mg まで漸増され、投与開始後 4 週目からは、400mg/日に投与継続された。本薬の用量調整は、投与開始から 1 年間は、CML に対する本薬治療時の標準的な用量調整法に準じて行われ⁶⁾⁷⁾、投与開始から 2 年目以降は、主治医判断にて用量調整が行われた。

有効性について、FIP1L1-PDGFR α 陽性の 27 例全例で、1 ヶ月以内に CHR が得られた。また、CMR も 27 例全例で得られ、CMR が得られるまでの期間は、中央値で 3 ヶ月（範囲；1～10 ヶ月）であった。このうち本薬投与を継続した 24 例では、CMR は、中央値で 19 ヶ月（範囲；6～56 ヶ月）維持された。一方、CMR 到達後に本薬を中断した 3 例では、いずれも数ヵ月以内に FIP1L1-PDGFR α の陽性化を認めたが、本薬の再開によって再度 CMR に至り、観察期間中央値 25 ヶ月の時点で全例が CMR を維持していた。

安全性について、FIP1L1-PDGFR α 陽性の 27 例で、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症が 3.2%、筋肉痛・筋痙攣、及び皮疹が各 3.1%並びに錯覚感が 1.6%で認められたが、本薬

の投与中止例はなく、減量又は休薬で管理可能であった。また、FIP1L1-PDGFR α 陰性の 36 例では、投与中止に至った有害事象として、Grade 3 の皮疹が 2 例及び Grade 3 の腹痛が 1 例に認められた。

3) A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med 2003; 348: 1201-14⁸⁾

Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFR α : what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. Leukemia 2008; 22: 1999-2010⁹⁾

CEL/HES に対する本薬の効果と分子病態との関係を検討するため、CEL/HES 患者 16 例において遺伝子解析が行われた。その結果、9 例に第 4 番染色体長腕 (4q12) 欠失による、FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子が認められた。また、この融合遺伝子が生じた結果、受容体型チロシンキナーゼ PDGFRA 恒常的活性化によって CEL/HES が発症することが明らかとなった。これら FIP1L1-PDGFR α 陽性の 9 例のうち 5 例に 100～400mg/日の用量で本薬を投与したところ、遺伝子変異 T674I の獲得により耐性となった 1 例を除き、4 例で CHR が得られ、これらの 4 例は治療開始 5 年後も寛解を維持している。なお、安全性に関する記載はなされていない。

また、10 例以上の FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES 患者に関する症例調査として、以下の文献が認められ、各文献において本薬（100～400mg/日）での有効性が報告されている。

・ Clinical characteristics of patients with chronic eosinophilic leukaemia (CEL) harbouring FIP1L1-PDGFR α fusion transcript-results of Polish multicentre study. Hematol Oncol 2010; 28: 93-7¹⁰⁾

・ Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR α positive chronic eosinophilic leukemia. Blood 2007; 109: 4635-40¹¹⁾

・ Detection and molecular monitoring of FIP1L1-PDGFR α -positive disease by analysis of patient-specific genomic DNA fusion junctions. Leukemia 2009; 23: 332-9¹²⁾

【日本人 CEL/HES 患者での本薬の有効性及び安全性評価に関する報告】

国内において、CEL/HES 患者を対象とした臨床試験の報告はなく、アンケート調査により収集した情報を基に纏めた報告 1 報の他、症例報告が 12 件¹³⁻²⁶⁾（いずれも 1 例ずつの報告）であった。なお、症例報告では全例で CHR が得られ、9 例が 100mg/日で投与を開始していた。

1) 本邦における慢性好酸球性白血病/特発性好酸球增多症候群の臨床像と治療 臨床血液 2010; 51: 515-25²⁷⁾

2) A multicenter analysis of the FIP1L1- α PDGFR fusion gene in Japanese idiopathic hypereosinophilic syndrome: an aberrant splicing skipping the α PDGFR exon 12. Ann Hematol 2007; 86: 855-63.²⁸⁾

日本における CEL/HES の臨床像を検討する目的で、1995 年 1 月より 2009 年 10 月までに、全国多施設にて、好酸球増多症患者 191 例の臨床データをアンケート調査により収集した。このうち、HES 診断例及び疑い例の 73 例に関し、FIP1L1-PDGFR α 遺伝子検査が実施され、陽性例は 9 例 (12%) であった。これらの症例に対する副腎皮質ステロイドを含む従来の治療は無効か、有効な場合でも一過性であった。また、9 例全例で本薬 (100~300mg/日) が投与されていたが、多くの症例で 1 週間以内に好酸球数の正常化がみられ、9 例全例で CHR が得られた。

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

本薬の CEL/HES の治療に関する総説の概略について、以下に示す。なお、3) の文献は治療に関する詳細な記載はないが、CEL/HES に関する最新の疾患分類を纏めた総説として、概略を以下に示す。

1) The FIP1L1-PDGFR α fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. Blood 2004; 103: 2879-91¹⁾

当該総説では、CEL/HES の疫学、2004 年当時の病型分類、臨床所見、予後、治療、分子遺伝学的特徴について包括的に解説されている。また、2001~2003 年に実施された、CEL/HES を対象とした本薬の臨床試験について総括し、臨床データは限られているものの、一定の割合で臓器障害等の改善がみられているとされている。

2) The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. Br J Haematol 2009; 145: 271-85²⁾

当該総説では、1968 年に Hardy 及び Anderson により CEL/HES という概念が提唱されてから、2008 年に改訂された WHO 分類第 4 版がリリースされるまでの間の、CEL/HES の概念と診断基準の変遷、また、CEL/HES の診断法、病型分類ごとの臨床所見、治療方法及び予後についてまとめられている。本薬による治療については、100~200mg/週という低用量で CEL/HES のコントロールができたこと、本薬への耐性例がわずかながら報告されていること、現時点のデータからは FIP1L1-PDGFR α 遺伝子が存在しない症例では本薬は長期間の病状コントロールができないことが示されていること、CML で用いる用量 (400~600mg) より少ないため毒性は少ないと考えられること、好酸球性心筋炎の発現に注意するため本薬投与開始前にトロポニン測定すべきといった内容が記載されている。

3) Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 2008; 22: 14-22³⁾

2008 年改訂 WHO 分類第 4 版の骨髄増殖性腫瘍の分類及び診断について解説している。CEL/HES については、2001 年改訂 WHO 分類第 3 版にて、慢性骨髄増殖性疾患の 1 つとして

分類されたが、2003 年に FIP1L1-PDGFR α 遺伝子が発見され、これが好酸球増多症を合併した急性骨髄性白血病等様々な血液腫瘍でも検出されることが明らかとなり、分子異常に立脚した疾患単位の確立が必要となった。これを受け、2008 年改訂第 4 版では、FIP1L1-PDGFR α 遺伝子陽性の好酸球増多症症例は、「好酸球増多症及び PDGFR α 、PDGFR β 、FGFR1 遺伝子異常を伴う骨髄系腫瘍」に分類され、それ以外の CEL/HES は、それぞれ、「CEL, not otherwise categorized」、「HES」として「骨髄増殖性腫瘍」に分類された。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 (2009 年、日本臨床腫瘍学会編)³¹⁾

44.4. E. 特発性好酸球増多症候群 (HES)、慢性好酸球性白血病 (CEL) p.701-2
治療に関連する段落において、「FIP1L1/PDGFR α 形成により発症する好酸球増加症には imatinib が著効する。FIP1L1/PDGFR α mRNA が検出されない好酸球増加症にも imatinib が有効なことがある (このような症例では、imatinib が阻害する他のチロシンキナーゼが病態に関与していると考えられる)、投与を検討する。」として、本薬の投与について記載されている。

2) Wintrobe's clinical hematology 12th edition Chronic Eosinophilic Leukemia/Hypereosinophilic Syndrome: vol.2 p1996³²⁾

治療に関連する段落において、「HES/CEL では、FIP1L1-PDGFR α 及び PDGFR β を含む種々のクローン性の細胞遺伝学的異常が報告されている。FIP1L1-PDGFR α 転座は、imatinib の治療反応性、すなわち早期の血液学的完全寛解の指標である。」と記載されている。

3) Williams hematology Eighth Edition, 2010³³⁾

Hypereosinophilic syndrome p.907-9

治療に関する項において、「FIP1L1-PDGFR α 陽性の場合、イマチニブで寛解が得られている。また、FIP1L1-PDGFR α 陰性の骨髄増殖性疾患例の場合、過去の臨床試験よりイマチニブの効果が得られることはまれと考えられる。好酸球増多の原因が、イマチニブが奏効する遺伝子変異であった場合、イマチニブ 400mg/日を投与した際の効果は速やかであり、3 週間以内に好酸球数が正常域に回復する。」と記載されている。

Chronic eosinophilic leukemia p.1358-9

治療に関する項において、「患者の多くは男性であるが、FIP1L1-PDGFR α 陽性の場合、本薬 100~400mg/日の投与により、高い確率で効果が得られる。この融合タンパクのチロシンキナーゼ活性の、本薬に対する感受性は、BCR-ABL の百倍以上である。しかしながら、全ての患者で 400mg/日にて分子遺伝学的寛解が得られるわけではなく、また治療のゴールは長期の完全寛解であることから、推奨初回用量は 400mg/日とし、経時的な PCR でのモニタリングを行うこととする。本薬の増量は、分子遺伝学的寛解が得られなかった場合に考慮する。また、本薬 400mg/日の投与により重大な副作用が生じ、減量が必要となった場合でも、CML

患者とは異なり、良好な効果が得られる可能性は高い。」と記載されている。

また、経過及び予後の項において、「本薬の反応性が良好で、著効した患者の場合、血液所見、骨髄線維症、肥満細胞症、皮膚病変、及び脾臓サイズの正常化、全身状態の改善がみられる。心臓、神経学的、又は肺の変化の多くは正常化しないもの安定化する。また、本薬治療の長期的な予後については明らかではない。しかしながら、本薬による生存期間の改善は、既存治療に比べて劇的であり、この薬剤の標的分子を有する患者においてその予後を大幅に改善する。」と記載されている。

4) World Health Organization classification of tumours 4th Edition, WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1 p.68-73³⁴⁾

2008年改訂第4版のWHO分類では、FIP1L1-PDGFRα 遺伝子陽性の好酸球増多症症例は、「好酸球増多症及びPDGFRA、PDGFRB、FGFR1 遺伝子異常を伴う骨髄系、リンパ球系腫瘍」の分類のうちの、「PDGFRA 再配列を伴う骨髄系、リンパ球系腫瘍」に分類されており、PDGFRA 再配列を伴う骨髄系、リンパ球系腫瘍の疫学、臨床的特徴、病因、予後、治療、分子遺伝学的特徴等について、包括的に解説されている。本薬に関する記載については、臨床的特徴の項に「FIP1L1-PDGFRα 遺伝子に関連する CEL はイマチニブに対して、好反応性である。」との内容や、予後予測因子の項に「FIP1L1-PDGFRα 遺伝子に関連する CEL に対するイマチニブの効果については、2003年に初めて報告され、長期予後については、まだ明らかになっていない。しかしながら、原疾患による心臓障害が発現しておらず、イマチニブ治療を開始できれば、その予後は良好と考えられる。」との内容が記載されている。

5) 三輪血液病学 第3部臨床各論 IV.B.2.b 「hypereosinophilic syndrome」 p.1311-4³⁵⁾

治療の項に、本薬について、「一方、上述のように HES の多くの症例に対して imatinib が著効する。HES や HES の亜型に対する imatinib 治療の報告を表 IV-B-13 にまとめるが、CML では 400~800mg/body/日の imatinib 投与を必要とするのに対し、HES の多くの症例では 100mg/body/日の用量で効果が認められる。Imatinib に感受性を示すが効果不十分な場合でも 400mg/body/日までの増量で十分である。」と記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) National cancer institute, Physician Data Query (PDQ), Chronic Eosinophilic Leukemia³⁶⁾

治療の項において、「従来の治療に無効であった HES 患者で、イマチニブが奏効した症例報告がある。チロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブは、FIP1L1-PDGFR 融合キナーゼを阻害する。FIP1L1-PDGFRα陽性の HES 患者においては、低用量のイマチニブで効果がみられている。」と記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

(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

本邦で CEL/HES 患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載のとおり、本邦における臨床使用実態に関しては、1995年~2009年に実施された多施設調査によると、FIP1L1-PDGFRα陽性の9例全例で本薬の投与が行われたとの報告があり^{27),28)}、また FIP1L1-PDGFRα陽性の CEL/HES 患者への本薬の投与に関して、12件の症例報告があった。

以上より、本邦での本薬の使用は限定的とは考えられるものの、FIP1L1-PDGFRα陽性の CEL/HES 患者への本薬の使用実態はあると考える。

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

CEL/HES では、従来より標準治療が存在せず、対症療法が治療の中心であった。また、国内で本疾患に対して承認されている薬剤はない。本薬は、一部の CEL/HES の発症の原因となる FIP1L1-PDGFRαを標的としたチロシンキナーゼ阻害剤であり、疾患の分子病態に対して作用する薬剤であるという点で、FIP1L1-PDGFRα陽性の CEL/HES に対する本薬の有効性は期待されると考える。

これまでに海外で実施された本薬の CEL/HES 患者に対する臨床試験等から、FIP1L1-PDGFRα陽性の CEL/HES 患者に対し、本薬を 100~400 mg/日の用量で投与した結果、95%以上の患者で CHR が、80%以上の患者で CMR が得られている（「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）。また、非常に限られた症例での報告ではあるが、5年にわたる効果の持続が認められているとの報告もある⁹⁾。さらに、少数例での報告ではあるが、日本人の FIP1L1-PDGFRα陽性の CEL/HES 患者に対して海外と同様の用法・用量で投与した際に、全例で CHR が得られており、一定の有効性が認められている（「5. (1) 【日本人 HES/CEL 患者での本薬の有効性及び安全性評価に関する報告】」の項参照）。

本疾患は稀な疾患であり、臨床試験成績や文献報告は限られているものの、上記の内容及び国内外の教科書等の記載内容を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）では、本薬の FIP1L1-PDGFRα陽性の CEL/HES に対する有効性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。

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

国内外ともに本薬の CEL/HES 患者に対する使用経験は限られており、当該患者に本薬を投与した際の安全性について厳密な考察を行うことは困難である。当該状況を踏まえ、本薬を CEL/HES 患者に投与した際の安全性について、以下の検討を行った。

外国人における安全性について、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項で示した、CEL/HES 患者 14 例を対象に実施された海外 STI571B2225 試験では、本薬の投与中止に至る有害事象は脳虚血、拘束性心筋症、下痢、浮動性めまい及び悪心が 1 例で、そう痒症が 1 例で認められ、Grade 3 以上の有害事象は陰嚢浮腫、腹水、好中球減少症、下気道感染、急性腎不全、浮腫、末梢性虚血、虚血及び精子数減少が各 1 例ずつに認められた。また、死亡に至った有害事象や CEL/HES 患者でのみ特徴的にみられた有害事象もなかった。

さらに、「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項で示した海外公表論文中、安全性に関する報告のある 2 報^{31,5)}において、Grade 3 以上の有害事象として好中球減少症、血小板減少症、筋肉痛・筋痙攣、皮疹及び錯覚が認められたが、発現率は 10%未満であり、いずれも本薬の休薬、減量又は中止で管理可能であった。また、発現した有害事象は、CML 等の他癌腫で既知の事象であった。

日本人患者における安全性に関しては、CEL/HES 患者での本薬使用例に関し、4 例の安全性自発報告があり、いずれも重篤と判断された。その内容は、間質性肺炎、胃腸出血及び肺炎、僧帽弁狭窄症及び心不全、胸水の 4 例 6 件であった。間質性肺炎のみ本薬との因果関係が疑われたが、投与中止により回復している。

また、FIP1L1-PDGFR α 陰性例ではあるものの、国内文献において、CEL 患者で重篤な腫瘍崩壊症候群が 1 例報告されており、当該症例は腫瘍崩壊症候群に伴う全身状態の悪化により死亡している^{37),38)}。腫瘍崩壊症候群については、2011 年 1 月に添付文書の「重大な副作用」の項に「16) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)」を追記し、注意喚起を行っているため、新たな注意喚起は不要と考えるが、留意すべきと考える。

なお、製造販売後調査において、CEL/HES 患者での使用は認められていなかった。

上述のとおり、国内外ともに CEL/HES 患者に使用した際に重大な安全性上の問題は報告されていない。また、既に日本人患者において、CML、GIST 及び ALL に対する 400~800mg/日での安全性情報は多く蓄積されている。以上より、検討会議は、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬等が適切に行われるのであれば、日本人 CEL/HES 患者に対する本薬 100mg/日 (開始用量)~400mg/日 (増量上限用量)の投与は管理可能と考える。

ただし、欧米の添付文書では、心合併症を有する好酸球増多症候群患者では、本薬投与開

始に伴い心原性ショック、左室機能不全があらわれることがあり、CEL/HES 患者を含めて好酸球が高値を示す患者では注意が必要である旨の記載がなされている。したがって、本邦でも欧米と同様に本疾患に対する注意喚起は必要と考えるものの、当該注意喚起の根拠となる情報³⁹⁾を精査した上で、審査の過程において注意喚起の方策については検討されることが望ましいと考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

米国及び欧州では、FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES に対して既に承認され、使用実績に基づく臨床成績が複数報告されている。

本疾患は、稀少な疾患であり、本薬の臨床成績については、無作為化比較試験は実施されていないものの、FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES 患者に本薬を投与した際、95%以上の患者で血液学的完全寛解 (CHR) が認められており (「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照)、本薬の有効性は期待できると考える。また、安全性について、既に安全性情報が蓄積している用法・用量範囲内での使用となること、及び FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES 患者で管理困難な有害事象はこれまでに報告されていないことを踏まえ、副作用の管理は可能と考える。

以上の内容及び教科書やガイドライン等の記載内容を踏まえ、検討会議は本薬の FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES に対する有用性は医学薬学上公知であるとする事は可能と判断する。

なお、FIP1L1-PDGFR α 陽性でないCEL/HES患者に関して、有効性が認められるとの報告はなされている。一方、第4回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において報告したとおり、検討会議はFIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子が本薬の標的分子であり、作用機序から考えた場合、FIP1L1-PDGFR α 陽性例が本薬の有効性が期待できる対象と考えられ、また、教科書、ガイドライン及び公表文献において、FIP1L1-PDGFR α 陽性でないCEL/HES患者に対する本薬の投与に関する記載は様々であり、当該患者に対する本薬の投与については、更なる検討が要される状況であると考え。加えて、欧州では、FIP1L1-PDGFR α 陽性例では全例でCHRが得られている一方で、陽性でない患者ではCHRは40%に留まっており、FIP1L1-PDGFR α 陽性でないCEL/HES患者における本薬投与のリスク・ベネフィットについては議論の余地があり、データが不足している等の理由によりFIP1L1-PDGFR α 陽性例に対してのみ承認効能が付されている

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000406/WC500022211.pdf)。これらのことから、現時点において、FIP1L1-PDGFR α 陽性でないCEL/HES患者に対する本薬の有効性については医学薬学上公知であるものとして確立していない状況と考える。

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

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

【効能・効果】

FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患
好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査により FIP1L1-PDGFR α 陽性であることが確認された患者に使用する。

【設定の妥当性について】

FIP1L1-PDGFR α は、本薬の標的分子の1つであり、FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES の分子病態から、当該疾患に対する本薬の有効性は期待できる。これまでに海外で実施された臨床試験及び症例調査によると、本疾患に対し、本薬を 100~400mg/日の用量で投与した結果、高い有効性が示唆されている（「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）。また、長期予後を評価した報告によると、5年にわたる効果の持続が認められている⁹⁾。

以上より、効能・効果は、FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES 患者の内容を設定することが適当と考える。また、効能・効果で設定した「FIP1L1-PDGFR α 陽性」を判定するための検査方法について情報提供が必要と考えるため、効能・効果に関連する使用上の注意の設定を行うことが適当と考える。

なお、要望効能・効果は「FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性の全ての CEL 患者」である一方で、開発要請の対象疾病は、「FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性の CEL 及び HES」であり、両者の記載内容は異なっている。当該差異については、FIP1L1-PDGFR α 陽性の疾患が CEL や HES と捉えられていた疾患の中から分離してきた経緯もあり、論文や教科書等では、FIP1L1-PDGFR α 陽性の HES との記載も散見される。当該状況や欧米での承認内容との整合性を考慮し、CEL 及び HES を併記した「FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性の CEL 及び HES」との記載とすることは、新 WHO 分類や病理学的な疾患分類上、厳密な記載ではないとも思われるものの、現時点では適当と判断した。

加えて、開発要請の対象疾病の「FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性」との表記について、更に正確な表記とすることも一案と考えられるが、「FIP1L1-PDGFR α 陽性」と表記することで、臨床現場では、本薬の投与対象患者を認識可能であり、かつ、対象疾患を理解しやすいと考える。

(2) 用法・用量について

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

【用法・用量】

通常、成人にはイマチニブとして1日1回 100mg を食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回 400mg まで増量できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】(下線部追加部分；今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

(4) 血液検査と用量調節

本剤投与中に好中球減少、血小板減少が認められた場合は下表を参考に投与量を調節すること。

慢性骨髄性白血病 (CML)、 消化管間質腫瘍 (GIST)、フ イラデルフィア染色体陽性 急性リンパ性白血病 (Ph+ ALL)、 <u>好酸球増多症候群 (HES) 又は慢性好酸球性白 血病 (CEL)</u>	好中球数/血小板数	投与量調節
<u>HES又はCEL (初回用量 100mg/日)</u>	好中球数<1,000/mm ³ 又は 血小板数<50,000/mm ³	①好中球数 1,500/mm ³ 以上及び血 小板数 75,000/mm ³ 以上に回復する まで休薬する。 ②休薬前(重度の副作用の発現前) と同様で治療を再開する。
慢性期CML、GIST、 <u>HES又 はCEL (初回用量 400mg/日)</u>	好中球数<1,000/mm ³ 又は 血小板数<50,000/mm ³	①好中球数 1,500/mm ³ 以上及び血 小板数 75,000/mm ³ 以上に回復する まで休薬する。 ②400mg/日で治療を再開する。 ③再び好中球数が 1,000/mm ³ を下 回るか、又は血小板数が 50,000/mm ³ を下回った場合は、① へ戻り、300mg/日で治療を再開す る。

【設定の妥当性について】

これまでの国内外の臨床報告で使用された本薬の開始用量は、100~400mg/日である（「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）。本薬 100mg/

日を開始用量とした症例において有効性が認められていること、本薬 400mg/日で安全性が確認されていること、及び欧米各国において、FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES に対する用法・用量として、100mg/日を開始用量として 400mg/日まで増量可能との内容で承認されていることから、開始用量を 100mg/日とし、400mg/日まで増量可能な設定とすることが適当と考える。また、患者の状態に応じて減量も必要のため、「適宜増減」とすることが適当と考える。休薬・減量の目安については、海外の設定内容及びその設定根拠を考慮し、「用法・用量に関連する使用上の注意」に設定する必要があると考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

稀少な疾患であることから得られている情報は限られている。しかし、これまでに公表された文献等からの情報では、本薬が投与された FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES 患者において、有効性は期待される。また、FIP1L1-PDGFR α 陽性の CEL/HES 患者では、本邦において適応される CML よりも少量の 100mg/日（標準的使用量の 1/4）で投与が開始され、増量した場合の最大用量 400mg/日でも本薬使用量は慢性期 CML 患者における推奨用量と同一である。CML 患者に対しては 1 日最大 800mg までの用量が承認されており、本邦において、400mg/日投与時の安全性情報は蓄積されている。以上のことから、現時点で、追加で実施すべき試験又は調査はないと考える。

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

なし

(3) その他、市販後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

1. [Gotlib J, Cools J, Malone JM, et al. (2004)] The FIP1L1-PDGFR α fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood*; 103:2879-91.

- [Gotlib J (2008)] Chronic eosinophilic leukemia / hypereosinophilic syndrome. *Rare Hematological Malignancies*; 69-106.
- [Metzgeroth G, Walz C, Erben P, et al (2008)] Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hypereosinophilic syndrome-a phase-II study. *Br J Haematol*; 143:707-15.
- [Deininger, M.W., O'Brien, S.G., Ford, J.M. et al. (2003)] Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *Journal of Clinical Oncology*; 21:1637-47.
- [Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al. (2007)] The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR α -positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Hematologica*; 92:1173-9.
- [O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. (2003)] Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*; 348:994-1004.
- [Rosti G, Martinelli G, Bassi S, et al. (2004)] Molecular response to imatinib in late chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*; 103:2284-90.
- [Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al (2003)] A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*; 348:1201-14.
- [Gotlib J and Cools J (2008)] Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFR α : what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia*; 22:1999-2010.
- [Helbig G, Moskwa A, Hus M, et al. (2010)] Clinical characteristics of patients with chronic eosinophilic leukaemia (CEL) harbouring FIP1L1-PDGFR α fusion transcript-results of Polish multicentre study. *Hematol Oncol*; 28:93-7.
- [Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, et al. (2007)] Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR α positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood*; 109:4635-40.
- [Score J, Walz C, Jovanovic JV, et al. (2009)] Detection and molecular monitoring of FIP1L1-PDGFR α -positive disease by analysis of patient-specific genomic DNA fusion junctions. *Leukemia*; 23:332-9.
- [Arai A, Yan W, Wakabayashi S, et al. (2007)] Successful imatinib treatment of cardiac involvement of FIP1L1-PDGFR α -positive chronic eosinophilic leukemia followed by severe hepatotoxicity. *Int J Hematol*; 86:233-7.
- [Ikezoe T, Togitani K, Tasaka T, et al. (2010)] Successful treatment of imatinib-resistant hypereosinophilic syndrome with nilotinib. *Leuk Res*; 34:e200-1.
- [Ishii Y, Ito Y, Kuriyama Y, et al. (2004)] Successful treatment with imatinib mesylate of hypereosinophilic syndrome (chronic eosinophilic leukemia) with myelofibrosis. *Leukemia Research*; 28S1:S79-80.
- [Kataoka K, Izutsu K, Nagai S, et al. (2008)] Elevated serum levels of soluble interleukin-2

receptor in chronic eosinophilic leukemia/hypereosinophilic syndrome with FIP1L1-PDGFR α fusion gene. *Int. J. Hematol*; 87:440-1.

17. [Kobayashi M, Kubota T, Uemura Y, et al. (2009)] A case of hypereosinophilic syndrome presenting with chronic cough successfully treated with imatinib. *Respirology*; 14:302-4.

18. [Miyazawa K, Kakazu N, Ohyashiki K. (2007)] Clinical features of hypereosinophilic syndrome: FIP1L1-PDGFR α fusion gene-positive disease is a distinct clinical entity with myeloproliferative features and a poor response to corticosteroid. *Int J Hematol*; 85:5-10.

19. [Tanaka Y, Kurata M, Togami K, et al. (2006)]. Chronic eosinophilic leukemia with the FIP1L1-PDGFR α fusion gene in a patient with a history of combination chemotherapy. *Int J Hematol*; 83:152-5.

20. [Tanaka H, Iwato K, Asou H, et al. (2010)] Pure Red Cell Aplasia Associated with Imatinib-Treated FIP1L1-PDGFR α Positive Chronic Eosinophilic Leukemia. *Inter Med*; 49(12):1195-200.

21. [Tashiro H, Shirasaki R, Noguchi M, et al. (2006)] Molecular analysis of chronic eosinophilic leukemia with t(4;10) showing good response to imatinib mesylate. *Int J Hematol*; 83:433-8.

22. [田代晴子, 白崎良輔, 野口満帆, 他 (2008)]. 呼吸器症状で発症した慢性好酸球性白血病。分子呼吸器病; 12(1):95-9

23. [田中英夫, 岩戸康治, 木村昭郎 (2009)] 慢性好酸球性白血病 (CEL) の 1 例 - 疾患特異的遺伝子異常例 - 広島医学; 62(5):229-30

24. [林太郎, 山下輝夫, 大北裕 (2009)] 好酸球増多症による僧帽弁閉鎖不全症の 1 例. 日本心臓血管外科学会雑誌; 38(1) :17-21

25. [藤見章仁, 蟹沢祐司, 田中信悟, 他 (2009)] 好酸球の広範な肺浸潤により気胸を呈した imatinib 耐性化慢性好酸球性白血病の剖検例. 日本内科学会雑誌; 98(4):862-5

26. [和田秀穂, 佐野史典, 杉原尚, 他 (2006)]. 特発性好酸球増多症候群に対するメチル酸イマチニブの維持療法. 内科専門医会誌; 18(2):407-12

27. [定明子, 松井利充 (2010)] 本邦における慢性好酸球性白血病/特発性好酸球増多症候群の臨床像と治療 *臨床血液*; 51(7):515-25

28. [Sada A, Katayama Y, Yamamoto K, et al. (2007)] A multicenter analysis of the FIP1L1- α PDGFR fusion gene in Japanese idiopathic hypereosinophilic syndrome: an aberrant splicing skipping the α PDGFR exon 12. *Ann Hematol*; 86:855-63.

29. [Gleich GJ and Leiferman KM (2009)] The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol*; 145:271-85.

30. [Tefferi A and Vardiman JW (2008)] Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*; 22:14-22.

31. [日本臨床腫瘍学会 (2009)] 44. 造血・リンパ組織の腫瘍 4. 慢性骨髄性白血病・骨髄増殖性腫瘍 E. 特発性好酸球増多症候群 (HES)、慢性好酸球性白血病 (CEL). 新臨床腫瘍学 改

訂第 2 版:701-2

32. [Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al (2008)] Chronic Eosinophilic Leukemia/Hypereosinophilic syndrome. *Wintrobe's clinical hematology Twelfth Edition Volume 2*:1996
33. [Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, et al. (2010)] Hypereosinophilic syndrome, Chronic eosinophilic leukemia. *Williams hematology Eighth Edition*: 907-9, 1358-9
34. [World Health Organization (2008)] World Health Organization classification of tumours 4th Edition, WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1:68-73
35. [松村到, 金倉譲 (2006)] 第 3 部臨床各論 IV. 白血球の疾患 B. 顆粒球の疾患 (白血病を除く) 2. 好酸球、好塩基球および肥満細胞の異常 b hypereosinophilic syndrome. *三輪血液病学*; 第 3 版:1311-4
36. [National cancer institute] Physician Data Query (PDQ) Chronic Eosinophilic Leukemia (Internet) Available from:
<<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/HealthProfessional/page7>>
(Accessed 21 Jan 2011)
37. [斉藤友理子, 根本朋恵, 佐川森彦, 他 (2009)] 急な経過をたどった慢性好酸球白血病の一例. *臨床血液*; 50(4):321
38. [根本朋恵, 斉藤友理子, 得平道英, 他 (2010)] 芽球様好酸球増多を伴って, 急激な経過を辿りイマチニブとステロイドパルスによる腫瘍崩壊症候群を呈した好酸球性白血病. *臨床血液*; 51(5):326-331
39. [Pitini V, Arrigo C, Azzarello D, et al. (2003)] Serum concentration of cardiac Troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood*; 102(9):3456-7.
- 参 1. イマチニブ米国添付文書 (2009 年 5 月 27 日)
- 参 2. イマチニブ英国添付文書 (2010 年 5 月 5 日)

資料 5 - 5

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）

オクトレオチド酢酸塩

カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：オクトレオチド酢酸塩	
	販売名：サンドスタチン LAR 筋注用 10 mg、同 20 mg、同 30 mg	
	会社名：ノバルティス ファーマ株式会社	
要望者名	厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 「わが国における多発性内分泌腫瘍症の診療実態把握とエビデンスに基づく診療指針の作成」研究班	
要望内容	効能・効果	(1) <u>カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍</u> (2) グルカゴノーマ（グルカゴン産生腫瘍） (3) インスリノーマ（インスリン産生腫瘍） 注）公知申請に該当すると考える部分は二重下線
	用法・用量	消化管ホルモン産生腫瘍に対する日本での承認内容 通常、成人にはオクトレオチドとして 20 mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により 10 mg、20 mg 又は 30 mg を 4 週毎に投与する。ただし、初回投与後 2 週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	開発要請は、(1)「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」に対して行われている。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性

以下の理由により、「ア. 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当する。
現時点でカルチノイド腫瘍に対する最も確実な治療法は外科的腫瘍摘出である。限局性カ

ルチノイド腫瘍の場合でも5年生存率は78%にすぎないが、遠隔転移をきたして切除不能となった例においては、5年生存率は40%未満と非常に不良となる¹⁾。

(2) 医療上の有用性

以下の理由により、「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

2009年に公表された、医師主導の第Ⅲ相試験（PROMID試験、J Clin Oncol 2009; 27: 4656-63²⁾）においてオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤であるサンドスタチンLAR（以下、本剤）の無増悪期間（TTP）延長効果が報告されてからは、米国のNCCNガイドラインの改訂がなされ、転移性カルチノイドに対して本剤の使用が推奨されている³⁾。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	Sandostatin LAR [®] Depot（オクトレオチド酢酸塩懸濁注射用粉末製剤）は、Sandostatin [®] （オクトレオチド酢酸塩）注射液による初回治療が奏効し、忍容性が認められた患者において適応される。 先端巨大症 手術及び/又は放射線治療の効果が不十分、もしくは外科的切除及び/又は放射線療法が選択肢とならない患者の長期維持療法。GH 及び IGF-1 濃度を正常範囲まで低下させることが目標である。 カルチノイド腫瘍 転移性カルチノイド腫瘍に伴う重度の下痢及び潮紅症状の長期治療。 VIP 産生腫瘍 VIP 産生腫瘍に伴う多量の水様性下痢の長期治療。 カルチノイド症候群及びVIP産生腫瘍の患者において、腫瘍の大きさ、増殖速度及び転移形成に対する Sandostatin [®] 注射液及び Sandostatin LAR [®] Depot の効果は明らかにされていない。
用法・用量	・Sandostatin LAR [®] Depot（オクトレオチド酢酸塩懸濁注射用粉末製剤）はトレーニングを受けた医療従事者によって投与されなければならない。包装に含まれている調製法の指示に正しく従うことが重要である。Sandostatin LAR [®] Depot は分散された直後に投与しなければならない。 ・懸濁せずに直接希釈液を注射してはならない。

- Sandostatin LAR® Depot は 4 週毎に臀部筋肉内に投与する。4 週間を超える間隔で本剤の投与は推奨されない。
 - 刺激性を避けるため、投与部位を規則的に変える必要がある。三角筋への投与は投与部位にかなりの不快感を伴うため、この部位への投与は避けること。
 - Sandostatin LAR® Depot は絶対に、静脈内及び皮下に投与してはならない。
- 以下の投与法が推奨される。

先端巨大症

現在オクトレオチド酢酸塩の投与を受けていない患者

現在オクトレオチド酢酸塩の投与を受けていない患者は、Sandostatin® (オクトレオチド酢酸塩) 注射液による投与から開始し、初期用量 50 µg を 1 日 3 回皮下投与する。ほとんどの患者では最大効果に対して 100~200µg の 1 日 3 回投与が必要であるが、500µg の 1 日 3 回投与まで必要となる患者もいる。オクトレオチドに対する忍容性を判定するためには、Sandostatin® 注射液を 2 週間以上皮下投与する必要がある。GH 及び IGF-1 濃度から判断し本剤の「奏効例」であると考えられ、忍容性が認められた患者は、以下の「現在 Sandostatin® 注射液の投与を受けている患者」に記載する投与法に従って、Sandostatin LAR® Depot に切り替えることができる。

現在 Sandostatin® (オクトレオチド酢酸塩) 注射液の投与を受けている患者

現在 Sandostatin® 注射液の投与を受けている患者は、直接 Sandostatin LAR® Depot に切り替えて、20mg の用量を 4 週毎に 3 ヶ月間臀部筋肉内に投与することができる。

3 ヶ月間投与した後、以下の方法に基づいて用量を調節してもよい。

- GH ≤ 2.5 ng/mL、IGF-1 正常化、臨床症状がコントロールされている場合：引き続き 20mg の Sandostatin LAR® Depot を 4 週毎に投与する。
- GH > 2.5 ng/mL、IGF-1 上昇及び/又は臨床症状がコントロールされていない場合：Sandostatin LAR® Depot を 30mg に増量し、4 週毎に投与する。
- GH ≤ 1 ng/mL、IGF-1 正常化、臨床症状がコントロールされている場合：Sandostatin LAR® Depot を 10mg に減量し、4 週毎に投与する。
- 30mg の用量でも GH、IGF-1 及び臨床症状を適切にコントロールされない患者には、40mg に増量して 4 週毎に投与するが、40mg を超える用量は推奨されない。

下垂体に対する放射線治療を受けた患者では、疾患の活動性を評価するために、毎年約 8 週間 Sandostatin LAR® Depot の投与を中止する必要がある。GH と IGF-1 の上昇や症状が再度認められた場合、Sandostatin LAR® Depot による治療を開始しても良い。

カルチノイド腫瘍及び VIP 産生腫瘍

現在オクトレオチド酢酸塩の投与を受けていない患者

現在オクトレオチド酢酸塩の投与を受けていない患者は、Sandostatin® 注射液の皮下投与による治療から開始する必要がある。カルチノイド腫瘍の治療開始後、最初 2 週間の推奨 1 日用量は、2~4 分割投与で 100~600µg/日である (平均 1 日用量は 300µg/日である)。患者によっては、最高 1,500µg/日の用量を必要とすることがある。VIP 産生腫瘍における推奨 1 日用量は 2~4 分割投与で 200~300µg/日である (150~750µg の範囲)。症状をコントロールするため患者に合わせて用量を調節するが、通常は 450µg/日を超える用量が必要となることはない。Sandostatin® 注射液は少なくとも 2 週間継続投与する必要がある。その後、オクトレオチド酢酸塩に対する「奏効例」と考えられ、本剤に忍容性が認められれば、下記の「現在 Sandostatin® 注射液の投与を受けている患者」に記載する投与法に従って Sandostatin LAR® Depot に切り替えることができる。

現在 Sandostatin® (オクトレオチド酢酸塩) 注射液の投与を受けている患者

現在 Sandostatin® 注射液の投与を受けている患者は、Sandostatin LAR® Depot に切り替えて、20mg の用量を 4 週毎に 2 ヶ月間臀部筋肉内に投与することができる。カルチノイド腫瘍患者及び VIP 産生腫瘍患者では、Sandostatin LAR® Depot の初回投与後に、血清中オクトレオチド濃度が治療有効濃度に達する必要があるため、本剤に切り替える以前と同用量の Sandostatin® 注射液を少なくとも 2 週間皮下投与する必要がある。この期間に皮下投与を継続しないと、症状の悪化をきたすことがある (このような投与が 3~4 週間必要となることもある)。

2 ヶ月後、以下のとおり用量を調節しても良い。

- 症状の十分なコントロールが得られた場合、10mg の用量への減量を考慮すること。症状が再発した場合には、20mg に増量して 4 週毎に投与する。患者の多くは 10mg を 4 週毎に投与することにより、良好な状態を維持することができる。
- 症状が適切にコントロールされていない場合、30mg に増量して 4 週毎に投与する。

	<p>20mgの用量で良好な状態の患者は、用量を10mgに減量しても良い。症状が再発した場合、20mgに増量して4週毎に投与する。</p> <p>・30mgを超える高用量については、推奨されない。</p> <p>カルチノイド腫瘍患者及びVIP産生腫瘍患者では、症状が全体的に良好にコントロールされているにもかかわらず、周期的に症状悪化を経験することが多い（Sandostatin®注射液又はSandostatin LAR® Depotの剤形に関係ない）。症状が悪化した期間は、SandostatinLAR® Depotに切り替える前の用量で、Sandostatin®注射液を数日間皮下投与してもよい。再び症状がコントロールされれば、Sandostatin®注射液の皮下投与を中止することができる。</p> <p>特定の患者：腎機能障害 透析を必要とする腎機能障害を有する患者では、開始用量を10mgとし、4週毎に投与する。他の腎機能障害を有する患者では、腎機能障害を有さない患者と同様の開始用量でかまわない。（開始用量を20mgとし、4週毎に投与する）</p> <p>特定の患者：肝障害-肝硬変を有する患者 肝硬変を有する患者では、開始用量を10mgとし、4週毎に投与すること。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>(1)「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」、(2)「グルカゴノーマ」及び(3)「インスリノーマ」のいずれの効能・効果も承認されていない。</p> <p>(2011年1月11日現在)</p>
備考	<p>(1)について、2010年9月にFDAと申請前相談が実施され、臨床試験の総括報告書等の提出が求められた結果を踏まえ、承認申請の準備中であるが、承認申請時期については、未定である。</p> <p>(2)及び(3)については、サンドスタチン皮下注用製剤承認審査の過程で、有効性を結論付けるには症例数が少ないと判断され、承認されなかった。</p>
2) 英国	
効能・効果	<p>先端巨大症患者の治療：</p> <p>先端巨大症患者のうち、症状のコントロール及び成長ホルモン、IGF-1の減少のためSandostatin皮下投与により適切にコントロールされている先端巨大症患者のうち、手術又は放射線療法が適応とならない、あるいは奏効しない患者の治療、又は放射線療法の最大効果が得られる</p>

	<p>までの暫定期間中の患者の治療</p> <p>消化管ホルモン産生腫瘍： <u>Sandostatin皮下投与により適切に症状がコントロールされている患者に対する下記の消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍 ・VIP産生腫瘍 ・グルカゴン産生腫瘍 <p>Sandostatinには抗腫瘍作用はなく、腫瘍そのものを治療するものではない。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>Sandostatin LARは、深部の臀部筋肉内のみに投与できる。臀部筋肉内への繰り返し投与にあたっては、左右交互に投与すべきである。</p> <p>先端巨大症 Sandostatin皮下投与を過去に受けていない患者には、Sandostatin LARの投与を開始する前に有害事象を観察しながら、Sandostatin皮下投与（50-100µg）が推奨される。</p> <p>Sandostatin皮下投与による初期治療を受けた患者及びSandostatin皮下投与により症状が適切にコントロールされた患者は、Sandostatin LAR20mgを4週毎に3ヵ月間、臀部筋肉内に注射することから開始する。Sandostatin LARの投与は、Sandostatinの最終皮下投与の翌日から開始することができる。その後の用量は、血清中成長ホルモン（GH）濃度、インスリン様成長因子I（IGF-1）/ソマトメジンC濃度、及び臨床症状に基づき調整する。</p> <p>臨床症状及び生化学的パラメータ（GH、IGF-1）が十分にコントロールされていない（GH濃度が依然として2.5µg/L{5mU/L}を超える）場合には、用量を4週毎30mgへ増量することができる。</p> <p>20mgを3ヵ月間投与の後に、GH濃度が恒常的に1µg/L（2mU/L）未満で、血清中IGF-1濃度が正常化し、先端巨大症の可逆的な徴候及び症状のほとんどが消失した場合には、用量を4週毎10mgへ減量することができる。しかしながら、このような患者では血清中GH及びIGF-1濃度、臨床徴候及び症状を特に注意し観察する必要がある。</p> <p>Sandostatin LARを継続して投与している患者では、12ヵ月毎にGH及びIGFの検査をすること。臨床症状及び生化学的パラメータのコントロールが不十分な患者では、6ヵ月毎の検査が必要である。</p> <p>腫瘍切除の術後5-6週後における内分泌検査を正確に行うためには、</p>

	<p>Sandostatin LAR の最終投与は術前の少なくとも 3-4 週とすること。</p> <p><u>消化管ホルモン産生腫瘍</u></p> <p><u>Sandostatin 皮下投与により症状が適切にコントロールされた後、Sandostatin LAR 20mgを 4 週毎に筋肉内投与することから開始する。Sandostatin LARの初回投与後 2 週間は、これまでの有効であった用量でSandostatin皮下投与を継続する必要がある。3 ヶ月投与後、本剤に対する反応を評価するべきである。</u></p> <p><u>3 ヶ月間の投与後、症状が部分的にしかコントロールされていない場合には、Sandostatin LARを 30mgに増量し 4 週毎に投与する。</u></p> <p><u>3 ヶ月間の投与後、症状及び生物学的マーカーが良好にコントロールされている場合は、Sandostatin LARを 10mgに減量し 4 週毎に投与する。</u></p> <p><u>Sandostatin LARの投与期間中に消化管ホルモン産生腫瘍に伴う症状が悪化した場合は、本剤投与前に用いた用量でSandostatinの皮下投与の追加が推奨される。</u></p> <p>腎機能障害を伴う患者への使用 腎機能障害は、Sandostatin の皮下投与と同様にオクトレオチドの総曝露量（AUC；曲線下面積）に影響を及ぼさない。したがって、Sandostatin LAR の用量調節は必要ない。</p> <p>肝機能障害を伴う患者への使用 Sandostatin を皮下及び静脈内投与した試験において、肝硬変患者で排泄能が低下する可能性が示されている。脂肪肝患者ではこのような変化は認められない。肝機能障害を伴う患者の中には、用量調節が必要な患者もいる。</p> <p>高齢者への使用 Sandostatin を皮下投与した試験において、65 歳以上の患者で用量を調節する必要はなかったことから、65 歳以上では Sandostatin LAR でも用量調節は必要ない。</p> <p>小児への使用 小児への Sandostatin LAR 使用経験は非常に少ない。 (要望内容に係る部分は下線)</p>
承認年月（または英	(1)「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」

国における開発の有無)	<p>承認されていない。</p> <p>(2)「グルカゴノーマ」 1998 年 7 月承認</p> <p>(3)「インスリノーマ」 承認されていない。</p> <p>(2011 年 1 月 11 日現在)</p>
備考	<p>(1) について、2010 年 12 月 7 日に PROMID 試験の公表文献²⁾を要約した資料を基に承認申請が行われ、現在、審査中である。</p> <p>(3) については、サンドスタチン皮下注用製剤の承認審査の過程において、有効性及び安全性の観点から承認されなかった。</p>
3) 独国	
効能・効果	<p>1. 下記の消化管ホルモン産生腫瘍の症状改善</p> <ul style="list-style-type: none"> - 紅潮や重度の下痢といったカルチノイド症候群の特徴を示す転移性カルチノイド腫瘍 - 重度の水様性下痢を伴う VIP 産生腫瘍 - 壊死融解性遊走性紅斑による炎症性皮膚浸潤を伴うグルカゴン産生腫瘍 <p>2. 外科的処置や放射線療法及びドーパミン作動薬投与抵抗性の先端巨大症患者における症状改善、血漿中成長ホルモン（GH）及びインスリン様成長因子-I 濃度の低下</p> <p>サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）による治療は、先端巨大症患者のうち、外科的処置の適応とならない、あるいは希望しない患者の治療、又は放射線療法最大の効果が得られるまでの観察期間中の患者の治療</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）は、深部の臀部筋肉内投与のみとし、絶対に静脈投与してはならない。繰り返し投与にあたっては左右の臀部筋肉に交互に注射すること。</p> <p>先端巨大症 オクトレオチド皮下投与の治療を受けている患者は、サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の治療に移行することができる。サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）は 20mg の 4 週間隔で投与を開始し、3 ヶ月間以上投与するのが望ましい。用量調節は必要に応じて、血漿中成長ホルモン濃度、インスリン様成長因子-I の濃度及び臨床症状を勘案し実施する。</p> <p>3 ヶ月が経過した時点で臨床症状や臨床検査値が十分にコントロール</p>

	<p>できていない場合（成長ホルモン濃度が 2.5µg/L を超える場合）、オクトレオチド 30mg（サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与） 30 mg に相当）に増量し、4 週間隔で投与することができる。</p> <p>サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与） 20mg を 3 ヶ月投与後、成長ホルモン濃度が 1µg/L 未満で一定に推移し、インスリン様成長因子-I 濃度が正常値まで回復し、かつ主な先端巨大症の可逆性のある臨床症状がコントロールされている場合、オクトレオチド 10mg（サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与） 10mg に相当）を 4 週間隔で投与することができる。このように低用量で治療する患者に対しては、特に成長ホルモン濃度、インスリン様成長因子-I 濃度及び臨床症状を慎重に観察することを推奨する。</p> <p>サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の一定の用量によりコントロールされている患者でも、血漿中成長ホルモン濃度及びインスリン様成長因子-I 濃度を 6 ヶ月毎に測定する必要がある。</p> <p>手術もしくは放射線療法が不適応、又はこれらの治療で十分な効果が得られなかった患者、あるいは放射線療法開始から効果が現われるまでの時間を要する患者では、オクトレオチドの有効性及び安全性を確認するため、サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の治療を上記のとおり開始する前にサンドスタチン皮下注用製剤の短期間の治療から開始することを推奨する。</p> <p><u>消化管ホルモン産生腫瘍</u></p> <p><u>オクトレオチド皮下投与の治療を受けている患者は、サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の治療に移行することができる。サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）は 20mg の 4 週間隔で投与を開始するのが望ましい。サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の投与開始後最初の 2 週間は、これまで有効であった用量でオクトレオチド皮下注用製剤の投与を継続すること。</u></p> <p><u>オクトレオチドの投与を過去に受けていない患者に対しては、オクトレオチドの有効性及び安全性を確認するため、サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の治療を上記のとおり開始する前に、オクトレオチド 0.1mg で 1 日 3 回の皮下投与を短期間（約 2 週）の治療から開始することを推奨する。</u></p> <p><u>サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与） 20mg を 3 ヶ月投与後、臨床症状及び生化学マーカーが良好にコントロールされている患者においては、そのまま治療を継続することが可能である。必要に応じて、オクトレオチド 10mg（サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）</u></p>
--	---

	<p>10mg に相当）に減量し、4 週間隔で投与してもよい。</p> <p><u>サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与） 20mg を 3 ヶ月投与後、臨床症状及び生化学マーカーのコントロールが不十分な患者においては、オクトレオチド 30mg（サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与） 30mg に相当）に増量し、4 週間隔で投与することができる。</u></p> <p><u>サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）投与にも関わらず臨床症状がコントロールされていない場合は、オクトレオチド皮下注用製剤を追加投与することを推奨する。その場合の用量は、サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の投与開始前に用いた用量とする。特に、オクトレオチド皮下注用製剤の追加投与は、オクトレオチドが有効血中濃度に達するまでの間、サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の投与開始から最初の 2 ヶ月目まで必要となると考えられる。</u></p> <p>肝及び腎機能障害</p> <p>腎機能障害や肝機能障害を有する患者に対して、用量調節は必要ない。</p> <p>高齢者</p> <p>高齢者に対して、用量調節は必要ない。</p> <p>小児</p> <p>小児への Sandostatin LAR 使用経験は非常に少ない。</p> <p>投与方法及び投与期間</p> <p>サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）は医師の指導下で維持療法として投与する必要がある。</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p> <p>承認年月（または独 国における開発の有 無）</p> <p>(1) 「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」承認されていない。</p> <p>(2) 「グルカゴノーマ」 1999 年 12 月承認</p> <p>(3) 「インスリノーマ」 承認されていない。</p> <p style="text-align: right;">(2011 年 1 月 11 日現在)</p> <p>備考</p> <p>(1) について、2010 年 6 月 14 日に PROMID 試験の公表文献²⁾を要約した資料を基に承認申請が行われたが、審査の過程で、臨床試験の総括報告書の提出を求められ、承認申請が一旦取り下げられている。</p>
--	---

	(3)については、サンドスタチン皮下注用製剤の承認審査の過程において、1) 治験における対象患者の症例数が少ないため十分な有効性が確認できなかったこと、2) インスリノーマを有する患者では低血糖を悪化させる恐れがあること、を理由として承認されなかった。
4) 仏国	
効能・効果	<p>先端巨大症の治療</p> <p>－サンドスタチン皮下投与により適切に治療されている患者</p> <p>－手術、放射線療法又はドーパミン作動薬投与の適応とならない、あるいはこれらが奏効しない患者、又は放射線療法の効果が得られるまでの観察期間中の患者</p> <p><u>サンドスタチン皮下注用製剤投与により適切にコントロールされている下記の消化管ホルモン産生腫瘍に伴う臨床症状の治療</u></p> <p>－カルチノイド腫瘍</p> <p>－VIP 産生腫瘍</p> <p>－<u>グルカゴン産生腫瘍</u></p> <p>サンドスタチン皮下注用製剤投与により適切にコントロールされている患者の原発性甲状腺腫の治療</p> <p>－外科的処置、放射線療法又は療法の治療施行後であるものの、分泌異常を示す場合</p> <p>－外科的処置又は放射線療法が適応とならない患者</p> <p>－放射線療法の途中であり、効果が確認されていない患者</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>サンドスタチン LP徐放性製剤は深部の殿部筋肉内投与のみとする。繰り返し投与にあたっては左右の殿部筋肉に交互に注射すること。</p> <p>先端巨大症</p> <p>サンドスタチン LP徐放性製剤 20mg の投与は、サンドスタチン皮下注用製剤投与を中止した翌日から開始し、4 週間隔で3 ヶ月間投与する。オクトレオチドの全身的な耐容性及び治療効果を確認するため、サンドスタチン皮下注用製剤の短期間治療より開始することを推奨する。</p> <p>その後の用量調節は、血清中成長ホルモン (GH) 濃度、ソマトメジン-C (IGF-1) 濃度及び臨床状態を勘案して実施する。</p> <p>－3 ヶ月が経過した時点で臨床症状、ホルモン濃度 (上記参照) が十分にコントロールできていない場合 (特に GH 濃度が 2.5µg/L を超</p>

	<p>える場合)、サンドスタチン LP徐放性製剤の用量を 30mg に増量することができる。</p> <p>－GH 濃度が 1µg/L 未満で推移し、IGF-1 濃度が正常値まで回復し、かつ主な先端巨大症の臨床症状がコントロールされている場合、サンドスタチン LP徐放性製剤の用量を 10mg に減量することができる。</p> <p>いずれの場合であっても GH 濃度及び IGF-1 濃度を慎重に観察する必要がある。</p> <p>手術、放射線療法、ドーパミン作動薬で十分な効果が得られなかった患者、これらの治療が実施できない、あるいは放射線療法開始から効果が現われるまでの時間を要する患者では、オクトレオチドの全身的な耐容性及び治療効果を確認するため、サンドスタチン皮下注用製剤の短期間治療より開始することを推奨する。</p> <p><u>消化管ホルモン産生腫瘍</u></p> <p><u>サンドスタチン皮下注用製剤の投与により臨床症候が十分にコントロールされている患者に対しては、サンドスタチン LP徐放性製剤 20 mg を 4 週間隔で開始することを推奨する。サンドスタチン LP徐放性製剤の投与開始後最初の 2 週間は、これまで有効であった用量でサンドスタチン皮下注用製剤の投与を継続すること。</u></p> <p><u>サンドスタチン皮下注用製剤の投与を受けたことのない患者に対しては、上述のとおり、オクトレオチドの治療効果及び全身的な耐容性を評価するためサンドスタチン 100µg で 1 日 3 回の皮下投与を短期間 (約 2 週間) 実施してから、本剤投与を開始すること。</u></p> <p><u>投与 3 ヶ月後の時点で臨床症状及び生化学マーカーが完全に正常化した患者において、サンドスタチン LP徐放性製剤の用量を 10 mg に減量し、4 週間隔で投与することができる。</u></p> <p><u>また、投与 3 ヶ月後の時点で臨床症状のコントロールが不十分な患者に対して、サンドスタチン LP徐放性製剤の用量を 30mg に増量し、4 週間隔で投与することができる。</u></p> <p><u>サンドスタチン LP徐放性製剤投与にも関わらず消化管ホルモン産生腫瘍に伴う症状の増悪が認められた場合、サンドスタチン LP徐放性製剤の投与開始前に用いた用量でサンドスタチン皮下注用製剤を追加投与することを推奨する。消化管ホルモン産生腫瘍に伴う症状の増悪は基本的に、オクトレオチド濃度が有効治療域に達していない最初の 2 ヶ月目までに発現すると考えられる。</u></p> <p>原発性甲状腺腫</p>
--	---

	<p>サンドスタチン L.P.徐放性製剤による治療は、3 ヶ月間 4 週間隔で 20mg を投与する。オクトレオチドの全身的な耐容性及び治療効果を確認するため、サンドスタチン皮下注用製剤の短期間治療より開始することを推奨する。</p> <p>甲状腺刺激ホルモン、甲状腺ホルモンの反応に従って用量を調節する。</p> <p>腎機能不全又は肝機能障害を伴う患者への投与：現在までに得られている薬物動態データから、サンドスタチン L.P.徐放性製剤の用量調節は必要ない。</p> <p>高齢者への投与：用量調節は必要ない。</p> <p>小児への投与：小児におけるデータがないため、小児に対するサンドスタチン L.P.徐放性製剤の投与を推奨することはできない。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または仏国における開発の有無)	<p>(1) 「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」承認申請中である。</p> <p>(2) 「グルカゴノーマ」 1998 年 6 月承認</p> <p>(3) 「インスリノーマ」承認されていない。</p> <p style="text-align: right;">(2011 年 1 月 11 日現在)</p>
備考	<p>(1) について、2010 年 6 月 11 日に PROMID 試験の公表文献²⁾ を要約した資料を基に承認申請が行われ、現在、審査中である。</p> <p>(3) については、サンドスタチン皮下注用製剤の承認審査の過程において、有効性及び安全性の観点から承認されなかった。</p>

(2) 欧米 4 カ国の公的医療保険制度の適用状況について

1) 米国	
公的医療保険制度における記載内容	<p>(1) 「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」 〔The NCCN Drugs & Biologics Compendium™、Neuroendocrine Tumors-Carcinoid Tumors 2010〕^{*1)}</p> <p>【一般名】 Octreotide acetate (オクトレオチド酢酸塩)</p> <p>【製剤名】 Sandostatin LAR Depot</p> <p>【剤型】 注射剤 (筋注)</p> <p>【効能・効果】</p>

<p>・NCCN disease indication : Neuroendocrine tumors-Carcinoid tumors (神経内分泌腫瘍-カルチノイド腫瘍)</p> <p>・NCCN recommended Use : Management of distant metastases (下記の転移性カルチノイド腫瘍における治療)</p> <p>— for asymptomatic unresectable metastases (無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍)</p> <p>【用法・用量】 記載なし</p> <p>(3) 「インスリノーマ」 〔The NCCN Drugs & Biologics Compendium™、Neuroendocrine Tumors-Carcinoid Tumors 2010〕^{*1)}</p> <p>【一般名】 Octreotide acetate (オクトレオチド酢酸塩)</p> <p>【製剤名】 Sandostatin LAR Depot</p> <p>【剤型】 注射剤 (筋注)</p> <p>【効能・効果】</p> <p>・NCCN disease indication : Neuroendocrine tumors-Islet cell tumors (神経内分泌腫瘍-膵島細胞腫瘍)</p> <p>・NCCN recommended Use : Preoperative management for insulinoma to stabilize glucose levels (インスリノーマの術前管理における血糖レベルの調整)</p> <p>・NCCN disease indication : Neuroendocrine tumors-Multiple endocrine neoplasia type 1 (神経内分泌腫瘍-多発性内分泌腺腫 type 1)</p> <p>・NCCN recommended Use : Preoperative management to stabilize glucose levels in patients with insulinoma only if octreoscan positive (インスリノーマの術前管理における血糖レベルの調整 オクトレオスキャン陽性例に限る)</p> <p>【用法・用量】 記載なし</p> <p>〔DRUGDEX (Thomson MICROMEDEX)〕^{*2)}</p> <p>【一般名】 Octreotide acetate (オクトレオチド酢酸塩)</p> <p>【製剤名】 記載なし</p> <p>【剤型】 記載なし</p> <p>【効能・効果】 Insulinoma (インスリノーマ)</p>

	【用法・用量】 Optimal dosing and timing not yet defined (至適用量と投与タイミングは明確でない。)
備考	開発要請は、(1)「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」に対して行われている。
2) 英国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
3) 独国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。なお、WHO分類の変遷があるため、カルチノイド腫瘍又は神経内分泌腫瘍として抽出された文献に基づいて記載を行う。

【海外における報告】

1) Placebo-controlled, double-blind, prospective randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. J Clin Oncol 2009; 27: 4656-63²⁾

本試験 (PROMID 試験) は、医師主導の臨床試験であり、薬剤による治療歴がない局所的切除不能又は転移性の高分化型神経内分泌腫瘍患者のうち、中腸原発 (原発巣は不明であるが中腸と考えられる患者も含む) 例を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験である。

本剤 30mg 及びプラセボが、4 週間毎に筋肉内投与された。

本試験には、85 例 (本剤群 42 例、プラセボ群 43 例) が登録され、カルチノイド症候群と

診断された患者の内訳は、本剤群 17/42 例 (40.5%)、プラセボ群 16/43 例 (37.2%) であった。

有効性について、主要評価項目の Time to progression (TTP) に関して中央値が、本剤群で 14.3 ヶ月、プラセボ群で 6.0 ヶ月、ハザード比は 0.34 (95%信頼区間 (CI) [0.20, 0.59]) であり、有意差が認められた (p=0.00072、Mantel-Cox log-rank 検定) (conservative ITT 集団: ITT 集団のうち腫瘍の評価に関するプロトコルからの重大な逸脱があった症例等を無作為化時点で打ち切り例とした集団)。なお、カルチノイド症候群患者及び無症候性腫瘍患者のサブグループ解析では、本剤群及びプラセボ群における TTP の中央値は各々、カルチノイド症候群患者で 14.3 ヶ月及び 5.5 ヶ月 (ハザード比=0.23)、無症候性腫瘍患者で 28.8 ヶ月、5.9 ヶ月 (ハザード比=0.25) であった (Per protocol analysis)。一方、副次評価項目である全生存期間 (OS) に関して中央値は、本剤群で 77.4 ヶ月以上 (Not reached) であったものの、プラセボ群で 73.7 ヶ月であった (ITT 集団)。また、腫瘍縮小効果に関しては、本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても 1 例部分奏効例が認められたものの、完全奏効例は認められず、安定が各々 28/42 例及び 16/43 例であった。

安全性について、本試験期間中に死亡に至った有害事象はなく、その他重篤な有害事象は本剤群で 11 例及びプラセボ群で 10 例に認められた。本剤群では、投与中止に至った有害事象が 5 例に認められた。内訳は、(頻脈性) 絶対性不整脈、貧血/白血球数減少/血小板数減少、胆嚢結石、腹水/下痢、及びクレアチニン値の上昇各 1 例であり、胆嚢結石については、本剤との因果関係が疑われた (注: 当該有害事象に関する情報は本論文には記載されていないが、医師による症例報告書の記載に基づくものとして、企業より報告された。)。プラセボ群では有害事象による中止例は認められなかった。いずれの投与群でも有害事象により治験薬投与量の減量に至った症例は認められなかった。高頻度に認められた高度の有害事象は、胃腸障害 (本剤群 6 例、プラセボ群 8 例、以下同順)、造血管系障害 (5 例、1 例)、全身障害 (疲労及び発熱; 8 例、2 例) であった。治験薬との因果関係を問わない WHO 基準の Grade 2~4 の有害事象は本剤群で比較的多く認められ、下痢や鼓脹が認められた。また、本剤群において、5 例に 6 件の胆石が認められた。また、Grade 3 以上の有害事象は以下のとおりであった (注: 当該有害事象に関する情報は本論文には記載されていないが、医師による症例報告書の記載に基づくものとして、企業より報告された。)。本剤群で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は鼓腸、発熱、心不全、腹痛及び疼痛であり、その他の事象は 1 例ずつの発現であった (サルモネラ感染症、下痢、肝転移 (原発癌の進行)、軽症イレウス、呼吸不全、高血圧、徐脈、食欲不振、心房細動、睡眠障害、造影剤アレルギー、胆嚢炎、胆嚢結石、腸閉塞、身体的機能の低下、乳房過形成、脳卒中、腹水、便秘、両側卵巣の境界悪性腫瘍)。これらの有害事象のうち、鼓腸 2 例、胆嚢炎、胆嚢結石、発熱及び疼痛各 1 例については、本剤との因果関係が疑われた。プラセボ群で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は下痢及び腹痛であり、その他の事象は 1 例ずつの発現であった (ホットフラッシュ、悪心、右上四半分の腹痛、右心機能不全、肝転移癌の進行、脚部浮腫、虚弱感、呼吸困難の増悪、骨転移の疑い、腫瘍の進行 (原発癌と転移癌)、絶対性不整脈イベントの頻発、線維腫症、胆汁うっ滞、鉄欠乏性貧血、疲労感、疼痛)。

なお、本試験についてのデータ収集及び解析は study group が独自に実施し、企業は関与していないものの、企業はこの試験のデータベース、症例報告書にアクセス可能である。

また、神経内分泌腫瘍患者を対象に本薬を単独投与した際の抗腫瘍効果を検討した第II相試験として、12報の文献報告がなされている⁴¹⁵⁾。これらの試験では、本剤若しくは皮下注用(SC)製剤のいずれか、又は両製剤が用いられており、わずかながら部分奏効例が認められており、また病勢安定例(stable disease)が多く認められている。

【国内における報告】

2000年以降の報告について検索した結果、国内において、カルチノイド腫瘍に対するオクトレオチドの臨床試験の報告はなく、1例ずつの症例報告が12件あった¹⁶⁻²⁸⁾。12例の内訳について、消化管由来は7例(腸由来が6例(直腸及び回腸各2例、十二指腸及び小腸後腹膜各1例)、胃由来が1例)であり、肝原発が3例、胆嚢原発及び膵原発が各1例であった。消化管カルチノイド腫瘍の7例について、症候性及び無症候性が各3例、不明が1例であり、その他の5例は膵原発の1例を除き症候性であった。オクトレオチドは本邦の既承認範囲の用法・用量で用いられ、用いられた製剤は、SC製剤若しくは本剤、又は両方の製剤であった。オクトレオチドの腫瘍縮小効果について、記載がない報告もあったが、症候性、非症候性にかかわらず、複数の報告で腫瘍増殖抑制効果又はわずかな腫瘍縮小効果が認められていた。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。なお、WHO分類の変遷があるため、カルチノイド腫瘍又は神経内分泌腫瘍に関する内容を含む文献について記載を行う。

1) Gastrointestinal neuroendocrine tumors. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7):vii72-80²⁹⁾

消化管神経内分泌腫瘍の診断と治療に関する総論である。神経内分泌腫瘍の内科的治療の項において、オクトレオチドの症状コントロール効果に関する記載につづき、抗増殖効果について、以下のように記載されている。

オクトレオチドは sst2 受容体に作用することにより直接的及び間接的な抗増殖効果を有する可能性があることが記載されている。また、多くの臨床試験で、5年までの腫瘍の安定化(stable disease)が報告されていること、及び PROMID 試験の概要と結果が記載されている。PROMID 試験において、神経内分泌腫瘍に対するオクトレオチド治療に対して機能性/非機能性、クロモグラニン A レベル、Karnofsky Performance status 及び年齢が寄与しないことを示した、と記載されている。さらに、PROMID 試験の結果に基づき、NCCN ガイドラインにおいて、再発又は切除不能な転移性の無症候性神経内分泌腫瘍患者のための治療選択肢としてオクトレオチド LAR が追加されたことも記載されている。

安全性については、最も一般的な副作用は、腹部不快感や膨満感であり、通常、軽度でオクトレオチド投与開始の1週目の間に自然回復すること、臨床症状を呈するのはわずかな患

者のみであるものの、胆石の発現が認められること、並びに注射部位疼痛が報告されていることが記載されている。

2) Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. South Med J 2009; 102: 1032-40³⁰⁾

膵臓由来以外の神経内分泌腫瘍に焦点を当てた総論である。その治療選択肢については、ソマトスタチンアナログ、インターフェロン α、放射線療法、化学療法及び外科的手術があり、内科的/外科的アプローチの選択は原発部位と転移巣の有無を考慮すべきと記載されている。一方、カルチノイド腫瘍に対する治療としては、切除後の再発や転移性で切除不能な病変に対して内科的治療が選択肢の一つとして記載されている。ソマトスタチンアナログによる治療によって、腫瘍縮小(0~9%)が認められ、腫瘍の進行抑制に貢献する可能性があると記載されている。また、有害事象の発現は非常に少ないことから、症状と Quality of Life の改善に有効な唯一の薬物療法であると記載されている。

3) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008; 9: 61-72³¹⁾

神経内分泌腫瘍の疫学、非臨床試験データ、病理・臨床診断、治療に関する総論である。内科的治療の項において、ソマトスタチンアナログについて言及されている。

現在、最も効果的なソマトスタチンアナログ製剤は、長時間作用型オクトレオチド(10 mg、20 mg 及び 30 mg) 及び Lanreotide であり、約 75% の患者の症状コントロール及び血清腫瘍マーカー低下に関する効果が示されていること、長期投与における耐容性が良好であることが記載されている。腫瘍増殖に対する効果については、腫瘍縮小効果は限定的(5%未満の患者)であるものの、腫瘍の安定化(stable disease)は約 50% の患者に認められると記載されている。

4) Biotherapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 145-62³²⁾

ソマトスタチンアナログやインターフェロン α のような biotherapy の症状コントロールと抗腫瘍治療についてのレビューである。「Antiproliferative therapy」項に、ソマトスタチンアナログにより、進行性の神経内分泌腫瘍に対する腫瘍安定化(stable disease)が 37~45% で認められていることが記載されている。

5) Current status of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterology 2005; 128: 1717-51³³⁾

消化管カルチノイド腫瘍の病態と管理の進展に関する総論である。ソマトスタチンアナログはカルチノイド腫瘍の切除後の再発や転移性で切除不能な病変を有する患者の症状管理に有効であると記載されている。また、オクトレオチド及び Lanreotide の多数の公表論文において抗腫瘍効果に関してレビューされており、総じて腫瘍縮小率は低かったものの(0~9%)、近年の複数の臨床試験より、ソマトスタチンアナログは腫瘍縮小というより腫瘍を安定化させると記載されている。また、ソマトスタチンアナログ治療の忍容性は高く、顕著な症状改善効果を示していること、胆石・胆泥、脂肪便、洞性除脈、心伝導異常、不整脈、内分泌異常などの有害事象が起こることがあり、モニタリングを要することが記載されている。

6) Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004; 15: 966-73³⁴⁾

ソマトスタチンアナログにおける神経内分泌腫瘍のマネジメントのコンセンサスレポートである。ソマトスタチンアナログ治療の開始時期の項において、症候性神経内分泌腫瘍の症状コントロールに使用すること、並びに無症候性神経内分泌腫瘍は議論が必要であるものの、転移のある進行性の無症候性神経内分泌腫瘍に対しても使用を開始すべきと記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition Vol.2; 2008: p.1722-35³⁵⁾

カルチノイド腫瘍の治療の「Biotherapy」項に以下の内容が記載されている。

オクトレオチドや Lanreotide の様なソマトスタチンアナログは、症状のコントロールや5-尿中ヒドロキシインドール酢酸及び様々なペプチド産生の抑制に加え、抗腫瘍効果についても検討されている。様々な臨床試験で転移性カルチノイド腫瘍患者において、30~70%の患者で腫瘍の安定化が認められており、生存期間の延長も示されている臨床試験もあったと記載されている。ただし、ソマトスタチンアナログ治療による腫瘍安定化により生存期間が延長することを立証するプロスペクティブ試験はないことも併せて記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology/ Neuroendocrine Tumors V.2.2010³⁾

カルチノイド腫瘍の項において、再発又は切除不能病変のマネジメントとして以下のように記載されている。

- ・無症候性で切除不能の場合；3-6 ヶ月毎の観察、オクトレオチド治療又は臨床試験への参加
- ・臨床的腫瘍増大 (clinically significant tumor burden)、著しい進行が認められた場合又は局所コントロール目的の場合；オクトレオチド治療
- ・症候性カルチノイドの場合；オクトレオチド治療

オクトレオチドの用法用量

オクトレオチド150-250µgを1日3回皮下注射、又はオクトレオチドLAR 20-30mgを4週毎筋肉注射。必要に応じて、症状コントロールのために、用量及び投与回数を増やすことが可能。急を要する症状からの救済や症状を飛躍的に改善させるため、短時間作用型オクトレオチドをオクトレオチドLARと併用することも可能。

また、PROMID試験が引用されている。

2) Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v223-27³⁶⁾

広範囲に及ぶ腫瘍の治療の項に以下が記載されている。

ソマトスタチンアナログやインターフェロンαのような生物学的療法は、ホルモン産生や分泌に関連するカルチノイド症候群、VIP産生腫瘍及びグルカゴノーマ症候群に伴う症状コントロールに有効であることが示されている。非機能的腫瘍に対する生物学的療法については議論が続けられていたが、最近の試験にて、機能的腫瘍及び非機能的腫瘍の両方に対するソマトスタチンアナログの増殖抑制効果が示された (PROMID試験)。ソマトスタチンアナログ又はインターフェロンαのいずれかに抵抗性の患者においては、両剤の併用が有効であった。

3) ENETS guidelines/Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 2008; 87: 47-62³⁷⁾

増殖抑制治療における生物学的療法の項に以下が記載されている。

ソマトスタチンアナログ、インターフェロン、又はこれら両剤の抗腫瘍効果について、最近のデータによると奏効率は10%未満と低いものの、40%までの腫瘍安定化が報告されており、これらの薬剤は、受容体サブタイプsst2を発現している (すなわち、ソマトスタチン受容体シンチグラフィ陽性の) 腫瘍増殖の遅い高分化型神経内分泌腫瘍患者に対して有用な可能性がある。胃原発のカルチノイド腫瘍に関しては、動物及びヒトにおいてソマトスタチンアナログが増殖抑制効果を有することが示されているものの、肝転移例に関してはデータが得られていない。転移性の低分化型腫瘍については、その原発部位に関わらず、ソマトスタチンアナログ療法又はインターフェロン療法は推奨されない。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内開発なし

(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

本邦では、臨床試験は実施されていない。

「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載のとおり、カルチノイド腫瘍に対する本邦における臨床使用実態について、臨床試験の報告はないものの、12例の症例報告¹⁶⁻²⁸⁾があった。

また、オクトレオチド (SC製剤及び本剤) の国内での製造販売後調査における使用経験は、以下のとおりであった。

SC製剤及び本剤それぞれについて消化管ホルモン産生腫瘍に対して実施された製造販売

後調査において、カルチノイド腫瘍に対する使用例は、SC製剤で21例、本剤で14例であった(下表)。

サンドスタチン製剤の国内での製造販売後調査

製剤	対象疾患	調査期間	調査症例数 ^{*1}
SC	消化管ホルモン産生腫瘍	1989/7/10~1999/3/30	計175例 そのうちカルチノイド腫瘍21例 -消化管由来カルチノイド腫瘍10例(7例/3例) -消化腺由来カルチノイド腫瘍 ^{*2} 3例(2例/1例) -その他 ^{*3} 8例(8例/0例)
本剤	消化管ホルモン産生腫瘍	2004/6/25~2009/6/30	計33例 そのうちカルチノイド腫瘍14例 -消化管由来カルチノイド腫瘍6例(3例/3例) -消化腺由来カルチノイド腫瘍 ^{*2} 3例(2例/1例) -その他 ^{*3} 5例(5例/0例)

*1: 括弧内の記載は、(症候性/非症候性)の順、*2: 肝又は膵原発、*3: 呼吸器、胸腺又は不明

SC製剤の消化管ホルモン産生腫瘍に対する推奨する使用方法:
通常、成人にはオクトレオチドとして1日量100又は150µgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300µgまで増し、2~3回に分けて皮下投与する。

本剤の消化管ホルモン産生腫瘍に対する推奨する使用方法:
通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与する。ただし、初回投与後2週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。

製造販売後調査では、臨床症状や臨床検査の推移を考慮して有効性を判定することとしたため腫瘍縮小効果は確認していなかったが、調査票中に腫瘍縮小に関連する記載があった症例もいたため、各症例における腫瘍縮小効果の概略について以下に示す。

SC製剤については以下のとおりである。

- ・ 症候性消化管カルチノイド腫瘍7例のうち、腫瘍縮小あり及びなしが各2例、並びに未記載が3例であった。非症候性消化管カルチノイド腫瘍3例のうち、腫瘍縮小あり、腫瘍増殖抑制あり及び未記載が各1例であった。
- ・ 症候性消化腺カルチノイド腫瘍2例、及び非症候性消化腺カルチノイド腫瘍1例は、いずれも未記載であった。
- ・ その他のカルチノイド腫瘍について、腫瘍縮小ありが1例、腫瘍縮小なしが3例及び未記載が4例であった。

また本剤については以下のとおりである。

- ・ 症候性消化管カルチノイド腫瘍3例のうち、腫瘍増殖抑制ありが2例(うち1例は化学療法剤と併用しているため本剤の治療効果か否かは判別できない)、腫瘍縮小なしが1例であった。非症候性消化管カルチノイド腫瘍3例については、いずれも未記載であった。
- ・ 症候性消化腺カルチノイド腫瘍2例についていずれも未記載であり、非症候性消化腺カルチノイド腫瘍の1例では腫瘍縮小なしであった。
- ・ その他のカルチノイド腫瘍について、腫瘍増殖抑制ありが1例及び未記載が4例であった。

また、本製造販売後調査における安全性情報について、以下に示す。

SC製剤では、カルチノイド腫瘍21例のうち8例に有害事象が認められた。内訳は、肝障害、下痢、注射部位疼痛/血便、注射部位疼痛、嘔気/全身倦怠感、白色便、肝機能障害、及び尿酸値増加各1例であった。このうち、肝障害の1例は投与中止に至り、オクトレオチドとの因果関係ありと判断されている。なお、有害事象により死亡に至った症例は認められなかった。

本剤では、カルチノイド腫瘍14例のうち11例に有害事象が認められた。内訳は、悪性新生物進行3例、悪性胸水、潮紅/注射部位疼痛/胆石症、間質性肺疾患、胆管結石/坐骨神経痛/注射部位反応/白血球減少症/汎血球減少症、貧血/出血/倦怠感/食欲不振/腹部膨満/末梢性浮腫/便秘/背部痛/上腹部痛/頻脈/AST増加/血中ビリルビン増加/悪性新生物進行、誤嚥/外傷性仮死/急性呼吸不全、白血球数減少、及び肝不全/悪性新生物進行各1例であった。このうち、悪性新生物進行4例、間質性肺疾患、誤嚥/外傷性仮死/急性呼吸不全、及び肝不全/悪性新生物進行各1例の計7例は、投与中止及び死亡に至ったが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

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

本項以前の項では、神経内分泌腫瘍又はカルチノイド腫瘍として報告されたものを、報告された内容のとおり記載してきた。しかし、当該疾患名はWHO分類の変遷により、重複があるため、以下では、神経内分泌腫瘍にはカルチノイド腫瘍も含まれるものとして記載する。

海外では、「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項で示した、薬剤による治療歴がない局所的切除不能又は転移性の中腸原発(原発巣は不明であるが中腸と考えられる患者も含む)の高分化型神経内分泌腫瘍患者を対象として実施されたプラセボ対照の第Ⅲ相試験であるPROMID試験が実施され、主要評価項目のTTPに関して、中央値が本剤群で14.3ヵ月であったのに対して、プラセボ群では6.0ヵ月であり、有意差が認められた(ハザード比=0.34, p=0.00072)。また、症候性及び非症候性いずれの患者でも、サブグループ解析の結果、本剤群のプラセボ群に対するTTPの延長が認められている。

一方、国内において、オクトレオチドの抗腫瘍効果に関して検討した臨床試験は企業により実施されておらず、また報告されていないものの、症例報告及び製造販売後調査の情報から、神経内分泌腫瘍患者に対して、オクトレオチドによる腫瘍増殖抑制効果又は腫瘍縮小効果が複数の症例で報告されている。

以上のとおり、神経内分泌腫瘍は稀少な疾患であり臨床試験成績は得られていないものの、日本人神経内分泌腫瘍患者におけるオクトレオチドの腫瘍増殖抑制作用に関する報告はある。しかし、神経内分泌腫瘍のうち、PROMID試験で有効性が確認された、局所切除不能又は転移性の中腸原発症例に対する情報以外は非常に限られており、医療上の必要性の高い未

承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）は、オクトレオチドの有効性は、PROMID 試験の対象患者、及び用法・用量にて期待できると考える。

なお、今般、オクトレオチドの LAR 製剤のみが要望されている。PROMID 試験では LAR 製剤のみが用いられており、要望どおり当該製剤での有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

（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

以下では、「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項と同様に、神経内分泌腫瘍にはカルチノイド腫瘍も含まれるものとして記載する。

<外国人及び日本人の安全性の総合評価>

日本人神経内分泌腫瘍患者に対してオクトレオチドを投与した際の情報は限られている状況であり、国内外での安全性情報について厳密な比較を行うことはできない。当該状況を踏まえ、国内外での安全性について、以下の検討を行った。

局所切除不能又は転移性の中腸原発の神経内分泌腫瘍患者を対象とした PROMID 試験において、高頻度に認められた重度の有害事象は、胃腸障害、造血器系障害及び全身障害であり、当該有害事象は、企業中核データシート（CCDS）に既に記載済みの内容である。

また、国内における製造販売後調査から得られた消化管神経内分泌腫瘍患者における安全性情報からは、PROMID 試験で認められた有害事象の発現状況と大きく異なる内容は認められていないと考える。

以上のとおり、国内外ともに疾患特有の事象の発現は認められていない。また、要望内容に係る用法・用量は既承認の範囲内であり、日本人での安全性に関する一定の情報は蓄積されていることから日本人神経内分泌腫瘍患者に対するオクトレオチドの投与については忍容可能と考える。

<要望適応の予定される用法・用量の安全性の総合評価>

現在承認されている「先端巨大症・下垂体性巨人症」及び「消化管ホルモン産生腫瘍」の効能・効果については、通常適正な本剤投与対象患者を設定するために、まず SC 製剤を用いて有効性及び安全性を確認し、その後本剤の投与を開始することとなっている。すなわち、両適応ともに SC 製剤で臨床症状等を指標とした有効性が確認された後、本剤への切替えが行われる。

要望適応に対する予定される用法・用量の設定は、PROMID 試験で用いられた用法・用量とす

ることが適当と考えており、SC 製剤の投与による有効性及び安全性の確認をせず、本剤投与が最初から行われる（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。そのため、徐放性能を有する本剤を最初から投与した際の安全性について、PROMID 試験及び製造販売後調査の安全性情報を基に以下の確認を行った。

PROMID 試験（本剤群：42 例、プラセボ群：43 例、以下同順）では有害事象による投与中止例は、本剤群でのみ 5 例に認められた。本試験において高頻度に認められた重度の有害事象は、胃腸障害（6 例、8 例）、造血器系障害（5 例、1 例）、全身障害（疲労及び発熱：8 例、2 例）であった。本試験で報告された有害事象について、既に CCDS に記載済みであることから、これまでに報告されている事象と比べて特徴的な事象は認められていないと考える。

一方、国内において、実施された 2 つの本剤の製造販売後調査の安全性解析対象患者 200 例（消化管ホルモン産生腫瘍 33 例、先端巨大症・下垂体性巨人症 167 例、以下同順）のうち本剤を最初から投与した患者は、7 例（2 例、5 例）であり、これらの患者のうち先端巨大症・下垂体性巨人症患者の 2 例に本剤による副作用（1 例は、本剤投与開始約 1 年半後に糖尿病の悪化が認められたが、本剤の投与を中断することなく軽快した。他の 1 例は、本剤の投与開始日に下痢及び低血糖症（いずれも軽微・非重篤）が認められた後、2 回目の投与を行うことなく、患者転院のため本剤の投与は中止され、転帰は不明であった。）が確認されている。国内で、SC 製剤で投与開始されず、本剤を最初から投与した際の安全性情報については、患者数が非常に少なく参考情報に留まると考えるが、糖尿病の悪化は本剤の中断なく軽快しており、またその他の事象については全て既知の副作用である。したがって、検討会議は現時点で得られている情報では、新たに懸念される副作用は認められていないと考える。

以上より、当該疾患の治療に精通した医師の管理下で、適切な副作用の管理、及び本剤の減量・投与中止等の適切な対応がとられるのであれば、日本人神経内分泌腫瘍患者における本剤の投与は、管理可能と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

以下では、「7 (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項と同様に、神経内分泌腫瘍にはカルチノイド腫瘍も含まれるものとして記載する。

複数の総説、教科書及びガイドラインにも記載があるとおり、本剤は神経内分泌腫瘍に対して症状コントロールを主目的として使用されてきたものの、従来より、小規模な試験成績等に基づき、腫瘍増殖抑制効果も期待され使用されてきた。当該状況下、近年発表された PROMID 試験により、中腸原発の高分化型神経内分泌腫瘍に対する本剤の有効性が示され、NCCN ガイドラインでは、PROMID 試験の結果に基づき、無症候性、再発又は切除不能なカルチノイド腫瘍（注：NCCN ガイドライン上で、カルチノイド腫瘍として表記されているため、表記通りとした。）に対して、本剤は標準的治療薬として位置づけられている。また、ESMO

ガイドラインでは消化器神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours) に対する有効性が期待される旨が記載されている。

また、安全性については、要望内容は既承認の用法・用量範囲内であり、本邦の製造販売後調査から既に日本人での安全性情報が蓄積していることから、日本人の当該疾患に対する本剤の投与については忍容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、種々のガイドラインや教科書における記載状況、及び本剤の有効性が示された PROMID 試験の対象が「切除不能又は転移性の中腸原発の神経内分泌腫瘍」であることを踏まえ、「切除不能又は転移性の消化管神経内分泌腫瘍」に対しての本剤の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

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

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

消化管神経内分泌腫瘍

【設定の妥当性について】

本剤は、PROMID 試験の成績から、症候性及び無症候性を問わず、中腸原発（原発巣は不明であるが中腸と考えられる患者も含む）の切除不能又は転移性の高分化型神経内分泌腫瘍患者に対して有効性が認められており、本剤の切除不能又は転移性の消化管神経内分泌腫瘍に対する有用性は医学薬学上公知であると考える（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

神経内分泌腫瘍の疾患分類については、WHO^{38, 39)}、AJCC⁴⁰⁾、ENETS³⁷⁾等複数の疾患分類が存在し、各臓器を横断する統一的な分類や定義が確立されていない状況である。近年では、一貫性のある臨床管理と臨床試験データの再現性を考慮し、WHO 分類に基づいた治療戦略が立案されるようになってきている。したがって、効能・効果は、コンセンサスが得られつつある WHO 分類に従い、「消化管神経内分泌腫瘍」と設定することが妥当と考えた。また、PROMID 試験では、切除不能又は転移例が対象であったが、本疾患の治療体系は確立されておらず、術後補助療法という概念もないため、当該内容を効能・効果の中に設定する必要はないと判断した。ただし、PROMID 試験では、高分化型 (Rindi らの分類 (J Mol Med 1998; 76: 413-20)⁴¹⁾ による定義。なお、2010 年の WHO 分類では、高分化型は neuroendocrine tumour G1 及び G2 の表記とされている。) の腫瘍が対象とされているため、ガイドライン、論文等を参

考に適切な対象に投与されるように情報提供の必要があると考え。

加えて、現行の添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意では、SC 製剤により有効性及び安全性が確認された患者に対して本剤を投与すること、との記載がなされている。しかし、今回の要望適応に対しては、本剤を最初から投与可能とすることは可能であると判断でき（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」及び「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）、今回の適応に対して当該注意喚起を付す必要はないと考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】

通常、成人にはオクトレオチドとして 30mg を 4 週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

【設定の妥当性について】

PROMID 試験において、本剤 30mg を 4 週間毎に投与した結果、有効性及び安全性が示されている。また、この用法・用量は既承認の範囲内であり、日本人での安全性に関する一定の情報は蓄積されている（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

したがって、消化管神経内分泌腫瘍に対する用法・用量として、PROMID 試験で用いられた用法・用量を設定することは妥当と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

消化管神経内分泌腫瘍は稀少な疾患であるため、得られている情報は限られている。しかし、海外で実施された PROMID 試験の情報等から本剤は消化管神経内分泌腫瘍に対して有効であることが示唆される。また、本剤は、本邦では 2004 年 4 月 23 日に承認されて以来、消化管ホルモン産生腫瘍 (VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍)、及び先端巨大症・下垂体性巨人症患者に対して、最大 40mg までの使用実績があり、本邦において 30mg 投与時の安全性情報は蓄積されていると判断される。

稀少な疾患であり、臨床試験の実施は困難であることが予想され、海外臨床試験結果、及

び国内での使用実績より、現時点において臨床試験の実施や調査の追加の必要はないと考える。

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

なし

(3) その他、市販後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) [Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, et al. (2006)] In brief. *Curr Probl Surg*; 43(6):383-88
- 2) [Rinke A, Muller H-H, Shade-Brittinger C, et al. (2009)] Placebo-controlled, double-blind, prospective randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J Clin Oncol*; 27(28): 4656-63
- 3) [NCCN (2010)] Clinical Practice Guideline in Oncology / Neuroendocrine Tumors V.2.
- 4) [Butturini G, Bettini R, Missiaglia E, et al. (2006)] Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer*; 13(4):1213-21.
- 5) [Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, et al. (2006)] Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated enteropancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol*; 17(3):461-6.
- 6) [Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al. (2005)] Octreotide versus octreotide plus interferon alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 3(8):761-71.
- 7) [Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, et al. (2002)] Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer*; 94:331-43.
- 8) [Aparico T, Ducreux M, Baudin E, et al. (2001)] Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*; 37(8):1014-9.
- 9) [Tomassetti P, Migliori M, Corinaldesi R, et al. (2000)] Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther*; 14(5):557-60.
- 10) [Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al. (2000)] Octreotide acetate long-acting release in patients with

metastatic neuroendocrine tumors pretreated with lanreotide. *Ann Oncol*; 11(9):1127-30.

- 11) [di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al. (1996)] Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer*; 77(2):402-8.
- 12) [Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al. (1996)] Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut*; 38(3):430-8.
- 13) [Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, et al. (1993)] Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer*; 72(1):244-8.
- 14) [Anthony L, Johnson D, Hande K, et al. (1993)] Somatostatin analogue phase I trials in neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol*; 32(2):217-23.
- 15) [Viniak AI and Moattari AR (1989)] Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome. *Dig Dis Sci*; 34(3):14S-27S.
- 16) [高田良司, 竹田晃, 藤永哲司, 他 (2010)] 胸椎転移による神経症状を契機に発見された直腸カルチノイドの1例. *日本消化器病学会雑誌*; 107(S):289
- 17) [仲村将泉, 田村次朗, 高木亮, 他 (2009)] オクトレオチドが有効であった直腸カルチノイド肝転移の1例. *沖縄医学会雑誌*; 48(1):41
- 18) [久多良徳彦, 千葉俊美, 富田一光, 他 (2009)] オクトレオチド療法を施行した十二指腸カルチノイド腫瘍, 多発性肝転移の1例. *岩手医学雑誌*; 60(6):407
- 19) [Susumu S, Matsuo S, Azuma T, et al. (2006)] Primary hepatic carcinoid tumor presenting carcinoid syndrome and carcinoid heart disease. *Acta Med Nagasaki*; 51(4):125-8
- 20) [Tohyama T, Matsui K, Kitagawa K (2005)] Primary hepatic carcinoid tumor with carcinoid syndrome and carcinoid heart disease: A case report of a patient on long-term follow-up. *Internal Medicine*; 44(9):958-62
- 21) [陣内祐二, 小森山弘幸, 堀越邦康, 他 (2005)] 多発性肝転移をともなった回腸カルチノイドの1例. *日本消化器病学会雑誌*; 102(S):775
- 22) [鈴木美穂, 波多野雅子, 八木慎次, 他 (2005)] 上部消化管出血精査中に多発性内分泌腺腫症1型(MEN1), カルチノイド症候群と診断し得た1例. *日本内分泌学会雑誌*; 81(S): 108-12
- 23) [鈴木美穂, 波多野雅子, 八木慎次, 他 (2004)] オクトレオチド(SS)投与により血糖コントロールが改善したカルチノイド症候群を伴う多発性内分泌腺腫症1型(MEN1)の1例. *日本内科学会 関東地方会*; (-):25
- 24) [吉田研, 阿部実, 長谷川聡, 他 (2005)] 緩徐な発育を示した多発性肝腫瘍の1例. *日本農村医学会雑誌*; 53(5):831
- 25) [古川潤二, 鈴木慶一, 橋本健夫, 他 (2004)] サンドスタチンが有効であった回腸悪性カルチノイド腫瘍の一例. *日本消化器外科学会雑誌*; 37(7):1320
- 26) [上野誠, 政木隆博, 天野 歩, 他 (2004)] 多発肝転移を伴った膵カルチノイドの一例. *神奈川医学会雑誌*; 31(1):49
- 27) [藤井雅邦, 池田弘, 金吉俊彦, 他 (2002)] 広範な肝転移を来した胆嚢原発性内分泌細胞癌

の1例. *Liver Cancer*; 8(2):105-14

28) [西山正章, 荻原健, 大越恵一郎, 他 (2001)] 多発性肝転移をともなった回腸 atypical carcinoid の1例. *日本消化器病学会雑誌*; 98(1):31-6

29) [Oberge KE (2010)] *Gastrointestinal neuroendocrine tumors. Ann Oncol*; 21 Suppl 7):vii72-80

30) [Ghevariya V, Malieckal A, Ghevariya N, et al. (2009)] Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *South Med J*;102(10):1032-40

31) [Modlin IM, Oberge K, Chung DC, et al. (2008)] Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*; 9:61-72

32) [Plockinger U and Wiedenmann B (2007)] Biotherapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 21(1):145-62

33) [Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. (2005)] Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*; 128:1717-51

34) [Oberge K, Kvols L, Caplin M, et al. (2004)] Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*; 15:966-73

35) [DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al. (2008)] 3 Practice of oncology 44 Cancer of the endocrine system 6 Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition Vol.2*; New York: Lippincott Williams & Wilkins, p. 1722-35

36) [Oberge K, Akerstrom G, Rindi G, et al. (2010)] Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 21 Suppl 5:v223-7

37) [Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. (2008)] ENETS guidelines / Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*; 87:47-62

38) [Kloppel G, Perren A, Heitz PU (2004)] The WHO classification. *Ann N Y Acad Sci*; 1014:13-27

39) [Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. (eds) (2010)] Chapter 1 Diagnostic terms revisited, Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*; Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 13-4.

40) [American Joint Committee on Cancer (2010)] Neuroendocrine tumors. *AJCC cancer staging manual seventh edition*; New York: Springer: p. 181-9

41) [Rindi G, Capella C, Solcia E (1998)] Cell biology, clinicopathological profile, and classification of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *J Mol Med*; 76: 413-20

参 1) The NCCN Drugs & Biologics Compendium™, Neuroendocrine Tumors-Carcinoid Tumors 2010

参 2) DRUGDEX (Thomson MICROMEDEX)

参 3) 米国添付文書, 2010年1月

参 4) 英国添付文書, 2010年4月

参 5) 独国添付文書, 2010年10月

参 6) 独国添付文書 (英訳)

参 7) 仏国添付文書, 2010年7月

参 8) 仏国添付文書 (英訳)

資料 5 - 6

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）
 トラスツズマブ（遺伝子組換え）
 HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：トラスツズマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：ハーセプチン注射用 60、同 150	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	有限責任中間法人日本乳癌学会	
要望内容	効能・効果	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
	用法・用量	通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には8 mg/kg（体重）を、2回目以降は6 mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性

以下の根拠より、適応疾病の重篤性についての該当性の判断基準の「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当する。

乳癌の発症リスクは、加齢並びに遺伝要因や食生活等の環境因子によって増大すると考えられているが、近年、早期診断法の進歩もあり、乳癌患者数は国内外で年々増加傾向にある。本邦における乳癌の年間罹患患者数は、2002年で約4.2万人と推定され、2020年には、女性では胃癌を上回って第1位となると推計されている。また、死亡者数についても増加傾向にあり、2006年には約1.1万人で、女性においては胃癌、肺癌、結腸癌に次いで第4位であったり。

乳癌に対する治療は、その病期や患者背景等に応じて選択されるが、手術可能乳癌に対する治療としては、一般的に局所療法である手術療法及び放射線療法に加えて、微小転移の根絶を目指した全身療法（化学療法及び内分泌療法）を組み合わせた集学的治療が実施される。全身療法は、患者背景と腫瘍の特性に基づいて有用とされる治療レジメンが選択される。し

かしながら、こうした治療を実施したとしても、依然としてその再発率は高いと言わざるを得ない。

(2) 医療上の有用性

以下の根拠より、医療上の有用性についての該当性の判断基準の「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

術前補助化学療法は、術後補助化学療法と同様にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤やタキサン系抗悪性腫瘍剤を組み合わせた治療レジメンが汎用されているが、HER2 陽性の手術可能乳癌に対しては2005年以降にトラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の術前及び術後補助化学療法の有用性を示唆する臨床試験成績^{2,7)}が示され、本邦でも本薬を用いた術前補助化学療法について医師主導治験として実施された結果が2009年のASCOにおいて発表されている⁸⁾。また、国際的な臨床ガイドライン^{9, 10)}でHER2 陽性の術前補助化学療法における本薬を含めた治療レジメンの使用が推奨されている。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	<p>1.1 Adjuvant Breast Cancer</p> <p>Herceptin is indicated for adjuvant treatment of HER2 overexpressing node positive or node negative (ER/PR negative or with one high risk feature [see Clinical Studies (14.1)]) breast cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> as part of a treatment regimen consisting of doxorubicin, cyclophosphamide, and either paclitaxel or docetaxel with docetaxel and carboplatin as a single agent following multi-modality anthracycline based therapy. <p>1.2 Metastatic Breast Cancer</p> <p>Herceptin is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> In combination with paclitaxel for first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer As a single agent for treatment of HER2-overexpressing breast cancer in patients who have received one or more chemotherapy regimens for metastatic disease. <p>1.3 Metastatic Gastric Cancer</p> <p>Herceptin is indicated, in combination with cisplatin and capecitabine or 5-fluorouracil, for the treatment of patients with HER2 overexpressing</p>

	metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma, who have not received prior treatment for metastatic disease.
用法・用量	<p>2.1 Recommended Doses and Schedules</p> <p>Do not administer as an intravenous push or bolus. Do not mix Herceptin with other drugs.</p> <p><i>Adjuvant Treatment, Breast Cancer:</i></p> <p>Administer according to one of the following doses and schedules for a total of 52 weeks of Herceptin therapy:</p> <p>During and following paclitaxel, docetaxel, or docetaxel/carboplatin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Initial dose of 4 mg/kg as an intravenous infusion over 90 minutes then at 2 mg/kg as an intravenous infusion over 30 minutes weekly during chemotherapy for the first 12 weeks (paclitaxel or docetaxel) or 18 weeks (docetaxel/carboplatin). One week following the last weekly dose of Herceptin, administer Herceptin at 6 mg/kg as an intravenous infusion over 30-90 minutes every three weeks. <p>As a single agent within three weeks following completion of multi-modality, anthracycline-based chemotherapy regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> Initial dose at 8 mg/kg as an intravenous infusion over 90 minutes Subsequent doses at 6 mg/kg as an intravenous infusion over 30-90 minutes every three weeks. <p>[see <i>Dose Modifications (2.2)</i>]</p> <p><i>Metastatic Treatment, Breast Cancer:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Administer Herceptin, alone or in combination with paclitaxel, at an initial dose of 4 mg/kg as a 90 minute intravenous infusion followed by subsequent once weekly doses of 2 mg/kg as 30 minute intravenous infusions until disease progression. <p><i>Metastatic Gastric Cancer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Administer Herceptin at an initial dose of 8 mg/kg as a 90 minute intravenous infusion followed by subsequent doses of 6 mg/kg as an intravenous infusion over 30-90 minutes every three weeks until disease progression [see <i>Dose Modifications (2.2)</i>]. <p>2.2 Dose Modifications</p> <p><i>Infusion Reactions</i></p> <p>[see <i>Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> Decrease the rate of infusion for mild or moderate infusion reactions Interrupt the infusion in patients with dyspnea or clinically significant

	<p>hypotension</p> <ul style="list-style-type: none"> Discontinue Herceptin for severe or life-threatening infusion reactions. <p><i>Cardiomyopathy</i></p> <p>[see <i>Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)</i>]</p> <p>Assess left ventricular ejection fraction (LVEF) prior to initiation of Herceptin and at regular intervals during treatment. Withhold Herceptin dosing for at least 4 weeks for either of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 16% absolute decrease in LVEF from pre-treatment values LVEF below institutional limits of normal and ≥ 10% absolute decrease in LVEF from pretreatment values. <p>Herceptin may be resumed if, within 4–8 weeks, the LVEF returns to normal limits and the absolute decrease from baseline is ≤ 15%.</p> <p>Permanently discontinue Herceptin for a persistent (> 8 weeks) LVEF decline or for suspension of Herceptin dosing on more than 3 occasions for cardiomyopathy.</p> <p>2.3 Preparation for Administration</p> <p><i>Reconstitution</i></p> <p>Reconstitute each 440 mg vial of Herceptin with 20 mL of Bacteriostatic Water for Injection (BWFI), USP, containing 1.1% benzyl alcohol as a preservative to yield a multi-dose solution containing 21 mg/mL trastuzumab. In patients with known hypersensitivity to benzyl alcohol, reconstitute with 20 mL of Sterile Water for Injection (SWFI) without preservative to yield a single use solution.</p> <p>Use appropriate aseptic technique when performing the following reconstitution steps:</p> <ul style="list-style-type: none"> Using a sterile syringe, slowly inject the 20 mL of diluent into the vial containing the lyophilized cake of Herceptin. The stream of diluent should be directed into the lyophilized cake. Swirl the vial gently to aid reconstitution. DO NOT SHAKE. Slight foaming of the product may be present upon reconstitution. Allow the vial to stand undisturbed for approximately 5 minutes. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Inspect visually for particulates and discoloration. The solution should be free of visible particulates, clear to slightly opalescent and colorless to pale yellow.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> Store reconstituted Herceptin at 2-8°C; discard unused Herceptin after 28 days. <u>If Herceptin is reconstituted with SWFI</u> without preservative, use immediately and discard any unused portion. <p><i>Dilution</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Determine the dose (mg) of Herceptin [<i>see Dosage and Administration (2.1)</i>]. Calculate the volume of the 21 mg/mL reconstituted Herceptin solution needed, withdraw this amount from the vial and add it to an infusion bag containing 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. DO NOT USE DEXTROSE (5%) SOLUTION. Gently invert the bag to mix the solution.
承認年月（または米国における開発の有無）	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法については、承認されていない。 〔開発を行っていない〕（2010年11月22日現在）
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p><u>Breast Cancer</u></p> <p><u>Metastatic Breast Cancer (MBC)</u></p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic breast cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments. in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable. in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease. in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive metastatic breast cancer, not previously treated with trastuzumab. <p><u>Early Breast Cancer (EBC)</u></p>

	<p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive early breast cancer following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable) (see section 5.1).</p> <p>Herceptin should only be used in patients with metastatic or early breast cancer whose tumours have either HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay (see sections 4.4 and 5.1).</p> <p><u>Metastatic Gastric Cancer (MGC)</u></p> <p>Herceptin in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease.</p> <p>Herceptin should only be used in patients with metastatic gastric cancer whose tumours have HER2 overexpression as defined by IHC2+ and a confirmatory SISH or FISH result, or by an IHC 3+ result. Accurate and validated assay methods should be used (see Sections 4.4 and 5.1).</p>
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>HER2 testing is mandatory prior to initiation of therapy (see sections 4.4 and 5.1). Herceptin treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of cytotoxic chemotherapy (see section 4.4).</p> <p><u>MBC</u></p> <p><i>Three-weekly schedule</i></p> <p>The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.</p> <p><i>Weekly schedule</i></p> <p>The recommended initial loading dose of Herceptin is 4 mg/kg body weight. The recommended weekly maintenance dose of Herceptin is 2 mg/kg body weight, beginning one week after the loading dose.</p> <p><i>Administration in combination with paclitaxel or docetaxel</i></p> <p>In the pivotal trials (H0648g, M77001), paclitaxel or docetaxel was</p>

administered the day following the first dose of Herceptin (for dose, see the Summary of Product Characteristics for paclitaxel or docetaxel) and immediately after the subsequent doses of Herceptin if the preceding dose of Herceptin was well tolerated.

Administration in combination with an aromatase inhibitor

In the pivotal trial (BO16216) Herceptin and anastrozole were administered from day 1. There were no restrictions on the relative timing of Herceptin and anastrozole at administration (for dose, see the Summary of Product Characteristics for anastrozole or other aromatase inhibitors).

EBC

Three-weekly schedule

In the adjuvant setting as investigated in the BO16348 (HERA) trial, Herceptin was initiated after completion of standard chemotherapy (most commonly, anthracycline-containing regimens or anthracyclines plus a taxane).

The recommended initial loading dose of Herceptin is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose of Herceptin at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.

Weekly schedule

In the adjuvant setting Herceptin was also investigated as a weekly regimen (loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg every week for one year) concomitantly with paclitaxel (administered weekly (80 mg/m²) or every 3 weeks (175 mg/m²) for a total of 12 weeks) following 4 cycles of AC (doxorubicin 60 mg/m² IV push concurrently with cyclophosphamide 600 mg/m² over 20–30 minutes).

MGC

Three-weekly schedule

The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose..

Breast Cancer (MBC and EBC) and Gastric Cancer (MGC)

Duration of treatment

Patients with MBC or MGC should be treated with Herceptin until progression of disease. Patients with EBC should be treated with Herceptin for 1 year (18 cycles three-weekly) or until disease recurrence.

Dose reduction

No reductions in the dose of Herceptin were made during clinical trials. Patients may continue therapy during periods of reversible, chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. Refer to the Summary of Product Characteristics for paclitaxel, docetaxel or aromatase inhibitor for information on dose reduction or delays.

Missed doses

If the patient misses a dose of Herceptin by one week or less, then the usual maintenance dose (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg) should be given as soon as possible. Do not wait until the next planned cycle. Subsequent maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg respectively) should then be given according to the previous schedule.

If the patient misses a dose of Herceptin by more than one week, a re-loading dose of Herceptin should be given over approximately 90 minutes (weekly regimen: 4 mg/kg; three-weekly regimen: 8 mg/kg). Subsequent Herceptin maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen 6 mg/kg respectively) should then be given (weekly regimen: every week; three-weekly regimen every 3 weeks) from that point.

Special patient populations

Clinical data show that the disposition of Herceptin is not altered based on age or serum creatinine (see section 5.2). In clinical trials, elderly patients did not receive reduced doses of Herceptin. Dedicated pharmacokinetic studies in the elderly and those with renal or hepatic impairment have not been carried out. However in a population pharmacokinetic analysis, age and renal impairment were not shown to affect trastuzumab disposition.

Paediatric population

	<p>Herceptin is not recommended for use in children below 18 years of age due to insufficient data on safety and efficacy.</p> <p><i>Method of administration</i></p> <p>Herceptin loading dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus. Herceptin intravenous infusion should be administered by a health-care provider prepared to manage anaphylaxis and an emergency kit should be available. Patients should be observed for at least six hours after the start of the first infusion and for two hours after the start of the subsequent infusions for symptoms like fever and chills or other infusion-related symptoms (see sections 4.4 and 4.8). Interruption or slowing the rate of the infusion may help control such symptoms. The infusion may be resumed when symptoms abate.</p> <p>If the initial loading dose was well tolerated, the subsequent doses can be administered as a 30-minute infusion.</p> <p>For instructions on use and handling of Herceptin refer to section 6.6.</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法については、承認されていない。 〔開発中〕（2010年11月22日現在）
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月（または独国における開発の有無）	〃
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月（または仏国における開発の有無）	〃
備考	

(2) 欧米4カ国の公的医療保険制度の適用状況について

1) 米国	
公的医療保険制度における記載内容	<p>[NCCN Drugs & Biologics Compendium]¹¹⁾</p> <p>【一般名】 Agent: Trastuzumab</p> <p>【製剤名】 Brand Name(s): Herceptin®</p> <p>【剤形】 Route(s): IV</p> <p>【効能・効果】 Indication: Breast Cancer - Invasive</p> <p>Recommended Use: Preoperative chemotherapy in combination with paclitaxel followed in combination with FEC/CEF regimen (fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide), for patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive stage IIA, IIB, or T3, N1, M0 disease (ductal, lobular, mixed type, or metaplastic histologies) that is node-positive or node-negative and 1.0 cm or greater, who desire breast preservation and fulfill criteria for breast-conserving surgery except for tumor size, or for patients with locally advanced disease (stage IIIA, IIIB, or IIIC, including inflammatory breast cancer)</p> <p>【用法・用量】 記載なし</p>
備考	
2) 英国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
3) 独国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	なし

おける記載内容	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

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

本報告書では、「HER2 過剰発現」と「HER2 陽性」の総称として、「HER2 陽性」を用いる。代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

【海外報告】

1) Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85⁵⁾

HER2 陽性乳癌患者を対象に、化学療法に本薬を併用した際の術前補助化学療法としての有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量は、化学療法群では、パクリタキセル (225mg/m² の3週間1回投与) を4サイクル実施後に FEC 療法 (フルオロウラシル 500mg/m²、エピルピシン 75mg/m² 及びシクロホスファミド 500mg/m² の併用投与) が4サイクル実施され、本薬併用群では化学療法群に併用で本薬 (初回 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg) の1週間1回投与が24週間行われた。

34 例の pCR が得られた時点で、本薬併用群の効果が確認されたことから、独立データモニタリング委員会の勧告に従い試験が中止された。

有効性について、主要評価項目である pCR 率は、化学療法群で 25% (4/16 例)、本薬併用群で 66.7% (12/18 例) であった (P=0.05)。なお、全登録例 42 例の pCR 率は、化学療法群で 26.3% (5/19 例)、本薬併用群で 65.2% (15/23 例) であった (P=0.016)。

安全性について、Grade 4 の好中球減少症が、化学療法群で 11/19 例 (57.9%)、本薬併用群で 21/23 例 (91.3%) に認められた。また、発熱性好中球減少症が、化学療法群で 8/19 例 (42.1%)、本薬併用群で 8/23 例 (34.8%) に認められた。減量は、化学療法群で 8/19 例 (42.1%)、本薬併用群で 13/23 例 (56.5%) で行われ、そのうち、好中球減少症による減量は化学療法群で 5/19 例 (26.3%)、本薬併用群で 10/23 例 (43.5%) であった。うっ血性心不全はいずれの群においても認められず、10 ポイント以上の左室駆出率 (LVEF) の低下は、化学療法群で 5/19 例 (26.3%)、本薬併用群で 7/23 例 (30.4%) に認められた。アレルギー反応は、化学療法群で 4/19 例 (21.1%)、本薬併用群で 4/23 例 (17.4%) に認められたが、治療は不要であった。また、両群とも有害事象による死亡は認められなかった。

2) Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33⁶⁾

本報告は、前述 1) の試験の追加報告であり、有効性及び安全性の評価については、1) の各治療群の内容も含まれている。

1) の試験の早期中止後、1) と同様の対象患者 22 例に、本薬併用群と同一レジメンの投与が行われた (追加本薬併用群)。

有効性について、追加本薬併用群の pCR 率は 54.5% (12/22 例) であり、本薬併用群と追加本薬併用群を合わせた pCR 率は 60% (27/45 例) であった。再発は、化学療法群の 3 例に認められ (そのうち 1 例は死亡)、本薬併用群では認められなかった。化学療法群の 1 年無再発生存率 94.7%、3 年無再発生存率 85.3% に対し、本薬併用群と追加本薬併用群を合わせた 1 年及び 3 年無再発生存率は 100% と推定された (化学療法群及び本薬併用群の観察期間中央値は 36.1 カ月、追加本薬併用群の観察期間中央値は 16.3 カ月である。)

安全性について、化学療法群の 1 例で LVEF が 35% に低下し、急性心筋梗塞が認められた。当該患者は、高血圧、糖尿病及び僧帽弁逆流を有していた。追加本薬併用群では、投与前の心電図で心房性不整脈及び左脚ブロックが認められた 1 例で、治療終了後、New York Heart Association (NYHA) 分類の評価により Grade 1 と判定された心機能障害が認められた。本薬併用群及び追加本薬併用群の合計 45 例において、臨床的なうっ血性心不全は認められず、心臓に関連した死亡は認められなかった。なお、死亡に至った有害事象に関する情報は記載されていない。

3) Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375: 377-84⁷⁾

局所進行性乳癌患者を対象に、化学療法に本薬を併用した際の術前補助化学療法としての有効性及び安全性を検討する無作為化比較第Ⅲ相試験 (医師主導治験) が実施された。

用法・用量は、化学療法群は、ドキシソルビン (60mg/m²) 及びパクリタキセル (150mg/m²) の3週間1回投与を3サイクル実施後、パクリタキセル (175mg/m²) の3週間1回投与を4サイクル実施し、更にシクロホスファミド (600mg/m²)、メソトレキセート (40mg/m²) 及びフルオロウラシル (600mg/m²) の1及び8日目投与を4週間毎に3サイクル実施することとされた。また、本薬併用群は、これらの化学療法に本薬 (初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg) を化学療法の投与間隔に合わせて3週間1回又は4週間1回の投与間隔で10サイクル併用することとされた。術後は、放射線療法に加えて、ホルモンレセプター陽性の患者にはタモキシフェン (20mg) が5年間連日投与された。また、本薬も放射線療法の開始前又は同時に、合計投与期間が1年間となるまで投与された。

なお、本試験では HER2 陰性の局所進行性乳癌患者も組み入れられ化学療法が投与されたが、主要目的は HER2 陽性患者における化学療法群と本薬併用群の比較であるため、以下の記載は HER2 陽性患者のデータに限定する。

有効性について、主要評価項目である無病生存期間について、HER2 陽性患者における 3 年無病生存率は、化学療法群で 56%、本薬併用群で 71%であり、本薬併用群で無病生存期間が有意に改善された (ハザード比 0.59、 $P = 0.013$)。また、pCR 率はそれぞれ 22% (26/118 例)、43% (50/117 例) であった。

安全性について、有害事象は、化学療法群では 113 例全例 (100%) で認められ、本薬併用群では 113/115 例 (98%) で認められた。Grade 3 の LVEF の低下 (うっ血性心不全、NYHA class III) は、本薬併用群でのみ 2/115 例 (2%) に認められた。Grade 3/4 の有害事象は、化学療法群、本薬併用群でそれぞれ、発熱性好中球減少症が両群ともに 2 例 (2%)、好中球減少症が 5 例 (4%)、3 例 (3%)、下痢及び胃炎が各 4 例 (4%)、1 例 (1%)、肺炎が 0 例 (0%)、1 例 (1%)、関節痛が 3 例 (3%)、0 例 (0%)、筋肉痛が両群ともに 1 例 (1%)、末梢性ニューロパチーが 2 例 (2%)、1 例 (1%) に認められた。有害事象による投与中止は化学療法群の 2 例 (注：有害事象の詳細は不明)、本薬併用群の 1 例に認められており、本薬併用群の 1 例は心臓関連事象によるものであった。なお、死亡に至った有害事象に関する情報は記載されていない。

4) A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 429-37¹²⁾

局所浸潤性乳癌を対象に、本薬を含む術前補助化学療法の有効性及び安全性を検討する無作為化第 II 相比較試験が実施された。

用法・用量は、エピルピシン (75mg/m²) 及びシクロホスファミド (750mg/m²) の 3 週間 1 回投与を 4 サイクル実施後、ドセタキセル (100mg/m²) の 3 週間 1 回投与を 4 サイクル実施し (以下、化学療法)、HER2 陽性患者のうち本薬併用群 (ドセタキセルと併用) には本薬 (初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg) が 3 週間 1 回投与された。なお、HER2 陰性患者のうちセレコキシブ併用群にはセレコキシブ (800mg/day) が投与されているが、今般の要望とは異なる検討結果のため、以下の記載は HER2 陽性患者のデータに限定する。

有効性について、主要評価項目の pCR 率は、化学療法のみでの投与患者 (化学療法群) で 19% (11/58 例)、本薬併用群で 26% (16/62 例) であった。

安全性について、主な有害事象として、化学療法群 (58 例)、本薬併用群 (62 例) でそれぞれ、Grade 3 の好中球減少症が 9 例 (15.5%)、9 例 (14.5%)、Grade 4 の好中球減少症が 19 例 (32.8%)、28 例 (45.2%)、Grade 3 の発熱性好中球減少症が 7 例 (12.0%)、11 例 (17.7%)、Grade 3 の皮膚及び爪が 0 例 (0%)、2 例 (3.2%)、Grade 4 の皮膚及び爪が 0 例 (0%)、2 例 (3.2%) に認められ、Grade 3/4 に集計された有害事象として、疲労が 2 例 (3.4%)、0 例 (0%)、粘膜炎が 4 例 (6.9%)、2 例 (3.2%) に認められた。本薬併用群の 1 例で、LVEF の 50%以下 (45%)

までの低下が認められた。いずれの投与群においても有害事象による死亡や未知重篤な有害事象は認められなかった。

【国内報告】

本薬を術前補助化学療法として用いており、かつ投与レジメンの詳細が明確である報告は 10 報 (症例報告、レトロスペクティブな検討を含む) あった。当該 10 報における術前補助化学療法のレジメンは以下のとおりであった。

- ・本薬 (初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg) 1 週間 1 回投与及びパクリタキセル 1 週間 1 回投与又は 3 週間 1 回投与、12 サイクル：8 報¹³⁻²⁰⁾
- ・本薬 (初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg) 1 週間 1 回投与及びドセタキセル 3 週間 1 回投与、4 サイクル：2 報^{21、22)}

それぞれのレジメンの試験について、代表例を以下に示す。

1) Neoadjuvant Weekly Paclitaxel with and without Trastuzumab in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Anticancer Research* 2009; 29: 517-24¹³⁾

進行又は転移性の乳癌患者を対象に、パクリタキセルの術前補助化学療法に本薬を併用した際の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、HER2 陰性の 32 例には、パクリタキセル 80mg/m² の 1 週間 1 回投与が 4 サイクル実施され、HER2 陽性の 17 例にはパクリタキセル 80mg/m² の 1 週間 1 回投与の 4 サイクルと併用で本薬初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg が 1 週間に 1 回計 16 回投与された。

HER2 陰性及び HER2 陽性で病理学的に無反応であった患者では、FEC 療法 (5-FU 500mg/m²、エピルピシン 75mg/m² 及びシクロホスファミド 500mg/m² の 3 週間 1 回併用投与) が実施された。術後内分泌療法はホルモン受容体陽性腫瘍の患者に実施された。

有効性について、奏効率は、パクリタキセル群で 65.6%、本薬併用群で 94.1%であった。また、pCR は本薬併用群でのみ 5 例に認められた。

安全性について、間質性肺炎の疑いのため除外された症例が 1 例あったが (注：除外されたとの意図は不明瞭であるが、文献どおりの表記である)、本症例は副腎皮質ホルモンで治療され、すぐに回復した。発現した有害事象は全て Grade 2 以下であり、貧血 (パクリタキセル群 12 例、本薬併用群 8 例 (以下、同順))、白血球減少症 (15 例、7 例)、血小板減少症 (0 例、1 例)、脱毛症 (29 例、16 例)、末梢性ニューロパチー (16 例、9 例)、筋肉痛/関節痛 (6 例、5 例)、悪心 (12 例、7 例)、疲労 (9 例、7 例)、発疹 (6 例、2 例)、下痢 (4 例、2 例)、便秘 (7 例、3 例)、味覚変化 (2 例、2 例)、食欲不振 (0 例、2 例)、粘膜炎 (0 例、1 例)、咽頭炎 (0 例、2 例)、爪の変化 (0 例、1 例)、潮紅 (1 例、0 例)、過敏症 (1 例、0 例) であった。

2) Phase II study of preoperative systemic treatment with the combination of docetaxel and

trastuzumab in patients with locally advanced HER-2-overexpressing breast cancer. The Breast 2010; 19: 370-6²¹⁾

局所進行性 HER2 陽性乳癌患者 (stage III B or III C) を対象に、術前補助化学療法としてドセタキセルと本薬を投与した際の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、本薬は初回 4mg/kg を、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間 1 回投与、ドセタキセルは 75mg/m² を 3 週間 1 回投与し、これを 1 サイクルとして術前に 4 サイクル実施された。

有効性について、主要評価項目である奏効率は 68%、pCR 率は 22% であった。

安全性について、心毒性については症候性の心臓関連事象はなかった。Grade 3/4 の有害事象は白血球減少症 10 例 (40%)、好中球減少症 12 例 (48%)、発熱性好中球減少症 5 例 (20%)、悪心、食欲不振、疲労、間質性肺炎、脱水、消化管穿孔、及び低酸素症各 1 件 (4%) であった。投与中止に至った有害事象は、間質性肺炎の 1 例と脱水を伴う食欲不振の 1 例の計 2 例であった。間質性肺炎は保存的治療 (安静と酸素療法のみ) で回復した。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Incorporating trastuzumab into the neoadjuvant treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Clin Breast Cancer 2005; 6: 77-80²³⁾

本研究では、2002~2004 年に公表された HER2 陽性の局所進行乳癌に対する本薬の術前補助化学療法の結果 (下表) が、Medline 検索及び ASCO と SABCs の両学会報告の要旨集から調査・レビューされた。その結果、いくつかの第 II 相試験と一つの第 III 相試験において、本薬を含む治療レジメンは忍容性があり、臨床的又は病理学的に高い奏効率が得られることが示されたとされている。また、長期予後及び安全性のデータは現時点で得られておらず、本薬を用いた術前補助化学療法の確立のために、良く計画された臨床試験の実施が必要とも記載されている。

本薬を含む術前補助化学療法の成績 (2002-2004 年)

報告者	患者数 (例)	補助化学療法レジメン		奏効率 (%)	pCR (%)
		術前	術後		
Hurley	34	DTX+CDDP+H	AC	報告なし	21
Burstein	40	PTX+H	AC	IHC3+: 84 IHC2+: 38	18
Harris	28	Vinorelbine+H	AC, or AC+PTX	93	29
Schiffhauer	16	DTX+H	特定せず	60	25
Bines	33	DTX+H	特定せず	70	12
Van Pelt	22	DTX+H	AC+H	77	報告なし
Coudert	33	DTX+H	なし	73	41
Buzdar	19	PTX→FEC	なし	報告なし	23
	23	PTX+H→FEC+H	なし		65

FEC: フルオロウラシル + エピルビシン + シクロホスファミド、PTX: パクリタキセル、DTX: ドセタキセル、AC: ドキソルビシン + シクロホスファミド、CDDP: シスプラチン、H: 本薬

2) Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: Accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 66: 31-41²⁴⁾

本研究では、2000~2006 年に公表された HER2 陽性の局所進行乳癌に対する本薬の術前補助化学療法の結果 (下表) が、PubMed 検索及び ASCO、SABCs、ESMO の学会報告の要旨集から調査・レビューされた。その結果、第 II 相試験、第 III 相試験の 23 報、計 585 例において、本薬を含む治療レジメンにより臨床的又は病理学的に高い奏効率が得られ、良好な安全性プロファイルが示されたとされている。

本薬を含む術前補助化学療法の成績 (2000-2006 年)

報告者	患者数 (例)	補助化学療法レジメン		奏効率 (%)	pCR (%)
		術前	術後		
Steger	9	H + E + DTX			22
Wenzel	14	H + E + DTX			7
Carey	22	AC→PTX+H		32	22
Mehta	8	AC + GM-CSF→TCH			71
Untch	119	EC→PTX+H	H		37
Buzdar	19	PTX→FEC			23
	23	PTX+H→FEC+H			65
Buzdar	22	PTX+H→FEC+H			54.50
Burstein	40	PTX+H	AC	IHC3+:84 IHC2+:38	18
Schiffhauer	16	DTX+H		60	25
Bines	33	DTX+H		70	12
Van Pelt	22	DTX+H	AC+H	77	
Molucon	18	DTX+H		67	28
Limentani	31	H + DTX + Vinorelbine		84	*breast : 39 breast and axilla : 45
Jahanzeb	31	DTX + Vinorelbine + H		65	*breast : 45 breast and axilla : 39
Griggs	18	DTX+H	AC		33
Coudert	26	DTX+H			47
Lybaert	13	Capecitabine + DTX + H	FEC ± H		54
Fenton	18	Carboplatin + PTX + H			78
Chang	11	DTX + Carboplatin + H	DTX + Carboplatin + H		36.4
	11	DTX + Carboplatin	DTX + Carboplatin + H		9
Hurley	30	DTX + CDDP + H	AC		in breast : 23 breast and axilla : 13
Harris	28	Vinorelbine + H	AC, or AC + PTX	93	29
Gennari	11	H			9
Torrisi	30	H + Vinorelbine		73	10.7

E: エピルビシン、FEC: フルオロウラシル + エピルビシン + シクロホスファミド、PTX: パクリタキセル、DTX: ドセタキセル、TCH: パクリタキセル + カルボプラチン + 本薬、AC: ドキソルビシン + シクロホスファミド、CDDP: シスプラチン、H: 本薬

*: NSABP の基準

3) Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. Cancer 2010; 116: 2856-67²⁵⁾

本研究では、2002～2008年に公表されたHER2陽性の局所進行乳癌に対する本薬の術前補助化学療法の結果(下表)が、PubMed検索及び学会報告の要旨集から調査・レビューされた。その結果、いくつかの第II相試験及び三つの第III相試験において、本薬を含む治療レジメンにより臨床的又は病理学的に高い奏効率が得られ、一定の安全性が確認できていることが示されたとされている。また、更なる試験により、本薬を含む術前補助化学療法の臨床的有用性が確定するであろうとも記載されている。

本薬を含む術前補助化学療法(第III相試験)の成績(2005-2008)

報告者	患者数(例)	補助化学療法レジメン		奏効率(%)	pCR (%)
		術前	術後		
Buzdar	19	PTX→FEC	なし		26.3
	23	PTX+H→FEC+H	なし		60
Gianni	115	A+PTX→PTX+CMF	なし	77	23
	113	A+PTX+H →PTX+CMF+H	H	89	43
von Minckwitz	445	EC+H→DTX+H→X+H	H+Tamoxifen		31.7
		EC+H→DTX+X+H			
		EC+H→DTX+H			
		EC→DTX→X	H+Tamoxifen		
		EC→DTX+X			
EC→DTX					

A:ドキシソルビン、E:エピルビン、FEC:フルオロウラシル+エピルビン+シクロホスファミド、PTX:パクリタキセル、DTX:ドセタキセル、CMF:シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル、EC:エピルビン+シクロホスファミド、X:カペシタビン、H:本薬

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition, 2008²⁶⁾

海外第III相試験成績(J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85)、及びその追加試験成績(Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33)が記載され(「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照)、本薬を加えた術前化学療法を用いることで、手術可能なHER2陽性乳癌の乳房温存率を高めると考えられる、と記載されている。

2) 新臨床腫瘍学 改訂第2版(2009年、日本臨床腫瘍学会編)²⁷⁾

乳癌の治療法の項において、「HER2陽性乳癌に対する小規模なランダム化比較試験で、術前化学療法に本薬を加えることにより、本薬非併用群のpCR率26.3%に対し、併用群のpCR率は54.5%と有意に高まった。術前本薬の長期予後に関するデータは僅少であるが、少なくとも乳房温存率の向上には寄与すると考えられている。」と記載されている。

3) 米国臨床腫瘍学会(ASCO)2007エデュケーショナルブック²⁸⁾

HER2陽性乳癌の術前補助化学療法において、本薬を含めた治療レジメンが推奨されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 乳癌診療ガイドライン(薬物療法)(2010年、日本乳癌学会編)²⁹⁾

クリニカルクエスチョン12の「(2) 術前治療でのトラスツマブ」の項に、以下のとおり記載されている。

M. D. Anderson Cancer CenterでHER2陽性患者に対する術前化学療法に本薬を上乗せするランダム化第III相比較試験が行われた。パクリタキセル4サイクル後にFEC4サイクルを投与し、化学療法に本薬を併用する群と併用しない群について検討された。中間解析の段階で、本薬併用群で有意に病理学的完全奏効率(pCR率; 65.2% vs 26.3%、P=0.016)が高かったため、試験は中止に至っているが、その後継続された試験外治療でも本薬併用により同等のpCR率が得られている。ただし、FECなどのアンスラサイクリン系薬剤に本薬を加える場合、長期的な心機能の安全性については証明されていない。わが国で行われたランダム化第II相比較試験でも、アンスラサイクリン後のタキサンに本薬を併用することにより、46.3%と高いpCR率が得られている。

2) National Comprehensive Cancer Network (NCCNガイドライン) Clinical Practice Guideline in Oncology/Breast Cancer V.3.2010⁹⁾

HER2陽性乳癌における術前補助化学療法に対して本薬を含めた治療レジメンが推奨されている。

3) St. Gallen 国際コンセンサス会議 2009¹⁰⁾

「術前補助化学療法に関しては、主として乳房温存の可能性を高めるため適応の十分な根拠が示されていると考えられる。大多数のパネリストが、必要であれば術前補助化学療法にはタキサン系薬剤とアントラサイクリン系薬剤が含まれるべきであり、また、HER2陽性乳癌では抗HER2療法が含まれるべきである。」との見解が示されている。

6. 本邦での開発状況(経緯)及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況(経緯)等について

国内開発なし

(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

本邦では、「HER2陽性乳癌における術前補助化学療法」に対して、企業による臨床試験は実施されていないが、医師主導試験としてNCC-IDC-003試験が実施されており、以下に本試験の概略を示す。

1) NCC-IDC-003試験⁹⁾

HER2陽性乳癌に対して、本薬を含む術前補助化学療法レジメンの有効性を探索的に比較

検討する目的で実施された。

用法・用量は、CEF療法（シクロホスファミド 500mg/m²/エピルビシン 100mg/m²/フルオロウラシル 500mg/m²）を3週間間隔で4サイクル投与した後、本薬について初回は8mg/kg（体重）、2回目以降は6mg/kgが3週間間隔で計4回点滴静注された。本薬とパクリタキセルを併用した群（PTX-T群）では本薬に加え、パクリタキセル 80mg/m²が1週間間隔で12週間、ドセタキセルを併用投与した群（DTX-T群）では本薬に加え、ドセタキセル 75mg/m²が3週間間隔で4回点滴静注された。治療を完了した患者は後治療として手術療法及び適応の場合は放射線療法、内分泌療法を実施し、続いて術後本薬投与を実施した。

有効性について、主要評価項目であるFAS対象のpCR率はPTX-T群が46.9%（23/49例）、DTX-T群が44.7%（21/47例）であり、pCR率はPTX-T群でわずかに高かったが、治療群間に10%以上の差が認められなかったことから、群間差はないものと判断された。

安全性について、有害事象（医師記載用語に対し「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」（CTCAE）を用いた読み替えが行われた。）は、CEF療法実施期間では両治療群とも100%、PTX-T・DTX-T期間ではPTX-T群で91.8%（45/49例）、DTX-T群で95.7%（45/47例）に発現が認められた。PTX-T・DTX-T期間で両治療群間の発現率に最も大きな差が認められた有害事象は、「神経障害：感覚性」（PTX-T群：89.8%（44/49例）、DTX-T群：48.9%（23/47例）（以下、同順））であり、次いで「白血球¹⁾」（61.2%（30/49例）、21.3%（10/47例））、「粘膜炎/口内炎（機能/症状）-選択：²⁾」（18.4%（9/49例）、55.3%（26/47例））の順で両治療群間の差が大きかった。Grade 3以上の有害事象は、CEF療法実施期間でPTX-T群で49.0%（24/49例）、DTX-T群で38.3%（18/47例）、PTX-T・DTX-T期間では、PTX-T群で12.2%（6/49例）、DTX-T群で21.3%（10/47例）に認められた。PTX-T・DTX-T期間ではGrade 3以上の有害事象は、白血球³⁾（6.1%（3/49例）、17.0%（8/47例））、好中球/顆粒球⁴⁾（2.0%（1/49例）、8.5%（4/47例））、発熱性好中球減少（ANC<1.0×10⁹/L、発熱≥38.5℃）（0%（0例）、6.48%（3/47例））、神経障害：感覚性（4.1%（2/49例）、0%（0例））、ヘモグロビン⁵⁾（0%（0例）、2.1%（1/47例））、リンパ球減少（0%（0例）、2.1%（1/47例））、左室収縮機能不全（2.0%（1/49例）、0%（0例））、浮腫（0%（0例）、2.1%（1/47例））、血糖値上昇（高血糖）（0%（0例）、2.1%（1/47例））であった。

治療薬の投与中止に至った有害事象は、全ての期間でPTX-T群で10.2%（5/49例）、DTX-T群で8.5%（4/47例）で認められた。CEF療法実施期間での投与中止は、PTX-T群で3例、DTX-T群で2例に認められ、内訳はPTX-T群では自殺による死亡、嘔吐及び悪心各1例、DTX-T群では、2例とも好中球/顆粒球⁶⁾であった。

死亡例は、PTX-T群の1例のみに認められ、CEF療法4コース終了直後のPTX-T療法開始予定日に自殺の報告があった。担当医師は、術前化学療法との因果関係は「関連が疑われる」と判定した。

本薬投与に関連すると考えられる有害事象（PTX-T・DTX-T期間）であるInfusion reactionで最も発現率が高かったのは、両治療群とも「悪寒戦慄」（PTX-T群：14.3%（7/49例）、DTX-T群：21.3%（10/47例））であり、全てGrade 1であった。なお、これ以外のInfusion reaction

も全てGrade 1又は2であった。また、心臓障害（CTCAE大分類の「心臓全般」及び「不整脈」）の発現率は、PTX-T群で16.3%（8/49例）、DTX-T群で17.0%（8/47例）であり、重篤な有害事象は、PTX-T群の左室収縮機能不全及びDTX-T群の「上室性及び結節性不整脈-選択：⁷⁾」の各1例であった。

総括報告書に記載されたCTCAEでコーディングされた事象を、企業がMedDRA v12.1に読み替えたものを以下に示す。

*1 「白血球」（全Grade）：「白血球数減少」（PTX-T群：61.2%（30/49例）、DTX-T群：21.3%（10/47例））

*2 「粘膜炎/口内炎（機能/症状）-選択：²⁾」（全Grade）：

「口内炎」（16.3%（8/49例）、51.1%（24/47例））、「咽頭の炎症」（0%（0例）、6.4%（3/47例））、「扁桃炎」（0%（0例）、2.1%（1/47例））及び「口唇炎」（2.0%（1/49例）、2.1%（1/47例））

*3 「白血球」（Grade 3以上）：「白血球数減少」（6.1%（3/49例）、17.0%（8/47例））

*4 「好中球/顆粒球(ANC/AGC)」（Grade 3以上）：「好中球数減少」（2.0%（1/49例）、8.5%（4/47例））

*5 「ヘモグロビン」（Grade 3以上）：「ヘモグロビン減少」（0%（0例）、2.1%（1/47例））

*6 「好中球/顆粒球(ANC/AGC)」（投与中止に至った有害事象（CEF療法実施期間））

：「好中球数減少」（0%（0例）、4.3%（2/47例））

*7 「上室性及び結節性不整脈-選択：⁷⁾」（重篤な有害事象）：「洞性頻脈」（0%（0例）、2.1%（1/47例））

2) 臨床使用実態について

本邦において、本薬はHER2陽性乳癌の術前補助化学療法として、パクリタキセル又はドセタキセルとの併用で1週間1回投与又は3週間1回投与の使用法にて用いられていることが確認された（「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」、本項の「1）NCC-IDC-003試験」の項参照）。したがって、本薬のHER2陽性乳癌の術前補助化学療法に対する使用実態はあると考える。

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) HER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法の海外における有効性の臨床成績

本薬のHER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法に対して、企業主導の海外臨床試験は実施されていないが、本薬の有効性及び安全性を検討した文献報告がされており、概略を以下に示す（詳細は、「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）。なお、本薬の投与方法は、①及び②の試験では1週間1回投与方法が、③及び④の試験は3週間1回投与方法が用いられている。

① パクリタキセル単剤投与後にFEC療法を施行する化学療法群では25%、化学療法群に本薬を併用した本薬併用群で66.7%のpCR率が得られた（本試験は34例の投与が終了した時点で、本薬併用群の有効性が確認されたとしてデータモニタリング委員会の勧告により試験が中止されており、当該pCR率は中止時点の結果である）（J Clin Oncol 2005; 23:

3676-85⁵⁾。

- ② ①の試験の早期中止後に、追加登録された本薬併用群の pCR 率は 54.5%であり、①の試験との合計症例での pCR 率は 60%であった (Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33⁶⁾)。
- ③ HER2 陽性乳癌患者において (注:本試験には HER2 陽性例以外も登録されている。)、 「ドキシソルピシン+パクリタキセル」 → 「パクリタキセル」 → 「シクロホスファミド+メントレキセート+フルオロウラシル」の化学療法群で 22%、化学療法に本薬を併用した本薬併用群で 43%の pCR 率が得られた (NOAH 試験 ; Lancet 2010; 375: 377-84⁷⁾)。
- ④ HER2 陽性乳癌患者において (注:本試験には HER2 陽性例以外も登録されている。)、 「エビルピシン+シクロホスファミド」 → 「ドセタキセル」の化学療法群で 19%、化学療法群に本薬を併用した本薬併用群で 26%の pCR 率が得られた (Breast Cancer Res Treat 2010; 122: 429-37¹²⁾)。

以上のとおり、本薬の HER2陽性乳癌の術前補助化学療法に対する有効性について、海外各試験の pCR 率から一定の有効性は認められると考える。なお、NOAH 試験では、本薬と併用される化学療法レジメンが通常本邦で用いられるレジメンとは異なることや術後にも一部の症例で本薬の投与が行われていること等、結果解釈に注意が必要な点があるものの、本薬併用で無病生存期間の延長効果が示されている。

2) HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法の日本人における有効性の臨床成績

本薬の HER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法に対して、企業主導の国内臨床試験は実施されていない。一方、医師主導の国内治験 (NCC-IDC-003試験) で、HER2陽性手術可能乳癌を対象に、CEF 療法後の本薬の有効性についての検討が行われている。その結果、pCR 率は、本薬にパクリタキセルを併用投与する群で46.9%、ドセタキセルを併用投与する群で44.7%であった (詳細は、「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項参照)。また、本薬の日本人患者に対する有効性が示唆されている国内臨床試験・研究の報告が複数されている (「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照)。

以上より、日本人患者においても一定の有効性が認められると判断した。

なお、要望用法・用量は3週間1回投与であるが、本邦では、パクリタキセル又はドセタキセルとの併用で本薬は1週間1回投与又は3週間1回投与の用法にて用いられている (「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項参照)。両投与方法の有用性の差異等については明確でないものの、両投与方法ともに使用実態があり、かつ一定の有効性が示されていることを考慮し、検討会議は、3週間1回投与のみならず1週間1回投与についても有効性はあると判断した。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (以下、検討会議) は、上記の

国内外試験成績、及び教科書やガイドライン等の記載内容を踏まえ、本薬 (1週間1回投与及び3週間1回投与) の HER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法としての有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

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

1) HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法の海外における安全性の臨床成績

本薬の HER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法に対して、企業による海外臨床試験は実施されていないが、本薬の有効性及び安全性を検討した文献報告がされており、安全性の結果の概略を以下に示す (詳細は、「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照)。なお、本薬の投与方法は、①及び②の試験では1週間1回投与方法が、③及び④の試験では3週間1回投与方法が用いられている。

- ① 本試験では、化学療法群及び本薬併用群で (以下、同順)、Grade 4 の好中球減少症が 57.9%及び 91.3%に、発熱性好中球減少症が 42.1%及び 34.8%に認められた。薬剤の減量を必要とした好中球減少症は、化学療法群で 26.3%、本薬併用群で 43.5%に認められた。10 ポイント以上の LVEF の低下は、化学療法群で 26.3%、本薬併用群で 30.4%に認められたが、うっ血性心不全は両群とも認められなかった。また、両群とも有害事象による死亡は認められなかった (J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85⁵⁾)。
- ② ①の試験のフォローアップの安全性に関する結果が示されている。化学療法群では急性心筋梗塞が 1 例に認められた。新たに症例を追加した本薬併用群 (以下、追加本薬併用群) では治療終了後に NYHA Grade 1 の心機能障害が 1 例に認められた。しかし、本薬併用群及び追加本薬併用群において、うっ血性心不全は認められず、心臓に関連した死亡は認められなかった (Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33⁶⁾)。
- ③ NOAH 試験では、化学療法群及び本薬併用群で (以下、同順)、Grade 3/4 の発熱性好中球減少症がともに 2%に、Grade 3/4 の好中球減少症が 4%及び 3%に認められた。Grade 3 の LVEF の低下 (うっ血性心不全、NYHA class III) については、本薬併用群でのみ 2%認められた。その他の心関連イベント及び Grade 3/4 の有害事象の発現率に群間で大きな差は認められなかった (NOAH 試験 ; Lancet 2010; 375: 377-84⁷⁾)。
- ④ 本試験では、化学療法群及び本薬併用群で (以下、同順)、Grade 3 の好中球減少症が 15.5%及び 14.5%に、Grade 3 の発熱性好中球減少症が 12.0%及び 17.7%に、Grade 4 の好中球減少症が 32.8%及び 45.2%に、認められた。本薬併用群でのみ LVEF が 50%以下まで低下した症例が 1 例に認められた。両群とも有害事象による死亡は認められなかった (Breast Cancer Res Treat 2010; 122: 429-37¹²⁾)。

2) HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法の日本人における安全性の臨床成績

医師主導の国内治験 (NCC-IDC-003試験⁸⁾) では、Grade 3以上の有害事象の発現率は本薬

とパクリタキセル併用群 (PTX-T 群: 49例) で12.2%、本薬とドセタキセル併用群 (DTX-T 群: 47例) で21.3%に認められた。本薬投与で infusion reaction に関連する有害事象で最も発現率が高かった事象は、両群とも悪寒戦慄 (PTX-T 群: 14.3%、DTX-T 群: 21.3%) であったが、当該事象は全て Grade 1であり、これ以外の Infusion reaction 関連事象についても Grade 1又は2であった。また、心障害の有害事象発現率としては、PTX-T 群で16.3%及び DTX-T 群で17.0%に認められていた。また、重篤な有害事象は、PTX-T 群では左室収縮機能不全が、DTX-T 群では上室性及び結節性不整脈が各1例に認められた。なお、本薬併用期間中に死亡例は認められなかった。

また、医師主導の国内治験 (NCC-IDC-003試験) で認められた発現率10%以上の有害事象のうち、既存の本薬の国内添付文書に記載されていない有害事象は、色素沈着、注射部位反応及び体重変動であった。これらの事象については、タキサン系薬剤の添付文書に副作用として既に記載されており、併用薬剤の影響が考えられることから、併用薬剤の添付文書も熟読した上で、本薬が適切に使用される場合には特段問題ないと考ええる。

本項1) ①~④に示した海外試験、及び医師主導の国内治験 (NCC-IDC-003試験) で確認された有害事象の種類は、添付文書に記載されている副作用と同様と考えられ、乳癌における術後補助化学療法でも安全性プロファイルに大きな差はないと考ええる。なお、心障害については、既に本薬投与時に注意すべき有害事象として、添付文書の警告欄でも注意喚起がなされているが、上記の各試験において、本薬の併用により化学療法単独と比較して心障害の発現割合が高い傾向がみられるため、引き続き注意が必要な事象と考える。

以上より、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等が適切に実施されるのであれば、日本人の HER2陽性乳癌の術前補助化学療法に対する本薬の併用については、管理可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の報告より、HER2陽性乳癌における術前補助化学療法に対して、本薬は化学療法と併用した際に、一定の有用性が認められており、日本人患者においても本薬の有用性は期待できると考える (「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」、「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照)。

なお、国内外の報告より、本薬は1週間1回投与又は3週間1回投与で用いられており、両投与法の有用性の差異等については不明であるものの、両投与法ともに使用実態があり、かつ一定の有効性が示されていると考える (「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照)。

以上の内容、及び教科書やガイドライン等の記載内容を踏まえ、検討会議は、3週間1回投与及び1週間1回投与の両投与法において、本薬の HER2陽性乳癌の術前補助化学療法として

の有用性は、医学薬学上公知であるとするは可能と判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の記載が妥当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】(下線部追加部分)

- HER2過剰発現が確認された転移性乳癌
- HER2過剰発現が確認された乳癌における術前又は術後補助化学療法
- HER 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する使用上の注意> (下線部変更、取り消し線削除部分)

1. HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
2. HER2過剰発現が確認された乳癌の場合
—本剤による術前補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。—
2. HER2過剰発現が確認された胃癌の場合
(1) 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
(2) 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

【設定の妥当性について】

医師主導の国内治験 (NCC-IDC-003 試験) や海外臨床試験より、本薬の HER2 陽性乳癌患者に対する有用性は認められると判断した (「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照)。

したがって、現行の添付文書の<効能・効果に関連する使用上の注意>に記載されている「2. 本剤による術前補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない」は削除し、【効能・効果】に「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」の内容を追加することは妥当と考えるが、効能・効果の表記として、「乳癌」とすることも検討されるべきと考えており、この点については承認申請後に検討されることが望ましいと考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載が妥当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(下線部追加部分)

HER2過剰発現が確認された転移性乳癌にはA法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法にはA法又はB法を使用する。HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には4 mg/kg(体重)を、2回目以降は2 mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には8 mg/kg(体重)を、2回目以降は6 mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

【設定の妥当性について】

国内外の報告において、HER2陽性乳癌の術前補助化学療法に対する本薬の投与方法は1週間1回投与又は3週間1回投与であり、両投与方法について一定の有用性はあると検討会議は判断した(「7.(3)要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照)。

なお、要望番号197では、「トラスツズマブのHER2陽性転移性乳癌に対する本薬のB法の用法・用量の追加」の要望があげられている。当該内容が設定された場合、今般の用法・用量追加に伴い、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法でのみA法が設定されていない状況となる。しかし、当該内容について要望内容に含まれていないため術後補助療法は検討対象としていない。

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

本適応症に対して企業が実施した臨床試験はないものの、国内で実施された医師主導治験(NCC-IDC-003試験)、海外で実施された臨床試験の報告において、本薬のHER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法の有用性が示唆されている。また、既承認の「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」及び「HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」において、本薬の1週間1回投与又は3週間1回投与は広く使用されており、一定の安全性情報は蓄積されていると考える。

以上から、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

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

なし

(3) その他、市販後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) がんの統計編集委員会. がんの統計(2008年版). 財団法人がん研究振興財団, URL: http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2008_jp.html
- 2) Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
- 3) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
- 4) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, et al. Phase III Trial Comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the Adjuvant Treatment of HER2 positive Early Breast Cancer Patients: Second Interim Efficacy Analysis. Breast Cancer Res Treat 2006 Dec;100(Supple 1):52.
- 5) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005 Jun 1;23(16):3676-85.
- 6) Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 2007 Jan 1;13(1):228-33.
- 7) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
- 8) Masuda N, Ando M, Aogi K, Ino H, Iwata H, Tokuda Y, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab for operable breast cancer with overexpression of

- HER2. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009 May 20, 2009;27(15S):565.
- 9) National comprehensive Cancer Network (NCCN) Breast cancer Guideline, Version 3. 2010.
 - 10) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009 Aug;20(8):1319-29.
 - 11) NCCN Drugs & Biologics Compendium.
 - 12) Pierga JY, Delaloge S, Espie M, Brain E, Sigal-Zafrani B, Mathieu MC, et al. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2010 Jul;122(2):429-37.
 - 13) Horiguchi J, Oyama T, Koibuchi Y, Yokoe T, Takata D, Ikeda F, et al. Neoadjuvant Weekly Paclitaxel with and without Trastuzumab in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Anticancer Research 2009;29:517-24.
 - 14) Tamura K, Shimizu C, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, Yonemori K, et al. FcyR2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer. Ann Oncol 2010 Nov
 - 15) Tanioka M, Shimizu C, Yonemori K, Yoshimura K, Tamura K, Kouno T et al. Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. Br J Cancer 2010;103:297-302.
 - 16) Shimizu T, Hirano A, Watanabe O, Kinoshita J, Kimura K, Kamimura M et al. Successful neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin for an elderly patient with inflammatory breast cancer. Anticancer Res 2010;30:581-6.
 - 17) Rai Y, Sagara Y, Ooi Y, Sagara Y, Sagara Y, Baba S et al. Preoperative therapy using trastuzumab and weekly paclitaxel in a stage IIIB inoperable locally advanced HER2-positive breast cancer with complete pathologic response. Jpn J Cancer Chemother 2009 Mar;36(3):471-3.
 - 18) Shien T, Shimizu C, Seki K, Shibata T, Hojo T, Ando M et al. Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome. Breast Cancer Res Treat 2009;113:307-13.
 - 19) Shimizu C, Masuda N, Yoshimura K, Tsuda H, Mano M, Ando M, et al. Long-term outcome and pattern of relapse after neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer. Jpn J Clin Oncol 2009 Aug;39(8):484-90.
 - 20) Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C, Hatanaka Y, Hirakawa A, Ono M, et al. Immunohistochemical Expression of HER1, HER3, and HER4 in HER-2 Positive Breast Cancer Patients Treated With Trastuzumab-Containing Neoadjuvant Chemotherapy. Journal of Surgical Oncology 2010;101:222-7.
 - 21) Sawaki M, Iwata H, Sato Y, Wada M, Toyama T, Sasaki E, et al. Phase II study of preoperative systemic treatment with the combination of docetaxel and trastuzumab in patients with locally

- advanced HER-2-overexpressing breast cancer. The Breast 2010;19:370-6.
- 22) Sano M, Tabei T, Suemasu K, Tanagita Y, Yamamoto N, Asaga T et al. Multicenter phase II trial of thrice-weekly docetaxel and weekly trastuzumab as preoperative chemotherapy in patients with HER2-overexpressing breast cancer – Japan East Cancer Center Breast Cancer Consortium (JECBC) 02 trial. Jpn J Cancer Chemother 2006 Oct;33(10):1411-5.
 - 23) Montemurro F, Aglietta M. Incorporating trastuzumab into the neoadjuvant treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Clin Breast Cancer 2005 Apr;6(1):77-80.
 - 24) Lazaridis G, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: Accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. Crit Rev Oncol Hematol 2008 Apr;66(1):31-41.
 - 25) Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. Cancer 2010 Jun 15;116(12):2856-67.
 - 26) Pisters PWT, et al. De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : Principles & Practice of Oncology. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2008;p.1625.
 - 27) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学. 第2版. 南江堂 ; 2009;p.464-6.
 - 28) Edward H. Romond. AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY EDUCATIONAL BOOK, 2007:85-9.
 - 29) 日本乳癌学会／編. 乳癌診療ガイドライン 1 薬物療法. 2010年版. 金原出版株式会社 ; 2010;p.52-6.