

第9回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
議事次第

平成23年9月15日(木) 16:00~18:00
都市センターホテル コスモスホール2

議 事

1. 専門作業班（WG）の検討状況等について
2. 企業から提出された開発工程表等について
3. その他

配付資料一覧

資料 1 検討会議における検討の進め方

資料 2 専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

○ 資料 3 公知申請への該当性に係る検討会議報告書（案）

3-1 プロプラノロール塩酸塩

3-2 イホスファミド

3-3 パクリタキセル

3-4 パクリタキセル

3-5 パクリタキセル

3-6 パクリタキセル

3-7 パクリタキセル

3-8 メナテトレノン

3-9 アンピシリンナトリウム

○ 資料 4 医療上の必要性が高いとされた品目に係る専門作業班（WG）の検討状況

4-1 第1回（平成22年5月21日）開発要請品目等（前回会議時に検討中であったもの）

4-2 第2回、第3回（平成22年12月13日、平成23年5月13日）開発要請品目等

○ 資料 5-1 企業から提出された開発工程表について

○ 資料 5-2 企業から提出された開発工程表の概要等

○ 資料 6 開発企業の募集を行った医薬品のリスト

注）○を付した資料は開発要請等を行った品目に関する資料

参考資料 1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

参考資料 2 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員

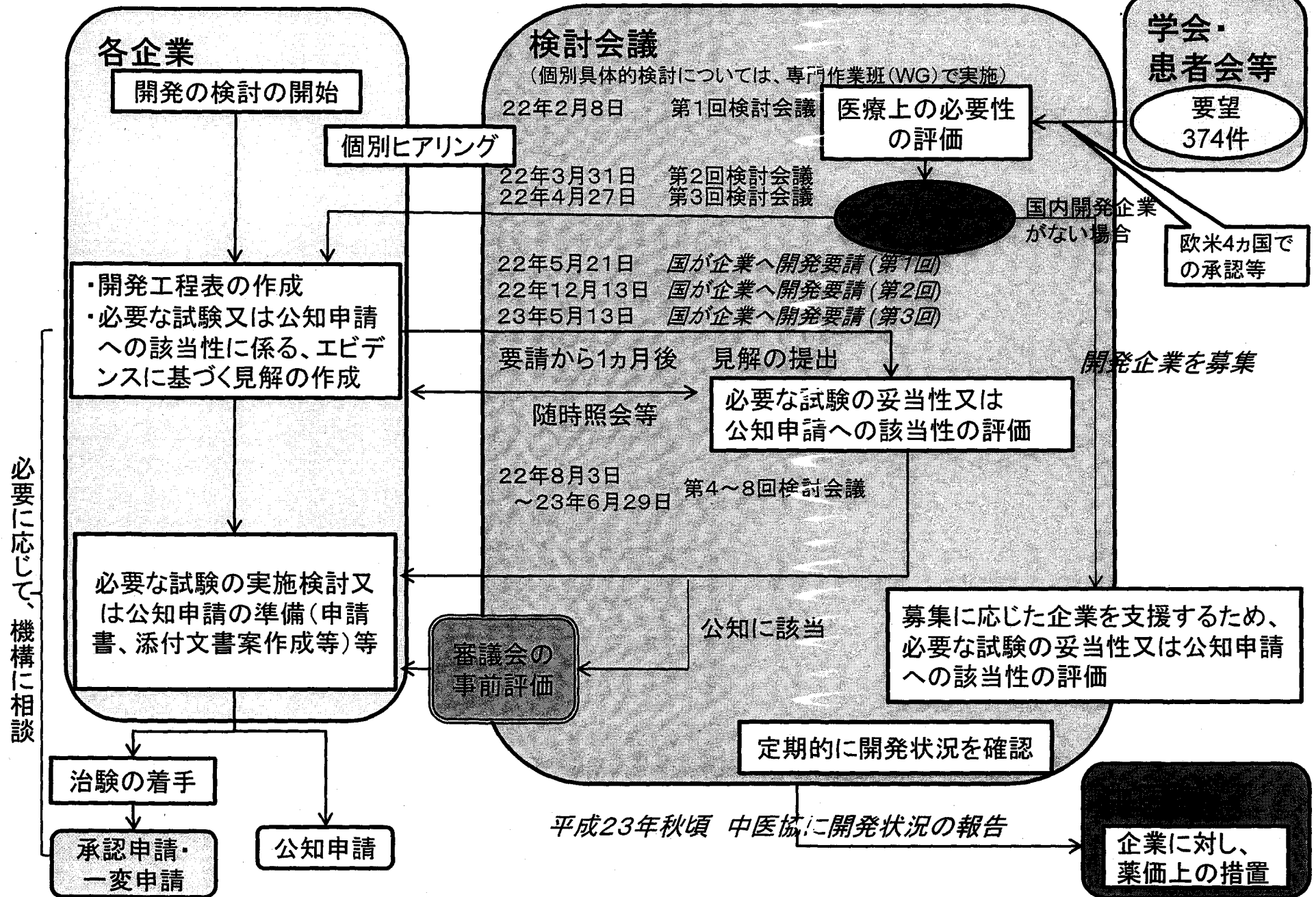
参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について

参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー

参考資料 4 開発要請先企業の指定の考え方について

検討会議における検討の進め方

資料1



専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

1. 医療上の必要性の評価について

検討会議における医療上の必要性の評価は、下表のとおりであった。

各WGの検討状況			代謝・ その他	循環器	精神・ 神経	抗菌・ 抗炎症	抗がん	生物	小児	合計		
検討済み	必要性高い	未承認薬	8	9	10	5	11	3	11	57	186	
		適応外薬	12	22	21	23	31	2	18	129		
	必要性高くない	未承認薬	4	1	2	0	1	1	1	10		80
		適応外薬	9	4	27	9	18	3	0	70		
海外承認等なし	未承認薬	3	2	3	5	4	0	1	18	104		
	適応外薬	12	14	30	9	13	0	8	86			
承認済み	未承認薬	0	0	0	0	1	0	0	1	4		
	適応外薬	0	0	2	0	1	0	0	3			
合計			48	52	95	51	80	9	39	374		

2. 医療上の必要性が高いとされた品目について

医療上の必要性が高いとされたものについては、下記の通り開発要請等を行っている。

- ①平成22年4月27日に開催された第3回会議までに医療上の必要性が高いとされたもの（108件）については、平成22年5月21日に企業に開発要請（92件）又は開発企業の募集（16件）を行った（第1回開発要請等）。
- ②第1回開発要請等以降、平成22年11月10日に開催された第6回会議までに医療上の必要性が高いとされたもの（74件）については、平成22年12月13日に企業に開発要請（72件）し、又は速やかに開発企業の募集（2件）を行った（第2回開発要請等）。
- ③平成23年4月18日に開催された第7回会議において医療上の必要性が高いとされたもの（4件）については、平成23年5月13日に企業に開発要請（3件）し、又は速やかに開発企業の募集（1件）を行った（第3回開発要請等）。

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

(1) 第1回開発要請等したものの検討状況

第1回開発要請等したもののうち、前回(第8回)会議時点で実施が必要な試験や公知申請の妥当性について検討中であった7件について、検討状況の一覧を資料4-1に掲載した。各専門作業班(WG)における平成23年8月までの検討状況は下表のとおりである。

各WGの検討状況		合計		(参考)	
企業に開発要請したもの		92		6/29開催 第8回会議時点	
公知申請が妥当であるもの	未承認薬	0	25	0	24
	適応外薬	25		24	
既に開発に着手しているもの (承認申請済みのものを含む)	未承認薬	27	43	27	43
	適応外薬	16		16	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	10	18	10	18
	適応外薬	8		8	
実施が必要な試験や公知申請の妥当性について 検討中のもの	未承認薬	0	6	0	7
	適応外薬	6		7	
開発企業を公募したもの		16		16	
合計		108		108	

(2) 第2回、第3回開発要請等したものの検討状況

第2回、第3回開発要請等したものについて、企業から提出された見解に対する検討状況の一覧を資料4-2に掲載した。各専門作業班(WG)における平成23年8月までの検討状況は下表のとおりである。

各WGの検討状況		合計		(参考)	
企業に開発要請したもの		75		6/29開催 第8回会議時点	
公知申請が妥当であるもの	未承認薬	0	23	0	15
	適応外薬	23		15	
既に開発に着手しているもの (承認申請済みのものを含む)	未承認薬	3	11	3	11
	適応外薬	8		8	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	5	31	5	31
	適応外薬	26		26	
実施が必要な試験や公知申請の妥当性について 検討中のもの	未承認薬	0	10	0	18
	適応外薬	10		18	
開発企業を公募したもの		3		3	
合計		78		78	

資料 3-1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書(案)
 プロプラノロール塩酸塩
 小児不整脈

1. 要望内容の概略について

要望され た医薬品	一般名：プロプラノロール塩酸塩	
	販売名：インデラル錠 10mg、同錠 20mg	
	会社名：アストラゼネカ株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会	
要望内容	効能・効果	[小児] 不整脈
	用法・用量	[小児] 不整脈：0.25～0.5 mg/kg を 1日 3～4 回投与。
	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. 適応疾病の重篤性

小児等(新生児(出生後4週未満)、乳児(新生児を除く0歳児)、幼児(1～6歳児)および小児(7～14歳児))の不整脈については、以下に示す理由から成人に比べて認識されることが少なかったと推定される。また、小児等では虚血性心疾患や動脈硬化など老化にともなう変化は見られないことから、小児等の患児に発現する不整脈(以下、「小児不整脈」)に関する知見は成人に比して少なかった。

- ・新生児期～乳児期は、出生児の自律神経系の発達が未熟なことから、各自律神経による調節のアンバランスのため頻脈が発現するが²⁾、その多くが出生後1年以内に消失すること³⁾。
- ・一般に小児不整脈は、心電図上で一見重篤な不整脈に見えても患児の訴えは少なく、特に基礎疾患のない不整脈では、症状が認められないことが多いこと⁴⁾。
- ・自覚症状があっても、新生児期から幼児期にかけての患児では、十分に伝えきれないことが多いと考えられること。

しかしながら、学童心臓検診の普及にともない、幼児期に一旦減少した不整脈が成長と共に再度増加し⁴⁾、中には運動制限を必要とする児や、放置すれば突然死を招く児も存在することが報告されている(学校管理下での心臓突然死例の8%に基礎疾患としての不整脈が認められた⁵⁾)。さらに、小児等には、原因不明の突然死も毎年少なからず発生しており、独立行政法人

日本スポーツ振興センターが行った平成5年から平成14年までの年度毎の統計によれば、学校管理下における突然死(人口10万人あたり幼稚園児で0.00～0.13人、小学生で0.08～0.27人、中学生で0.49～0.85人)のうち、71%が心臓突然死であり、その50%以上が基礎心疾患を指摘されていない原因不明例であるが、原因不明例の多くは何らかの致死性不整脈に伴うものと考えられる⁶⁾とされている。「心臓突然死の予知と予防法のガイドライン」⁶⁾では、小児突然死の原因疾患として乳幼児突然死症候群、先天性心疾患、肥大型心筋症、川崎病と並んで不整脈(頻脈性、徐脈性)、Commotio Cordis(心臓振蕩、致死性不整脈を惹起)が挙げられている。また、頻脈、特に上室性頻拍や心房粗動が持続すると、死亡にまで至らなくとも、全身の心行動態の異常のみならず、短時間で心不全に移行する可能性がある⁴⁾。

以上より、小児不整脈は心行動態不全を引き起こすのみならず、小児期までの児童の突然死の主たる原因の一つとも考えられることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下、「検討会議」)は、疾患の重篤性は「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当する判断した。

2. 医療上の有用性

小児不整脈は上述のように、無治療の場合には心行動態不全を来す可能性があることから、早期から頻拍に対してレートコントロールを行う必要がある。成人においては、カテーテルアブレーションや植え込み型除細動器等の非薬物療法の発達により、多くの頻脈性不整脈の根治・コントロールが可能となっているが、小児等においては解剖学的に外科的なアプローチが困難な場合が多いため、薬物療法は重要かつ主たる治療手段となっている⁷⁾。

しかしながら、本邦において小児等での適応を有する抗不整脈薬はジギタリス製剤、フレカイニド酢酸塩及びベラパミル塩酸塩のみであり、β遮断薬は適応を有していない。特に乳児期までの患児にみられる不整脈の多くは上述のとおり、交感神経系のアンバランスによって生じるとされているため、β遮断薬の小児不整脈への適応取得は不可欠である。

プロプラノロール塩酸塩(以下、「本薬」)は非選択的交感神経系β受容体遮断薬であり、英国で既に小児不整脈に対して承認されており、国内外の小児科の代表的教科書や「小児不整脈治療のガイドライン」⁷⁾にて小児不整脈への使用が推奨されている。

以上より、検討会議は、小児不整脈患者に対する本剤の医療上の有用性は「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」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

下線部：要望内容に関連する箇所

1) 米国 ⁸⁾	
効能・効果	<p>高血圧：インデラルは、単剤または他の高血圧治療薬(特にチアジド系利尿薬)との併用で高血圧の管理に使用される。インデラルを高血圧緊急症の管理には用いないこと。</p> <p>冠動脈硬化症による狭心症：インデラルは、狭心症患者における狭心症発作の発現頻度の減少と運動耐容能の増加を目的として使用される。</p>

	<p>心房細動：推奨用量として、インデラル 10~30 mg を 1 日 3 回または 4 回、食前と就寝前に投与する。</p> <p>心筋梗塞：BHAT (Beta-Blocker Heart Attack Trial) 試験では、初回用量は 1 日 3 回 40 mg としたが、1 か月後から漸増を開始し、忍容性が認められる限り最高 1 日 3 回 60~80 mg まで増量した。推奨される 1 日用量は 180~240 mg であり、分割投与すること。BHAT 試験における用法は 1 日 3 回であり、Norwegian Multicenter Trial における用法は 1 日 4 回であったが、1 日 3 回投与又は 1 日 2 回投与の用法に合理的な根拠がある（「薬力学及び臨床効果」の項参照）。心血管死の予防を目的とした 1 日量 240 mg を超える用量の有効性と安全性は確立していない。しかし、高血圧や狭心症等の合併症を有効に治療するためには高用量が必要な場合がある（上記の項参照）。</p> <p>片頭痛：初回用量として、インデラル 1 日 80 mg を分割投与する。通常、有効な用量範囲は 1 日 160~240 mg であるが、最適な片頭痛の予防効果を得るために、用量を漸増することができる。最大用量に達してから 4~6 週間経っても十分な効果が得られないときには、インデラルの投与を中止すること。本剤を中止する際には、数週間かけて徐々に減量することが推奨される。</p> <p>本態性振戦：初回用量として、インデラル 40 mg を 1 日 2 回投与する。通常、1 日 120 mg の用量で、本態性振戦の発現を最も効果的に抑える。場合によっては、1 日 240~320 mg の投与が必要な場合もある。</p> <p>肥大型大動脈弁下狭窄症：通常用量として、インデラル 20~40 mg を 1 日 3 回又は 4 回、食前及び就寝前に投与する。</p> <p>褐色細胞腫：通常用量として、手術の 3 日前から α 遮断薬との併用で、インデラル 1 日 60 mg を分割投与する。手術不可能な腫瘍の管理には、α 遮断薬との併用で、通常用量として、インデラル 1 日 30 mg を分割投与する。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	全ての効能・効果について、小児の用法・用量の承認はない。
備考	
2) 英国 ⁹⁾	
効能・効果	<p>a) 高血圧のコントロール</p> <p>b) 狭心症の管理</p> <p>c) 急性期心筋梗塞回復後における再梗塞の長期管理</p> <p>d) <u>ほとんどの型の不整脈のコントロール</u></p> <p>e) 片頭痛の予防</p> <p>f) 本態性振戦の管理</p> <p>g) 状況性及び全般性の不安症状、特に身体型症状の緩和</p>

	<p>心房細動：インデラルは、心房細動を発現し、かつ心室応答の速い患者に対する心拍数のコントロールを目的として使用される。</p> <p>心筋梗塞：インデラルは、心筋梗塞の急性期をしのぎ臨床的に安定している患者の心血管イベントによる死亡率を低下させるために使用される。</p> <p>片頭痛：インデラルは前兆のない片頭痛の予防に使用される。片頭痛発作発現後の治療に関しては、プロプラノロールの有効性は確立していないので使用しないこと。</p> <p>本態性振戦：インデラルは、家族性又は遺伝性本態性振戦の管理に使用される。家族性又は本態性振戦とは不随意で律動的な振動運動であり、通常上肢に限定される。安静時には発現しないが、四肢が固定された状態や重力に反した状態に置かれたとき、及び活発な運動時に発現する。インデラルは振戦の程度を軽減するが、振戦の頻度は減少させない。インデラルはパーキンソニズムに伴う振戦の治療には使用しないこと。</p> <p>肥大型大動脈弁下狭窄症：インデラルは、症候性の肥大型大動脈弁下狭窄症の患者に対して、NYHA 心機能分類の重症度を改善する。 (NYHA: New York Heart Association, ニューヨーク心臓協会)</p> <p>褐色細胞腫：インデラルは、α 遮断薬との併用で、血圧のコントロールとカテコールアミン分泌性腫瘍による症状の緩和を目的として使用される。</p>
用法・用量	<p>一般的注意：プロプラノロールのバイオアベイラビリティにはばらつきがあるため、用量は個々の患者の反応に基づき適宜調整すること。</p> <p>高血圧：単剤か利尿剤との併用であるかにかかわらず、通常、初回用量としてインデラル 40 mg を 1 日 2 回投与する。血圧が適切にコントロールされるまで、用量を漸増することができる。通常維持用量は 1 日 120~240 mg である。症例によっては 1 日 640 mg が必要な場合もある。一定の用量に対する十分な降圧効果が得られるまでにかかる時間には幅があり、数日から数週間かかることもある。本剤は 1 日 2 回投与で効果が見られ、24 時間にわたり降圧効果を維持できるが、患者により（特に低用量を投与された患者）、12 時間毎の投与間隔の終盤に近づくにつれて緩やかな血圧上昇が見られることがある。この効果の減弱については、投与間隔の終盤に血圧の測定を行い、24 時間にわたり十分に血圧のコントロールが維持されているか否かを確認することによって、評価できる。血圧コントロールが不十分な場合は、増量するか、1 日 3 回投与によってより良いコントロールを得ることができる。</p> <p>狭心症：インデラルの 1 日投与量 80~320 mg を 1 日 2 回から 4 回に分けて経口投与することにより、運動耐容能の増加と心電図の虚血性変化の減少が認められている。投与を中止する際には、数週間かけて徐々に減量すること（「警告」の項参照）。</p>

	<p>h) 門脈圧亢進症及び食道静脈瘤患者における上部消化管出血の予防</p> <p>i) 甲状腺機能亢進症及び甲状腺クリーゼの付加的管理</p> <p>j) 閉塞性肥大型心筋症の管理</p> <p>k) (α遮断薬との併用により) 褐色細胞腫の周術期管理</p>
用法・用量	<p>成人</p> <p>高血圧：開始用量として80 mgを1日2回投与し、効果によって1週間間隔で増量することができる。通常用量の範囲は、1日160～320 mgである。利尿剤やその他の高血圧治療薬と併用することによって、より高い降圧効果を得ることができる。</p> <p>狭心症、片頭痛、本態性振戦：開始用量として40 mgを1日2回または3回投与し、効果によって1週間間隔で同じ量を増量することができる。通常、片頭痛及び本態性振戦に対する有効な用量範囲は1日80～160 mg/dayであり、狭心症に対する有効な用量範囲は1日120～240 mgである。</p> <p>状況性及び全般性不安：1日40 mgの用量で、急性不安障害を短期的に緩和することができる。全般性不安には長期投与が必要であり、通常40 mgを1日2回、症例によっては40 mgを1日3回投与することで適切な効果が得られる。治療は効果に応じて継続すべきである。治療開始後6～12ヶ月後に患者の評価を行うこと。</p> <p>不整脈、不安性頻脈、閉塞性肥大型心筋症、甲状腺機能亢進症：通常、10～40 mgを1日3回～4回投与することで、必要な効果が得られる。</p> <p>心筋梗塞後：心筋梗塞後5～21日目から投与を開始する。開始用量として、40 mgを1日4回、2～3日間投与する。その後は、服薬コンプライアンスを向上させるために、同じ1日用量で、80 mgを1日2回投与にしてもよい。</p> <p>門脈圧亢進症：安静時心拍数が約25%減少するよう用量を調整する。開始用量は40 mgを1日2回とし、心拍数の変化に応じて80 mgを1日2回まで増量する。必要な場合、最大160 mgを1日2回まで漸増することができる。</p> <p>褐色細胞腫 (α遮断薬との併用のみ)：手術前投与の推奨用量は、1日60 mgを3日間投与である。手術不可能な悪性褐色細胞腫の症例には1日30 mgを投与する。</p> <p>高齢者</p> <p>血中濃度と年齢の関係に関するエビデンスには相反するものがある。インデラルを高齢者の治療に使用する際には注意が必要である。最低用量から投与開始することが推奨される。至適用量は臨床効果に応じて個々の患者ごとに決定すること。</p>

	<p>小児及び青年期</p> <p>不整脈：用量は以下の指針を参考に、患者毎に決定すること。</p> <p>*0.25～0.5 mg/kgを必要に応じて1日3～4回、経口投与する。最大1 mg/kgを1日4回とするが、1日160 mgを超えないこととする。</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	1988年2月19日
備考	
3) 独国 ¹⁰⁾	
効能・効果	<p>Dociton® 10 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 過動性心症候群 (いわゆる機能的疾患) - 甲状腺機能亢進 (補充として、または特別な措置の効果が得られるまでの対症療法) <p>この他に Dociton® 40 mg および Dociton® 80 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 動脈性高血圧 - 冠動脈疾患 - 頻脈性心臓動障害 - 再梗塞予防 - 原発性不安症候群の対症療法 - 本態性振戦 - 片頭痛予防
用法・用量	<p>動脈性高血圧</p> <p>1日2～3回 Dociton® 40 mgを1錠で投与開始(プロプラノロール塩酸塩80～120 mgに相当)。十分な効果が得られなければ、1日2～3回 Dociton® 40 mgを2錠 (プロプラノロール塩酸塩160～240 mgに相当) または1日2～3回 Dociton® 80 mgを1錠 (プロプラノロール塩酸塩160～240 mgに相当)。必要に応じて1日2回 Dociton® 40 mgを4錠 (プロプラノロール塩酸塩320 mgに相当) または1日2回 Dociton® 80 mgを2錠 (プロプラノロール塩酸塩320 mgに相当) に増量できる。</p> <p>冠動脈疾患、頻脈性心臓動障害</p> <p>開始量は1日3回 Dociton® 40 mgを1錠 (プロプラノロール塩酸塩120 mgに相当)。十分な効果が得られなければ、1日2～3回 Dociton® 40 mgを2錠 (プロプラノロール塩酸塩160～240 mgに相当) または1日2～3回 Dociton® 80 mgを1錠 (プロプラノロール塩酸塩160～240 mgに相当) に増量。最適な維持用量を個別に確立すること。</p> <p>再梗塞予防</p> <p>心筋梗塞後5日～21日に1日3回 Dociton® 40 mgを1錠 (プロプラノロール塩酸塩120 mgに相当) 2～3日間投与を開始後、1日2回 Dociton® 40 mgを1～2錠 (プロプラノロール塩酸塩80～160 mgに相当) で継続</p>

	<p>できる。</p> <p>過動性心症候群（いわゆる機能的心疾患） 1日3回 Dociton® 10 mg を1~4錠（プロプラノロール塩酸塩 30~120 mg に相当）または1日3回 Dociton® 40 mg を1錠（プロプラノロール塩酸塩 120 mg に相当）。</p> <p>本態性振戦、片頭痛予防、原発性不安症候群の対症療法 通常の開始量は1日2~3回 Dociton® 40 mg を1錠（プロプラノロール塩酸塩 80~120 mg に相当）。</p> <p>用量および投与間隔はこの適応症の場合、個別に決定すること。 甲状腺機能亢進（補足として、または特別な措置の効果が得られるまでの対症療法） 1日3~4回 Dociton® 10 mg を1~4錠（プロプラノロール塩酸塩 30~160 mg に相当）または1日3~4回 Dociton® 40 mg を1錠（プロプラノロール塩酸塩 120~160 mg に相当）。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	全ての効能・効果について、小児の用法・用量の承認はない*。
備考	<p>*2011年2月9日に Article 45 Regulation のレビュープロセスが終了したことから、今後、小児において以下の不整脈の用法・用量が追加される可能性がある。なお、当該レビュー結果をまとめた PAR¹⁾ は 2011年4月27日に公表されている。</p> <p>不整脈 以下の指針を参考に、患者毎に決定すること： *小児及び青年期：0.25~0.5 mg/kg を必要に応じて1日3~4回、経口投与する。最大1 mg/kg を1日4回とするが、1日160 mg を超えないこととする。</p>
4) 仏国 ¹⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> - 高血圧 - 労作性狭心症発作の予防 - 心筋梗塞後の長期治療 - 上室性（頻脈、心房細動、心房粗動、接合部頻脈）あるいは心室性（心室性期外収縮、心室性頻脈）など一部の律動障害の治療 - 甲状腺機能低下症補充治療に対する不耐性および甲状腺機能亢進症の心血管系症状 - 閉塞性肥大型心筋症の機能徴候 - 片頭痛および顔面痛の基本治療 - 振戦、特に本態性振戦 - 一過性情動状態における動悸、頻脈タイプの心気症状

	<ul style="list-style-type: none"> - 肝硬変患者における食道静脈瘤破裂による消化管出血の予防（一次予防）および再発予防（二次予防）：食道静脈瘤の初回破裂の予防は、内視鏡検査で食道静脈瘤の存在あるいは中程度の瘤型と判明している門脈圧亢進症（ステージⅡあるいはⅢ）の患者に限る。
用法・用量	<p>高血圧、労作性狭心症発作の予防、閉塞性肥大型心筋症： 平均1日4錠（160 mg）、2回分服 治療は場合により1日2錠から開始することもできる。</p> <p>心筋梗塞後の長期治療： 初期治療：治療は心筋梗塞の急性発症後5日から21日の間に開始すること；1日40 mg 錠1錠、4回服用、2~3日間。 維持治療：1日4錠、2回分服（すなわち160 mg/day）</p> <p>律動障害および甲状腺機能亢進症： 1日1~2錠、数回に分服 片頭痛、顔面痛、振戦： 1日1~3錠 一過性情動状態における動悸、頻脈タイプの心気症状： ストレス状況の度毎に60~90分前に平均40 mg 静脈瘤破裂による消化管出血の一次および二次予防： 一般に治療は1日160 mg から開始する。その後、患者について用量を個別的に調整する。特に、心拍数の約25%減が基本である。</p>
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	全ての効能・効果について、小児の用法・用量の承認はない*。
備考	<p>*2011年2月9日に Article 45 Regulation のレビュープロセスが終了したことから、今後、小児において以下の不整脈の用法・用量が追加される予定である。なお、当該レビュー結果をまとめた PAR¹⁾ は 2011年4月27日に公表されている。</p> <p>不整脈 以下の指針を参考に、患者毎に決定すること： *小児及び青年期：0.25~0.5 mg/kg を必要に応じて1日3~4回、経口投与する。最大1 mg/kg を1日4回とするが、1日160 mg を超えないこととする。</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

該当する試験はない。

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

欧文文献

BIOSIS、MEDLINE及びEMBASEでの検索結果 (2011年1月14日時点)

プロプラノロール	173,404報
↳ 小児	8,162報
↳ 不整脈	1,618報
↳ RCT	19報
↳ 薬物動態	111報

RCT

検索されたRCT関連19報のうち、小児不整脈を対象とした本薬の無作為化比較試験に該当するものはなかった。

薬物動態試験

検索された薬物動態関連 111 報のうち、小児不整脈患者を対象とした本薬の経口投与時の薬物動態試験に該当する文献はなかった。

国内文献

JMEDPlus及びJSTPlusでの検索での検索結果 (2011年1月14日時点)

プロプラノロール	16,167報
↳ 小児	823報
↳ 不整脈	377報
↳ RCT	0報
↳ 薬物動態	32報

RCT

本薬を用いた小児不整脈に対する無作為化比較試験に該当する文献は検索されなかった。

薬物動態試験

検索された薬物動態関連の 32 報のうち、小児を対象とした本薬の薬物動態試験に該当する文献はなかった。しかし、医中誌で検索した結果、JMEDPlus 及び JSTPlus では検索されなかった文献として 28 報が検索され、そのうち、小児を対象とした本薬の薬物動態試験に該当した 2 報について、以下に概要を述べる。

医中誌での検索での検索結果 (2011年5月24日時点)

プロプラノロール	2,631報
↳ 小児	285報

真部秀治ら Propranolol の血中濃度測定 — 頻拍性不整脈患児に対する検討 —. 日本小児循環器学会雑誌 2: 310-314, 1987¹⁴⁾

1 日量 4 分割で 1 ヶ月以上本薬を継続服用中の不整脈患児 22 名 (3~16 歳、平均 9 歳 3 ヶ月、上室性頻拍症 11 名、心室性頻拍症 9 名、肥大型心筋症 2 名) を対象として、本薬の経口投与量により 1、1.5、2、2.5 及び 3 mg/kg/day の 5 群に分け、各群における本薬の血中濃度を投与直前、投与後 30、60、120 及び 180 分の時点で測定した。また、自覚症状、通常 12 誘導心電図、24 時間心電図、運動負荷心電図により頻拍発作の消失例を著効、70% 以上減少例を有効、その他の症例を無効と定義し、本薬の有効性についても併せて検討し、以下の結果を得た。

1) 経口投与量と経時的な血中濃度変動について

- ・ 1 mg/kg/day 群 (6 例) では最高血中濃度は 10 ng/mL 前後に分布し、20 ng/mL 以上を示した症例は認められなかった。
 - ・ 1.5 mg/kg/day 群 (4 例) では最高血中濃度が 30 ng/mL 以上を示した例が 1 例あったが、10 ng/mL 以下を維持する症例もみられ、全体として低値を示した。
 - ・ 2 mg/kg/day 群 (11 例) では最高血中濃度が 20 ng/mL 以上を示した例が 73%、30 ng/mL 以上は 45%であった。
 - ・ 2.5 mg/kg/day 群 (3 例) では全症例で 20 ng/mL 以上の最高血中濃度を示した。
 - ・ 3 mg/kg/day 群 (5 例) では全症例で 30 ng/mL 以上の最高血中濃度を示した。
- なお、最高血中濃度は各群とも服用後 120~180 分の時点でみられた。また投与量が多くなるに伴い、血中濃度の個人差が大きくなり、最大 5 倍の格差がみられた。

2) 本薬の有効性と血中濃度について

無効例が 12 例見られたが、このうち 8 例の最高血中濃度は 20 ng/mL 以下であり、10 ng/mL 前後の血中濃度を維持した例が多かった。しかし、残りの 4 例は 30 ng/mL 以上であった。

有効例及び著効例は 4 例及び 6 例であり、最高血中濃度は 18~42 ng/mL 及び 17~174 ng/mL であった。

3) 最高血中濃度からみた有効性について

最高血中濃度が 10 ng/mL 以下であった 3 例では有効例がみられなかった。

最高血中濃度が 10~20 ng/mL であった 7 例中 2 例 (29%) が有効であった。

最高血中濃度が 20 ng/mL 以上であった 12 例中 8 例 (67%) が有効または著効であった。

以上より、不整脈患児を本薬により管理する際には血中濃度を指標にすべきと考えられた。

岡島 進ら ファロー四徴患児の propranolol 動態, 日本小児循環器学会雑誌 1985; 1: 452-453¹⁵⁾

岡島らは、ファロー四徴症の無酸素発作に対するプロプラノロールの予防効果に関し、効果発現機序及び副作用発現を薬物動態面から検討することを目的として、プロプラノロール服用中のファロー四徴症患児の血中濃度を測定した。対象はプロプラノロール 0.94~

2.01mg/kg/日(分2~分4)を2週間以上服用したフェロー四徴症の患児11例(10ヶ月から5歳8ヶ月)であった。

0.4 mg/kg/dose以上の用量を服用した5例の服薬2時間後のプロプラノロール血中濃度は、35~150 ng/mlであり、プロプラノロールの吸収と代謝に個人差が大きいことが示唆された。0.4 mg/kg/dose未満の用量を服用した症例の2時間後及び4時間後のプロプラノロールの血中濃度は1例を除き、27 ng/ml以下で推移した。

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

欧文文献

BIOSIS、MEDLINE及びEMBASEでの検索での検索結果(2011年1月14日時点)

プロプラノロール	173,404報
↳ 小児	8,162報
↳↳ 不整脈	1,618報
↳↳↳ メタ解析	10報
↳↳↳ 総説	276報
↳↳↳ レトロスペクティブ	64報
↳↳↳ 症例報告	436報

メタ解析

小児不整脈について本薬の用法・用量、有効性又は安全性が記載されたメタ解析は検索されなかった。

総説

検索された総説276報のうち、直近の70報を対象とし、小児不整脈について本薬の用法・用量、有効性又は安全性が記載された6報の概要を以下に述べる。

1) Supraventricular Tachycardia. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2009; 163: 268-274.¹⁶⁾

上室性頻拍の症状、疫学から利用可能な治療選択肢の進歩に注目した管理までを概説した報告の中で、小児上室性頻拍に対するCommon First-Line Medication一覧に本薬の記載がある。用量は2~4 mg/kg/day・分3~4とされている。なお、喘息に対しては禁忌であり、糖尿病には注意が必要と記載されている。

2) A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Policlinico - Sezione Medica*, 2002; 109: 41-48.¹⁷⁾

常染色体型のカテコラミン誘発性多形性心室性頻拍を有するベドウィン族の7家族の患者13例(運動や興奮後に失神発作を再発した12例、及び無症状であったが、運動負荷試験で診断された1例)を対象とした研究である。

13例全例(診断時年齢; 15歳未満10例、15歳以上3例)に本薬120±40 mg/dayが経口投与され、11例で頻拍に伴う失神発作が消失したと記載されている。残り2例については、頻拍の頻度は減少したが失神発作は継続し、うち1例(22歳、女性)は300 mg/dayまで増量されたが、植え込み型除細動器の施術がされた。

3) Amiodarone used alone or in combination with propranolol: A very effective therapy for tachyarrhythmias in infants and children. *Pediatr Cardiol*, 1998; 19: 445-449.¹⁹⁾

致死性又は治療抵抗性の上室性/心室性頻拍に対するアミオダロン単独又は本薬との併用療法の有効性を検討した報告である。対象は1歳未満のグループA(14例、年齢幅: 生後15~90日)と1歳以上のグループB(13例、年齢幅: 2~15歳)で、アミオダロンが効果不十分な場合、本薬2~4 mg/kg/day(初期用量は2 mg/kg/day)が併用された。

アミオダロン単独治療に抵抗性を示し、本薬が併用された症例について、グループAでは10例中8例、グループBでは2例中2例で効果が認められた。本薬を併用した患児12例中2例(どちらもグループB)において、副作用として角膜沈着物1例及び皮膚の青色変化1例が認められ、アミオダロンの投与が中止された。

4) Cardiac arrhythmias in childhood. Diagnostic considerations and treatment. *Drugs*, 1991; 42: 974-983.²⁰⁾

小児不整脈の診断と治療について概説した報告である。本薬は上室性頻拍の慢性期管理の第一選択薬としてジゴキシン、ベラパミルとともに記載されている。また、心室性頻拍に対しても慢性期薬物治療レジメにメキシレチン、アミオダロンと共に記載されている。本薬の用法・用量は2~6 mg/kg/day・分1又は分4と報告されている。

5) Evolving concepts in the management of congenital junctional ectopic tachycardia. A multicenter study. *Circulation*, 1990; 81: 1544-1549.²¹⁾

先天性接合部異所性頻拍の新生児及び乳児(6ヵ月未満)26例の治療記録を検討した。心拍数は140~370(平均230) bpmであり、16例で心不全を合併していた。13例ではジゴキシン投与で明確な効果を認めず、本薬2~20 mg/kg/dayの併用投与が行われた。13例中4例で心拍数が減少し、このうち1例で生後3週時に突然死を認めた。本薬の投与量は3 mg/kg/dayであった。また、本薬とジゴキシンに加え、アミオダロンを併用した1例で治療開始4ヵ月後に突然死が認められた。突発的な房室ブロックがおそらく死因であると考えられたが、原因詳細は不明である。なお、突然死の2例はペースメーカーの移植を受けていた。

6) Oral propranolol treatment in infants and children. *J Pediatr*, 1978; 92: 141-144.²²⁾

小児不整脈41例を含む小児患児64例に本薬を経口投与した場合の有効性を検討した。用法用量は0.5~1 mg/kg/day・分4を開始用量とし、4 mg/kg/day・分4まで増量可とした。なお、1回あたりの投与量が10 mg以下もしくは錠剤が服用できない患児に対しては液剤が投与された。

不整脈を有する患児の開始年齢は液剤投与例で8.3ヵ月(21例)、錠剤投与例で11.3歳(20例)であった。有効性について、41例中31例で改善を認め、28症例で洞調律に復した。上室性不整脈あるいはQT延長に関する心室性頻拍に特に効果を認め、本薬投与により不整脈が悪

化した例は認められなかった。

不整脈以外の疾患の治療目的で本薬が投与されたものも含めて、64例中10例に治療を要した併発症が認められた。このうち、4例で本薬治療が中止された。内訳は徐脈2例、うっ血性心不全の増悪1例、傾眠1例であった。傾眠の1例は痙攣性の疾患を有しており、フェノバルビタールを服用していた。本薬治療が継続された6例の内訳は軽度の徐脈2例、単発の喘鳴1例、軽度の傾眠2例、嗜眠1例であった。嗜眠の1例は高地で発現し、標高の低い所で弱まっている。低血糖は認められていない。

なお、液剤と錠剤で同様の効果が認められたと記載されている。

レトロスペクティブ

レトロスペクティブとして検索された64報のうち、小児不整脈について本薬の用量が記載されている以下6報を選択し、表1に示した。

表1 海外の本薬の小児不整脈に関するレトロスペクティブ調査

	本薬 使用目的	効果等	年齢	本薬 投与量	文 献
上 室 性 不 整 脈	上室性頻拍	Texas Children's Hospital and Baylor College of Medicineにおいて1984年1月から2000年12月に上室性頻拍と診断された患者150例を対象とし、早期興奮の有無と上室性頻拍再発の関連について調査した報告の中で、本薬単独又はジゴキシン等他剤併用が80例で行われたが、43例で再発をみたされている。再発をみた43例中28例がWPW症候群の患者であった。	胎児～乳児 平均生後42日	維持用量 2~4.5 mg/kg/day (中央値: 3.5 mg/kg/day)	23)
心 室 性 不 整 脈	心室性頻拍	University of Miami School of Medicineにおいて心室性不整脈と診断された患者4例に対するアミオダロンの有効性について概説した総説の中で、24時間心電図で心室性期外収縮と発作性の心室性頻拍を認めた患者1名に対して本薬がキニジンとの併用で頻拍を抑制したとの記載がある。重度のアレルギー性皮膚炎のためキニジンを中止した。	11歳	最大用量 11 mg/kg/day (血中濃度 153 ng/mL)	26)
Q T 延 長 症 候 群	QT延長症候群に伴う頻拍予防	7カ国の医療機関でのQT延長症候群の患者287例を対象とし、ローリスク群とハイリスク群を特定した上で最適な治療法について検討した報告の中で51%の患者で本薬が使用され、本薬使用例の76%の患者で症状の改善、60%の患者で心室性不整脈の抑制が認められたと記載されている。なお、本薬と他のβ遮断薬に効果の差はなかったと記載されている。	胎児～21歳 平均6.8±5.6歳 20%は生後1ヵ月未満、 36%は9~15歳	用法用量 記載なし	27)

症例報告

症例報告として検索された436報のうち、直近の70報を対象とした。このうち小児不整脈(15歳未満、外国人)に対する本薬の使用が明確に記載されていた8報12例について表2に概説した。直近の70報のうち、2報は日本人小児不整脈患者(15歳未満)に関するものであったため、「6.本邦での開発状況(経緯)及び使用実態について、(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、表3に概説した。

表2 海外の本薬の小児不整脈に関する症例報告

症例 ID	本薬 使用目的	効果等	年齢	性 別	本薬 投与量	文 献
----------	------------	-----	----	--------	-----------	--------

上 室 性 不 整 脈	AB-1	多源性心房頻拍	アミオダロン、ジゴキシンとの併用で治療を受けていた。多源性心房頻拍と診断後、本薬とジゴキシンの併用を中止したところ、頻拍が減少した。	1歳	男	2 mg/kg/day・分4	29)
	AB-2	発作性上室性頻拍	頻拍発作消失。慢性期管理にはジゴキシンを併用。	新生児	男	2.5 mg/kg/day・分2	30)
	AB-3	WPW症候群に伴う発作性上室性頻拍	血中濃度: 118 ng/mL (投与2.5hr後) 上部呼吸器感染を除き、上室性頻拍は消失。	新生児	男	開始時 1.5 mg/kg/day 終了時 14 mg/kg/day・分4	31)
	AB-4	WPW症候群に伴う上室性頻拍	血中濃度: 150 ng/mL (投与1hr後) ジギタリスに本薬を併用し、洞調律に復帰し、頻拍の症状を認めない。	3歳	女	血中濃度をモニターしながら増量 終了時 10 mg/kg/day	
	AB-5	発作性心房頻拍	血中濃度: 120 ng/mL (ピーク時) 洞調律に復帰。頻拍症状を認めない。	11歳	男	開始時 2 mg/kg/day 終了時 9 mg/kg/day	
	AB-6	Dual AV-nodeに伴う上室性頻拍	血中濃度: 250 ng/mL (投与1hr後) 洞調律に復帰。	新生児	不明	開始時 1 mg/kg/day・分4 終了時 8 mg/kg/day・分4	
	AB-7	上室性頻拍	洞調律に復帰。 (血中濃度記載なし)	新生児	女	開始時 2 mg/kg/day 終了時 7 mg/kg/day	
心 室 性 不 整 脈	AB-8	特発性心室頻拍	本薬、リドカイン、アミオダロンで治療するが、効果を認めず。	乳児	女	開始時 1 mg/kg/day 終了時 2 mg/kg/day	32)
	AB-9	多形性頻拍	ホルター心電図と運動テストの結果をモニターしながら増量し、120 mg/dayの用量で心拍発作消失。	10歳	女	開始時 25 mg/day (0.9 mg/kg/day*) 終了時 120 mg/day(4.3 mg/kg/day*) * 体重28kgから計算(1日用量を体重28kgで除した)で求めた。	33)
Q T 延 長 症 候 群	AB-10	QT延長症候群に伴う頻拍発作予防	本薬を含む多剤併用にもかかわらず、頻拍発作予防できなかった症例にプロパフェノンによる星状節ブロックを行ったところ不整脈が消失したことが報告されている。	9歳	男	40 mg/day・分4	34)
	AB-11	QT延長症候群に伴う多形性非持続性心室頻拍	リドカインで治療中の新生児に対し、生後3日目より本薬2 mg/kg/dayを開始(無効)、翌日5 mg/kg/dayに増量し、洞調律に復帰。	新生児	女	開始時 2 mg/kg/day 終了時 5 mg/kg/day	35)
	AB-12	特発性QT延長症候群に伴う多形性頻拍	プロパフェノンの静注0.6 mg/kg/hr×2時間の後、0.3 mg/kg/hrに減量するとともに本薬の経口投与(2.4 mg/kg/day)で頻拍発作消失。24時間後、プロパフェノンの静注中止、本薬のみで管理。	新生児	男	2.4 mg/kg/day	36)

国内文献

JMEDPlus及びJSTPlusでの検索での検索結果 (2011年1月14日時点)

プロプラノロール 16,167報

↳ 小児	823報
↳ 不整脈	377報
↳ メタ解析	0報
↳ 総説	38報

メタ解析

本薬の小児不整脈に関連するメタ解析の報告は検索されなかった。

総説

総説として検索された38報のうち、小児不整脈について本薬の有効性、安全性及び用法・用量が記載されている12報について、その概要を以下に述べる。

1) 不整脈診療の実際:その時に役立つ知識〈発作時治療〉新生児期上室性頻拍発作 *小児内科*, 2008; 40: 1027-1031.³⁷⁾

新生児期の上室性頻拍に対して、本薬は経口:1~3 mg/kg・分3~4、静注:0.05~0.1 mg/kg (希釈して5分以上かけること)の用量で有効と記載されている。なお、心機能低下例では注意が必要とされている。

2) 日常診療に役立つ最新の薬物治療と副作用対策 II 新しい薬物療法 小児の不整脈. *小児科*, 2006; 47: 633-642.³⁸⁾

「カテコラミン誘発上室性頻拍、心房頻拍、心室頻拍、房室回帰性頻拍、房室結節回帰性頻拍、LQT1, LQT2などのQT延長症候群」に有効と記載されている。用量については経口0.5~3 mg/kg/day、静注10~100µg/kg (10分)と記載されている。

3) 小児によく使う薬,重要な薬 24.抗不整脈薬. *小児科臨床*, 2004; 57: 767-775.⁴⁰⁾

小児不整脈に対して使用する代表的薬剤に関する記載において、頻脈性不整脈(自動能亢進の異所性心房頻拍、接合部頻拍、カテコラミン誘発性心室頻拍、乳児期の発作頻拍再発予防)、QT延長症候群に本薬が使用されると記載されている。経口投与の場合、1~2 mg/kg/dayから開始する。乳児では6時間毎に分割し、4~8ヵ月齢以降では3分割にすることも可能。静脈内投与の場合、0.1~0.2 mg/kgを1~5分かけて行うとされている。

4) 周産期の治療薬マニュアル 新生児編-各論 3.循環器系薬剤 6)抗不整脈剤. *周産期医学*, 2003; 33 増刊号: 744-749.⁴¹⁾

ATP、ジゴキシン、プロカインアミド、本薬、リドカイン、ベラパミルの組成、性状、規格単位、投与前準備と希釈法、保険適用疾患・病態、新生児使用の適応疾患・病態、用法・用量、薬理作用、薬物動態、薬物相互作用、副作用、使用上のポイントと注意点に関する記載において、本薬は経口投与の場合、1~3mg/kg/day・分3、静脈内投与の場合、0.02~0.1 mg/kg (20分以上かけてゆっくり行うこと)の用法・用量で新生児の上室性頻拍、心室頻拍、心室性期外収縮、QT延長症候群に使用されると記載されている。

5) 研修医のための小児薬物療法:基本と実際 II. 小児薬物療法の実際 強心薬,抗不整脈薬. *小児科診療*, 2003; 66: 821-827.⁴²⁾

強心薬及び抗不整脈薬の投与の基本と実際に関する記載において、心室性頻拍症(心筋収縮力が正常に保たれている場合)、カテコラミン誘発頻拍、多形性心室頻拍、先天性のQT延長症候群に本薬1~3 mg/kg/day・分3~4の経口投与が有効であると記載されている。なお、心室性頻拍に対する予防に経口投与を行うが、抗不整脈作用を目的とした静脈内投与は行わないよう記載されている。

6) 私の処方 2001 小児薬物治療の実際 2. 循環器疾患の処方 2 不整脈(頻脈性,徐脈性). *小児科臨床*, 2001; 54: 541-546.⁴³⁾

小児の種々の不整脈の薬物療法を中心に、具体的処方に関する記載において、本薬は上室性頻拍の予防、基礎心疾患のない心室頻拍、QT延長に伴った心室頻拍に有効であると記載されている。経口用量としては上室性頻拍の予防には0.5~1 mg/kg/dayと記載されている。基礎心疾患のない心室頻拍及びQT延長に伴った心室頻拍には0.5~1 mg/kg/dayで開始すると記載されている。表中に本薬の経口投与時の最大用量として3 mg/kg/dayの記載がある。なお、使用するに当たっては個々の症例で慎重な観察のもとに投与することが望ましいとされている。

7) 小児の薬 抗不整脈薬 Propranolol hydrochloride. *小児科診療*, 1998; 61, 増刊号: 222.⁴⁴⁾

洞性頻拍、期外収縮、発作性頻拍、心房細動の頻拍性不整脈治療およびQT延長症候群に本薬を経口投与する場合、1~5 mg/kg/day (6~8時間毎に)、静脈内投与する場合、0.05~0.15 mg/kg (5~10分程度かけて)の用法・用量で投与すると記載されている。経口投与の場合の血中濃度は50~150 ng/mLが治療域であると記載されている。なお、小児に対する安全性は確立されていないと記載されている。

8) 小児の治療指針'89 心筋疾患. *小児科診療*, 1989; 52, 増刊号: 381-383.⁴⁵⁾

肥大型心筋症に対してこれは左室拡張期充満の改善、心筋酸素消費量の減少、抗不整脈作用などを期待し、β遮断薬が広く用いられている。本薬1~3 mg/kg/dayを経口投与すると記載されている。但し、高度の左室流出路狭窄症例では不整脈や突然死の予防効果はないとされている。

9) 小児の治療指針'89 不整脈. *小児科診療*, 1989; 52, 増刊号: 365-368.⁴⁶⁾

非発作性上室性頻拍、運動誘発性、wideQRS又は150 BPM以上の心室性頻拍に本薬を用いると記載されている。用量については、経口投与の場合、2~3 mg/kg/day・分4、静脈内投与の場合、25~100 µg/kg/minを10分以上かけて行うと記載されている。

10) 小児薬物療法の実際 不整脈. *小児内科*, 1988; 20, 臨時増刊: 296-299.⁴⁷⁾

上室性不整脈、心室性不整脈に対して本薬を使用し、特に異所性自動能亢進に伴う上室性頻拍に対する使用は有効であると記載されている。異所性自動能亢進に伴う上室性頻拍に対する用法・用量については記載されていない。心室性不整脈に対する有効血中濃度は50~150 ng/mLと記載されている。

11) 小児の薬理学 XII 抗不整脈薬. *薬局*, 1988; 39: 287-293.⁴⁸⁾

抗不整脈薬の分類、作用と作用機序を概説し、上室性頻拍症、心房粗動、心房細動、心室性

頻拍の治療に関する記載において、上室性頻拍、心室性頻拍の慢性期発作治療に本薬を投与するとされている。上室性頻拍に対しては0.5~1.5 mg/kgを6時間毎に(2~6 mg/kg/day)、心室性頻拍に対しては1~4 mg/kg/day・3~4分服で経口投与すると記載されている。

12) 主な疾患とよく使われる薬物療法 循環器系疾患 不整脈. 小児科臨床, 1985; 48: 1749-1752.⁴⁹⁾

不整脈に対する薬物療法を心室性期外収縮、心室性頻拍、心室細動と粗動、上室性頻拍、心房細動と粗動及び徐脈を伴った不整脈に関する記載において、本薬は心室性期外収縮(多源性、R on T型、QT延長症候群に伴うもの)、心室細動(DCショックによる洞調律復帰後の再発予防)、上室性頻拍(特に撃発活動によるもの)、心房細動及び粗動に対して、経口投与の場合、0.5~1.4 mg/kgを6時間毎に、静脈内投与の場合、0.05~0.2 mg/kgを10分以上かけて投与すると記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

海外の代表的な教科書

1) Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition (Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds, 2007)⁵⁰⁾

上室性頻拍、心室性期外収縮、QT延長症候群の治療薬として本薬が記載されており、経口投与量は6時間毎の分割処方として1~4 mg/kg/24hr、1日あたりの最大投与量は60 mgとされている。副作用としては徐脈、集中力や記憶の欠落、気管支痙攣、低血糖、低血圧、心ブロック、うつ血性心不全が記載されている。また、小児不整脈に対する投与量として6~8時間毎の分割処方として0.5~1 mg/kg/24hr、3~5日後に2~5 mg/kg/24hrに増量すると記載されている。

2) NADAS' Pediatric Cardiology Second Edition (Keane JF, Lock JE, And Fyler DC, Eds, 2006)⁵¹⁾

抗不整脈薬の作用機序に基づく分類法の一つである Vaughan Williams 分類の「II群抗不整脈薬」としてナドロール、アテノロール、エスモロールとともに本薬が記載されている。II群抗不整脈薬(β遮断薬)は小児における様々なタイプの不整脈に使用されるが、中でも異常自動能又は撃発活動に伴うカテコラミンが関与した頻拍(心房性、心室性を問わない)に有効であると記載されている。II群抗不整脈薬は一般にリエントリー性の頻拍に対しては効果が期待できないと考えられるが、リエントリー回路の発端が心室性期外収縮である場合は効果が確認されている。また、房室結節での伝導がリエントリー回路に関与している場合の上室性頻拍にも効果が期待できると記載されている。多くの不整脈種に関しては本薬とアテノロールに効果の違いはないと記載されている。本薬についての要注意点としてはβ₂受容体遮断作用により呼吸器系疾患を悪化させる可能性があること、β₁受容体遮断作用により心筋収縮力が低下している患者では心室機能を更に低下させるおそれがあることが挙げられている。用量に関しては本薬の経口投与量として3~4回の分割処方として0.5~4 mg/kg/dayと記載されている。

国内の代表的な教科書

1) 臨床発達心臓病学 改訂第3版(高尾篤良、門間和夫、中澤 誠、中西敏雄 編集、2005(第3版)、中外医学社、ISBN4-498-04584-X)⁵²⁾

胎児期から学童期までの小児不整脈に関する記載において、新生児期の心房粗動にジゴキシン

ンとの併用で有効であるとされている。また、年齢層の記載はないが、特発性非持続性心室頻拍及びQT延長症候群には本薬が第一選択薬であると記載されている。また、本薬の適応は期外収縮(心房・心室)、発作性頻拍(心房・心室)、心房細動であり、経口投与として1~3 mg/kg/day・分3~6と記載されている。

2) 小児不整脈 診断・治療・予後・管理(長嶋正實、住友直方、牛ノ濱大也 著、2005、診断と治療社、ISBN978-4-7878-1177-6)⁴⁾

「心房頻拍の停止、予防」として、異常自動能あるいは撃発活動が原因である場合、本薬等のβ遮断薬が有効であり、心房頻拍停止効果が認められると記載されている。また、心房頻拍による心室の頻拍の出現やその持続を抑制できない場合には、房室伝導を適度に抑制し、心室拍数をコントロールすることを目的として、β遮断薬が単独又はベラパミル、ジギタリスとの併用で用いられると記載されている。また、「頻拍停止」として左脚ブロック+右軸偏位型である場合、β遮断薬の静注が行われる。右脚ブロック+左軸偏位型の場合はCa拮抗薬静注で効果が無い場合にβ遮断薬が使用されると記載されている。「頻拍予防」として、右脚ブロック+左軸偏位型、左脚ブロック+右軸偏位型、運動誘発性及び交感神経緊張時に発現する頻拍にβ遮断薬が使用され、とりわけ、右脚ブロック+左軸偏位型のものにはβ遮断薬を優先して使用すると記載されている。「頻拍予防」として左脚ブロック+右軸偏位型、運動時や交感神経緊張時に発現する頻拍に対してβ遮断薬を使用するとの記載がある。更に「TdP(Torsade de Pointes, 多形性頻拍)の予防」として本薬が一般的に用いられると記載されている。投与量としては、経口投与量として1~3 mg/kg/day 分3~4と記載されている。

3) 今日の小児治療指針 第14版(大関武彦、古川 漸、横田俊一郎 編集、2006、医学書院、ISBN4-260-00090)⁵³⁾

小児不整脈に関する記載は下記の通り。

		用量(処方例)等
期外収縮	心房期外収縮	(1)体重20 kgの場合 インデラル 20 mg 分3
		(2)体重30 kg以上ある場合 インデラル LA(60) 1cap 分1
		基礎心疾患を有さない場合は治療の対象となる事はほとんどないが、基礎心疾患を有する場合はその治療が優先される。心拍数が200 bpmを超えるような場合、頻脈によって心室機能の低下を認める症例は治療が必要となる。治療の第一選択はβ遮断薬。
期外収縮	心室期外収縮	体重20 kgの場合 インデラル 20 mg 分3 (左脚ブロック型、右脚ブロック型とも)
		心房期外収縮と同様に基礎心疾患を有する場合はその治療が優先される。単形性非持続性心室期外収縮は治療の対象とはならないが、心拍数が150 bpmを超え、運動により誘発される心室期外収縮は治療の適応となる。
発作性頻拍	循環状態のよい narrow-QRS 頻拍	<停止目的> 0.01~0.15 mg/kg/回を5%ブドウ糖液で希釈して5分程度で静注する。
		<予防目的> 1~3 mg/kg/day 分3~6

		アデホスでの治療が第一選択であるが、これで停止できない場合にインデラルを使用可。(PALS, Pediatric advanced life support では、第二選択としてアミサリンでの治療が推奨されている)
	循環状態のよい wide-QRS 頻拍	<p><停止目的> 0.01~0.15 mg/kg/回を 5%ブドウ糖液で希釈して 5 分程度で静注する。</p> <p><予防目的> 1~3 mg/kg/day 分 3~6</p> <p>PALS ではアミサリンまたはキシロカインでの治療を推奨しているが、インデラルも使用可。運動誘発性心室頻拍ではインデラルが有効であるとの記載あり。</p>
	WPW 症候群	<p><停止目的> 記載なし</p> <p><予防目的> 1~3 mg/kg/day 分 3~4</p> <p>慢性期の治療(頻拍発作の予防)のためにインデラルを使用可。小学生以上の薬剤抵抗症例ではカテーテルアブレーションを実施。</p>
	QT 延長症候群	<p><QT 延長に伴う多形性頻拍の治療目的> 0.1 mg/kg (静注)</p> <p><QT 延長に伴う多形性頻拍の予防目的> 1~4 mg/kg/day 分 3、60mg 分 1</p> <p>遺伝子異常の型が分かっている場合はその原因遺伝子と関連のあるイオンチャンネルに対応した治療薬を選択するが、原因遺伝子が KVLQT1 または HERG である場合は β 遮断薬を使用可。また、原因遺伝子がはっきりしない場合には β 遮断薬が第一選択となる。</p>

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 小児不整脈の診断・治療ガイドライン、住友直方編、日本小児循環器学会雑誌, Supplement September 2010.⁷⁾

小児に対する本薬の経口投与量の目安として、1~4 mg/kg/day 分 3~4 が記載されており、経口投与では 1 mg/kg/day で開始して 2~5 mg/kg/day 程度まで増量するが、上限は明確でなく、個々の症例で効果と副作用を見ながら決定されることが多いとされている。また、例外的であるが、上室性頻拍に対して 14 mg/kg/day まで³¹⁾、肥大型心筋症に対する high-dose therapy として 23 mg/kg/day まで使用した報告⁵⁴⁾があり、本薬は投与量に関して安全域の広い薬剤であると記載されている。

なお、β 遮断薬が有効であると記載された不整脈(対象不整脈)と本薬の副作用・注意点は以下のとおりである。

β 遮断薬の対象不整脈(小児不整脈)

期外収縮	治療が必要なもので基礎心疾患がなく、症状が強い場合	○		
	Fontan術後など、上室性期外収縮が発作性心房細動、心房細動を誘発する場合で心機能が正常に保たれている又は軽度低下の場合	○	心房細動、心房細動の予防的効果が強い	
	治療			
	治 右脚ブロック左軸偏位型		○	非持続性心室性頻拍として記載されている
	治 左脚ブロック右軸偏位型	○		
	治 運動誘発性(交感神経緊張時)	○		
上室性不整脈	治療			
	治 心機能が良好な場合で心室レートコントロール目的	○		
	治 慢性心不全で心機能が低下している場合		○	
	治療			
	治 血行動態が安定していて心室レートが100BPM以上となっている患者のレートコントロール目的	○		
	治療			
心房性不整脈	治療			
	治 WPW症候群に伴う房室回帰性頻拍、房室結節リエントリー性頻拍	○		
	治 自動能亢進、Triggered Activity、マイクロリエントリーを機序とする心房頻拍	○		
	治療			
	治 WPW症候群に伴う房室回帰性頻拍、房室結節リエントリー性頻拍	○		
	治療			
心室性不整脈	治療			
	治 右脚ブロック左軸偏位型		○	
	治 左脚ブロック右軸偏位型	○		
	治 運動誘発性(交感神経緊張時)	○		
	治療			
	治 右脚ブロック左軸偏位型		○	
	治 左脚ブロック右軸偏位型	○		
	治療			
	治 運動誘発性(交感神経緊張時)	○		
	治療			
	治 多形性頻拍	○		
	治療			
治 カテコラミン誘発多形性頻拍	○			
治 QT延長症候群(先天的)に伴う多形性頻拍	○			
治 カテコラミン誘発多形性頻拍	○			
治 QT延長症候群(先天的)に伴う多形性頻拍	○			

本薬の副作用や注意点

以下の記載がある。

心収縮能低下、房室ブロック、低血糖、気管支攣縮、中枢神経症状 など

2) 不整脈薬物治療に関するガイドライン(児玉逸雄、相澤義房、井上博、大江透ほか)、Circulation J., 2004; 68 Suppl. IV: 981-1053.⁵⁵⁾

「小児不整脈治療のガイドライン(2000年版)」⁵⁶⁾に準じた記載がある。用法に関しては静注/経口を区別して記載されているものの、用量に関する明確な記載はない。

3) British National Formulary for Children (Martin, J ed.), 2010-2011. (以降、BNFC)⁵⁷⁾

β 遮断薬は心臓の自動能及び刺激伝導系に作用することにより心房細動時の心拍レートコントロール、上室性/心室性頻拍の管理(特に再発予防)に使用されると記載されている。一方、全般的注意事項として、心臓の陰性変時変力作用があるため、II度、III度の房室ブロックのある患児ではβ 遮断薬は禁忌であるとされている。また、喘息を悪化させるため、喘息及び気管支攣縮の既往のある患者での使用は避けるべきであるとされている。

また、不整脈に対して、新生児では0.25~0.5 mg/kgを1日3回、生後1ヵ月~18歳では0.25~0.5 mg/kgを1日3~4回、必要に応じて増量可であるが、1回1 mg/kg、1日4回を超えない(1日量として160 mgまで)との用量に関する記載がある。

本薬は、喘息、コントロール不能な心不全、顕著な徐脈、低血圧、洞不全症候群、II~III

度房室ブロックの患児には禁忌であるとされている。本薬の副作用として、胃腸障害、徐脈、心不全、血圧低下、伝導障害、末梢血管収縮、気管支攣縮、呼吸困難、頭痛、易疲労感、睡眠障害、感覚異常、めまい等が記載されている。

*本書はガイドラインではなく、医薬品集であるが、英国の複数の公的機関監修のもとに製作されたことから、本項で記載した。以降、『ガイドライン（医薬品集）』として取り扱った。

4) American Hospital Formulary Service Drug Information: Propranolol Hydrochloride (以降、AHFS DI)⁵⁸⁾

本薬は高血圧症、狭心症、不整脈（上室性/心室性頻拍）、急性心筋梗塞、本態性振戦、肥大型大動脈弁下狭窄症、褐色細胞腫、甲状腺中毒症の治療ならびに片頭痛の予防に使用されると記載されている。

不整脈に関しては、本薬は様々な不整脈種の管理に使われているが、その効用については、比較試験等によって立証されておらず、いずれの種類の不整脈に対しても第一選択薬となることはまれであるとされている。本薬はリドカイン、フェニトイン、プロカインアミド、キニジン等、他の抗不整脈薬と併用され、重篤な不整脈の治療及び予防に使われてきたが、リスクを上回る治療上のメリットがなく、他の抗不整脈薬との併用はもはや推奨されていないと記載されている。

<本薬が有効な不整脈>

- ・ 上室性頻拍：血行動態が安定している narrow-QRS 頻拍
- ・ 心室性頻拍：上室性頻拍に比べて効果が弱い。カテコラミンあるいは強心配糖体の過剰投与により誘発された頻拍に有効
- ・ 甲状腺中毒症に伴う頻拍：甲状腺中毒症の症状が強い又は緊急な場合に使用。新生児にも使用する。

<本薬の用量>

本薬については、小児では成人ほど広範で体系的な研究は行われていないが、用量に関しては一定の情報は検討されている。本薬の小児における体重補正した用量は、治療開始時の概算として使用されるものであり、患者の治療効果に応じて用量を調整する必要がある。小児の上室性頻脈の治療には1日4 mg/kg 以上の経口投与量が必要と述べる臨床医がいる。通常、頻拍に対して本薬を経口投与する場合には、1日1.5~2 mg/kg で開始し、不整脈をコントロールするために必要に応じて増量するが、最大1日16 mg/kg (4回に分割投与) を超えないこと。

<小児における注意点>

小児における本薬の副作用は成人における副作用と同様である。ただし、ダウン症の患児では経口時の本薬の生物学的利用率が上昇する可能性があることに注意喚起する製薬会社がある。

*本書はガイドラインではなく、医薬品集であるが、米国規制当局公認のものであり、これに基づいて保険償還が行われていることから、本項に記載した。以降、『ガイドライン（医薬品集）』として取り扱った。

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

小児不整脈を対象とした開発は行われていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内での臨床試験成績

国内で実施された臨床試験はない。

国内での臨床使用実態

JMEDPlus及びJSTPlusでの検索での検索結果（2011年1月14日時点）

本薬 16,167報
↳ 小児 823報
↳↳ 不整脈 377報
↳↳ 症例報告 291報

症例報告

本薬の小児不整脈の症例報告として検索された291報のうち、直近の70報を対象とし、小児不整脈（15歳未満）について本薬の使用が確認された29報、及び欧米文献での症例報告（「5. 要望内容に係る国内外の学術文献・成書等について、(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」の項参照）として検索されたもののうち、日本人小児不整脈患者（15歳未満）に関する2報の合計31報（35症例）の概要を表3として次ページ以降に記した。

表3 国内の本薬の新生児、乳児、幼児または小児にみられた不整脈に関する症例報告

症例ID	本薬使用目的	相当成人適応薬 ¹⁾	効果等	年齢	性別	本薬投与量	文献
DM-1	WPW 症候群 発作性上室性頻拍	B-1	ジゴキシンとの併用で発作消失。	新生児	男	開始時 0.8 mg/kg/day 終了時 1 mg/kg/day	59)
DM-2	多源性心房性頻拍	B-1	ジゴキシンの併用。心拍数減少。次第に頻脈発作見られなくなる。	乳児	女	2 mg/kg/day	60)
DM-3	多源性心房性頻拍	B-1	発作停止は他剤で実施。発作予防にフレカイニドとの併用、洞調律維持。1歳時にグレン手術施行され、術後不整脈として多源性心房性頻拍再発。多剤抵抗性につき、アミオダロン使用。（本薬中止）	乳児	女	2 mg/kg/day	
DM-4	上室性頻拍 心室性頻拍	B-1 B-2	300bpm 程度の上室性頻拍と考えられ、ジギタリス、ベラパミル、プロカインアミドの静注とATP急速静注が行われたが無効であった。心室性頻拍との診断からリドカインの静注で心拍数の減少をみたが、心室性頻拍は停止しなかった。フレカイニド、ニフェカランの静注も効果なく、アミオダロンに変更される。アミオダロン10 mg/kg/day で心室性頻拍は減少したが、なお認められた。カテーテルアブレーションを試みるも奏功しなかった。その後、アミオダロン7.5 mg/kg/day と本薬15 mg/day の併用で心室性頻拍は消失している。	1歳	女	15 mg/day	61)

心室性不整脈	DM-14	心室性期外収縮及び頻拍発作	A-2 B-2	心室性期外収縮及び心室性頻拍が消失し、1歳時に内服終了。その後も認められない。	新生児	男	1 mg/kg/day	69)
	DM-15	narrowQRS 心室頻拍	B-2	頻拍停止。以後、内服継続で頻拍発作を認めない。	新生児	男	1 mg/kg/day・分4	70)
	DM-16	単形性持続性心室頻拍	B-2	右室流出路起源の撃発活動による頻拍。ATP、本薬の併用静脈内投与により頻拍停止。以後、経口投与で維持。静脈内投与の場合の用量記載なし。	新生児	女	静脈内投与後経口投与 1 mg/kg/day	71)
	DM-17	多源性多発性期外収縮(心筋炎由来)	A-2	体重 23~26kg。 血中濃度がならず(期待濃度 40~85 ng/mLのところ、16 ng/mL)。心筋抑制を認め、心不全増悪のおそれがあるため、用量増加不可能。	5歳	男	開始時 1 mg/kg/day・分3 終了時 2 mg/kg/day・分4	72)
	DM-18	多源性心室性期外収縮、非持続性心室頻拍 →Adam-Stokes発作	B-2	一時的に頻拍を抑制したが、十分に奏効せず、他剤に変更。	5歳	女	2 mg/kg/day	73)
	DM-19	持続性心室頻拍	B-2	初期用量で一時的に頻拍停止したが、再発のため増量。頻拍消失に至らず、他剤に変更。	新生児	不明	終了時 3 mg/kg/day	74)
心室性不整脈	DM-20	カテコラミン感受性多形性頻拍	A-2 B-2	繰り返す運動後の失神発作に対してメキシレチンが投与されていたが、奏効せず、本薬に変更された。失神発作消失。 多源性心室性期外収縮が頻拍を誘発しており、運動制限を行うとともに本薬を投与し、期外収縮を抑制、頻拍は認められなくなったが、心室細動が発現し、突然死した。頻拍発作と心室細動の関連性は低いと考えられている。(文献公表後の情報として突然死の原因となった心室細動と本薬の関連性はないと判断されている)	11歳	男	開始時 15 mg/day 終了時 60 mg/day	75)
	DM-21	カテコラミン誘発性多形性頻拍	A-2 B-2	根治療法として植え込み型除細動器手術、心室頻拍、心室細動予防に経口投与。	13歳	女	30 mg/day	76)
	DM-22	非持続性心室頻拍	A-2 B-2	心室性期外収縮は著明に減少したが、頻拍を完全に抑制できず、ベラパミルを追加併用。その後、頻拍消失。	6歳	男	60 mg/day	77)
QT延長症候群	DM-28	特発性QT延長症候群に伴う多形性頻拍、心室性期外収縮	A-2 B-3	多量を要した。 一般に1 mg/kg/dayで有効との報告が多いと考察中に記載されている。	13歳	女	開始時(無効) 1-2 mg/kg/day 終了時 4 mg/kg/day	82)
	DM-29	QT延長症候群に伴う心室性頻拍	A-2 B-3	期外収縮の総数に変化はないが、連発は消失。その後、頻拍も停止。	乳児	男	2 mg/kg/day	83)
	DM-30	Romano-Ward症候群に伴う心室細動による意識消失	B-3	心室細動に伴う意識消失発作に対して電氣的除細動後、リドカイン(点滴静注)との併用(2.3 mg/kg/day)で頻拍停止、リドカイン中止で発作再発。メキシレチン追加併用で発作消失(本薬3.02 mg/kg/day) 転院後、左星状神経節ブロック処置後、本薬除剤(4.53 mg/kg/day)に変更される。	9歳	男	2.26 (60mg/26.5kg)~3.02 (80mg/26.5kg) mg/kg/day (徐放剤での4.53 mg/kg/dayは、他の処置後の増量であり、ここでは採用しない)	84)
	DM-31	surdo-cardiac症候群に伴うQT延長、意識消失、失神	B-3	意識消失発作停止。	10歳	女	30mg/day、その後増量 40 mg/day	85)
	DM-35	Romano-Ward症候群→QT延長→多形性頻拍の予防(失神発作あり)	B-3	QT間隔短縮、心室性不整脈の発作予防、失神発作の消失を目的とした左星状神経節ブロックの手術前、術中、術後の不整脈を抑制。	4歳	男	手術前経口投与 5mg	89)

*1 成人における適応のうち、

- A: 期外収縮 (上室性: A-1、心室性 A-2)
 B: 発作性頻脈 (上室性: B-1、心室性: B-2、QT延長症候群に伴うもの: B-3)
 C: 心室細動 (心房粗動を含む)
 D: 洞性頻脈

研究報告

小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究。剤形変更医薬品の投薬後の安全性・有効性情報収集・伝達方法の検討 (研究代表者 石川洋一、以降、石川らの研究報告)⁹⁰⁾

平成20~21年に小児薬物療法ネットワーク協力施設21施設で行われたアンケート調査によると、18施設の小児77例(うち50例が0歳児)に本薬が投与された。そのうち、不整脈の治療又は予防目的で本薬が使用された31例[期外収縮:12例、発作性頻拍(上室性):7例(期外収縮との重複1例を含む)、発作性頻拍(心室性):14例(期外収縮との重複2例を含む)、洞性頻脈:1例]の概要を表4に記した。

なお、本研究において、本薬はインデラル錠10mg等を粉砕したものが用いられたが、半数近くの症例(28/62例)で調剤後の乾燥剤添付や、本人及び保護者への保存に関する注意喚起等、薬剤師による製剤の安定性に対する対策が行われていた。

また、不整脈の予防又は治療目的以外での使用を含めて、本薬が投与された小児期までの患児77例において、副作用は認められず、本薬は安全に使用されていたと記載されている。

注:本研究報告書には個々の症例での本薬使用目的、投与量等の詳細なデータが添付されていなかったため、代表研究者にデータ開示を依頼し、入手した患者データ匿名化後の症例データの一覧をもとに企業別で別途集計を行った。

表4 石川らの研究報告⁹⁰⁾にみられた本薬使用症例(不整脈の治療・予防目的のもののみ抜粋)

症例ID	本薬使用目的	相当成人適応 ^{*1}	効果等	年齢	性別	本薬投与量 ^{*2}
RS-1	期外収縮	A-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	1歳	女	頓服 0.5~1 mg
RS-2	期外収縮	A-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	1歳	男	頓服 0.5 mg
RS-3	期外収縮	A-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	3歳	女	開始時 0.45 mg/kg/day 終了時 1.36 mg/kg/day
RS-4	期外収縮	A-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	4歳	男	開始時 0.75 mg/kg/day 終了時 1.06 mg/kg/day
RS-5	期外収縮	A-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	7歳	男	開始時 0.92 mg/kg/day 最大時 2 mg/kg/day
RS-6	期外収縮	A-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	2歳	女	開始時 0.92 mg/kg/day 最大時 2 mg/kg/day
RS-7	期外収縮	A-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	1歳	男	0.94 mg/kg/day
RS-8	期外収縮	A-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	女	1.94 mg/kg/day
RS-9	期外収縮	A-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	6歳	男	2 mg/kg/day
RS-10	発作性上室性頻拍	B-1	不変:効果について期待した結果が得られなかった。	乳児	男	0.96 mg/kg/day
RS-11	発作性上室性頻拍	B-1	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	女	1.15 mg/kg/day
RS-12	発作性上室性頻拍	B-1	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	女	開始時 1.21 mg/kg/day 終了時

						不明 (1日投与量を増量しているが、体重増加を助案しなければならぬ期間を要しており、増量後の体重が不明のため、終了時不明とした。)
上室性不整脈	RS-13	異所性上室性頻拍	B-1	やや改善:効果について期待した結果ではないが、改善傾向の結果は得られた。	新生児	男 開始時 1.76 mg/kg/day 終了時 不明 (1日投与量を増量しているが、体重増加を助案しなければならぬ期間を要しており、増量後の体重が不明のため、終了時不明とした。)
	RS-14	発作性上室性頻拍	B-1	やや改善:効果について期待した結果ではないが、改善傾向の結果は得られた。	新生児	男 1.83 mg/kg/day
	RS-15	心房性頻拍症	B-1	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	女 開始時 15mg/day 終了時 20mg/day
	RS-16	期外収縮、上室性異所性心房性頻拍	A-2 B-1	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	3歳	男 0.91 mg/kg/day (1日投与量を増量しているが、体重増加を助案してのものであり、単位体重あたりの開始時用量のみ採用した。)
	RS-17	洞性頻脈	D	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	男 開始時 6mg/day 終了時 12mg/day
	RS-18	頻脈発作、WPW症候群	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	男 開始時 0.38mg/kg/day 終了時 不明 (1日投与量を増量しているが、体重増加を助案しなければならぬ期間を要しており、増量後の体重が不明のため、終了時不明とした。)
	RS-19	発作性頻拍の予防	B-2	不変:効果について期待した結果が得られなかった。	2歳	女 開始時 0.5mg/kg/day 終了時 2.5mg/kg/day
心室性不整脈	RS-20	発作性頻拍の予防	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	男 0.52mg/kg/day (1日投与量を増量しているが、体重増加を助案してのものであり、単位体重あたりの開始時用量のみ採用した。)
	RS-21	発作性頻拍の予防	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	4歳	男 開始時 0.53mg/kg/day 終了時 1.06mg/kg/day
	RS-22	発作性頻拍の予防	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	女 開始時 0.57mg/kg/day 終了時 1.13mg/kg/day

RS-23	発作性頻拍の予防	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	6歳	男	0.88mg/kg/day
RS-24	発作性頻拍の予防	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	男	0.98mg/kg/day
RS-25	発作性頻拍の予防、WPW症候群	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	男	1mg/kg/day (1日投与量を増量しているが、体重増加を助案してのものであり、単位体重あたりの開始時用量のみ採用した。)
RS-26	発作性頻拍の予防	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	新生児	女	開始時 1.21mg/kg/day 終了時 1.82mg/kg/day
RS-27	発作性頻拍の予防	B-2	著名改善:効果について期待以上の結果が得られた。	乳児	男	1.65mg/kg/day
RS-28	発作性頻拍の予防	B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	1歳	女	開始時 3mg/day 終了時 9mg/day
RS-29	心室性頻拍	B-2	やや改善:効果について期待した結果ではないが、改善傾向の結果は得られた。	7歳	女	開始時 40mg/day 終了時 60mg/day
RS-30	期外収縮、発作性頻拍の予防	A-2 B-2	やや改善:効果について期待した結果ではないが、改善傾向の結果は得られた。	1歳	女	開始時 0.5mg/kg/day 終了時 2mg/kg/day
RS-31	期外収縮、発作性頻拍の予防	A-2 B-2	改善:効果について期待通りの結果が得られた。	乳児	女	3.05mg/kg/day

*1 成人における適応のうち、

A: 期外収縮(心室性 A-2)

B: 発作性頻脈(上室性: B-1、心室性: B-2)

D: 洞性頻脈

*2 単位体重あたりの経口投与量は1日投与量と投与開始時体重からの計算値

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

国内外で小児不整脈を対象とした本薬の無作為化比較試験は実施されていないものの、海外の小児科領域における代表的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition⁵⁰⁾」、「NADAS' Pediatric Cardiology Second Edition⁵¹⁾」、国内の代表的教科書である「臨床発達心臓病学 改訂第3版⁵²⁾」において、本薬が、期外収縮(上室性/心室性)、発作性頻拍(上室性/心室性)、心房細動に対して有効である旨が記載されている。さらに英国のガイドライン(医薬品集)である BNFC⁵⁷⁾、米国のガイドライン(医薬品集)である AHFS DI⁵⁸⁾にも小児不整脈に対する本薬の用量が記載されている。また、国内外の症例報告から、国内外とも、各種不整脈に対して本薬が投与されており、ほとんどの症例が英国添付文書⁹⁾もしくは国内外の代表的教科書・ガイドラインに記載されている用量で投与されていることが確認された(後述の2-1項及び3-1項を参照)。以上より、本薬は、医療現場でこれらの疾患に一般的に使用され、致死的あるいは予後不良となる小児不整脈を治療する上で有効な薬剤であり、小児等に対する有効性に問題はないと判断した。

1. 国内外の標準的教科書及びガイドラインでの本剤の位置づけと用量
<位置づけ>

海外の代表的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition⁵⁰⁾」において、本薬は上室性頻拍、心室性期外収縮、QT延長症候群の治療薬として記載されており、国内の代表的教科書である「臨床発達心臓病学 改訂第3版⁵²⁾」においても期外収縮(心房・心室)、発作性頻拍(心房・心室)、心房細動に対し用いられることが記載されている。さらに、国内の「小児不整脈の診断・治療のガイドライン⁷⁾」でも、β遮断薬は、期外収縮(上室性/心室性)、上室性頻拍/心房頻拍、特発性非持続性心室頻拍、特発性持続性心室頻拍及び多形性頻拍(先天性QT延長症候群を含む)に対する治療薬として記載されている。

<用量>

英国添付文書⁹⁾に記載された用量及び国内外の代表的教科書・ガイドライン(医薬品集を含む)の用量のまとめを表5に示した。英国添付文書⁹⁾には「用量は以下の指針を参考に、患者ごとに決定すること。」と記載されており、指針では、通常用量上限は0.5 mg/kg×4回/day(2 mg/kg/day)と記載されている。海外医薬品集(BNFC⁵⁷⁾及びAHFS DI⁵⁸⁾でも通常用量上限は2 mg/kg/dayと記載されている。最大用量は、英国添付文書⁹⁾及びBNFC⁵⁷⁾では4 mg/kg/day(1日量として160mgを超えない)であり、AHFS DI⁵⁸⁾では16 mg/kg/dayである。

国内外の代表的教科書及び国内ガイドライン⁷⁾では用量の上限(最大用量)として3 mg/kg/dayもしくは4mg/kg/dayと記載されている。

表5 英国添付文書⁹⁾記載の用量及び国内外の代表的教科書・ガイドラインの用量

	海外			国内		
	英国添付文書 ⁹⁾	代表的教科書	BNFC ⁵⁷⁾	AHFS DI ⁵⁸⁾	小児不整脈ガイドライン ⁷⁾	
不整脈	0.75~2 mg/kg/day、最大4 mg/kg/day まで増量可(1日量として最大160 mg)	0.5~1 mg/kg/day (効果不十分の場合2~5 mg/kg/day) ⁵⁹⁾ 0.5~4 mg/kg/day ⁶¹⁾	新生児 0.75~1.5 mg/kg/day 1ヵ月~18歳 0.75~2 mg/kg/day 効果不十分な場合、4 mg/kg/day まで増量可(1日量として最大160 mg)	1.5~2 mg/kg/day 効果不十分な場合、16 mg/kg/day まで増量可	1~3 mg/kg/day ⁴⁾	1~4 mg/kg/day
上室性期外収縮					20kgの場合 1 mg/kg/day ³³⁾ 30kg 以上の場合 2 mg/kg/day ³³⁾	
心室性期外収縮					20kgの場合 1 mg/kg/day ³³⁾	
発作性頻脈					予防目的 1~3 mg/kg/day ³³⁾	
QT延長症候群					1~4 mg/kg/day ³³⁾	
その他WPW症候群					予防目的 1~3 mg/kg/day ³³⁾	

2. 海外の使用実態(投与量と有効性)

2-1. 投与量

海外症例報告12例(表2)のうち、単位体重あたりの経口投与用量が判明した11例について、本薬の投与量を図1に示した。

単位体重あたりの経口投与用量が記載されていた11例(増量していることが確認された症例では開始用量で集計)のうち、8例が2 mg/kg/day(英国添付文書⁹⁾、BNFC⁵⁷⁾、AHFS DI⁵⁸⁾での通常用量上限)以下で投与され、全例が4 mg/kg/day(英国添付文書⁹⁾及びBNFC⁵⁷⁾での最大用量)以下で投与されていた。7例が効果不十分のため4 mg/kg/dayを超えて増量されていたが、その最大投与量は14 mg/kg/dayであり、AHFS DI⁵⁸⁾の最大用量(16 mg/kg/day)を超えていなかった。また、4 mg/kg/dayを超えて投与されていた症例では、血中濃度をモニターするなど、有効性及び安全性を慎重に検討しながら増量されていた。

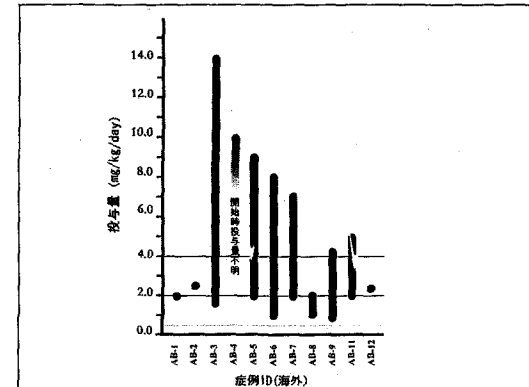


図1. 海外症例報告でのプロプラノロールの投与量
単位体重あたりの経口投与用量が記載されていた13症例を対象とした。
バー下点：開始時用量、バー上点：終了時/最大時用量

2-2. 有効性

海外のレトロスペクティブ報告(表1)のうち、有効性に関する記載があったのは以下の3報であった。

上室性不整脈(1報)：上室性頻拍に対する有効率は46.3%(37/80例)²³⁾であった。

QT延長症候群における頻拍発作を含む心室性不整脈(計2報)：複数年にわたる経過を追跡した1例の報告²⁶⁾及び162例の患児に本薬が投与され、約60%で心室性不整脈の抑制が認められたとする報告²⁷⁾があった。

なお、海外の総説8報のなかに、本薬の有効性について否定的な見解が示された報告はなかった。

3. 国内の使用実態(投与量と有効性)

3-1. 投与量

国内症例報告の18例(表3)及び石川らの研究報告⁹⁰⁾の31例(表4)のうち、単位体重あたりの経口投与用量が判明した37例について本薬の投与量を図2に示した。

国内症例報告18例(表3)のうち、単位体重あたりの経口投与量の記載があったのは12例であった(他の6例は、1日あたりの用量のみ記載)。石川らの研究報告⁹⁰⁾(表4)では、31例

に1日投与量の記載があった。そのうち25例は体重から単位体重あたりの経口投与量が算出可能であった。(他の6例のうち、4例は体重記載がなかった症例、残りの2例は1回投与量及び体重は判明したものの頓服であったため、単位体重あたりの投与量不明として取り扱った症例であった。)

単位体重あたりの経口投与量が判明した37例のうち、34例で開始時用量が2 mg/kg/day(英国添付文書⁹⁾、BNFC⁵⁷⁾、AHFS DI⁵⁸⁾での通常用量上限)以下であった。効果不十分のため17例で増量が行われ、増量後の最大用量は、6例で2 mg/kg/dayを超えていた(増量されず、当初から2 mg/kg/dayを超えていた1例を含む)。しかし、4 mg/kg/day(小児不整脈の診断・治療ガイドライン⁷⁾及び本邦の代表的教科書『今日の小児治療指針 第14版』⁵³⁾に記載された上限用量を超えて投与された症例は認められなかった^{注1)}。

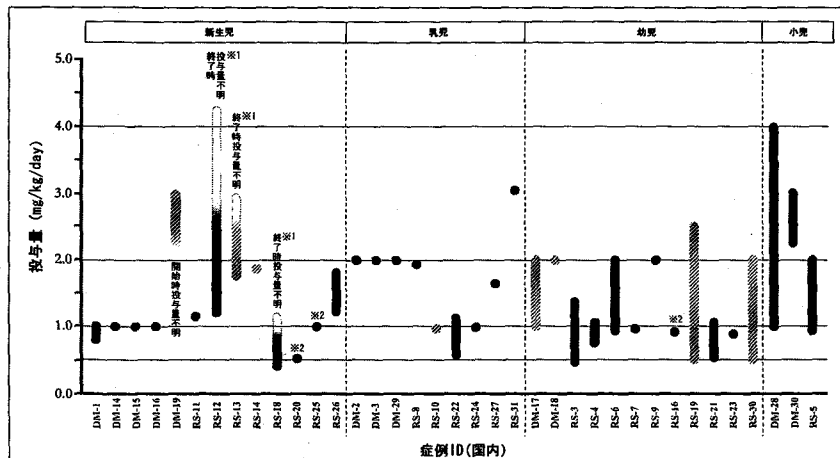


図2. 国内症例報告及び石川らの研究報告⁹⁰⁾でのプロプラノロールの単位体重あたりの投与量

国内症例報告及び石川らの研究報告⁹⁰⁾から単位体重あたりの経口投与量が記載されていたあるいは1日経口投与量と体重から単位体重あたりの経口投与量を算出した37例を対象とした(国内症例報告: DM、12例、石川らの研究報告⁹⁰⁾: RS、25例)。

バー下点: 開始時用量、バー上点: 終了時/最大時用量

■: プロプラノロールが有効であった患児での投与量

▨: プロプラノロールが限定的な効果しか示さなかった又は無効であった患児での投与量

※ 1: 体重増加が生じる期間をかけて増量されたものであり、終了時/最大時体重が不明のため、単位体重あたりの「終了時投与量不明」と記載した。参考までに終了時/最大時1日投与量を開始時体重で除した値を点線バー上点として示した。

※ 2: 1日投与量が増量されたものの、体重の増加を勘案したものであることが明記されていたものであり、開始時用量のみを記載した。

注1) 症例ID=RS-12は最大1日投与量が14mgであり、投与開始時体重で除すると4 mg/kg/dayを超えするが、本症例は出生後まもなく本薬投与(4 mg/day)が開始され、約3ヵ月かけて14 mg/dayまで増量されたものであり、14 mg/dayへの変更時の体重は不明(石川らの研究報告⁹⁰⁾の全被験者の体重データは本薬投与開始時のものしか提供されていない)である。一般に出生直後から生後3~4ヵ月までに体重は約2倍になる⁹¹⁾ため、単純に投与開始時体重で除した値を算出すべきではないと判断し、「投与終了時投与量不明」の症例とした。同様の理由で1日投与量の増量を認めた症例のうち、RS-13及びRS-18も「投与終了時投与量不明」の症例とした。この3例を除く1日投与量の増量が確認されたものは、増量に要した期間が短く、体重増加を考慮する必要がないと判断し、終了時/最大時1日投与量を開始時体重で除したものを終了時/最大時の単位体重あたりの投与量として算出した。

国内症例報告の35例(表3)並びに石川らの研究報告⁹⁰⁾の31例(表4)の計66例について、

年齢と投与量関係を検討した結果、各年齢層で用量に大きな違いは見られなかった[新生児が17例(単位体重あたりの用量記載あり13例、0.38~3 mg/kg/day)、乳児が12例(同9例、0.57~3.05 mg/kg/day)、幼児が21例(同12例、0.45~2.5 mg/kg/day)、小児が16例(同3例0.92~4 mg/kg/day)]。

(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

PAR¹⁾に記載された本薬の安全性に関する最終結論には、「複数年にわたって収集された製造販売後の安全性情報から、プロプラノロールの小児での安全性に関する報告は成人で知られている安全性プロファイルと同様であり、その他の新たな安全上の問題は見出されなかった。」と記載されている。海外の総説8報及びレトロスペクティブ報告6報において、安全性に関する特段の懸念は示されていない。また、以下に示すとおり、国内の総説、国内症例報告・研究報告及び国内安全性情報でも、新生児期~小児期の患児に特有の副作用は見られなかった。なお、国内症例報告において肥大型心筋症患児で血漿中BNP濃度の上昇(BNP悪化)が認められているため、成人同様に心臓の器質的な疾患を有する場合は注意が必要と考えられた。

1. 国内外の総説

国内外の総説(海外のレトロスペクティブ調査報告を含む)28報のうち、海外の総説1報で2例の突然死が報告²¹⁾された。このうち1例は生後3週間の新生児であり、接合部回帰性頻拍に対して本薬3 mg/kg/dayが使用され、頻拍は停止していた。他の1例は、接合部回帰性頻拍に対して本薬が使用され、心拍数は低下したものの、治療開始より4ヵ月後に突然死となった症例である。どちらも房室ブロックの発現が死因と考えられているが、詳細は不明である。

以上のように、国内外の総説において、突然死の報告があったものの、安全性に関して小児期までの患児に特有の注意喚起を行う必要があると述べたものはなかった。

2. 国内外の教科書、ガイドライン

国内外の教科書、ガイドライン9編のうち、AHFS DI⁵⁸⁾に「ダウン症の患児では経口時の本薬の生物学的利用率が上昇する可能性がある」と注意喚起する製薬会社がある。」との記載があったが、生物学的利用率が上昇することについてのエビデンスは示されておらず、同ガイドラインに記載されている引用文献(米国添付文書)まで確認したが、根拠は明確にならなかった。

上記以外で小児期までの患児に特有の注意喚起が必要である旨の記載はいずれの教科書、ガイドラインにもなかった。

3. 国内の症例報告及び研究報告

国内の症例報告35例(表3)において報告された副作用は5例(突然死1例、心筋抑制1例、BNP悪化1例、血管性紫斑病1例、悪心・易疲労感1例)であった。

「突然死」に関しては、カテコラミン感受性多形性頻拍の既往がある患児に対して頻拍発作予防の目的で本薬が投与され、頻拍発作自体は抑制されていた。突然死の原因となった心室細動と既存不整脈との関連並びに本薬との因果関係は低いと考えられた⁷⁵⁾。

「心筋抑制」⁷²⁾については本薬に起因すると考えられ、本薬の投与を中止したとの記載がある。「心筋抑制」の発現と本薬との因果関係については、β遮断作用に起因するものと考えられる。

「BNP悪化」⁷⁸⁾、「血管性紫斑病」⁷⁹⁾及び「悪心・易疲労感」⁶³⁾については、いずれも添付文書に本薬の重大な副作用〔うっ血性心不全（又はその悪化）：0.1～5%未満、紫斑病：0.1%未満〕及びその他の副作用（悪心：0.1～5%未満、疲労感：0.1～5%未満）として既に記載されている副作用に関連する事象であった。

以上のように、国内症例報告において、新生児を含む小児期までの患児に特有の副作用が発現したとの報告は見あたらなかった。

なお、国内の研究報告（石川らの研究報告⁹⁰⁾）では、不整脈の予防又は治療目的以外での使用を含めて本薬が投与された小児期までの患児の全77例（50例の0歳児を含む）で、副作用は認められなかったと報告されている。

4. 国内安全性情報

2000年6月～2010年5月の期間に収集されたインデラル[®]錠の国内安全性情報（薬剤名不明を含む）によると、小児期までの患児19例に26件の副作用が報告されている（表8）。これらは、0歳児の前立腺癌に使用された際に発現した中毒疹を除き、β遮断作用に基づく副作用又は既に添付文書に記載されている副作用であった。

表8 インデラル[®]錠（薬剤名不明を含む）が投与された小児期までの患児で報告された国内安全性情報〔副作用26件+因果関係が否定された有害事象3件（グレー網掛け）〕

年齢	投与量	使用理由	有害事象名	重篤性 ^{※7)}	程度 ^{※8)}	因果関係 ^{※9)}
0	3.8 mg/day	前立腺癌	中毒疹	重篤でない ^{B)}	軽微でない ^{B)}	可能性あり ^{B)}
0	5.01 mg/day	先天性QT延長症候群	低血糖	重篤でない ^{A)}	不明	可能性あり ^{B)}
0	2.7～5 mg/day	不整脈	肝障害	重篤 ^{A)}	不明	関連ないともいえない ^{C)}
0	10 mg/day	チアノーゼ予防	喘鳴	不明	不明	不明
0	不明	頻脈	心不全の悪化	重篤 ^{A)}	不明	可能性あり ^{A)}
0	不明	不明	不明	不明	不明	不明
1	不明	不明	血糖値低下	重篤でない ^{A)}	不明	可能性あり ^{C)}
2	30 mg/day	不明	よだれ	重篤でない ^{A)}	不明	判定困難/情報不足 ^{C)}
3	20 mg/day	不明	低血糖	重篤でない ^{A)}	軽微でない ^{A)}	あり ^{C)}
3	不明	フロロ-四徴	気管支痙攣	重篤でない ^{A)}	軽微でない ^{B)}	あり ^{C)}
4	不明	不明	低血糖	重篤でない ^{A)}	不明	可能性あり ^{A)}
4	不明	不明	インスリン高値	重篤でない ^{A)}	不明	可能性あり ^{A)}
5	1mg/kg/day	心室性期外収縮	心筋抑制 ^{※1)}	重篤 ^{A)}	不明	可能性あり ^{A)}
6	10～85 mg/day	不明	低血圧	重篤 ^{A)}	不明	あり ^{C)}
6	不明	不明	徐脈	重篤 ^{A)}	不明	あり ^{C)}
7	不明	不整脈	手のしびれ	不明	不明	可能性あり ^{B)}
7	不明	不明	不眠	不明	不明	可能性あり ^{B)}
7	不明	不明	脱力感	不明	不明	可能性あり ^{B)}
7	不明	不明	唇の腫脹	不明	不明	可能性あり ^{B)}
8	不明	QT延長症候群	トルサド・ド・ポアン	不明	不明	不明
9	不明	不明	悪心 ^{※2)}	重篤でない ^{A)}	不明	可能性あり ^{A)}
9	不明	不明	易疲労感 ^{※2)}	重篤でない ^{A)}	不明	可能性あり ^{A)}
10	20 mg/day	不明	血管性紫斑病 ^{※3)}	重篤 ^{A)}	軽微でない ^{B)}	可能性あり ^{B)}

10	不明	不明	抜毛(脱毛)	重篤でない ^{A)}	不明	判定困難/情報不足 ^{C)}
11	不明	不明	BNP悪化 ^{※4)}	重篤でない ^{A)}	不明	可能性あり ^{A)}
13	30～80 mg/day	不明	肝機能障害 毒疹疹	重篤でない ^{A)} 重篤でない ^{A)}	軽微である ^{A)} 軽微である ^{A)}	あり ^{C)} あり ^{C)}

※1. 本見解書に記載した国内症例報告（文献72）で確認された副作用と同一のもの
 ※2. 本見解書に記載した国内症例報告（文献63）で確認された副作用と同一のもの
 ※3. 本見解書に記載した国内症例報告（文献79）で確認された副作用と同一のもの
 ※4. 本見解書に記載した国内症例報告（文献78）で確認された副作用と同一のもの
 ※5. 本見解書に記載した国内症例報告（文献87）で確認された有害事象と同一のもの
 ※6. 本見解書に記載した国内症例報告（文献75）に記載された副作用と同一のもの（その後の調査で因果関係が否定され「因果関係：なし」となっている）
 ※7. 重篤性は基本的には企業見解を記載したが、未判定、後日判断等、確定していない場合は医師見解を記載した。
 ※8. 程度は基本的には企業見解を記載したが、未判定、後日判断等、確定していない場合は医師見解を記載した。
 ※9. 因果関係は基本的には最終評価結果を記載したが、未判定等、確定していない場合は企業見解、医師見解の順に記載した。
 A)企業見解、B)医師見解、C)最終評価結果、いずれも記載のないものは不明と記載した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、小児不整脈の適応で英国にて承認されており、国内外のガイドラインにその有用性が記載されている。また、英国の添付文書、海外ガイドライン及び海外の代表的教科書に、小児不整脈に対する用法・用量が記載されており、その用量は国内のガイドライン及び標準的教科書に記載されている用量と大きな差はない。さらに、国内症例報告等からも、ほぼ同様の用量で本薬が小児不整脈に対して使用され、有効性及び安全性が確認されていることが示された。以上より、検討会議は、本要望内容は医学薬学上の公知に該当すると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

以下の理由から、本剤の効能・効果は、成人の不整脈の適応に合わせ、新生児、乳児、幼児及び小児における「期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防」とすることが適切と考える。

1. 本剤は頻脈性不整脈に対して使用されており、要望に記載された「小児における不整脈」では徐脈性不整脈にも使用できるとの解釈が可能となることから適切ではないこと。
2. 国内症例報告及び国内研究報告から、本剤は新生児、乳児、幼児及び小児に対して成人と同じ適応（期外収縮、発作性頻拍の予防、心房細動、洞性頻脈）で使用されていることが確認されたこと（「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について、(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」、「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」の項参照）。また、これらの適応に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたこと（「7. 公知申請の妥当性について」の項参照）。

(2) 用法・用量について

以下の理由から、本邦における本剤の用法・用量は、国内における使用実態、英国添付文書⁹⁾、及び医薬品集 (BNFC⁵⁷⁾及び AHFS DI⁵⁸⁾に記載されている用法・用量を参考に、「通常、新生児、乳児、幼児及び小児にはプロプラノロール塩酸塩として0.5~2 mg/kgを、低用量から開始し、1日3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4 mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90 mgを超えないこと。」と設定することが妥当と考える。

① 対象患者について

国内症例報告 (表3) 及び研究報告 (表4) から、小児期までの患児に対する本薬の有効性及び安全性は確認されているものと考え (「7. 公知申請の妥当性について」の項参照)。したがって、「新生児、乳児、幼児及び小児」に対する用法・用量を設定することは妥当と考えた。

② 用法・用量について

1. 通常用量

国内症例報告 (表3) 及び石川らの研究報告⁹⁰⁾ (表4) のうち単立体重あたりの投与量が算出された37例中30例 (81.0%) で、本薬は2 mg/kg/day (英国承認用量⁹⁾、BNFC⁵⁷⁾およびAHFS DI⁵⁸⁾の通常用量上限) 以下で使用されていた (図2)。また、年齢層で用量に大きな違いは見られなかった。

よって、本邦での本剤の通常用量上限を2 mg/kg/day とすることが妥当であると考え。

英国添付文書⁹⁾には、小児不整脈に対する用法・用量は患者毎に決定されるべきであるとの記載がある。また本邦の成人不整脈の用法・用量に「年齢、症状により適宜増減する」と記載されている。本薬の薬物動態及び薬力学については、米国添付文書に「プロプラノロールのバイオアベイラビリティにはばらつきがある」⁸⁾と記載されており、本邦においても小児不整脈患者を対象とした国内での薬物動態試験の報告において、本薬を経口投与した場合の血中濃度にばらつきが認められ^{14), 15)}、そのばらつきは本薬の投与量が多くなるに伴い増大し、最大5倍の格差がみられた¹⁴⁾と記載されている。

また、石川らの研究報告⁹⁰⁾においては、単位体重あたりの経口投与量を算出できた25例のうち、7例の開始時用量が0.5 mg/kg/day 付近であった (表4及び図2)。このうち、当該用量で有効であったと報告された症例は1例のみ (他の6例は効果不十分で増量された症例) であったが、国内症例報告も含め、単位体重あたりの経口投与量が算出できた37例のうち7例 (19%) の患児で0.5 mg/kg/day が開始時用量として選択されていた。

以上より、本薬は安全性に配慮して低用量から開始することが望ましくと考えることから、国内での使用実態を踏まえ、通常用量下限は0.5 mg/kg/day とすることが妥当であると考え。また、個々の患者の病態、効果、副作用を勘案して、適宜増減する必要があると考え、低用量から開始すること、及び年齢、症状により適宜増減することを、用法・用量に記載する必要があ

ると考える。

2. 最大用量

英国添付文書⁹⁾では、単位体重あたりの最大投与量と1日最大投与量が設定されている。本邦でも小児期後半の患児では成人と同程度の体格を示す場合もあることから、単位体重あたりの最大投与量と1日最大投与量の両方を設定する必要があると考える。

単位体重あたりの最大投与量については、国内症例報告及び石川らの研究報告⁹⁰⁾ (表4) で単位体重あたりの投与量が算出された37例中7例 (19%) で2 mg/kg/day を超えて投与されていたが、4 mg/kg/day を超えて投与された症例は認められなかったこと、英国添付文書における単位体重あたりの最大投与量は4 mg/kg/day であること、並びに国内小児不整脈の診断・治療ガイドライン⁷⁾では上限用量が4 mg/kg/day と記載されていることから、単位体重あたりの最大投与量は「4 mg/kg/day」と設定することが妥当であると考え。

1日最大投与量については、英国添付文書⁹⁾では、成人不整脈の1日最大用量である「160 mg/day」を小児不整脈の1日最大投与量として設定している。本邦での成人不整脈の1日最大用量は、英¹⁾より低用量の「90 mg/day」であるため (表9)、本邦での小児不整脈に対する1日最大投与量は「90 mg/day」とすることが妥当と考える。

表9. 英国及び日本の不整脈における効能・効果及び用法・用量

英国		日本	
効能・効果	用法・用量	効能・効果	用法・用量
<成人> (ほとんどの型の) 不整脈、不安性頻脈	通常: 30~160mg/day(分3~4)	<成人> 期外収縮 (上室性、心室性)、発作性頻脈の予防、頻脈性心房細動 (徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防	開始時: 30mg/day(分3) 効果不十分時: 60~90mg/day と漸増
<小児> 不整脈	通常: 0.75~2 mg/kg/day (分3~4) 最大: 4mg/kg/day (分4)。 ただし、160mg/day を超えない。*	<新生児、乳児、幼児及び小児 (案)> 日本の成人と同じ	通常: 0.5~2 mg/kg/day (分3~4) 最大: 4mg/kg/day。 ただし、90mg/day を超えない

*指針として示されている用量を記載

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

特になし

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

容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended. FR/W/013/pdWS/001. 2011.
- 2) 渡辺 弘司, 森 忠三. 特集-実地医家のための不整脈学 小児の不整脈. 月刊臨床と研究. 1991;68:2649-53.
- 3) Weindling SN, Saul JP, Walsh EP. Efficacy and risks of medical therapy for supraventricular tachycardia in neonates and infants. *American Heart Journal*. 1996;131:66-72.
- 4) 長嶋 正實, 住友 直方, 牛ノ濱 大也. 小児不整脈 診断・治療・予後・管理. 東京: 診断と治療社; 2005. p.2-3, p.18-24.
- 5) 独立行政法人日本スポーツ振興センター. 学校における突然死の予防必携. 突然死の予防に向けて. 2003. p.1-21.
- 6) 相澤 義房 (班長) ら. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2003-2004 年度 合同研究班報告) 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン Guidelines for Risks and Prevention of Sudden Cardiac Death (JSC2005). *Circulation J*. 2005;69 Suppl IV:1209-52.
- 7) 住友 直方 編. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌. 2010; Supplement September 2010. p.1 (I章), p.1-29 (II章), p.36-37 (III章のプロプラノロールの項)
- 8) 米国添付文書 (INDERAL - propranolol hydrochloride tablet)
- 9) 英国添付文書 (Inderal Tablets 10mg)
- 10) 独逸添付文書 (Dociton® 10mg/-40mg/-80mg Filmtabletten)
- 11) 仏国添付文書 (AVLOCARDYL 40mg)
- 12) Donald A. Riopel et al. Kinetic and clinical observations in cyanotic children on propranolol therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;28:743-50.
- 13) Shand DG, et al. Plasma propranolol levels in adults with observations in four children. *Clin Pharmacol Ther*. 1970;11:112-20.
- 14) 真部 秀治ら. Propranolol の血中濃度測定 - 頻拍性不整脈患児に対する検討 -. 日本

小児循環器学会雑誌. 1987;2:310-14.

- 15) 岡島 進ら. フアロー四徴患児の propranolol 動態. 日本小児循環器学会雑誌. 1985;1:452-3
- 16) Salerno JC, Seslar SP. Supraventricular Tachycardia. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2009;163:268-74.
- 17) Eldar M, Pras E, Lahat H. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Policlinico - Sezione Medica*. 2002;109:41-8.
- 18) Khongphatthanayothin A, Chotivitayatarakorn P, Lertsupcharoen P, Muangmingsuk S, Thisyakorn C. Atrial tachycardia from enhanced automaticity in children: diagnosis and initial management. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2001;84:1321-8.
- 19) Drago F, Mazza A, Guccione P, Mafri A, Di Liso G, Ragonese, P. Amiodaone used alone or in combination with propranolol: A very effective therapy for tachyarrhythmias in infants and children. *Pediatr Cardiol*. 1998;19:445-9.
- 20) Strasburger JF. Cardiac arrhythmias in childhood. Diagnostic considerations and treatment. *Drugs*. 1991;42:974-83.
- 21) Villain E, Vetter VL, Garcia JM, Herre J, Cifarelli A, Garson A Jr. Evolving concepts in the management of congenital junctional ectopic tachycardia. A multicenter study. *Circulation*. 1990;81:1544-9.
- 22) Gillette P, Garson A Jr, Eterovic E, Niches W, Mullins C, McNamara DG. Oral propranolol treatment in infants and children. *J Pediatr*. 1978;92:141-4.
- 23) Tortoriello TA, Snyder CS, Smith EO, Fenrich AL Jr, Friedman RA, Kertesz NJ. Frequency of recurrence among infants with supraventricular tachycardia and comparison of recurrence rates among those with and without preexcitation and among those with and without response to digoxin and/or propranolol therapy. *The American journal of cardiology*. 2003;92:1045-9.
- 24) Case CL, Gillette PC, Oslizlok PC, Knick BJ, Blair HL. Radiofrequency catheter ablation of incessant, medically resistant supraventricular tachycardia in infants and small children. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20:1405-10.
- 25) Trippel DL, Gillette PC. Atenolol in children with supraventricular tachycardia. *American Journal of Cardiology*. 1989;64:233-236.
- 26) Pickoff AS, Singh S, Flinn CJ, Wolff GS, Gelband H. Use of amiodarone in the therapy of primary ventricular arrhythmias in children. *Developmental pharmacology and therapeutics*. 1983;6:73-82.
- 27) Garson A Jr, Dick M 2nd, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, van Hare GF 3rd, Vetter V, Vick GW 3rd. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation*. 1993;87:1866-72.
- 28) Kertesz NJ, Towbin JA, Clunie S, Fenrich AL, Friedman RA, Kearney DL, et al. Long-term

- follow-up of arrhythmias in pediatric orthotopic heart transplant recipients: incidence and correlation with rejection. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2003;22:889-93.
- 29) Hsieh MY, Lee PC, Hwang B, Meng CCL. Multifocal atrial tachycardia in 2 children. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2006;69:439-43.
- 30) Gulati SK, Kabra SK, Kothari SS. Propranolol in supraventricular tachycardia. *Indian Pediatrics*. 1995;32:244-245.
- 31) Pickoff AS, Zies L, Ferrer PL, Tamer D, Wolff G, Garcia O, et al. High-dose propranolol therapy in the management of supraventricular tachycardia. *The Journal of pediatrics*. 1979;94:144-6.
- 32) Wang JD, Fu YC, Jan SL, Chi CS. Verapamil sensitive idiopathic ventricular tachycardia in an infant. *Japanese Heart Journal*. 2003;44:667-71.
- 33) De Paola AAV, Horowitz LN, Marques FBR, Vattimo AC, Terzian AB, Ferreira DF, et al. Control of multiform ventricular tachycardia by propranolol in a child with no identifiable cardiac disease and sudden death. *American Heart Journal*. 1990;119:1429-32.
- 34) Mesa A, Kaplan RF. Dysrhythmias controlled with stellate ganglion block in a child with diabetes and a variant of long QT syndrome. *Regional Anesthesia*. 1993;18:60-2.
- 35) Newstadt M, Villafane J. Polymorphous ventricular tachycardia in a newborn with the long QT interval. *Southern Medical Journal*. 1992;85:663-4.
- 36) Mache CJ, Beitzke A, Haidvogel Jr. M, Gamillscheg A, Suppan C, Stein J-I. Perinatal manifestations of idiopathic long QT syndrome. *Pediatric Cardiology*. 1996;17:118-21.
- 37) 佐藤 誠一. 不整脈診療の実際:その時に役立つ知識(発作時治療) 新生児期上室性頻拍発作. *小児内科*. 2008;40:1027-1031.
- 38) 住友 直方. 日常診療に役立つ最新の薬物治療と副作用対策 II 新しい薬物療法 小児の不整脈. *小児科*. 2006;47:633-42.
- 39) 中村 好秀. 研修医のためのよくみる疾患 ABC II. おもな疾患の診断と治療 不整脈. *小児科診療*. 2004;67:823-8.
- 40) 中村 好秀. 和文標題:小児によく使う薬,重要な薬 24.抗不整脈薬. *小児科臨床*. 2004;57:767-75.
- 41) 脇 研自. 周産期の治療薬マニュアル 新生児編-各論 3.循環器系薬剤 6)抗不整脈剤. *周産期医学*. 2003;33 増刊号:744-9.
- 42) 賀藤 均. 研修医のための小児薬物療法:基本と実際 II. 小児薬物療法の実際 強心薬,抗不整脈薬. *小児科診療*. 2003;66:821-7.
- 43) 泉田 直己. 私の処方2001 小児薬物療法の実際 2. 循環器疾患の処方 2 不整脈(頻脈性,徐脈性). *小児科臨床*. 2001;54:541-6.
- 44) 中村 好秀, 福原 仁雄. 小児の薬 抗不整脈薬 Propranolol hydrochloride. *小児科診療*. 1998;61 増刊号:222.
- 45) 森川 良行, 小佐野 満. 小児の治療指針'89 心筋疾患. *小児科診療*. 1989;52 増刊

- 号:381-3.
- 46) 長嶋 正実. 小児の治療指針'89 不整脈. *小児科診療*. 1989;52 増刊号:365-8.
- 47) 森川 良行, 小佐野 満. 小児薬物療法の実際 不整脈. *小児内科*. 1988;20 臨増:296-9.
- 48) 藤田 昂. 小児の薬理学 XII 抗不整脈薬. *薬局*. 1988;39:287-93.
- 49) 森川 良行. 主な疾患とよく使われる薬物療法 循環器系疾患 不整脈. *小児科診療*. 1985;48:1749-52.
- 50) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2007. p.1943, p.2992.
- 51) Keane JF, Lock JE, Fyler DC, editors. *NADAS' Pediatric Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2006. p.508-509, p.908
- 52) 高尾 篤良, 門間 和夫, 中澤 誠, 中西 敏雄 編集. *臨床発達心臓病学*. 第3版2刷. 東京: 中外医学社; 2005. p.858-906.
- 53) 大関 武彦, 古川 漸, 横田 俊一郎 編集. *今日の小児治療指針*. 第14版. 東京: 医学書院; 2006. p.393-400.
- 54) Cstman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll cardiol*. 1999;34:1813-22.
- 55) 児玉 逸雄, 相澤 義房, 井上 博, 大江 透ほか. 不整脈薬物治療に関するガイドライン. *Circulation J*. 2004;68 Suppl. IV:981-1053.
- 56) 長島 正實, 相羽 純, 牛ノ濱 大也, 柴田 利満, 住友 直方, 中村 好秀. 小児不整脈治療のガイドライン-薬物治療を中心に-. *日本小児循環器学会雑誌*. 2000;16(6):967-72.
- 57) Martin J, editor. *British National Formulary for Children*. 2010-2011. p.114-7.
- 58) American Hospital Formulary Service (AHFS). *Drug Information [Internet]. Propranolol Hydrochloride*. (Online update, as of February 2010). Downloaded from <http://www.ahfsdruginformation.com/>
- 59) 垣内 辰雄, 井上 和彦, 服部 さがの, 東保 大海, 村山 康郎, 古賀 寛史ほか. 多発性心臓腫瘍に WPW 症候群を合併した一例. *大分県立病院医学雑誌*. 2006;35:59-62.
- 60) 阪田 美穂, 森 一博, 早淵 康信, 中川 竜二, 香美 祥二, 田口 義行. 循環器・川崎病多源性心房性頻拍症の2乳児例. *小児科臨床*. 2006;59:2135-41.
- 61) 松岡 優, 伊勢 正夫, 山上 貴司, 久保 賢倫, 山下 和子, 松浦 里ほか. 小児に対するアミオダロンの使用自験例および小児報告例の検討. *Prog Med*. 2005;25 臨時増刊号:1530-35.
- 62) 豊原 啓子, 坂口 平馬, 田里 寛, 福原 仁雄, 中村 好秀, 木下 義久. 胎児期から頻拍を認めた permanent junctional reciprocating tachycardia の1例. *日本小児循環器学会雑誌*. 2003;19:597-8.
- 63) 豊田 彰史ら. 発作性心房頻拍と房室結節回帰性頻拍を合併した2例. *日本小児循環器学会雑誌*. 2002;18:351.

- 64) 藤田 修平, 橋田 暢子, 石崎 顕子, 山崎 治幸, 中村 奈美, 武井 健吉ほか. コントロールに苦慮した発作性上室性頻拍症の1乳児例. 小児科臨床. 2007;60:1725-30.
- 65) 杉安 愛子, 野上 昭彦, 坂巻 美穂子, 小和瀬 晋弥, 荻ノ沢 泰司, 窪田 彰一ほか. 多源性心房頻拍のアブレーション後に顕在化したカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の1例. 臨床心臓電気生理. 2009;32:249-56.
- 66) Shinohara T, Nakamura Y. Tachycardia-induced left ventricular dysfunction in children. *Pediatrics International*. 2002;44:310-3.
- 67) 佐藤 工, 高橋 徹, 佐藤 啓, 上田 知美, 米坂 勲, 佐藤 澄人ほか. 循環器疾患 頻脈性上室性不整脈で発見された先天性巨大右房りゅうの1幼児例. 小児科臨床. 2003;56:1675-81.
- 68) 山崎 嘉久, 田内 宣生, 長谷川 誠一, 市川 孝行, 河野 秀俊, 二木 良夫. 第7回東海不整脈研究会 I 生後4カ月で自然発症した Junctional Ectopic Tachycardia(JET)の女児例. *Ther Res*. 1989;10:3347-50.
- 69) 川越 信, 萩原 教文, 鈴木 晴郎, 小林 茂俊, 星 順, 脇田 傑ほか. 持続性心室頻拍に対してβ遮断薬が有効であった2症例. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2008;21:143-6.
- 70) 三宅 俊治, 中村 好秀, 横山 達郎, 玉田 育子. 房室解離を認めなかった新生児期の narrow QRS 心室頻拍の1例. 日本新生児学会雑誌. 1999;35:574-8.
- 71) Sugiyama H, Yanai J, Komai T, Tan T, Komori S, Nakazawa S. Neonatal catecholaminergic ventricular tachycardia--a case report. *Japanese Circulation Journal*. 1999;63:727-8.
- 72) 山中 龍宏, 渡辺 博. 幼児の多源性多発性期外収縮に対する各種抗不整脈剤の治療効果と血中濃度. 小児科臨床. 1989;42:479-85.
- 73) 瀬口 正史, 横山 岳彦, 西尾 公男, 西川 俊郎. 心筋病変を有した心室頻拍の女児. 呼吸と循環. 1999;47:523-6.
- 74) 田村 明子, 山本 裕子, 長田 郁夫, 神崎 晋. プロパフェノンが著効した胎児期発症の心室頻拍の一例. 日本未熟児新生児学会雑誌. 2001;13:380.
- 75) 林 英守, 小田倉 弘典, 滑川 明男, 桜井 薫, 石田 明彦, 大友 深ほか. β遮断剤投与中に突然死を来した, 若年者カテコラミン感受性多形性心室頻拍の1例. 心臓特別号. 2002;34Suppl.3:9-14.
- 76) 宮地 浩太郎, 西崎 光弘, 山分 規義, 田中 泰章, 林 達哉, 仁木 沙織ほか. 心肺停止にて発症したカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の1女児例. 心電図. 2006;26:750-7.
- 77) 新村 一郎. 抗不整脈薬の功罪 小児期に使用する場合 Propranolol と Verapamil の長期間服用の経験より. *Ther Res*. 1988;9:287-93.
- 78) 田中 祐吉, 田中 水緒, 上田 秀明. 失神発作をともなった肥大型心筋症. こども医療センター医学誌. 2004;33:181-5.
- 79) 森本 将敬, 竹本 靖彦, 小林 由季, 中村 浩, 桑原 尚志, 桑原 直樹ほか. 塩酸プロプラノロールによると考えられた血管性紫斑病の1例. 日本小児科学会雑誌. 2001;105:154-5.

- 80) 清水 伸泰, 権東 雅弘, 舟木 尚美, 中山 豊明, 萩原 教文, 大石 昌也ほか. 新生児期持続性単源性心室頻拍を呈した1例. 日本小児科学会雑誌. 2000;104:1045.
- 81) 小倉 良介, 田中 宏, 兼子 哲一, 田中 明彦, 大須賀 明子, 矢崎 雄彦. 各種抗不整脈薬による心室性期外収縮連結期などの変化 小児例での検討. *Ther Res*. 1987;6:1645-1648.
- 82) 藤山 純一, 近岡 秀郎, 斉藤 徹, 渡辺 真史, 饗場 智, 池田 博行. 脳波異常を合併したQT延長症候群の1例. 小児科臨床. 1990;43:574-9.
- 83) 池端 正美, 富田 英, 布施 茂登, 池田 和男, 千葉 峻三, 奈良 理. QT延長症候群にもとづく心室性頻拍による Apparent life threatening event の乳児例. 臨床小児医学. 1997;45:121-125.
- 84) 広田 滋, 兵頭 多津男, 近藤 忠亮, かい谷 鞠子, 高口 浩一, 斎藤 大治ほか. Mexiletine と Propranolol の併用が有効であった Romano-Ward 症候群の1例. *Ther Res*. 1990;11:419-22.
- 85) 田村 英子, 塚田 一郎, 大江 国雄. 自然分娩を経過した surdo-cardiac syndrome の1例. 周産期医学. 1989;19:993-7.
- 86) 有馬 正貴, 後藤 建次郎, 水野 将徳, 都築 慶光, 麻生 健太郎, 栗原 八千代ほか. Torsade de pointes を来した先天性 QT 延長症候群の新生児例. 日本小児循環器学会雑誌. 2008;24:447.
- 87) 西沢 崇, 岩本 真理, 瀧間 浄宏, 赤池 徹. 内服生活管理を行っていたにもかかわらず突然死した家族性 QT 延長症候群(KVLQT1)の1例. 日本小児循環器学会雑誌. 2005;21:394.
- 88) 須藤 章, 太田 八千雄, 内田 雅也, 三浦 正次, 服部 哲夫, 南部 春生. 塩酸 carteolol 服用中に低血糖によるけいれんを来した3症例. 小児科臨床. 1998;51:2335-8.
- 89) 中谷 俊彦, 斉藤 洋司, 田中 章生, 佐倉 伸一, 小坂 義弘. Romano-Ward 症候群の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会誌. 1992;12:266-9.
- 90) 石川 洋一 (研究代表者). 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業 小児科領域での投薬に適した医薬品剤形のあり方と、剤形変更した医薬品の安全性・有効性の確保に関する研究. 平成21年度 総括・分担研究報告書. 2010. p.27-35, p.37-38, p.46-51.
- 91) 森川 昭廣監修, 内山 聖, 原 寿郎, 高橋 孝雄編集. 標準小児科学. 第7版, 東京: 医学書院; 2009. p.4.
- 92) 文部科学省. 平成20年度学校保健統計調査速報 2 調査結果の概要. 2008. (http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/001/003/20/08120114/002.htm)
- 93) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局. 平成12年乳幼児身体発育調査報告書. II. 調査結果の概要. 2001. (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1024-4b.html>)

資料 3-2

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）

イホスファミド

悪性リンパ腫

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：イホスファミド	
	販売名：注射用イホマイド 1g	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	小児血液学会、小児がん学会	
要望内容	効能・効果	小児悪性リンパ腫
	用法・用量	小児悪性リンパ腫 (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日 800mg/m ² ~1.8g/m ² （体表面積）を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。 なお、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。 (2) 総投与量はイホスファミドとして、全治療コース 80g/m ² 以下とする。
	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、「小児悪性リンパ腫」に対して行われているが、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、医療上の必要性に係る基準への該当性に関する専門作業班（WG）の評価報告書に記載されたとおり、『疾患の概念としては、「小児悪性リンパ腫」や「成人悪性リンパ腫」という分類はないため、最終的な申請効能・効果の設定を「悪性リンパ腫」とすることについて、検討する必要があると考える。』と判断しており、本報告書では、当該対象患者及び使用方法における有効性及び安全性について検討を行った（詳細は「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」及び「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	本疾患は悪性腫瘍であることから、「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。
2) 医療上の有用性	国内外の教科書及び診療ガイドライン等の記載内容を確認したところ、イホスファミド（以下、「本薬」）は小児及び成人の悪性リンパ腫患者に対する治療において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用される薬剤の一つとして推奨されていることから、「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」に該当する。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	本薬は既承認抗悪性腫瘍薬との併用で、胚細胞性精巣腫瘍の三次治療の化学療法に適応される。 使用に際しては、出血性膀胱炎の発現抑制目的でメスナを併用する。
用法・用量	本薬は 1.2g/m ² /日を5日間連続で静脈内に投与する。治療は3週間隔で繰り返すか、又は血液毒性からの回復（血小板数 100,000/μL 以上、白血球 4,000/μL 以上）を待ってから行う。 本薬投与時は、経口的にあるいは静脈内に水分を少なくとも1日あたり 2L は投与すること。メスナを出血性膀胱炎の発現抑制目的で使用すること。 本薬は少なくとも30分以上かけてゆっくり静脈内投与すること。 肝臓、腎臓の両方又はいずれか一方に障害のある少数の患者に本薬が投与されているが、当該患者での最適量を決定する試験は実施されていない。
承認年月（又は米国における開発の有無）	悪性リンパ腫の効能・効果については、承認されていない。〔開発計画なし〕（2010年11月10日現在）
備考	
2) 英国	
効能・効果	本薬は細胞傷害性の薬剤で悪性腫瘍の治療に使用する。幅広い悪性腫瘍に対し単独投与で有効性を示す。本薬は他の細胞傷害性の薬剤、放射線又は手術と併用して使用する。
用法・用量	アルキル化剤で起こり得る尿路上皮毒性の発現を抑制するためにメスナを併用投与せず本薬を使用するべきではない。

	<p>投与量、投与経路、投与間隔は腫瘍の種類、臨床病期、患者の一般状態、他の化学療法あるいは放射線療法との併用の有無により決定する。多くの適応症で用いられる用法・用量は以下のとおり。</p> <p>【一般的な用法・用量】</p> <p>a) 8~12g/m²を3~5日で均等分割し、2~4週間隔で静脈内投与する。</p> <p>b) 5~6g/m² (最大 10g) を24時間持続静脈内投与する。投与間隔は3~4週間。</p> <p>【小児】</p> <p>投与量、投与経路、投与間隔は腫瘍の種類、臨床病期、患者の一般状態、他の化学療法あるいは放射線療法との併用の有無により決定する。</p> <p>a) 5g/m²を24時間持続静脈内投与</p> <p>b) 9g/m²を5日で均等分割し、投与</p> <p>c) 9g/m²を72時間持続静脈内投与</p> <p>いずれも投与間隔は3週間</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	悪性リンパ腫の効能・効果については、承認されていない。〔開発計画なし〕(2010年11月10日現在)
備考	
3) 独国	
効能・効果	<p>精巣腫瘍 (Ⅱ~Ⅳ期、併用化学療法)、乳癌 (緩和)、非小細胞性気管支癌 (手術不能又は転移)、小細胞性気管支癌 (併用化学療法)、軟部肉腫 (骨肉腫及び横紋筋肉腫を含む、標準療法の無効後)、ユーイング肉腫 (併用化学療法、一次療法の無効後)、非ホジキンリンパ腫 (併用化学療法、高度悪性及び再発腫瘍の場合)</p> <p>注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>用量</p> <p>用量は患者ごとの要件により決定する。成人患者を対象に単独投与を行う場合、分割投与が一般的である。通常、分割投与 (注入量により30分~2時間) は、1.2~2.4g/m² (最大 60 mg/kg) の5日間連日静脈内投与により実施する。本薬は24時間持続静脈内投与による高用量単回投与も可能である。標準的な用量は5g/m² (125mg/kg) であり、1コースあたり8g/m² (200mg/kg) を超えてはならない。高用量単回投与では、より重度の血液系、腎・泌尿器系並びに中枢神経系の毒性が発現する可能性がある。</p> <p>本薬の濃度は4%を超えないよう調製すること。他の抗悪性腫瘍剤の場合と同様に、本薬の投与に際しては化学療法の各コース前およびコ</p>

<p>ース間に血球数の確認が必要であり、血球数の計測結果により用量調整が必要となる場合がある。</p> <p>注意:</p> <p>骨髄抑制の場合の減量ガイドライン</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>白血球数 (μL)</th> <th>血小板数 (μL)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>4,000</td> <td>>100,000</td> <td>予定用量の100%</td> </tr> <tr> <td>2,500~4,000</td> <td>50,000~100,000</td> <td>予定用量の50%</td> </tr> <tr> <td><2,500</td> <td><50,000</td> <td>正常値を回復するまでの延期、あるいは患者ごとの決定</td> </tr> </tbody> </table> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用化学療法として使用する場合は、用量をそれぞれの治療レジメンにより調整すること。その他骨髄毒性のある薬剤との併用化学療法においても、適宜用量を調整する必要がある。</p> <p>用法及び投与期間</p> <p>本薬は、必ず癌専門医により処方されること。治療コースは、3~4週間隔の反復投与とすることができる。投与間隔は、血球数および副作用用または随伴症状からの回復などの要因を考慮し決定する。</p> <p>注意:</p> <p>血球数、腎機能、尿路状態及び尿沈渣を一定の間隔で確認すること。本薬の中樞神経系への副作用を考慮し、その発現前に制吐剤を投与すること。発熱又は白血球減少症がみられる場合、抗生物質又は抗真菌薬を予防的に投与すること。利尿は十分に行う必要がある。また、口腔衛生状態にも注意を払うこと。</p> <p>本薬を長期間使用するには、十分な利尿、及び腎機能の定期的検査が必要であり、小児患者では特にその必要性が高い。腎症が発生した場合に投与を継続すると非可逆的な腎損傷が予測される。したがって、慎重にリスク-ベネフィット比を評価する必要がある。片側腎摘出術を受けた患者、腎機能障害のある患者、腎毒性のある薬剤 (シスプラチンなど) の投与歴のある患者には、特に注意を払う必要がある。これらの患者では、骨髄毒性、腎毒性、及び神経毒性の頻度と程度が高くなる場合がある。</p> <p>本薬の取り扱いに際しては、抗悪性腫瘍剤の取扱いに関する確立された安全性管理規制を遵守すること (例、M 620 Note for Guidance on Safe</p>			白血球数 (μL)	血小板数 (μL)		>4,000	>100,000	予定用量の100%	2,500~4,000	50,000~100,000	予定用量の50%	<2,500	<50,000	正常値を回復するまでの延期、あるいは患者ごとの決定
白血球数 (μL)	血小板数 (μL)													
>4,000	>100,000	予定用量の100%												
2,500~4,000	50,000~100,000	予定用量の50%												
<2,500	<50,000	正常値を回復するまでの延期、あるいは患者ごとの決定												

	<p>Handling of Cytotoxic Anticancer Drugs, the German Health Care & Welfare Services Professional Association [BGW] 発行)。</p> <p>静脈内投与 (投与時間約 30~120 分) に際しては、本薬 2g を 0.9% 塩化ナトリウム液 250 mL で希釈する。1~2 時間かけて長時間投与する際は、本薬を 0.9% 塩化ナトリウム液 500mL で希釈することが推奨される。高用量 (例、5 g/m²) を 24 時間持続静脈内投与する際は、本薬を 3L の 0.9% 塩化ナトリウム液で希釈すること。</p> <p>特別な注意： 本薬にはアルキル化作用があるため、変異原性の特性がある。また、発癌物質である可能性があるため、皮膚および粘膜への接触を避けること。</p>
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	承認 (1976 年)
備考	
4) 仏国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> - 小児及び成人における軟組織肉腫及び骨原発性肉腫 - <u>非ホジキンリンパ腫</u> - <u>再発性卵巣癌</u> - 気管支小細胞癌及び非小細胞癌 - <u>ホジキンリンパ腫及び精巣癌の再発</u> - 転移性子宮頸管癌 - 転移性乳癌 - 再発性又は転移性耳鼻咽喉癌 - 急性リンパ芽球性白血病の再発 <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>イホスファミドの用量は適応症によって決まる (腫瘍のタイプ及び部位、初期療法又は維持療法)。用量は個々に決定し、患者の臨床状態及び血液学的状態を考慮しなければならない (警告/使用上の注意参照)。</p> <p>イホスファミドは一般に 1.5~3g/m²/日の平均投与量で他の抗悪性腫瘍剤と併用され、3~5 日の短いサイクルが 3~4 週間隔で反復投与される。総投与量は 5~10g/m²/サイクルである。</p> <p>24 時間持続点滴静脈投与では推奨用量は最大 5~8g/m²/日であり、3~</p>

	<p>4 週間隔で投与する。</p> <p>イホスファミドを 5 日間にわたって点滴静注しなければならない場合、最大耐量は 3.2g/m²/日である。</p> <p>イホスファミドの膀胱毒性を考慮し、発現抑制剤 (Uromitexan) の全身投与と併用することが望ましい。</p> <p>Uromitexan の通常用量はイホスファミドの 1 日量の 100% 以上。十分な水分摂取を必要とする。シスプラチンをイホスファミドと併用する場合、尿中排泄量の増加を補うため Uromitexan を増量する必要がある。</p>
承認年月 (または仏 国における開発の有 無)	承認 (1976 年 12 月)
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

【海外における報告】

(1) 小児

1) Improved Treatment Results in Childhood B-Cell Neoplasms With Tailored Intensification of Therapy: A Report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 1999; 10: 3294-306¹⁾

18 歳以下の非ホジキンリンパ腫 (以下、「NHL」) 及び B 細胞性急性リンパ性白血病 (以下、「B-ALL」) 患者 (682 例) を対象に、NHL-BFM90 療法による、病期ごと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試験がオーストリア、ドイツ、スイスで実施された。

用法・用量は下記に示す内容にて、prephase の治療を 5 日間実施した後、完全切除された患者 (R1 群) に対して CourseA と CourseB を交互に各 1 サイクル (各 course を 1 サイクルとする)、未切除又は不完全切除の患者で腹部外病変のみ、又は腹部病変があり脱水素酵素 (以下、「LDH」) 500U/L 以下の患者 (R2 群) に対して CourseAA と CourseBB を交互に各 2 サイクル、未切除又は不完全切除の患者で腹部病変があり LDH 500U/L 以上の患者あるいは

骨髄浸潤、中枢浸潤又は多発性骨転移のあるすべての患者（R3 群）に対して CourseAA と CourseBB を交互に各 3 サイクル繰り返すこととされた。なお、2 サイクルの治療を行っても、反応不良の患者に対しては CourseCC を行い、その結果完全寛解（以下、「CR1」）又は腫瘍壊死を認めた患者には CourseAA、CourseBB、及び CourseCC を順に各 1 サイクル行うこと、腫瘍が残存している患者には自家骨髄移植を行うこととされた。各サイクルの投与間隔は最低 14 日間とされた。

Prephase

プレドニゾン 30mg/m² を 1~5 日目に経口又は静脈内投与
シクロホスファミド 200mg/m² を 1~5 日目に静脈内投与
IT* 1 日目に髄腔内投与

・ Course A

デキサメタゾン 10mg/m² を 1~5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート 500mg/m² を 1 日目に静脈内投与
本薬 800mg/m² を 1~5 日目に静脈内投与
シタラビン 150mg/m² を 1 日 2 回、4 及び 5 日目に静脈内投与
エトポシド 100mg/m² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
IT* 1 日目に髄腔内投与

・ Course B

デキサメタゾン 10mg/m² を 1~5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート 500mg/m² を 1 日目に静脈内投与
シクロホスファミド 200mg/m² を 1~5 日目に静脈内投与
ドキシソルピシン 25mg/m² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
IT* 1 日目に髄腔内投与

・ Course AA

デキサメタゾン 10mg/m² を 1~5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート 5g/m² を 1 日目に静脈内投与
本薬 800mg/m² を 1~5 日目に静脈内投与
シタラビン 150mg/m² を 1 日 2 回、4 及び 5 日目に静脈内投与
エトポシド 100mg/m² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
ピンクリスチン 1.5mg/m² を 1 日目に静脈内投与
IT** 1 日目に髄腔内投与

・ Course BB

デキサメタゾン 10mg/m² を 1~5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート 5g/m² を 1 日目に静脈内投与
シクロホスファミド 200mg/m² を 1~5 日目に静脈内投与
ドキシソルピシン 25mg/m² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
ピンクリスチン 1.5mg/m² を 1 日目に静脈内投与
IT** 1 日目に髄腔内投与

・ Course CC

デキサメタゾン 20mg/m² を 1~5 日目に経口又は静脈内投与
ビンデシン 3mg/m² を 1 日目に静脈内投与
シタラビン 2g/m² を 1 日 2 回、1 及び 2 日目に静脈内投与
エトポシド 150mg/m² を 3、4 及び 5 日目に静脈内投与
IT* 1 日目に髄腔内投与

IT : Intrathecal injection 髄腔内投与

IT* : メトトレキサート 12mg、シタラビン 30mg、プレドニゾン 10mg

IT** : メトトレキサート 6mg、シタラビン 15mg、プレドニゾン 5mg

B 細胞性 NHL（以下、「B-NHL」）及び B-ALL の 413 例に対する有効性について、主要評価項目である event-free survival（以下、「EFS」）について、6 年 EFS 率（±標準誤差）は全群で 89±2% であり、その内訳は R1 群で 100%、R2 群で 96±2%、R3 群で 78±3% であった。

安全性について、CourseA、B、AA、BB、及び CC 施行後の Grade2 以上の粘膜障害はそれぞれ 12%、19%、47%、48% 及び 13%、発熱は 7%、12%、7%、37%、31% 及び 24% であった。リスク群毎の早期死亡、増悪、腫瘍に関連しない死亡及び二次癌は R1 群（71 例）では全て 0 例、R2 群（167 例）ではそれぞれ 0 例、2 例、3 例及び 1 例、R3 群（175 例）では 3 例、25 例、8 例及び 1 例であった。

2) The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood 2005; 105: 948-58²⁾

18 歳以下の B 細胞性腫瘍患者（505 例）を対象に、NHL-BFM95 療法による、病期ごとのメトトレキサートの投与時間の違いによる（4 時間又は 24 時間；以下、「MTX-4h 投与群」又は「MTX-24h 投与群」）有効性及び安全性を比較検討することを目的とした無作為化比較試験がオーストリア、ドイツ、スイスで実施された。

用法・用量は下記に示す内容にて、Stage 1 又は 2 で完全切除された患者（R1 群）に対して CourseA と CourseB を順に各 1 サイクル（各 course を 1 サイクルとする）、prephase の治療を 5 日間実施した後、Stage1 又は 2 で腫瘍切除されていない患者及び Stage 3 で LDH 500U/L 未満の患者（R2 群）に対して、CourseA と CourseB を交互に各 2 サイクル、Stage 3 で LDH 500 以上 1000U/L 未満及び Stage 4 又は B-ALL で LDH 1000U/L 未満かつ中枢浸潤のない患者（R3 群）に対して CourseAA、BB、CC、AA、BB の順に 5 サイクル、Stage 3、4 又は B-ALL で LDH 1000U/L 以上又は中枢浸潤のある患者（R4 群）に対して CourseAA、BB、CC、AA、BB、CC の順に 6 サイクル行うこととされた。なお、R3 及び R4 群では 5 サイクルの治療を行っても、腫瘍が残存している患者に対しては腫瘍切除を行い、腫瘍が残存している患者には自家骨髄移植が実施された。なお、次サイクルの開始時には血小板数 50×10⁹/L、好中球数 0.5×10⁹/L 以上に回復していることとされた。

Prephase

デキサメタゾン 5mg/m² を 1 及び 2 日目に、10 mg/m² を 3~5 日目に経口又は静脈内投与
シクロホスファミド 200mg/m² を 1 及び 2 日目に静脈内投与
IT* 1 日目に髄腔内投与

・ Course A

デキサメタゾン 10mg/m² を 1~5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート 1g/m² を 1 日目に静脈内投与
本薬 800mg/m² を 1~5 日目に静脈内投与
シタラビン 150mg/m² を 1 日 2 回、4 及び 5 日目に静脈内投与
エトポシド 100mg/m² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
ピンクリスチン 1.5mg/m² を 1 日目に静脈内投与

IT*	1 日目に髄腔内投与
• Course B	
デキサメタゾン	10mg/m ² を1~5日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	1g/m ² を1日目に静脈内投与
シクロホスファミド	200mg/m ² を1~5日目に静脈内投与
ドキシソルピシン	25mg/m ² を4及び5日目に静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を1日目に静脈内投与
IT*	1日目に髄腔内投与
• Course AA	
デキサメタゾン	10mg/m ² を1~5日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	5g/m ² を1日目に静脈内投与
本薬	800mg/m ² を1~5日目に静脈内投与
シタラビン	150mg/m ² を1日2回、4及び5日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を4及び5日目に静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を1日目に静脈内投与
IT**	1日目に髄腔内投与
• Course BB	
デキサメタゾン	10mg/m ² を1~5日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	5g/m ² を1日目に静脈内投与
シクロホスファミド	200mg/m ² を1~5日目に静脈内投与
ドキシソルピシン	25mg/m ² を4及び5日目に静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を1日目に静脈内投与
IT**	1日目に髄腔内投与
• Course CC	
デキサメタゾン	20mg/m ² を1~5日目に経口又は静脈内投与
ビンデシン	3mg/m ² を1日目に静脈内投与
シタラビン	3g/m ² を1日2回、1及び2日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を1日2回3、4日目及び1日1回5日目に静脈内投与
IT*	1日目に髄腔内投与

IT*: メトトレキサート12mg、シタラビン30mg、プレドニゾン10mg

IT**: メトトレキサート6mg、シタラビン15mg、プレドニゾン5mg

有効性について、3年EFS率(±標準誤差)は全群で89±1%であり、内訳はR1群(48例)94±4%、R2群(233例)94±2%、R3群(82例)85±4%、R4群(142例)81±3%であった。MTX-4h及びMTX-24h投与群におけるfailure-free survival(以下、FFS)率(±標準誤差)は、それぞれ全群で88±2%(180例)及び95±2%(184例)であり、内訳はR1群では95±5%(21例)及び100%(19例)、R2群では95±2%(93例)及び96±2%(96例)、R3+R4群では77±5%(66例)及び93±3%(69例)であった。

安全性について、有害事象に関連した死亡はMTX-4h投与群で4例、MTX-24h投与群で3例認められた。Grade3又は4の粘膜炎の発現率は、MTX-4hでの治療が全ての群(R1~R4群)で低かった。これ以外には、ヘモグロビン減少、赤血球減少症、血小板減少症等がみられたが、リスク群間、MTX-4h投与群とMTX-24h投与群間で大きな差異は認めなかった。

3) Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children

and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL group. J Clin Oncol 2009; 27: 897-903³⁾

22歳未満の未分化大細胞リンパ腫(以下、「ALCL」)患者(352例)を対象に、NHL-BFM90に準じた多剤併用療法についてメトトレキサートの髄腔内投与の有無による有効性及び安全性を比較検討することを目的とした無作為化比較試験が国内外で実施された(ALCL-99)。

用法・用量は、下記に示す内容にて、prephaseの治療を5日間実施した後、CourseAとCourseBを21日間隔で交互に6サイクル(各courseを1サイクルとする。)繰り返すこととされた。なお、メトトレキサートの用法・用量によって、メトトレキサート1g/m²を24時間持続静脈内投与及びメトトレキサート12mg、シタラビン30mg並びにプレドニゾン10mgを髄腔内投与する群(MTX1群)、及び髄腔内投与は行わず、メトトレキサート3g/m²を3時間点滴静脈内投与する群(MTX3群)に無作為化された。

• Prephase

デキサメタゾン	5mg/m ² を1及び2日目に、10mg/m ² を3~5日目に静脈内投与
シクロホスファミド	200mg/m ² を1及び2日目に静脈内投与

• Course A

デキサメタゾン	10mg/m ² を1~5日目に静脈内投与
メトトレキサート	1日目に投与(用法・用量はMTX1群又はMTX3群)
本薬	800mg/m ² を1~5日目に静脈内投与
シタラビン	150mg/m ² を1日2回、4及び5日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を4及び5日目に静脈内投与

• Course B

デキサメタゾン	10mg/m ² を1~5日目に静脈内投与
メトトレキサート	1日目に投与(用法・用量はMTX1群又はMTX3群)
シクロホスファミド	200mg/m ² を1~5日目に静脈内投与
ドキシソルピシン	25mg/m ² を4及び5日目に静脈内投与

有効性について、主要評価項目であるEFSについて、2年EFS率はMTX1群(175例)及びMTX3群(177例)でそれぞれ73.7%及び74.5%であった。また、CR率は89%及び87%、2年生存率は90.1%及び94.9%であった。

安全性について、2050サイクル治療後のMTX1群とMTX3群で発現した有害事象は、下表のとおりであった。

投与群	MTX1群 (n=1025)	MTX3群 (n=1025)	P値*
有害事象	例数(%)	例数(%)	
全体	997(97)	941(92)	0.002
重篤な有害事象	846(83)	701(68)	<.0001
Grade4の血液毒性	812(78)	655(64)	<.0001
好中球減少症	794(78)	639(62)	<.0001
貧血	83(8)	50(5)	0.06
血小板減少症	216(21)	123(12)	<.0001
感染症			
Grade3又は4	60(6)	50(5)	0.32
全体	508(50)	331(32)	<.0001
Grade3又は4のその他の事象	326(32)	168(16)	<.0001
口内炎	210(21)	59(6)	<.0001
肝毒性	128(13)	97(10)	0.06

*サイクル数 (1~6 サイクルのいずれか)、ビンブラスチンの有無、コースの種類及び国を用量効果とした混合効果モデル

4) Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE), an effective salvaging therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group phase II study. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:225-6⁴⁾

再発性の NHL (2~20 歳, 21 例) を対象に、救援療法としての ICE 療法の有効性及び安全性を検討した。

ICE 療法の用法・用量は下記に示す内容にて、1 サイクルを 3~4 週間とし、1~6 サイクル繰り返された。

本薬	1.5g/m ² を 1~3 日目に静脈内投与
カルボプラチン	635mg/m ² を 3 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 1~3 日目に静脈内投与

有効性について、ほとんどの患者で、1~2 サイクルの ICE 療法後に反応がみとめられ、奏効率は 71%、CR 率 43%、部分寛解 (以下、「PR」) 率 28% であった。

安全性について、骨髄抑制が用量制限毒性 (以下、「DLT」) であり、500/ μ L 未満の好中球数減少 16 例 (76%)、2.5 万/ μ L 未満の血小板数減少 12 例 (59%)、6.5g/dL 未満のヘモグロビン減少 1 例 (5%) に認められ、入院を要する発熱及び好中球減少症や、抗生剤の静脈内投与は多く認められた。3 例で敗血症を認めたが、いずれも非致命的であった。顕微鏡的血尿が 2 例に認められたが、腎臓のファンコニー様症候群は認められなかった。

5) A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 177-81⁵⁾

再発又は難治性の B-NHL 及び成熟 B-ALL (5~20 歳, 21 例) を対象に、救援療法としての R-ICE 療法の有効性及び安全性を検討した。

R-ICE 療法の用法・用量は下記に示す内容にて、1 サイクルを 28 日間とし、1~3 サイクル繰り返された。

本薬	3g/m ² を 3~5 日目に静脈内投与
カルボプラチン	635mg/m ² を 3 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 3~5 日目に静脈内投与
リツキシマブ	375 mg/m ² を 1 及び 3 日目に静脈内投与 (3 サイクル目は 1 日目のみ)
IT	年齢、病期に応じて髄腔内投与*

*メトトレキサート及びシタラピンをそれぞれ 0~1 歳: 8mg 及び 16mg、2 歳: 10mg 及び 20mg、3~9 歳: 12mg 及び 24mg、10 歳以上: 15mg 及び 30mg を、中枢病変のある患者及び中枢病変の既往のある患者では 1 及び 2 サイクルの 3 及び 10 及び 17 日目に、中枢病変のない大細胞性リンパ腫の患者

では 1 サイクルの 3 日目のみ、中枢病変のないバーキットリンパ腫 (以下、「BL」) 及び B-ALL の患者では各サイクルの 3 日目に髄腔内投与

有効性について、奏効率は 60% [95%CI: 39, 81%] (12/20 例)、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (以下、「DLBCL」) では 50% (3/6 例、全例 CR)、BL 及び B-ALL では 64% (9/14 例、CR 4 例、PR 5 例) であった。

安全性について、全 41 治療サイクルで重度の骨髄抑制はほとんど認められたが可逆性であった。1 例が造血回復遅延のために、次コース開始までに基準より 2 週間以上の遅延を認めた。感染症も多くみられたが、管理可能であり、感染症による死亡例はなかった。リツキシマブ (遺伝子組替え) (以下、「リツキシマブ」) による Grade 2~4 のアレルギー反応が 6 件/41 サイクルで認められたが、アレルギーに対する前投薬を実施した全例で継続投与可能であった。

(2) 成人

1) Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 5-10⁶⁾

再発又は初回治療不応性の NHL (14~71 歳, 222 例) に対する ICE 療法、及び並びに再発又は難治性の DLBCL に対する R-ICE 療法 (31 例) の有効性及び安全性を検討した。

用法・用量は下記に示す内容にて、2 週間隔で繰り返すこととされた。

ICE

本薬	5g/m ² を 2 日目に静脈内投与
カルボプラチン	AUC5 (5×[25+クレアチニンクリアランス (以下、「ClCr」)], 上限 800mg) を 2 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 1~3 日目に静脈内投与

R-ICE

本薬	5g/m ² を 4 日目に静脈内投与
カルボプラチン	AUC5 (5×[25+ClCr], 上限 800mg) を 4 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 3~5 日目に静脈内投与
リツキシマブ	375mg/m ² を最初のサイクルの 2 日目及び各サイクルの 1 日目に静脈内投与

有効性について、奏効率 71.6%、CR 率 28.4% (63 例) であった。5 年 PFS 率は 29.2% 及び全生存率は 38.4% であった。

安全性について、ICE 療法は 86% の患者で少なくとも 2.0×10⁶ cells/kg の CD34 陽性細胞を回収することができ、造血幹細胞移植が不可能となるような治療関連毒性の発生率も低かった。

2) Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684-3688⁷⁾

再発又は標準的なアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を用いたレジメンに治療抵抗性の DLBCL (18~72 歳, 37 例) を対象に、R-ICE 療法の有効性及び安全性を検討した。

R-ICE療法の用法・用量は下記に示す内容にて、2週間を1サイクルとして、3サイクル行うこととされた。

本薬	5g/m ² を4日目に静脈内投与*
カルボプラチン	AUC5 (5×[25+ClCr]、上限 800mg)を4日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を3～5日目に静脈内投与
リツキシマブ	375 mg/m ² を最初のサイクル開始前48時間及び各サイクルの1日目に静脈内投与

有効性について、CR率は53% (19例)、奏効率は78%であった。

安全性について、実施された全106サイクルのうちGrade3又は4の非血液学的有害事象の割合は、発熱性好中球減少7.5%、感染症3.8%、心筋梗塞、深部静脈血栓症・肺梗塞、出血性膀胱炎、嘔気・嘔吐各1.9%、失神、原因不明の発熱各0.9%であった。R-ICE療法施行後に自家造血幹細胞移植の実施が不可能になった患者は認められなかった。

3) Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. J Clin Oncol 1996; 14: 925-34⁹⁾

成人及び小児のNHL (non-cleaved-cell lymphoma) (小児54例、成人59例)を対象に、Protocol77-04とProtocol89-C-41 (CODOX-M/IVAC)の有効性と安全性を比較検討した。

用法・用量は下記に示す内容にて、Protocol77-04は15サイクル、Protocol89-C-41は交互に4サイクル繰り返すこととされた。

Protocol 77-04

シクロホスファミド	1200mg/m ² を1日目に静脈内投与*
ドキソルピシン	40mg/m ² を1日目に静脈内投与*
ビンクリスチン	1.4mg/m ² (最大量2mg) 1日目に静脈内投与*
ブレドニゾン	40mg/m ² を1～5日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	300mg/m ² (最初の1時間) 及び60mg/m ² (続く41時間) を10日目に静脈内投与**
IT	6サイクル目まで髄腔内投与を併用***

*1サイクル目はエンドキサンのみ投与

**6サイクル目までは10日目に投与、その後のサイクルは14日目に投与

***: 1サイクル目はシタラビン30mg/m²を1～3及び7日目に、メトトレキサート12.5mg/m²を10日目に髄腔内投与、2～3サイクル目はシタラビン45mg/m²を1～2日目に、メトトレキサート12.5mg/m²を3及び10日目に髄腔内投与、4～6サイクル目はシタラビン45mg/m²を1日目に、メトトレキサート12.5mg/m²を10日目に髄腔内投与

Protocol89-C-41

サイクルA (CODOX-M)

シクロホスファミド	800mg/m ² を1日目及び200mg/m ² を2～5日目に静脈内投与
ドキソルピシン	40mg/m ² を1日目に静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を1、8及び15日目に静脈内投与*
メトトレキサート	1200mg/m ² (最初の1時間) 及び240 mg/m ² (続く23時間) を10日目に

	静脈内投与
シタラビン IT	70mgを1及び3日目に髄腔内投与
メトトレキサート IT	12mgを15日目に髄腔内投与
*1サイクル目は1及び8日目に投与	

サイクルB (IVAC)

本薬	1.5g/m ² を1～5日目に静脈内投与
エトポシド	60mg/m ² を1～5日目に静脈内投与
シタラビン	2g/m ² を12時間毎に1及び2日目に静脈内投与 (計4回)
メトトレキサート IT	12mgを5日目に髄腔内投与

有効性について主要評価項目であるEFSについて、2年EFSはProtocol77-04及びProtocol89-C-41においてそれぞれ56%及び92%であった。

Protocol89-C-41の安全性について、サイクルA及びサイクルBにおいてそれぞれ、500/μL未満の好中球減少が97.7%及び100%、2.5万未満/mLの血小板数減少が46.4%及び88.7%、感染が46.6%、54.5%に認められた。22.1%に敗血症が認められ、Grade3又は4の口内炎はサイクルAで58%に認められたが、サイクルBでは認められなかった。肝障害、腎障害は軽度であった。41例中11例に痛みを伴い機能障害を来す神経障害、3例に痛みを伴わない運動機能減弱、12例に軽度から中等度の神経障害が認められた。サイクルB施行後に2例で痙攣発作が認められた。

4) Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007; 92: 35-41⁹⁾

再発又は難治性のホジキンリンパ腫 (以下、「HL」) の患者 (91例) を対象に、IGEV療法の有効性、安全性及び幹細胞動員効果を検討した。

IGEV療法の用法・用量は下記に示す内容にて、3週間を1サイクルとして、4サイクル行うこととされた。

本薬	2g/m ² を1～4日目に静脈内投与
ゲムシタピン	800mg/m ² を1及び4日目に静脈内投与
ビノレルビン	20mg/m ² を1日目に静脈内投与
ブレドニゾン	100mgを1～4日目に静脈内投与

有効性について、CR率53.8%、PR率27.5%で、3×10⁶ cells/kg以上のCD34陽性細胞の動員を79例中78例 (98.7%) で達成した。

安全性について、治療関連死亡は認められなかった。全313サイクル中、Grade3及び4の有害事象の割合は、それぞれ好中球減少症22.7%及び5.7%、血小板減少症15.3%及び4.8%、貧血16.6%及び1.6%、粘膜障害1.9%及び0.3%、嘔気・嘔吐3.2%及び0%、膀胱炎0.3%及び0%であった。

5) Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP.

J Clin Oncol 1995; 13: 1734-1741¹⁰⁾

再発性の NHL (92 例) を対象に、MINE 療法と ESHAP 療法の有効性及び安全性を検討した。

用法・用量は下記に示す内容にて、3 週間隔で、MINE 療法を最大 6 コース施行後に、ESHAP 療法を CR の患者では 3 コース、PR 又は反応なしの患者では最大 6 コース行うこととされた。

MINE 療法

メスナ	4g/m ² を 3 分割して 1~3 日目に静脈内投与
本薬	4g/m ² を 3 分割して 1~3 日目に静脈内投与
ミトキサントロン	8mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
エトポシド	65mg/m ² を 1~3 日目に静脈内投与

ESHAP 療法

エトポシド	60mg/m ² を 1~4 日目に静脈内投与
メチルプレドニゾン	500mg/m ² を 1~4 日目に静脈内投与
シスプラチン	25mg/m ² /日を 1~4 日目に持続静脈内投与
シタラビン	2g/m ² を 5 日目に静脈内投与

有効性について、奏効率は 69%、CR 率 48% であり、生存期間の中央値は 24 カ月、treatment failure までの期間の中央値は 12 カ月であった。

安全性について、好中球減少症が最も多い血液学的有害事象であり、重篤な合併症は、好中球数減少による感染症で、2 例が好中球数減少による敗血症で死亡した。7 例で心臓超音波検査による左室駆出率の減少を認め、1 例はうっ血性心不全の症状を伴った。腎不全や血尿は認められなかった。

以上の公表文献に加えて、悪性リンパ腫に対して、本薬を含む治療レジメンを用いた臨床試験等が複数報告されており、本薬を含む治療レジメンの有用性が示唆されている。

当該公表文献で用いられた本薬を含む治療レジメン及び本薬の用法・用量は、下表のとおりであり、本薬の投与量は、主として 800mg~3g/m² で、3~5 日間投与されていたが、4 又は 5g/m² の 1 日間投与の報告もあった。なお、投与間隔は概ね 3~4 週間隔であった。

小児

本薬を含むレジメン	文献	本薬の用法・用量
ICE	J Ped Hematol Oncol 1995; 17: 265-9 ¹¹⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、3 日間、3~4 週間隔
	J Ped Hematol Oncol 2001; 23: 30-38 ¹²⁾	1.8g/m ² 静脈内投与、5 日間、12 サイクルまで
MIED	Ann Oncol 2010; 10: 1093 ¹³⁾	2g/m ² 静脈内投与、3 日間、1~4 サイクル
IIEP/ABVD/COPP	J Clin Oncol 2005; 23: 6181-9 ¹⁴⁾	2g/m ² 静脈内投与、5 日間、2~3 サイクル
Ifosfamide and vinorelbine	Br J Haematol 1998; 103: 533-5 ¹⁵⁾	3g/m ² 静脈内投与、4 日間、3 週間隔

成人

本薬を含むレジメン	文献	本薬の用法・用量
(R) ICE	Haematologica 2008; 93: 405-12 ¹⁶⁾	5g/m ² 静脈内投与、1 日間、1~3 サイクル
	Cancer Chemother Pharmacol 2002; 49: S9-S12 ¹⁷⁾	5g/m ² 静脈内投与、1 日間、2 週間隔
	J Clin Oncol 1999; 17: 3776-85 ¹⁸⁾	5g/m ² 24 時間持続静脈内投与、1 日、2 週間隔で 3 サイクル
	Blood 2000; 96: 2399-404 ¹⁹⁾	5g/m ² 24 時間持続静脈内投与、1 日
	Bone Marrow Transplant 1999; 23: 561-7 ²⁰⁾	
	Semin Oncol 2004; 31: 12-6 ²¹⁾	
	Neurology 1996; 46: 1543-7 ²²⁾	
	Cancer Invest 2008; 26: 401-6 ²³⁾	1.67g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間隔
	Ann Oncol 2006; 17 Suppl 4: iv25-30 ²⁴⁾	5/m ² を 3 等分して静脈内投与、3 日間、3 週間隔で 2 サイクル以上繰り返す
	Ann Oncol 2003; 14 Suppl 1: i11-6 ²⁵⁾	5g/m ² を 3 等分して静脈内投与、3 日間、3 週間隔で 1~4 サイクル
Blood 2001; 97: 616-23 ²⁶⁾	5g/m ² 静脈内投与、1 日、2 週間隔で 2 サイクル	
Ann Oncol 2003; 14 Suppl 1: i17-20 ²⁷⁾	2g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間隔で 2 サイクル以上	
J Clin Oncol 2010; 28: 4184-4190 ²⁸⁾	5g/m ² 24 時間持続静脈内投与、2 日間、3 週間隔で 3 サイクル	
J Clin Oncol 1994; 12: 544-552 ²⁹⁾	1g/m ² 静脈内投与、2 日間、4 週間隔で 2 サイクル	
High dose ICE	Seminars in oncology 1996; 23: 33-37 ³⁰⁾	MTD は 16-20.1g/m ² 静脈内投与
	J Clin Oncol 1995; 13: 323-32 ³¹⁾	6~24g/m ² で dose escalation を行い、MTD は 20.1g/m ² 静脈内投与
CODOX-M/IVAC	Ann Oncol 2002; 13: 1264-74 ³²⁾	IVAC: 1.5g/m ² 静脈内投与、5 日間、CODOX-M と交互に各 2 サイクル
	Blood 2008; 112: 2248-60 ³³⁾	IVAC: 65 歳以下 1.5 g/m ² 、66 歳以上 1.0 g/m ² 静脈内投与、5 日間、CODOX-M と交互に各 2 サイクル
IGEV	Bone Marrow Transplant 2007; 40: 1019-25 ³⁴⁾	2g/m ² 静脈内投与、4 日間、3 週間毎に 4 サイクル
	Haematologica 2007; 92: 35-41 ³⁵⁾	
MINE	Med Oncol 2010; 27: 942-5 ³⁶⁾	1.3g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間毎に 2 サイクル
	Ann Oncol 1995; 6: 543-50 ³⁷⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、5 日間、4 週間毎に 2 サイクル以上
	Semin Oncol 1992; 19 (Suppl 1): 11-3 ³⁸⁾	1.33g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間隔
	Ann Oncol 1995; 6: 609-11 ³⁹⁾	1.33g/m ² 静脈内投与、3 日間、3~4 週間隔、6 サイクルまで
MINE-BOP	Acta Oncol 1995; 34: 937-40 ⁴⁰⁾	1.3g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間隔
MINT (-ESHAP)	Leuk Lymphoma 1998; 32:	1.33g/m ² 静脈内投与、3 日間

	97-106 ⁴¹⁾ Invest New Drugs 1999; 17: 187-192 ⁴²⁾	
MIME	J Clin Oncol; 1987; 407-412 ⁴³⁾	1g/m ² 静脈内投与、5日間、3週間隔
CEOP/IMVP-Dexa	Ann Hematol 2010; 89: 273-82 ⁴⁴⁾	2g/m ² 静脈内投与、3日目、1~6サイ クル
COPP/ABV/IMEP	Ann Oncol. 2004; 15: 276-82 ⁴⁵⁾	1g/m ² 静脈内投与、5日間、4サイクル
	J Clin Oncol. 2002; 20: 476-84 ⁴⁶⁾	1g/m ² 静脈内投与、5日間、2サイクル
hCHOP/IVEP	Ann Oncol.1994; 5: 49-55 ⁴⁷⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、5日間、3週間隔 でhCHOPと交互に4サイクル
	Hematol Oncol. 1991; 9: 217-23 ⁴⁸⁾	
	Onkologie. 1990; 13: 28-32 ⁴⁹⁾	
(R)DHAP-(R)VIM-(R)DHAP	Blood 2008; 111: 537-43 ⁵⁰⁾ Br J Haematol 2001; 114: 319-26 ⁵¹⁾	1.2g/m ² 静脈内投与、5日間
MEMID	Oncology 2005; 69: 19-26 ⁵²⁾	1g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔で 6サイクル
ACVBP+consolidation	Hematol J 2001; 2: 279-85 ⁵³⁾	1g/m ² 静脈内投与、2回
VIMMM、VIM		1g/m ² 静脈内投与、3日間、計4サイ クル
VIP	Bone Marrow Transplant 1997; 19: 529-37 ⁵⁴⁾	4g/m ² 静脈内投与、1日、2サイクル
CIBO-P	Cancer 2005; 103: 2109-17 ⁵⁵⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、2日間×2回、6週 間隔で最良反応が得られた後2サイ クルまで
GIDOX	Invest New Drugs Published online: 16 September 2009 ⁵⁶⁾	2g/m ² 静脈内投与、1日目、3週間隔で 3サイクル
ICE、IMVP	J Chemotherapy 2008; 20: 640-4 ⁵⁷⁾	ICE: 5g/m ² 24時間持続静脈内投与、1 日、3-5週間隔で2サイクル IMVP: 1g/m ² 静脈内投与、5日間、3-4 週間隔
DICE	Chin J Oncol. 2008; 30: 779-82 ⁵⁸⁾	1g/m ² 静脈内投与、4日間、3~4週間隔
	Leuk Lymphoma 1995; 18: 123-9 ⁵⁹⁾	1g/m ² 静脈内投与、4日間、4週間隔
	Leuk Lymphoma 2005; 46: 197-206 ⁶⁰⁾	ASCTなし、55歳未満: 4g/m ² 静脈内投 与、1日 ASCTありの55歳未満又は55歳以上: 2.5g/m ² 静脈内投与、1日、4週間隔
	Eur J Haematol Suppl 2001; 64: 41-5 ⁶¹⁾	1.5g/m ² 24時間持続静脈内投与、4日間、 3週間隔
	Ann Oncol 1991; 2 Suppl 1: 43-6 ⁶²⁾	1g/m ² 静脈内投与、4日間、3~4週間隔 で最大6サイクル
(R) IEV	Leuk Lymphoma 2008; 49: 1337-44 ⁶³⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔 で1~4サイクル
	Oncol Rep 2005; 14: 933-40 ⁶⁴⁾	2.5g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔 で2~4サイクル
	Leuk Lymphoma 2004; 45: 1605-9 ⁶⁵⁾	2.5g/m ² 静脈内投与、3日間、2サイ クル
	Ann Oncol 2003; 14 Suppl 1: i47-50 ⁶⁶⁾	3g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔で

	i47-50 ⁶⁶⁾ Eur J Haematol 2001; 66: 28-32 ⁶⁷⁾	3サイクル
	Ann Oncol 2003; 14 Suppl 1: i43-5 ⁶⁸⁾ Haematologica 2002; 87: 816-21 ⁶⁹⁾ Haematologica 1994; 79: 508-12 ⁷⁰⁾	2.5g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔 で3サイクル 2.5g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔 で3サイクル以上
IEVM	Ann Hematol 1993; 66: 135-7 ⁷¹⁾	2.5g/m ² 静脈内投与、3日間、15~21日 間隔で1~6サイクル
VIA	Eur J Haematol 2003; 70: 219-24 ⁷²⁾	1g/m ² 静脈内投与、5日間、4週間隔、6 サイクル
	Yonsei Med J 2009; 50: 280-3 ⁷³⁾	1g/m ² 静脈内投与、5日間、2サイクル
VIM	Cas Lek Cesk 1998; 137: 590-7 ⁷⁴⁾	1.2g/m ² 静脈内投与、4日間、3週間隔、 1~7サイクル
VIPD	Cancer 1997; 80: 1989-96 ⁷⁵⁾ Cancer Chemother Pharmacol 1992; 30: 243-4 ⁷⁶⁾	1.2g/m ² 静脈内投与、4日間、3週間隔 1.2g/m ² 静脈内投与、4日間
	J Clin Oncol 2009; 27: 6027-6032 ⁷⁷⁾	1.2g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔、 3サイクル
CALGB9251	J Clin Oncol 2001; 19: 4014 ⁷⁸⁾ Cancer 2004; 100: 1438-1448 ⁷⁹⁾	800mg/m ² 静脈内投与、5日間、3週間 隔で別レジメンと交互に3サイクル

【国内における報告】

(1) 小児

国内においては、悪性リンパ腫に対して、本薬を含む治療レジメンを用いた症例報告が5報あり、本薬を含む治療レジメンの有用性が示唆されている。当該公表文献で用いられた本薬を含む治療レジメン及び本薬の用法・用量は、下表のとおりであった。

本薬を含むレジメン	文献	本薬の用法・用量
ALCL-99	臨床血液 2008; 49: 325-30 ⁸⁰⁾	レジメンAとして 800mg/m ² 静 脈内投与、5日間、3週間隔で レジメンBと交互に3サイクル
R-ICE	日本小児血液学会雑誌 2010; 24: 219-24 ⁸¹⁾ 小児がん 2009; 46: 345 (抄録) 82)	用量記載なし
DeVIC	臨床血液 2008; 49: 979 (抄録) 83) 日本小児血液学会雑誌 2005; 19: 542 (抄録) 84)	用量記載なし

(2) 成人

1) Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: NKTSG study. J Clin Oncol 2010 28:15s (suppl; abstr 8044) 85)

新たに診断された Stage IV、再発又は難治性の節外性NK/T細胞性リンパ腫、鼻型 (16~67歳、39例) に対する SMILE 療法の有効性と安全性を検討した。

SMILE 療法の用法・用量は下記に示す内容にて、4 週間隔で 2 サイクル行うこととされた。

デキサメサゾン 40mg を 2~4 日目に静脈内投与
 メトトレキサート 2g/m² を 1 日目に静脈内投与
 本薬 1.5g/m² を 2~4 日目に静脈内投与
 E.Coli L-アスパラギナーゼ 6000U/m² を 8、10、12、14、16、18 及び 20 日目に静脈内投与
 エトポシド 100mg/m² を 2~4 日目に静脈内投与

有効性について、主要評価項目である 2 サイクル施行後の奏効率は 74% [95%CI : 58, 87] であり、CR 率は 38% であった。

安全性について、感染症による死亡が 2 例認められた。Grade 4 の好中球数減少が最も多く、Grade 4 の非血液学的有害事象は感染症 (5 例)、ALT 上昇 (2 例)、高ビリルビン血症 (1 例)、脳症 (1 例)、Grade 3 の最も多い非血液学的有害事象は感染症 (16 例) であった。

2) Phase I/II Study of Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211.J Clin Oncol 2009; 27: 5594-5600⁸⁶⁾

限局性のNK/T細胞性リンパ腫、鼻型 (21~68歳、54例) に対する DeVIC 療法の有効性と安全性について検討した。

用法・用量は下記に示す内容にて、3 週間毎に 3 サイクル行うこととされた。放射線照射が Stage IE では 50Gy (25fr)、Stage IIE では 50.4Gy (28fr) 行われた。

Level 1 : 2/3DeVIC

デキサメサゾン 40mg を 1~3 日目に静脈内投与
 エトポシド 67mg/m² を 1~3 日目に静脈内投与
 本薬 1.0g/m² を 1~3 日目に静脈内投与
 カルボプラチン 200mg/m² を 1 日目に静脈内投与

Level 2 : 100%DeVIC

デキサメサゾン 40mg を 1~3 日目に静脈内投与
 エトポシド 100mg/m² を 1~3 日目に静脈内投与
 本薬 1.5g/m² を 1~3 日目に静脈内投与
 カルボプラチン 300mg/m² を 1 日目に静脈内投与

有効性について、2 年全生存率は 78% [95%信頼区間 (以下、「CI」): 57, 89] であり、推奨用量 (Level 1) で治療を受けた症例 (26 例) における奏効率は 81% であり、CR20 例、PR1 例であった。

安全性について、phase 1 において、Level 2 で 4/6 例が DLT (5 日以上持続する Grade 4 の白血球減少症又は好中球減少症 2 例、Grade 4 の血小板減少症 2 例、Grade 3 の感染症 3 例、Grade 3 の体重減少 1 例、Grade 1 の角膜炎 1 例) を認めたため、推奨用量は Level 1 とされ

た。推奨用量で治療を受けた症例において最もよく認められた Grade 3 の非血液毒性は放射線治療による口内炎 (30%) であり、26% (7 例) が 1 回以上 Grade 3 の感染症を認め、Grade 3 又は 4 の白血球減少症及び好中球減少症はそれぞれ 100% (27/27 例) 及び 93% (15/27 例) で認められた。Grade 3 又は 4 の貧血又は血小板減少症は認められなかった。全症例において治療関連死亡は認められなかった。

以上の公表文献に加えて、成人において、難治性の悪性リンパ腫の治療として、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本薬を用いた臨床研究が複数報告されており、本薬を含む治療レジメンの有用性が示唆されている。

当該公表文献で用いられた本薬を含む治療レジメン及び本薬の用法・用量は、下表のとおりであり、本薬の投与量は主として 1~1.5g/m² で、3~5 日間投与されていたが、650mg/m² の 5 日間、1.8g/m²、2g/m² 又は 4g/m² の 1 日間投与の報告もあった。なお、投与間隔は概ね 3~4 週間隔であった。

本薬を含むレジメン	文献	本薬の用法・用量
DeVIC	脳神経外科 2000; 28: 789-94 ⁸⁷⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、3 日間、4 週間隔で 2 サイクル以上
	血液・腫瘍科 2010; 60: 572-78 ⁸⁸⁾	1g/m ² 又は 1.5g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間隔で 3 サイクル
	臨床血液 1994; 35: 1089 ⁸⁹⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間隔で 2~6 サイクル
(R) ICE	Int J Hematol 2000; 71: 75-8 ⁹⁰⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、3 日間
	Int J Hematol 1998; 68: 431-7 ⁹¹⁾	1.2g/m ² 静脈内投与、5 日間、4 週間隔
SMILE	Cancer Sci 2008; 99: 1016-20 ⁹²⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、3 日間、4 週間隔で 2 サイクル
AVIP	岡山医学雑誌 1985; 97: 249-61 ⁹³⁾	1.8g/m ² 静脈内投与、1 日又は 650mg/m ² IV、5 日間、3 週間隔
CAMBO-VIP	癌と化学療法 1994; 21: 67-73 ⁹⁴⁾	1g/m ² 又は 1.2g/m ² 静脈内投与、4 日間、5 週目及び 11 週目
AraC-VIP	日本癌治療学会誌 1989; 24: 2441-6 ⁹⁵⁾	1g/m ² 静脈内投与、2 日間、4 週間隔で 3 サイクルその後 8 週間隔で 3 サイクル
VIPDex-G	Leuk Lymphoma 1999; 34: 361-71 ⁹⁶⁾	4g/m ² 静脈内投与、1 日、3 サイクル
IDEA	臨床血液 2006; 47: 1134 ⁹⁷⁾	1.3g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間隔
MILD	臨床血液 2008; 49: 1227 ⁹⁸⁾	1g/m ² 静脈内投与、3 日間、2 週間隔
MMIP	臨床血液 1995; 36: 106-14 ⁹⁹⁾	2g/m ² 静脈内投与、1 日、6 サイクルまで
	癌と化学療法 2007; 34: 125-8 ¹⁰⁰⁾	2g/m ² 静脈内投与、1 日
IVAD	日本血液学会 日本臨床血液学会総会プログラム 2005:793 ¹⁰¹⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、5 日間

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Ifosfamide in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 1996; 23: 27-32¹⁰²⁾

本総説では、30例を超える評価可能な患者を対象に、本薬単独又は他の化学療法剤との併用のいずれかで前向きかつ一貫した方法で治療を行った報告に限定して検討された。本薬を含む併用療法は、低悪性度及び中悪性度の、再発性（頻度は低いが難治性）NHL患者においては非常に有効であるが、原疾患の進行等によりほとんどの患者は治癒しなかった。骨髄抑制が主な毒性であり、非血液学的毒性の程度は軽度から中程度であった。無作為化比較試験は実施されておらず、本薬を含むレジメンが他のレジメンより優れていることの証明はなされていないが、近年のMINE療法とそれに続くESHAP療法の成績と比較し、有望な療法であるように思われる。特に、新規の中悪性度NHLと診断された患者に対しては、本薬を含む化学療法レジメンは非常に有効である。結論として、本薬との併用レジメンは、①自家造血幹細胞移植併用大量化学療法前の再発又は難治性のNHLに対する最初の救済化学療法として、②大量化学療法や自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のNHLの救済化学療法として、③標準的なアンスラサイクリンを中心とする化学療法の適応とならない新規の中悪性度NHL患者の初回治療として、それぞれ有効であるかもしれない。

2) Improving second-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*. 2004; 31: 12-6. ¹⁰³⁾

標準的な化学療法で中悪性度のNHLを治療した後、再発した患者は予後不良であり、このような患者には自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が根治的治療法となる。化学療法に対する奏効率が自家造血幹細胞移植後の転帰予測となるため、二次化学療法の主目的はCRを達成することにある。寛解率を改善する目的で、標準的な二次化学療法として多くの治療法が検討されてきた。本総説では、二次化学療法にリツキシマブを併用したときの有効性について記載されている。ICE療法は、DHAP療法やESHAP療法等の標準的な治療法と比べて、寛解率は改善している。ICE療法にリツキシマブを併用した場合、ICE療法単独と比べ、CR率は更に改善した。化学療法単独に比べ併用で寛解率が改善したことから、リツキシマブは中悪性度のNHLに対する二次療法レジメンの中の重要な要素であると考えられた。

3) Ifosfamide in hematological malignancies of adults. *Oncology* 2003; 65 (Suppl 2): 85-93¹⁰⁴⁾

本総説では、以下のように記載されている。

本薬は固形腫瘍や血液悪性腫瘍に対し広範囲のスペクトラムを示すアルキル化剤で、再発性又は初回治療抵抗性の悪性リンパ腫に対する救済療法の一部として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で用いられている。これらのレジメンでは、CR率は6~73%、奏効率は24~72%を示し、高用量の本薬はエトポシドやミトキサントロンとの併用で、全身の腫瘍組織量を減少し、末梢血幹細胞の動員にすぐれた成績を示した。同じアルキル化剤のシクロホスファミドは血液悪性腫瘍の治療に広く用いられているが、投与の長期化により、効果の減弱した患者には、

本薬がシクロホスファミドに代わる役割を担うものと思われる。抗がんスペクトラムや毒性プロファイルの違いにより、本薬は再発又は難治性のNHLやHL患者の救済化学療法において、主要なアルキル化剤として次第に用いられつつある。

4) Ifosfamide- and paclitaxel-based treatment of relapsed and refractory lymphoma. *Semin Oncol*. 2000; 27: 14-22¹⁰⁵⁾

本総説では、再発又は難治性のNHLに対する新規救済療法として、本薬又はパクリタキセルを含むレジメンに関して記載されている。

再発又は難治性のNHLの患者を本薬(1.2 g/m²、静脈内投与、5日間)で治療した成績では、奏効率は28~47%であったことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用で多くの救済化学療法レジメンが考案されている。疾患の組織型、病期は混在しているが、本薬を含む13試験のレジメン(IMV療法(本薬、メトトレキサート、ビンクリスチン)、IMVP-16療法(本薬、メトトレキサート、エトポシド)、MIME療法(ミトグアゾン、本薬、メトトレキサート、エトポシド)、MINE-ESHAP療法、MIZE療法(メスナ、本薬、イダルビシン、エトポシド)、VIM療法(エトポシド、本薬、ミトキサントロン)、DVIP療法(デキサメサゾン、エトポシド、本薬、シスプラチン)、EIMCVC療法(エトポシド、本薬、ミトキサントロン、シタラビン、ビンデシン、シスプラチン)、EPIC療法(エトポシド、プレドニゾン、本薬、シスプラチン)、ICE療法、MINT-ESHAP療法(メスナ、本薬、ミトキサントロン、パクリタキセル)では、奏効率24~72%、CR率7~48%であった。再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫の治療における本薬の有効性が期待される。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Williams Hematology 8th Edition, 2010¹⁰⁶⁾

①HL

再発性の HL に対して使用されている記載があった。多くの場合、ICE 療法、DHAP 療法、IGEV 療法 (本薬、ゲムシタピン、ビノレルビン、プレドニゾン) を用いた二次治療の化学療法が、造血幹細胞の動員や造血幹細胞移植前に病変を微小病変状態にするために用いられている。

②NHL

・DLBCL

再発性又は原発性で不応性の DLBCL 患者を、ICE 療法にリツキマブを併用した R-ICE 療法で治療したところ、自家造血幹細胞移植のもとで、CR 率は ICE 療法のみと比べ向上した (R-ICE 療法 53%、ICE 療法 27%、 $p=0.01$)。R-ICE 療法後に移植を受けた患者の方が ICE 療法後に移植を受けた患者と比べ、無増悪生存率はわずかに改善した (54% vs 43%) との記載がある。

・BL

BL は極めて悪性であり、化学療法においては他の抗悪性腫瘍剤との併用で交叉耐性のない薬剤を短期間に用いるべきである。これらのレジメンには、高用量のシクロホスファミド、メトトレキサート、ビンクリスチン、プレドニゾン、高用量のメトトレキサート、高用量のシタラビン、エトポシド、そして時々本薬が含まれる。小児での治療経験から、BL の治療では特別なレジメンが考案されている。CODOX-M/IVAC 療法は、米国の成人 BL 患者の治療レジメンで最も一般的に用いられているとの記載がある。

2) Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition, 2010¹⁰⁷⁾

①HL

自家骨髄移植 (ABMT) や自家末梢血幹細胞移植 (ASCT) 前の救援化学療法レジメンの一つとして、ICE 療法が記載されている。

②NHL

・成人の NHL の項

救援化学療法レジメンの項において、再発 NHL に対する治療レジメンとして、MIME 療法、MINE 療法、MINT 療法が記載されている。また、再発 NHL に対して、様々な投与量及び投与スケジュールで ICE が治療や移植前の末梢血幹細胞の動員目的で用いられていると記載されている。

ICE 療法にリツキマブを加えることで完全完解率が改善されるとの報告があること等が記載されている。

・小児の NHL の項

進行期の NHL に対する初回治療として、本薬を含むレジメンである BFM グループによる治療 (BFM90 療法) が記載されている。また、小児患者を対象に、ICE 療法との併用における抗 CD30 抗体の臨床試験が実施中であることが記載されている。

3) Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edition, 2010¹⁰⁸⁾

進行性の NHL (disseminated NHL) に対する推奨治療として、本薬を含むレジメンは、BL 及び DLBCL に対し NHL BFM90 療法 (デキサメタゾン、シクロホスファミド、本薬、エトポシド、ドキシソルビシン、メトトレキサート、シタラビン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ビンクリスチン、ビンデシン) 及び NHL BFM95 療法 (デキサメタゾン、シクロホスファミド、本薬、エトポシド、ドキシソルビシン、メトトレキサート、シタラビン、プレドニゾロン、ビンクリスチン、ビンデシン) が、ALCL に対し NHL BFM90 療法及び ALCL99 療法 (デキサメタゾン、シクロホスファミド、本薬、エトポシド、ドキシソルビシン、メトトレキサート、シタラビン、プレドニゾロン、ビンブラスチン) が他の治療レジメンと共に記載されている。また再発又は難治性の BL や DLBCL に対し、R-ICE 療法は安全性と有効性が証明されていると記載されている。

4) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 (2009 年、日本臨床腫瘍学会編)¹⁰⁹⁾

①HL

再発又は難治性 HL の項に、以下のように記載されている。

初回治療の結果により治療方針は異なる。初回治療が限局期 HL に対する放射線療法のみであれば薬物療法を実施する。薬物療法後の再発や治療抵抗性の症例は ICE 療法、DHAP 療法、ESHAP 療法等の救援療法が実施される。

②NHL

治療法の項に、以下のように記載されている。

・B 細胞性リンパ腫の BL の項

代表的な治療法として、CODOX-M/IVAC 療法があり、小児、成人ともに高い治療効果が報告されている。

・NK/T 細胞性リンパ腫の節外性 NK/T 細胞性リンパ腫、鼻型の項

前向き試験の成績は乏しいと記載した上で、Japan Clinical Oncology Group によって放射線療法と薬物療法 (2/3DeVIC 療法) の同時併用の第 I/II 相試験が行われ、良好な治療成績が報告された。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

①Hodgkin Lymphoma V.2.2011¹¹⁰⁾

進行又は再発のHLに対する、造血幹細胞移植前の二次治療の化学療法レジメンとして、ICE療法、IGEV療法、MINE療法、VIM-D療法（エトポシド、本薬、ミトキサントロン、デキサメタゾン）が、他の治療レジメンとともに記載されている。

②Non-Hodgkin's Lymphomas V.3.2011¹¹¹⁾

マンツル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）に対する、導入療法の化学療法レジメンの一つとして sequential RCOP/RICE療法（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾン及びR-ICE療法の併用）が、他の治療レジメンとともに記載されている。

再発又は難治性のDLBCLに対する、二次治療の化学療法レジメンとして（R）ICE療法や（R）MINE療法が、他の治療レジメンとともに記載されている。

BLに対する、導入療法の化学療法レジメンの一つとして CODOX-M-（R）IVAC療法（シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、メトトレキサート、シタラビン併用投与後の高用量メトトレキサートの投与と、（リツキシマブ、）本薬、シタラビン、エトポシド、メトトレキサート併用投与の交替投与）が、再発例への二次治療の化学療法レジメンの一つとして RIVAC療法が、他の治療レジメンとともに記載されている。

末梢性T細胞性リンパ腫に対する初回治療の一つとして、CHOP療法（シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾン） followed by ICE療法又はIVE療法（本薬、エトポシド、エピルピシンと中等量メトトレキサートとの交代療法）が、造血幹細胞移植予定患者の二次治療の一つとしてICE療法及びMINE療法が、他の治療レジメンとともに記載されている。

節外性NK/T細胞リンパ腫に対する、導入療法としてDeVIC療法、VIPD療法（エトポシド、本薬、シスプラチン、デキサメタゾン）が、StageIVに対する一次治療及び再発又は難治例への二次治療としてSMILE療法が記載されている。

2) ESMO Clinical Practice Guidelines

①Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v168-71¹¹²⁾

古典的HLの再発例に対する救済治療レジメンの一つとして、IGEV療法が記載されており、腫瘍量の減少、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法前の幹細胞動員の目的で用いられる、と記載されている。

②Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v172-74¹¹³⁾

再発又は治療抵抗性のDLBCLに対する救済治療レジメンの一つとして、RICE療法が適切と記載されている。

3) National cancer institute, Physician Data Query (PDQ)

①Childhood Hodgkin Lymphoma¹¹⁴⁾

治療の項において、進行又は再発性のHLに対する併用化学療法レジメンのとして、ICE療法、本薬とビノレルビンの併用、IEP-ABVD-COPP療法（本薬、エトポシド、プレドニゾン、ドキシソルピシン、プレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン-シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン）が、他の治療レジメンとともに記載されている。

②Childhood Non-Hodgkin Lymphoma¹¹⁵⁾

B-NHLの治療の項において、NHL-BFM90療法及び95療法が標準的治療の一つである旨が記載されている。

High-StageのALCLの治療の項において、NHL-BFM90変法療法及びALCL99療法が標準的治療の一つである旨が記載されている。

再発又は難治性のB-NHLに対して、（R）ICE療法が救済治療の一つとして記載されている。

4) 造血細胞移植ガイドライン 小児悪性リンパ腫（2010年、日本造血細胞移植学会）¹¹⁶⁾

「VI. 治療成績」の項で、本薬を含む化学療法レジメンに関して、以下の内容が記載されている。

① BL, DLBCL

フランス、英国、米国による国際共同研究であるFAB-LMB96療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキシソルピシン、メトトレキサート、シタラビン、エトポシド）やNHL BFM95療法が今日の標準治療に位置付けられており、一次治療でのEFS率は約90%に達している。

② ALCL

欧州の研究グループ（EICNHL: European Intergroup Co-operation on Childhood Non-Hodgkin lymphoma）と国内の研究グループとの国際共同研究であるALCL99療法により、70%以上のEFS率、約90%の生存率が報告され、今日の標準治療に位置付けられている。

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

「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」に記載しており、本邦では、小児において、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対して、本薬を含む治療レジメンの臨床使用実態が報告されている。

また、成人において、難治性の悪性リンパ腫の治療として、本薬を含む治療レジメンを用

いた臨床試験や症例報告が報告されており、本薬を含む治療レジメンの有効性が示唆されている。当該公表文献で用いられた本薬の投与量は主として1日1~1.5g/m²で、3~5日間投与されていたが、650mg/m²の5日間、1.8、2又は4g/m²の1日間投与の報告もあった。なお、投与間隔は概ね3~4週間隔であった。

なお、社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例中に、平成19年9月21日付けで、『原則として、「本薬【注射薬】」を「悪性リンパ腫」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』と規定され、「悪性リンパ腫」については、すでに本薬は本邦において医療保険上、償還が認められている。

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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、小児及び成人の悪性リンパ腫を対象として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬を用いた海外臨床試験が実施されており、本薬を含む治療レジメンについて、一定の有効性が示唆されている。

国内においては大規模な臨床試験の報告はないものの、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬を用いた臨床試験及び症例報告でCR例が報告されており、日本人においても本薬を含む治療レジメンの有効性は示唆されている。

また、当該臨床試験成績に基づき、国内外の教科書及び診療ガイドライン等において、小児では初回治療、並びに再発又は難治例に対する救援療法として、成人では特に難治例に対する救援療法として、本薬を含む治療レジメンが治療選択肢の一つとして推奨されている（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

以上より、検討会議は、小児及び成人の悪性リンパ腫に対する標準的な治療レジメンを構成する抗悪性腫瘍剤の一つとして、本薬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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、悪性リンパ腫を対象として、国内外の臨床試験で用いられた本薬の投与量は主として800mg~3g/m²の用量で、投与期間は3~5日間、投与間隔は概ね3~4週間隔であった。

当該用法・用量が用いられた海外臨床試験で認められた主な有害事象は、白血球減少症、血小板減少症、発熱性好中球減少症、感染症、出血性膀胱炎、悪心・嘔吐、脱毛等であり、神経毒性、粘膜炎、肝毒性、腎毒性、心毒性等も報告されていた。

また、当該用法・用量が用いられた国内の臨床試験や症例報告等で認められた副作用は、

海外臨床試験で認められた事象と大きな差異は認められなかった。

加えて、悪性リンパ腫を対象とした、国内外の臨床試験で認められた有害事象について、小児と成人で発現状況が異なる事象も認められなかった。

検討会議は、以下のように考える。

悪性リンパ腫を対象とした、国内外の臨床試験において認められた主な有害事象はいずれも国内添付文書で既に記載されている事象であり、既承認の他癌腫と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。また、他癌腫ではあるが、本邦では、既に小児及び成人で、それぞれ他の抗悪性腫瘍剤との併用において、「本薬1日1.5~3g/m²（体表面積）を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する」との用法・用量で承認されており、日本人における一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬等が行われるのであれば、日本人の小児及び成人の悪性リンパ腫患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤の併用において本薬1日800mg~3g/m²を3~5日間連日投与する用法・用量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

小児及び成人の悪性リンパ腫患者を対象として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬を用いた国内外の臨床試験において、本薬を含む治療レジメンの有効性が示唆されており、当該試験成績に基づき、国内外の教科書及び診療ガイドライン等において、小児では初回治療、並びに再発又は難治例に対する救援療法として、成人では特に難治例に対する救援療法として、治療選択肢の一つとして本薬を含む治療レジメンが推奨されていることから、小児及び成人の悪性リンパ腫に対する本薬の有効性は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において医学薬学上公知と判断可能と考える（「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）。

国内外の臨床試験で用いられた本薬の投与量は主として1日800mg~3g/m²で、投与期間は3~5日間、投与間隔は概ね3~4週間隔であった。当該臨床試験において認められた主な有害事象はいずれも国内添付文書で既に記載されている事象であり、既承認の他癌腫と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。また、他癌腫ではあるが、本邦において、既に小児及び成人で、それぞれ他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬1日1.5~3g/m²を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する用法・用量で承認されており、日本人における一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬等が行われるのであれば、日本人の小児及び成人の悪性リンパ腫患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤の併用で本薬800mg~3g/m²/日を3~5日間連日投与する用法・用量は管理可能と考える（「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」の項参照）。

また、本薬は、独国においては「非ホジキンリンパ腫（併用化学療法、高度悪性及び再発腫瘍の場合）」の効能・効果で「通常1日1.2~2.4 g/m²、5日間静注、ただし高用量の場合は5g/m²、24時間静注」の用法・用量が、仏国においては「ホジキンリンパ腫の再発及び非ホジキンリンパ腫」の効能・効果で、「通常1.5~3g/m²/日で他の細胞増殖抑制剤と併用し、3~5日の短いサイクルで3~4週ごとに反復投与する」の用法・用量がそれぞれ承認されている。

以上の内容を踏まえ、検討会議は、小児及び成人の悪性リンパ腫に対して、本薬1日800mg~3g/m²を3~5日間連日投与の有用性は、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】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

悪性リンパ腫

【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験成績、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容並びに独国及び仏国での承認内容等を踏まえて、小児及び成人の悪性リンパ腫に対する、本薬の有用性は医学薬学上公知であることから（「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）、当該効能・効果を設定することが適当と判断した。

(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】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

悪性リンパ腫の場合

(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日0.8g/m²~3g/m²（体表面積）を3~5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3~4週ごとに反復投与する。なお、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。

(2) 総投与量はイホスファミドとして1コース10g/m²以下、小児では全治療コース80g/m²以下とする。

【設定の妥当性について】

学会から要望された小児での用法・用量は1日800mg/m²~1.8g/m²であるが、小児及び成人の悪性リンパ腫を対象とした国内外の臨床試験では、主として、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本薬1日800mg/m²~3g/m²の3~5日間連日投与で用いられて有効性が示唆されていること、当該用法・用量は、本邦の既承認の用法・用量の範囲内で、臨床管理可能と考えること、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容、並びに独国及び仏国での承認内容等を踏まえて、小児及び成人の悪性リンパ腫に対する、本薬1日800mg/m²~3g/m²の3~5日間連日投与の有用性は医学薬学上公知であることから（「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）、当該用法・用量を設定することが適当と判断した。

なお、投与間隔については使用実態等を考慮し、患者の年齢、併用薬、状態をみながら、小児、成人ともに投与間隔は3~4週間と設定した。また、本邦において、既承認の他の抗悪性腫瘍剤との併用時の成人及び小児に対する用法・用量では、1コース当たりの総投与量の上限が記載されていること、また小児に対する用法・用量では全治療コースの総投与量の上限が記載されていることから、悪性リンパ腫に対しても、既承認と同様、総投与量の上限を設定することが適当と判断した。

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

国内外の臨床試験成績、教科書及び診療ガイドライン等を踏まえて、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、初回治療及び救済療法としての本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。また、本邦における臨床試験及び症例報告等による臨床使用実態、並びに既承認で設定された用法・用量の範囲であること等を踏まえると、本薬1日800mg/m²~3g/m²を3~5日間連日投与における一定の安全性情報は蓄積されている。

したがって、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、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

1.1. 参考文献一覽

- 1) Reiter A et al. Improved Treatment Results in Childhood B-Cell Neoplasms With Tailored Intensification of Therapy: A Report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 10: 3294-306
- 2) Woessmann W et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005; 105: 948-58
- 3) Brugières L et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 897-903
- 4) Kung FH et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE), an effective salvaging therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group phase II study. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 225-6
- 5) Griffin TC et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 177-81
- 6) Zelenetz AD et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2003; 14 (Suppl 1): i5-10
- 7) Kewalramani T et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684-8
- 8) Magrath I et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996; 14: 925-34
- 9) Santoro A et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 35-41
- 10) Rodriguez MA et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1734-41
- 11) Kung FH et al. Ifosfamide/Carboplatin/Etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: a pediatric oncology group Phase I/II study. *J Pediatric Hematol Oncol*. 1995; 17: 265-9
- 12) Cairo MS et al. Prospective randomized trial between two doses of granulocyte colony-stimulating factor after ifosfamide, carboplatin, and etoposide in children with recurrent or refractory solid tumors: a children's cancer group report. *J Pediatric Hematol Oncol*. 2001 ;

23:30-8

- 13) Sandlund JT et al. Efficacy of high-dose methotrexate, ifosfamide, etoposide and dexamethasone salvage therapy for recurrent or refractory childhood malignant lymphoma. *Ann Oncol* 2010; 10: 1093
- 14) Schellong G et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 6181-9
- 15) Bonfante V et al. Ifosfamide and vinorelbine: an active regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 1998; 103: 533-5
- 16) Russel N et al. A phase 2 pilot study of pegfilgrastim and filgrastim for mobilizing peripheral blood progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy. *Haematologica*. 2008; 93: 405-12
- 17) C. Moskowitz et al. Risk-adapted therapy for relapsed and refractory lymphoma using ICE chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49(Suppl 1): S9-S12
- 18) Moskowitz CH et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 3776-85
- 19) Kewalramani T et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood*. 2000; 96: 2399-404.
- 20) Moskowitz CH et al. The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23: 561-7.
- 21) Gisselbrecht C et al. Improving second-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*. 2004; 31:12-6
- 22) Wong ET et al. Chemosensitive epidural spinal cord disease in non-Hodgkin's lymphoma. *Neurology*. 1996; 46: 1543-7
- 23) Abali H et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest*. 2008; 26: 401-6.
- 24) Hertzberg MS et al. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2006; 17 Suppl 4: iv25-30
- 25) Hertzberg MS et al. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003; 14(Suppl 1):i11-6.
- 26) Moskowitz CH et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001; 9: 616-23.

- 27) Vose J et al. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003; 14(Suppl 1): i17-20
- 28) Gisselbrecht C et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4184-90
- 29) Fields KK et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a new regimen with a broad spectrum of activity. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 544-52
- 30) Vose JM et al. Dose-intensive ifosfamide for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 1996; 23(3 Suppl 6): 33-7
- 31) Fields KK et al. Maximum-tolerated doses of ifosfamide, carboplatin, and etoposide given over 6 days followed by autologous stem-cell rescue: toxicity profile. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 323-32
- 32) Mead GM et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol.* 2002; 13: 1264-74
- 33) Mead GM et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood.* 2008; 112: 2248-60
- 34) Magagnoli M et al. IGEV regimen and a fixed dose of lenograstim: an effective mobilization regimen in pretreated Hodgkin's lymphoma patients. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 1019-25
- 35) Santoro A et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007;92(1):35-41.
- 36) Dincol D et al. Long-term outcome of mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide (MINE) regimen as a consolidation in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma responding to CHOP. *Med Oncol.* 2010; 27: 942-5
- 37) Fermé C et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995; 6: 543-50
- 38) Cabanillas F et al. Non-Hodgkin's lymphomas: a review of the M.D. Anderson experience. *Semin Oncol.* 1992; 19(1 Suppl 1):11-3
- 39) Rodriguez MA et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol.* 1995; 6: 609-11
- 40) Dincol D et al. Mesna/ifosfamide, mitoxantrone, etoposide, bleomycin, vincristine, prednisone (MINE-BOP) combination chemotherapy in the treatment of refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 1995; 34: 937-40
- 41) Romaguera JE et al. Ninety-six-hour paclitaxel infusion with mitoxantrone and ifosfamide/mesna and consolidation with ESHAP for refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1998; 32: 97-106
- 42) Romaguera JE et al. Phase II study of paclitaxel in combination with mitoxantrone and ifosfamide/mesna for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma after failure

- to cytarabine/cisplatin combination. *Invest New Drugs.* 1999; 17: 187-92
- 43) Cabanillas et al. Result of MIME Salvage Regimen for Resurgent or Refractory Lymphoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 407-12
- 44) Fridrik MA et al. Dose-dense therapy improves survival in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2010 ;89: 273-82
- 45) Sieber M et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial. *Ann Oncol.* 2004;15: 276-82
- 46) Sieber M et al. Rapidly alternating COPP/ABV/IMEP is not superior to conventional alternating COPP/ABVD in combination with extended-field radiotherapy in intermediate-stage Hodgkin's lymphoma: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group Trial HD5. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 476-84
- 47) Köppler H et al. Randomised comparison of CHOEP versus alternating hCHOP/IVEP for high-grade non-Hodgkin's lymphomas: treatment results and prognostic factor analysis in a multi-centre trial. *Ann Oncol.* 1994;5(1):49-55
- 48) Köppler H et al. Sequential versus alternating chemotherapy for high grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized multicentre trial. *Hematol Oncol.* 1991; 9: 217-23
- 49) Köppler H et al. Sequential versus alternating chemotherapy for high-grade non-Hodgkin's lymphomas: preliminary results of a phase III multicentre trial. *Onkologie.* 1990; 13: 28-32
- 50) Vellenga E et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood.* 2008; 111: 537-43
- 51) Vellenga E et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study. *Br J Haematol.* 2001; 114: 319-26
- 52) Chamorey E et al. Prospective randomized study comparing MEMID with a chop-like regimen in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology.* 2005; 69: 19-26
- 53) Bosly A et al. Outcome is not improved by the use of alternating chemotherapy in elderly patients with aggressive lymphoma. *Hematol J.* 2001; 2: 279-85
- 54) Engelhardt M et al. Blood progenitor cell (BPC) mobilization studied in multiple myeloma, solid tumor and non-Hodgkin's lymphoma patients after combination chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19: 529-37
- 55) Musolino A et al. Lomustine (chloroethylnitrosourea [CCNU]), ifosfamide, bleomycin, vincristine, and cisplatin (CIBO-P) is an effective regimen for patients with poor prognostic refractory or multiple disease recurrent aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2005; 103: 2109-17
- 56) Park BB et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin

- (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Invest New Drugs* 2011; 29: 154-60
- 57) Aurer I et al. Treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma with two ifosfamide-based regimens, IMVP and ICE. *J Chemother.* 2008; 20: 640-4
- 58) Liu XM et al. DNCE regimen for treatment of refractory or relapsed aggressive and highly aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Chin J Oncol* 2008; 30: 779-82
- 59) Goss P et al. DICE (dexamethasone, ifosfamide, cisplatin, etoposide) as salvage therapy in non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 1995; 18: 123-9
- 60) Biagi JJ et al. A phase II study of dexamethasone, ifosfamide, cisplatin and etoposide (DICE) as salvage chemotherapy for patients with relapsed and refractory lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2005; 46: 197-206
- 61) Coleman M et al. DICE (dexamethasone, ifosfamide, cisplatin, etoposide) infusional chemotherapy for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Eur J Haematol Suppl.* 2001; 64: 41-5
- 62) Goss PE et al. Dexamethasone/ifosfamide/cisplatin/etoposide (DICE) as therapy for patients with advanced refractory non-Hodgkin's lymphoma: preliminary report of a phase II study. *Ann Oncol.* 1991; 2(Suppl 1): 43-6
- 63) Menzel H et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide rituximab in refractory or relapsed B-cell lymphoma: analysis of remission induction and stem cell mobilization. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49: 1337-44
- 64) Clavio M et al. Ifosfamide, epirubicin, etoposide (IEV) and autologous peripheral blood progenitor cell transplant: a feasible and effective salvage treatment for lymphoid malignancies. *Oncol Rep.* 2005; 14: 933-40
- 65) Pocali B et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) regimen as salvage and mobilization therapy for refractory or early relapsing patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2004; 45: 1605-9
- 66) Proctor SJ et al. Strategic approach to the management of Hodgkin's disease incorporating salvage therapy with high-dose ifosfamide, etoposide and epirubicin: a Northern Region Lymphoma Group study (UK). *Ann Oncol.* 2003; 14(Suppl 1): i47-50
- 67) Proctor SJ et al. High dose ifosfamide in combination with etoposide and epirubicin (IVE) in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's disease lymphoma: a report on toxicity and efficacy. *Eur J Haematol* 2001; 66: 28-32
- 68) Zinzani PL et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) in non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease: the Italian experience. *Ann Oncol.* 2003; 14(Suppl 1): i43-5
- 69) Zinzani PL et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide regimen as salvage and mobilizing therapy for relapsed/refractory lymphoma patients. *Haematologica.* 2002; 87: 816-21
- 70) Zinzani PL et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) therapy in relapsed and refractory high-grade non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Haematologica.* 1994; 79: 508-12

- 71) Walther J et al. IEVM chemotherapy with rhGM-CSF support for aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a pilot study. *Ann Hematol.* 1993; 66: 135-7
- 72) Arellano-Rodrigo E et al. Salvage treatment with etoposide (VP-16), ifosfamide and cytarabine (Ara-C) for patients with recurrent primary central nervous system lymphoma. *Eur J Haematol.* 2003; 70: 219-24
- 73) Hong SJ et al. A successful treatment of relapsed primary CNS lymphoma patient with intraventricular rituximab followed by high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue. *Yonsei Med J.* 2009 30; 50: 280-3
- 74) Mayer J et al. Chemotherapy of resistant and recurrent lymphoma based on a combination of ifosfamide and etoposide. Antitumor effects, toxicity and stimulation of peripheral stem cells. *Cas Lek Cesk.* 1998; 137: 590-7
- 75) Haim N et al. Dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and cisplatin as second-line therapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1997; 80: 1989-96
- 76) Haim N et al. Salvage therapy for non-Hodgkin's lymphoma with a combination of dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992; 30: 243-4
- 77) Kim SJ et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 6027-32
- 78) Lee EJ et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 4014-22
- 79) Rizzieri DA et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *Cancer.* 2004; 100: 1438-48
- 80) 松原 康策 他. ATIC-ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫 症例報告と文献的検討. *臨床血液* 2008; 49: 325-30
- 81) 吉田 秀樹 他. リツキシマブを含む多剤併用化学療法が奏功したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. *日本小児血液学会雑誌* 2010; 24: 219-24.
- 82) 坂田 尚己 他. 再発 B 細胞陽性腫瘍に対するリツキシマブ併用サルベージ療法の経験. *小児がん* 2009; 46: 345 (抄録)
- 83) 田村 一志 他. 局所放射線治療と DeVIC 療法を施行した鼻 NK/T 細胞リンパ腫の小児例. *臨床血液* 2008; 49: 979 (抄録)
- 84) 才田 聡 他. 眼球突出で発症した NK/T cell lymphoma の 1 例. *日本小児血液学会雑誌* 2005; 19: 542 (抄録)
- 85) Yamaguchi M et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: NKTSG study. (46th ASCO Annual Meeting 2010, Abstract #8044). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8044)

- 86) Yamaguchi M et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5594-600
- 87) 高須俊太郎 他. 再発した中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する DeVIC 療法の有効性の検討. *脳神経外科* 2000; 28: 789-94
- 88) 山口 素子. T/NK 細胞腫瘍研究の新展開: 限局期鼻咽頭原発 NK/T 細胞リンパ腫に対する同時化学放射線療法. *血液・腫瘍科* 2010; 60: 572-78
- 89) 木下 朝博 他. 再発・不応 NHL に対する Dexamethasone, Etoposide, Ifosfamide 及び Carboplatin (DeVIC) 療法の有用性. *臨床血液* 1994; 35: 1089 (抄録)
- 90) Sasaki M et al. Successful treatment of disseminated nasal NK/T-cell lymphoma using double autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2000; 71: 75-8
- 91) Itoh K et al. Toxicity and efficacy of ifosfamide, carboplatin and etoposide (modified ICE) as a salvage chemotherapy in Japanese patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol.* 1998; 68: 431-7
- 92) Yamaguchi M et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci.* 2008; 99: 1016-20
- 93) 上岡 博. 悪性リンパ腫の治療に関する研究 (第1編) 非ホジキンリンパ腫における Adriamycin, Vincristine, Ifosfamide 及び Prednisolone 併用療法の検討. *岡山医学雑誌* 1985; 97: 249-61
- 94) 岡本 昌隆 他. 進行期び慢性大細胞型リンパ腫に対する Cyclophosphamide, Doxorubicin, Methotrexate, Bleomycin, Vincristine, Etoposide, Ifosfamide 及び Prednisolone 併用短期集中交替療法 (CAMBO-VIP). *癌と化学療法* 1994; 21: 67-73
- 95) 藤井 昭男 他. 両側腎に転移を来たした non Hodgkin's malignant lymphoma の1例. *日本癌治療学会誌* 1989; 24: 2441-6
- 96) Tarumi T et al. A pilot study of a response oriented chemotherapeutic regimen combined with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1999; 34: 361-71
- 97) 西森 久和 他. 再発・治療抵抗性非ホジキンリンパ腫に対する IDEA 療法の有効性と安全性の検討. *臨床血液* 2006; 47: 1134 (抄録)
- 98) 築根 豊 他. 治療抵抗性悪性リンパ腫に対する MILD 療法の有効性及び毒性の評価. *臨床血液* 2008; 49: 1227 (抄録)
- 99) 武島 稔 他. 再発性及び治療抵抗性非 Hodgkin リンパ腫に対する MMIP 療法. *臨床血液* 1995; 36: 106-14
- 100) 杉本 立甫 他. 非ホジキンリンパ腫難治性例に対する化学療法と放射線治療の同時併用療法. *癌と化学療法* 2007; 34: 125-8
- 101) 小林 寿美子 他. 再発 DLBCL に対するサルベージ療法としての IVAD 療法の治療成績と長期生存の可能性について. *日本血液学会 日本臨床血液学会総会プログラム* 2005:793

- 102) Pohlman B et al. Ifosfamide in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 1996; 23: 27-32
- 103) Gisselbrecht C and Mounier C. Improving second-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 2004; 31: 12-6
- 104) Rodeghiero F and Elice F. Ifosfamide in hematological malignancies of adults. *Oncology* 2003; 65 (Suppl 2): 85-93
- 105) King K and Younes A. Ifosfamide- and paclitaxel-based treatment of relapsed and refractory lymphoma. *Semin Oncol.* 2000; 27: 14-22
- 106) Kaushansky K et al. *Williams Hematology (Eighth Edition).* McGraw-Hill Professional
- 107) Greer PJ et al. *Wintrobe's Clinical Hematology (12 Edition).* Lippincott Williams & Wilkins
- 108) Pizzo AP et al. *Principle and Practice of Pediatric Oncology (6 Edition).* Lippincott Williams & Wilkins
- 109) 日本新臨床腫瘍学会編 *臨床腫瘍学 改訂2版.* 南江堂
- 110) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines™) Hodgkin Lymphoma (Version 2.2011). National Comprehensive Cancer Network.
- 111) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines™) Non-Hodgkin's Lymphomas (Version 3.2011). National Comprehensive Cancer Network.
- 112) Engert A et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 168-171
- 113) Tilly H et al. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 172-4
- 114) Physician Data Query (PDQ®) Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (Internet) Available from :
< <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childhodgkins/healthprofessional/> >
(Accessed 29 Aug 2011)
- 115) Physician Data Query (PDQ®) Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (Internet) Available from :
< <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/healthprofessional/> >
(Accessed 29 Aug 2011)
- 116) 造血細胞移植ガイドライン -小児悪性リンパ腫- 日本造血細胞移植学会 2010年
参考1) 米国添付文書
参考2) 英国添付文書
参考3) 独国添付文書
参考4) 仏国添付文書

資料 3-3

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）

パクリタキセル

血管肉腫

1. 要望内容の概略について

要望され	一般名：パクリタキセル	
た医薬品	販売名：タキソール注射液 30mg、同 100mg	
	会社名： Bristol-Myers 株式会社	
要望者名	日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 個人	
要望内容	効能・効果	血管肉腫
	用法・用量	<p><日本皮膚悪性腫瘍学会><日本臨床腫瘍学会> <個人></p> <p>米国：血管肉腫に対して</p> <p>1. A dose between 135-175mg/m² every 3 weeks</p> <p>2. A dose of 75-100mg/m² weekly</p> <p>3. 90mg/m² weekly as a 1-hour infusion</p> <p>4. 60-minute infusion at a dose of 80mg/m² on days 1, 8, and 15 of a 4-week cycle.</p> <p>日本：3週1回投与方法</p> <p>通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p><個人></p> <p>血管肉腫にはA法又はB法を使用する。</p> <p>A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p>

	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) 適応疾患の重篤性についての該当性

本疾患は悪性腫瘍であることから、「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。

2) 医療上の有用性についての該当性

海外第Ⅱ相試験（ANGIOTAX試験；J Clin Oncol 2008; 26:5269-74¹⁾）の結果、パクリタキセル（以下、本薬）の血管肉腫に対する有用性が示されており、海外の悪性腫瘍の治療に関する主要なガイドラインであるNCCNガイドラインに記載されている。

以上のことから、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	<p>タキソールは、進行性卵巣癌の第一選択薬及びその後の化学療法薬として適用する。一次療法として投与する場合、シスプラチンと併用投与する。</p> <p>リンパ節転移陽性の乳癌患者の補助化学療法として、標準的なドキシルビシンを含む併用化学療法投与後に連続してタキソールを投与する。臨床試験において、受容体陽性及び陰性患者の双方を含む患者群で無病生存率及び生存率の両項目で全般的に良好な結果が得られたが、エストロゲン及びプロゲステロン受容体陰性乳癌患者のみを対象にした試験（追跡期間中央値：30カ月）では、タキソールの有用性が特に示された（臨床試験：乳癌の項参照）。</p> <p>タキソールは、併用化学療法に無効又は補助化学療法から6カ月以内に再発した転移性乳癌の治療に適用される。投与禁忌とならない限り、前治療としてアントラサイクリンを投与すること。</p> <p>タキソールとシスプラチンの併用療法は、外科的処置又は放射線療法</p>

	<p>で治療効果が期待できない非小細胞肺癌患者の第一選択薬治療として適用される。</p> <p>タキソールは、後天性免疫不全症候群（以下、「エイズ」）関連のカポジ肉腫の第二選択薬治療に適用される。</p> <p>小児におけるタキソールの有効性及び安全性は確立されていない。</p>
用法・用量	<p>注意：点滴液調製に用いる可塑化されたポリ塩化ビニル（polyvinyl chloride、以下「PVC」）製の容器又は器具に希釈前の溶液を入れないこと。PVC点滴バッグ又はセットから溶出する可塑剤のDEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate]が、患者の体内に入るのを最小限にするため、希釈したタキソール溶液は瓶（ガラス又はポリプロピレン製）又はプラスチック製バッグ（ポリプロピレン、ポリオレフィン）に入れて保存し、ポリプロピレン製の輸液セットを用いて投与すること。</p> <p>重度の過敏反応の発現を防止するために、タキソール投与前にすべての患者には必ず前投薬を行うこと。前投薬としては、タキソール投与約12時間前及び6時間前にデキサメタゾン20mgを経口投与、30～60分前にジフェンヒドラミン（又は類似薬）50mg、シメチジン（300mg）又はラニチジン（50mg）を静脈内投与すること。</p> <p>卵巣癌患者では、下記のレジメンが推奨される。（臨床試験：「卵巣癌」の項参照）</p> <p>1) 化学療法未治療の卵巣癌患者には、次のレジメンのいずれかを3週間毎に実施する。適切なレジメンの選択には、毒性における差異を考慮すべきである。（「疾患特有の副作用発現例」の項の表10を参照）</p> <p>A タキソール175mg/m²/3時間点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m²投与するレジメン</p> <p>B タキソール135mg/m²/24時間持続点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m²投与するレジメン</p> <p>2) 化学療法既治療の卵巣癌患者に対して、タキソールは数種類の投与量と投与スケジュールで用いられているが、最適なレジメンは現在のところ確立されていない。推奨されるレジメンはタキソール135又は175mg/m²/3時間点滴静注を3週間毎に繰り返す法である。</p> <p>乳癌患者では、下記レジメンが推奨される。（臨床試験：乳癌の項参照）</p> <p>1) リンパ節転移陽性乳癌患者の補助化学療法には、ドキソルビシンを含む併用化学療法後にタキソール175mg/m²/3時間点滴静注を3週間毎に合計4コース実施する処方が推奨される。臨床試験ではドキソルビシン/シクロホスファミドの併用投与が4コース行われた。（臨床試験：乳癌の項参照）</p>

	<p>2) 初回化学療法に無効なあるいは補助化学療法から6カ月以内に再発してきた乳癌患者では、タキソール175mg/m²/3時間点滴静注を3週間毎に繰り返す方法は効果があることが示された。</p> <p>非小細胞肺癌（NSCLC）患者では、タキソール135mg/m²/24時間持続点滴静注後にシスプラチン75mg/m²を投与する併用療法を3週間毎に施行することが推奨される。</p> <p>エイズ関連のカポジ肉腫の患者では、タキソール135mg/m²の3時間点滴静注を3週間毎又は、100mg/m²の3時間点滴静注を2週間毎が推奨される（dose intensity: 45～50mg/m²/week）。これらの投与スケジュールを評価するための2つの臨床試験において、（「臨床試験、エイズ関連のカポジ肉腫」の項参照）、前者のスケジュール（135mg/m²、3週間毎）は、後者のスケジュールより副作用発現頻度が高いことが確認された。さらに、全身状態の悪い全ての患者は後者の投与スケジュール（100mg/m²、2週間毎）で治療された。</p> <p>進行性HIV疾患患者における免疫力低下データを基に、これらの患者への投与には下記のような変更が推奨される。</p> <p>1) 3種の前投薬のうち、デキサメタゾンの投与量を（20mg経口投与の代わりに）10mg経口に減量する。</p> <p>2) 好中球数が少なくとも1000cells/mm³である場合に限り、タキソール投与を開始又は反復する。</p> <p>3) 重篤な好中球減少を経験している患者に対しては、次コース投与時からタキソールの投与量を20%減量（好中球数<500 cells/mm³で1週間又はそれ以上持続）。</p> <p>4) 臨床適用の指示通りに、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）併用療法を開始する。</p> <p>固形癌患者（卵巣癌、乳癌及び非小細胞肺癌）の治療には、好中球数が少なくとも1500cells/mm³及び血小板数が少なくとも100,000 cells/mm³になるまで、タキソールの投与は反復すべきでない。また、タキソールは試験登録時又は投与後の好中球数が1000cells/mm³以下である場合、エイズ関連のカポジ肉腫の患者には投与すべきではない。タキソールでの治療中に重度の好中球減少（好中球数<500 cells/mm³が1週間以上継続）又は重度の末梢神経障害がみられた患者は、以降の治療コースにおいて用量を20%減量すること。この神経毒性及び好中球減少の発現率と重症度は、用量依存的に増加した。</p> <p>肝障害：肝障害の患者ではGrade3～4の骨髄抑制が起こる危険性が高まるおそれがある（臨床薬理の項及び使用上の注意、肝の項参照）。</p> <p>3時間点滴静注、24時間点滴静注ともに治療の1コース目から次表に示</p>
--	--

	<p>す減量法に従い減量して投与すること。次回の投与コースでは患者の個々の忍容性に基づき減量して投与すること。重篤な骨髄抑制の発現に注意し患者の観察を十分に行うこと。</p> <p>表 17: 臨床成績に基づいた肝障害患者の推奨用量^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">肝機能障害の程度</th> </tr> <tr> <th>トランスアミナーゼ値</th> <th></th> <th>ビリルビン値^b</th> <th>タキソール推奨用量^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">24 時間持続点滴静注</td> </tr> <tr> <td><2×ULN</td> <td>かつ</td> <td>≤1.5mg/dL</td> <td>135mg/m²</td> </tr> <tr> <td>2 - <10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>≤1.5mg/dL</td> <td>100mg/m²</td> </tr> <tr> <td><10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>1.6-7.5mg/dL</td> <td>50mg/m²</td> </tr> <tr> <td>≥10×ULN</td> <td>又は</td> <td>>7.5mg/dL</td> <td>投与すべきでない</td> </tr> <tr> <td colspan="4">3 時間点滴静注</td> </tr> <tr> <td><10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>≤1.25×ULN</td> <td>175mg/m²</td> </tr> <tr> <td><10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>1.26-2.0×ULN</td> <td>135mg/m²</td> </tr> <tr> <td><10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>2.01-5.0×ULN</td> <td>90mg/m²</td> </tr> <tr> <td>≥10×ULN</td> <td>又は</td> <td>>5.0×ULN</td> <td>投与すべきでない</td> </tr> </tbody> </table> <p>a この推奨用量は肝障害のない患者に 135mg/m² を 24 時間又は 175mg/m² を 3 時間点滴静注した用量に基づいている；データは他のレジメン（例えばエイズ関連のカポジ肉腫）の用量調節としては適用されない。</p> <p>b 3 時間点滴静注と 24 時間点滴静注におけるビリルビン値の基準が異なるのは、臨床試験デザインの違いによる。</p> <p>c 推奨用量は、治療開始 1 回目のものであり、次回のコースでは患者の個々の忍容性に基づき減量して投与すること。</p>	肝機能障害の程度				トランスアミナーゼ値		ビリルビン値 ^b	タキソール推奨用量 ^c	24 時間持続点滴静注				<2×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	135mg/m ²	2 - <10×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	100mg/m ²	<10×ULN	かつ	1.6-7.5mg/dL	50mg/m ²	≥10×ULN	又は	>7.5mg/dL	投与すべきでない	3 時間点滴静注				<10×ULN	かつ	≤1.25×ULN	175mg/m ²	<10×ULN	かつ	1.26-2.0×ULN	135mg/m ²	<10×ULN	かつ	2.01-5.0×ULN	90mg/m ²	≥10×ULN	又は	>5.0×ULN	投与すべきでない
肝機能障害の程度																																																	
トランスアミナーゼ値		ビリルビン値 ^b	タキソール推奨用量 ^c																																														
24 時間持続点滴静注																																																	
<2×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	135mg/m ²																																														
2 - <10×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	100mg/m ²																																														
<10×ULN	かつ	1.6-7.5mg/dL	50mg/m ²																																														
≥10×ULN	又は	>7.5mg/dL	投与すべきでない																																														
3 時間点滴静注																																																	
<10×ULN	かつ	≤1.25×ULN	175mg/m ²																																														
<10×ULN	かつ	1.26-2.0×ULN	135mg/m ²																																														
<10×ULN	かつ	2.01-5.0×ULN	90mg/m ²																																														
≥10×ULN	又は	>5.0×ULN	投与すべきでない																																														
承認年月（または米国における開発の有無）	血管肉腫の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2011 年 1 月 1 日現在)。																																																
備考																																																	
2) 英国																																																	
効能・効果	<p>卵巣癌： 卵巣癌の一次化学療法として、進行又は術後残存疾患 (> 1cm) にパクリタキセルをシスプラチンと併用投与する。</p> <p>卵巣癌の二次化学療法として、プラチナ製剤による標準療法に不応な転移性卵巣癌にパクリタキセルを投与する。</p> <p>乳癌： リンパ節転移陽性乳癌の補助化学療法には、アントラサイクリンとシクロホスファミド (AC) の後、パクリタキセルを投与する。パクリタキセルによる補助療法は、長期の AC 治療に代わる療法である。</p> <p>パクリタキセルは局所進行又は転移性乳癌の一次化学療法として、アントラサイクリン療法の適用がある患者にはアントラサイクリンとの併用で、もしくは免疫組織化学法によるスコア 3+ のヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型 (HER-2) 過剰発現が確認されたアントラサイクリン療法が不適の患者にはトラスツズマブと併用して投与する。(4.4 と 5.1 章参照)</p>																																																

	<p>アントラサイクリン系薬剤による標準療法に不応もしくはアントラサイクリン治療が適さない患者における転移性乳癌にはパクリタキセルを単剤投与する。</p> <p>進行非小細胞肺癌 (NSCLC)： 外科的処置及び/又は放射線療法で治療効果が期待できない非小細胞肺癌には、パクリタキセルをシスプラチンと併用投与する。</p> <p>エイズ関連のカポジ肉腫 (KS)： リボゾーマル アントラサイクリン治療に不応なエイズ関連の進行カポジ肉腫にパクリタキセルを投与する。</p> <p>この適応症に対するパクリタキセルの有効性データは限られている。(5.1 章参照)</p>												
用法・用量	<p>前投薬：重度の過敏反応の発現を防止するために、パクリタキセルの投与前に副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤及び H₂ 受容体拮抗剤の前投薬を必ず行うこと。前投薬の用量・用法は下記のとおりである：</p> <p>表 1: 前投薬スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>前投薬</th> <th>用量</th> <th>前投与のタイミング</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>デキサメタゾン</td> <td>20mg 経口投与*又は静脈内投与</td> <td>経口投与：パクリタキセル投与の約 12 及び 6 時間前 静脈内投与：パクリタキセル投与の 30~60 分前</td> </tr> <tr> <td>ジフェンヒドラミン***</td> <td>50mg 静脈内投与</td> <td>パクリタキセル投与の 30~60 分前</td> </tr> <tr> <td>シメチジン 又は ラニチジン</td> <td>300mg 静脈内投与 50mg 静脈内投与</td> <td>パクリタキセル投与の 30~60 分前</td> </tr> </tbody> </table> <p>* KS 患者には 8~20mg *** 又は同等な抗ヒスタミン剤 (例えば、パクリタキセル投与 30~60 分前にクロルフェニラミン 10mg を静脈内投与する)</p> <p>パクリタキセルは、0.22µm 以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを使用して投与すること。</p> <p>血管外漏出の可能性を考慮して、投与時は注射部位を注意深く観察すること。</p> <p>卵巣癌の一次化学療法：パクリタキセルの他の用法・用量は現在調査中であるが、パクリタキセルとシスプラチンの併用療法が推奨される。</p> <p>投与時間により、下記の 2 種の用量・用法が推奨される。</p> <p>パクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて点滴静注後、シスプラチン</p>	前投薬	用量	前投与のタイミング	デキサメタゾン	20mg 経口投与*又は静脈内投与	経口投与：パクリタキセル投与の約 12 及び 6 時間前 静脈内投与：パクリタキセル投与の 30~60 分前	ジフェンヒドラミン***	50mg 静脈内投与	パクリタキセル投与の 30~60 分前	シメチジン 又は ラニチジン	300mg 静脈内投与 50mg 静脈内投与	パクリタキセル投与の 30~60 分前
前投薬	用量	前投与のタイミング											
デキサメタゾン	20mg 経口投与*又は静脈内投与	経口投与：パクリタキセル投与の約 12 及び 6 時間前 静脈内投与：パクリタキセル投与の 30~60 分前											
ジフェンヒドラミン***	50mg 静脈内投与	パクリタキセル投与の 30~60 分前											
シメチジン 又は ラニチジン	300mg 静脈内投与 50mg 静脈内投与	パクリタキセル投与の 30~60 分前											

	<p>75mg/m²を投与する。これを3週間隔で繰り返す。</p> <p>パクリタキセル 135mg/m²を24時間かけて点滴静注後、シスプラチン 75mg/m²を投与する。これを3週間隔で繰り返す。(5.1章参照)</p> <p>卵巣癌の二次化学療法：パクリタキセル 175mg/m²を3時間かけて点滴静注する。これを3週間隔で繰り返す。</p> <p>乳癌の補助化学療法：AC投与後、パクリタキセル 175mg/m²を3時間かけて点滴静注する。これを3週間隔で4コース繰り返す。</p> <p>乳癌の一次化学療法：ドキシソルピシン (50mg/m²) と併用して投与する場合、パクリタキセルはドキシソルピシン投与24時間後に投与すること。パクリタキセルの推奨用量は、220mg/m²を3時間かけて点滴静注し、3週間隔で繰り返す。(4.5と5.1章を参照)</p> <p>トラスツズマブと併用して投与する場合、パクリタキセルの推奨用量は、175mg/m²を3時間かけて点滴静注し、3週間隔で繰り返す。パクリタキセルの点滴静注は、トラスツズマブの初回投与の翌日、又はトラスツズマブに対し忍容性が認められた場合は2回目以降のトラスツズマブ投与直後にパクリタキセルを投与する。</p> <p>乳癌の二次化学療法：パクリタキセル 175mg/m²を3時間かけて点滴静注し、3週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>進行非小細胞肺癌：パクリタキセル 175mg/m²を3時間かけて点滴静注後、シスプラチン 80mg/m²を投与する。これを3週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>エイズ関連のカポジ肉腫：パクリタキセル 100mg/m²を3時間かけて点滴静注し、2週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>用量調整：パクリタキセルの2回目以降の投与量は、各患者の忍容性に応じて投与すること。好中球数が 1.5×10⁹/L 以上 (カポジ肉腫患者は 1×10⁹/L 以上) 及び血小板数が 100×10⁹/L 以上 (カポジ肉腫患者は 75×10⁹/L 以上) である場合に限り、パクリタキセルを再投与すること。重度の好中球減少 (好中球数 0.5×10⁹/L 未満が7日間以上継続) 又は重度の末梢神経障害が発現した患者は、以降のコースの用量を20%減量する (カポジ肉腫患者は25%) (4.4章を参照)。</p> <p>肝機能障害患者：軽度から中程度の肝機能障害を有する患者における用量調節については十分なデータがない。重度の肝機能障害を有する患者にはパクリタキセル投与は推奨されない。(4.4と5.2章を参照)</p> <p>小児への投与：18歳未満の小児におけるパクリタキセルの安全性及び有効性に関するデータは限られているため、小児へのパクリタキセル投与は推奨されない。</p>
承認年月 (または英	血管肉腫の効能・効果については、承認されていない [開発を行って

国における開発の有無)	いない] (2011年1月1日現在)。
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	血管肉腫の効能・効果については、承認されていない [開発を行って いない] (2011年1月1日現在)。
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月 (または仏 国における開発の有 無)	血管肉腫の効能・効果については、承認されていない [開発を行って いない] (2011年1月1日現在)。
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>【CMS】²⁾</p> <p>一般名：Paclitaxel</p> <p>製剤名：Taxol/Abraxane 等</p> <p>剤形：注射剤</p> <p>効能・効果：血管肉腫</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	<p>【NHS (national health service)】³⁾</p> <p>一般名：Paclitaxel</p> <p>製剤名：記載なし</p> <p>剤形：注射剤</p> <p>効能・効果：Used for Sarcoma (all types)</p> <p>用法・用量：記載なし</p>
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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

【海外における報告】

Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J Clin Oncol 2008; 26:5269-74¹⁾

切除不能血管肉腫患者 (30例) を対象として、本薬80mg/m²の1週間隔投与 (4週間を1サイクルとし、各サイクルday 1、8、15) の有効性及び安全性の評価を目的とした第II相試験 (ANGIOTAX試験) が実施された。

有効性について、主要評価項目である2カ月投与後の奏効率は18% (5/27例) であった。また、観察期間中央値8カ月で、増悪までの期間中央値は4カ月、生存期間中央値は8カ月であった。

安全性について、Grade3又は4の有害事象は白血球減少16% (5/30例)、好中球減少13% (4/30例)、貧血、感染症、無力症各10% (各3/30例)、悪心・嘔吐6% (2/30例)、筋肉痛・関節痛、粘膜炎、せん妄各3% (各1/30例) で発現した。また、全身状態の悪化を伴う血小板減少による死亡が1例認められた。

また、血管肉腫を対象とし、かつ本薬の用法・用量の詳細が明確であるレトロスペクティブな検討に関する報告が2件公表されている。これらの報告において、本薬は135~175mg/m²の3週間隔投与又は55~100mg/m²の1週間隔投与が主に用いられており、当該用法・用量における有効性が報告されている。

レトロスペクティブな検討に関する報告の概要は以下のとおりである。

1) Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: A retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer 2008; 44:2433-6⁴⁾

進行血管肉腫に対する本薬の有効性の検討を目的として、The European Organization for Research and Treatment of Cancer (以下、「EORTC」) に参加している10施設32例を対象として、レトロスペクティブな検討が実施された。本薬の用法・用量は135~175mg/m²の3週間隔投与 (21例) 又は75~100mg/m²の1週間隔投与 (11例) であった。

有効性について、奏効率は62% (完全寛解1例、部分寛解19例) であった。増悪までの期間中央値は全体で7.6カ月 (範囲1~42カ月) であった。

2) A 14-Year Retrospective Review of angiosarcoma: Clinical Characteristics, Prognostic Factors, and Treatment Outcomes with Surgery and Chemotherapy. Cancer J 2005; 11:241-7⁵⁾

過去14年間にMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerで治療を行った血管肉腫125例を対象として、レトロスペクティブな検討が実施された。125例のうち、本薬は135~175mg/m²の3週間隔投与で10例、55~100mg/m²の1週間隔投与で26例、その他の投与スケジュールで5例の計41例で用いられており、本薬は最も多く用いられていた。本薬投与例における、増悪までの期間の中央値は4.0カ月であった。

【国内における報告】

血管肉腫を対象とし、かつ本薬の用法・用量の詳細が明確であるレトロスペクティブな検討として、以下の報告が公表されている。

Efficacy of taxane regimen in patients with metastatic angiosarcoma. Eur J Dermatol 2011; Jun 22 (Epub ahead of print)⁶⁾

1982年から2009年までに国立がんセンター (現: 国立がん研究センター) で治療を行った転移性血管肉腫41例を対象として、治療成績をレトロスペクティブな検討が実施された。

タキサン系抗悪性腫瘍剤投与群 (本薬 80mg/m² 週1回 6例、ドセタキセル 25mg/m² 週1回 4例、アルブミン懸濁パクリタキセル 100mg/m² 週1回 1例) は、タキサン系以外の抗悪性腫瘍剤投与群 (12例) 及び Best supportive care 群 (16例) と比較し、無増悪生存期間と全生存期間がそれぞれ、統計学的に有意に延長していた。また、タキサン系抗悪性腫瘍剤使用群の毒性について、Grade 3の神経障害が1例で認められたものの、Grade 3以上の他の有害事象はみられず、概ね忍容可能であったと報告されている。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

Angiosarcoma; Lancet Oncol 2010; 11:983-91,⁷⁾

血管肉腫の分類、疫学、病因、診断、組織学、ステージ分類、治療等について解説してい

る総説である。血管肉腫の治療に関する無作為化比較試験はなく、レトロスペクティブな検討が多く報告されており、エビデンスは限られるが、転移性疾患の一次治療の選択肢として、アントラサイクリン系、イホスファミド、タキサン系の抗悪性腫瘍剤が挙げられることが記載されている。また、「5. (1) 無作為化試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」に記載した海外第Ⅱ相試験 (ANGIOTAX 試験)、レトロスペクティブな検討 2 報が引用されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Soft tissue sarcoma V.1.2011⁹⁾
Soft Tissue Sarcoma に対する NCCN 診療ガイドラインの中で、血管肉腫に対する全身化学療法薬の一つとして本薬単独投与が category 2A で推奨されている。

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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での臨床試験成績は報告がないが、レトロスペクティブな検討による本薬の使用実態が報告されている。

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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本薬 80mg/m² の 1 週間隔投与で実施した海外臨床試験 (ANGIOTAX 試験) において、主要評価項目と設定された 2 カ月投与後の客観的奏効率率は 18%、観察期間中央値 8 ヶ月で、増悪までの期間中央値は 4 ヶ月であり、本薬の有効性を示唆する報告であった。また、海外におけるレトロスペクティブな検討 (30 例以上) において、本薬の用法・用量は 135~175mg/m² の 3 週間隔投与又は 55~100mg/m² の 1 週間隔投与が主に用いられており、いずれも本薬の有効性を示唆する報告であった。

一方、国内臨床試験は実施されていないが、レトロスペクティブな検討及び症例報告によ

り、本邦での本薬 80mg/m² の 1 週間隔投与の臨床使用実態が報告されており、日本人においても、本薬は血管肉腫の治療に貢献し得る可能性が示唆されている。

また、NCCN 診療ガイドラインの中で、血管肉腫に対する全身化学療法薬の一つとして本薬単独投与が category 2A で推奨されている (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

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、血管肉腫が稀な疾患であり、さらに今まで有効な薬剤が存在しなかったこと、海外第Ⅱ相試験 (ANGIOTAX 試験) 成績、国内外の使用実態、及びガイドラインの記載内容を踏まえ、血管肉腫に対する本薬の 55~100mg/m² の 1 週間隔投与の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。一方、本薬の 3 週間隔投与の有効性については、国内外のいずれにおいても血管肉腫を対象とした少数例の後ろ向き研究の成績しか存在しないことから、公知には該当しないと考える。

(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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本薬 80mg/m² の 1 週間隔投与で実施した海外第Ⅱ相試験 (ANGIOTAX 試験) では、Grade3 以上の有害事象は白血球減少 16%、好中球減少 13%、感染症 10%、貧血 10%、無力症 10%、悪心・嘔吐 6%、筋肉痛・関節痛 3%、粘膜炎 3%、せん妄 3% の症例で発現した。1 例で全身状態の悪化を伴う血小板減少による死亡が認められた。

また、本邦における使用実態として、本薬 80mg/m² の 1 週間隔投与は忍容可能とされている。

検討会議は、以下のように考える。

上記の海外第Ⅱ相試験 (ANGIOTAX 試験) で認められた主な有害事象は、いずれも国内添付文書で既に記載されている事象であり、血管肉腫患者においても既承認の他癌種と比較して安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。また、本邦において、乳癌に対して 100mg/m² の 1 週間隔投与は既に承認されており、日本人における一定の安全性情報が蓄積されていることを考慮すると、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の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の血管肉腫患者に対して、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与の用法・用量は、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

海外第Ⅱ相試験 (ANGIOTAX 試験)、国内外の使用実態、及びガイドラインの記載内容を踏まえ、血管肉腫に対する本薬の 1 週間隔投与の有効性は認知されていると考える (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

海外第Ⅱ相試験 (ANGIOTAX 試験) で認められた主な有害事象は、いずれも国内添付文書で既に記載されている事象であり、国内使用経験でも同様であったこと、既承認の他癌種と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考えること、他癌種ではあるが、本邦において、100mg/m²の1週間隔投与は既に承認されており、日本人における一定の安全性情報が蓄積されていることを考慮すると、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、日本人の血管肉腫患者に対して、本薬 100mg/m²の1週間隔投与の用法・用量は管理可能と考える (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

以上の内容、及びガイドラインの記載内要を踏まえ、検討会議は、血管肉腫に対する本薬 55~100mg/m²の1週間隔投与の有用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】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

血管肉腫

【設定の妥当性について】

海外第Ⅱ相試験 (ANGIOTAX 試験) 成績、国内外の使用実態、及びガイドラインの記載内容を踏まえ、血管肉腫に対する本薬の有用性は医学薬学上公知であると考え (「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) ことから、当該効能・効果を設定することが適当と判断した。

(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】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

血管肉腫にはB法を使用する。

B法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

【設定の妥当性について】

海外第Ⅱ相試験 (ANGIOTAX 試験) では、本薬 80mg/m²の1週間隔投与 (4週間を1クールとし、day 1、8、15に投与)する用法・用量が、国内外の使用実態では、主として、本薬 55~100 mg/m²を1週間隔投与する用法・用量が用いられて、有用性が示唆されていること、他癌種ではあるが、本邦において、100mg/m²の1週間隔投与は既に承認されており、一定の安全性情報が蓄積されていることを考慮すると、本薬 55~100mg/m²の1週間隔投与での本薬の有用性は医学薬学上公知であると考え (「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、当該用法・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

血管肉腫は極めて希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海外第Ⅱ相試験 (ANGIOTAX 試験)、及び国内外の使用実態等から、血管肉腫に対する本薬の有効性は期待され、安全性は既承認の他癌種と比較して、大きな差異はなく、管理可能であった。また、本邦において、100mg/m²の1週間隔投与が既に乳癌の適応で承認され、一定の安全性情報が蓄積されている。

したがって、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、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

1) Penel N, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26: 5269-74

- 2) Centers for Medicare & Medicaid Service
- 3) National Health Service
- 4) Schlemmer M, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: A retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur.J.Cancer.* 2008; 44: 2433-36
- 5) Fury MG, et al. A 14-Year Retrospective Review of Angiosarcoma: Clinical Characteristics, Prognostic Factors, and Treatment Outcomes with Surgery and Chemotherapy. *Cancer J.* 2005; 11: 241-47
- 6) Hirata T, et al. Efficacy of taxane regimen in patients with metastatic angiosarcoma. *Eur J Dermatol.* 2011; Jun 22 (Epub ahead of print)
- 7) Robin J Young, et al. Angiosarcoma. *Lancet Oncology.* 2010; 11: 983-91
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Soft tissue sarcoma V.1.2011

参考 1) 米国添付文書

参考 2) 英国添付文書

参考 3) 独国添付文書

参考 4) 仏国添付文書

資料 3-4

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）

パクリタキセル

食道癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：パクリタキセル	
	販売名：タキソール注射液 30mg、同 100mg	
	会社名：ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望者名	日本食道学会 日本臨床腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	食道癌
	用法・用量	米国USP-DI（United States Pharmacopeia-Drug Information for the Health Care Professional, 26th Edition）に記載されている用法・用量 （ ）は、米国の添付文書に記載されていない用法・用量（膀胱癌）、（頭頸部癌）、（子宮頸癌）、（食道癌）、（子宮体癌）、（小細胞肺癌）、（前立腺癌）、（胃癌） 用量・用法は、医学文献及び製薬業者の資料を参考にすること。 （下線部が要望内容）
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
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
本疾患は悪性腫瘍であることから、「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。
2. 医療上の有用性
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、国内外の臨床試験成績、国際的な教科書及国内外の診療ガイドライン等を踏まえて、食道癌に対する化学療法のうち、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する食道癌に対す

る治療選択肢の一つとして、パクリタキセル（以下、「本薬」）は「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」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	
効能・効果	<p>タキソールは、進行性卵巣癌の第一選択薬及びその後の化学療法薬として適用する。一次療法として投与する場合、シスプラチンと併用投与する。</p> <p>リンパ節転移陽性の乳癌患者の補助化学療法として、標準的なドキシゾルピシンを含む併用化学療法投与後に連続してタキソールを投与する。臨床試験において、受容体陽性及び陰性患者の双方を含む患者群で無病生存率及び生存率の両項目で全般的に良好な結果が得られたが、エストロゲン及びプロゲステロン受容体陰性乳癌患者のみを対象とした試験（追跡期間中央値：30 カ月）では、タキソールの有用性が特に示された（臨床試験：乳癌の項参照）。</p> <p>タキソールは、併用化学療法に無効又は補助化学療法から6カ月以内に再発した転移性乳癌の治療に適用される。投与禁忌とならない限り、前治療としてアントラサイクリンを投与すること。</p> <p>タキソールとシスプラチンの併用療法は、外科的処置又は放射線療法で治療効果が期待できない非小細胞肺癌患者の第一選択薬治療として適用される。</p> <p>タキソールは、後天性免疫不全症候群（以下、「エイズ」）関連のカポジ肉腫の第二選択薬治療に適用される。</p> <p>小児におけるタキソールの有効性及び安全性は確立されていない。</p>
用法・用量	<p>注意：点滴液調製に用いる可塑化されたポリ塩化ビニル（polyvinyl chloride、以下「PVC」）製の容器又は器具に希釈前の溶液を入れないこと。PVC点滴バッグ又はセットから溶出する可塑剤のDEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate]が、患者の体内に入るのを最小限にするため、希釈したタキソール溶液は瓶（ガラス又はポリプロピレン製）又はプラスチック製バッグ（ポリプロピレン、ポリオレフィン）に入れて保存し、ポリプロピレン製の輸液セットを用いて投与すること。</p> <p>重度の過敏反応の発現を防止するために、タキソール投与前にすべての患者には必ず前投薬を行うこと。前投薬としては、タキソール投与約12時間前及び6時間前にデキサメタゾン20mgを経口投与、30～60分前にジフェンヒドラミン（又は類似薬）50mg、シメチジン（300mg）又はラニチジン（50mg）を静脈内投与すること。</p> <p>卵巣癌患者では、下記のレジメンが推奨される。（臨床試験：「卵巣癌」の項参照）</p> <p>1) 化学療法未治療の卵巣癌患者には、次のレジメンのいずれかを3週間毎に実施</p>

する。適切なレジメンの選択には、毒性における差異を考慮すべきである。（「疾患特有の副作用発現例」の項の表10を参照）

A タキソール175mg/m²/3時間点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m²投与するレジメン

B タキソール135mg/m²/24時間持続点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m²投与するレジメン

2) 化学療法既治療の卵巣癌患者に対して、タキソールは数種類の投与量と投与スケジュールで用いられているが、最適なレジメンは現在のところ確立されていない。推奨されるレジメンはタキソール135又は175mg/m²/3時間点滴静注を3週間毎に繰り返す法である。

乳癌患者では、下記レジメンが推奨される。（臨床試験：乳癌の項参照）

1) リンパ節転移陽性乳癌患者の補助化学療法には、ドキシソルビシンを含む併用化学療法後にタキソール175mg/m²/3時間点滴静注を3週間毎に合計4コース実施する処方が推奨される。臨床試験ではドキシソルビシン/シクロホスファミドの併用投与が4コース行われた。（臨床試験：乳癌の項参照）

2) 初回化学療法に無効なあるいは補助化学療法から6カ月以内に再発してきた乳癌患者では、タキソール175mg/m²/3時間点滴静注を3週間毎に繰り返す方法は効果があることが示された。

非小細胞肺癌（NSCLC）患者では、タキソール135mg/m²/24時間持続点滴静注後にシスプラチン75mg/m²を投与する併用療法を3週間毎に施行することが推奨される。

エイズ関連のカポジ肉腫の患者では、タキソール135mg/m²の3時間点滴静注を3週間毎又は、100mg/m²の3時間点滴静注を2週間毎が推奨される（dose intensity: 45～50mg/m²/week）。これらの投与スケジュールを評価するための2つの臨床試験において、「臨床試験、エイズ関連のカポジ肉腫」の項参照）、前者のスケジュール（135mg/m²、3週間毎）は、後者のスケジュールより副作用発現頻度が高いことが確認された。さらに、全身状態の悪い全ての患者は後者の投与スケジュール（100mg/m²、2週間毎）で治療された。

進行性HIV疾患患者における免疫低下データを基に、これらの患者への投与には下記のような変更が推奨される。

- 3種の前投薬のうち、デキサメタソンの投与量を（20mg経口投与の代わりに）10mg経口に減量する。
- 好中球数が少なくとも1000cells/mm³である場合に限り、タキソール投与を開始又は反復する。
- 重篤な好中球減少を経験している患者に対しては、次コース投与時からタキソールの投与量を20%減量（好中球数<500 cells/mm³で1週間又はそれ以上持続）。

4) 臨床適用の指示通りに、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）併用療法を開始する。

固形癌患者（卵巣癌、乳癌及び非小細胞肺癌）の治療には、好中球数が少なくとも1500cells/mm³及び血小板数が少なくとも100,000 cells/mm³になるまで、タキソールの投与は反復すべきでない。また、タキソールは試験登録時又は投与後の好中球数が1000cells/mm³以下である場合、エイズ関連のカポジ肉腫の患者には投与すべきではない。タキソールでの治療中に重度の好中球減少（好中球数<500 cells/mm³が1週間以上継続）又は重度の末梢神経障害がみられた患者は、以降の治療コースにおいて用量を20%減量すること。この神経毒性及び好中球減少の発現率と重症度は、用量依存的に増加した。

肝障害：肝障害の患者ではGrade3～4の骨髄抑制が起こる危険性が高まるおそれがある（臨床薬理の項及び使用上の注意、肝の項参照）。3時間点滴静注、24時間点滴静注ともに治療の1コース目から次表に示す減量法に従い減量して投与すること。次回の投与コースでは患者の個々の忍容性に基づき減量して投与すること。重篤な骨髄抑制の発現に注意し患者の観察を十分に行うこと。

表 17：臨床成績に基づいた肝障害患者の推奨用量^a

肝機能障害の程度			
トランスアミナーゼ値		ビリルビン値 ^b	タキソール推奨用量 ^c
24時間持続点滴静注			
<2×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	135mg/m ²
2- <10×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	100mg/m ²
<10×ULN	かつ	1.6-7.5mg/dL	50mg/m ²
≥10×ULN	又は	>7.5mg/dL	投与すべきでない
3時間点滴静注			
<10×ULN	かつ	≤1.25×ULN	175mg/m ²
<10×ULN	かつ	1.26-2.0×ULN	135mg/m ²
<10×ULN	かつ	2.01-5.0×ULN	90mg/m ²
≥10×ULN	又は	>5.0×ULN	投与すべきでない

a この推奨用量は肝障害のない患者に135mg/m²を24時間又は175mg/m²を3時間点滴静注した用量に基づいている；データは他のレジメン（例えばエイズ関連のカポジ肉腫）の用量調節としては適用されない。

b 3時間点滴静注と24時間点滴静注におけるビリルビン値の基準が異なるのは、臨床試験デザインの違いによる。

c 推奨用量は、治療開始1回目のものであり、次回のコースでは患者の個々の忍容性に基づき減量して投与すること。

承認年月（または米国における開発の有無） 食道癌の効能・効果については、承認されていない[開発を行っていない]（2011年1月17日現在）。

備考

2) 英国

効能・効果 卵巣癌：

卵巣癌の一次化学療法として、進行又は術後残存疾患 (> 1cm) にパクリタキセルをシスプラチンと併用投与する。

卵巣癌の二次化学療法として、プラチナ製剤による標準療法に不応な転移性卵巣癌にパクリタキセルを投与する。

乳癌：

リンパ節転移陽性乳癌の補助化学療法には、アントラサイクリンとシクロホスファミド (AC) の後、パクリタキセルを投与する。パクリタキセルによる補助療法は、長期の AC 治療に代わる療法である。

パクリタキセルは局所進行又は転移性乳癌の一次化学療法として、アントラサイクリン療法の適用がある患者にはアントラサイクリンとの併用で、もしくは免疫組織化学法によるスコア 3+ のヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型 (HER-2) 過剰発現が確認されたアントラサイクリン療法が不適の患者にはトラスツズマブと併用して投与する。(4.4 と 5.1 章参照)

アントラサイクリン系薬剤による標準療法に不応もしくはアントラサイクリン治療が適さない患者における転移性乳癌にはパクリタキセルを単剤投与する。

進行非小細胞肺癌 (NSCLC)：

外科的処置及び/又は放射線療法で治療効果が期待できない非小細胞肺癌には、パクリタキセルをシスプラチンと併用投与する。

エイズ関連のカポジ肉腫 (KS)：

リポソーマル アントラサイクリン治療に不応なエイズ関連の進行カポジ肉腫にパクリタキセルを投与する。

この適応症に対するパクリタキセルの有効性データは限られている。(5.1 章参照)

用法・用量

前投薬：重度の過敏反応の発現を防止するために、パクリタキセルの投与前に副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤及び H₂ 受容体拮抗剤の前投薬を必ず行うこと。前投薬の用量・用法は下記のとおりである：

表 1：前投薬スケジュール

前投薬	用量	前投与のタイミング
デキサメタゾン	20mg 経口投与*又は静脈内投与	経口投与：パクリタキセル投与の約 12 及び 6 時間前 静脈内投与：パクリタキセル投与の 30～60 分前
ジフェンヒドラミン***	50mg 静脈内投与	パクリタキセル投与の 30～60 分前
シメチジン 又は ラニチジン	300mg 静脈内投与 50mg 静脈内投与	パクリタキセル投与の 30～60 分前

*KS 患者には 8～20mg

*** 又は同等な抗ヒスタミン剤 (例えば、パクリタキセル投与 30～60 分前にクロルフェニラミン 10mg を静脈内投与する)

パクリタキセルは、0.22µm 以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを使用して投与すること。

血管外漏出の可能性を考慮して、投与時は注射部位を注意深く観察すること。

卵巣癌の一次化学療法：パクリタキセルの他の用法・用量は現在調査中であるが、パクリタキセルとシスプラチンの併用療法が推奨される。

投与時間により、下記の 2 種の用量・用法が推奨される。

パクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて点滴静注後、シスプラチン 75mg/m² を投与する。これを 3 週間隔で繰り返す。

パクリタキセル 135mg/m² を 24 時間かけて点滴静注後、シスプラチン 75mg/m² を投与する。これを 3 週間隔で繰り返す。(5.1 章参照)

卵巣癌の二次化学療法：パクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて点滴静注する。これを 3 週間隔で繰り返す。

乳癌の補助化学療法：AC 投与後、パクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて点滴静注する。これを 3 週間隔で 4 コース繰り返す。

乳癌の一次化学療法：ドキソルビシン (50mg/m²) と併用して投与する場合、パクリタキセルはドキソルビシン投与 24 時間後に投与すること。パクリタキセルの推奨用量は、220mg/m² を 3 時間かけて点滴静注し、3 週間隔で繰り返す。(4.5 と 5.1 章を参照)

トラスツズマブと併用して投与する場合、パクリタキセルの推奨用量は、175mg/m² を 3 時間かけて点滴静注し、3 週間隔で繰り返す。パクリタキセルの点滴静注は、トラスツズマブの初回投与の翌日、又はトラスツズマブに対し忍容性が認められた場合は 2 回目以降のトラスツズマブ投与直後にパクリタキセルを投与する。

乳癌の二次化学療法：パクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて点滴静注し、3 週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。

進行非小細胞肺癌：パクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて点滴静注後、シスプラチン 80mg/m² を投与する。これを 3 週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。

エイズ関連のカポジ肉腫：パクリタキセル 100mg/m² を 3 時間かけて点滴静注し、2 週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。

用量調整：パクリタキセルの 2 回目以降の投与量は、各患者の忍容性に依りて投与すること。好中球数が 1.5×10⁹/L 以上 (カポジ肉腫患者は 1×10⁹/L 以上) 及び血小板数が 100×10⁹/L 以上 (カポジ肉腫患者は 75×10⁹/L 以上) である場合に限り、パクリタキセルを再投与すること。

重度の好中球減少 (好中球数 0.5×10⁹/L 未満が 7 日間以上継続) 又は重度の末梢

	<p>神経障害が発現した患者は、以降のコースの用量を 20%減量する（カポジ肉腫患者は 25%）（4.4 章を参照）。</p> <p>肝機能障害患者：軽度から中軽度の肝機能障害を有する患者における用量調節については十分なデータがない。重度の肝機能障害を有する患者にはパクリタキセル投与は推奨されない。（4.4 と 5.2 章を参照）</p> <p>小児への投与：18 歳未満の小児におけるパクリタキセルの安全性及び有効性に関するデータは限られているため、小児へのパクリタキセル投与は推奨されない。</p>
承認年月 （または 英国にお ける開発 の有無）	食道癌の効能・効果については、承認されていない[開発計画なし]（2011 年 1 月 17 日現在）。
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月 （または 独国にお ける開発 の有無）	食道癌の効能・効果については、承認されていない[開発計画なし]（2011 年 1 月 17 日現在）。
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月 （または 仏国にお ける開発 の有無）	食道癌の効能・効果については、承認されていない[開発計画なし]（2011 年 1 月 17 日現在）。
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	【CMS】 ¹⁾

おける記載内容	<p>一般名：Paclitaxel 製剤名：Taxol/Abiraxane 等 剤形：注射剤 効能・効果：食道癌 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	【MIMS】 記載なし
備考	
3) 独国	
公的医療保険制度に おける記載内容	【Rote Liste】 記載なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度に おける記載内容	【VIDAL】 記載なし
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

食道癌に対する化学療法は、根治を目的とした①外科切除例の生存成績向上を目指して術前・術後に行われる補助化学療法、②術前に行われる化学放射線療法、③化学放射線療法、④手術もしくは化学放射線療法後の再発例又は遠隔転移例を対象に行われる化学療法に大別される。各治療に対する代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

【海外における報告】

術前化学放射線療法における報告

1) Kleinberg L et al. Survival outcome of E1201: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) randomized phase II trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/radiotherapy (RT) or irinotecan/cisplatin/RT in endoscopy with ultrasound (EUS) staged esophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008; 26: 4532²⁾

Stage II-IV の切除可能食道腺癌 86 例を対象に、シスプラチン（以下、「CDDP」）とイリノ

テクカンとの併用投与 (CDDP 30mg/m²、イリノテカン 50mg/m²、day1、8、22、29) と放射線 (計 45Gy) 照射を併用する化学放射線療法後に手術を行い、手術後に 21 日を 1 コースとして CDDP とイリノテカンとの併用投与 (CDDP 30mg/m²、イリノテカン 65mg/m²、day1、8) を 3 コース行う群 (CI 群) と、CDDP と本薬との併用投与 (CDDP 30mg/m²、本薬 50mg/m² の 1 時間点滴、day1、8、15、22、29) と放射線 (計 45Gy) の併用療法後に手術を行い、手術後に 21 日を 1 コースとして CDDP と本薬との併用投与 (CDDP75mg/m²、本薬 175mg/m²、day1) を 3 コース行う群 (CP 群) を行った無作為化第 II 相試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である病理学的奏効率 (以下、「pCR 率」) は CI 群 (42 例) 及び CP 群 (44 例) において、それぞれ 14% [95%信頼区間 (以下、「CI」): 5.5, 28.5] 及び 16% [95%CI: 6.7, 30.1] であり、いずれの投与群も仮説である 25% に到達しなかった。生存期間 (以下、「OS」) の中央値は CI 群及び CP 群において、それぞれ 34.9 カ月 [90%CI: 23.5, NR] 及び 20.9 カ月 [90%CI: 17.4, 46.7] であった。

安全性に関する成績は報告されていない。

2) Van Meerten E et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. Br J Cancer 2006; 94: 1389-1394³⁾

切除可能食道癌 (T2-3 N0-1 M0) 54 例 (腺癌 41 例、扁平上皮癌 12 例、大細胞癌 1 例) を対象に、本薬とカルボプラチン (以下、「CBDCA」) との併用投与の有効性及び安全性の評価を目的として、本薬と CBDCA との併用投与 (本薬 50mg/m² の 1 週間隔投与、CBDCA AUC=2、1 週間隔投与) と放射線 (計 41.4Gy) 照射を併用する化学放射線療法後に手術を行った第 II 相試験が実施された。

有効性について、内視鏡判定による奏効率は 63%、pCR 率は 25%、追跡期間の中央値 23.2 カ月の時点で OS は中央値には到達しておらず、予測される 1、2 及び 3 年生存率はそれぞれ 82、65 及び 56% であった。

安全性について、術前の治療を完遂した 53 例において、Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少 24.5%、好中球減少 15.1%、食道炎 7.5%、血小板減少 1.9% であった。なお、1 例は 2 コース目の化学療法後に心停止により死亡した。また、手術後の院内死亡率は 7.7% であり、縫合不全 2 例、脳卒中、敗血症各 1 例であった。

3) Gaast AV et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: results from multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2010; 28: 4004⁴⁾

切除可能食道癌 (T2-3 N0-1 M0) 363 例 (腺癌 273 例、扁平上皮癌 86 例、その他 4 例) を対象に、本薬と CBDCA との併用投与 (本薬 50mg/m² の 1 週間隔投与、CBDCA、AUC=2、1 週間隔投与) と放射線 (計 41.4Gy) 照射を併用した化学放射線療法後に手術を施行した群 (CRT 群: 175 例) と手術単独施行群 (surgery alone 群: 188 例) を比較した無作為化第 III 相試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である OS の中央値は CRT 群 49 カ月、surgery alone 群 26 カ月、ハザード比 0.67 [95%CI: 0.50, 0.92] (p=0.011) であった。

安全性について、CRT 群における Grade 3 以上の有害事象は白血球減少症 7% で、非血液毒性はいずれも 5% 未満であった。また、院内死亡率は CRT 群 3.8%、surgery alone 群 3.7% であった。

4) Urba SG et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. Cancer 2003; 98: 2177-2183⁵⁾

切除可能食道癌 69 例 (腺癌 57 例、扁平上皮癌 10 例、未分化癌 2 例) を対象に、本薬と CDDP との併用投与 (本薬 60mg/m²、day1、8、15、22、CDDP75mg/m²、day1) と放射線 (計 45Gy) 照射を併用した化学放射線療法後に手術を行った第 II 相試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である pCR 率は 19% であった。OS の中央値は 24 カ月 [95%CI: 16, 33]、1、2 及び 3 年生存率はそれぞれ 75% [95%CI: 65, 86]、50% [95%CI: 39, 63]、34% [95%CI: 23, 46]、無病生存期間の中央値は 14 カ月 [95%CI: 9, 25] であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 13% であった。また、1 例が本薬初回投与時にアレルギー反応を起こし、顔面紅潮、呼吸困難、頻脈、胸部圧迫感が発現し治療を中止したが、その後、後遺症なく回復した。

根治的放射線療法における報告

1) Lin CC et al. Concurrent chemoradiotherapy with twice weekly paclitaxel and cisplatin followed by esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. Ann. Oncol 2007; 18: 93-98⁶⁾

局所進行食道扁平上皮癌 97 例を対象に、本薬と CDDP との併用投与 (本薬 35mg/m²、day1、4/week、CDDP15mg/m²、day2、5/week) と放射線 (計 40Gy) 照射を併用する化学放射線療法後に、手術可能例に対しては手術を実施し、不能である場合には 60Gy まで放射線照射を継続した第 II 相試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である pCR 率は 25% [95%CI: 16, 33] で、OS の中央値は 28.8 カ月、無増悪生存期間 (以下、「PFS」) の中央値は 15.6 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は白血球減少 30%、好中球減少 16%、感染 15%、下痢 15%、貧血 11%、口内炎 11%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) 異常 11%、血小板減少 10%、発熱 10%、嘔吐 9%、食道炎 7%、クレアチニン値異常 4%、感覚性神経障害 4% であった。2 例が化学放射線療法後に腫瘍からの出血により死亡した。また、2 例が手術後 30 日以内に死亡し、死因はそれぞれ呼吸不全および肝不全であった。

2) Ajani JA et al. Phase II randomized trial of two non-operative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG0113 J Clin Oncol 2008; 26: 4551-4556⁷⁾

切除不能局所進行食道癌 72 例に対して、化学療法として本薬と CDDP とフルオロウラシル

(以下、「5-FU」との併用投与(本薬 200mg/m²の24時間持続点滴、day1、CDDP15mg/m²、day1~5、5-FU700mg/m²、day1~5、4週間隔投与)施行後、本薬と5-FUとの併用投与(本薬 50mg/m²、5-FU300mg/m² 5週間隔投与)と放射線(計 50.4Gy)照射を併用する群(5-FU併用群:37例)と、化学療法として本薬とCDDPとの併用投与(本薬 175mg/m²、CDDP75mg/m²)施行後、本薬とCDDPとの併用投与(本薬 60mg/m²、day1、8、15、22、29、36、CDDP30mg/m²、day1、8、15、22、29、36)と放射線(計 50.4Gy)照射を併用する群(5-FU非併用群:35例)を外部対照であるRTOG9405⁹⁾におけるCDDPと5-FUと放射線(計 50.4Gy)照射とを併用する群と比較した無作為化第II相試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である1年生存率は5-FU併用群76%、非併用群69%であり、両群共に期待1年生存率77.5%を達成しなかった。OSの中央値は5-FU併用群28.7カ月[95%CI:17.7, NC]、5-FU非併用群14.9カ月[95%CI:12.1, 26.4]であり、外部対照と比較した結果、両群共に外部対照と有意差が認められなかった(5-FU併用群p=0.103、5-FU非併用群p=0.165、片側log rank検定)。

安全性について、5-FU併用群及び5-FU非併用群におけるGrade3以上の有害事象は84%及び86%であり、その内訳は、それぞれ、骨髄抑制37.8%及び68.6%、消化器54.1%及び60.0%、全身症状24.3%及び25.7%、心血管16.2%及び8.6%、感染/発熱性好中球減少症21.6%及び17.1%、代謝/臨床検査18.9%及び25.7%、神経10.8%及び11.4%、出血5.4%及び0%、肝臓5.4%及び2.9%、肺2.7%及び2.9%、不整脈2.7%及び2.9%、アレルギー/免疫2.7%及び0%、皮膚2.7%及び0%、疼痛2.7%及び11.4%、筋骨格0%及び2.9%であった。治療関連死は5-FU併用群1例(消化管出血)及び非併用群2例(好中球減少性敗血症、上部消化管出血各1例)であった。

OSの中央値が外部対照と有意差が認められず、両群ともにGrade3以上の有害事象発現頻度が80%以上であったことから、両レジメン共に推奨されないと結論づけられている。

再発又は遠隔転移を有する食道癌に対する化学療法における報告

1) Ilson DH et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann. Oncol* 2007; 18; 898-902⁹⁾

進行食道癌102例(安全性評価対象95例:腺癌63例、扁平上皮癌32例)に対して、本薬80mg/m²の1週間隔投与の有効性の評価を目的とした第II相試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である奏効率は13%(11/86例)[95%CI:6, 20]、奏効期間の中央値は172日(範囲85~578)であった。OSの中央値は274日(範囲21~1178+)、PFSの中央値は93日であった。

安全性について、Grade3以上の有害事象は、貧血9%、好中球減少症5%、末梢神経障害、無力症各3%、感染症、悪心各2%、血小板減少、下痢、肺炎、呼吸困難、血栓症、浮腫、ビリルビン血症、発疹、アレルギー反応各1%であった。中止に至った有害事象は7例に認められ、その内訳は末梢神経障害3例、本薬に対するアレルギー2例、下痢1例、好中球減少による敗血症1例であった。死亡に至った有害事象は好中球減少性敗血症1例であった。

2) Ilson DH et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000; 6: 316-323¹⁰⁾

切除不能又は遠隔転移を有する食道癌38例(腺癌33例、扁平上皮癌5例)に対して、本薬とCDDPとの併用投与(本薬200~250mg/m²の24時間持続点滴、day1、CDDP75mg/m²、day2、3週間隔投与)の有効性及び安全性の評価を目的とした第II相試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である奏効率は44%[95%CI:27, 61]、OSの中央値は6カ月(範囲0.2~20)であった。

安全性について、Grade3以上の有害事象は、好中球数減少55%、貧血27%、血小板数減少6%、疲労35%、下痢14%、悪心、運動性神経障害各8%、嘔吐、小脳神経障害、感覚性神経障害、不整脈、筋肉痛、皮膚障害、口内炎、アレルギー反応各3%であった。5例が試験中に死亡し、4例が治療との因果関係が否定できないと判断された。因果関係が否定できないとされた4例の内訳は、敗血症性ショック2例、自宅での突然死2例であった。16例目までに対しては本薬250mg/m²が投与されていたが、重篤な疲労や治療関連死が2例が認められたことから、残りの22例に対しては本薬200mg/m²が投与された。

3) Petrasch S et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J cancer* 1998;78(4):511-514¹¹⁾

切除不能、再発又は遠隔転移を有する食道癌20例(腺癌6例、扁平上皮癌14例)を対象に、本薬とCDDPとの併用投与(本薬90mg/m²の3時間点滴、day1、CDDP50mg/m²、2週間隔投与)の奏効率及び安全性の評価を目的とした第II相試験である。

有効性について、奏効率は40%[95%CI:0.185, 0.614]、PFSの中央値は8カ月、OSの中央値は7.0カ月であった。

安全性について、Grade3以上の有害事象は、貧血10%、白血球減少症10%、運動性神経障害、聴神経障害各5%であった。中止に至った有害事象は1例に認められ、聴神経障害であった。治療関連死は認められなかった。

4) Ajani JA et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1086-1091¹²⁾

局所進行切除不能又は遠隔転移を有する食道癌50例(腺癌32例、扁平上皮癌18例)を対象に、本薬(250mg/m²の24時間持続点滴、3週間隔投与)の有効性及び安全性の評価を目的とした第II相試験が実施された。

有効性について、奏効率は32%[95%CI:19, 45]、奏効期間の中央値は17週間(範囲7~58+)、OSの中央値は13.2カ月(範囲2~17.5+)であった。

安全性について、Grade3以上の有害事象は、顆粒球数減少86%(43/50例)、骨痛10%(5/50例)、神経障害、疲労各4%(2/50例)、血小板減少症、貧血、感染症、筋肉痛、口内炎各2%(1/50例)であった。骨痛の発現率が高かった理由として、本薬投与に引き続いて投与され

ていた G-CSF が考えられると報告されている。中止に至った有害事象及び治療関連死は認められなかった。

【国内における報告】

国内では、本薬を投与した報告として、食道癌患者に対する術前補助化学療法に関する症例報告が 1 報¹³⁾、手術不能食道癌に対する本薬を含む化学放射線療法に関するケースシリーズが 1 報 (学会抄録)¹⁴⁾、再発又は遠隔転移を有する食道癌に関するケースシリーズ又は症例報告が 15 報¹⁵⁻²⁹⁾ (そのうち 9 報は学会抄録) あった。これらの報告では本薬が単独又は併用で投与され、完全奏効 (CR) を含む腫瘍の縮小が確認されたこと、有害事象は許容範囲内であったことが記載されている。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

Ekman S, Dreinich M, Lennartsson J, et al. esophageal cancer: current and emerging therapy modalities. Expert Rev. Anticancer Ther 2008; 8: 1433-1448³⁰⁾

食道癌に対する治療を記載した総説である。

食道癌の姑息的治療においては、嚥下障害の軽減、栄養摂取の維持など患者 QOL の維持が目的であることが記載されている。単剤での化学療法は奏効率も低く効果持続期間が数カ月と短期間ではあるが、患者 QOL が改善することが記載されている。遠隔転移を有する患者に対して姑息的治療に使用する薬剤として、CDDP、ビンデシン及び本薬が記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版³¹⁾

Stage IV の患者に対して、タキサン系である本薬及びドセタキセルについて有効性を示す報告がいくつかあることが記載されている。

2) De Vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 993-1043, 2008³²⁾

本薬を用いた複数の試験が紹介されている。

術前化学放射線療法では本薬を単剤又は併用療法で用いた試験が多数紹介されている。標準的レジメンである 5-FU と CDDP の併用レジメン以外の新しいレジメンについては、更なる検討が必要なことが記載されている。

遠隔転移例では、本薬単剤又は併用療法で用いた試験が紹介されている。本薬を単剤で用いた場合には奏効率は低いものの、毒性及び OS が長いことが記載されている。また、併用療法で用いる場合の至適用量及びスケジュールは決定していないものの、1 週間隔投与で用いた場合、骨髄抑制は軽減されるが、CDDP と併用した場合には末梢神経障害が増強される

ことが記載されている。

3) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Treatment³³⁾

食道癌の治療に使用する薬剤として、5-FU、CDDP、CBDCA、オキサリプラチン、本薬、ドセタキセル、イリノテカン、カベシタピン、マイトマイシンが記載されている。

4) Cancer Research UK³⁴⁾

食道癌の治療に使用する薬剤として、5-FU、エピルビシン、CDDP、マイトマイシン、タキソール、イリノテカン、ビノレルビン、オキサリプラチンが記載されている。

(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 Guidelines in Oncology for Esophageal Cancer. Version 2, 2011³⁵⁾

食道癌に対する化学療法として、本薬については、以下の内容が推奨されている。

術前化学放射線療法に使用される化学療法

- 本薬+CBDCA (Category 1)
- 本薬+CDDP (Category 2A)
- 本薬+フッ化ピリミジン系薬剤 (5-FU 又はカベシタピン) (Category 2B)

化学療法+化学放射線療法に使用される化学療法

- 本薬+CDDP (Category 2A)
- 5-FU+CDDP→5-FU+本薬 (Category 2A)

根治治療を目的とした化学放射線療法に使用される化学療法

- 本薬+CDDP (Category 2A)
- 本薬+CBDCA (Category 2B)
- 本薬+フッ化ピリミジン系薬剤 (5-FU 又はカベシタピン) (Category 2B)

再発又は局所進行食道癌に対する化学療法

First line

- 本薬+CDDP 又は CBDCA (Category 2A)
- 本薬 (Category 2A)

Second line

- 本薬 (Category 2B)

2) 食道癌診断・治療ガイドライン 2007 年 4 月版 日本食道学会/編³⁶⁾

化学療法単独での適応は遠隔転移を有する症例や術後の遠隔再発例に限られる。現在では5-FUとCDDPとの併用投与が最も汎用されているが、生存期間延長のエビデンスは明確ではなく、姑息的な治療としての位置付けである。

食道癌に対する化学療法として、単剤で有効性が示されている薬剤の一つとして本薬が記載されている。また、海外では本薬、イリノテカン、ゲムシタピンなど、国内ではネダプラチンなどを用いた併用投与も試みられているが、まだ大規模な第Ⅲ相試験の報告はなく、標準的治療法に位置付けされている5-FUとCDDPとの併用投与を上回るメリットは未だ証明されていないことが記載されている。

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

ブリistol・マイヤーズ株式会社の説明によると、本薬の食道癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

国内にて、白金製剤の前治療歴を有する進行又は再発食道癌に対する本薬（100mg/m²の1時間点滴、1週間隔投与、6週間投与2週間休薬）の第Ⅱ相試験を実施し、奏効率44.2%（23/52例）、OSの中央値10.4カ月を示した。当該試験において、本邦で二次治療に使用されることが多いドセタキセルの国内臨床試験の前化学療法治療例における奏効率15.8%（6/38例）及び化学療法未治療例を含めたOSの中央値8.1カ月を上回る成績を示したことは、本薬が進行又は再発食道癌に対する治療に貢献しうるものと考え、2008年12月に「食道癌」の効能に関して、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

当該申請は医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）からの、奏効率を主要評価項目とした国内第Ⅱ相試験成績からは延命効果等の臨床的有用性を評価することは困難であると判断したこと等の指導を踏まえ、ブリistol・マイヤーズ株式会社は、本薬の更なる開発の中止を決定し、2010年1月に当該申請を取り下げた。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

白金製剤を含む化学療法歴を有する進行又は再発食道癌を対象とした、国内第Ⅱ相試験成績は以下のとおりである。

また、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、ケースシリーズ及び症例報告にて、主として再発又は遠隔転移を有する食道癌患者に対する、本薬の1週間隔投与の臨床使用実態が報告されている。

国内第Ⅱ相試験

白金製剤を含む化学療法歴を有する進行又は再発食道癌を対象とし、本薬100mg/m²の1時間点滴、1週間隔投与の非対照非盲検試験が実施された。

有効性解析対象52例における、主要評価項目であるResponse Evaluation Criteria in Solid

Tumors（以下、「RECIST」）に基づく腫瘍縮小効果（奏効率）は、44.2%（CR4例、PR19例）[95%CI: 30.5, 58.7]であった。副次評価項目について、完全奏効期間は中央値には到達せず、全奏効期間の中央値は146.0日[95%CI: 98.0, 215.0]及び無増悪期間の中央値は119.5日[95%CI: 85.0, 140.0]であった。

安全性について、本薬最終投与後30日以内に死亡した例は3例であったが、いずれも原疾患の悪化による腫瘍死で、治療薬との因果関係は「関連なし」と判断された。Grade3以上の有害事象は、好中球数減少52.8%（28/53例）、白血球数減少45.3%（24/53例）、ヘモグロビン減少20.8%（11/53例）、赤血球数減少、疲労、食欲不振各9.4%（5/53例）、便秘、肺炎が各7.5%（4/53例）、感覚鈍麻、ALT増加、血中ナトリウム減少各5.7%（3/53例）、貧血、発熱性好中球減少症、食道癌、間質性肺疾患、血中アルカリホスファターゼ増加、血中カリウム増加各3.8%（2/53例）、狭心症、悪心、下痢、嚥下障害、上部消化管出血、イレウス、直腸出血、浮腫、無力症、全身健康状態低下、肝機能異常、過敏症、感染、菌血症、敗血症性ショック、筋力低下、癌疼痛、肝の悪性新生物、直腸癌、頻尿、呼吸不全、発疹、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中アルブミン減少各1.9%（1/53例）であった。本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象はいずれも既知のものであった。

また、当該試験において、64%の被験者が前放射線療法歴を有していたが、前放射線療法歴別のGrade3以上の白血球数減少及び好中球数減少の発現率は、治療歴あり及びなしで、それぞれ、白血球数減少64.7%及び10.5%、好中球数減少58.8%及び42.1%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

食道癌に対する化学療法は、根治を目的とした①術前・術後に行われる補助化学療法、②術前に行われる化学放射線療法、③化学放射線療法、④手術もしくは化学放射線療法後の再発例又は遠隔転移例を対象に行われる化学療法に大別されることから、①～④に対する本薬の有効性について検討した。

①術前・術後補助化学療法

海外では、教科書及び診療ガイドライン等で、術前・術後補助化学療法は、食道癌の治療体系に位置付けられていない。

本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン（2007年4月版）³⁶⁾において、術後補助化学療法としては5-FUとCDDPとの併用投与が術後再発予防に意義があると記載されている。一方、術前補助化学療法については、効果は明確でないとの記載があるが、ガイドライン作成後に5-FUとCDDPとの併用投与の有効性を検討した国内第Ⅲ相試験が学会報告されている³⁷⁾。本薬の術前・術後補助化学療法として報告は、症例報告が1報あるのみである。

②術前化学放射線療法

海外では、外科手術前に化学放射線療法を行う術前化学放射線療法について、手術単独に比して有意に生存に寄与したとするメタ・アナリシスの結果が報告されており³⁸⁾、術前補助化学放射線療法が積極的にに行われている。海外では、「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した臨床試験成績^{2,5)}が報告されており、NCCNガイドラインにおいても、本薬とCDDP又はCBDCAとの併用投与、及び本薬とフッ化ピリミジン系薬剤との併用投与が推奨されている。

一方、本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン(2007年4月版)³⁶⁾において、術前化学放射線療法については、わが国において推奨するだけの十分な根拠はないと記載されており、本薬の術前補助化学放射線併用療法に関する公表文献も確認されていない。

③根治的化学放射線療法

海外では、「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した臨床試験成績^{7,7)}が報告されており、NCCNガイドラインにおいては、根治的化学放射線療法における化学療法として、本薬とCDDP又はCBDCAとの併用投与又はフッ化ピリミジン系薬剤との併用投与が推奨されている。

本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン(2007年4月版)³⁶⁾において、根治的化学放射線療法については、5-FUとCDDPとの併用投与が標準的であると記載されているが、本薬の記載はない。また、根治を目指した化学放射線療法として、本薬を用いた公表文献も確認されていない。

④再発又は遠隔転移を有する食道癌に対する化学療法における評価

海外では、「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した臨床試験成績^{9,12)}が報告されており、本薬は単独投与又は他の抗悪性腫瘍薬との併用投与により化学療法未治療例及び既治療例に対して一定の奏効が認められると報告されている。これらの報告に基づき、NCCNガイドラインでは再発又は局所進行食道癌における化学療法として、本薬を含む化学療法が推奨されている。

本邦では、化学療法既治療例を対象として実施された国内第Ⅱ相試験では、奏効率44.1%、OSの中央値10.4カ月であった。また、公表文献から、国内の臨床使用実態においても、本薬の有効性を示唆する報告がなされている。食道癌診断・治療ガイドラインにおいて、再発又は遠隔転移を有する食道癌に対して有効性が認められる薬剤の一つとして、本薬が記載されている。

①～④の内容より、検討会議は以下のように考える。

再発又は遠隔転移を有する食道癌に対しては、再発又は遠隔転移を有する食道癌に対する化学療法の主目的は延命であることを踏まえ、本薬投与時の延命効果等の臨床的有用性が検

証される方が望ましい。その一方で、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する食道癌に対して、これまでに得られている臨床試験成績等に基づき、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドライン等で本薬が治療選択肢の一つとして位置付けられ、実際に本邦での臨床使用実態が確認されていることも踏まえると、再発又は遠隔転移を有する食道癌に対して、本薬投与による有効性は医学薬学上公知と判断しても差し支えないと考える。

一方、術前・術後補助化学療法としての本薬の有効性については、国内外ともに認知されていないと考える。また、術前化学放射線療法及び根治的化学放射線療法については、海外臨床試験で本薬投与による一定の有効性が示されており、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外の診療ガイドライン等で本薬の使用が推奨されているものの、国内においては、本薬に関する臨床試験及び症例報告等の公表文献から臨床使用実態はないと考えること、及び国内診療ガイドラインの記載内容等を踏まえると、日本人に対する本薬の有効性は認知されていないと考える。

(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

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、食道癌を対象とした、海外臨床試験における本薬の安全性は以下のとおりであった。

本薬単独

進行食道癌に対して、本薬80mg/m²を1週間隔投与したIlson et al.の報告⁹⁾では、本薬と因果関係があると判断されたGrade 3以上の主な有害事象(発現率5%以上)は貧血9%、好中球減少症5%、死亡に至った有害事象は好中球減少症による敗血症1例であり、本薬1週間隔投与の忍容性は良好であったと結論づけられている。また、局所進行切除不能又は遠隔転移を有する食道癌に対して、本薬250mg/m²を3週間隔投与したAjani et al.の報告¹²⁾では、Grade 3以上の主な有害事象(発現率5%以上)は顆粒球数減少86%、骨痛10%であり、治療関連死亡は認められなかった。

本薬とCDDPとの併用

切除不能又は遠隔転移を有する食道癌に対して、本薬200～250mg/m²の24時間持続点滴、3週間隔投与したIlson et al.の報告¹⁰⁾では、Grade 3以上の主な有害事象(発現率5%以上)は好中球数減少55%、疲労35%、貧血27%、下痢14%、悪心及び運動性神経障害各8%、血小板減少6%であり、治療関連死亡4例の内訳は、敗血症性ショック2例、自宅での突然死2例であった。また、切除不能、再発又は遠隔転移を有する食道癌に対して、本薬90mg/m²の3時間点滴、2週間隔投与したPetrasch et al.の報告¹¹⁾では、Grade 3以上の主な有害事象(発現率5%以上)は、貧血10%、白血球減少症10%、運動性神経障害、聴神経障害各5%であり、治療関連死は認められなかった。なお、術前化学放射線療法として本薬とCDDPを併用したUrba et al.の報告⁵⁾、根治的化学放射線療法として本薬とCDDPを併用したLin et al.の報告⁶⁾

においても、Grade 3以上の主な有害事象として、上記の2試験と同様の事象が報告されている。

本薬とCBDCAの併用

術前化学放射線療法として、本薬とCBDCAを併用したGaast et al.の報告⁴⁾では、Grade 3以上の主な有害事象（発現率5%以上）は白血球減少症7%であり、院内死亡率は3.8%であった。

本薬とCDDPと5-FUの併用、及び本薬と5-FUの併用

根治的化学放射線療法として、本薬とCDDPと5-FUを併用(5-FU併用群)又は本薬とCDDPを併用(非併用群)したAjani et al.の報告⁷⁾では、5-FU併用群及び非併用群におけるGrade 3以上の主な有害事象（発現率5%以上）は、5-FU併用群及び非併用群において、それぞれ、骨髄抑制37.8%及び68.6%、消化器54.1%及び60.0%、全身症状24.3%及び25.7%、心血管16.2%及び8.6%、感染/発熱性好中球減少症21.6%及び17.1%、代謝/臨床検査18.9%及び25.7%、神経10.8%及び11.4%、出血1.4%及び0%、肝臓5.4%及び2.9%であったことが報告されている。

一方、食道癌を対象とした、国内臨床試験における本薬の安全性は以下のとおりであった。また、本邦において、主として再発又は遠隔転移を有する食道癌患者に対する、本薬の1週間間隔投与の臨床使用実態が報告されており、忍容可能であったことが報告されている（「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

化学療法歴を有する、進行又は再発食道癌患者に対する本薬100mg/m²の1週間隔投与による国内第Ⅱ相試験において、本薬との因果関係があると判断されたGrade 3以上の有害事象（発現率5%以上）は、好中球数減少52.8%、白血球数減少45.3%、ヘモグロビン減少15.1%、肺炎7.5%、疲労、食欲不振、感覚鈍麻、赤血球数減少が各5.7%であった。

上述の内容より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験及び本薬100mg/m²の1週間隔投与による国内臨床試験で認められた主な有害事象は、いずれも国内添付文書で既に記載されている事象であった。また、本邦において、既承認である、乳癌を対象とした、本薬100mg/m²の1週間隔投与の国内第Ⅱ相試験³⁹⁾と比較して、Grade 3以上の有害事象の発現率に大きな差異はなかったことから、食道癌患者における本薬の安全性プロファイルは、既承認の他癌腫と比較して大きな差異はないと考える。加えて、他癌種ではあるが、本邦において、100mg/m²の1週間隔投与は既に承認されており、日本人における一定の安全性情報が蓄積されていることを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師により、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、日本人の食道癌患者において、本薬の100mg/m²の1週間隔投与の用法・用量での投与は、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

食道癌に対する化学療法は、根治を目的とした①術前・術後に行われる補助化学療法、②術前に行われる化学放射線療法、③化学放射線療法、④手術もしくは化学放射線療法後の再発例又は遠隔転移例を対象に行われる化学療法に大別されることから、①～④に対する本薬の有効性について検討した。その結果、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する食道癌において、国内外の臨床試験で本薬投与により一定の奏効が得られており、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドライン等において本薬が治療選択肢の一つとして位置付けられ、実際に本邦での臨床使用実態が確認されていることも踏まえると、再発又は遠隔転移を有する食道癌に対して、本薬投与による有効性は医学薬学上公知と判断しても差し支えないと考える。

一方、術前・術後補助化学療法、術前化学放射線併用療法並びに根治的化学放射線療法における本薬を含む治療については、海外臨床試験で本薬投与による一定の有効性が示されており、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外の診療ガイドライン等で本薬の使用が推奨されているものの、国内においては、本薬に関する臨床試験や症例報告等の公衆文献から臨床使用実態はないと考えること、及び国内の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえると、日本人に対する本薬の有効性は認知されていないと判断した（「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）。

国内外の臨床試験で認められた主な有害事象は、いずれも国内添付文書で既に記載されている事象であること、日本人食道癌患者における本薬の安全性プロファイルは、本邦で既承認の他癌腫と比較して大きな差異はないこと、他癌種ではあるが、本邦において、100mg/m²の1週間隔投与は既に承認されており、日本人における一定の安全性情報が蓄積されていることを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師により、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、日本人の食道癌患者において、本薬の100mg/m²の1週間隔投与の用法・用量での投与は、管理可能と考える（「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、食道癌に対する化学療法のうち、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する食道癌患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬100mg/m²の1週間隔投与の有効性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

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】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

再発又は遠隔転移を有する食道癌

【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、食道癌に対する化学療法のうち、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する食道癌に対する治療選択肢の一つとして、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与の有効性は医学薬学上公知であると考えことから(「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)、当該効能・効果を設定とすることが妥当と判断した。

(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】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

再発又は遠隔転移を有する食道癌には B 法を使用する。

B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100 mg/m² (体表面積) を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 6 週連続し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 コールとして、投与を繰り返す。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

【設定の妥当性について】

海外臨床試験において、本薬はさまざまな投与量で用いられているものの、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与の国内外の臨床試験成績で一定の有効性が示唆されていること、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容、並びに、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与は、本邦で他癌腫の用法・用量として承認されており、一定の安全性情報が蓄積されていること等を踏まえて、食道癌に対する化学療法のうち、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する食道癌に対する治療選択肢の一つとして、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与の有効性は、医学薬学上公知であると考えことから(「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)、当該用法・用量を設定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

再発又は遠隔転移を有する食道癌に対する、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与については、国内外の臨床試験において、有効性については一定の奏効が得られており、安全性については既承認の他癌腫と比較して大きな差異はなく、管理可能であった。また、本邦において、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与が既に乳癌の適応で承認され、一定の安全性情報が蓄積されている。

一方、要望者である日本食道学会及び日本臨床腫瘍学会は、要望書内(「追加すべき試験の種類とその実施方法案」の項)で、第Ⅲ相試験が重要であると述べている。

検討会議は、要望者が計画しているような、本薬の更なる臨床的エビデンスを得る目的の第Ⅲ相比較試験が実施されることは望ましいと考える。

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

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

1.1. 参考文献一覧

- 1) Centers for Medicare & Medicaid Services
- 2) Kleinberg L et al. Survival outcome of E1201: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) randomized phase II trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/radiotherapy (RT) or irinotecan/cisplatin/RT in endoscopy with ultrasound (EUS) staged esophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008;26:4532
- 3) Van Meerten E et al. Neo adjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. Br J Cancer 2006; 94: 1389-1394
- 4) Gaast AV et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: results from multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2010; 28: 4004
- 5) Urba SG et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. Cancer 2003; 98: 2177-2183
- 6) Lin CC et al. Concurrent chemoradiotherapy with twice weekly paclitaxel and cisplatin followed by esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. Ann. Oncol 2007; 18: 93-98
- 7) Ajani JA et al. Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction

chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG0113. J Clin Oncol 2008; 26: 4551-4556

- 8) Minsky BD et al. INT0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: High-dose versus standard-dose of radiation therapy. J Clin Oncol 2002; 20: 1167-1174
- 9) Ilson DH et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. Ann. Oncol 2007; 18: 898-902
- 10) Ilson DH et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. Cancer J 2000; 6: 316-323
- 11) Petrasch S et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. Br J cancer 1998; 78: 511-514
- 12) Ajani JA et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. J Natl Cancer Inst. 1994; 86: 1086-1091
- 13) 鯉坂 秀之 他. 食道胃接合部未分化癌の1例. 外科 2010; 72: 512-515
- 14) 飯島 克順 他. 手術不能食道癌に対する CDDP+TXL 併用放射線療法の経験. 日本癌治療学会誌 2005; 40: 652
- 15) 木村 明春 他. 食道胃接合部癌術後肺転移に対し Paclitaxel を投与し著明な膿胸を形成しながらも CR が得られた1例 癌と化学療法 2010; 37: 303-305
- 16) 稲生 優海 他. 5FU/Paclitaxel 併用療法が有効であった食道癌の1例 日本臨床外科学会雑誌 2009; 70: 961
- 17) 小池 祥一郎 他. 肺転移に対して化学療法が著効した食道腺扁平上皮癌の1例 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 63回 2009; 198
- 18) 井口 俊博 他. CDDP、5-FU での化学放射線療法後の遺残に対して weekly パクリタキセル療法にて CR となり、長期生存を認めた stage IVa 頸部食道癌の一例 日本消化器病学会雑誌 2009; 106: 臨増総会 A480
- 19) 沖野 孝他. タキソールが奏功した進行食道癌の1例 日本臨床外科学会雑誌 2006; 67: 936
- 20) 松山 仁 他. 食道癌組織の p53 遺伝子変異解析からみた 2nd line paclitaxel 療法の有用性 日本消化器外科学会雑誌 2006; 39: 1041
- 21) 原 拓央 他. 再発食道癌に対し放射線療法併用で導入した Weekly Paclitaxel 療法が著効した1例 癌と化学療法 2005; 32: 829-31
- 22) 藤原 由規 他. 2nd line 化学療法として Paclitaxel/CPT-11 の有効であった stage IV 食道癌の1例 日本癌治療学会誌 2003; 38: 612
- 23) 吉岡 節子 他. 食道癌化学療法における Paclitaxel の second line としての臨床使用経験 日本外科学会雑誌 2003; 104: 662
- 24) 小島 泰樹 他. 術後再発食道胃接合部癌に対し放射線化学療法および化学療法により長期生存の得られた1例 癌と化学療法 2008; 35: 1923-1926

- 25) 本山 悟 他. 気管支浸潤食道癌に対し化学放射線療法、食道バイパス術、追加化学療法で高い QOL を維持し 4 年生存した 1 例 癌と化学療法 2007; 34: 2283-2285
- 26) 川西 賢秀 他. 再発食道癌の外科治療 日本臨床外科学会誌 2005; 60: 187-192
- 27) 藤田 映輝 他. 食道小細胞癌の 1 例 Progress of Digestive Endoscopy 2007; 71: 58-59
- 28) 石原 誠 他. 食道小細胞癌の 2 例 Gastroenterological endoscopy 2006; 48(Suppl2): 2078
- 29) 松岡 正樹 他. 4 次化学療法にて奏効した食道小細胞癌の 1 症例 Gastroenterological endoscopy 2004; 46(Suppl2): 1950
- 30) Ekman S et al. esophageal cancer: current and emerging therapy modalities. Expert Rev. Anticancer Ther 2008; 8: 1433-48
- 31) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 南江堂; 471-482
- 32) De Vita VT et al. Cancer Principles & Practice of Oncology 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins 2008; 993-1043,
- 33) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Cancer Information (Internet) Available from : <<http://www.mskcc.org/mskcc/html/330.cfm>> accessed 12 Jan 2011
- 34) Cancer Research UK. (Internet) Available from : <<http://www.cancerresearchuk.org/>> accessed 12 Jan 2011
- 35) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Esophageal Cancer. Version 2, 2011
- 36) 日本食道学会/編 食道癌診断・治療ガイドライン 2007 年 4 月版
- 37) Igaki H et al. A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II / III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). J Clin Oncol 2008; 25S: abst4510
- 38) GebSKI V et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007; 8: 226-234
- 39) タキソール注射液 30mg、同 100mg 審査報告書 (平成 19 年 11 月 13 日)

参考 1) 米国添付文書

参考 2) 英国添付文書

参考 3) 独国添付文書

参考 4) 仏国添付文書