

未承認薬・適応外薬解消に向けての検討について

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。

未承認薬・適応外薬に係る要望を公募。募集期間は第Ⅰ回は2009年6月18日から8月17日まで、第Ⅱ回は2011年8月2日から9月30日まで。

<公募した要望の要件(第Ⅱ回)>

○未承認薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認されていること。

○適応外薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む)されていること。

次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1)適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)

イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

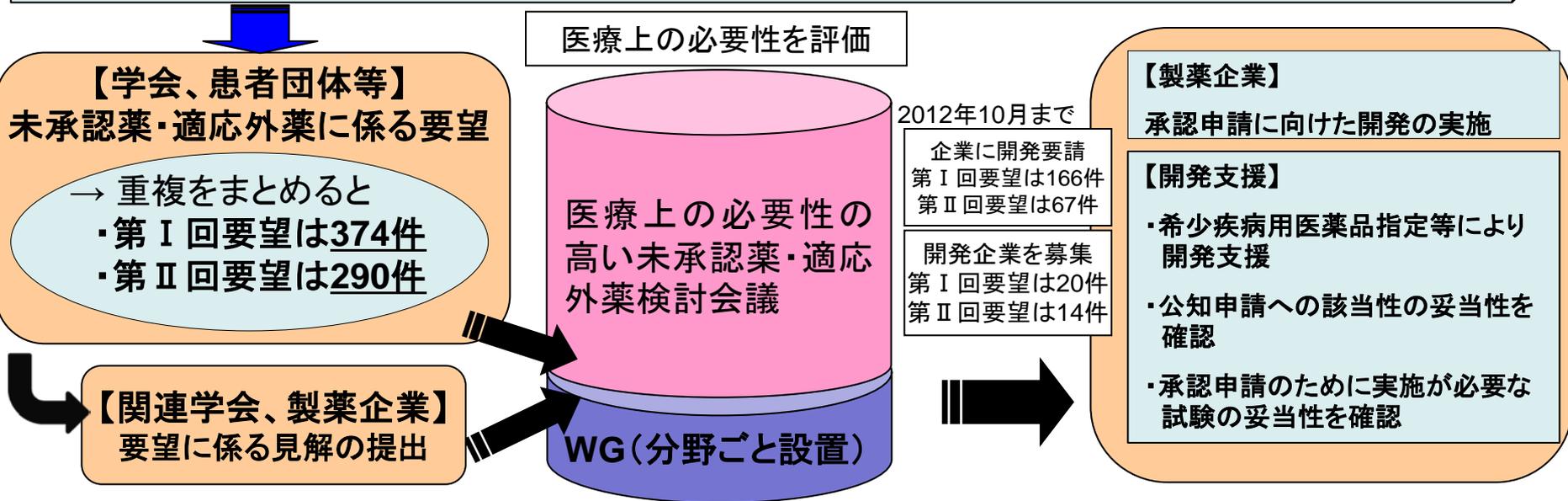
ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(2)医療上の有用性が次のいずれかの場合

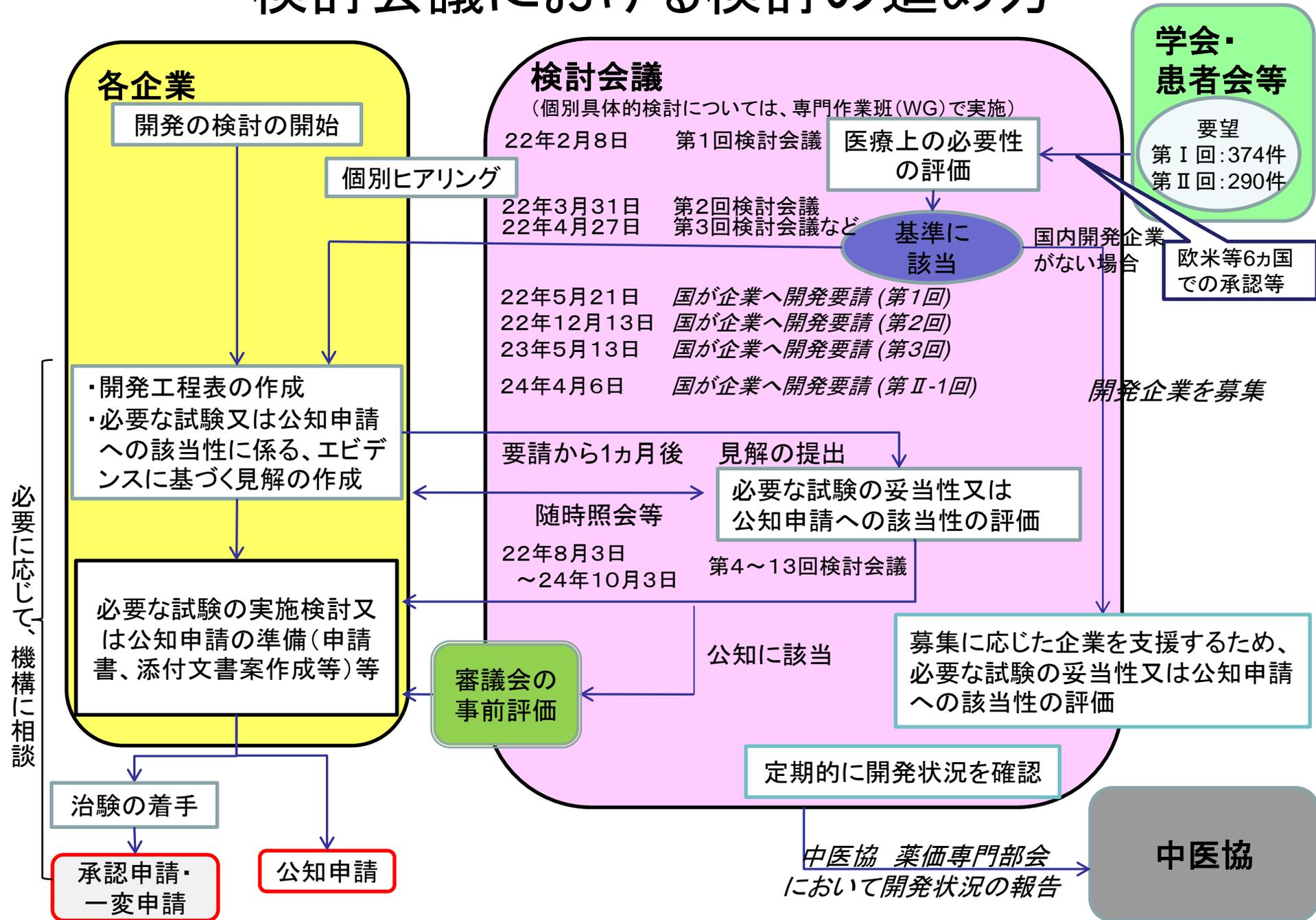
ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる



検討会議における検討の進め方



第 I 回要望に係る専門作業班（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	10	3	11	56	185	
		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	2	1	1	11		81
		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) 開発要請等したものの検討状況

第I回要望品目について、開発要請等したもののうち、前回(第13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2件について、検討状況の一覧を資料5-1に掲載した。各専門作業班(WG)における平成24年11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)	
				10/3開催 第13回会議時点	
企業に開発要請したもの		165		165	
公知申請が妥当であるもの	適応外薬	58		58	
既に関済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	29	53	29	53
	適応外薬	24		24	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	14	52	14	52
	適応外薬	38		38	
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	2	0	2
	適応外薬	2		2	
開発企業を公募したもの		20		20	
合計		185		185	

第Ⅱ回要望に係る専門作業班（WG）の 検討状況の概要等について

1. 第Ⅱ-1回開発要請等時点での状況

平成24年10月3日に開催された第13回会議を踏まえた医療上の必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりであった。

WGの検討状況			代謝・ その他	循環器	精神・ 神経	抗菌・ 抗炎症	抗がん	生物	小児	合計
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	8	2	3	5	1	3	22
		適応外薬	11	8	5	12	24	2	9	71
	必要性高くない	未承認薬	1	0	2	1	2	3	0	9
		適応外薬	4	2	13	17	17	1	5	59
検討対象外	未承認薬	3	0	0	1	3	0	6	13	
	適応外薬	18	7	9	15	11	1	11	72	
検討中	未承認薬	0	0	0	3	0	0	0	3	
	適応外薬	0	7	8	7	10	0	9	41	
合計			37	32	39	59	72	8	43	290

2. 第13回会議時点で検討中であったものに関する評価の進捗状況

第13回会議時点で医療上の必要性について検討中であったもの（44件）について、平成24年12月までにWGで行われた医療上の必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりである。

WGの検討状況			代謝・ その他	循環器	精神・ 神経	抗菌・ 抗炎症	抗がん	生物	小児	合計
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	0	0	0	3	0	0	3
		適応外薬	0	1	0	0	0	0	0	1
	必要性高くない	未承認薬	0	0	0	2	0	0	0	2
		適応外薬	0	0	0	4	4	0	0	8
検討対象外	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0	
	適応外薬	0	0	0	0	2	0	0	2	
検討中	未承認薬	0	0	0	1	0	0	0	1	
	適応外薬	0	6	8	3	1	0	8	26	
合計			0	7	8	10	10	0	9	44

今回新たに検討済みとしたものについて、WGの評価を資料3-1～3-7に取りまとめた。また、現在検討中であるものについて本資料の別添に掲載した。

3. 医療上の必要性が高いとされた品目の現状について

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

平成24年3月23日に開催された第11回会議において医療上の必要性が高いとされた80件については、平成24年4月6日に企業に開発要請（67件）又は開発企業の募集（13件）を行った。また、平成24年7月30日に開催された第12回会議において医療上の必要性が高いとされたイブプロフェン リジン塩（要望番号Ⅱ-33）についても、開発企業の募集を行った。これらについて、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5-2に掲載した。平成24年12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)	
				10/3開催 第13回会議時点	
企業に開発要請したもの		67		67	
公知申請が妥当であるもの	適応外薬	18		12	
既の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	5	15	5	15
	適応外薬	10		10	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	4	23	4	23
	適応外薬	19		19	
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	3	11	3	17
	適応外薬	8		14	
開発企業を公募したもの		14		14	
合計		81		81	

(別添)

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-22.1	アミトリプチリン	神経障害性疼痛	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	日本ペインクリニック学会	日医工株式会社	B	精神・神経WG
II-22.2	アミトリプチリン	神経障害性疼痛	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	日医工株式会社	B	精神・神経WG
II-23	アモキシシリン水和物	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	協発発酵キリン株式会社 アステラス製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-47	エノキサパリンナトリウム	抗リン脂質抗体陽性女性における反復流産の予防	通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-48	エノキサパリンナトリウム	静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い妊娠女性における静脈血栓塞栓症の発症抑制	通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-50	エノキサパリンナトリウム	担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症	1mg/kg/dose 12時間おき ※自己注射による投与も要望	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-59	オメプラゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	アストラゼネカ株式会社 田辺三菱製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-64	カルバマゼピン	各種神経痛	経口・100mg～300mg/日。年齢、症状に応じて適宜減量する。	日本神経学会	ノバルティスファーマ株式会社	B	精神・神経WG
II-71	クラリスロマイシン	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	大正製薬株式会社 アポット ジャパン株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-87	抗HBs人免疫グロブリン	新生児のB型肝炎予防(原則として、沈降B型肝炎ワクチンとの併用)(既承認効能・効果)	<新生児に投与するための用法・用量追加> 生後12時間以内に0.5mLを筋肉内に注射する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	株式会社ベネシス 日本製薬株式会社 日本赤十字社 一般財団法人 化学及血清療法研究所	B	小児WG(生物WG)

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-92	サラゾスルファピリジン (またはスルファサラジン)	関節リウマチ	<用法・用量変更> 本剤は、通常、サラゾスルファピリジンとして成人1日投与量1gを朝食及び夕食後の2回に分割経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、増量する場合は1日0.5gずつ漸増し、1日の投与量が2g、1回の投与量が1gを超えないようにする。	一般社団法人日本リウマチ学会	ファイザー株式会社	B	抗菌・抗炎症WG
II-104	シプロフロキサシン	がん化学療法による骨髄抑制に起因する感染予防	1回500 - 750mgを12時間毎	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	バイエル薬品株式会社	B	抗菌・抗炎症WG
II-110	スピラマイシン	妊婦のトキソプラズマ感染症	妊娠中のトキソプラズマ初感染が否定できない場合、胎児への感染を防ぐ目的で、スピラマイシンとして1日量6,000,000～9,000,000国際単位を1日2～4回に分けて経口投与する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	A	抗菌・抗炎症WG
II-123	ダルテパリン	担がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症	最初の1ヶ月;200 int.units/kg 1日1回 2～6ヶ月;150 int. units/kg以下 1日1回 ※自己注射による投与も要望	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	ファイザー株式会社	B	循環器WG
II-128	チオペンタールナトリウム	痙攣重積症	5～7mg/kgを20秒程度で静注し、脳波上“burst suppression”が得られるまで50 mgずつボース投与を2～3分間隔で繰り返し返す。さらに3～5mg/kg/hrの持続静注を12～48時間継続する。	公益社団法人 日本麻酔科学会	田辺三菱製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-149.1	ノルトリプチリン	神経障害性疼痛	ノルトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	日本ペインクリニック学会	大日本住友製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-149.2	ノルトリプチリン	神経障害性疼痛	ノルトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	大日本住友製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-161	バソプレシン	敗血症などによる急性低血圧やショック時の補助治療	点滴静注:生理食塩水、5%ブドウ糖などで溶解し、0.01 - 0.04 U/分で持続静注	小児救急医学会	第一三共株式会社	B	循環器WG(小児WG)
II-162	バソプレシン	心停止(心室細動、心室頻拍、PEA、心静止)	1回40 U静注また骨髄中	小児救急医学会	第一三共株式会社	B	循環器WG
II-173	人免疫グロブリン	血液型不適合溶血性黄疸	0.5～1.0g/kgを2時間の点滴静注、必要なら12時間後に繰り返す	日本未熟児新生児学会	一般財団法人 化学及血清療法研究所 日本製薬株式会社 株式会社ベネシス CSLベーリング株式会社 日本赤十字社	B	小児WG(生物WG)
II-207	ベバシズマブ	進行性腎細胞がん	インターフェロンαとの併用において、通常、成人にはベバシズマブとして10 mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	中外製薬株式会社	B	抗がんWG
II-246	メトロニダゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合、通常、小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びメトロニダゾールとして1	日本小児栄養消化器肝臓学会	塩野義製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-247	メピバカイン塩酸塩	歯科領域における小児の浸潤麻酔または伝達麻酔	54mg(適宜増減)。増量する場合は注意する。小児最大投与量は次の計算式で求めた量とする。 小児最大投与量=(体重(kg)/68)×成人の最大投与量(400mg) ただし、体重45kg以上の小児は成人の推奨最大1回投与量の270mgを越えないこととする。	日本小児歯科学会	日本歯科薬品株式会社	B	精神・神経WG(小児WG)
II-248	メピバカイン塩酸塩	疼痛疾患および四肢手術に対する局所静脈内麻酔時の静脈内投与	局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG
II-259	ランソプラゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	武田薬品工業株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-261	リツキシマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	メトトレキサートとの併用で、1回当たり1,000mg/bodyを2週間間隔で計2回(day 1, 15)点滴静注する。各リツキシマブの投与前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、及び静注メチルプレドニゾロン 100mgによるプレメディケーションを行う	一般社団法人日本リウマチ学会	全薬工業株式会社	B	抗菌・抗炎症WG
II-270.1	リドカイン塩酸塩	局所(区域)静脈内麻酔	四肢手術等において、術野近位に駆血帯を用いて血液循環を遮断し、遠位静脈内に0.5% 3~4mg/kg(40mlまで)を1回投与	日本手外科学会	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG
II-270.2	リドカイン塩酸塩	疼痛疾患および四肢手術に対する局所静脈内麻酔時の静脈内投与	局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する。	日本ペインクリニック学会	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG
II-271	リドカイン塩酸塩・アドレナリン	歯科領域における小児の浸潤麻酔または伝達麻酔	10歳以下の小児では1歯~数歯の場合には0.9~1.0mL(リドカイン塩酸塩として18~20mg)以上投与が必要となることは稀である。小児最大投与量は7mg/kgをこえてはならない。	日本小児歯科学会	デンツプライ三金株式会社	B	精神・神経WG(小児WG)
II-290.1	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)	通常0.25mLを1回0~3ヶ月に皮下に接種する。更に0.25mLずつを初回注射の1箇月後、及び3箇月後の二回、同様の方法で注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	MSD株式会社 化学及血清療法研究所	B	小児WG(生物WG)
II-290.2	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果)	通常、1回0.25mLを、出生後12時間以内、生後1カ月及び生後6カ月に各々皮下注射する。 ※新生児への投与に関する用法・用量の追加	公益社団法人 日本産科婦人科学会	MSD株式会社 化学及血清療法研究所	B	小児WG(生物WG)

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する
専門作業班（WG）の評価
＜代謝・その他 WG＞

該 当 な し

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する
専門作業班（WG）の評価

＜循環器 WG＞

目 次

小児分野
との関係

＜生殖器官用薬分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

レボノルゲストレル（要望番号；II-278）…………… 1

注) 「小児分野との関係」列の「○」について

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

要望番号	II-278	要望者名	公益社団法人 日本産科婦人科学会
要望された医薬品	一般名	レボノルゲストレル	
	会社名	バイエル薬品株式会社	
要望内容	効能・効果	月経困難症	
	用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [特記事項]</p> <p>月経困難症は、月経の開始に伴って激しい下腹部痛、腰痛、下肢に放散する痛み等のいわゆる月経痛を主とする局所症状を呈し、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、下痢、いろいろ及び憂うつ等の随伴症状を同時に訴える場合もある。また、就労に影響を及ぼすことも報告されていることから、ウの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [特記事項]</p> <p>米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州において、月経困難症を効能・効果として承認されていないものの、米国、英国、加国及び豪州のガイドラインによると、本剤を含むレボノルゲストレル放出型子宮内システムは月経困難症の薬物治療の選択肢として示されており、また、本邦のガイドラインにおいても月経困難症に対してレボノルゲストレル放出型子宮内システムの使用が記載されていることから、ウの基準に該当すると判断した。</p>		
備考			

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する

専門作業班（WG）の評価

＜精神・神経 WG＞

該 当 な し

注)「小児分野との関係」列の「○」について

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

要望番号	II-89	要望者名	日本移植学会
要望された医薬品	一般名	サイトメガロウイルス免疫グロブリン	
	会社名	CSL ベーリング株式会社	
要望内容	効能・効果	臓器移植時のサイトメガロウイルス感染症	
	用法・用量	通常、1回あたりサイトメガロウイルス免疫グロブリンとして 50~150mg/kg を静脈内投与する。年齢及び症状に応じて適宜増減する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア]</p> <p>[特記事項]</p> <p>移植後、免疫抑制剤を投与され免疫機能が低下している状態でサイトメガロウイルスに感染すると、症状が重くなりがちで、死亡することもあるとされているため、アの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>個々の無作為化臨床試験・研究においては有効性について一貫した結果が認められていないこと、近年の海外メタアナリシス¹⁻⁴⁾では、本剤とプラセボ、本剤と通常のコグリン製剤、抗ウイルス薬単独と抗ウイルス薬への本剤の上乗せとの比較において、有効性に差がないとの報告が複数存在していることから、本剤の有効性が確立しているとは言えず、必要性が高いとまでは言えないと考える。</p>		
備考	<p>1) Hodosn EM et al. Cockrane Database of Systematic reviews 2007, (2):CD005129</p> <p>2) Bonoros N et al. Clin Transplant 2008, 22(1):89-97</p> <p>3) Raanani P et al. J Clin Oncol 2009, 27(5):770-81</p> <p>4) Raanani P et al. Cockrane Database of Systematic Reviews 2008, (4): CD006501</p>		

要望番号	II-90	要望者名	日本移植学会
要望された医薬品	一般名	サイトメガロウイルス免疫グロブリン	
	会社名	CSL ベーリング株式会社	
要望内容	効能・効果	サイトメガロウイルス陽性のドナーから移植を受けたサイトメガロウイルス陰性のレシピエントにおける、腎臓移植時のサイトメガロウイルス感染症	
	用法・用量	通常、1回あたりサイトメガロウイルス免疫グロブリンとして 50~150mg/kg を静脈内投与する。年齢及び症状に応じて適宜増減する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア]</p> <p>[特記事項]</p> <p>移植後、免疫抑制剤を投与され免疫機能が低下している状態でサイトメガロウイルスに感染すると、症状が重くなりがちで、死亡することもあるとされているため、アの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>個々の無作為化臨床試験・研究においては有効性について一貫した結果が認められていないこと、近年の海外メタアナリシス¹⁻⁴⁾では、本剤とプラセボ、本剤と通常のコグリン製剤、抗ウイルス薬単独と抗ウイルス薬への本剤の上乗せとの比較において、有効性に差がないとの報告が複数存在していることから、本剤の有効性が確立しているとは言えず、必要性が高いとまでは言えないと考える。</p>		
備考	<p>1) Hodoss EM et al. Cochrane Database of Systematic reviews 2007, (2):CD005129</p> <p>2) Bonoros N et al. Clin Transplant 2008, 22(1):89-97</p> <p>3) Raanani P et al. J Clin Oncol 2009, 27(5):770-81</p> <p>4) Raanani P et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, (4): CD006501</p>		

要望番号	II-24	要望者名	特定非営利活動法人 日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム	
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望内容	効能・効果	発熱性好中球減少症	
	用法・用量	1日 2000mg まで経口投与	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア]</p> <p>[特記事項]</p> <p>発熱性好中球減少症は、化学療法による副作用の中で、重篤かつ致命的な副作用の一つである。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>米国感染症学会（IDSA：Infectious Diseases Society of America）ガイドラインによれば、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウムとシプロフロキサシンの併用投与は、発熱性好中球減少症を発現した低リスク患者に対して、エンピリック治療として初回投与は院内で4時間程度の観察下で行うべきとされ、その後、劇症感染症の可能性の除外、患者の臨床状態の安定の確認、及び最初の培養サンプルの結果の確認等の、特定の臨床基準を満たすならば、静注または経口抗菌薬を用いて外来治療に移行させてもよいとされている。また、同ガイドラインにおいて、外来治療に移行した際には綿密な観察と迅速なケアが24時間体制で確実になされる必要があり、臨床症状の悪化が認められた際には1時間以内に医療機関での診療を開始するよう求められている。本邦においてこのような対応が可能な体制にある医療施設は極めて限られており、現時点においては、主に入院下での静注剤による治療が選択されるものとする。</p> <p>したがって、本邦においては同ガイドラインで求められる診療体制が必要とされる場合は入院治療が選択されると考えられること、リスクの程度にかかわらず入院患者に対してセフェピム又はメロペネムが発熱性好中球減少症の治療薬として選択可能であることから、本剤の必要性が高いとまでは言えないと考える。</p>		
備考			

要望番号	II-103	要望者名	特定非営利活動法人 日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	シプロフロキサシン	
	会社名	バイエル薬品株式会社	
要望内容	効能・効果	発熱性好中球減少症	
	用法・用量	1日1600mgまで経口投与	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア]</p> <p>[特記事項]</p> <p>発熱性好中球減少症は、化学療法による副作用の中で、重篤かつ致命的な副作用の一つである。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>米国感染症学会（IDSA：Infectious Diseases Society of America）ガイドラインによれば、アモキシシリン水和物・クラバン酸カリウムとシプロフロキサシンの併用投与は、発熱性好中球減少症を発現した低リスク患者に対して、エンピリック治療として初回投与は院内で4時間程度の観察下で行うべきとされ、その後、劇症感染症の可能性の除外、患者の臨床状態の安定の確認、及び最初の培養サンプルの結果の確認等の、特定の臨床基準を満たすならば、静注または経口抗菌薬を用いて外来治療に移行させてもよいとされている。また、同ガイドラインにおいて、外来治療に移行した際には綿密な観察と迅速なケアが24時間体制で確実になされる必要があり、臨床症状の悪化が認められた際には1時間以内に医療機関での診療を開始するよう求められている。本邦においてこのような対応が可能な体制にある医療施設は極めて限られており、現時点においては、主に入院下での静注剤による治療が選択されるものとする。</p> <p>したがって、本邦においては同ガイドラインで求められる診療体制が必要とされる場合は入院治療が選択されると考えられること、リスクの程度にかかわらず入院患者に対してセフェピム又はメロペネムが発熱性好中球減少症の治療薬として選択可能であることから、本剤の必要性が高いとまでは言えないと考える。</p>		
備考			

要望番号	II-112	要望者名	特定非営利活動法人 日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	セフェピム塩酸塩	
	会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望内容	効能・効果	発熱性好中球減少症	
	用法・用量	1日6gまで	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア]</p> <p>[特記事項]</p> <p>発熱性好中球減少症は、化学療法による副作用の中で、重篤かつ致死的な副作用の一つである。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>本邦では平成16年8月に以下の理由をもって、発熱性好中球減少症に対して1回2g、1日2回の用法・用量が承認されており、その後1回2g、1日3回というより高用量が必要だとするエビデンスの蓄積は確認できなかったため、必要性が高いとまでは言えないと考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内における1日量6g投与の使用経験はなく安全性が不明であること ・ 本邦での臨床使用経験では1日量4gでの有効性も示されていること ・ 緑膿菌感染を疑う場合には、他剤を選択あるいは他剤を併用すべきであり、本剤の増量によって対処するものではないこと 		
備考			

要望番号	II-250	要望者名	日本耳鼻咽喉科学会
要望された医薬品	一般名	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物	
	会社名	MSD 株式会社	
要望内容	効能・効果	鼻茸	
	用法・用量	各鼻腔に2噴霧、1日1~2回(200~400 μ g/日)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>鼻茸は、副鼻腔粘膜又は鼻腔粘膜から生じる炎症性増殖性の腫瘍であり、重症化して腫瘍が肥大した場合には外科的切除が第一選択となる。したがって、本剤の投与対象となる軽症や術後症例では重篤性が高くないと考えられるため、いずれの基準にも該当しないと判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>本邦においては、鼻茸に対して適応を有する鼻腔噴霧が可能なステロイド製剤が存在する。国内外のガイドラインにおいて、鼻茸に対する鼻腔噴霧用ステロイドの使用が標準治療として推奨されているものの、本剤が既存の鼻噴霧可能なステロイド製剤よりも優れているのは利便性のみと考えられる。</p>		
備考			

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価

＜抗がん WG＞

目 次

＜抗がん剤分野＞ 【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】	小児分野 との関係	小児分野 との関係
本邦における未承認薬		
3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I) (要望番号; II-5).....	1 ○	3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I) (要望番号; II-6.4)..... 9
3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I) (要望番号; II-6.1).....	3	3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I) (要望番号; II-7)..... 11
3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I) (要望番号; II-6.2).....	5	
3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I) (要望番号; II-6.3).....	7	

目 次（つづき）

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】	小児分野 との関係	【医療上の必要性の基準に関する評価の対象外と考 えられた品目】	小児分野 との関係
本邦における適応外薬		本邦における適応外薬	
エトポシド(要望番号;II-46)……………	13	オキサリプラチン(要望番号;II-53)……………	21
オキサリプラチン(要望番号;II-54)……………	15	フルオロウラシル(要望番号;II-192)……………	22
シスプラチン(要望番号;II-99)……………	17		
フルオロウラシル(要望番号;II-193)……………	19		

注)「小児分野との関係」列の「○」について

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

要望番号	II-5	要望者名	個人
要望された医薬品	一般名	3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I)	
	会社名	富士フイルム RI ファーマ株式会社	
要望内容	効能・効果	神経芽腫の治療	
	用法・用量	3.7～7.4GBq 静脈投与	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/>ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>「神経芽腫」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/>ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床研究成績等から、欧州において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>		
備考	<p>欧州の承認内容、及び診療ガイドラインでは、要望された医薬品の対象としては¹³¹Iを取り込む神経内分泌細胞に由来する悪性腫瘍である、神経芽腫、褐色細胞腫及び甲状腺髄様癌等が記載されていることから、要望番号II-5、II-6及びII-7について、併せて検討を行った。</p> <p>要望された医薬品については、既存の診断用製剤と比較して、高い放射エネルギーを有する製剤であり、国外の原子炉で製造される原材料を確保した上で、輸送・製造等に係る薬事法以外の各種法令に基づき輸入製造する必要がある。当該薬剤は、高率に高エネルギーガンマ線を放出し、投与された相当量が尿、唾液、汗などの体液中に排泄される特徴を持つ。このため、医療現場において、その取扱いにあたり、医療法等に基づく診療用放射線の防護に関する規定に準拠した専門的な設備内での治療が必要とされており、現時点では、要望された医薬品が使用可能な国内施設は数施設程度との指摘がある。</p> <p>以上を踏まえて、WGでは、「公募の可能性を検討して欲しい。」及び「本邦で当該要望の治療が実施可能な施設数は限られてお</p>		

	り、かつ極めて稀な疾患に対する治療であることも考慮すると、薬事承認以外の手段で対応の余地はないか。」との意見も出された。
--	--

要望番号	II-6.1	要望者名	褐色細胞腫を考える会
要望された医薬品	一般名	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I)	
	会社名	富士フイルム RI ファーマ株式会社	
要望内容	効能・効果	褐色細胞腫	
	用法・用量	3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>「褐色細胞腫」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床研究成績等から、欧州において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>		
備考	<p>欧州の承認内容、及び診療ガイドラインでは、要望された医薬品の対象としては ^{131}I を取り込む神経内分泌細胞に由来する悪性腫瘍である、神経芽腫、褐色細胞腫及び甲状腺髄様癌等が記載されていることから、要望番号 II-5、II-6 及び II-7 について、併せて検討を行った。</p> <p>要望された医薬品については、既存の診断用製剤と比較して、高い放射エネルギーを有する製剤であり、国外の原子炉で製造される原材料を確保した上で、輸送・製造等に係る薬事法以外の各種法令に基づき輸入製造する必要がある。当該薬剤は、高率に高エネルギーガンマ線を放出し、投与された相当量が尿、唾液、汗などの体液中に排泄される特徴を持つ。このため、医療現場において、その取扱いにあたり、医療法等に基づく診療用放射線の防護に関する規定に準拠した専門的な設備内での治療が必要とされており、現時点では、要望された医薬品が使用可能な国内施設は数施設程度との指摘がある。</p> <p>以上を踏まえて、WG では、「公募の可能性を検討して欲しい。」及び「本邦で当該要望の治療が実施可能な施設数は限られてお</p>		

	り、かつ極めて稀な疾患に対する治療であることも考慮すると、薬事承認以外の手段で対応の余地はないか。」との意見も出された。
--	--

要望番号	II-6.2	要望者名	一般社団法人日本癌治療学会
要望された医薬品	一般名	3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I)	
	会社名	富士フイルム RI ファーマ株式会社	
要望内容	効能・効果	褐色細胞腫	
	用法・用量	3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>「褐色細胞腫」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床研究成績等から、欧州において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>		
備考	<p>欧州の承認内容、及び診療ガイドラインでは、要望された医薬品の対象としては ¹³¹I を取り込む神経内分泌細胞に由来する悪性腫瘍である、神経芽腫、褐色細胞腫及び甲状腺髄様癌等が記載されていることから、要望番号 II-5、II-6 及び II-7 について、併せて検討を行った。</p> <p>要望された医薬品については、既存の診断用製剤と比較して、高い放射エネルギーを有する製剤であり、国外の原子炉で製造される原材料を確保した上で、輸送・製造等に係る薬事法以外の各種法令に基づき輸入製造する必要がある。当該薬剤は、高率に高エネルギーガンマ線を放出し、投与された相当量が尿、唾液、汗などの体液中に排泄される特徴を持つ。このため、医療現場において、その取扱いにあたり、医療法等に基づく診療用放射線の防護に関する規定に準拠した専門的な設備内での治療が必要とされており、現時点では、要望された医薬品が使用可能な国内施設は数施設程度との指摘がある。</p> <p>以上を踏まえて、WG では、「公募の可能性を検討して欲しい。」及び「本邦で当該要望の治療が実施可能な施設数は限られてお</p>		

	り、かつ極めて稀な疾患に対する治療であることも考慮すると、薬事承認以外の手段で対応の余地はないか。」との意見も出された。
--	--

要望番号	II-6.3	要望者名	社団法人 日本内分泌学会
要望された医薬品	一般名	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I)	
	会社名	富士フイルム RI ファーマ株式会社	
要望内容	効能・効果	褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）	
	用法・用量	3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>「褐色細胞腫」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床研究成績等から、欧州において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>		
備考	<p>欧州の承認内容、及び診療ガイドラインでは、要望された医薬品の対象としては ^{131}I を取り込む神経内分泌細胞に由来する悪性腫瘍である、神経芽腫、褐色細胞腫及び甲状腺髄様癌等が記載されていることから、要望番号 II-5、II-6 及び II-7 について、併せて検討を行った。</p> <p>要望された医薬品については、既存の診断用製剤と比較して、高い放射エネルギーを有する製剤であり、国外の原子炉で製造される原材料を確保した上で、輸送・製造等に係る薬事法以外の各種法令に基づき輸入製造する必要がある。当該薬剤は、高率に高エネルギーガンマ線を放出し、投与された相当量が尿、唾液、汗などの体液中に排泄される特徴を持つ。このため、医療現場において、その取扱いにあたり、医療法等に基づく診療用放射線の防護に関する規定に準拠した専門的な設備内での治療が必要とされており、現時点では、要望された医薬品が使用可能な国内施設は数施設程度との指摘がある。</p> <p>以上を踏まえて、WG では、「公募の可能性を検討して欲しい。」及び「本邦で当該要望の治療が実施可能な施設数は限られてお</p>		

	り、かつ極めて稀な疾患に対する治療であることも考慮すると、薬事承認以外の手段で対応の余地はないか。」との意見も出された。
--	--

要望番号	II-6.4	要望者名	個人
要望された医薬品	一般名	3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I)	
	会社名	富士フイルム RI ファーマ株式会社	
要望内容	効能・効果	褐色細胞腫	
	用法・用量	3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>「褐色細胞腫」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床研究成績等から、欧州において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>		
備考	<p>欧州の承認内容、及び診療ガイドラインでは、要望された医薬品の対象としては ¹³¹I を取り込む神経内分泌細胞に由来する悪性腫瘍である、神経芽腫、褐色細胞腫及び甲状腺髄様癌等が記載されていることから、要望番号 II-5、II-6 及び II-7 について、併せて検討を行った。</p> <p>要望された医薬品については、既存の診断用製剤と比較して、高い放射エネルギーを有する製剤であり、国外の原子炉で製造される原材料を確保した上で、輸送・製造等に係る薬事法以外の各種法令に基づき輸入製造する必要がある。当該薬剤は、高率に高エネルギーガンマ線を放出し、投与された相当量が尿、唾液、汗などの体液中に排泄される特徴を持つ。このため、医療現場において、その取扱いにあたり、医療法等に基づく診療用放射線の防護に関する規定に準拠した専門的な設備内での治療が必要とされており、現時点では、要望された医薬品が使用可能な国内施設は数施設程度との指摘がある。</p> <p>以上を踏まえて、WG では、「公募の可能性を検討して欲しい。」及び「本邦で当該要望の治療が実施可能な施設数は限られてお</p>		

	り、かつ極めて稀な疾患に対する治療であることも考慮すると、薬事承認以外の手段で対応の余地はないか。」との意見も出された。
--	--

要望番号	II-7	要望者名	個人
要望された医薬品	一般名	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I)	
	会社名	富士フイルム RI ファーマ株式会社	
要望内容	効能・効果	甲状腺髄様癌	
	用法・用量	3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>「甲状腺髄様癌」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床研究成績等から、欧州において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>		
備考	<p>欧州の承認内容、及び診療ガイドラインでは、要望された医薬品の対象としては ^{131}I を取り込む神経内分泌細胞に由来する悪性腫瘍である、神経芽腫、褐色細胞腫及び甲状腺髄様癌等が記載されていることから、要望番号 II-5、II-6 及び II-7 について、併せて検討を行った。</p> <p>要望された医薬品については、既存の診断用製剤と比較して、高い放射エネルギーを有する製剤であり、国外の原子炉で製造される原材料を確保した上で、輸送・製造等に係る薬事法以外の各種法令に基づき輸入製造する必要がある。当該製剤は、高率に高エネルギーガンマ線を放出し、投与された相当量が尿、唾液、汗などの体液中に排泄される特徴を持つ。このため、医療現場において、その取扱いにあたり、医療法等に基づく診療用放射線の防護に関する規定に準拠した専門的な設備内での治療が必要とされており、現時点では、要望された医薬品が使用可能な国内施設は数施設程度との指摘がある。</p>		

	<p>以上を踏まえて、WGでは、「公募の可能性を検討して欲しい。」及び「本邦で当該要望の治療が実施可能な施設数は限られており、かつ極めて稀な疾患に対する治療であることも考慮すると、薬事承認以外の手段で対応の余地はないか。」との意見も出された。</p>
--	---

要望番号	II-46	要望者名	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	エトポシド	
	会社名	日本化薬株式会社 ブリistol・マイヤーズ株式会社	
要望内容	効能・効果	神経内分泌腫瘍	
	用法・用量	エトポシドとして、1日量 60~100mg/m ² (体表面積) を5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア]</p> <p>[特記事項]</p> <p>「神経内分泌腫瘍」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>神経内分泌腫瘍に対して、エトポシド及びシスプラチン併用投与は、欧米等6カ国では承認されていない。</p> <p>欧米等の診療ガイドライン及び教科書においては、神経内分泌腫瘍のうち「Poorly differentiated」と診断された神経内分泌癌 (Neuroendocrine carcinoma ; 以下、「NEC」) に対して、腫瘍の組織学的な特徴から、発現部位にかかわらず小細胞肺癌に対する標準的な化学療法レジメンの使用が推奨され、その化学療法レジメンの一つとしてエトポシド及びシスプラチン併用投与が記載されている。また、国内外の公表文献においては、後向きの症例検討結果は散見されており、NECが極めて稀な疾患であること等を考慮すると、当該併用投与は、NEC患者に対して使用実態のある治療法の一つであると考えられる。</p> <p>NEC、及びNEC以外の神経内分泌腫瘍 (内分泌療法に治療抵抗性の高分化な腫瘍等) を対象とした小規模な後向き臨床研究の結果より、小細胞肺癌に用いられる用法・用量と同様の用法・用量であるシスプラチン 80~100mg/m² (day 1) 及びエトポシド 100mg/m² (day 1~3) の3~4週間隔投与の有効性は示唆されると考えられる。用法・用量については、シスプラチン 45mg/m² (day 1, 2) 及びエトポシド 100 又は 130mg/m² (day 1~3) の3~4週間隔投与での前向き研究の報告も存在するが、要望の用法・用量とは異なる。このことから、今回の要望対象が極めてまれな疾患であることを考慮しても、WGとしては、薬事法による承認申請を</p>		

	行うことは困難と考えている。
備 考	本要望内容は、NEC に対するエトポシド（1 日 1 回 60～100mg/m ² の 5 日間連日投与、16 日間休薬）及びシスプラチン（1 日 1 回 70～90mg/m ² 投与、21 日毎）併用投与であることから、要望番号 II-46 及び II-99 について、併せて検討を行った。

要望番号	II-54	要望者名	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	オキサリプラチン	
	会社名	株式会社ヤクルト本社	
要望内容	効能・効果	小腸癌	
	用法・用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬、又は 130mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>「小腸癌」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> エ</p> <p>[特記事項]</p> <p>小腸癌に対するフルオロウラシル、レボホリナートカルシウム及びオキサリプラチン併用投与については、欧米等 6 カ国で承認されていない。</p> <p>要望内容について、米国の一部の診療ガイドラインには「Small bowel adenocarcinoma may be treated with systemic chemotherapy according to the NCCN Guideline for Colon Cancer」と記載されているものもあるが、当該記載の根拠は示されていない。また、小腸癌に関する他の米国診療ガイドラインには、化学療法が標準的な治療選択肢として位置付けられておらず、診療ガイドライン間で、要望内容に関する記載は一定ではない。</p> <p>国内外の公表文献において、後向き症例検討結果は散見されており、小腸癌が極めて稀な疾患であること等を考慮すると、小腸癌に対する要望された化学療法レジメンは使用実態のある治療法の一つであると考えられる。しかしながら、切除不能な小腸癌に対する要望された化学療法レジメンに関する前向き臨床試験成績は報告されておらず、小腸癌に対する有用性及び至適用法・用量は現時点では明確ではないと考える。</p> <p>以上より、現時点で確認可能であった公表文献、診療ガイドライン及び国際的な教科書の記載内容からは、要望対象が極めて稀</p>		

	な疾患であること等を考慮しても、本邦で薬事承認申請を目指した開発の根拠は得られていないと考えることから、ア～ウのいずれにも該当しないと判断した。
備考	本要望内容は、小腸癌に対するフルオロウラシル、レボホリナートカルシウム及びオキサリプラチン併用投与であることから、要望番号Ⅱ-54 及びⅡ-193 について、併せて検討を行った。

要望番号	II-99	要望者名	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	シスプラチン	
	会社名	日本化薬株式会社 ブリistol・マイヤーズ株式会社	
要望内容	効能・効果	神経内分泌腫瘍	
	用法・用量	シスプラチンとして 70~90mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア]</p> <p>[特記事項]</p> <p>「神経内分泌腫瘍」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>神経内分泌腫瘍に対して、エトポシド及びシスプラチン併用投与は、欧米等 6 カ国では承認されていない。</p> <p>欧米等の診療ガイドライン及び教科書においては、神経内分泌腫瘍のうち「Poorly differentiated」と診断された神経内分泌癌 (Neuroendocrine carcinoma ; 以下、「NEC」) に対して、腫瘍の組織学的な特徴から、発現部位にかかわらず小細胞肺癌に対する標準的な化学療法レジメンの使用が推奨され、その化学療法レジメンの一つとしてエトポシド及びシスプラチン併用投与が記載されている。また、国内外の公表文献においては、後向き症例検討結果は散見されており、NEC が極めて稀な疾患であること等を考慮すると、当該併用投与は、NEC 患者に対して使用実態のある治療法の一つであると考えられる。</p> <p>NEC、及び NEC 以外の神経内分泌腫瘍 (内分泌療法に治療抵抗性の高分化腫瘍等) を対象とした小規模な後向き臨床研究の結果より、小細胞肺癌に用いられる用法・用量と同様の用法・用量であるシスプラチン 80~100mg/m² (day 1) 及びエトポシド 100mg/m² (day 1~3) の 3~4 週間隔投与の有効性は示唆されることが考えられる。用法・用量については、シスプラチン 45mg/m² (day 1, 2) 及びエトポシド 100 又は 130mg/m² (day 1~3) の 3~4 週間隔投与での前向き研究の報告も存在するが、要望の用法・用量とは異なる。このことから、今回の要望対象が極めてまれな疾患であることを考慮しても、WG としては、薬事法による承認申請を行うことは困難と考えている。</p>		

備 考	本要望内容は、NEC に対するエトポシド（1 日 1 回 60～100mg/m ² の 5 日間連日投与、16 日間休薬）及びシスプラチン（1 日 1 回 70～90mg/m ² 投与、21 日毎）併用投与であることから、要望番号 II-46 及び II-99 について、併せて検討を行った。
-----	--

要望番号	II-193	要望者名	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	フルオロウラシル	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	小腸癌	
	用法・用量	<p>通常、成人にはレボホリナートとして1回 100mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 400mg/m²（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 600mg/m²（体表面積）を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 2600mg/m²（体表面積）を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 400mg/m²（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 2400～3000mg/m²（体表面積）を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。</p>	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア]</p> <p>[特記事項]</p> <p>「小腸癌」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>小腸癌に対するフルオロウラシル、レボホリナートカルシウム及びオキサリプラチン併用投与については、欧米等6カ国で承認されていない。</p> <p>要望内容について、米国の一部の診療ガイドラインには「Small bowel adenocarcinoma may be treated with systemic chemotherapy according to the NCCN Guideline for Colon Cancer」と記載されているものもあるが、当該記載の根拠は示されていない。また、小腸</p>		

	<p>癌に関する他の米国診療ガイドラインには、化学療法が標準的な治療選択肢として位置付けられておらず、診療ガイドライン間で、要望内容に関する記載は一定ではない。</p> <p>国内外の公表文献において、後向きの症例検討結果は散見されており、小腸癌が極めて稀な疾患であること等を考慮すると、小腸癌に対する要望された化学療法レジメンは使用実態のある治療法の一つであると考え。しかしながら、切除不能な小腸癌に対する要望された化学療法レジメンに関する前向きの臨床試験成績は報告されておらず、小腸癌に対する有用性及び至適用法・用量は現時点では明確ではないと考える。</p> <p>以上より、現時点で確認可能であった公表文献、診療ガイドライン及び国際的な教科書の記載内容からは、要望対象が極めて稀な疾患であること等を考慮しても、本邦で薬事承認申請を目指した開発の根拠は得られていないと考えることから、ア～ウのいずれにも該当しないと判断した。</p>
備考	<p>本要望内容は、小腸癌に対するフルオロウラシル、レボホリナートカルシウム及びオキサリプラチン併用投与であることから、要望番号Ⅱ-54及びⅡ-193について、併せて検討を行った。</p>

要望番号	II-53	要望者名	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	オキサリプラチン	
	会社名	株式会社ヤクルト本社	
要望内容	効能・効果	虫垂癌	
	用法・用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m ² （体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬、又は130mg/m ² （体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。（既存の用法・用量の「1.」と同一）	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ー [特記事項]</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 ー [特記事項]</p>		
備考	<p>要望された内容は、既存の効能・効果（注）及び用法・用量の範囲内であることから、医療上の必要性に係る基準に関する評価の対象外であると考え。</p> <p>（注）オキサリプラチンの効能又は効果 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化学療法</p>		

要望番号	II-192	要望者名	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	フルオロウラシル	
	会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望内容	効能・効果	虫垂癌	
	用法・用量	<p>通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m²（体表面積）を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m²（体表面積）を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400～3000mg/m²（体表面積）を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。（既存の用法及び用量「4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法」と同一）</p>	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ー [特記事項]</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 ー [特記事項]</p>		
備考	要望された内容は、既存の効能・効果（注）及び用法・用量の範囲内であることから、医療上の必要性に係る基準に関する評価の対象外であると考える。		

	<p>(注) フルオロウラシルの効能又は効果 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌 (関係部分抜粋)</p>
--	--

「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

＜生物 WG＞

該 当 な し

「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

＜小児 WG＞

目 次

＜抗菌薬分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

バルガンシクロビル（要望番号；II-168）…………… 1

要望番号	II-168	要望者名	小児腎臓病学会
要望された医薬品	一般名	バルガンシクロビル塩酸塩	
	会社名	田辺三菱製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児（固形臓器）移植後のサイトメガロウイルス感染予防	
	用法・用量	<p>下記のBSA（体表面積）と修正クレアチニンクリアランスを元に計算した用量を1日1回投与する。</p> <p>小児用量（mg）＝7×BSA×CrCL</p> <p>※詳細は要望書を参照</p>	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>移植後、免疫抑制剤を投与され免疫機能が低下している状態でサイトメガロウイルスに感染すると、症状が重くなる傾向にあり、死亡することもあるとされているため、アの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>臓器移植（造血幹細胞移植も含む）におけるサイトメガロウイルス感染症の治療薬としては、ガンシクロビル（点滴静注剤）、バルガンシクロビル塩酸塩（錠剤）が承認されているが、いずれも小児に対する適応は承認されていない。また、両薬剤の添付文書には、サイトメガロウイルス感染予防の使用目的に対する安全性は確立されていないと記載されている。よって国内で現在承認されている固形臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防治療薬は、成人小児ともないことから、アの基準に該当すると判断した。</p>		
備考			

資料 4 - 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）
プレドニゾン
デュシェンヌ型筋ジストロフィー

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：プレドニゾン	
	販売名：プレドニン錠 5 mg	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	・精神・神経疾患研究開発費 「筋ジストロフィーの治験拠点整備、包括的診療ガイドラインの研究」班 ・日本小児神経学会 ・日本神経学会	
要望内容	効能・効果	デュシェンヌ型筋ジストロフィー
	用法・用量	通常、成人にはプレドニゾンとして1日5～60 mgを1～4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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

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、デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、遺伝性の筋疾患であるため、病気の進行が不可逆的であり、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「イ」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

検討会議は、本要望は欧米等6カ国では承認されていないものの、米国神経学会(American Academy of Neurology)ガイドラインに記載されていること等から、欧米等において標準的療法に位置付けられており、国内における有用性が期待できると考えられるため、「ウ」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	デュシエンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。
備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	デュシエンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。
備考	
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	デュシエンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。
備考	
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	デュシエンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。
備考	
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	プレドニゾロンの錠剤は承認されていない。また、他の剤形についても、デュシエンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。

備考	
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	デュシェンヌ型筋ジストロフィーの効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月27日現在）。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society ¹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>デュシェンヌ型筋ジストロフィー</u>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	推奨開始用量はプレドニゾン、0.75 mg/kg/日。 副作用により減量する必要がある場合、0.3 mg/kg/日に投与量を減らしても、効果は小さくなるが有意な効果は認められる。 過剰な体重増加（12カ月以上の投与で通常体重の20%以上）が副作用として認められる場合、プレドニゾンを0.5 mg/kg/日まで減量し、この用量で投与3~4カ月後にまだ体重増加が続くなら、0.3 mg/kg/日まで減量することが推奨される。
ガイドラインの根拠論文	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mendell JR, Moxley RT III, Griggs RC, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. N Engl J Med 1989;320:1592-7. ²⁾ 2. Fenichel ^{GM}, Mendell JR, Moxley RT III, et al. A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the treatment of Duchenne dystrophy. Arch Neurol 1991;48:575-9. ³⁾ 3. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and doseresponse. Arch Neurol 1991; 48: 383-8. ⁴⁾ 4. Rahman MM, Hannan MA, Mondol BA, Bhoumick NB, Haque A. Prednisolone in Duchenne dystrophy. Bangladesh Med Res Counc Bull 2001;27:38-42. ⁵⁾ 5. Backman E, Henriksson KG. Low-dose prednisolone treatment in

	Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromusc Disord 1995;5: 233-41. ⁶⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>デュシェンヌ型筋ジストロフィー</u>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	推奨開始用量はプレドニゾン 0.75 mg/kg/日、連日投与。 体重 40 kg まで体重増加に応じて増量する (最大投与量 : 30 mg/日)。 最小有効用量は 0.3 mg/kg/日。
ガイドラインの根拠論文	<ol style="list-style-type: none"> 1. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD003725. ⁸⁾ 2. Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2005; 64: 13-20. ¹⁾ 3. Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. Muscle Nerve 2007; 36: 424-35. ⁹⁾ 4. Bushby K, Muntoni F, Urtizbera A, Hughes R, Griggs R. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. 2-4 April 2004, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 2004; 14: 526-34. ¹⁰⁾ 5. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and doseresponse. Arch Neurol 1991; 48: 383-88. ⁴⁾ 6. Mendell JR, Moxley, RT, Griggs RC, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. N Engl J Med 1989; 320: 1592-97. ²⁾ 6. Fenichel GM, Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Miller JP. A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the

	treatment of Duchenne muscular dystrophy. Archives of Neurology 1991; 48: 575-9. ³⁾
備考	本論文は、米国疾病管理センター予防センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）の後援を受け、CDCによって選ばれたDMDの診断や治療における多くの分野を代表する84人の専門家らによって、欧州を中心とした研究グループであるTREAT-NMD等の協力のもと作成された、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療等において推奨される事項を包括的に取りまとめたものである。
3) 独国	
ガイドライン名	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関 連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠 論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関 連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関 連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠 論文	
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

本項目においては、プレドニゾロン及びプレドニゾンの公表文献等について、以下に記載した。プレドニゾンは本邦では承認されていないが欧米等では承認され広く使用されていること、肝臓で活性化されてプレドニゾロンとなって効果を発揮すること、プレドニゾロンとプレドニゾンの力価は同じであること等から、プレドニゾンの臨床試験等についてプレドニゾロンの有効性及び安全性を検討する際に利用することは妥当であると判断した。

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等>
 文献データベース（MEDLINE、EMBASE、JAPICDOC、JMEDPlus、PubMed）を用いて、プレドニゾロン又はプレドニゾン投与によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下、「DMD」と言う。）の機能改善等を検討している文献を抽出した。そのうち、無作為化比較試験、欧米のガイドライン及びコクラン・レビューで引用されている文献を選択し、以下にその概要を記載した。

＜海外における臨床試験等＞

- 1) Siegel IM *et al.* Failure of corticosteroid in the treatment of Duchenne (pseudo-hypertrophic) muscular dystrophy. Report of a clinically matched three year doubleblind study. *Illinois Medical Journal* 1974; 145: 32-3. ¹⁾

DMD の男児 14 例 (6~9 歳) を対象に、プレドニゾロンの有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾロン 5 mg/kg 又はプラセボを隔日投与し、投与期間は 3 年間とした。

有効性は、著しい改善から著しい低下までの 7 段階の評価基準を用いて 3 カ月毎に評価したところ、プラセボ群と比較して症状の進行速度が遅くなる傾向は認められたものの、その差は効果が認められたと言えるほど有意に大きいものではなかった。

安全性は、ほとんどの症例で軽度のクッシング徴候が認められた。また、満月様顔貌、体重増加及び血圧の中等度の上昇が認められたが、いずれも容易にコントロールが可能であった。また、重篤な有害事象は認められなかった。

- 2) Mendell JR *et al.* Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenn's muscular dystrophy. *N. Eng. J. Med* 1989; 320: 1592-7. ²⁾

DMD の男児 103 例 (5~15 歳) を対象に、プレドニゾンの有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾン 0.75、1.5 mg/kg/日又はプラセボが投与され、投与期間は 6 カ月とした。

有効性は、いずれのプレドニゾン群もほぼ同一の反応を示した。筋力では、プレドニゾン 2 群ともプラセボ群より有意に改善した ($P < 0.0001$)。時間機能検査でも同様の反応を示し、4 段階昇降、起立及び 9 m 移動時間はプレドニゾン群でプラセボ群に比べて有意に短縮した (それぞれ、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.001$)。呼吸機能では努力肺活量と最大呼気圧が有意に改善した (それぞれ、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.001$)。ダンベル持ち上げテスト及び下肢機能テストも有意な改善効果を示した (それぞれ、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.007$)。関節拘縮については有意な改善を示さなかった。

安全性は、いずれのプレドニゾン群でも副作用として肥満が最も多く認められ、プラセボ群に比べて発現率が有意に高かった ($P < 0.0001$)。クッシング徴候及び多毛症も有意に多かった (それぞれ、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.005$)。行動変化、消化管症状、ざ瘡はプレドニゾン群に多い傾向が認められたが、有意差は認められなかった。尿糖と白内障は 1 例も認められなかった。なお、高用量群と低用量群とで副作用の頻度に差はなかった。

以上のプレドニゾン 6 カ月連続投与の試験から、プレドニゾンの DMD 患者の筋力、運動機能及び呼吸機能に対する有効性が示された。

- 3) Griggs RC *et al.* Prednisone in Duchenne Dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Arch. Neurol.* 1991; 48: 383-8. ⁴⁾

DMD の男児 99 例 (5~15 歳) を対象に、プレドニゾンの有効性と安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾン 0.3、0.75 mg/kg 又はプラセボが 1 日 1 回朝に投与され、投与期間は 6 カ月とした。

有効性は、平均筋力は低用量群及び高用量を併合したプレドニゾン群で治療 1 カ月まで上昇し、その後プラトーに達して 6 カ月まで維持された。プラセボ群では上昇を示さずに段階的に低下していた。平均筋力は高用量群の方が低用量群よりタイムコースの各ポイント (投与開始から 10 日、1 カ月、2 カ月、3 カ月及び 6 カ月) において高かったが、統計学的有意差は 3 カ月までは認められなかった。また治療 6 カ月時点において、併合群ではプラセボ群に比べて有意に下肢機能度、時間機能検査 (起立時間、9 m 移動時間、4 段階昇降時間)、ダンベル持ち上げ、努力肺活量が上昇した。

安全性は、副作用として、高用量群ではクッシング徴候 (71 %)、多毛 (41 %)、食欲亢進 (68 %) が認められた。低用量群では、プラセボ群と差がなかったが、食欲亢進の傾向を示した ($P = 0.10$)。体重増加は両群ともに認められたが、治療開始 2 カ月までは有意差は認められなかった。

以上のことから、プレドニゾンは DMD 患者に速やかに筋力改善をもたらし、その改善効果の程度はプレドニン 0.75 mg/kg/日の投与量で最大であった。

4) Rahman MM *et al.* Prednisolone in Duchenne muscular dystrophy. Bangladesh Med Res Council Bull. 2001; 27: 38-42. ⁵⁾

DMD の男性患者 19 例を対象にプレドニゾロンの有効性を検討するために、無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾロン 0.75 mg/kg/日又はビタミン D を投与し、投与期間は 6 カ月とした。

有効性は、平均筋力、時間機能検査 (30 フィート移動時間、仰臥位からの立ち上がり時間) 及び機能グレードについて、ビタミン D を投与したコントロール群と比較して統計学的に有意な改善が認められた ($P < 0.05$) が、4 段階昇降時間、血清中酵素 (クレアチンキナーゼ及びアルドラーゼ) 濃度に有意差は認められなかった。

5) Bäckman E and Henriksson KG. Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromusc. Disord. 1995; 5(3): 233-41. ⁶⁾

DMD の男児 37 例及びベッカー型筋ジストロフィーの男児 4 例 (4~19.4 歳) を対象に、プレドニゾロン 0.35 mg/kg の有効性と安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾロン 0.35 mg/kg/日又はプラセボが投与され、投与期間は各期 6 カ月とした。DMD の男児 37 例中 22 例は歩行可能であった。

DMD の男児歩行可能例において、徒手筋力に改善は認められなかったが、等長筋力は投与後 3 カ月及び 6 カ月のいずれでも改善又は無変化の症例数がプラセボ群と比較して有意に多かった ($P < 0.001$)。握力は投与後 3 カ月で改善又は無変化の症例数がプラセボ群と比較

して有意に多かったが、その後 3 カ月で更なる改善は認められなかった。歩行機能はプレドニゾン投与の最初の 3 カ月で時間機能検査（4 段階昇降時間、10 m 移動時間）がプラセボ群より改善又は無変化の症例数が有意に多かった（ $P < 0.01$ ）が、次の 3 カ月では更なる改善は認められなかった。

DMD の男児歩行不能例において、徒手筋力について改善は認められなかったが、等長筋力は投与後 3 カ月及び 6 カ月のいずれにおいてもプラセボ群より有意に筋力の改善又は無変化が見られた。握力及び機能検査では有意な改善は認められなかった。

安全性は、12 カ月の試験の間に車椅子であった 1 例が体重増加（6 kg）を理由に 3 カ月以内に中止し、2 例が死亡した（1 例は肺炎、もう 1 例は虫垂炎の手術中に不整脈）。6 カ月のステロイド治療で体重増加が歩行不能例ではプラセボ群に比べて有意に高かった（ $P = 0.02$ ）が、歩行可能例では有意差は認められなかった。

6) Fenichel GM et al. A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Archives of Neurology 1991; 48: 575-9. ³⁾

Mendell らの試験 ²⁾に引き続き、DMD の男児 102 例（5～15 歳）を対象に、プレドニゾンの連日投与と隔日投与の有効性及び安全性を比較するために、無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は先行する試験でプラセボ又はプレドニゾン 1.5 mg/kg/日を投与された群は 2.5 mg/kg、プレドニゾン 0.75 mg/kg/日を投与された群は 1.25 mg/kg を隔日で 6 カ月投与した。

有効性は、筋力について先行する連日投与の試験結果と比較したところ、投与開始 3 カ月時点では同等の改善が認められたが、6 カ月時点では筋力は有意に低下した。

安全性は、クッシング徴候及び白内障が隔日投与で連日投与より多く認められたが、プレドニゾンの投与期間の長さの違いによると考えられた。また、消化管症状、行動変化及び体重増加は隔日投与で減少したが、副作用の発現頻度に有意差は認められなかった。

7) Griggs RC et al. Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months) Neurology 1993;43:520-527. ¹²⁾

Griggs らの試験 ⁴⁾に引き続き、DMD の男児 99 例（5～15 歳）を対象に、プレドニゾン、アザチオプリン及び両薬剤併用の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、先行する試験のプレドニゾン 0.75 mg/kg/日投与群はプラセボ、プレドニゾン 0.3 mg/kg/日投与群及びプラセボ投与群はアザチオプリン 2.5 mg/kg/日を追加し、12 カ月投与した。

有効性については、プレドニゾン 0.75 mg/kg/日＋プラセボ投与群において、少なくとも 18 カ月は筋力等についてプレドニゾンの効果が認められ、筋肉量の 36 % の増加が認められた。アザチオプリン投与群において筋力の改善は認められず、プレドニゾン 0.3 mg/kg/日＋アザチオプリン投与群においてもアザチオプリンによる上乗せ効果は認められなかった。

安全性については、体重増加、クッシング徴候、収縮期及び拡張期血圧上昇、行動変化、発育障害、足関節浮腫、食欲増加、行動の改善、白内障、多毛、運動亢進、不眠症、易刺激性の副作用が認められた。アザチオプリンの投与に関連した副作用は認められなかった。

8) Beenakker EA. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. Arch. Neurol. 2005; 62(1): 128-32. ¹³⁾

歩行可能な DMD の男児 17 例 (5~8 歳) を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験を実施した。用法・用量は、プレドニゾン 0.75 mg/kg/日又はプラセボを毎月初めの 10 日間だけ連続で投与し、投与期間は各期 6 カ月、次期移行までの休薬期間は 2 カ月とした。

有効性については、9 m 移動時間が筋ジストロフィーの進行で延長していく速度はプレドニゾン投与期の方がプラセボ投与期より有意に遅かった (P = 0.005)。4 段階昇降時間の延長速度もプレドニゾン投与期の方が有意に遅かった (P = 0.02)。仰臥位からの立ち上がり時間では有意差がなかった。筋力はプレドニゾン投与期間中、全筋力、近位筋力、上腕筋力がプラセボ投与期より有意に上昇したが (P = 0.02)、遠位筋力、下肢筋力は変化しなかった。体重増加速度はプレドニゾン投与期とプラセボ投与期で差がなかった。血圧はいずれの期間も一定であった。上肢機能度 (Brooke) に変化はなかった。下肢機能度は 13 例で変化はなく、1 例はプレドニゾン投与期に grade 1 から 2 に低下、2 例はプラセボ投与期に grade 2 から grade 3 に低下した。QOL は有意な改善はなかった。

安全性については、副作用報告はプレドニゾン投与期に 16 例中 10 例 (63%) 25 件、プラセボ投与期に 16 例中 5 例 (31%) 6 件の副作用報告があった。副作用が原因による脱落はなかった。認められた副作用は、いずれもクッシング徴候、多動性、易刺激性、多幸感、食欲亢進であった。

<日本における臨床試験等>

日本国内における臨床試験に関する文献を検索した結果、無作為化比較試験の成績はなかったが、DMD に対してプレドニゾロンを投与した公表文献が複数確認された。平成 8~10 年度の厚生省精神・神経研究委託費研究において、DMD、ベッカー型筋ジストロフィー等にプレドニゾロンを投与した結果について報告されている。DMD 患者 (5~13 歳) に対して、プレドニゾロン 0.15~1.04 mg/kg の隔日投与の用法・用量で用いられており、運動機能所要時間 (背臥位から腹臥位への寝返り、腹臥位から背臥位への寝返り、起座、起立、階段 9 段昇降)、握力等について改善が認められたこと、最長で 6.9 年にわたってプレドニゾロンが投与されていること、有害事象として体重増加、一過性コレステロール値上昇、ざ瘡、多毛が認められたことが報告されている ^{14~19)}。また、1988 年から 2009 年までの間に単一施設で DMD と診断された患者を対象とした、プレドニゾロンの効果についての後方視的研究において、DMD 患者 29 例 (プレドニゾロン投与例 : 14 例、非投与例 : 15 例) の用法・用量は 0.5 又は 0.75 mg/kg の月初め 10 日間投与し、20 日間休薬、0.5 又は 0.75 mg/kg

隔日投与あるいは 5 mg/kg 週 2 日間投与であったことが報告されている。また、プレドニゾン投与例で日常生活動作 (ADL) は 13 例 (93 %) で投与開始 2 カ月以内に改善が見られたが、歩行機能喪失年齢は平均 10 歳 6 カ月で非投与例と差がなかったこと、最長で 72 カ月にわたってプレドニゾンが投与されていたこと、副作用は、14 例中 11 例で認められ、体重増加・肥満 7 例、食欲亢進 3 例、骨折 3 例、緑内障が 1 例であったが、副作用で投与を中止した症例はなかったことが報告されている²⁰⁾。その他に用法・用量が確認できた報告において、0.75 mg/kg/日の連日投与の用法・用量で用いられていることが報告されている^{21,22)}。

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

- 1) Manzur AY et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. (Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; 23(1): CD003725.⁸⁾
 DMD 患者を対象とした無作為化比較試験 6 試験 (うち 5 試験はプレドニゾン又はプレドニゾロンを投与したもの) について、DMD に対する治療効果を評価した。無作為化比較試験 4 試験 (249 例) のメタ・アナリシスにおいて、グルココルチコイドは 6 カ月以上、筋力及び運動機能を改善することが示された。プレドニゾロンの最も効果的な用法・用量は、0.75 mg/kg/日の連日投与である。プラセボ群と比較してグルココルチコイド群で多く認められた副作用は過剰な体重増加、行動異常、クッシング徴候、多毛である。短期間投与における副作用は有意にプラセボ群より多いが、臨床的に重篤なものではなかった。
- 2) McMillan HJ et al. Duchenne muscular dystrophy: Canadian paediatric neuromuscular physicians survey. Can J Neurol Sci. 2010 Mar;37(2):195-205.²³⁾
 8 つの無作為化比較試験 (そのうち、7 試験がプレドニゾン又はプレドニンの試験) において、コルチコステロイドの DMD 患者における筋力及び時間機能検査の改善効果が示されている。プレドニゾンは様々な用量 (0.3、0.75、1.5 mg/kg) 及び投与スケジュール (連日、隔日、毎月初め 10 日) が検討されているが、0.75 mg/kg/日の連日投与がリスク・ベネフィットのバランスが最もとれた至適用量として現在、受け入れられている。
- 3) Manzur AY et al. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. Arch. Dis. Child. 2008; 93(11): 986-90.²⁴⁾
 現在のところ、グルココルチコイドは DMD の治療において最も有効な薬物である。無作為化比較試験成績から、プレドニゾンによる治療が 6 カ月～2 年間にわたり、筋力及び機能を安定化させることが示されている。
 プレドニゾンの最も汎用される用量及び開始用量は、0.75 mg/kg/日である。プレドニゾン又はデフラザコートの非無作為化試験では、コルチコステロイドの長期連日投与に忍容性のあった DMD の男児において、歩行機能の延長、呼吸機能の保全さらに心筋症

及び脊柱側弯症の発現頻度の減少が報告されている。グルココルチコイドの連日投与による治療では、重篤な副作用、特に短期的には体重増加がみられる。椎体骨折は、コルチコステロイド長期投与の患者の3分の1に発現する重篤な副作用である。

コルチコステロイド投与は、できれば初期の通院可能な全症例（4～6歳児）で開始され、投与禁忌でない限り、年齢の高い通院可能な小児にも投与する。治療では、有効性及び副作用をモニタリングする必要がある。プレドニゾロンの至適開始用量 0.75 mg/kg/日は、長期間の投与でしばしば忍容できなく、慎重な用量調整が求められる。専門の施設と連携した定期的な評価によって、適切なモニタリング、用量調整及び副作用の管理が可能である。

4) Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids 2–4 April 2004, Naarden, The Netherlands Neuromuscular Disorders 14 (2004) 526–534. ¹⁰⁾

12カ国32人の専門家（臨床医、行政担当者）によりDMD治療について検討された、欧州神経筋センター（European NeuroMuscular Conference、ENMC）の第124回国際ナショナルワークショップの報告書。DMD治療に対するステロイド（プレドニゾン、プレドニゾロン及びデフラザコート）の使用についてまとめられている。

プレドニゾロン 0.75 mg/kg/日（連日投与）が、最も効果的な用法であることが無作為化比較試験によって示されている一方、プレドニゾロン 0.35 mg/kg/日は 0.75 mg/kg/日ほどの効果を示さず、また、1.2 mg/kg/日では相加的効果は認められなかった。ステロイドの連日投与のエビデンスが確立されていることについて賛同され、他の治療法を試すことは、標準的療法に反することであると結論している。

副作用については、体重増加及び行動変化が最も多く報告されているとされ、ステロイド治療中における有害事象について、最小限にする又は予測できる有害事象に対応するためのモニタリング項目として以下が記載されている。

<モニタリング項目>

行動変化、体重、身長、骨量、耐糖性、血圧、免疫抑制、消化管症状、白内障、皮膚変化

5) 姜進 Duchenne/Becker型筋ジストロフィー薬物治療 診断と治療 1997; 85(8): 1240-4. ²⁵⁾

DMD及びベッカー型筋ジストロフィーの薬物治療について、以下の記載がある。

- ・厳格な無作為化試験で薬効が評価された薬物の中で、有効性が明らかになった唯一の薬物はプレドニゾロンである。
- ・プレドニゾロンの投与を受けたDMD患者では、筋力増強や運動機能改善は投与10日目頃から出現し、約2年間持続するようである。
- ・体重増加、満月様顔貌、行動異常、成長障害、多毛、ざ瘡、不眠、消化器症状、尿糖などの副作用がある。
- ・DMD患者にプレドニゾロンの治療をいつから開始すべきかについて、現在のところ明確

な基準は無い。

- ・DMDの診断が確定した時点で、患者や家族からインフォームド・コンセントを得て早急に行なうのが理想である。

6) 川井充 筋ジストロフィーの研究の進歩と臨床への応用 MB Med Reha 2005; 51: 1-8. ²⁶⁾

DMDの運動機能低下に対する薬物療法として、副腎皮質ステロイドのプレドニゾロンを薦めている。投与量のプロトコールとして以下の記載がある。

- ① 0.75 mg/kg を毎月 10 日間連続投与（又は 10 日連続投与 10 日間休薬）
- ② 0.75～1.0 mg/kg を隔日投与
- ③ 毎週土曜と日曜に 5 mg/kg を投与

また、開始時期は4～5歳からが多く、一般的には歩行不能になるまで使用することが多いとされ、副作用としては肥満、多毛、行動異常などがあ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

<海外における教科書等>

1) Harrison's Internal Medicine 第18版 (2011年) ²⁷⁾

CHAPTER 387 Muscular Dystrophies and Other Musclic Diseases の項において下記のように記載されている。

【デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療】

グルココルチコイドのプレドニゾン 0.75 mg/kg/日を投与すると、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの進行を3年間まで有意に遅らせる。グルココルチコイド療法は、体重増加及び骨折のリスクがあるため、忍容できない場合もある。

2) Goldman's Cecil Medicine 第24版 (2011年) ²⁸⁾

DMDの治療法が下記のように記載されている。

【治療】

プレドニゾン (0.75 mg/kg/日) はデュシェンヌ型筋ジストロフィーの歩行可能期間及びその他の機能を延長させる。

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針 2011年版 ²⁹⁾

筋ジストロフィー

【薬物療法】

1.筋力低下に対する治療

歩行障害が出現する5～6歳から副腎皮質ステロイドを投与する。

筋力低下の進展を1～2年遅らせる。プレドニゾン 0.5～0.75 mg/kg/日または 1.0 mg/kg/隔日が効果があり、0.75 mg/kg/日を1か月の初めの10日間投与する方法もある。

体重増加以外に重篤な副作用はみられないが、副作用に十分注意して投与量、投与法を調整する。

(処方例) プレドニン錠 (5 mg) 1.0 mg/kg 分1 朝食後、隔日投与

2) 総合臨床 2008 増刊 新版処方計画法³⁰⁾

「X. 神経・筋疾患」の項の「198. 筋ジストロフィー・ミオパチー」において適応症、使用法、副作用などについて記述されている。

【適応症】 Duchenne 型筋ジストロフィー (歩行可能な小児) (保険適応外使用)

薬剤名	下限 ←	常用量	→ 上限
1) プレドニゾロン prednisolone (商品名: プレドニゾロン Prednisolone)		0.75 mg/kg	
2) プレドニゾロン prednisolone (商品名: プレドニゾロン Prednisolone)		1.0 mg/kg 隔日	

【使用法】

朝1回、食後

【副作用と対策】

一般的なステロイドの副作用に加え、特に DMD 患児では、食欲増加・肥満に注意する必要がある。対策としては程度により減量または休薬が必要である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Bushby K et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010; 9: 77-93⁷⁾

米国疾病管理センター予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) の後援を受け、CDC によって選ばれた DMD の診断や治療における多くの分野を代表する 84 人の専門家らによって、欧州を中心とした研究グループである TREAT-NMD 等の協力のもと作成された、DMD の治療等において推奨される事項を包括的に取りまとめたものである。

グルココルチコイドは、DMD 患者の筋力及び運動機能の低下を遅らせ、さらに側弯のリスクを減らし、肺機能を安定させることに使用可能である唯一の薬剤であり、「DMD の全ての患者に対して、糖質コルチコイド療法を考慮することを強く推進する」と記載されている。

用法・用量については以下の記載がされている。

投与開始時期は 2 歳以上で、運動機能の発達が止まった時期 (プラトーとなった時期)

が推奨され、推奨される開始用量はプレドニゾン 0.75 mg/kg/日の連日投与である。体重 40 kg まで体重増加に応じて増量するが、プレドニゾンの量として 30 mg を最大量 (上限用量) とする。最大の効力は認められないものの、何らかのベネフィットが認められる最小有効用量は 0.3 mg/kg/日である。(Fig. 1)

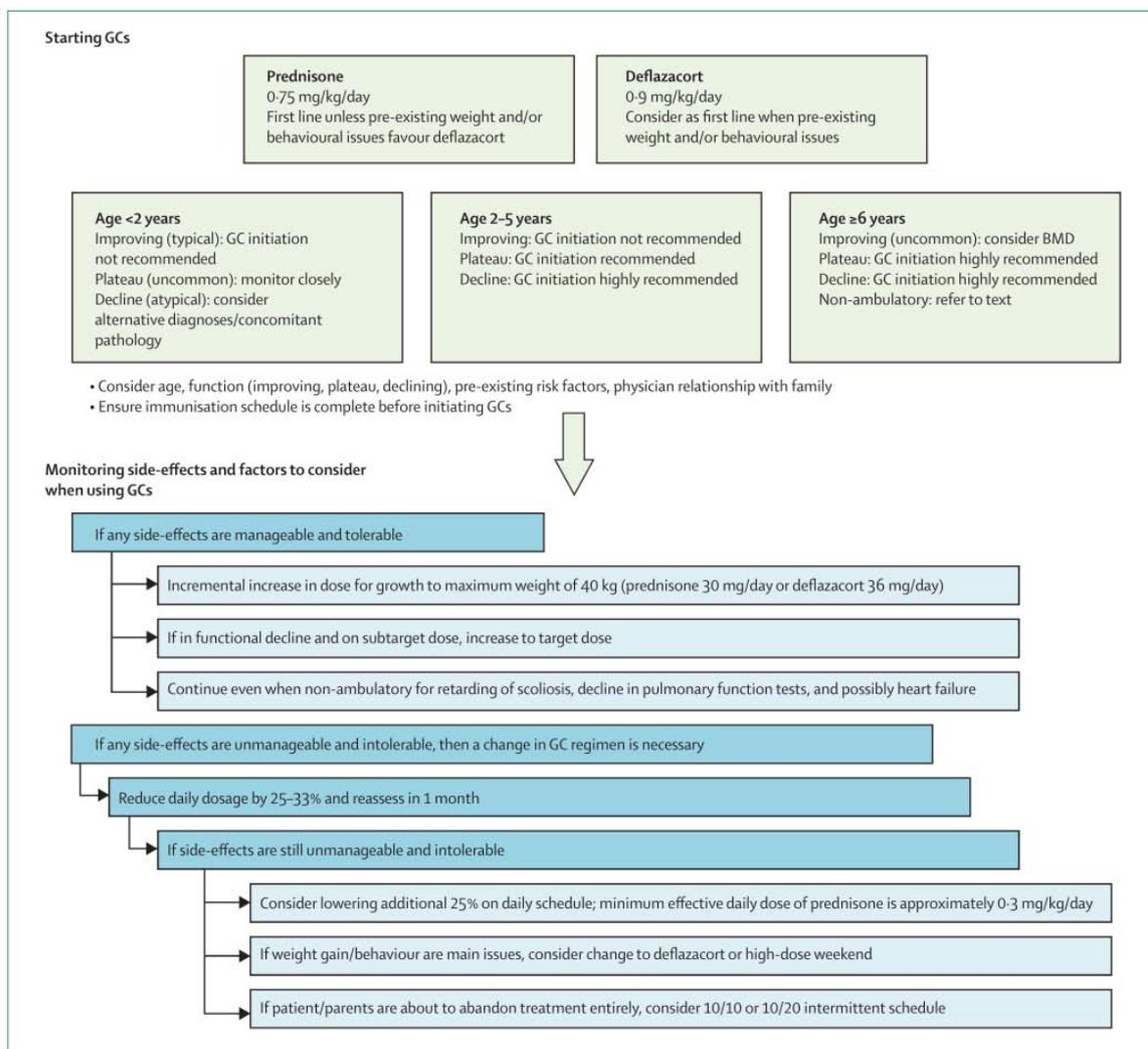


Figure 4: Schema for initiation and management of GC medication in Duchenne muscular dystrophy^{59,68,80}
See table 2 for more on monitoring side-effects. BMD=Becker muscular dystrophy. GC=glucocorticoid.

Fig.1 治療スキーム

また、副作用等で連日投与に対して忍容性等がない場合には、以下の用法・用量を用いることが提案されている。

Table 1 Alternative GC dosing strategies

	Prednisone dose*	Deflazacort dose*	Comments	In case of side-effects
Alternate day	0.75-1.25 mg/kg every other day	2 mg/kg every other day	Less effective but consider when a daily schedule has side-effects that are not effectively managed or tolerated	Must reduce dose if side-effects are not manageable or tolerable
High-dose weekend	5 mg/kg given each Friday and Saturday	Not yet tested	Less data on effectiveness as compared to a daily schedule. Consider as an alternative to daily treatment, especially if weight gain and behavioural issues are problematic	Must reduce dose if side-effects are not manageable or tolerable
Intermittent	0.75 mg/kg for 10 days alternating with 10-20 days off medication	0.6 mg/kg on days 1-20 and none for the remainder of the month	Less effective but has fewer side-effects. Consider as the least effective but possibly best tolerated regimen before abandoning steroid treatment altogether	Must reduce dose if side-effects are not manageable or tolerable

GC=glucocorticoid. *No set dose ranges have been clearly accepted as optimum.

Table 3: Alternative GC dosing strategies

なお、主にみられる副作用として、クッシング徴候、肥満、多毛、ざ瘡・白癬・疣、発育抑制、思春期の遅れ、行動変化、免疫抑制、高血圧、耐糖能異常、胃食道逆流症、消化性潰瘍、白内障、骨量減少及び骨折リスクの増加、ミオグロビン尿があげられている。

2) Moxley RT 3rd et al. Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2005; 64; 13-20¹⁾

DMD の男児に対して、プレドニゾン筋力、時間機能検査及び呼吸機能に対して有益な効果があることがこれまでに示されており、0.75 mg/kg/日の連日投与を治療として提供されるべきである。副作用で減量が必要な場合、0.3 mg/kg/日まで減量すると効果は少ないが、有意な改善効果が認められた。グルココルチコイドの治療を行なうにあたっては、有効性及び副作用についてモニタリングする必要がある。副作用（体重増加、クッシング様顔貌、低身長、ざ瘡、多毛、消化管症状、行動変化等）の可能性について評価する必要があり、過度の体重増加が生じた場合は、投与量を 0.5 mg/kg/日に減量し、さらに体重増加が続くのであれば、3~4 カ月後に 0.3 mg/kg/日まで減量することが推奨される。グルココルチコイド療法は、リスクの可能性について検討した上で提案されるべきである。

3) Finder JD et al. Respiratory care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy ATS Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170(4): 456-65.³¹⁾

コルチコステロイドを経口投与すると、DMD 患者の筋肉量を増加させたり、筋力低下を遅らせることがわかっている。潜在的なベネフィットがあるにもかかわらず、コルチコステロイドの使用には議論があり、一様に推奨されていないのが現状である。ほとんどの試験においてコルチコステロイドの服薬開始時期は 5~15 歳であり、平均 8 歳である。プレドニゾンは DMD の治療で最も研究されている薬物である。

【推奨】

- ・将来の研究で経口ステロイドによる潜在的な肺機能へのベネフィットを確定させ、定義する必要がある。
- ・ステロイド内服治療を開始し、肺機能を維持する方法は、神経筋の専門家とケアチームメンバーそして家族の協力体制で決められるべきである。

- 4) de Groot IJ. Guidelines for the use of corticosteroids in Duchenne Muscular Dystrophy from paediatric neurologists, neurologists and rehabilitation physicians. Ned Tijdschr Geneesk. 2006; 150: 684-5.³²⁾

オランダ筋疾患協会により作成され、オランダ神経学会、オランダリハビリテーション学会及びオランダ小児科学会の承認を受けたガイドラインである。DMD 患者において、本疾患に伴う症状が認められた場合には、一般的な禁忌に該当しない限り、直ちにコルチコステロイドで治療することを推奨すること、プレドニゾンの用法・用量として、0.75 mg/kg/日の連日投与又は間欠投与（10日間投与、10日間休薬）が推奨されることが記載されている。

- 5) UK North Star clinical network for paediatric neuromuscular disease management. Consensus statement on the role of glucocorticoid corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy.³³⁾

使用が推奨されるグルココルチコイドとしてプレドニゾロンが記載されている。用法・用量については、開始用量は 0.75 mg/kg/日、最大投与量は 40 mg/日、投与スケジュールは連日投与及び間欠投与（10日間投与と 10日間休薬の繰り返し）が推奨されており、副作用が起こる場合、減量調整するとされている。また、高血圧、糖尿病、胃潰瘍又は消化性潰瘍を有する患者には禁忌であるとされ、対処すべき副作用として行動変化、体重増加、身長抑制、骨量低下、耐糖能の低下、高血圧、免疫抑制、消化管症状、白内障、皮膚変化が挙げられている。

<日本におけるガイドライン等>

日本国内では、下記に記載した小児科診療ガイドラインの中で DMD を取り上げている。

なお、国立精神・神経医療研究センター2011年（平成23年）度精神・神経疾患研究開発費研究事業としてのジストロフィーの治験拠点整備、包括的診療ガイドラインの研究班（筋ジストロフィー臨床研究班）が、日本神経学会及び日本小児神経学会と合同で DMD の診療ガイドラインを3年計画で作成する予定である。

- 1) 小児科診療ガイドライン（2011年）³⁴⁾

DMD の治療の実際を紹介しており、この中でステロイド療法について以下のように記載している。

- 2005年に American Academy of Neurology と Child Neurology Society より、プレドニン 0.75 mg/kg/day 投与が推奨として報告された。その中で 6～18カ月の短期投与期間での検討では、ランダム化二重盲検試験において筋力の改善が認められている（エビデンスレベル I）。
- 副作用として体重増加と Cushing 様顔貌が認められている。より長期投与の効果については有効という報告はあるもののエビデンスレベルがIVである。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において、要望内容に関連する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

「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、臨床研究グループによる調査結果において、本邦での臨床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

要望内容のうち、DMD に対するプレドニゾロンの有効性については、5. (1) に示した海外臨床試験等の結果が報告されている。Mendell ら²⁾は、プレドニゾン 0.75、1.5 mg/kg/日又はプラセボを、また、Griggs ら⁴⁾は、0.3、0.75 mg/kg/日又はプラセボを DMD 患者を対象に 6 カ月間、連日投与するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、それぞれ筋力及び運動機能の有意な改善が認められたことを報告している。また、Rahman⁵⁾らは、プレドニゾン 0.75 mg/kg/日又はビタミン D を DMD 患者に 6 カ月間、連日投与する無作為化二重盲検試験において、プレドニゾン投与で平均筋力及び運動機能の有意な改善が認められたことを報告している。さらに、Backman⁶⁾らは、DMD 患者を対象にしたプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験において、プレドニゾン 0.35 mg/kg/日を 6 カ月間投与したときに筋力及び運動機能の有意な改善が認められたことを報告している。

また、要望されたプレドニゾロンの効能は、欧米等 6 カ国においていずれも承認されていないものの、国内外の複数のガイドライン及び教科書においては、DMD に対する標準的な治療法として、プレドニゾロンの 0.75 mg/kg/日連日投与がおおむね共通して記載されている。また、海外ガイドラインにおいて、0.3 mg/kg/日が有効最低用量としておおむね共通して記載されている。

これらのことから、要望内容に係る外国人におけるエビデンスは、これまでに蓄積された使用経験等も含めて総合的に判断して、確立しているものと考えられる。

本邦においては、臨床試験によるエビデンスはないものの、国内の教科書に標準的な治療法として、プレドニゾロンの 0.75 mg/kg/日連日投与が記載されており、小児診療ガイドラインでもエビデンスレベル I の用法・用量として紹介されている。

また、限られた結果ではあるが、国内症例報告から、本邦においても DMD の治療にプレドニゾンが使用され、運動機能改善等が認められたこと、0.75 mg/kg/日の連日投与の用法・用量で使用されていることが確認されている。

さらに、プレドニゾロンの薬物動態及び有効性について、民族差・人種差を示す報告は見当たらないこと等を踏まえて総合的に判断すると、プレドニゾロンは、日本人での DMD に

対して一定の有効性が期待できる薬剤であると考える。

（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

要望内容のうち、DMD に対するプレドニゾロンの安全性については、5. (1) に示した海外での臨床試験の結果が報告されている。Mendell²⁾らは、プレドニゾン投与群では副作用として肥満及び多毛がプラセボ群に対して有意に多く認められたこと、行動変化、消化管症状及びざ瘡が多く認められる傾向を示したことを報告している。Griggs⁴⁾らは、プレドニゾンを投与した群で副作用として、高用量群ではクッシング徴候、多毛及び食欲亢進がプラセボ群に対して有意に多く認められたこと、低用量群で食欲亢進が多く認められる傾向を示したことを報告している。また、Backman⁶⁾らは、プレドニゾン投与群で体重増加がプラセボ群に対して有意に多く認められたことを報告している。

また、総説やガイドライン等において、DMD に対するプレドニゾロンの投与時に注意すべき副作用として、行動変化、成長抑制、体重増加、骨粗鬆症、耐糖能異常、免疫抑制、消化不良、消化管潰瘍、白内障、皮膚変化等があげられているが、多くはプレドニゾロンの既に知られている副作用と同様であり、DMD 患者にプレドニゾロンを使用した場合にも、他の疾患と安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられること、要望されたプレドニゾロンの効能について、国内外のガイドラインや教科書に標準的な治療法として記載されていることを踏まえると、副作用の発現に留意しながらプレドニゾロンを適切な用法・用量で使用する場合には、要望内容に係る外国人の安全性に係るエビデンスは既に確立していると考えられた。

本邦においては、DMD に対するプレドニゾロンの臨床使用実態において、体重増加、肥満、食欲亢進、一過性コレステロール値上昇、ざ瘡、多毛、骨折、緑内障が認められたことが報告されている。また、開発予定企業の保有する安全性情報において、DMD 患者に対してプレドニゾロンを 0.75 mg/kg/日の連日投与の用法・用量で使用した際の副作用報告はなく、0.75 mg/kg/日の隔日投与による 1 件（副作用報告として、頭痛、眼痛又は目の違和感）のみであった。当該報告内容に基づく安全性の評価には限界があるが、プレドニゾロンを DMD に使用したときに報告された有害事象及び副作用には特に注意すべき事象は認められていないと考えられた。また、国内ガイドライン、教科書等において、副作用として食欲亢進、体重増加、肥満、クッシング様顔貌、ざ瘡、不眠、消化器症状、尿糖などが記載されているが、いずれも既にプレドニゾロンの添付文書にて注意喚起されている事象であった。さらに、プレドニゾロンの既承認の適応における安全性について、民族差・人種差を示唆する報告は見当たらないこと、海外におけるプレドニゾロンの安全性において、DMD において特有の副作用が生じるおそれが見られないことから、プレドニゾロンを DMD に対して使用した時に特に注意すべき事象は認められないと考えられた。

以上を踏まえて、本邦においてプレドニゾロンを DMD に対して投与した時に安全性は許容可能と考えた。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

- (1) 海外で実施された 4 つの無作為化比較試験で、DMD に対して 0.3～0.75 mg/kg/日の用量範囲で有効性・安全性が報告されている。
- (2) 国内外のガイドライン及び教科書において、DMD に対する用量範囲は 0.3～0.75 mg/kg/日がおおむね共通して記載されている。
- (3) 本邦においても、公表文献等で 0.3～0.75 mg/kg/日を含む用量での臨床使用実態が確認されている。
- (4) プレドニゾロンの作用について、民族差・人種差を示す報告は見あたらない。
- (5) プレドニゾロンにおいて既に知られている副作用を除き、日本人におけるプレドニゾロンを DMD に用いた場合に重大な安全性上の問題は認められないと考えられる。

以上から、検討会議は、DMD に対してプレドニゾロンを投与した時の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

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

7. (1) 及び (2) において検討したとおり、DMD に関して、プレドニゾロンの有効性・安全性は示されていると考えるため、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」を追加効能・効果とすることが妥当であるとする。

【効能・効果】(下線部追加)

(14)神経疾患： 脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー

(2) 用法・用量について

5. (1) に記載したとおり、海外で実施された 4 つの無作為化比較試験では、プレドニゾロン 0.3～0.75 mg/kg/日の連日投与の DMD に対する有効性が示されている。また、欧米

等 6 カ国のいずれにおいても承認されていないものの、国内外のガイドライン及び教科書において、プレドニゾロンの DMD に対する使用が推奨されており、用量範囲は成人・小児の区別なく 0.3~0.75 mg/kg/日の連日投与がおおむね共通して記載されている。

さらに、国内の症例報告において、0.75 mg/kg/日連日投与で用いられていることが確認されている。

日本人成人の平均体重を 60 kg と仮定した場合、0.3~0.75 mg/kg/日は 18~45 mg/日となり、現在承認されているプレドニゾロンの用法・用量「通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5~60 mg を 1~4 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。」の範囲内であり、プレドニゾロンの用法・用量は多岐にわたる疾患を含めて設定されていることも考慮すると、DMD について、用法・用量を新たに設定する必要はないと考える。

なお、プレドニゾロンの適用対象は主に小児であると考えられることから、学会のガイドラインや教科書等で十分に情報提供がなされるべきと考えられたので、用法・用量に関連する使用上の注意において学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与する旨を規定することが適当であると考えられた。

以上を踏まえて、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は下記のとおりとすることが適当であると考えられた。

【用法・用量】（新たに設定する必要はない。）

通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5~60 mg を 1~4 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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】（新たに設定する必要はない。）

本剤の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

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

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態並びに国内外の教科書及びガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人 DMD 患者に対するプレドニゾロンの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

また、安全性について、海外臨床試験等で報告されている副作用については、おおむね国内添付文書で既に注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、日本人におけるプレドニゾロンを DMD に用いた場合に重大な安全性上の問題は認められないと考える。

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

なお、開発要請先企業が製造販売する製剤はプレドニゾン 5 mg 錠のみであるが、プレドニゾンの適用対象は主に小児であると考えられることから、プレドニゾンを適切に投与するために、本邦で販売されているプレドニゾン 1 mg 錠及び散剤についても、プレドニゾン 5 mg 錠に準じて、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」の効能・効果の追加がなされることが望ましいと考える。

11. 参考文献一覧

1. R.T. Moxley III, S. Ashwal, S. Pandya, A. Connolly, J. Florence, K. Mathews, L. Baumbach, C. McDonald, M. Sussman, and C. Wade
Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy
Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society Neurology 2005; 64: 13–20.
2. J.R. Mendell, R.T. Moxley, R.C. Griggs, M.H. Brooke, G.M. Fenichel, J.P. Miller, et al
Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. N. Eng. J. Med 1989; 320: 1592-7.
3. Fenichel GM, Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Miller JP.
A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Archives of Neurology 1991; 48: 575–9.
4. Robert C. Griggs, Richard T. Moxley III, Jerry R. Mendell, Gerald M. Fenichel, Michael H. Brooke, Alan Pestronk, et al.
Prednisone in Duchenne Dystrophy.
A randomized, controlled trial defining the time course and dose response.
Arch Neurol. 1991; 48: 383-388.
5. Rahman MM, Hannan MA, Mondol BA, Bhoumick NB, Haque A.
Prednisolone in Duchenne dystrophy. Bangladesh Med Res Counc Bull 2001;27:38–42.
6. E. Bäckman and K. G. Henriksson
Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy.

- Neuromusc. Disord. 1995; 5(3): 233-241.
7. Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, for the DMD Care Considerations Working Group
Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management
Lancet Neurol 2010; 9: 77-93.
 8. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV
Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy (Review)
Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub3.
 9. Angelini C.
The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal.
Muscle Nerve 2007; 36: 424-35
 10. K. Bushby, F. Muntoni, A. Urtizberea, R. Hughes, R. Griggs
Workshop report Report on the 124th ENMC International Workshop.
Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids 2-4 April 2004, Naarden, The Netherlands
Neuromuscular Disorders 14 (2004) 526-534.
 11. Siegel IM et al.
Failure of corticosteroid in the treatment of Duchenne (pseudo-hypertrophic) muscular dystrophy. Report of a clinically matched three year doubleblind study. Illinois Medical Journal 1974; 145: 32-3.
 12. Griggs RC, Moxley RT III, Mendell JR, et al.
Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months) Neurology 1993;43:520-7.
 13. Ernesto A. C. Beenakker, Johanna M. Fock, Marja J. Van Tol, Natalia M. Maurits, Hendrik M. Koopman, Oebele F. Brouwer, Johannes H. Van der Hoeven
Intermittent Prednisone Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy.
A Randomized Controlled Trial.
Arch Neurol. 2005; 62: 128-132.
 14. 大澤 真木子
筋ジストロフィーのステロイド療法
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成8年度研究報告 p.294.
 15. 大澤 真木子

- 筋ジストロフィーのステロイド療法
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成9年度 p.371.
16. 大澤 真木子
筋ジストロフィーのステロイド療法
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成10年度 p.444.
17. 炭田 澤子, 大澤 真木子, 池谷 紀代子, 宍倉 啓子, 鈴木 陽子, 平山 義人, 齋藤 加代子
筋ジストロフィーのプレドニン療法
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成8年度 p.129~135.
18. 姜 進
デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する Prednisolone 治療の長期成績
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成8年度 p.359.
19. 姜 進
デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する Prednisolone の治療効果
厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書：筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究 平成8年度 p.439.
20. 下村 英毅, 藤井 達哉, 宮嶋 智子, 熊田 知浩, 木村 暢佑, 小田 望, 齋藤 景子
Duchenne 型筋ジストロフィーのステロイド治療
脳と発達 2011; 43: 24-29.
21. 藤井達哉
当院の DMD へのステロイド治療 (2)
脳と発達 2011; 43: S134.
22. 小牧宏文
当院の DMD へのステロイド治療 (3)
脳と発達 2011; 43: S134.
23. Hugh J. McMillan, Craig Campbell, Jean K. Mah, on behalf of the Canadian Paediatric Neuromuscular Group
Duchenne Muscular Dystrophy: Canadian Paediatric Neuromuscular Physicians Survey
Can. J. Neurol. Sci. 2010; 37: 195-205.
24. Adnan Y Manzur, Maria Kinali, Francesco Muntoni
Update on the management of Duchenne muscular dystrophy
Arch. Dis. Child. 2008; 93(11): 986-90.
25. 姜 進 Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー薬物治療

- 診断と治療 1997; 85(8): 1240-44.
26. 川井 充
筋ジストロフィーの研究の進歩と臨床への応用」
MB Med Reha 2005;51:1-8.
27. Stephen L. hauser, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson,
Joseph Loscalzo
HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE
18th Edition (2011), p.3491～95.
28. Lee Goldman, Andrew I. Schaffer
GOLDMAN'S CECIL MEDICINE
24TH EDITION (2011), p.2409～13.
29. 山口 徹, 北原 光夫, 福井 次矢
今日の治療指針 2011 年版
TODAY'S THERAPY 2011 (Volume 53), p.1217～18.
30. 吉村 まどか, 武田 伸一
198. 筋ジストロフィー・ミオパチー
総合臨牀 2008 増刊 新版処方計画法 2008;57:606(1408)-608(1410).
31. Jonathan D. Funder(Chair), David Birnkrant, John Carl, Harold J. Farber, David Gozal,
Susan T. Iannaccone, Thomas Kovesi, Richard M. Kravitz, Howard Panitch, Craig Schramm,
Mary Schroth, Girish Sharma, Lisa Sievers, Jean M. Silverstri, Laura Sterni
Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy. ATS Consensus Statement
Am J Respir Crit Care Med Vol 170. pp 456-465, 2004.
32. I. J. M. de Groot
Guideline ‘The use of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy’ from paediatric
neurologists, neurologists and rehabilitation physicians.
Ned Tijdschr Geneeskd., 2006; 150: 684-685.
33. UK North Star clinical network for paediatric neuromuscular disease management (sponsored
by the Muscular Dystrophy Campaign)
Consensus statement on the role of glucocorticoid corticosteroids in Duchenne muscular
dystrophy. Muscular Dystrophy Campaign (Registered Charity No. 205395)
Scottish Registered Charity (No. SC039445).
34. 竹島 泰弘, 松尾 雅文
6. 筋ジストロフィー
小児科診療ガイドラインー最新の診療指針ー (第2版), 2011年, p.247-249.

資料 4 - 2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
リツキシマブ（遺伝子組換え）
ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：リツキサン注 10mg/mL	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	日本リウマチ学会	
要望内容	効能・効果	ウェゲナー肉芽腫症（WG）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）
	用法・用量	1回当たり 375mg/m ² を1週間間隔で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）適応疾病の重篤性についての該当性

血管炎症候群は、罹患する血管サイズに基づき、大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類される。小型血管炎のうち、免疫複合体の関与しない、ウェゲナー肉芽腫症（WG）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、チャージ・ストラウス症候群（CSS、アレルギー性肉芽腫性血管炎とも呼ばれる）の3疾患は、抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA）という共通の疾患標識抗体を有することから、ANCA 関連血管炎と総称される。ANCA は、主として好中球細胞質のアズール顆粒球中の抗原を認識する自己抗体であり、プロテインアーゼ 3（PR3）に対する抗体の PR3-ANCA、ミエロペルオキシダーゼ（MPO）に対する抗体の MPO-ANCA がある¹⁾。

ANCA 関連血管炎は希少かつ原因不明の難治疾患であり、本邦では厚生労働省特定疾患に指定されている。平成 21 年度の医療受給者証の交付件数は、WG で約 1,600 人、MPA で約 7,000 人（ただし結節性多発動脈炎を含む）と報告されている。

① ウェゲナー肉芽腫症（WG、現在は Granulomatosis with polyangiitis; GPA と改名）

WG は、①上気道、肺及び腎の巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎、②免疫グロブリンを伴わない壊死性半月体形成腎炎、③小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎の3つの組織所見を特徴

とする。また、WG の疾患標識抗体として PR3-ANCA が高頻度に認められる²⁾。

症状は、95%の患者に上気道病変がみられ、しばしば副鼻腔の疼痛や後鼻漏、膿性、血性鼻汁等がみられる。肺病変は 85～90%の患者にみられ、咳、喀血、呼吸困難、無気肺、肺浸潤陰影等などがみられる。腎病変は 77%の患者にみられ、その多くは急速進行性糸球体腎炎症候群を呈するので、適切な治療が行われない限り急速進行性の腎不全に至る³⁾。

治療は、シクロホスファミドと糖質コルチコイドの併用で 90%の患者で寛解導入が可能とされているが、再発も多い。再発例の予後は悪く、全身の多臓器障害を伴う重症の WG では、積極的治療介入を行わない場合には 2 年後に 90%の患者が死亡するとされている⁴⁾。

② 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

MPA は、細動脈・毛細血管・後毛細血管細動脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤の組織所見を特徴とする。また、MPA の疾患標識抗体として MPO-ANCA が高頻度に認められる²⁾。

症状は、発熱、全身倦怠感、体重減少等の全身性炎症症状とともに、関節痛、筋痛、皮疹（紫斑、皮膚潰瘍等）、手足のしびれや麻痺（末梢神経障害）等がみられる。腎臓の障害は初期には無症状であるが、尿検査で尿潜血反応陽性、蛋白尿、腎機能悪化、高血圧がみられる⁴⁾。79%の患者に糸球体腎炎がみられ、急速進行性の様相を呈して腎不全に陥ることもある³⁾。その他、心不全、脳出血・脳梗塞、腹痛、下血等がみられる⁴⁾。

治療は、寛解導入療法と寛解維持療法がある。寛解導入療法は、血管炎の活動性を完全に抑制する治療で、腎臓や肺等の重要臓器に血管炎による障害がみられる場合、大量の糖質コルチコイドとシクロホスファミドが併用される。さらに重症な場合は血漿交換療法も併用される。以上のように治療方針は確立しているものの、予後は悪く、発症後 6 ヶ月以内に 30%が死亡し、1 年以内の死亡率は 45%と報告されている⁴⁾。

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、WG 及び MPA は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

難治性の WG に対してリツキシマブが有効であったことが 2001 年に報告されて以降⁵⁾、ANCA 関連血管炎に対する新たな治療戦略としてリツキシマブによる B 細胞標的治療が着目され⁶⁾、WG 及び MPA 患者に対するリツキシマブの使用について報告されるようになった⁷⁻⁹⁾。

上記のような使用実態を踏まえ、米国において医師主導治験として WG 及び MPA 患者を対象としたシクロホスファミドとの無作為化比較試験（RAVE 試験、当該試験の概略は「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。）が実施され、リツキシマブはシクロホスファミドに劣らず有効であり、安全性に関しても許容可能との結果が得られたことから¹⁰⁾、当該試験成績に基づき、米国で 2011 年 4 月に、カナダで 2012 年 1 月に、WG

及び MPA に対する適応で承認された。

欧州リウマチ学会 (EULAR) 等が作成した治療ガイドラインでは^{11),12)}、重症の ANCA 関連血管炎に対する寛解導入療法として糖質コルチコイドとシクロホスファミドの併用が、寛解維持療法として糖質コルチコイドとアザチオプリン又はメトトレキサート等との併用が推奨されており、糖質コルチコイドとシクロホスファミドを併用しても寛解導入が困難な症例、再発を繰り返す症例、又はこれらの薬剤が禁忌である症例に対しては、リツキシマブの使用を考慮するよう推奨されている。また、本邦の ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン²⁾においても同様に、難治性 ANCA 関連血管炎に対してリツキシマブの使用が推奨されている。

以上より、リツキシマブは、米国及びカナダにおいて要望内容の適応が承認されており、国内外のガイドラインにおいて既存治療 (糖質コルチコイドやシクロホスファミド) による寛解導入が困難な場合、再発を繰り返す場合、又はシクロホスファミドの使用禁忌の症例に対する治療薬として位置付けられていることから、検討会議は、「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」と判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹³⁾	
効能・効果	<p>1 非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>リツキシマブ (リツキシマブ) は、以下の患者の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法。 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対して、初回化学療法との併用による治療、及び、リツキシマブ併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対する単剤維持療法。 非進行期 (安定状態を含む) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回 CVP (シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン) 療法後の単剤療法。 未治療のび慢性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL に対する、CHOP (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン) 又はアントラサイクリンを含む化学療法との併用療法。 <p>2 慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>リツキシマブとフルダラビン及びシクロホスファミド (FC) の併用による、未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL に対する治療。</p> <p>3 関節リウマチ (RA)</p> <p>リツキシマブとメトトレキサートの併用による、少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤の効果が不十分な中等度～重症の活動性関節リウマチを有する成人患者の治療。</p>

	<p>4 ウェゲナー肉芽腫症 (WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) <u>リツキサンと糖質コルチコイドの併用による、ウェゲナー肉芽腫症 (WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に罹患している成人患者の治療。</u> 注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p>2.1 投与方法</p> <p>静脈内へ、push や bolus での投与はしないこと。</p> <p>各回の投与前にプレメディケーションを実施すること。投薬は静脈内への輸注のみとすること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与 : 50mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合、30分毎に 50mg/hr ずつ最大 400mg/hr まで注入速度を上げる。 ・ 2回目以降の投与 : 100mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30分毎に 100mg/hr ずつ最大 400mg/hr まで注入速度を上げる。 <p>未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL 及びび慢性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL (DLBCL) 患者に対する投与</p> <p>第 1 サイクルでグレード 3 又はグレード 4 の infusion reaction を認めない場合には、グルココルチコイドを含む化学療法の第 2 サイクルにおいて、90 分間点滴静注により投与できる。</p> <p>投与開始速度として、投与量の 20% を初期 30 分間で点滴静注し、その後 60 分間で残りの薬剤 (投与量の 80% に相当) を点滴静注する。第 2 サイクルで 90 分間点滴静注の忍容性が確認された場合には、第 3 サイクル以降の残りの治療サイクルで (第 6 サイクル又は第 8 サイクルまで)、90 分間点滴静注を用いることができる。</p> <p>治療にあたり注意が必要な循環器系の疾患を有する患者、又は第 2 サイクル開始前の末梢血リンパ球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上の患者については、90 分間点滴静注を用いるべきではない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Infusion reaction が出現した場合、投与を中止するか注入速度を減速する。症状が改善したら、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を続ける。 <p>2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量</p> <p>推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 1 週間に 1 回投与を、4 回又は 8 回繰り返す。 ・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与 1 週間に 1 回投与を、4 回繰り返す。 ・ 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回繰り返す。リツキサン

	<p>併用化学療法に完全奏効又は部分奏効した患者に対しては、その8週後よりリツキサン単剤による維持療法を開始し、8週毎に12回繰り返す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回 CVP 療法後の非進行期の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 6~8 サイクルの CVP 療法完了後、6 ヶ月毎に週 1 回 4 週間投与する。最大投与回数は 16 回とする。 ・ び慢性大細胞型、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回投与とする。 <p>2.3 慢性リンパ性白血病 (CLL) への推奨投与量</p> <p>推奨投与量 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FC 化学療法開始前日に 375mg/m² を投与し、その後の 2-6 サイクルは各サイクルの初日 (day 1) に 500mg/m² を投与する (28 日毎)。 <p>2.4 Zevalin[®]療法に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Indium-111-(In-111-) Zevalin 及び Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin を投与する 4 時間以内に 250mg/m² を投与する。 ・ リツキサンと In-111-Zevalin の投与は、リツキサンと Y-90-Zevalin の投与の 7~9 日前に行う。 ・ Zevalin の治療レジメンに関しては Zevalin の処方情報全文を参照のこと。 <p>2.5 関節リウマチ (RA) に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1,000mg を 2 週間の間隔を開けて 2 回静脈内投与する。 ・ Infusion reaction の発現頻度を減らし、重篤度を軽減するため、メチルプレドニゾン 100mg 又は相当量の糖質コルチコイドを、各投与の 30 分前に静注することが推奨される。 ・ 2 回投与後の再投与は、24 週毎、又は臨床評価に基づいて投与可能だが、16 週間より早期に投与してはならない。 ・ リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。 <p>2.6 ウェゲナー肉芽腫症 (WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>リツキサン 375mg/m² を週 1 回、4 回投与する。</u> ・ <u>重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾン 1,000mg/日に相当する糖質コルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾン 1mg/kg/day を経口投与 (80mg/day を超えず、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時に又はリツキサン投与開始前 14 日以内に始め、リツキサン投与期間中及びリツキサンの 4 週間投与終了後も継続する。</u> ・ <u>4 週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない。</u> <p>2.7 推奨される併用療法</p> <p>各投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分間点滴静注を用いる患者では、化学療法を構成するグルココルチコイドを、本剤の点滴静注前に投与する。</p>
--	--

	<p>RA 患者では、各投与 30 分前に、メチルプレドニゾロン 100mg の静注又は相当量の糖質コルチコイドの投与が推奨される。</p> <p><u>WG 及び MPA 患者では、糖質コルチコイドをリツキサンの併用して投与する。</u></p> <p>CLL 患者では、投与中及び投与終了後 12 ヶ月間、適宜、ニューモシスティス肺炎及びヘルペスウイルスに対する予防的処置が推奨される。</p> <p><u>ニューモシスティス肺炎に対する予防的処置は、WG 及び MPA 患者にも、リツキサン投与中及びリツキサン最終投与後 6 ヶ月間以上継続することが推奨される。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月(または米国における開発の有無)	<p>1997 年 11 月 26 日 (初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫)</p> <p><u>2011 年 4 月 19 日 (WG、MPA)</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
備考	
2) 英国 ¹⁴⁾	
効能・効果	<p>マブセラ (リツキシマブ) は、成人患者において、以下の適応症に使用される。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫患者に対する維持療法。</p> <p>マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>CHOP との併用療法において、CD20 陽性のび慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する治療。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発/治療抵抗性の慢性リンパ性白血病患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、又はマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の抗 TNF 製剤を含む抗リウマチ薬 (DMARDs) で効果不十分又は忍容性がない重症の活動性関節リウマチを有する成人患者に対する治療。</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用療法により、関節破壊の進行を遅らせる効果があることが X 線診断により示され、また、身体機能改善効果も示されている。</p>
用法・用量	<p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用</p>

	<p>する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>ろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>併用療法</p> <p>化学療法との併用により、未治療又は再発／治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375mg/m²（体表面積）/サイクルで、最大8サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは各治療サイクルの1日目に、必要に応じて、化学療法に用いられる糖質コルチコイドの静脈内投与後に投与する。</p> <p>維持療法</p> <p>未治療ろ胞性リンパ腫</p> <p>寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375mg/m²（体表面積）を2ヵ月毎に（寛解導入療法のマブセラ最終投与から2ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する。</p> <p>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</p> <p>寛解導入療法に効果を示した再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375mg/m²（体表面積）を3ヵ月毎に（寛解導入療法のマブセラ最終投与から3ヵ月後に開始）疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する。</p> <p>単剤療法</p> <p>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</p> <p>化学療法抵抗性又は化学療法後に2回以上の再発を認めた臨床病期III-IVの成人ろ胞性リンパ腫患者を対象とした寛解導入療法でのマブセラ単剤治療の推奨投与量：375mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者にマブセラの再投与を行う場合のマブセラ単剤治療の推奨投与量：375mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。</p> <p>び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラは CHOP 化学療法と併用する。マブセラの推奨投与量は体表面積あたり 375mg/m²（体表面積）であり、化学療法による各治療サイクルの day1 において、CHOP を構成する糖質コルチコイドの静脈内投与後に投与を行い、これを8サイクル繰り返す。び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした治療において、CHOP 以外の化学療法を併用した場合、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>慢性リンパ性白血病（CLL）</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始48時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10⁹/L を超える場合</p>
--	--

	<p>は、急性の infusion reaction 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾン 100mg の静脈内投与を行う。</p> <p>未治療及び再発又は治療抵抗性 CLL 患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは day 0 に 375mg/m² (体表面積)、第 2 サイクル以降は day1 に 500mg/m² (体表面積) で、合計 6 サイクル行う。化学療法はマブセラ投与後に施行する。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。</p> <p>Infusion reaction の発現率を減らし、重篤度を軽減するために、マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg の静脈内投与を完了する。鎮痛剤/解熱剤 (パラセタモール等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) によるプレメディケーションを、マブセラ投与分に行う。</p> <p>マブセラ治療コースは、1,000mg の静脈内投与 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1,000mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>2 回投与後に治療を施行する場合は、前回の投与を起点として 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行い、それ以外の場合には疾患活動性が再燃するまで再投与を行わない。</p> <p>これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常最初の投与から 16~24 週の間に見ることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。</p> <p>各コースの初回投与</p> <p>投与開始時の推奨注入速度を 50mg/hr として 30 分間投与し、その後、30 分毎に 50mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上げる。</p> <p>各コースの 2 回目投与</p> <p>2 回目以降の投与では、100mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p>
承認年月(または英国における開発の有無)	1998 年 6 月 2 日 (初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫) 要望内容の効能・効果については、承認されていない [EMA に対して承認申請中] (2012 年 5 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)	1998 年 6 月 2 日 (初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫) 要望内容の効能・効果については、承認されていない [EMA に対して承認申請中] (2012 年 5 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)	1998年6月2日(初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫) 要望内容の効能・効果については、承認されていない〔EMA に対して承認申請中〕(2012年5月1日現在)。
備考	
5) 加国 ¹⁵⁾	
効能・効果	<p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>リツキサン(リツキシマブ)は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20陽性、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療。 ・CD20陽性のび慢性大細胞型B細胞性非ホジキンリンパ腫(DLBCL)に対する、CHOP療法との併用療法。 ・未治療、臨床病期III/IVのろ胞性、CD20陽性、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する、CVP療法との併用療法。 ・CHOP又はCHOPとリツキサン併用療法による寛解導入療法で効果が得られたろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持療法。 ・未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者において、CHOP療法とリツキサンとの併用療法又はCVPとリツキサンとの併用療法による寛解導入療法で効果が得られた患者に対するリツキサン単剤による維持療法。 <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>リツキサンは以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未治療又は既治療のB細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)でBinet分類B又はCの患者に対するフルダラビン及びシクロホスファミドとの併用療法。 <p>CLLに対するリツキサンの使用は、無増悪生存期間の改善を根拠として行われている。全生存期間に関する有用性は、未治療又は既治療CLL患者において認められていない。R-FC療法(リツキサン、フルダラビン及びシクロホスファミド)による治療歴がある患者に対するR-FC療法の治療効果は検討されていない。</p> <p>高齢者(65歳以上): CLLにおいて、探索的なサブグループ解析により、高齢者への使用が、有効性及び安全性の差に関連していることが示されている。</p> <p>関節リウマチ (RA)</p> <p>成人患者に対するリツキサンとメトトレキサートの併用療法は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度～重症の活動性関節リウマチを有し、少なくとも1剤以上の抗TNF製剤による治療で効果が不十分又は忍容性が認められない成人患者における疾患の兆候及び症状の緩和。

	<p>リツキサンの併用療法で、関節破壊の進行を遅らせる効果が X 線診断により示されている。</p> <p><u>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA/WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</u></p> <p><u>リツキサンと糖質コルチコイドの併用による、重症の活動性多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA/WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に罹患している成人患者に対する寛解導入治療。</u></p> <p><u>血管炎に関する最新の治療ガイドラインを参照すること。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>投与量</p> <p>低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫:</p> <p>プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>糖質コルチコイドを含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>初回治療</p> <p>リツキサンの単剤投与における推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す (day 1、8、15 及び 22)。</p> <p>CVP 療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、8 サイクル繰り返す (1 サイクルは 21 日毎)。化学療法の day 1 において、CVP 療法の糖質コルチコイドの静注内投与後に、リツキサンを静脈内投与する。</p> <p>維持療法</p> <p>未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫において、寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対するリツキサン維持療法の推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とする。リツキサン維持療法は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から 8 週後に開始する。リツキサン単剤を 8 週間毎に最大 12 回 (2 年間) 投与する。</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた再発又は治療抵抗性の患者に対するリツキサンの推奨投与量は、$375\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 ヶ月毎に投与し、疾患の増悪を認めるまで又は最大 2 年間継続する。</p> <p>び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫:</p> <p>プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>糖質コルチコイドを含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p>

リツキサンは CHOP 療法と併用する。リツキサンの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の day 1 において、CHOP 療法の糖質コルチコイドの静脈内投与後に、リツキサンを投与する。リツキサン投与後に、CHOP 療法の他の薬剤（シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びビンクリスチン）を投与する。

慢性リンパ性白血病:

プレメディケーション

解熱／鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。

糖質コルチコイドを含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。

未治療及び既治療患者に対する化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第 1 サイクルでは $375\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は $500\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法を開始する。

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール等）の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9/\text{L}$ を超える場合は、急性の infusion reaction 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるために、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。ML17102 試験において、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量（100mg プレドニゾン静注）を投与した。ML17102 試験において、R-FC 群の 74% の症例で糖質コルチコイドが 1 回以上投与され、27% の症例では 2 回以上投与が行われた。

治療中の投与量調整

リツキサン投与量の減量は推奨しないが、ML17102 試験の 47% の CLL 症例において、投与延期及び／又は減速が必要であり、17% の症例では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤については標準的な減量法が適用可能である。リツキサンを維持療法で投与する場合、標準的方法に則り、重篤な有害事象が発現した症例の治療を延期する。

Zevalin®(イブリツモマブ チウキセタン)療法に使用する場合

リツキサンは、ゼヴァリン治療レジメンに必要な薬剤であり、リツキサンを 2 回投与する。リツキサンの初回投与は $250\text{mg}/\text{m}^2$ の単回投与であり、2 回目投与の 7～9 日前に投与する。第 2 回目投与はリツキサン $250\text{mg}/\text{m}^2$ とし、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。ゼヴァリンの処方情報全文について、ゼヴァリンの製品モノグラフを参照すること。

投与方法

静脈内へ **push** や **bolus** での投与はしないこと。

リツキサンを、糖質コルチコイドを含む化学療法と併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮すること。プレメディケーションが **infusion reaction** を減弱する可能性がある。ML17102 試験において、ほとんどの CLL 症例に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾン 80mg 相当量 (100mg プレドニゾン静注) を投与した。

初回投与 : リツキサン希釈溶液は、50mg/hr で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は **infusion reaction** を認めない場合、30 分毎に 50mg/hr ずつ最大 400mg/hr まで注入速度を上げる。過敏反応又は **infusion reaction** を発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。

2 回目以降の投与 : 100mg/hr で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100mg/hr ずつ最大 400mg/hr まで注入速度を上げることができる。

投与できなかった場合

投与できなかった場合や投与が遅延される場合、それらの投与を省略すべきではなく、予め規定した治療サイクル数及び治療間隔を遵守するよう、専門医の判断により、後日投与すべきである。

関節リウマチ**プレメディケーション**

解熱/鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。

Infusion reaction の発生頻度を減らし、重篤度を軽減させるため糖質コルチコイドによるプレメディケーションを行う。リツキサン投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg 静注を完了する。

投与量

リツキサンによる治療コースは、1,000mg の点滴静注 2 回で構成する。リツキサンの推奨投与量は 1,000mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。

RA 患者に対する再治療

再治療の必要性については、残存病変又は DAS28-ESR2.6 (treatment to remission) を超えるレベルの疾患活動性の悪化を基に、先行治療後 24 週間かけて評価を行う。

先行治療の 16 週間以内にリツキサンによる再治療は行わない。

投与方法

各コースの初回投与 : 投与開始時の推奨注入速度を 50mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上

	<p>げることができる。</p> <p>各コースの2回目投与 : 2回目投与の場合、100mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA/WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p><u>GPA/WG 又は MPA 治療におけるリツキサンの推奨投与量は、375mg/m² (体表面積) とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す。</u></p> <p><u>重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日に相当する糖質コルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾン 1mg/kg/day を経口投与 (80mg/day を超えず、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時に又はリツキサン投与開始前 14 日以内に始め、リツキサン投与期間中及びリツキサンの 4 週間投与終了後も継続する。</u></p> <p><u>4 週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない。</u></p> <p>投与方法</p> <p>初回投与 :</p> <p>投与開始時の推奨注入速度を 50mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与 :</p> <p>2 回目以降の投与の場合、100mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p><u>GPA/WG 及び MPA 患者において、リツキサン投与中及びリツキサン投与後にニューモシスティス肺炎に対する予防的処置の実施が推奨される。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	<p>2000 年 5 月 17 日 (初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫)</p> <p>2012 年 1 月 25 日 (WG、MPA)</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
備考	
6) 豪州 ¹⁶⁾	
効能・効果	<p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラ®は、下記疾患を有する患者の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CD20 陽性、未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 ・ CD20 陽性、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 ・ CD20 陽性、び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する化学療法との併用療法。 <p>慢性リンパ性白血病</p>

	<p>化学療法との併用による CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者の治療</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラとメトトレキサートとの併用で、少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤で効果不十分又は忍容性がない重症かつ活動性の関節リウマチを有する成人患者の治療</p> <p>*マブセラは、メトトレキサートとの併用により、構造的関節破壊の進行を遅らせることが X 線診断により確認されている。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。糖質コルチコイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラ単剤治療における推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、週 1 回静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>CHOP 化学療法と併用する場合のマブセラの推奨投与量は、$375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの day 1 に投与する (6 サイクル)。</p> <p>未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの day 1 に投与する。寛解導入療法は、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは化学療法の施行前に投与する。Infusion reaction が発現した場合、化学療法開始までに回復しなければならない。</p> <p>維持療法</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた患者に対してマブセラの維持療法を行うことができる。$375\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 3 ヶ月毎投与し、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する。</p> <p>び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>CHOP 療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの day 1 に静脈内投与し、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>慢性リンパ性白血病</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。糖質コルチコイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは $375\text{mg}/\text{m}^2$ を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は $500\text{mg}/\text{m}^2$ を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。マブセラ投与後に、化学療法を開始する。</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48</p>

時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9 / L$ を超える場合は、急性の infusion reaction 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率を減らし、重篤度を軽減させるために、マブセラの投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100mg の静脈内投与を行う。

治療中の投与量調整

マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤では標準的な減量法が適用可能である。

初回投与: 投与開始時の推奨注入速度は 50mg/h とする。過敏症状や infusion reaction が発現しない場合、30 分毎に 50mg/h ずつ、最大 400mg/h まで注入速度を上げる。過敏症状や infusion reaction が発現した場合、一時的に注入速度を減速するか投与を中止する。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の投与速度で投与を継続できる。

2 回目以降の投与: 2 回目以降のマブセラ投与は、100mg/h で開始することができ、その後、30 分毎に 100mg/h ずつ、最大 400mg/h まで注入速度を上げることができる。

関節リウマチ

パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。Infusion reaction の発生頻度を減らし、重篤度を軽減させるため糖質コルチコイドによるプレメディケーションを行う。マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾロン 100mg 静注を完了する。

マブセラによる治療コースは、1,000mg の点滴静注 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1,000mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。

マブセラの治療では、患者に対して、忍容性が認められた投与量のメトトレキサートを併用する。最小有効量は確立していない。

マブセラ治療期間中、糖質コルチコイド、サリチル酸、非ステロイド抗炎症剤、又は鎮痛剤による治療を継続する。

疾患活動性は定期的に評価する。疾患の兆候及び症状により再治療を行うことができる。臨床試験では、初回治療の第 1 回目投与の 16 週間以内にマブセラによる再治療を実施した症例はない。治療間隔は多様であり、多くの患者は先行治療コースの 6~12 ヶ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療が必要なかった。再治療の有効性及び安全性については、初回治療と同様であった。

ヒト抗キメラ抗体 (HACA) は、マブセラ初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACA の存在は、初回治療コース後の第 2 回目投与後に発現する infusion reaction 又はアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。さらに、HACA を発現した 1 例について、再治療コース時に B 細胞減少が認められなかった。マブセラの再治療コースを開始する前に、マブセラ治療のベネフィットとリスクのバランスについて慎重に検討すること。再治

	<p>療を行う場合は、16週間より短い間隔で投与してはならないこと考慮する。</p> <p>各コースの初回投与：</p> <p>投与開始時の注入速度を 50mg/h として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/h ずつ、最大 400mg/h まで注入速度を上げることができる。</p> <p>各コースの2回目投与：</p> <p>2回目投与の場合 100mg/h で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/h ずつ、最大 400mg/h まで注入速度を上げることができる。</p>
承認年月(または豪州における開発の有無)	<p>1998年10月6日(初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫)</p> <p>要望内容の効能・効果については、承認されていない〔承認申請中〕(2012年5月1日現在)。</p>
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

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

<海外における報告>

海外におけるリツキシマブの ANCA 関連血管炎に対する報告を調査するにあたり、PubMedにて検索式：Rituximab AND (vasculitis or ANCA or Wegener’s granulomatosis or Microscopic polyangiitis or Churg-Strauss syndrome)で一次検索を行い、Randomized Controlled Trial で絞り込みをかけた結果、以下の無作為化比較試験 2 報が確認された(検索実施日：2012年4月9日)。その他、主要なコホート研究及び症例報告を表3にまとめた。

1) シクロホスファミドを比較対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(以下、RAVE試験)(N Engl J Med 2010;363:221-232)¹⁰⁾

WG及びMPA患者(初発例又は再燃例)を対象(目標症例数200例)にリツキシマブの有効性及び安全性を検討することを目的として、シクロホスファミドを対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

寛解導入期間(6ヵ月間)：両群とも、ステロイド療法として静注メチルプレドニゾン(1,000mg/body)を最大3回投与後、経口プレドニゾン(1mg/kg、連日)を投与することと設定された。寛解例においては、経口プレドニゾンの投与量を被験薬投与開始1ヵ月後までに40mg/日に減量することとされ、医師の判断により2週間間隔で、症状に応じて漸減すること(30mg/日、20mg/日、15mg/日、10mg/日、7.5mg/日、5mg/日、2.5mg/日、0mg/日)と設定され(漸減期間は20週間)、再燃時には、プレドニゾンの投与を再開することと設定された。

ステロイド療法として静注メチルプレドニゾロン（1,000mg/body）を1～3回投与後、リツキシマブ群では、1回当たりリツキシマブ 375mg/m²を1週間間隔で4回投与することと設定された。シクロホスファミド群では、シクロホスファミド 2mg/kg/日（腎機能障害の程度に応じて調整）を経口投与することと設定され、投与開始後3～6ヵ月の間に寛解が認められた場合、シクロホスファミド群ではアザチオプリン（2mg/kg、連日）に切り替えることと設定された。

維持投与期間（7～18ヵ月）：シクロホスファミド群では、アザチオプリン 2mg/kg/日を経口投与することと設定され、リツキシマブ群では、プラセボを経口投与することと設定された。

197例（リツキシマブ群：99例、シクロホスファミド群：98例）が無作為化され、ITT集団とされた。

主要評価項目は、完全寛解（治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコア（バーミンガム血管炎活動性スコア<BVAS>をWG向けに改訂した評価スコア）が0、かつ無作為化後6ヵ月までに経口プレドニゾロンの投与中止）の達成割合とされ、非劣性マージンは-20%と設定された。

主要評価項目である完全寛解達成割合は、リツキシマブ群及びシクロホスファミド群でそれぞれ64%（63/99例）及び53%（52/98例）であり、群間差 [95.1%信頼区間] は11% [-3.2, 24.3] %であり、95.1%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-20%）を上回り、リツキシマブのシクロホスファミドに対する非劣性が示された。

安全性については、6ヵ月までの有害事象発現件数、重篤な有害事象発現件数、治療関連と判断された有害事象発現件数、及び治療関連有害事象の発現例数について、偏りは認められなかった（表1）。また、事前にプロトコルで規定された有害事象 [死亡（原因を問わない）、悪性腫瘍、白血球減少症（グレード2以上）又は血小板減少症（グレード3以上）、感染症（グレード3以上）、薬剤起因の出血性膀胱炎、静脈血栓塞栓、脳血管障害、入院、治療継続を断念せざるを得ない投与時反応] が1件以上発現した症例の割合は、リツキシマブ群22%（22/99例）、シクロホスファミド群33%（32/98例）であった。

表1：安全性（6ヵ月間）

有害事象	リツキシマブ (99例)	シクロホスファミド (98例)
全有害事象の発現件数	1035	1016
グレード3以上又は重篤な有害事象件数	79	78
グレード3以上又は重篤な有害事象で治療関連と判断された件数	58	53
治療関連と判断された有害事象が1件以上発現した症例の割合 (%)	(29%)	(29%)
治療中止に至ったグレード3以上又は重篤な有害事象の件数	6	8
プロトコルにて規定された有害事象*の発現件数	31	33
規定された有害事象*の発現例数 (%)	22 (22%)	32 (33%)
規定された有害事象*の発現件数 (%)		
死亡	1 (1%)	2 (2%)
悪性腫瘍	1 (1%)	1 (1%)
白血球減少症 (グレード2以上)	3 (3%)	10 (10%)
血小板減少症 (グレード3以上)	3 (3%)	1 (1%)
感染症 (グレード3以上)	7 (7%)	7 (7%)
出血性膀胱炎	1 (1%)	1 (1%)

静脈血栓	6 (6%)	9 (9%)
脳血管障害	0	0
入院 (原疾患 or 治療に起因する入院)	8 (8%)	2 (2%)
infusion reaction (投薬中止に至ったもの)	1 (1%)	0

*: 死亡 (理由は問わない)、悪性腫瘍、白血球減少症 (グレード2以上) 又は血小板減少症 (グレード2以上)、感染症 (グレード3以上)、薬剤由来の膀胱炎、静脈血栓、脳卒中、入院、治療継続を困難にする infusion reaction。有害事象の重症度は CTCAE version 3 を用いて判定。

2) シクロホスファミドを比較対照とした非盲検無作為化並行群間比較試験 (以下、RITUXVAS 試験) (N Engl J Med 2010;363:211-220) ¹⁷⁾

WG、MPA 及び腎限局型血管炎患者 (初発例) を対象 (目標症例数 44 例、リツキシマブ群 33 例、シクロホスファミド群 11 例) にリツキシマブの有効性及び安全性を検討することを目的として、シクロホスファミドを対照とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

両群とも、ステロイド療法として静注メチルプレドニゾロン (1,000mg/body) を単回投与後、経口糖質コルチコイド (1mg/kg/日) を投与することと設定された。経口糖質コルチコイドの投与量は被験薬投与開始 6 ヶ月後までに 5mg/日 を目標に漸減すること (1mg/kg/日<0w>、0.75mg/kg/日<1w>、0.5mg/kg/日<2w>、0.4mg/kg/日<3w>、0.33mg/kg/日<6w>、0.25mg/kg/日<8w>、12.5mg/日<16w>、10mg/日<20w>、7.5mg/日<24w>、5mg/日<28w>) と設定された。リツキシマブ群では、リツキシマブ 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与し、初回及び 3 回目投与時にシクロホスファミド 15mg/kg を投与することと設定された。シクロホスファミド群では、シクロホスファミド 15mg/kg を 2 週間毎に 3 回投与後、3 週間間隔で寛解に至るまで 6~10 回 (3~6 ヶ月間) 投与することと設定された。寛解導入後は経口アザチオプリン (2mg/kg/日) を投与することと設定された (リツキシマブ群におけるアザチオプリンによる寛解維持は実施していない)。再燃時には、リツキシマブ又はシクロホスファミドの投与が許容された。

44 例 (リツキシマブ群 : 33 例、シクロホスファミド群 : 11 例) が無作為化され、ITT 集団とされた。

主要評価項目は無作為化後 12 ヶ月時の寛解維持 (6 ヶ月時で BVAS スコアが 0 であり、6 ヶ月間の寛解維持) の割合及び重篤な有害事象 (グレード 3 以上<CTCAE version 3.0>) の発現率と設定された。

主要評価項目である投与開始後 12 ヶ月時の寛解維持達成割合は、リツキシマブ群で 76% (25/33 例)、シクロホスファミド群で 82% (9/11 例) であった。重篤な有害事象発現率は、リツキシマブ群で 42% (14/33 例) 31 件、シクロホスファミド群で 36% (4/11 例) 12 件であり、リツキシマブ群で 1.00/人・年、コントロール群で 1.10/人・年であった。

安全性について、死亡はリツキシマブ群で 6/33 例 (18%)、シクロホスファミド群で 2/11 例 (18%) に認められた。感染症は、リツキシマブ群で 12/33 例 (36%)、シクロホスファミド群で 3/11 例 (27%) に認められ、リツキシマブ群で 0.66/人・年、シクロホスファミド群で 0.60/人・年であった (表 2)。

表 2 : 安全性

有害事象 ^{*1}	リツキシマブ群 (33 例)	シクロホスファミド群 (11 例)
全グレード (1~5) ^{*2}	25 例 (76%)	7 例 (64%)
グレード 1 又は 2	21 例 (64%)	6 例 (55%)
グレード 3, 4 又は 5	14 例 (42%)	4 例 (36%)
重篤な事象	16 例 (48%)	4 例 (36%)
入院を必要とする事象又は死亡につながるおそれのある事象	12 例 (36%)	4 例 (36%)
腫瘍	2 例 ^{*3} (6%)	0
死亡	6 例 (18%)	2 例 (18%)
感染症	3 例 (9%)	1 例 (9%)
心疾患	1 例 (3%)	1 例 (9%)
末期腎不全の合併症	2 例 (6%)	0
タイプ別事象		
重篤な感染症	6 例 (18%)	2 例 (18%)
全ての感染症	12 例 (36%)	3 例 (27%)
全ての infusion reaction	2 例 (6%)	0
血液学的事象		
貧血	2 例 (6%)	2 例 (18%)
好中球減少症	2 例 (6%)	1 例 (9%)
血小板減少症	1 例 (3%)	0
低免疫グロブリン血症	1 例 (3%)	0

*1: 死亡と腫瘍の発現については、最終観察時点までの集計。その他の事象は、12 ヶ月時点の集計。

*2: 有害事象の重症度は CTCAE version 3 を用いて判定。

*3: 71 歳女性においてメラノーマ発現 (9 ヶ月時点)、60 歳女性において乳癌発現 (14 ヶ月時点)。

3) その他の報告 (コホート研究)

その他のコホート研究及び症例報告について、ANCA 関連血管炎 (WG 及び MPA) に関する報告を表 3 に示す。

表 3

文献	疾患	試験目的 試験手法	用法・用量	有効性	安全性
18	WG 8 例、MPA 2 例、いずれも既存治療抵抗性。	プロスペクティブ試験	375mg/m ² / 週 × 4 回。	6 ヶ月時点で、10 例中 9 例が完全寛解、1 例が部分寛解。 6 ヶ月時点で 8 例がプレドニゾン投与中止可能となった。 再発した 3 例中全例にリツキシマブが再投与され、再寛解した。	1 例にリツキシマブ初回投与時に軽微な infusion reaction が認められた。
19	WG 5 例、MPA 5 例、CSS 1 例、いずれも治療抵抗性 (上記の 11 例に、SLE 11 例を含めた計 22 例の報告)。	プロスペクティブ試験	375mg/m ² / 週 × 4 回。 (再投与) 1,000mg/body/2 週間隔 × 2 回。	11 例中 9 例が完全寛解、1 例が部分寛解。 寛解維持期間 16.5 ヶ月 (中央値)。 プレドニゾン及び免疫抑制剤の中止又は減量が可能となった。 再発した 6 例中 5 例にリツキシマブが再投与され、全例が再寛解した。	(SLE 11 例を含めた報告) 主な有害事象は軽度又は中等度の infusion reaction 及び感染症であった。 Infusion reaction は、糖質コルチコイド又は抗ヒスタミン剤でコントロール可能であった。 重篤な感染症が 4/22 例に認められ、いずれも免疫抑制剤の併用例であった。
7、20	WG 10 例、MPA 1 例、いずれも治療抵抗性。	レトロスペクティブ試験	375mg/m ² / 週 × 4 回。	6 ヶ月以内に、11 例全例が完全寛解、8 例が ANCA 陰性。 全例で糖質コルチコイドの漸減が可能となった。 再発した 2 例中全例にリツキシマブが再投与され、再寛解した。	8/11 例に軽微な有害事象が発現した。 Infusion reaction は、1 例で咽頭浮腫を発現し、その後に多発性関節痛を発現した。また、1 例が目眩を発現した。

				ANCAが上昇した4例にリツキシマブが再投与され、寛解維持した。	
21	WG 46 例、MPA 10 例、CCS 5 例、不明 4 例、いずれも治療抵抗性。	レトロスペクティブ試験	1,000mg/body/2 週間隔×2 回 (32 例)。 375mg/m ² /週×4 回 (26 例)。 その他 (7 例)。	完全寛解率：75% 部分寛解率：23% プレドニゾン減量又は免疫抑制剤中止 (62%、37/60 例) が可能となった。 再発例 27 例、寛解維持目的に 6 例、効果の改善目的に 5 例にリツキシマブが再投与され、84%の症例で寛解又は寛解維持した。	死亡が 2 例 (理由不明、原疾患由来の肺線維症) に認められた。 重篤な有害事象は 25 例 45 件が発現し、重篤な感染症が 16 件発現している。重篤な infusion reaction はなかった。
22	WG 7 例、MPA 2 例、いずれも再発又は治療抵抗性。	症例報告	375mg/m ² /週×4 回 (1 例)。 500mg/回/週×4 回 (5 例)。 500mg/回/週×2 回 (3 例)。	6 ヶ月時点で、完全寛解 8 例、部分寛解が 1 例。 BVAS スコア及び臨床症状の改善、プレドニゾン減量が可能となった。	重篤な有害事象は認めなかった。観察期間中に 2 例が気道感染を発現した。
23	WG 13 例、MPA 1 例、CCS 1 例、いずれも再発又は治療抵抗性。	症例報告	375mg/m ² /週×4 回。	完全寛解 6 例、部分寛解 8 例。 BVAS スコア及び CRP が改善した。 再発した 3 例中 2 例にリツキシマブが再投与され、再寛解した。	死亡が 2 例 (肺炎、B 型肝炎ウイルス再活性化後の腎不全) に認められた。 2 例で一過性の白血球減少が発現し、いずれも免疫抑制剤の併用例であった。
24	WG 14 例、MPA 1 例、CSS 1 例、いずれも再発又は治療抵抗性。	症例報告	375 mg/m ² /週×4 回 (5 例)。 500mg/body/2 週間隔×2 回 (5 例)。 1,000mg/body/2 週間隔×2 回 (6 例)。	6 ヶ月時点で、完全寛解 12 例、部分寛解 3 例。1 例は観察期間中に死亡した。 再発した 6 例中 4 例にリツキシマブが再投与され、完全寛解 3 例、部分寛解 1 例であった。	死亡は 1 例 (敗血症) に認められた。 7 例に有害事象が認められ、2 例に B 型肝炎ウイルス再活性化を認めた。また、サルモネラ感染症、侵襲性真菌感染症、サイトメガロウイルス感染症を各 1 例に認めた。
25	WG 10 例、いずれも治療抵抗性。	プロスペクティブ試験	375mg/m ² / 週 × 4 回。	3 ヶ月以内に 10 例全例が完全寛解。6 例が ANCA 陰性。 プレドニゾン減量が可能となった。 再発した 1 例にリツキシマブが再投与され、再寛解した。	2 例で帯状疱疹と神経障害を発現、その後 1 例がインフルエンザを発症。5 例で上気道感染を発現したが抗生物質で軽快。再投与 1 例で 1 回目投与時に悪寒と呼吸困難を訴えたが規定の投与は完了。
26	WG 8 例、いずれも治療抵抗性。	プロスペクティブ試験	375mg/m ² / 週 × 4 回。	リツキシマブ最終投与 4 週後に、8 例中 2 例が完全寛解、1 例が部分寛解、3 例が活動性に変化なし、2 例が悪化した。	忍容性が認められた。
27	WG 8 例、いずれも再発又は治療抵抗性。	レトロスペクティブ試験	375mg/m ² /週×4 回 (7 例)。 その後、維持療法として 375mg/m ² /4~6 ヶ月間隔。 1,000mg/body/2 週間隔×2 回 (1 例)	6 ヶ月時点で完全寛解が 3 例、部分寛解が 3 例。	1 例に infusion reaction (蕁麻疹) が発現した。
28	WG 6 例、いずれも治療抵抗性。	レトロスペクティブ試験	375mg/m ² / 週 × 4 回。	6 ヶ月時点で、6 例中 5 例が完全寛解、1 例が部分寛解。 糖質コルチコイドの減量が可能となった。 再発した 1 例にリツキシマブが再投与され、再寛解した。	忍容性が認められた。 追跡期間中に敗血症性関節炎 1 例、気道感染症 2 例が発現した。
29	WG 10 例、いずれも治療抵抗性	レトロスペクティブ試験	1,000mg/body/2 週間隔×2 回。	7 ヶ月以内に、10 例全例が完全寛解、このうち 4 例は 12	重篤な有害事象は認めなかった。

	の眼病変を有する。	験		ヵ月以上寛解維持した。 全例で糖質コルチコイド及び免疫抑制剤の減量が可能となった。 ANCAが再上昇した1例に再発防止目的でリツキシマブが再投与され、寛解維持した。	
30	WG 59 例、いずれも既存治療抵抗性	レトロスペクティブ試験	375mg/m ² /週 × 4 回。	7例が完全寛解を含む39例が改善した。20 例 (26.7%) に病勢の進行が認められた。	重篤な有害事象（入院が必要、薬剤の静注投与、生命の危機又は死亡に該当する場合）が 28.9%に発現した。肺炎の発現が多かった (14.5%)。

<国内における報告>

なし

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

1) Peer-reviewed journal のレビュー

非盲検試験、プロスペクティブ試験、レトロスペクティブ試験、症例報告等を総合的に評価し、リツキシマブは肺毛細血管炎や壊死性糸球体腎炎等の WG の血管炎性疾患の治療に有効であること³¹⁾、シクロホスファミド等の既存治療抵抗性の例に対しても有効であること、及びリツキシマブ投与により免疫抑制剤及び糖質コルチコイドの減量が可能であることが報告されている³²⁾。

2) メタ・アナリシス報告

① Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. (Rheumatology 2012;51:634-643)³³⁾

論文・発表要旨をレビューし、エビデンスレベルに応じた評価を行い、ANCA 関連血管炎の治療に当たる医療スタッフ、製薬企業、規制当局らへのリツキシマブの指針が作成されている。主なものを以下に示す。

- ・ リツキシマブは新規症例に対する寛解導入においてシクロホスファミドと同様の有効性が示されており、シクロホスファミドの使用を控えたい症例に対して推奨される。
- ・ リツキシマブは難治例、再発例に対しても有効であり、既存治療が有効でない場合の治療法として推奨される。
- ・ リツキシマブは頭部、頸部の難治性 WG に有効であり、既存治療が有効でない場合の治療手段として推奨される。
- ・ リツキシマブの一般的な用法・用量である 1 回当たり 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与する用法・用量、又は 1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する用法・用量との間において、寛解導入の有効性は同様であるが、これらの 2 つの用法・用量の有効

性及び安全性が比較検討された臨床試験成績は報告されておらず、いずれの用法・用量も推奨されている。

- ・ リツキシマブによる寛解導入後の再発に対し、リツキシマブの再投与が推奨される。
- ・ 病勢の早期コントロールに当たり、リツキシマブによる初回投与時にステロイドパルス又は経口糖質コルチコイドの併用は有用である。
- ・ ANCA 関連血管炎に対してリツキシマブを使用した場合、重篤な感染症の発現頻度が増加することを示す明確なエビデンスはない。その他の有害事象の発現頻度も他の疾患に対する治療時と同様である。
- ・ 進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が、B 細胞性悪性リンパ腫や骨髄移植を受けた例において報告されているが、抗癌剤や免疫抑制剤が併用されており、リツキシマブ、併用の免疫抑制剤、原疾患のいずれに関連があるかの評価は困難である。全身性エリテマトーデス（SLE）患者 2 例及び関節リウマチ患者 1 例でも PML の報告があるが、ANCA 関連血管炎患者での報告はない。
- ・ リツキシマブ治療後にワクチンの効果が減弱することが知られているが、既に成立している免疫応答は減弱しない。
- ・ リツキシマブ投与に伴い最も頻発する有害事象は **infusion reaction** であり、インフルエンザ様症状や呼吸困難を発現する（ANCA 関連血管炎患者では約 41%に発現）。

3) その他のレビュー

① 血管炎症候群の分子標的と制御-膠原病-病態への新たなアプローチと治療展開- 最新医学 2010;65: 51-58.¹⁾

欧州リウマチ学会のガイドラインが推奨する ANCA 関連血管炎の標準的治療プロトコルとして、寛解導入を目的とした糖質コルチコイドとシクロホスファミドの併用療法及び寛解維持を目的とした経口免疫抑制剤について言及された上で、これらの標準的治療の無効例に対する治療として、リツキシマブを始め、免疫抑制剤（15-デオキシスパーガリン、ミコフェノール酸モフェチル）や生物製剤（抗胸腺細胞グロブリン、インフリキシマブ）が記載されている。

② 治療における免疫抑制剤の最近の話題-血管炎と腎障害 腎と透析 2010;68(1):100-103.³⁴⁾

ANCA 関連血管炎に対するシクロホスファミドの有用性について過去の欧米における臨床試験成績が引用されており、その他の薬剤として生物製剤のエタネルセプト、インフリキシマブ及びリツキシマブについて記載されている。エタネルセプト、インフリキシマブ等の抗 TNF 製剤については、有効性評価においてプラセボとの差が認められなかったことや有害事象等の点で課題が残るとされている一方、リツキシマブについては、難治性 WG に対し、リツキシマブとプレドニゾン併用による非盲検試験の結果について言及され、高い寛解導入割合と長期の寛解維持、再発時のリツキシマブ再投与で再寛解が得られること等から、治療効果が期待でき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

<海外における教科書等>

- 1) Harrison's principle of internal medicine 18th Edition (2011)³⁵⁾ Part 15 : Disorders of the joints and adjacent tissues Chapter 326 : The vasculitis syndromes

欧米で実施された重症の WG 又は MPA 患者を対象としたリツキシマブとシクロホスファミドの無作為化比較試験 (RAVE 試験及び RITUXVAS 試験) の結果について言及され、リツキシマブとシクロホスファミドの有効性は同様であったが、再発例に限定すると、リツキシマブ群はシクロホスファミド群に比べ有意に優れていたと記載されている。また、リツキシマブについて、シクロホスファミドのような膀胱への毒性及び不妊への懸念がなく、リツキシマブ投与に伴う重篤な有害事象は、infusion reaction や皮膚粘膜症状であり、また、極めて稀ではあるが PML の報告があると記載されている。

<日本における教科書等>

調査した範囲でなし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) 欧州リウマチ学会のガイドライン¹¹⁾

小型血管炎及び中型血管炎における寛解導入療法として、糖質コルチコイドとシクロホスファミドの併用療法を第一選択として推奨されており、これらの標準的治療で寛解に至らない又は寛解導入後も頻回に再燃を反復する症例に対する治療選択肢のひとつとして、リツキシマブの使用 (375mg/m²を週に1回、計4回投与) が推奨されており、5つの非盲検臨床試験の集計結果として、46例中42例に寛解が得られた (寛解率91%) 旨が報告されている。

- 2) 英国リウマチ学会のガイドライン¹²⁾

リツキシマブによる B 細胞除去療法は、治療抵抗性や難治例、又は既存治療が禁忌である場合の治療手段として考慮するに値すると報告されている。リツキシマブは再発性の血管炎に対して継続的な寛解をもたらし、感染症リスクが増大することなく、また、併用する免疫抑制剤や糖質コルチコイドの減量又は中止を可能になることが報告されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2011 年 (厚生労働省難治性疾患克服研究事業)²⁾

ANCA 関連血管炎の再発例に対して、欧米で実施されたリツキシマブとシクロホスファミドの比較試験 (RAVE 試験及び RITUXVAS 試験) に言及され、リツキシマブが有用であったことが報告されている。また、ANCA 関連血管炎の難治例に対して、B 細胞を枯渇させるリ

リツキシマブは、寛解導入及び寛解維持が期待できる新たな治療法である¹⁸⁾と記載されている。リツキシマブを投与することで、感染症のリスクが増大することなく、免疫抑制剤の中止や糖質コルチコイドの減量及び中止が可能であると記載されている。なお、再発例及び難治例に対して、これまでに実施された5つの非盲検試験^{18),20),22),25),27)}では、46例中42例(91%)で6ヵ月以内に寛解に達した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

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、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究2試験、及びリツキシマブを投与した使用実態が報告されている。

1) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究^{36),37)}

厚労省特定疾患の診断基準を満たすWG又はMPAの患者を対象とし、選択基準：①シクロホスファミドを用いた治療を6ヵ月以上施行しても寛解導入が困難な患者、②寛解導入されたが1年以内に再燃し、再びシクロホスファミドの治療が必要な患者、③副作用等でシクロホスファミドの投与が困難な患者と設定された。リツキシマブ375mg/m²を1週間間隔で計4回投与し、これを1サイクルとし、プレドニゾロンの0.5～1mg/kgを併用し、治療開始から8週間後までに20mg/日以下になるよう漸減を行い、以後可能な限り漸減することと設定された。主要評価項目は6ヵ月後及び12ヵ月後の完全寛解(BVAS/WG=0)とされ、副次的評価項目は、有害事象(随時)、QOL(SF-36、0、6、12ヵ月時)、BVAS/WG VDI(0、3、6、9、12ヵ月)と設定された。

2006年4月から12月までに5施設から計7例(WG5例、MPA1例及びCSS1例)が登録されたが、同年12月に、米国でリツキシマブ投与歴を有するSLEにおける進行性多巣性白質脳症(PML)発現例の報告があり、本試験における安全性検討委員会の勧告を受け、臨床試験が中止された。既に投与された症例については患者の再同意を得て追跡調査を行われた。

有効性については、末梢血B細胞(CD19陽性)の速やかな消失とともに半数以上の患者で短期的な有効性が認められた。3例で再燃が認められたが、いずれもリツキシマブ投与よりも長期に経過していた。

有害事象として、日和見感染による死亡1例、網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害1例を認めている。同症例はその後の経過で前立腺癌を合併した。また、HBs抗原陰性HBs抗体陽性患者にB型肝炎ウイルスの再活性化によるde novo肝炎の発症が認められた。さらに、HBc抗体陽性患者より肝癌の発生が認められた。また再燃が認められた3例のうち1

例で WG の再発による気道閉塞が原因で死亡した。

2) Wegener 肉芽腫症による難治性眼窩内肉芽腫に対するリツキシマブの有用性に関する研究³⁸⁾

厚労省特定疾患の診断基準を満たす、眼窩内肉芽腫を合併した WG 患者を対象とし、選択基準はシクロホスファミド効果不十分又は禁忌の患者と設定された。3 例が登録され、いずれもシクロホスファミド間欠静注療法 (IVCY) による治療経過中に視力障害が認められており、1 例はインフリキシマブが投与されたが視力障害が増悪した。

プレドニゾロン 0.5~1mg/kg への増量とともにリツキシマブ 375mg/m² の点滴静注を 1 週毎に計 4 回投与したところ、リツキシマブ投与 4 週以内に 3 例ともに眼窩内肉芽腫による視力障害、眼痛、眼窩 CT の改善が認められた。肺内肉芽腫性病変を合併した 2 例で、咳嗽や画像所見の消失が認められた。治療開始後 7~9 ヶ月経過時点においても、3 例とも末梢血 CD19 陽性細胞数は 0.1%以下に維持され、眼病変を含む WG の再燃は認められなかった。

3) 国内での WG 患者に対する寛解導入を目的としたリツキシマブの症例報告 (表 4)

表 4

症例	リツキシマブの用法・用量	安全性	有効性	文献番号
WG 15 歳、女性	375mg/m ² /回を 1 週間間隔で計 4 回。	—	気管支びらん及び肺結節が消失。投与 6 ヶ月後に CD19 陽性 B 細胞が回復し始め、PR3-ANCA が増加した。鼻出血を伴う再燃を認めたため、リツキシマブを再投与し、寛解状態に至る。	39
WG 35 歳、女性	375mg/m ² /回を 1 週間間隔で計 4 回。	—	眼窩内肉芽腫が消失、肥厚性硬膜炎が軽減。	39
WG 55 歳、女性	375mg/m ² /回を 4 週間間隔で計 2 回。	易感染性による気管支炎を併発。	咽頭部腫脹の改善。PR3-ANCA 陰性。投与 11 ヶ月後に PR3-ANCA が増加し始めたため、リツキシマブを再投与し、以後、再燃は認められていない。	40
WG (MPA) 63 歳、男性	500mg/回を 1 週間間隔で計 4 回。	—	炎症反応は軽快。投与から約 1 年後、炎症反応の再上昇を認めたため、リツキシマブ再投与。以後、1 年間隔でリツキシマブの維持療法を施行し、経過は良好。	41

4) 国内でのリツキシマブの ANCA 関連血管炎 (WG 及び MPA) の使用報告 (表 5)

国内の使用実態について、独立行政法人 科学技術振興機構が提供する JDeram II から検索 (検索実施日 : 2012 年 4 月 11 日) された報告を中心に、関連学会の要旨集等に基づき調査し、計 45 例の使用報告が得られた。

なお、この 45 例には、上記 1)、2) の 2 つの厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 分担研究、及び 3) に記載した使用報告の症例も含まれている。

表 5

症例	リツキシマブの用法・用量	予後	文献
1 WG 30 歳、男性	375mg/m ² ×4 回。	結節影が縮小傾向。	42
2 WG	シクロホスファミド減量による	不明。	43

	35歳、男性	再燃時に375mg/m ² ×4回。		
3	WG 55歳、女性	再燃時に375mg/m ² ×2回（4週間隔）。併用療法：ステロイドパルス。	咽頭部腫脹の改善。PR3-ANCA及びCRP陰性化。	40、44
4	WG/CSS 14歳、女性	下気道病変増悪後に375mg/m ² ×4回。併用療法：IVCY。	肺病変の改善。	39、45、46、47
5	WG 35歳、女性	右眼窩内肉芽腫増悪後に375mg/m ² ×4回。	経過観察中。	39、45、46、47、48、49
6	WG 21歳、女性	不明。	眼痛、視力障害、眼球運動の速やかな改善、眼窩内腫瘍の縮小。眼窩内腫瘍以外の病態も改善。	50 (症例9と同一症例の可能性有り)
7	WG 50歳、女性	不明。	眼痛、視力障害、眼球運動の速やかな改善、眼窩内腫瘍の縮小。眼窩内腫瘍以外の病態も改善。	50 (症例10と同一症例の可能性有り)
8	WG 62歳、男性	不明。	眼痛、視力障害、眼球運動の速やかな改善、眼窩内腫瘍の縮小。眼窩内腫瘍以外の病態も改善。	50 (症例11と同一症例の可能性有り)
9	WG 22歳、女性	375mg/m ² /週×4回。併用療法：プレドニゾン増量。	投与4週間以内に眼窩内肉芽腫による視力障害、眼痛、眼窩CT所見の改善。肺病変について咳嗽、画像所見の消失。治療開始後7～9カ月経過時点で再燃は認められなかった。	38 (症例6と同一症例の可能性有り)
10	WG 50歳、女性	375mg/m ² /週×4回。併用療法：プレドニゾン増量。	投与4週間以内に眼窩内肉芽腫による視力障害、眼痛、眼窩CT所見の消失。肺病変は咳嗽、画像所見の消失を認めた。治療開始後7～9カ月経過時点で再燃は認められなかった。	38 (症例7と同一症例の可能性有り)
11	WG 63歳、男性	375mg/m ² /週×4回併用療法：プレドニゾン増量。	投与4週間以内に眼窩内肉芽腫による視力障害、眼痛、眼窩CT所見の消失。治療開始後7～9カ月経過時点で再燃は認められなかった。	38 (症例8と同一症例の可能性有り)
12	WG 21歳、女性	シクロホスファミド抵抗性を確認後に375mg/m ² /週×4回投与。	投与1週間頃より右外眼角部腫瘍縮小傾向、疼痛、難聴、咳嗽等の臨床症状及び画像所見が急速に改善。眼窩腫瘍の縮小、右肺野末梢壁の空洞性病変の消失。BVASの改善。	51、52
13	WG 年齢不明 性別不明	375mg/m ² /週×4回。	改善。	53
14	WG 64歳、女性	2回目の再発時に投与（投与量不明）。	長期寛解を維持。肺病変は改善し、再発せず。	54、55
15	WG 27歳、男性	再燃時に投与（投与量不明）。	左眼症状は軽快傾向。	56
16	WG 58歳、男性	375mg/m ² 併用療法：3サイクルの白血球除去とアザチオプリン追加。	改善。	57
17	WG 49歳、女性	ステロイドパルス、プレドニゾン+メトトレキサート増量後の頭痛再燃時に375mg/m ² /週×4回投与。	頭痛及びPR3-ANCA値は改善。投与開始後5カ月時点で再燃は認められなかった。	58
18 20	WG (3例) 年齢不明 性別不明	不明。	全例で肉芽腫の縮小、BVAS及びPR3-ANCAの低下。全例で投与後半年～1年で再燃し、2例に再投与し、1例は再燃なし、もう1例は糖質コルチコイド中等量以下で治療可能。	59
21	WG 62歳、男性	375mg/m ² /週×4回投与。	効果：改善 転帰：部分寛解	37
22	WG 50歳、女性	375mg/m ² /週×4回投与。	効果：改善 転帰：寛解	37
23	WG 39歳、男性	375mg/m ² /週×4回投与。	効果：軽快 転帰：死亡	37
24	WG 34歳、女性	375mg/m ² /週×4回投与。	効果：無効 転帰：不変	37
25	WG 71歳、女性	375mg/m ² /週×4回投与。	効果：軽快 転帰：寛解	37
26	WG 35歳、男性	シクロホスファミド中止後に3回投与（投与量不明）。	視神経管周囲の硬膜肥厚の改善。頭痛の消失。	60
27	WG	375mg/m ² /週×2回。	2日後に解熱。速やかに呼吸機能と画像上の	61、62

	67歳、男性		肺病変の改善。	
28	WG 70歳代、男性	ミコフェノール酸モフェチル中止後に500mg/週×4回。 併用療法：ステロイドパルス。	臨床症状改善。頭部腫瘍径の縮小。	63
29 32	WG 平均53歳 (35-64歳) 男性2例 女性2例	375mg/m ² /週×4回。 併用療法：糖質コルチコイド増量。	眼窩内腫瘍の縮小1例。肺多発結節影の縮小2例。	64
33	WG 42歳、男性	600mg×4回。	投与後にPSL漸減、アザチオプリンが投与されたが、球後視神経炎再発により、メチルプレドニゾンパルスを施行し、改善後にIVCY再開。以後再発なし。	65
34	WG 31歳、女性	670mg×4回。 併用療法：プレドニゾン、メトトレキサート。	結節病変の消失。投与4ヵ月後にメトトレキサート中止したところ、増悪。	66
35	WG 22歳、男性	200mg/日×1回 併用療法：シクロホスファミド、アザチオプリン。	PR3-ANCA陰性。その後再燃なし。	67
36	ANCA 51歳、女性	不明。 併用療法：シクロホスファミド。	腎機能は次第に改善。	68
37	MPA 年齢不明 性別不明	375mg/m ² を1又は2週間おきに2～4回投与（自己免疫疾患6例に対する報告）。	改善傾向を示したが、重篤な感染症を合併。	69
38	MPA 78歳、女性	再燃時に投与（投与量不明）。	改善なし。	70
39	MPA 70歳、女性	下肢の浮腫と腎機能障害が再発後に375mg/m ² /週×4回投与。 併用療法：プレドニゾン	腎機能障害の改善。帯状疱疹、尿路感染症を併発し、血球貪食症候群を発症。 転帰：死亡（全身状態悪化）	71、72
40	MPA 57歳、男性	500mg×1回。 併用療法：ステロイドパルス、免疫グロブリン、シクロホスファミド。	転帰：死亡（消化管出血による出血性ショック）。	73
41	MPA 59歳、女性	血漿交換の中止が困難となった後に、150mg/m ² （200mg）×1回投与。	血小板上昇、破碎赤血球消失、溶血指標の改善。血漿交換の中止が可能。完全寛解。	74
42	WG (MPA) 63歳、男性	500mg/週×4回。 （以降1年間隔で投与、報告までに計3回実施。）	炎症反応の軽快。	41
43	MPA 70歳、女性	375mg/m ² /週×4回。	効果：改善 転帰：死亡	37
44	ANCA関連腎炎 70歳、男性	4週投与（投与量不明）。	白血球数減少、好中球回復。完全寛解。	75
45	ANCA関連血管炎の疑い (MPO-ANCA陽性) 29歳、男性	血栓性微小血管症と診断時、血漿交換後に投与（投与量不明）。	呼吸状態、貧血・血小板減少の改善。	76

7. 公知申請の妥当性について

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

海外では、無作為化比較試験（RAVE試験及びRITUXVAS試験）において、リツキシマブはWG及びMPAに対する寛解導入療法としてシクロホスファミドに劣らず有効であることが示され、複数の非盲検試験、症例検討においてもWG及びMPAに対してリツキシマブが

有効であることが報告されている。これらの報告を踏まえ、総説、教科書及びガイドラインにおいて **WG** 及び **MPA** に対するリツキシマブの使用が推奨されており、米国及びカナダでは既に承認され、欧州及びオーストラリアでは承認申請中の状況にある。本邦においては、**WG** 及び **MPA** の患者数が非常に少ないため比較試験成績等は得られていないが、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の分担研究及び複数の症例報告において、リツキシマブが **WG** 及び **MPA** に対して有効であると報告されている。また、本邦の ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインにおいて、リツキシマブの使用が推奨されている。

以上より、検討会議は、日本人 **WG** 及び **MPA** 患者におけるリツキシマブの有効性は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

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

海外臨床試験、国内の症例報告等において認められた有害事象は、免疫抑制作用を有する生物製剤で認められる有害事象と同様に、感染症（肺炎、ウイルス感染等）、**infusion reaction** 等であり、また、既承認の適応症（**B** 細胞性非ホジキンリンパ腫）における安全性プロファイルと同様の傾向であった。**B** 細胞性非ホジキンリンパ腫患者におけるリツキシマブの安全性プロファイルについて、日本人と外国人で異なる傾向は認められていない。また、欧米では、リツキシマブは関節リウマチに対しても承認されているが、**B** 細胞性悪性リンパ腫患者と関節リウマチ患者においても、安全性プロファイルは類似しており、リツキシマブの安全性プロファイルについて、疾患による大きな相違は示唆されていない。

さらに、海外臨床試験（**RAVE** 試験及び **RITUXVAS** 試験）及び国内の症例報告における **WG** 及び **MPA** に対するリツキシマブの用法・用量は $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ を 4 回投与であり、本邦における **B** 細胞性悪性リンパ腫に対する承認用法・用量（ $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ を 8 回投与）の範囲内であり、本邦における **B** 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する臨床試験、製造販売後の使用成績調査等から、日本人における $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ を 8 回投与までのリツキシマブの安全性は許容可能であることが確認されている。

なお、リツキシマブ投与歴を有する **B** 細胞性悪性リンパ腫患者、**SLE** 患者、関節リウマチ患者等において稀ではあるが **PML** の発現が報告されている。現時点までにリツキシマブ投与歴を有する **WG** 及び **MPA** 患者で **PML** 発現例は報告されていないものの、原疾患にかかわらず発現リスクを有すると考えられることから、**WG** 及び **MPA** 患者においても十分な留意が必要と考える。

以上より、検討会議は、日本人 **WG** 及び **MPA** 患者におけるリツキシマブの安全性に、既承認の適応症と比べて新たな問題はないと考えられることから、既承認の適応症（**B** 細胞性非ホジキンリンパ腫）と同様に、リツキシマブの使用が可能な医療施設及び医師を、**infusion reaction** の発現等の緊急時に十分に対応できる医療施設、**WG** 及び **MPA** の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師と限定した上で、従来同様に十分な安全対策を講じることを前提に、日本人 **WG** 及び **MPA** 患者におけるリツキシマブの安全性は許容可能であると考えられる。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上記(1)及び(2)より、日本人WG及びMPA患者におけるリツキシマブの有効性及び安全性は医学薬学上公知である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、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

【設定の妥当性について】

初発例又は再発例のWG及びMPA患者を対象に実施された海外における無作為化比較試験(RAVE試験及びRITUXVAS試験)において、リツキシマブの有効性及び安全性が確認されていることから、効能・効果は、「ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」とすることが適当であると判断した。

なお、国内外の使用実態では、シクロホスファミド等の既存治療に効果不十分な患者に使用されている例が多く、国内外のガイドラインにおいても、WG及びMPAの難治例又は重症例において、シクロホスファミド等の強力な免疫抑制剤に治療抵抗性となった場合や副作用等による使用禁忌の例にリツキシマブが主たる治療方法として推奨されていることを踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意において、既存治療で効果不十分な場合、既存治療が使用禁忌の場合、再発を繰り返す場合にリツキシマブの使用を考慮する旨を記載することが適当であると考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を1週間間隔で4回点滴静注する。

【設定の妥当性について】

$375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ を4回投与の用法・用量で実施された海外における無作為化比較試験(RAVE試験及びRITUXVAS試験)でWG及びMPAに対するリツキシマブの有効性及び安全性が確認されていること、また、国内の研究及び使用実態においても同じ用法・用量が使用されていることから、WG及びMPAに対しては当該用法・用量が適当であると判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

「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、リツキシマブのWG及びMPAに対する有効性及び安全性に関する一定のエビデンスが得られていると考える。

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) 尾崎承一. 血管炎症候群の分子標的と制御 -膠原病-病態への新たなアプローチと治療展開-. 最新医学. 2010; 65: 51-58.
- 2) 尾崎承一、榎野博史、松尾清一 編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業, 2011
- 3) ハリソン内科学-第2版
- 4) 2006-2007 年度合同研究班報告: ダイジェスト版 血管炎症候群の診療ガイドライン. Circulation Journal. 2008; 72(Suppl. IV): 1319-1346. Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ozaki_d.pdf[cited June 29, 2011]
- 5) Specks U, et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. Arthritis Rheum. 2001;44:2836-2840.
- 6) Langford CA. Wegener's granulomatosis: current and upcoming therapies. Arthritis Res Ther. 2003;5(4):180-191
- 7) Keogh K A, Wylam ME, Specks U. Rituximab-A potential mechanism-based therapy for treatment of refractory ANCA-associated vasculitis. Kidney Blood Press Res. 2003; 26:293.
- 8) Eriksson P. Short-term outcome and safety on 5 patient with ANCA-positive vasculitis treated with rituximab. Kidney Blood Press Res. 2003; 26:294.

- 9) Jayne DRW, et al. B-cell depletion with rituximab for refractory vasculitis *Kidney Blood Press Res* 2003; 26:294.
- 10) Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 221-232.
- 11) Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 310-317.
- 12) Lapraik C, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*. 2007; 46: 1-11.
- 13) 米国リツキシマブ添付文書. Food and Drug Administration. Rituxan, Label and Approval History, Action date 10/19/2012, Supplement Number #5367. Food and Drug Administration. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s5388lbl.pdf [Cited 2012 November 16]
- 14) 欧州リツキシマブ製品情報. European Medicines Agency. Mabthera, rituximab, Product Information. 20/12/2010 MabThera -EMA/H/C/000165 -II/0070/G. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [Cited 2012 April 11]
- 15) 加国リツキシマブ製品情報. Health Canada. RITUXAN, product monograph. Available from: <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=eng&code=65597> [Cited 2012 April 11]
- 16) 豪国リツキシマブ添付文書. Australian Government, Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Rituximab, Product and Consumer Medicine Information. Available from: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-04141-3> [Cited 2012 April 11]
- 17) Jones RB, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 211-220.
- 18) Stasi R, et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology*. 2006; 45: 1432-1436.
- 19) Smith KGC, et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 2970-2982.
- 20) Keogh KA, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 262-268.
- 21) Jones RB, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 2156-2168.
- 22) Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*. 2005; 257:540-548.
- 23) Lovric S, et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial transplant*. 2009; 24: 179-185.

- 24) Wendt M, et al. Rituximab in relapsing or refractory ANCA-associated vasculitis: a case series of 16 patients. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:116-119.
- 25) Keogh KA, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 180-187.
- 26) Aries PM, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 853-858.
- 27) Brihaya B, et al. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(Suppl. 44):S23-S27.
- 28) Henes JC, et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis-additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 1711-1715.
- 29) Taylor SR, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 1540-1547.
- 30) Holle JU, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:327-333.
- 31) Chung SA, Seo P. Advances in the use of biologic agents for the treatment of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21(1): 3-9.
- 32) Bosch X, et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA*. 2007; 298: 655-669.
- 33) Guerry M-JCJ, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2012;51:634-643.
- 34) 高鳥志乃、蓑田清次. 治療における免疫抑制薬の最近の話題-血管炎と腎障害. *腎と透析*. 2010; 68(1): 100-103.
- 35) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL and Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2011. p. 2791-2794.
- 36) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究. 平成 22 年度総括・分担研究報告書. p.42-47.
- 37) 尾崎承一, 他. 難治性症例に対する新たな治療法. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班, 難治性血管炎に関する調査研究班, 進行性腎障害に関する調査研究班. 2011; p.73-86.
- 38) 山田秀裕. Wegener 肉芽腫症による難治性眼窩内肉芽腫に対するリツキシマブの有用性に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）2006 年度分担研究報告書, 104-110.
- 39) Naoto Tamura, et al. Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab. *Internal Medicine*. 2007; 46: 409-414.
- 40) 南 留美、他. 多彩な臨床症状を呈し rituximab が奏効した Wegener 肉芽腫症の 1 例. *日本*

- 臨床免疫学会誌. 2007; 30: 133-138.
- 41) 寶來 吉朗, 他. リツキシマブ療法が奏効した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日本臨床免疫学会誌. 2010; 33: 105-110.
 - 42) 高橋伸幸, 他. リツキシマブが有効であった再発性 Wegener 肉芽腫症の一例. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 14 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2005; p.177.
 - 43) 速水芳仁, 他. Rituximab を使用した難治性 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 15 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2006; p.339.
 - 44) 南留美, 他. 多彩な臨床症状を呈し rituximab が奏効した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 15 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2006; p.339.
 - 45) 平島美賀, 他. リツキシマブを投与した難治性ウェゲナー肉芽腫症の 2 症例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 15 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2006; p.339.
 - 46) 松平蘭, 他. リツキシマブが有効であった難治性 Wegener 肉芽腫症の二症例. 関東リウマチ. 2007; 40: 164-175.
 - 47) 鈴木絢子, 他. 治療抵抗性 Wegener 肉芽腫症の 3 例. 東京内科医会誌. 2009; 24(3): 187-190.
 - 48) 松平蘭, 他. リツキシマブが有効であった肥厚性硬膜炎および右眼窩内肉芽腫を認めた難治性 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日本内科学会雑誌. 2007; 96(7): 1464-1466.
 - 49) 松平蘭, 他. Rituximab が有効であった難治性の肥厚性硬膜炎と右眼窩内肉芽腫を認めた Wegener 肉芽腫 (WG) の 1 例. 第 534 回日本内科学会関東地方会抄録集. 2006; p.20.
 - 50) 島田恵子, 他. Wegener 肉芽腫症による治療抵抗性の眼窩内肉芽腫に rituximab が有効であった三例. 日本臨床免疫学会誌. 2006; 29(4): 284.
 - 51) 伊東宏, 他. Cyclophosphamide 抵抗性 Wegener 肉芽腫症 (WG) に Rituximab が有効であった一例. 関東リウマチ. 2007; 40: 156-163.
 - 52) Seido Ooka, et al. Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. Mod Rheumatol. 2009;19(1):80-83,
 - 53) 東光久, 他. 自己免疫疾患、慢性 GVHD 7 例に対する Rituximab (RTX) の効果. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 16 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2007; p.336.
 - 54) 長谷川均, 他. 生物学的製剤による難治性膠原病疾患の治療. 日本内科学会雑誌. 2009; 98(Suppl) :201.
 - 55) 河野政志, 他. 難治性再発性ウェゲナー肉芽腫症 (WG) に対する抗 CD20 抗体療法第 19 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会. 2008; p.34.
 - 56) 若新英史, 他. 眼窩腫瘍で再燃した Wegener 肉芽腫症の一症例. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 18 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2009; p.321.
 - 57) 磯田健太郎, 他. リツキシマブ (RTX) が有効であった難治性ウェゲナー肉芽腫症の 1 例. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 19 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2010; p.677.
 - 58) 渡部理恵, 他. 難治な経過を呈し rituximab が奏効した Wegener 肉芽腫症関連肥厚性硬膜炎の 40 歳代女性例. 臨床神経学. 2010; 50(6): 437.

- 59) 松平蘭, 他. 難治性ウェゲナー肉芽腫症に対するリツキシマブの長期治療効果. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 19 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2010; p.542.
- 60) 大石裕子, 他. 視野障害を呈した Wegener 肉芽腫症の一例. 関東リウマチ. 2010; 44: 48-54.
- 61) 石崎淳, 他. 抗 CD20 抗体リツキシマブが著効した致死的肺胞出血合併 Wegener 肉芽腫 (WG) 症例のリンパ球表面抗原の変化. 日本臨床免疫学会会誌. 2011; 34(4): 314.
- 62) 石崎淳, 他. 抗 CD20 抗体リツキシマブにより救命し得た治療抵抗性の肺胞出血を伴った Wegener 肉芽腫症の 1 症例. 第 42 回九州リウマチ学会学術集会抄録集. 2011; p.77.
- 63) 大石大輔, 他. リツキシマブが有効であった腹膜透析患者における頭蓋内病変を合併した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日本透析医学会雑誌. 2011; 44(Suppl.1): 528.
- 64) 櫻井則之, 他. Rituximab を投与した難治性 Wegener 肉芽腫症 4 例の臨床的検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 20 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2011; p.376.
- 65) 木村佳貴, 他. 大脳に結節性病変を有し、球後視神経炎の再発を繰り返す難治性 granulomatosis with polyangitis (GPA) の一例. 第 22 回日本リウマチ学会関東支部学術集会抄録集. 2011; p.62.
- 66) 北垣内みえ, 他. インフリキシマブが奏効した難治性再発性 Wegener 肉芽腫症の一例. 関東リウマチ. 2011; 44: 55-61.
- 67) 米山舞, 他. 再発難治性の Wegener 肉芽腫症に対し、集学的免疫抑制療法により病勢のコントロールが可能となった一例. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 21 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2012; p.539.
- 68) 河島昌典, 他. SLE と ANCA 関連血管炎の合併例. アレルギー. 2008; 57: 1513.
- 69) 有沼良幸, 他. 当科における自己免疫疾患に対するリツキシマブの使用経験. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 15 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2006; p.341.
- 70) 松下裕一, 他. エタネルセプトが寛解維持に有効であった、肥厚性硬膜炎を呈した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 第 19 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会抄録集. 2008; p.37.
- 71) 外丸詩野, 他. リツキシマブ投与後に日和見感染症を併発して死亡した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 脈管学. 2008; 46(5): 494
- 72) 外丸詩野, 他. リツキシマブ投与後に日和見感染症を併発して死亡した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 北海道医学雑誌. 2009; 84(1): 62.
- 73) 和倉大輔, 他. 消化管潰瘍で発症し、急速進行性腎炎と多発肺結節を伴った治療抵抗性 ANCA 関連血管炎の 1 例. 日本臨床免疫学会会誌. 2010; 33(1): 31-36.
- 74) Yukari Asamiya, et al. Successful Treatment with Rituximab in a Patient with TTP Secondary to Severe ANCA-Associated Vasculitis. Internal Medicine. 2010; 49(15): 1587-1591.
- 75) 前川出, 他. Rituximab が奏効した ANCA 陽性腎炎合併慢性リンパ性白血病の一例. 臨床血液. 2003; 44(8): 889.
- 76) 能木場宏彦, 他. びまん性肺胞出血をきたした MPO-ANCA 陽性強皮症の一例. 第 40 回日本腎臓学会東部学術大会抄録集. 2010; p.723.

資料 4 - 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）

トラスツズマブ（遺伝子組換え）

HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としての A 法
（1 週間間隔投与）の用法・用量の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：トラスツズマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：ハーセプチン注射用 60、同 150	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	日本乳癌学会	
要望内容	効能・効果	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法との <u>同時併用療法</u>
	用法・用量	<p>HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法には <u>A 法*</u>または <u>B 法**</u>を使用する。</p> <p><u>A 法</u>：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブとして初回投与時には <u>4mg/kg（体重）</u>を、2 回目以降は <u>2mg/kg</u>を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブとして初回投与時には 8mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> <p>*A 法：1 週間 1 回投与（初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg）、 **B 法：3 週間 1 回投与（初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg） 注）要望内容は二重下線</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	該当なし

備考	本報告書では、各国の添付文書上の表記を除き、「HER2 過剰発現」と「HER2 陽性」の総称として、「HER2 陽性」を用いることとした。
----	---

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性	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、「HER2 陽性乳癌」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。
(2) 医療上の有用性についての該当性	欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、「HER2 陽性乳癌」に対する術後補助化学療法としてのトラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の 1 週間間隔投与法は「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると検討会議は判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	<p><u>乳癌術後補助化学療法</u></p> <p>本薬は、<u>HER2 過剰発現が確認されたリンパ節転移陽性又は陰性（エストロゲン受容体（ER）／プロゲステロン受容体（PR）陰性、又はいずれか 1 つの高リスク要因を有する）乳癌の術後補助化学療法に適応される：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ドキソルビシン、シクロホスファミド、及びパクリタキセル又はドセタキセルから成るレジメンを構成する薬剤の一つ</u> ・ <u>ドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与</u> ・ <u>アントラサイクリン系薬剤を含む集学的治療施行後の単独投与</u> <p><u>転移性乳癌</u></p> <p>本薬は以下のように適応される：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌の一次治療におけるパクリタキセルとの併用投与</u> ・ <u>HER2 過剰発現が確認された乳癌患者のうち、転移病巣に対する化学</u>

	<p>療法歴を有する患者に対する単独投与</p> <p><i>転移性胃癌</i></p> <p>本薬はカペシタビン又はフルオロウラシル（以下、「5-FU」）、及びシスプラチンとの併用投与で、転移病巣に対する治療歴のない HER2 過剰発現が確認された転移性の胃又は胃食道接合部の腺癌に対して適応される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>推奨用量及び投与スケジュール</p> <p>急速静注又はボラス投与は行わないこと。他の薬剤と混合しないこと。</p> <p><u>乳癌術後補助化学療法：</u></p> <p>以下のいずれかの用法・用量により計 52 週間投与すること。</p> <p><u>パクリタキセル、ドセタキセル、又はドセタキセル／カルボプラチンとの併用投与中及び併用投与終了後：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>化学療法施行中の初期 12 週間（パクリタキセル又はドセタキセル）又は 18 週間（ドセタキセル／カルボプラチン）は、初回投与量 4mg/kg を 90 分以上かけて点滴静注し、以降は、1 週間間隔で 2mg/kg を 30 分かけて点滴静注する。</u> ・ 1 週間間隔投与の最終投与 1 週間後からは、3 週間間隔で 6mg/kg を 30～90 分以上かけて点滴静注する。 <p>アントラサイクリン系薬剤を含む集学的治療後 3 週間以内に開始される単独投与：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与量 8mg/kg を 90 分かけて点滴静注する。 ・ 2 回目以降は、3 週間間隔で 6mg/kg を 30～90 分以上かけて点滴静注する。 <p><u>転移性乳癌の治療：</u></p> <p>本薬は単独投与又はパクリタキセルと併用投与する。初回投与量 4mg/kg を 90 分かけて点滴静注し、以降は、1 週間間隔で 2mg/kg を 30 分かけて点滴静注し、病勢が進行するまで投与を繰り返す。</p> <p><u>転移性胃癌の治療：</u></p> <p>本薬は初回投与量 8mg/kg を 90 分かけて点滴静注し、以降は、3 週間間隔で 6mg/kg を 30～90 分以上かけて点滴静注し、病勢が進行するまで投与を繰り返す。</p> <p>用量調節</p> <p><i>Infusion reaction</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 軽度から中等度の infusion reaction が発現した場合は、投与速度を減速すること。 ・ 呼吸困難又は臨床的に重大な低血圧症が生じた患者は投与を中断す

	<p>ること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 重篤又は生命を脅かす infusion reaction が発現した場合は、投与を中止すること。 <p>心筋症</p> <p>本薬による治療開始前、及び治療中は定期的に左室駆出率（left ventricular ejection fraction、以下、「LVEF」）を評価すること。</p> <p>下記のいずれかに該当する場合は、投与を4週間以上延期すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> LVEF が投与開始前値を絶対値として16ポイント以上低下 LVEF が施設基準値上限を下回り、投与開始前値を絶対値として10ポイント以上低下 <p>LVEF が4～8週間以内に基準値に回復し、投与開始前値からの低下が絶対値として15ポイント以下の場合は、投与を再開してもよい。</p> <p>持続的（8週間超）なLVEFの低下、又は心筋症による投与中断が3回を超えた場合は、投与を中止する。</p> <p>投与準備</p> <p>溶解</p> <p>440mg バイアルを、1.1%ベンジルアルコールを保存剤として含む米国薬局方（以下、「USP」）無菌注射用水（Bacteriostatic Water for Injection、以下、「BWFI」）20mLに溶解し、本薬21mg/mLを含む複数回使用溶液を調製すること。ベンジルアルコールに過敏症の患者の場合は、保存剤を含まない注射用滅菌水（Sterile Water for Injection、以下、「SWFI」）20mLに溶解し、単回使用溶液とすること。</p> <p>下記の溶解を行う際は適切な無菌操作を実施すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> 滅菌シリンジを用いて、本薬の凍結乾燥塊が入ったバイアルに希釈液20mLを緩徐に注入する。希釈液は凍結乾燥塊に向けて注入すること。 溶解のため、バイアルを静かに回す。振り混ぜてはならない。 溶解時にわずかに泡立ちが認められた場合には、バイアルを約5分間静置してもよい。 注射剤の溶液及び容器は、投与前に微粒子及び変色の有無を目視すること。溶液は目視にて微粒子がなく、透明からわずかに乳白光を有し、無色から微黄色でなければならない。 溶解した本薬は2～8℃で保存し、未使用の溶解液は28日後には廃棄すること。保存剤を含まないSWFIで本薬を希釈した場合は直ちに使用し、残液は廃棄すること。 <p>希釈</p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> 本薬の投与量 (mg) を決定する。本薬 21mg/mL 溶液の必要量を算出し、必要量をバイアルから抜き取り、USP 0.9%塩化ナトリウム注射用溶液 250mL 入り輸液バッグに加える。ブドウ糖 (5%) 溶液は使用してはならない。 輸液バッグを静かに上下させ、溶液を混合する。 <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	<p>乳癌術後補助化学療法 (1 週間間隔投与)</p> <p>2006 年 11 月 (パクリタキセルとの併用投与)</p> <p>2008 年 5 月 (ドセタキセル、又はドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与)</p>
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p><u>転移性乳癌 (MBC)</u></p> <p>本薬は、HER2 陽性の転移性乳癌患者の治療に、以下のように適応される：</p> <ul style="list-style-type: none"> 転移病巣に対する 2 レジメン以上の化学療法歴を有する患者における単独投与。なお、前化学療法には、治療不適応の患者以外は、アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤が含まれていること。また、ホルモン受容体陽性患者では、ホルモン療法不適応の患者以外は、ホルモン療法無効患者とすること。 転移病巣に対する化学療法未治療の患者、又はアントラサイクリン系薬剤不適応の患者におけるパクリタキセルとの併用投与。 転移病巣に対して化学療法未治療の患者におけるドセタキセルとの併用投与。 本薬による治療歴のない、ホルモン受容体陽性の閉経後患者におけるアロマターゼ阻害剤との併用投与。 <p><u>早期乳癌 (EBC)</u></p> <p>本薬は、<u>HER2 陽性の早期乳癌患者の治療に適応される：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 手術、化学療法 (術前又は術後補助化学療法) 及び放射線療法 (適応となる場合) 後。 <u>ドキシルビシンとシクロホスファミドの術後補助化学療法後にパクリタキセル又はドセタキセルとの併用投与。</u> <u>ドセタキセル及びカルボプラチンから構成される術後補助化学療法との併用投与。</u> 局所進行 (炎症性を含む) 又は直径 2cm 超の腫瘍に対して術前補助化学療法と併用投与し、術後、本薬による治療を行う。 <p>信頼される検査法により HER2 過剰発現又は HER2 遺伝子の増幅が確認さ</p>

	<p>れた腫瘍を有する転移性又は早期乳癌患者に対してのみ、本薬を使用すること。</p> <p><u>転移性胃癌 (MGC)</u></p> <p>本薬は、カペシタビン又は 5-FU、及びシスプラチンとの併用により、転移病巣に対する化学療法未治療の、HER2 陽性の転移性の胃又は胃食道接合部の腺癌患者に適応される。</p> <p>HER2 過剰発現が IHC2+と判定され、銀粒子 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法 (SISH) 又は蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法 (FISH) の結果により遺伝子増幅が確認された腫瘍、又は IHC3+と判定された腫瘍を有する転移性胃癌患者に対してのみ、本薬を使用すること。信頼される検査法を用いること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>本薬による治療開始前に、HER2 検査を実施すること。本治療は、細胞傷害作用を有する化学療法剤の投与に十分な経験を持つ医師のもとでのみ開始すること。</p> <p><u>転移性乳癌</u></p> <p>3 週間間隔投与</p> <p>推奨初回投与量は 8mg/kg (体重) である。推奨維持用量は 3 週間間隔で 6mg/kg (体重) を初回投与の 3 週間後から投与を開始する。</p> <p>1 週間間隔投与</p> <p>推奨初回投与量は 4mg/kg (体重) である。推奨維持用量は 1 週間間隔で 2mg/kg (体重) を初回投与の 1 週間後から投与を開始する。</p> <p>パクリタキセル又はドセタキセルとの併用投与</p> <p>主要な臨床試験 (H0648g 及び M77001 試験) において、パクリタキセル又はドセタキセルは、本薬の初回投与の翌日に投与され (用量については、パクリタキセル又はドセタキセルの添付文書を参照)、以降は、初回投与で良好な忍容性が確認された場合は、本薬投与直後に投与された。</p> <p>アロマターゼ阻害剤との併用投与</p> <p>主要な臨床試験 (BO16216 試験) において、本薬とアナストロゾールは第 1 日目から投与された。本薬とアナストロゾールの投与順序は規定されていなかった (用量については、アナストロゾール又は他のアロマターゼ阻害剤の添付文書を参照)。</p> <p><u>早期乳癌</u></p> <p>3 週間間隔投与及び1 週間間隔投与</p> <p>3 週間間隔投与では、推奨初回投与量は 8mg/kg (体重) である。推奨維持用量は 3 週間間隔で 6mg/kg (体重) を初回投与の 3 週間後から投与を開</p>

	<p>始する。</p> <p><u>1週間間隔投与（初回投与量 4mg/kg後、1週間間隔で 2mg/kg投与）では、ドキシソルビシンとシクロホスファミドの化学療法施行後、パクリタキセルとの併用投与を実施する。</u></p> <p><i>転移性胃癌</i></p> <p>3週間間隔投与</p> <p>推奨初回投与量は 8mg/kg（体重）である。推奨維持用量は 3週間間隔で 1回 6mg/kg（体重）を初回投与の 3週間後から投与を開始する。</p> <p><i>乳癌（MBC、EBC）及び胃癌（MGC）</i></p> <p>治療継続期間</p> <p>転移性乳癌及び転移性胃癌患者には病勢進行まで本薬の投与を繰り返すこと。早期乳癌患者には1年間又は再発までのいずれか早い時期まで本薬の投与を繰り返すこと。</p> <p>減量</p> <p>臨床試験では、本薬の減量は行われなかった。化学療法による可逆的な骨髄抑制の発現中においても投与は継続可能であるが、この期間中は、好中球減少症の合併症に関して慎重に患者を観察すること。パクリタキセル、ドセタキセル、アロマターゼ阻害剤の減量又は投与延期に関する情報は、それぞれの添付文書を参照すること。</p> <p>投与遅延時の用量</p> <p>投与スケジュールからの遅延が1週間以内の場合は、速やかに通常の維持用量（1週間間隔投与：2mg/kg、3週間間隔投与：6mg/kg）を投与すること。次に予定されていたサイクルまで投与を延長しないこと。その後、事前のスケジュールどおりに、維持用量（1週間間隔投与：2mg/kg、3週間間隔投与：6mg/kg）を投与すること。</p> <p>投与スケジュールからの遅延が1週間を超えた場合は、初回投与量（1週間間隔投与：4mg/kg、3週間間隔投与：8mg/kg）を約90分以上かけて投与すること。以降は、維持用量（1週間間隔投与：2mg/kg、3週間間隔投与：6mg/kg）を初回投与量再投与時点から（1週間間隔投与方法：毎週投与；3週間間隔投与方法；3週間毎に投与）投与すること。</p> <p>特別な患者集団</p> <p>本薬の体内動態は年齢や血清クレアチニンの影響がないことが臨床データで示されている。臨床試験において、高齢者に対し、本薬の減量は行われなかった。高齢者並びに腎又は肝機能障害を有する患者を対象とした詳細な薬物動態試験は実施されていない。しかしながら、母集団薬物動態解</p>
--	--

	<p>析では、年齢及び腎機能障害は本薬の体内動態に影響を及ぼさなかった。</p> <p>小児への使用</p> <p>18歳未満の患者への投与は、安全性及び有効性に関する十分なデータがないため、推奨されない。</p> <p>投与方法</p> <p>本薬の初回投与は90分間点滴静注とすること。急速静注やボラス投与を行わないこと。本薬の点滴静注は、応急用用品を準備した上で、過敏症に対する管理体制が整備された医療機関にて行うべきである。初回投与開始後は6時間以上、2回目以降は2時間以上、発熱や悪寒に伴う症状又はその他の投与に伴う症状について患者を観察すること。投与中断や投与速度を減速することで、これらの症状の発現を制御できる場合がある。症状の回復後は、投与を再開してもよい。</p> <p>初回投与で良好な忍容性が認められた場合は、その後の投与は投与時間を30分間に短縮することができる。</p> <p>本薬の使用方法及び取扱方法は 6.6 「Special Precautions for disposal and other handling」の項を参照すること。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>乳癌術後補助化学療法（1週間間隔投与）</p> <p>2011年4月（パクリタキセル、ドセタキセル、又はドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与）</p>
備考	
3) 独国 ²⁾	
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）	<p>乳癌術後補助化学療法（1週間間隔投与）</p> <p>2011年4月（パクリタキセル、ドセタキセル、又はドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与）</p>
備考	
4) 仏国 ²⁾	
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）	<p>乳癌術後補助化学療法（1週間間隔投与）</p> <p>2011年4月（パクリタキセル、ドセタキセル、又はドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与）</p>

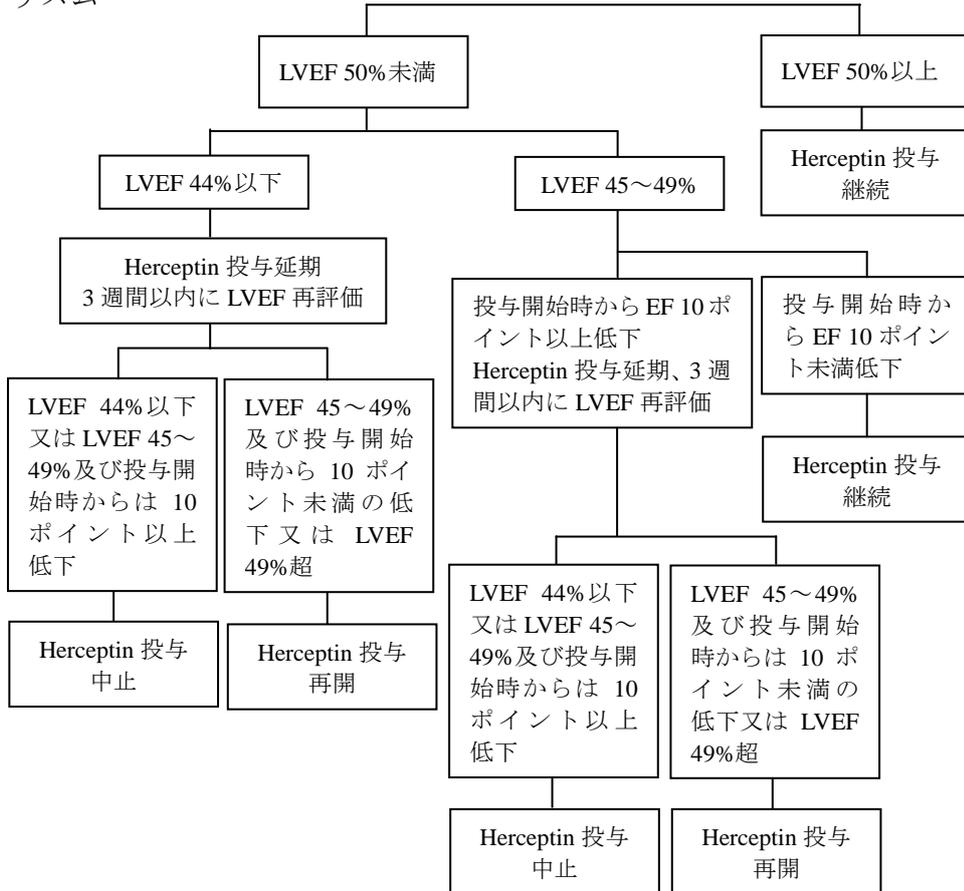
の有無)	
備考	
5) 加国 ³⁾	
<p>効能・効果</p>	<p><i>早期乳癌 (EBC)</i> 本薬は、手術及び化学療法後のHER2過剰発現が確認された早期乳癌患者に適応される。 HERA試験からは、術後補助化学療法の適応とならない低リスク患者に対する本薬の術後補助化学療法としてのベネフィットは不明である。</p> <p><i>転移性乳癌 (MBC)</i> 本薬は、HER2過剰発現が確認された転移性乳癌患者に適応される。 HER2発現が認められない患者や発現が低レベルの患者に対する本薬投与のベネフィットは不明である。</p> <p><i>転移性胃癌 (MGC)</i> 本薬は、カペシタビン又は5-FU点滴、及びシスプラチンとの併用により、転移病巣に対する化学療法未治療のHER2陽性の転移性の胃又は胃食道接合部の腺癌患者に適応される。 信頼される検査法により、HER2 過剰発現が IHC2+かつ FISH+又は IHC3+と確認された腫瘍を有する転移性胃癌患者に対してのみ、本薬を使用すること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p><i>推奨用量及び用量調節</i> <i>早期乳癌／転移性胃癌</i> 3週間間隔投与：推奨初回投与量は8mg/kgであり、90分かけて点滴静注する。推奨維持用量は3週間間隔で6mg/kgであり、初回投与3週間後から3週間間隔で6mg/kgを約90分以上かけて点滴静注を繰り返す。初回投与の忍容性が良好であれば、30分間で点滴静注することができる。急速静注又はボラス投与は行わないこと。</p> <p><i>転移性乳癌</i> 1週間間隔投与：推奨初回投与量は4mg/kgであり、90分かけて点滴静注する。推奨維持用量は1週間間隔で2mg/kgであり、初回投与の忍容性が良好であれば、30分間で点滴静注することができる。本薬は外来患者への投与も可能である。急速静注又はボラス投与は行わないこと。</p> <p><i>治療期間</i> 臨床試験では、転移性乳癌及び転移性胃癌患者は病勢進行まで投与された。早期乳癌患者には1年間又は再発するまで投与すること。 減量：臨床試験中に、本薬の減量は行われなかった。 化学療法による可逆的な骨髄抑制の発現中においても本薬投与は継続可能であるが、この期間中は、好中球減少症の合併症に関して慎重に患者を</p>

	<p>観察すること。化学療法の減量又は維持に対する特別な指示に従うこと。</p> <p><i>投与遅延時の用量</i></p> <p>1週間間隔投与：投与スケジュールからの遅延が1週間以内の場合には、速やかに本薬の通常用量（2mg/kg）を投与すること（予定されている次サイクルまで投与を延期しないこと）。その後、以前のスケジュールどおりに、維持用量2mg/kgを、1週間間隔で投与すること。</p> <p>投与スケジュールからの遅延が1週間を超えた場合には、4mg/kgを約90分以上かけて再投与すること。その後、維持用量2mg/kgを、その時点から1週間間隔で投与すること。</p> <p>3週間間隔投与：投与スケジュールからの遅延が1週間以内の場合には、速やかに本薬の通常用量（6mg/kg）を投与すること（予定されている次サイクルまで投与を延期しないこと）。その後、以前のスケジュールどおりに、維持用量6mg/kgを、3週間間隔で投与すること。</p> <p>投与スケジュールからの遅延が1週間を超えた場合、8mg/kgを約90分以上かけて再投与すること。その後、維持用量6mg/kgを、その時点から3週間間隔で投与すること。</p> <p><i>投与準備</i></p> <p>適切な無菌操作を行うこと。本薬1バイアルを添付の1.1%ベンジルアルコール含有のBWFI 20mLに溶解し、本薬21mg/mLの複数回使用溶液を調製すること。BWFIに溶解後、本薬のバイアルのラベルに記されている「以後使用禁止」の箇所に溶解液調製日から28日後の日付を直ちに記入すること。</p> <p>ベンジルアルコール過敏症患者の場合には、SWFIに溶解すること。SWFIに溶解した本薬は直ちに使用し、残液は廃棄すること。他の希釈液に溶解しないこと。</p> <p>溶解時は、注意深く取り扱うこと。溶解時又は本薬の溶液を振り混ぜることによって過剰に泡立ち、バイアルから抜き取れる溶解液量に問題が生じることがある。</p> <p>溶解：</p> <ol style="list-style-type: none"> 滅菌シリンジを用いて、凍結乾燥した本薬が入ったバイアル中にBWFI 20mLを凍結乾燥塊に向けて緩徐に注入する。 溶解させるために、バイアルを静かに回す。振り混ぜてはならない。 <p>溶解時にわずかに泡立ちが認められた場合には、バイアルを約5分間静置してもよい。溶解した本薬は無色から微黄色の溶液であり、目視可能な粒子が存在してはならない。</p>
--	---

	<p>本薬の溶液の必要量 (mL) を算出すること。</p> <p>1週間間隔投与：初回投与量である本薬4mg/kg (体重)、又は維持用量である本薬2mg/kg (体重) に基づき必要量を算出する。</p> $\text{液量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (初回投与量4mg/kg又は維持用量2mg/kg)}}{21\text{mg/mL (溶解溶液の濃度)}}$ <p>3週間間隔投与：初回投与量である本薬8mg/kg (体重)、又はその後の3週間間隔投与時の用量である本薬6mg/kg (体重) に基づき必要量を算出する。</p> $\text{液量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (初回投与量8mg/kg又は維持用量6mg/kg)}}{21\text{mg/mL (溶解溶液の濃度)}}$ <p>計算した溶液の必要量をバイアルから抜き取り、USP 0.9%塩化ナトリウム注射溶液250mLが入った輸液バッグに加える。ブドウ糖 (5%) 溶液は使用しないこと。バッグを静かに上下させて泡立たないように溶液を混合する。溶解後溶液は無色から微黄色の透明な液体である。注射剤は投与前に微粒子及び変色の有無を目視検査すること。本薬と、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン又はポリプロピレンバッグとの不適合は認められていない。</p> <p>投与</p> <p>1週間間隔投与：外来診療においては、初回用量4mg/kgを90分以上かけて点滴静注する。急速静注やボラス投与は行わないこと。投与中は、発熱や悪寒の症状又はその他の点滴静注に伴う症状について患者を観察すること。投与中断により、これらの症状を制御できる場合がある。症状が改善すれば、投与を再開してもよい。</p> <p>初回投与時の忍容性が良好であれば、次回投与から1週間間隔で2mg/kgを30分以上かけて点滴静注することができる。この場合にも発熱や悪寒の症状又はその他の点滴静注に伴う症状について患者を観察すること。</p> <p>3週間間隔投与：外来診療においては、初回用量8mg/kgを90分以上かけて点滴静注する。急速静注やボラス投与は行わないこと。投与中は、発熱や悪寒の症状又はその他の点滴静注に伴う症状について患者を観察すること。投与中断により、これらの症状を制御できる場合がある。症状が改善すれば、投与を再開してもよい。</p> <p>初回投与時の忍容性が良好であれば、次回投与から3週間間隔で6mg/kgを30分以上かけて点滴静注することができる。この場合にも発熱や悪寒の症</p>
--	---

状又はその他の点滴静注に伴う症状について患者を観察すること。
 本薬を他の薬剤と混合したり、他の薬剤を用いて希釈しないこと。本薬点滴溶液をブドウ糖液とともに、又は混合して投与しないこと。
 心機能のモニタリング：HERA試験のLVEF評価に基づいた本薬の投与継続及び投与中止について図1に示す。

図 1：定期的な LVEF 評価に基づく本薬の投与継続及び投与中止のアルゴリズム



注：LVEF 評価結果を次回の本薬投与日までに入手し、本アルゴリズムに基づき投与を継続するか中断するかを決定すること。

承認年月（または加国における開発の有無）	術後補助化学療法に対する 1 週間間隔投与の用法・用量については、承認されていない〔開発計画なし〕（2012 年 10 月 4 日現在）。
備考	
6) 豪州 ⁴⁾	
効能・効果	<u>局所乳癌</u> 本薬は、HER2陽性の局所乳癌患者の術後補助化学療法として、化学療法、又は適用できる場合には放射線療法とともに、適応される。

	<p><i>局所進行性乳癌</i></p> <p>本薬は、HER2陽性の局所進行性乳癌に対して術前補助化学療法と併用し、その後術後補助療法として適応される。</p> <p><i>転移性乳癌</i></p> <p>本薬は、HER2過剰発現が確認された腫瘍を有する転移性乳癌患者の治療に適応される：</p> <p>a) 転移性乳癌に対し、1レジメン以上の化学療法治療歴を有する患者の治療における単独投与。</p> <p>b) 転移性乳癌に対し、化学療法未治療患者におけるタキサン系薬剤との併用投与。</p> <p>c) ホルモン受容体陽性の転移性閉経後乳癌患者の治療におけるアロマターゼ阻害剤との併用投与。</p> <p><i>進行性胃癌</i></p> <p>本薬は、シスプラチン、カペシタビン又は 5-FU との併用により、転移病巣に対して化学療法未治療の HER2 陽性の進行性の胃又は胃食道接合部の腺癌患者に適応される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>本薬による治療開始前に、HER2 検査を実施すること。</p> <p><i>用法</i></p> <p>急速静注又はボラス投与は行わないこと。</p> <p>投与中は発熱や悪寒、その他点滴静注に伴う症状の有無について患者を観察すること。点滴又は投薬の中止により、その症状を制御できる場合がある。症状が改善すれば、投与を再開してもよい。</p> <p><i>局所乳癌</i></p> <p>最適な投与レジメン、治療期間は確立されていない。以下のレジメンにおいて、リスクに比べて意義のあるベネフィットが認められている。</p> <p><u>3 週間間隔投与 (HERA 試験)</u></p> <p>HERA 試験において、本薬投与は、術前補助化学療法及び手術後、若しくは 4 サイクル以上の術後補助化学療法施行後に開始された。本薬の投与期間は 1 年間であった。</p> <p>投与量：初回投与量は 8mg/kg (体重) であり、約 90 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>維持用量：6mg/kg (体重) であり、初回投与の 3 週間後から、3 週間間隔で、約 90 分以上かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好な場合には、2 回目以降は 30 分間で点滴静注することができる。</p> <p><u>1 週間間隔投与 (B31/N9831/BCIRG 006 試験)</u></p> <p><u>B-31 試験、N9831 試験及びBCIRG 006 試験において、本薬投与は、術後、ドキシソルビシン及びシクロホスファミド (AC) 療法を 4 サイクル (12 週</u></p>

	<p>間) 施行後に開始された。B-31 試験及びN9831 試験においては、本薬はパクリタキセル (1 週間間隔投与又は 3 週間間隔投与スケジュール) とともに 12 週間投与し、その後、単独で更に 40 週間投与した。BCIRG 006 試験においては、本薬はドセタキセル、又はドセタキセルとカルボプラチン (3 週間間隔投与) とともに 6 サイクル (18 週間) 投与し、その後、化学療法施行の間、単独投与された。本薬は化学療法施行後に 3 週間間隔で投与した。</p> <p>投与量：初回投与量は 4mg/kg (体重) であり、90 分かけて点滴静注する。 維持用量：2mg/kg (体重) で、初回投与の 1 週間後から、1 週間間隔で投与する。初回投与の忍容性が良好な場合には、2 回目以降は 30 分間で点滴静注することができる。</p> <p><i>局所進行性乳癌</i></p> <p>NOAH 試験において、本薬投与は、ドキソルビシンとパクリタキセルによる術前補助化学療法とともに開始され、手術までの化学療法施行中の全期間を通して行われた。術後は単独投与された。本薬の投与期間は 1 年間であった。</p> <p>投与量：初回投与量は 8mg/kg (体重) であり、約 90 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>維持用量：6mg/kg (体重) で、初回投与の 3 週間後から、3 週間間隔で約 90 分以上かけて投与する。初回投与の忍容性が良好な場合には、2 回目以降は 30 分間で点滴静注することができる。</p> <p><i>転移性乳癌</i></p> <p>投与量：推奨初回投与量は 4mg/kg (体重) であり、90 分かけて点滴静注する。</p> <p>維持用量：推奨される本薬の 1 週間間隔の 1 回投与用量は、2mg/kg (体重) である。初回投与の忍容性が良好な場合には、2 回目以降は 30 分間で点滴静注することができる。</p> <p>臨床試験では、転移性乳癌患者は病勢が進行するまで本薬投与を繰り返した。</p> <p><i>進行性胃癌</i></p> <p>初回投与量は 8mg/kg (体重) であり、3 週間後に 6mg/kg (体重) を投与し、その後、6mg/kg (体重) 投与を 3 週間間隔で繰り返す。約 90 分以上かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好な場合には、2 回目以降は 30 分間で点滴静注することができる。</p> <p>臨床試験では、進行性胃癌患者は病勢が進行するまで本薬投与を繰り返した。</p> <p>化学療法との併用時の用量は、CLINICAL TRIALS 及び Advanced Gastric</p>
--	--

	<p>Cancer の項を参照。</p> <p><i>投与遅延時の用量</i></p> <p>投与スケジュールからの遅延が 1 週間以内の場合、速やかに通常の維持用量（1 週間間隔投与：2mg/kg、3 週間間隔投与：6mg/kg）を投与すること（予定されている次サイクルまで投与を延期しないこと）。その後、以前のスケジュールどおりに、維持用量（1 週間間隔投与：2mg/kg、3 週間間隔投与：6mg/kg）を投与すること。</p> <p>投与スケジュールからの遅延が 1 週間を超えた場合、本薬（1 週間間隔投与：4mg/kg、3 週間間隔投与：8mg/kg）を約 90 分以上かけて再投与すること。その後、以前のスケジュールどおりに、維持用量（1 週間間隔投与：2mg/kg ; 3 週間間隔投与：6mg/kg）を投与すること。</p> <p><i>HER2 蛋白質過剰発現及びHER2 遺伝子増幅の検出</i></p> <p>本薬は HER2 過剰発現又は HER2 遺伝子増幅が確認された患者にのみ使用すること。</p> <p>正確で再現性のある結果を得るためには、検査手順の信頼性が確認された専門機関で検査しなければならない。</p> <p>HER2 過剰発現は、固定された腫瘍塊に対して免疫組織化学染色法（IHC 法）により検出すること。HER2 遺伝子増幅は、固定された腫瘍塊に対して <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法（ISH 法）を用いること。ISH 法の例としては、FISH 法、発色色素 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法（CISH 法）及び SISH 法が含まれる。</p> <p>HER2 蛋白又は遺伝子発現の検査に使用する他の方法については、HER2 の過剰発現を確認する上で、十分に精密、かつ正確な試験法でなければならない（HER2 の中等度（2+と一致）と高度（3+と一致）の過剰発現を区別できなければならない）。</p> <p>これらの試験法の詳細な使用説明書や結果解釈については、信頼される FISH 法、CISH 法及び SISH 法の説明書を参照すること。HER2 検査に関する公式勧告も適用可能である。</p> <p><i>乳癌</i></p> <p>本薬の投与は、IHC スコア 3+、あるいは ISH 法陽性の、高レベルの HER2 過剰発現が認められる場合にのみ適用できる。IHC スコア 2+の患者は、ISH 法によって HER2 陽性であることを確認すること。</p> <p><i>進行性胃癌</i></p> <p>本薬の投与は、IHC スコア 3+の HER2 過剰発現が認められる場合にのみ</p>
--	--

	<p>適用できる。IHC スコア 3+未満の場合は、ISH 法によって HER2 陽性であることを確認すること。</p> <p>腫瘍組織学的評価と形態学的評価を並行して実施するために、進行性胃癌サンプルには明視野 ISH 法の使用が推奨される。進行性胃癌組織の HER2 遺伝子増幅検出には、FISH 法又は SISH 法の使用が推奨される。</p> <p><i>投与準備</i></p> <p><i>粉末の溶解</i></p> <p>適切な無菌操作を行うこと。</p> <p>溶解時は、注意深く取り扱うこと。溶解時又は溶解液を振り混ぜることによって過剰に泡立ち、バイアルから抜き取れる溶解液量に問題が生じることがある。</p> <p>60mgの各バイアルをSWFI 3.0mLを溶解液として溶解すること。他の溶解液は使用しないこと。本薬約21mg/mLの3.1mLの溶液となる。表示抜き取り量の60mgを担保するために7.5%増し仕込みされている。</p> <p>150mgの各バイアルをSWFI 7.2mLを溶解液として溶解すること。他の溶解液は使用しないこと。本薬が約21mg/mLの7.4mLの溶液となる。表示抜き取り量の150mgを担保するために4%増し仕込みされている。</p> <p><i>溶解方法</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 滅菌シリンジを用いて、凍結乾燥した本薬が入ったバイアル中にSWFI 7.2mLを凍結乾燥塊に向けて緩徐に注入する。 2) 溶解させるために、バイアルを静かに回す。本薬はずり応力（例；攪拌、シリンジからの急速な放出）の影響を受けやすい。振り混ぜてはならない。 <p>溶解時にわずかに泡立ちが認められた場合には、バイアルを約5分間静置してもよい。溶解液は無色から微黄色の透明溶液であり、目視可能な粒子が存在してはならない。</p> <p><i>希釈方法</i></p> <p>1週間間隔投与：初回投与量である本薬4mg/kg（体重）、又は維持用量である本薬2mg/kg（体重）に基づき溶解液の必要量（mL）を算出すること。</p> $\text{液量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (初回投与量4mg/kg又は維持用量2mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL、溶液の濃度)}}$ <p>3週間間隔投与：初回投与量である本薬8mg/kg（体重）、又はその後の3週間間隔投与の用量である本薬6mg/kg（体重）に基づき溶解液の必要量（mL）を算出すること。</p>
--	---

	<p> $\text{液量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (初回投与量8mg/kg又は維持用量6mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL、溶液の濃度)}}$ </p> <p> 混合液の準備及び安定性 溶解液の必要量をバイアルから抜き取り、0.9%塩化ナトリウム250mL入り輸液バッグに加えること。 蛋白質の凝集を引き起こすため、ブドウ糖（5%）溶液は使用してはならない。本薬を他の薬剤と混合したり、他の薬剤で希釈しないこと。本薬と、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン又はポリプロピレンバッグとの不適合は認められていない。 輸液バッグを静かに上下させて泡立たないように溶液を混合する。注射剤は投与前に微粒子及び変色の有無を目視検査すること。 微生物学的な観点から、本薬の点滴溶液は直ちに使用すること。 無菌的に希釈した場合、2～8℃の冷所で24時間保管可能である。 </p> <p> <i>減量</i> 臨床試験において、本薬の減量が行われなかった。化学療法による可逆的な骨髄抑制の発現中においても本薬投与を継続できるが、この期間中は、好中球減少症の合併症に関して慎重に患者を観察すること。化学療法の減量又は維持に対する特別な指示に従うこと。 高齢者並びに腎又は肝機能障害を有する患者を対象とした詳細な薬物動態試験は実施されていない。H0649g試験の結果から、年齢又は血清クレアチニンは本薬の体内動態に影響を及ぼさないことが示唆されている。また、母集団薬物動態解析においても、推算クレアチニン・クリアランス（Cockcroft-Gault計算式による）が本薬の薬物動態学と関連しないことが示されている。 高齢者への使用：年齢は本薬の体内動態に影響を及ぼさないことが示されている。 本薬の体内動態は年齢又は血清クレアチニンによる影響を受けないことが示唆されている。臨床試験では、高齢者に対して、本薬の減量が行われなかった。 </p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	<p> 乳癌術後補助化学療法（1週間間隔投与） 2006年4月（パクリタキセルとの併用） 2012年8月（ドセタキセル、又はドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与） </p>

備考	
----	--

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

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。

<海外における臨床試験等>

1) 海外第Ⅲ相試験 (N9831 試験)⁵⁾⁻⁷⁾

HER2 陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法として、ドキソルビシン及びシクロホスファミド併用投与 (以下、「AC レジメン」) 後のパクリタキセルと本薬の併用投与、並びに逐次投与の有用性を検討することを目的とした無作為化第Ⅲ相試験 (以下、「N9831 試験」) が実施された。

N9831 試験では、AC レジメン (4 サイクル) 施行後に、パクリタキセル (1 週間間隔投与、12 週間) を投与する群 (以下、「A 群」)、AC レジメン施行後にパクリタキセルを投与し、続いて本薬を投与する群 (以下、「B 群」)、並びに AC レジメン施行後にパクリタキセルと本薬を併用投与する群 (以下、「C 群」) の 3 群が設定された。

B 群及び C 群における本薬の用法・用量は、初回投与時は 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で計 52 週間投与することとされた。なお、乳房温存術後又は乳房切除術後の場合は、パクリタキセル投与終了後 5 週間以内に放射線療法は開始可能とされたが、放射線療法の有無別に無作為化されていない。

主要評価項目は、無病生存期間 (Disease Free Survival、以下、「DFS」) とされ、最終解析に必要な DFS イベント数の 50%、67% 及び 75% に達した時点で中間解析が予定されていた。第 2 回目中間解析時点における、A 群と B 群の比較における解析対象患者数及び DFS イベント数はそれぞれ 2,184 例 (A 群 : 1,087 例、B 群 : 1,097 例) 及び 390 件 (必要 DFS イベント数の 67%)、第 1 回目中間解析時点における B 群と C 群の比較ではそれぞれ 1,903 例 (B 群 : 954 例、C 群 : 949 例) 及び 313 件 (必要 DFS イベント数の 50%) であった。なお、観察期間 (中央値) はいずれも 6 年間であった。

有効性について、A 群に対する B 群の DFS のハザード比は 0.69 [95% 信頼区間 (以下、「CI」) : 0.57, 0.85] (ログランク検定、 $p < 0.001$) であり、5 年 DFS 率 (%) は A 群及び B 群でそれぞれ 71.8 [95% CI : 68.6, 75.1] 及び 80.1 [95% CI : 77.3, 83.0] であった。

B 群に対する C 群の DFS のハザード比は 0.77 [99.9% CI : 0.53, 1.11] (ログランク検定、

p=0.0216)であったが、事前に設定された O'Brien-Fleming boundary of significance (0.00116)を下回らなかった。5年DFS率(%)はB群及びC群でそれぞれ80.1 [95%CI : 77.4, 82.9] 及び84.4 [95%CI : 82.0, 86.5]であった。

安全性について、A群とB群の比較、及びB群及びC群の比較において認められた有害事象の発現率は、下表のとおりであった⁵⁾。

事象名	A群とB群の比較		B群とC群の比較	
	A群(1,087例)	B群(1,097例)	B群(954例)	C群(949例)
不寛容	5.7%	3.9%	5.1%	5.7%
本薬非投与	—	3.1%	2.9%	2.8%
LVEF低下	2.1%	7.9%	9.7%	10.7%
うっ血性心不全	0%	1.5%	1.7%	2.2%
死亡	0.09%	0.7%	0.7%	0.3%

また、N9831試験において、本薬投与に関連する心イベント(うっ血性心不全及び心臓死)、及びその危険因子について検討が行われ、以下の結果が報告されている⁷⁾。

ACレジメン施行以降の治療例において、心イベント(うっ血性心不全及び心臓死)の発現例数はA群3例、B群19例、C群19例であり、観察期間(中央値)が3.75年時点における心イベントの3年間累積発現率はA群、B群及びC群でそれぞれ0.3%、2.8%及び3.3%であった。また、B群及びC群における心イベントの危険因子は、高齢(p=0.003)、降圧薬の服用歴及び併用(p=0.005)、試験開始時のLVEF低値であった(ログランク検定、p=0.033)。

また、N9831試験において、放射線療法と本薬を併用した際の安全性について、以下の報告がなされている⁶⁾。

放射線療法関連有害事象の解析対象2,148例のうち、1,503例(A群521例、B群543例、C群439例)に放射線療法が施行された。A群、B群及びC群の放射線療法施行患者で認められたGrade3以上の各放射線療法関連事象発現率は、それぞれ放射線皮膚炎5.6%、5.9%及び4.3%、肺臓炎又は肺浸潤0%、0.2%及び0%、呼吸困難0.6%、0%及び0%、白血球減少症0.2%、0.6%及び1.1%、好中球減少症又は顆粒球減少症0.2%、0%及び0.5%であった。また、観察期間(中央値)が3.7年間(範囲0~6.5年間)時点における放射線療法の有無別の心イベントの3年間累積発現率は下表のとおりであった。

表.心イベントの累積発現率(解析対象症例1,938例)

	A群(664例)		B群(708例)		C群(566例)	
	有	無	有	無	有	無
放射線療法の有無(症例数)	483	181	522	186	413	153
3年間累積発現率(%)	0.2	0.6	2.7	2.7	1.7	5.9
左胸への放射線照射の有無(症例数)	217	447	259	449	197	369
3年間累積発現率(%)	0.5	0.2	2.3	2.9	2.0	3.3

2) 海外第Ⅲ相試験(BCIRG 006試験)⁸⁾

HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法として、ドセタキセル及び本薬を併用投与し

た際の有用性を検討することを目的とし、AC レジメン施行後にドセタキセルを投与する群 (AC→T 群)、AC レジメン施行後にドセタキセル及び本薬を併用投与する群 (AC→TH) 群、及びドセタキセル、カルボプラチン及び本薬を併用投与する群 (TCH 群) の 3 群からなる無作為化第Ⅲ相臨床試験 (以下、「BCIRG 006 試験」) が実施された。

本薬の用法・用量は、AC→TH 群では初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 12 週間投与し、その後 6mg/kg を 3 週間間隔で、計 1 年間投与することとされた。また、TCH 群では初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 18 週間投与し、その後 6mg/kg を 3 週間間隔で、計 1 年間投与することとされた。

なお、本試験では、化学療法後に本薬と放射線療法と同時併用が可能とされていた。

観察期間 (中央値) が 65 カ月時点において、主要評価項目である DFS の総イベント数は 656 件 (AC→T 群 257 件、AC→TH 群 185 件、TCH 群 214 件)、副次評価項目である全生存期間 (Overall Survival、以下、「OS」) の総イベント数は 348 件であり、DFS イベント数が事前の規定値に到達したため、3 回目の中間解析が実施された。

有効性について、AC→T 群に対する AC→TH 群の DFS ハザード比は 0.64 (ログランク検定、 $p<0.001$)、AC→T 群に対する TCH 群の DFS ハザード比は 0.75 (ログランク検定、 $p=0.04$) であった。また、副次評価項目である OS ハザード比は AC→T 群に対して、AC→TH 群では 0.63 ($p<0.001$)、TCH 群では 0.77 ($p=0.04$) であった。

安全性について、AC→T 群 (1,050 例)、AC→TH 群 (1,068 例) 及び TCH 群 (1,056 例) のうち、Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は、非血液毒性では、関節痛 AC→T 群 3.2%、AC→TH 群 3.3%及び TCH 群 1.4% (以下、同順序)、筋肉痛 5.2%、5.2%及び 1.8%、疲労 7.0%、7.2%及び 7.2%、手足症候群 1.9%、1.9%及び 0.0%、口内炎 3.5%、2.9%及び 1.4%、下痢 3.0%、5.6%及び 5.4%、悪心 5.9%、5.7%及び 4.8%、嘔吐 6.2%、6.7%及び 3.5%、月経不順 27.0%、24.3%及び 26.5%、血液毒性では、好中球減少症 63.3%、71.5%及び 65.9%、白血球減少症 51.8%、60.3%及び 48.2%、発熱性好中球減少症 9.3%、10.9%及び 9.6%、好中球減少を伴う感染 11.1%、11.9%及び 11.2%、貧血 2.4%、3.1%及び 5.8%、血小板減少症 1.6%、2.1%及び 6.1%、白血病 0.6%、0.1%及び 0.1%であった。

また、AC→T 群 (1,073 例)、AC→TH 群 (1,074 例) 及び TCH 群 (1,075 例) のうち、心イベントに関しては、New York Heart Association (以下、「NYHA」) のクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全は 0.7%、2.0%及び 0.4%、LVEF 10 ポイント減少は 11.2%、18.6%及び 9.4%に認められたが、心イベント関連死亡はいずれの群でも認められなかった。

3) FinHER試験⁹⁾

早期乳癌患者に対する術後補助化学療法として、ドセタキセルとビンoreルビンの有用性を検討することを目的とした無作為化第Ⅲ相臨床試験 (以下、「FinHER 試験」) が実施された。

FinHER 試験に登録された 1,010 例のうち 232 例は HER2 陽性であった。HER2 陽性患

者は、①ドセタキセル投与後に 5-FU、エピルビシン及びシクロホスファミドの併用投与（以下、「FEC レジメン」）を施行する群（D→FEC 群）、②ビノレルビン投与後に FEC レジメンを投与する群（V→FEC 群）、③ドセタキセル及び本薬の併用投与後に FEC レジメンを投与する群（DH→FEC 群）、及び④ビノレルビン及び本薬の併用投与後に FEC レジメンを投与する群（VH→FEC 群）の 4 群に割り付けられた。

本薬の用法・用量は、初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 9 週間投与することとされた。

有効性について、観察期間（中央値）が 62 カ月時点における主要評価項目である遠隔無病生存率（Distant Disease Free Survival、以下、「DDFS」）の総イベント数は 53 件（DH→FEC 群及び VH→FEC 群 22 件、D→FEC 群及び V→FEC 群 31 件）であった。

本薬非投与群（D→FEC 群及び V→FEC 群）に対する本薬投与群（DH→FEC 群及び VH→FEC 群）の DDFS ハザード比は 0.65 [95%CI: 0.38, 1.12]（ログランク検定、 $p=0.12$ ）であった。

安全性について、心不全は本薬投与群及び非投与群でそれぞれ 1 例（0.9%）及び 2 例（1.7%）に認められた。

4) B-31 試験^{10),11)}

HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法として、アントラサイクリン系薬剤を含むレジメンを施行した後、本薬を投与した際の心機能障害の発現率等について検討することを目的とし、AC レジメン施行後にパクリタキセルを投与する群（対照群、以下「AC→P」）と AC レジメン施行後にパクリタキセルと本薬の併用投与する群（本薬群、以下、「AC→PH」）を比較する無作為化第Ⅲ相試験（以下、「B-31 試験」）が実施された。

本薬の用法・用量は、初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 51 週間投与することとされた。

B-31 試験において、心機能障害、及びその危険因子について、以下の報告がなされている。

AC レジメン終了後の観察期間（中央値）が 27 カ月時点において、心イベント（NYHA クラスⅢ又はⅣの心不全及び心関連死）は、対照群 814 例及び本薬群 850 例において、それぞれ 5 例及び 31 例であり、心イベントの 3 年間累積発現率 [95%CI] (%) は対照群 0.8 [0.3, 1.9] 本薬群 4.1 [2.9, 5.8] であった。また、うっ血性心不全のリスク因子となる可能性のある左胸への放射線照射の実施患者は 313 例、未実施患者は 526 例であり、このうち、うっ血性心不全の発現例はそれぞれ 10 例（3.2%）及び 21 例（4.0%）であり、左胸への放射線照射によってうっ血性心不全の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

AC レジメン終了後の観察期間（中央値）が 87 カ月の時点で、心毒性の評価が可能であった AC→P（対照群）743 例、AC→PH（本薬群）947 例において、心イベントの 7 年

発現率は、AC→P（対照群）1.3%、AC→PH（本薬群）4.0%であった（t検定、 $p<0.001$ ）。本薬群のうち、左胸部への放射線治療の実施患者（354例）及び未実施患者（590例）におけるうっ血性心不全の発現率は、3.7%及び4.1%であり、左胸部への放射線治療はうっ血性心不全発症のリスクを増加させる傾向は認められなかった。なお、当該検討では、心イベントは心臓に関連する死亡、又は、日常の動作又は安静時に認められる息切れ若しくは左室駆出率の低下（開始前より55%を下回り10ポイント以上低下又は正常下限より5ポイントを超える低下）を伴ったうっ血性心不全と定義されていた。

<日本における臨床試験等>

本邦において、HER2陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬を1週間間隔で投与した臨床試験は実施されていない。国内のレトロスペクティブな検討においては、本薬はアントラサイクリン系薬剤投与後にタキサン系薬剤との併用で初回は4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与され、その後は6mg/kgを3週間間隔で1年間投与され、心不全を合併した症例や心拍出率の低下による治療中止例は認められなかったことが報告されている¹²⁾。

（2）Peer-reviewed journal の総説、統合解析等の報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

N9831 試験及びB-31 試験の統合解析^{13),14)}

HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての本薬1週間間隔投与の有用性を検討した無作為化第Ⅲ相試験であるN9831試験とB-31試験を統合した中間解析結果が報告された。

N9831試験及びB-31試験における検討レジメンが類似していることから、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) と North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) が作成した両試験の統合解析計画が National Cancer Institute (NCI) と Food and Drug Administration (FDA) により受け入れられたことで統合解析が実施された。

いずれの試験においても、AC→P（対照群）とAC→PH（本薬群）が無作為に割付けられており、各試験の対照群と本薬群をそれぞれ統合して解析が実施された。

本薬の用法・用量は、初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で、計52週間投与することとされた。なお、N9831試験のB群は本解析対象から除外されている。

追跡期間が2年間の段階で中間解析が行われ、2005年3月15日時点までに主要評価項目のDFSイベントは394件報告された。394件の内訳は、本薬群133イベント、対照群261イベントであり、DFSのハザード比 [95%CI] は0.48 [0.39, 0.59]（ログランク検定、 $p<0.0001$ ）であった。また、OSのハザード比 [95%CI] は0.67 [0.48, 0.93]（ログランク検定、 $p=0.015$ ）であった。

本薬群における NYHA クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全及び心臓関連死の3年間累積発現率は B-31 試験では 4.1% (うっ血性心不全 31 例)、N9831 試験では 2.9% (うっ血性心不全 20 例、うち 1 例が心筋症により死亡) であった。対照群においては、B-31 試験では 0.8% (うっ血性心不全 4 例、心臓関連死 1 例)、N9831 試験では 0% であった。その他の有害事象としては、B-31 試験では、本薬群で間質性肺炎が 4 例発現し、うち 1 例が死亡、N9831 試験では本薬群で肺炎若しくは肺浸潤が計 5 例発現し、うち 1 例が死亡と報告された。

また、両試験の 3.9 年間追跡観察結果の統合解析においては¹³⁾、DFS イベントは本薬群 290 件、対照群 489 件に発現し、DFS のハザード比 [95%CI] は 0.52 [0.45, 0.60] ($p < 0.001$) であり、OS のハザード比 [95%CI] は 0.61 [0.50, 0.75] ($p < 0.001$) であった。

本薬群に割り付けられ、AC 療法終了後に本薬を投与した 1,845 例のうち、本薬投与の中止例とその中止理由には、無症候性の LVEF 低下 259 例、うっ血性心不全 41 例、その他 Grade 3 以上の重症な心毒性 20 例があった。

本薬群に割り付けられた 2,028 例のうち、死亡例とその死因の内訳は乳癌再発や二次性原発癌等 131 例 (6.5%)、治療に関連した理由 3 例 (0.1%未満)、及びその他の理由又は理由不明 12 例 (0.6%) であった。

主治医判定に基づく B-31 試験及び N9831 試験のうっ血性心不全の発現率は、対照群ではそれぞれ 1.3%、0.9%、本薬群では 3.8%、2.3% であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition, 2011; edited by DeVita VT *et al.* Lippincott Williams & Wilkins¹⁵⁾

HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法の項に、本薬 1 週間間隔投与で実施された試験では、B-31/N9831 試験の統合解析結果、FinHER 試験、BCIRG 006 試験成績が記載されている。これらの試験では、術後補助化学療法レジメンや本薬の投与スケジュール及び投与順序の設定が試験間で異なるものの、DFS 及び OS の有意な改善が認められたこと、N9831 試験の結果から、アントラサイクリン系薬剤投与後のタキサン系薬剤と本薬の逐次投与と比較し、タキサン系薬剤と本薬の同時投与が優れた傾向が示されていること、及び BCIRG 006 試験の結果からアントラサイクリン系薬剤を使用しないレジメンにおいても本薬投与が再発リスクを低減させたことが記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために—改訂第 2 版. 日本臨床腫瘍学会 編. 南江堂出版¹⁶⁾

術後補助化学療法の項に、以下の内容が記載されている。また、本薬 1 週間間隔投与

で実施された試験では、B-31 試験と N9831 試験の統合解析結果、FinHER 試験、BCIRG 006 試験成績も記載されている。

浸潤径 1cm 以上の HER2 陽性乳癌に対する本薬の有用性が示されている。現在の標準的投与期間は 1 年間である。同時投与と逐次投与の比較、本薬の至適投与期間についてのデータはまだ得られていない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Breast Cancer. Version 3, 2012¹⁷⁾

腫瘍径が 1cm 超、又はリンパ節転移陽性の HER2 陽性乳癌に対して、以下の本薬を含む術後補助化学療法が推奨されている (いずれも Category 1)。

<推奨される術後補助化学療法レジメン>

AC→PH^{注1)}

- ドキソルビシン 60mg/m² (各サイクルの day 1 投与) 及びシクロホスファミド 600mg/m² (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 21 日間) を 4 サイクル施行後、パクリタキセル 80mg/m² を 1 週間間隔で 12 週間投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 1 年間投与する^{13),14)}。
- ドキソルビシン 60mg/m² (各サイクルの day 1 投与) 及びシクロホスファミド 600mg/m² (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 21 日間) を 4 サイクル施行後、パクリタキセル 175mg/m² (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 21 日間) の 4 サイクル投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 1 年間投与する^{13),14)}。
- Dose-dense AC レジメン施行後にパクリタキセルと本薬の併用投与
 ドキソルビシン 60mg/m² (各サイクルの day 1 投与) 及びシクロホスファミド 600mg/m² (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 14 日間) を 4 サイクル施行後、パクリタキセル 175mg/m² (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 14 日間) の 4 サイクル投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 1 年間投与する¹⁸⁾。

注1) 本薬投与開始前、3 カ月、6 カ月及び 9 カ月時点において心モニタリングを実施する。

TCH レジメン^{注1)}

ドセタキセル 75mg/m² (各サイクルの day 1 投与) 及びカルボプラチン AUC6 (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 21 日間) の 6 サイクル投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 17 週間投与する。それ以降は、本薬 6mg/kg を 3 週間間隔で 1 年間投与する⁸⁾。

注1) 本薬投与開始前、3 カ月、6 カ月及び 9 カ月時点において心モニタリングを実施する。

<他の術後補助化学療法レジメン>

ドセタキセル及び本薬の併用投与後FECレジメン^{注1)}

ドセタキセル 100mg/m² (各サイクルのday 1 投与) (1 サイクル 21 日間) の 3 サイクル投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 9 週間投与する。以降は、FECレジメンとして、5-FU 600mg/m² (各サイクルのday 1 投与)、エピルビシン 60mg/m² (各サイクルのday 1 投与) 及びシクロホスファミド 600mg/m² (各サイクルのday 1 投与) (1 サイクル 21 日間) を 3 サイクル投与する⁹⁾。

^{注1)} 本薬投与開始前、FECの最終サイクル後、化学療法の 12 カ月及び 36 カ月後に心モニタリングを実施する。

ACレジメン施行後、ドセタキセル及び本薬の併用投与^{注1)}

ドキシソルビシン 60mg/m² (各サイクルのday 1 投与) 及びシクロホスファミド 600mg/m² (各サイクルのday 1 投与) (1 サイクル 21 日間) を 4 サイクル施行後、ドセタキセル 100mg/m² (1 サイクル 21 日間) の 4 サイクル投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 11 週間投与する。以降は、本薬 6mg/kg を 3 週間間隔で 1 年間投与する¹⁹⁾。

^{注1)} 本薬投与開始前、3 カ月、6 カ月及び 9 カ月時点において心モニタリングを実施する。

2) Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. S.Aebi *et al.* Annals of Oncology. 2011; 22: vi12-vi24.²⁰⁾

HER2 陽性乳癌患者に対して、本薬を含む術後補助化学療法は有用であること、本薬投与はタキサン系薬剤と並行して開始してもよいが、臨床試験以外ではアントラサイクリン系薬剤と併用すべきではないことが記載されている。

また、汎用されているレジメンとして、以下の記載がなされている。

- AC レジメン (1 サイクル 3 週間) 4 サイクル施行後、パクリタキセル (1 サイクル 3 週間) の 4 サイクル投与との併用で、本薬の 1 週間間隔投与
- ドセタキセル、カルボプラチン及び本薬の併用投与 (1 サイクル 3 週間) を 6 サイクル施行

3) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ), Breast Cancer Treatment (Last Modified: 10/18/2012) ²¹⁾

I 期、II 期、III A 期、及び手術可能な III C 期の乳癌の術後補助化学療法の項に、HER2 陽性乳癌は、通常、他の化学療法と併用で本薬の投与が適用される旨が記載されている。また、HER2 陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法としての本薬の有用性を検討した第 III 相試験成績として、他の化学療法の併用下で本薬の 1 週間間隔投与が用いられた B-31 試験、N9831 試験、BCIRG 006 試験及び FinHer 試験成績が記載されている (エビデンスレベル IiiA) 。

さらに、HER2 陽性早期乳癌に対する標準的な術後補助化学療法として、本薬を 1 年間投与することが記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 乳癌診療ガイドライン—①治療編. 2011 年版. 日本乳癌学会 編. 金原出版株式会社²²⁾

薬物療法：クリニカルクエスチョン 13 の項で、HER2 陽性術後乳癌に対する化学療法と本薬の投与は強く勧められる（推奨グレード A）と記載されている。

本薬 1 週間間隔投与で実施された試験では、B-31 試験及び N9831 試験の統合解析結果、BCIRG 006 試験、並びに FinHER 試験成績を示した上で、HER2 陽性、リンパ節転移陽性又は再発高リスクのリンパ節転移陰性乳癌では、アントラサイクリン系薬剤投与後、あるいはアントラサイクリン系薬剤投与後タキサンとの同時併用で本薬を用いることが有効であること、及び心機能の定期的評価を行う必要があることが記載されている。

また、術後補助化学療法と本薬の併用により、LVEF 低下や心不全リスクが高まることが知られており、治療開始時の年齢（60 歳以上）や LVEF 55%未満、降圧剤治療歴等がリスク因子と報告されている。術後の胸壁への放射線治療も心毒性を起し得ること、及び術後の本薬投与期間が長期に及ぶため、本薬と放射線療法の適切なタイミングを決定することは重要であると記載されている。N9831 試験では本薬と放射線療法を同時併用しても心毒性の増強はみられなかったが、少数例での後向き短期的調査の報告にとどまるため、長期の安全性が確立しておらず、慎重に対応することが記載されている。

放射線療法：クリニカルクエスチョン 5 の項で、HER2 陽性術後乳癌に対する本薬と放射線療法の同時併用は、短期的には重篤な有害事象は報告されておらず考慮してもよいが、長期的影響が不明なため、心臓への照射線量に十分注意すべきであること（推奨グレード C1）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

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、本邦において、HER2 陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬を 1 週間間隔で投与した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として、アントラサイクリン系薬剤投与後にタキサン系薬剤との併用で本薬 1 週間間隔投与の臨床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

HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法として、本薬の1週間間隔投与を含むレジメンの有効性を検討した海外臨床試験成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

- 1) N9831試験⁵⁾⁻⁷⁾では、主要評価項目とされたACレジメン施行後のパクリタキセル単独投与（A群）に対するACレジメン施行後、パクリタキセルを投与し、その後本薬の逐次投与（B群）のDFSのハザード比 [95% CI] は0.69 [0.57, 0.85] であった（ログランク検定、 $p < 0.001$ ）。B群に対するACレジメン施行後のパクリタキセル及び本薬の併用投与（C群）のDFSのハザード比 [99.9% CI] は0.77 [0.53, 1.11] であり（ログランク検定、 $p = 0.0216$ ）であり、事前に設定された有意水準である0.00116を下回らなかった。
- 2) BCIRG006試験⁸⁾では、主要評価項目とされたACレジメン施行後のドセタキセル単独投与（AC→T群）に対するACレジメン施行後のドセタキセル及び本薬の併用投与（AC→TH群）のDFSのハザード比は0.64（ログランク検定、 $p < 0.001$ ）、AC→T群に対するドセタキセル、カルボプラチン及び本薬の併用投与（TCH群）のDFSハザード比は0.75（ログランク検定、 $p = 0.04$ ）であった。
- 3) N9831試験及びB-31試験の統合解析結果^{13),14)}では、主要評価項目とされたACレジメン施行後のパクリタキセル単独投与（本薬群）に対するACレジメン施行後のパクリタキセルと本薬の併用投与（対照群）のDFSのハザード比 [95% CI] は0.48 [0.39, 0.59]（ログランク検定、 $p < 0.0001$ ）、OSのハザード比 [95% CI] は0.67 [0.48, 0.93]（ログランク検定、 $p = 0.015$ ）であった。

以上より、海外臨床試験においては、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての本薬1週間間隔投与による有効性が示されたと考える。

また、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法の標準的な化学療法レジメンとして本薬が位置付けられている。

本邦においては、HER2陽性乳癌の術後補助化学療法としての本薬1週間間隔投与の有効性を検討した臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の内容、並びに国内の診療ガイドライン及び教科書の記載内容を踏まえると、日本人HER2陽性患者に対しても、術後補助化学療法としての本薬1週間間隔投与方法の有効性は期待できると考える。

- 本邦で既に承認されているHER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての3週間

間隔投与法の国際共同第Ⅲ相試験（HERA試験）では、本薬の有効性は日本人患者と外国人患者との間に明らかな差は認められておらず、一定の有効性が認められていること²³⁾。

- 本邦で既承認のHER2陽性の転移性乳癌に対する1週間間隔投与法、又はHER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法としての1週間間隔投与法と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、日本人患者に対する一定の有効性が認められており、その有効性は日本人患者と外国人患者の間に明らかな差は認められないこと^{24),25)}。

したがって、検討会議は、以上の海外臨床試験成績、国内外の教科書並びに診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法として、本薬の1週間間隔投与法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

<HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法（1週間間隔投与）の安全性について>

HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法として、本薬の1週間間隔投与を含むレジメンの安全性を検討した海外臨床試験成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

- 1) N9831試験⁵⁾⁻⁷⁾では、A群（1,087例）とB群（1,097例）の比較におけるA群及びB群、B群（954例）とC群（949例）の比較におけるB群及びC群で、Grade 4以上の血液毒性として、白血球減少症は8.6%及び7.2%、7.2%及び8.2%、好中球減少症は26.5%及び27.5%、26.7%及び30.6%、Grade 3以上の非血液毒性として、嘔気は5.4%及び4.9%、4.7%及び5.5%、発熱性好中球減少症は4.1%及び4.3%、3.7%及び6.6%に認められ、死亡は0.09%（発熱性好中球減少症/敗血症1例）及び0.7%（肺炎及び肺塞栓症各2例、呼吸促迫症候群、心停止、心膜腔の留置カテーテルによる心臓死及び自動車事故各1例）、0.7%（肺炎2例、肺塞栓症、呼吸促迫症候群、心停止、心膜腔の留置カテーテルによる心臓死及び自動車事故各1例）及び0.3%（肺塞栓症、呼吸不全及び心停止各1例）に認められた。
- 2) BCIRG 006試験⁸⁾では、Grade 3又は4の有害事象は、AC-T群（1,050例）、AC-TH群（1,068例）及びTCH群（1,056例）でそれぞれ、非血液毒性として、関節痛AC-T群3.2%、AC-TH群3.3%及びTCH群1.4%（以下、同順序）、筋肉痛5.2%、5.2%及び1.8%、疲労7.0%、7.2%及び7.2%、手足症候群1.9%、1.9%及び0.0%、口内炎3.5%、2.9%及び1.4%、下痢3.0%、5.6%及び5.4%、悪心5.9%、5.7%及び4.8%、嘔吐6.2%、6.7%及び3.5%、月経不順27.0%、24.3%及び26.5%等が認められ、血液毒性として、好中球減少症63.3%、71.5%

及び65.9%、白血球減少症51.8%、60.3%及び48.2%、発熱性好中球減少症9.3%、10.9%及び9.6%、好中球減少を伴う感染11.1%、11.9%及び11.2%、貧血2.4%、3.1%及び5.8%、血小板減少症1.6%、2.1%及び6.1%、白血病0.6%、0.1%及び0.1%等が認められた。また、心イベントについては、AC-T群 (1,073例)、AC-TH群 (1,074例) 及びTCH群 (1,075例) でそれぞれ、クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全0.7%、2.0%及び0.4%、LVEF10%減少11.2%、18.6%及び9.4%で認められたが、心イベント関連死亡はいずれの群でも認められなかった。

- 3) N9831試験及びB-31試験の統合解析結果^{13),14)}では、本薬群及び対照群におけるうっ血性心不全及び心臓関連死の3年間累積発現率は、B-31試験では4.1%及び0.8%、N9831試験では2.9%及び0%であった。その他の有害事象として、B-31試験では本薬群で間質性肺炎が4例発現し、うち1例が死亡したこと、N9831試験では本薬群で肺炎若しくは肺浸潤が計5例発現し、うち1例が死亡したことが報告された。

以上より、海外臨床試験において発現した Grade 3 以上の主な有害事象のうち、本薬投与群で本薬非投与群と比べて発現率が高かった事象はいずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。

本邦においては、HER2 陽性乳癌の術後補助化学療法としての本薬 1 週間間隔投与法の安全性を検討した臨床試験成績は現時点で存在しない。しかしながら、以下の内容を踏まえると、術後補助化学療法として 1 週間間隔投与を行った場合においても、安全性について国内外で大きな差異が認められる可能性は低いものとする。

- 本邦で既承認のHER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法として本薬の3週間間隔投与法が検討されたHERA試験において、外国人患者に比べて日本人患者で発現率が高い有害事象が認められているものの、当該事象については既に国内添付文書で注意喚起されており、適切な管理下において忍容可能と判断されており²³⁾、乳癌術後補助化学療法としての本薬 3 週間間隔投与において日本人患者と外国人患者で安全性上の差異は認められていないこと。
- 本邦で既承認のHER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法として本薬1週間間隔投与と他の抗悪性腫瘍剤との併用を検討した国内臨床試験成績に関する公表文献において、報告された有害事象の種類、発現率及び重症度については、上記の海外臨床試験成績と比較して特段の安全性上の懸念はないと考えること²⁴⁾。

以上より、検討会議は、以下のとおり考える。

海外臨床試験において発現した Grade 3 以上の主な有害事象のうち、本薬投与群で本薬非投与群と比べて発現率が高かった事象はいずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。また、本薬の特徴的な副作用と考えられる心毒性については、1 週間

間隔投与においても術後補助化学療法レジメンを構成する薬剤の一つとして本薬を加えることで、その発現率は高くなる傾向が認められており、引き続き注意が必要な事象と考えるものの、既承認の適応患者と同様に慎重な心モニタリングが実施されることを前提として管理可能と考える。

国内においては、術後補助化学療法としての本薬 1 週間間隔投与法の臨床試験成績は存在しないものの、既存の安全性情報を踏まえると、安全性について国内外で大きな差異が認められないと考える。また、HER2 陽性の転移性乳癌及び HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法として、本薬 1 週間間隔投与が本邦では既に承認されており、日本人における本薬 1 週間間隔投与法の一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、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 HER2 陽性乳癌術後に対する本薬 1 週間間隔投与法の安全性は管理可能と考える。

<術後放射線療法との同時併用について>

本薬と術後補助放射線療法との同時併用の安全性について、以下の海外臨床試験成績に基づき、検討を行った。

N9831試験では、放射線療法関連有害事象の解析対象2,148例のうち、1,503例（A群521例、B群543例、C群439例）に放射線療法が施行された。A群、B群及びC群の放射線療法施行患者で認められたGrade 3以上の各放射線療法関連事象発現率は、それぞれ放射線皮膚炎5.6%、5.9%及び4.3%、肺臓炎又は肺浸潤0%、0.2%及び0%、呼吸困難0.6%、0%及び0%、白血球減少症0.2%、0.6%及び1.1%、好中球減少症又は顆粒球減少症0.2%、0%及び0.5%であった。また、心イベント（症候性うっ血性心不全又は心臓死）の解析対象となった1,938例のうち、1,418例（A群483例、B群522例、C群413例）に放射線療法が施行された。観察期間（中央値）が3.7年間（範囲0～6.5年間）時点における放射線療法を実施した患者及び実施しなかった患者の心イベントの3年間累積発現率は、A群では0.2%及び0.6%、B群では2.7%及び2.7%、C群では1.7%及び5.9%であった。左胸への放射線療法を実施した患者及びその他の患者（右胸への照射、未照射又は不明）の心イベントの3年間累積発現率は、A群では0.5%及び0.2%、B群では2.3%及び2.9%、C群では2.0%及び3.3%であり、本薬と放射線療法の同時併用では、心毒性の発現率が高くなる傾向は認められなかった⁶⁾。

B-31試験では、化学療法終了後に乳房温存例等に対する放射線治療が行われ、AC→PH（本薬群）では、本薬投与と放射線治療は同時に行われていた。ACレジメン終了後の観察期間（中央値）が27カ月時点において、心イベント（NYHAクラスⅢ又はⅣの心不全及び心関連死）は、対照群814例及び本薬群850例において、それぞれ5例及び31例であり、心イベントの3年間累積発現率 [95%CI] (%) は対照群 0.8 [0.3, 1.9] 本薬群 4.1 [2.9, 5.8] であった。また、うっ血性心不全のリスク因子となる可能性のある左胸への

放射線照射は、対照群 313 例及び本薬群 526 例に施行され、このうち、うっ血性心不全の発現例はそれぞれ 10 例（3.2%）及び 21 例（4.0%）であり、左胸への放射線照射によってうっ血性心不全の発現率が高くなる傾向は認められなかった¹⁰⁾。

ACレジメン終了後の観察期間（中央値）が 87 カ月の時点で、心毒性の評価が可能であったAC→P（対照群）743 例、AC→PH（本薬群）947 例において、心イベントの 7 年発現率は、AC→P（対照群）1.3%、AC→PH（本薬群）4.0%であった（t検定、 $p<0.001$ ）。本薬群のうち、左胸部への放射線治療の実施患者（354 例）及び未実施患者（590 例）におけるうっ血性心不全の発現率は、3.7%及び 4.1%であり、左胸部への放射線治療はうっ血性心不全発症のリスクを増加させる傾向は認められなかった。なお、当該検討では、心イベントは心臓に関連する死亡、又は、息切れ若しくは左室駆出率の低下（開始前より 55%を下回り 10 ポイント以上低下又は正常下限より 5 ポイントを超える低下）を伴ったうっ血性心不全と定義されていた¹¹⁾。

HERA試験では、化学療法終了後に放射線治療が行われ、その後、本薬投与が行われた。観察期間中央値 48.4 カ月の時点で、左室駆出率が治療開始前より 50%を下回り 10 ポイント以上低下した患者は、化学療法単独群（1,719 例）及び化学療法→本薬群（1,682 例）で、それぞれ、1%及び 4%、また、症状のあるうっ血性心不全（NYHAクラス II、III又はIV）の割合は、化学療法単独群（1,719 例）及び化学療法→本薬群（1,682 例）で、それぞれ 0%及び 2%であった²⁶⁾。なお、化学療法単独群のうち、中間解析後に 885 例に対して本薬投与が行われ、うち、3%の患者に左室駆出率低下、1%の患者にうっ血性心不全を認めた。

以上の試験結果より、化学療法終了後に本薬と放射線治療が同時に行われた N9831 試験及び B-31 試験では、それぞれの試験で本薬投与群が化学療法単独群と比較して心イベントの発現率は高いことが示されている。しかし、N9831 試験及び B-31 試験では放射線治療の実施の有無別で心イベントの発現率が高い傾向は認められず、また、放射線治療後に本薬投与後行われた HERA 試験と比較して本薬投与群での心イベントの発現率が明らかに高いとは言えないと考えられる。したがって、患者の状態に応じて放射線療法を含めた適切な治療計画のもと、慎重な対応がなされるのであれば、本薬と放射線療法の同時併用は忍容可能と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外臨床試験において、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての本薬1週間間隔投与法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診療ガイドラインでは、本薬の1週間間隔投与法は、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法の標準的な化学療法レジメンとして位置付けられている。また、当該試験成績に基づき、欧米では、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法として本薬1週間間隔投与法が承認されている。

以上の内容、及び国内の臨床使用実態並びに国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人 HER2 陽性乳癌患者に対しても、術後補助化学療法としての本薬 1 週間隔投与法の有効性は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）。

安全性について、海外臨床試験において発現した Grade 3 以上の主な有害事象のうち、本薬投与群で本薬非投与群と比べて発現率が高かった事象はいずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。本薬の特徴的な副作用の一つと考えられる心毒性については、引き続き、注意が必要な事象ではあると考えるものの、既承認の患者と同様に慎重な心モニタリングの実施により管理可能と考える。

国内においては、HER2 陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法としての本薬 1 週間隔投与法の臨床試験成績は得られていないものの、既存の安全性情報を踏まえると、安全性について国内外で大きな差異が認められる可能性は低いものとする。また、転移を有する HER2 陽性乳癌及び HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法として本薬の 1 週間隔投与法が本邦では既に承認されており、日本人における本薬 1 週間隔投与の一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、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 HER2 陽性乳癌患者に対して、術後補助化学療法としての本薬 1 週間隔投与法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、検討会議は、HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての本薬 1 週間隔投与法については、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】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

HER2 過剰発現が確認された乳癌

既承認の内容から、効能・効果について変更はない。

(2) 用法・用量について

用法・用量、及び用法・用量に関連する使用上の注意については、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】（取消線部：削除、下線部：追記）（今回の要望内容に関連する部分のみ抜粋）

HER2 過剰発現が確認された~~転移性乳癌~~にはA法又はB法を使用する。~~HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法にはA法又はB法を使用する。~~

A 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブとして初回投与時には 4mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブとして初回投与時には 8mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法においては、以下の点に注意すること。

(1) 1 年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。

~~(2) 術後放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。~~

(3) 本剤は【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。

3. 本剤をB法にて投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。

(1) 投与予定日より 1 週間以内の遅れで投与する際は、A法では 2mg/kgを、B法では6mg/kgを投与する。

(2) 投与予定日より 1 週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（A法では 4mg/kg、B法では8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では 2mg/kgを 1 週間間隔で、B法では6mg/kgを 3 週間間隔で投与する。

【設定の妥当性について】

海外臨床試験において、HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての本薬 1 週間間隔投与法の有用性が示されており、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、本薬の 1 週間間隔投与法は、HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法の標準的な化学療法レジメンとして位置付けられている。また、当該試験成績に基づき、欧米では、術後補助化学療法としての本薬の 1 週間間隔投与法が承認されている。

国内においても術後補助化学療法としての本薬 1 週間間隔投与法の有効性は期待できる

と考える。安全性については、既存の安全性情報を踏まえると、国内外で大きな差異が認められる可能性は低いものとする。また、転移を有する HER2 陽性乳癌及び HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法として本薬の 1 週間間隔投与法が本邦では既に承認されており、日本人における本薬 1 週間間隔投与法の一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、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 HER2 陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法として本薬 1 週間間隔投与法は管理可能であり、その有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

以上より、検討会議は、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、以下のとおり考える。

<術後放射線療法との同時併用について>

本報告書で検討した海外臨床試験では、本薬と放射線療法の同時併用が許容されている。N9831 試験においては、本薬と術後放射線療法の同時併用の有無別（左胸への照射の有無別を含む）の心イベント等の放射線療法に関連した有害事象について検討がなされているが、同時併用で発現率が高くなる等の傾向は認められておらず（「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）、本薬と術後放射線療法の同時併用の有用性について、一定の情報は得られていると考える。

なお、左側乳癌に対する放射線療法については、本薬と放射線療法の同時併用（左胸への照射の有無含む）により心毒性の発現率が高くなる傾向は認められておらず、放射線療法に関する十分な知識・経験を有する医師との連携下において適切な治療計画に基づいて併用されることにより、本薬と放射線療法との同時併用は忍容可能と考える。したがって、現行添付文書に記載されている「放射線療法との同時併用」に関する注意喚起は削除しても差し支えないと判断した。

ただし、長期の安全性情報は十分には得られていないことから、術後放射線療法との同時併用に際しては患者の状態に応じて放射線療法を含めた適切な治療計画が必要である旨を添付文書において注意喚起し、かつ、国内診療ガイドライン等の最新の知見を参照し、症例毎に放射線療法と同時併用する必要性を含めて慎重に対応する必要があると考える。

<投与が遅れた場合の注意事項について>

既に承認されている本薬の 3 週間間隔投与による術後補助化学療法（B法）において規定されている投与スケジュールに加えて、1 週間間隔投与（A法）に関する同様の規定が、本報告書で検討した BCIRG 006 試験において規定されていたことから²⁷⁾、既承認の 3 週間間隔投与における規定と同様に当該 1 週間間隔投与の内容については、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが妥当と判断した。

投与予定日より 1 週間を超えて延期された場合には、次サイクルまで待たずに可能な限り再開し、負荷用量（1 週間間隔投与では 4mg/kg、3 週間間隔投与では 8mg/kg）を 90 分以上かけて点滴静注する。以降の投与は、1 週間間隔投与では 2mg/kg、3 週間間隔投与では 6mg/kg で継続する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

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

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

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) 米国添付文書
- 2) 欧州添付文書
- 3) 加国添付文書
- 4) 豪国添付文書
- 5) Perez EA, *et al.* Sequential versus Concurrent Trastuzumab in adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 4491-7. Appendix Table A1 (online only)
- 6) Halyard MY, *et al.* Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG phase III Trial N9831, *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2638-44.
- 7) Perez EA, *et al.* Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1231-8.

- 8) Slamon D *et al.* Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-83.
- 9) Joensuu H, *et al.* Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5685-92.
- 10) Tan-Chiu E, *et al.* Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7811-9.
- 11) Romond EH, *et al.* Seven-year follow up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3792-3799.
- 12) 山下年成, 他. Trastuzumab による Primary systemic therapy を施行した原発性乳癌 75 例の検討. *乳癌の臨床* 2009; 24: 483-8.
- 13) Romond EH, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1673-84.
- 14) Perez EA, *et al.* Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3366-73.
- 15) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th edition, 2011; edited by DeVita VT *et al.* Lippincott Williams & Wilkins. 1433-34.
- 16) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために—改訂第 2 版. 2009; 464-6. 南江堂出版.
- 17) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Breast Cancer. Version 3, 2012
- 18) Chau Dang, *et al.* The Safety of Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With Trastuzumab in HER-2/*neu* Overexpressed/Amplified Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1217-22
- 19) Joensuu H, *et al.* Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 809-20.
- 20) Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. S.Aebi *et al.* *Annals of Oncology.* 2011; 22: vi12-vi24.
- 21) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ), Breast Cancer Treatment (Last Modified: 10/18/2012)
- 22) 日本乳癌学会／編. 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2011 年版. 2011; 49-52. 金原出版.

- 23) 平成 20 年 1 月 16 日付審査報告書 ハーセプチン注射用 60、同 150
- 24) 平成 13 年 3 月 8 日付審査報告書 ハーセプチン注射用 150
- 25) 平成 23 年 10 月 19 日付審査報告書 ハーセプチン注射用 60、同 150
- 26) Gianni L, *et al.* Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236-244
- 27) Slamon D, *et al.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med* 2011; 365: 1273-83.

資料 4 - 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）

リツキシマブ（遺伝子組換え）

免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（成人）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：リツキサン注 10mg/mL	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本造血細胞移植学会	
要望内容	効能・効果	造血細胞移植後の CD20 陽性 EB（Epstein-Barr）ウイルス関連リンパ増殖性疾患（成人）
	用法・用量	成人患者を対象としてリツキシマブ 375mg/m ² を週 1 回、4 週間投与する。症状により適宜増減するが、投与回数上限は 8 回とする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	<p>日本造血細胞移植学会より要望された効能・効果は「造血細胞移植後の CD20 陽性 EB（Epstein-Barr）ウイルス関連リンパ増殖性疾患」であるが、以下の理由より効能・効果の表記を「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」とする旨検討すべきであるとの評価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」）によりなされた。なお、本検討においては、小児及び成人の要望を併せて検討した。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 移植後のリンパ増殖性疾患について、病理組織上で Epstein-Barr ウイルス（以下、「EBV」）の関連が同定できない場合もあることから、効能・効果に「EBV 関連」を設定する必要はないと考えること。・ 欧米の診療ガイドラインの引用文献に固形臓器移植後も含まれていること、またリウマチ疾患等に対する免疫抑制剤による治療下においてもリンパ増殖性疾患が発現することが知られていることも踏まえると、「造血幹細胞移植後」に限定する必要性は乏しいと考えること。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等 6 カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、検討会議は「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	<p>1. 適応症と用法</p> <p>1.1 非ホジキンリンパ腫（以下、「NHL」）</p> <p>リツキサン[®]注（リツキシマブ）は、以下の患者の治療に適用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は治療抵抗性の、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単独投与 ・ 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する、初回化学療法との併用投与及びリツキサン併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対する単独維持投与 ・ 非進行期（安定状態を含む）の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回 CVP レジメン後の単独投与 ・ 未治療のびまん性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL に対する、CHOP 又は他のアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法レジメンとの併用投与 <p>1.2 慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）</p> <p>リツキサン[®]注（リツキシマブ）は、フルダラビン及びシクロホスファミド（FC）との併用で、未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL 患者の治療に適用される。</p> <p>1.3 関節リウマチ</p> <p>リツキサン[®]注（リツキシマブ）は、メトトレキサートとの併用で、</p>

	<p>1 剤以上の TNF 拮抗剤の効果が不十分であった中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人患者の治療に適用される。</p> <p>1.4 ウェゲナー肉芽腫症（以下、「WG」）及び顕微鏡的多発血管炎（以下、「MPA」）</p> <p>リツキサン注[®]（リツキシマブ）は、グルココルチコイドとの併用で、WG 及び MPA に罹患している成人患者の治療に適用される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>2 投与量と投与方法</p> <p>2.1 投与方法</p> <p>ボラス投与はしないこと。</p> <p>各回の投与前に前投薬を実施すること [投与量と投与方法 (2.7) 参照]。投薬は静脈内への投与のみとすること [投与量と投与方法 (2.7) 参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与：50mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合、30 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。 ・ 2 回目以降の投与：100mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。 <p>未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL 及びびまん性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL (DLBCL) 患者に対する投与</p> <p>第 1 サイクルで grade 3 又は grade 4 の infusion reaction を認めない場合には、グルココルチコイドを含む化学療法の第 2 サイクルにおいて、90 分間点滴静注により投与できる。</p> <p>投与開始速度として、投与量の 20%を初期 30 分間で点滴静注し、その後 60 分間で残りの薬剤（投与量の 80%に相当）を点滴静注する。第 2 サイクルで 90 分間点滴静注の忍容性が確認された場合には、第 3 サイクル以降の残りの治療サイクルで（第 6 サイクル又は第 8 サイクルまで）、90 分間点滴静注を用いることができる。</p> <p>治療にあたり注意が必要な循環器系の疾患を有する患者、又は第 2 サイクル開始前の末梢血リンパ球数が 5,000/mm³以上の患者については、90 分間点滴静注を用いるべきではない [臨床試験成績 (14.4) 参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Infusion reaction が出現した場合、投与を中止するか注入速度を減速する [枠囲み警告、警告と使用上の注意 (5.1) 参照]。症状が改善したら、投与中止又は減速前の 1/2 の注入速度で投与を続ける。

2.2 NHL への推奨投与量

推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。

- ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

1 週間 1 回投与を、4 回又は 8 回繰り返す。

- ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与

1 週間 1 回投与を、4 回繰り返す。

- ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回繰り返す。リツキサン併用化学療法に完全奏効又は部分奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤による維持投与を開始し、8 週毎に 12 回繰り返す。

- ・初回 CVP レジメン後の非進行期の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

6~8 サイクルの CVP レジメン完了後、6 カ月毎に週 1 回 4 週間投与する。最大投与回数は 16 回とする。

- ・びまん性大細胞型、B 細胞性 NHL に対する投与

化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回繰り返す。

2.3 CLL への推奨投与量

推奨投与量：

- ・FC レジメン開始前日に $375\text{mg}/\text{m}^2$ を投与し、その後の 2~6 サイクルは各サイクルの 1 日目に $500\text{mg}/\text{m}^2$ を投与する (28 日間間隔)。

2.4 ゼヴァリン治療に使用する場合の推奨投与量

- ・インジウム-111- (In-111-) ゼヴァリン及びイットリウム-90- (Y-90-) ゼヴァリンを投与する 4 時間前以内にリツキシマブ $250\text{mg}/\text{m}^2$ を投与する。
- ・リツキサンと In-111-ゼヴァリンの投与は、リツキサンと Y-90-ゼヴァリンの投与の 7~9 日前に行う。
- ・ゼヴァリンの治療レジメンに関する処方情報全文については Zevalin® の添付文書を参照のこと。

2.5 関節リウマチに使用する場合の推奨投与量

- ・リツキサン $1,000\text{mg}$ を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与する。
- ・Infusion reaction の発現頻度を減らし、重篤度を軽減するため、メ

	<p>チルプレドニゾロン 100mg 又は相当量のグルコルチコイドを、各投与の 30 分前に静脈内投与することが推奨される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2 回目以降の投与は、24 週間間隔、又は臨床評価に基づいて投与可能であるが、16 週間より早期に投与してはならない。 ・ リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。 <p>2.6 WG 及び MPA に使用する場合の推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ リツキサン 375mg/m² を週 1 回、4 回静脈内投与する。 ・ 重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日に相当するグルコルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾロン 1mg/kg/日を経口投与（80mg/日未満、臨床的必要性により漸減）することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時又はリツキサン投与開始前 14 日以内に始め、リツキサン投与期間中及び 4 週間のリツキサン投与終了後も継続する。 ・ 4 週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない [警告と使用上の注意（5.14）参照]。 <p>2.7 推奨される併用薬</p> <p>各投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤による前投薬を実施すること。90 分間点滴静注を用いる患者では、化学療法剤として使用するグルコルチコイドを、本剤の点滴静注前に投与する [臨床試験成績（14.4）参照]。</p> <p>関節リウマチ患者に対しては、各投与 30 分前に、メチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与又は相当量のグルコルチコイドの投与が推奨される。</p> <p>WG 及び MPA 患者では、グルコルチコイドをリツキサンと併用して投与する [投与量と投与方法（2.6）参照]。</p> <p>CLL 患者に対しては、投与中及び投与終了後 12 カ月間まで、適宜、ニューモシスティス肺炎（PCP）及びヘルペスウイルスに対する予防的処置が推奨される。</p> <p>PCP に対する予防的処置は、WG 及び MPA 患者にも、リツキサン投与中及びリツキサン最終投与後 6 カ月間以上継続することが推奨される。</p> <p>2.8 投与に際しての準備</p> <p>適切な無菌操作を採用すること。注射用剤は、投与に先立って、粒子状物質や変色を目視で検査する必要がある。粒状物質混入や変色を認めたら使用しないこと。必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ</p>
--	--

	<p>中の最終濃度が 1~4mg/mL となるよう 0.9%生理食塩液 USP 又は 5%ブドウ糖液 USP で希釈して用いること。穏やかにバッグを反転し混和する。他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混合しないこと。バイアルに残った溶液は破棄する。</p>
<p>承認年月（または米国における開発の有無）</p>	<p>「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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〕（2012年4月12日現在）。</p>
<p>備考</p>	
<p>2) 英国²⁾</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>4.1 適応症</p> <p>マブセラ（リツキシマブ）は、以下の成人患者の治療に適用される。</p> <p>NHL</p> <p>マブセラは化学療法との併用で、未治療の stage III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療に適用される。</p> <p>マブセラ維持投与として、寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫患者に対する治療に適用される。</p> <p>マブセラ単独投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた stage III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療に適用される。</p> <p>マブセラは CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）レジメンとの併用投与において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性 NHL 患者に対する治療に適用される。</p> <p>CLL</p> <p>マブセラは化学療法との併用で、未治療及び再発又は治療抵抗性の CLL 患者に対する治療に適用される。マブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、もしくはマブセラと化学療法との併用投与に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラはメトトレキサートとの併用で、1 剤以上の TNF 阻害剤治療を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で効果不十分又は忍容性がない重症の活動性関節リウマチを有する成人患者に対する治療に適用される。</p> <p>マブセラはメトトレキサートの併用投与により、関節破壊の進行を遅</p>

	<p>延させる効果があることが X 線診断により示され、また、身体機能改善効果も示されている。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>4.2 薬量学及び投与方法</p> <p>マブセラは、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで、緊急時に十分な蘇生施設が使用可能な医療施設において投与を行う。</p> <p>薬量学</p> <p>NHL</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラの投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>ろ胞性 NHL</p> <p>併用投与</p> <p>化学療法との併用により、未治療又は再発/若しくは治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：1 サイクルあたり 375mg/m² (体表面積) で、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法剤として用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。</p> <p>維持投与</p> <p>未治療のろ胞性リンパ腫</p> <p>寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持投与でのマブセラの推奨投与量：375mg/m² (体表面積) を 2 カ月間隔で (寛解導入療法の最終投与から 2 カ月後に開始)、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する。</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫</p> <p>寛解導入療法に効果を示した再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持投与でのマブセラの推奨投与量：375mg/m² (体表面積) を 3 カ月間隔で (寛解導入療法の最終投与から 3 カ月後に開始) 疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する。</p> <p>単独投与</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫</p> <p>化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた stage III-IV の成人ろ胞性リンパ腫患者を対象とした寛解導入療法でのマブセラ単独投与の推奨投与量：375mg/m² (体表面積) の静脈内投与を、週</p>

1回、4週間行う。

再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単独で効果を示した患者にマブセラの再投与を行う場合のマブセラ単独投与の推奨投与量：375mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う（5.1の項参照）。

びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL

マブセラは CHOP レジメンと併用する。推奨投与量は 375mg/m²（体表面積）であり、化学療法による各治療サイクルの1日目において、CHOP レジメンに含まれているグルココルチコイドの静脈内投与後に投与を行い、これを8サイクル繰り返す。びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL を対象とした治療において、CHOP レジメン以外の化学療法と併用した場合の、マブセラの安全性及び有効性は確立されていない。

CLL

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを低下させるため、治療開始 48 時間前に、十分な補液及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超える場合は、急性の infusion reaction 又はサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン/プレドニゾン 100mg の静脈内投与を行う。

未治療又は再発若しくは治療抵抗性 CLL 患者に対して、化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は、第1サイクルでは0日目に 375mg/m²（体表面積）、第2サイクル以降は1日目に 500mg/m²（体表面積）で、計6サイクル行う。化学療法はマブセラ投与後に施行する。

関節リウマチ

マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す（付録 IIIA-ラベル表示参照）。

Infusion reaction の発現率を低下させ、重篤度を軽減するために、マブセラ投与の30分前までにメチルプレドニゾン 100mg の静脈内投与を完了する。通常、鎮痛剤又は解熱鎮痛剤（例 アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（例 ジフェンヒドラミン等）による前投薬をマブセラ投与前に行う（4.4の項参照）。

マブセラ治療コースは、1,000mg の静脈内投与2回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1,000mg であり、初回投与2週間後に2回目の点滴静注を行う。

2回投与後に治療する場合は、前回の投与を起点として24週間後に

判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行い、それ以外の場合には疾患活動性が再燃するまで再投与を行わない。

これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常最初の投与から 16～24 週の間に見られることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。

各コースの初回投与

投与開始時の推奨注入速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後、30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。

各コースの 2 回目投与

2 回目以降の投与では、100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。

特別な患者集団

小児科集団

小児に対するマブセラの有効性及び安全性は確立していない。

高齢者

高齢者患者では投与量の調節は必要とされない。

投与方法

例えばアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンといった解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬から構成される前投薬を、各々のマブセラ投与前に必ず行うこと。

関節リウマチでは、infusion reaction の発現率と重篤度を軽減させるために、グルココルチコイドを用いた前投薬も必ず行うこと。

NHL 及び CLL の治療にステロイド剤を含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬による処置を考慮する。

初回投与

投与開始時の推奨注入速度は 50mg/時であり、投与を開始してから 30 分後から 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。

	<p>2 回目以降の投与</p> <p>2 回目以降は 100mg/時でマブセラの投与を開始でき、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>準備されたマブセラを、専用ラインを通じて静脈内注射すること。ボラス投与はしないこと。</p> <p>患者のサイトカイン放出症候群の発現を綿密に監視すること（4.4 項参照）。重篤な反応、特に重篤な呼吸困難、気管支けいれん及び低酸素状態の兆候が生じた患者は、直ちに投与を中断すること。NHL 患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の兆候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者に対し、全ての症状が完全に消散し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常値に回復するまで投与を再開してはならない。その際、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。同様の重篤な副作用が再び発現した場合、投与中止の判断を症例毎に厳密に検討すること。</p> <p>軽度及び中程度の infusion reaction（4.8 項）は通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてよい。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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〕（2012 年 4 月 12 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）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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〕（2012 年 4 月 12 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）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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〕（2012 年 4 月 12 日現在）。
備考	
5) 加国 ³⁾	
効能・効果	適応症と臨床使用

NHL

リツキサンの（リツキシマブ）は以下の治療に適用される。

- ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する治療。
- ・CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性 NHL（DLBCL）に対する、CHOP レジメンとの併用投与。
- ・未治療、stageIII/IVのろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する、CVP レジメン（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用投与。
- ・CHOP 又は CHOP とリツキシマブ併用投与による寛解導入療法で効果が得られたろ胞性 NHL 患者に対する維持投与。
- ・未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性 NHL 患者において、CHOP レジメンとリツキシマブとの併用投与又は CVP とリツキシマブとの併用投与による寛解導入療法で効果が得られた患者に対するリツキサン単独による維持投与。

CLL

リツキサン（リツキシマブ）は以下の治療に適用される。

未治療又は既治療の B 細胞性 CLL で Binet 分類 B 又は C の患者に対するフルダラビン及びシクロホスファミドとの併用投与。

CLL に対するリツキサンの使用は、無増悪生存期間の改善を根拠として行われている。全生存期間に関する有用性は、未治療又は既治療 CLL 患者において認められていない。R-FC レジメン（リツキシマブ、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある CLL 患者に対する R-FC レジメンの治療効果は検討されていない（詳細は、臨床試験成績 参照）。

高齢者（65 歳以上）：CLL において、探索的なサブグループ解析により、高齢者への使用が、有効性及び安全性の差異に関連していることが示されている。詳細は、臨床試験成績及び有害事象 参照。

関節リウマチ

成人患者に対するリツキサンとメトトレキサートの併用投与は以下の治療に適用される。

- ・中等度～重度の活動性関節リウマチを有し、1 剤以上の TNF 拮抗剤による治療で効果が不十分若しくは不耐容の成人患者における疾患の徴候及び症状の緩和。

リツキサンとメトトレキサートとの併用投与で、関節破壊の進行を遅延させる効果が X 線診断により示されている。

	<p>WG 及び MPA</p> <p>リツキサンの併用投与は、重症の活動性 WG 及び MPA の成人患者に対する寛解導入治療に適用される。</p> <p>血管炎に関する最新の治療ガイドラインを参照すること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>投与量及び投与方法</p> <p>リツキサン（リツキシマブ）投与は、緊急時に蘇生処置が実施できる環境下において（重大な警告と使用上の注意 参照）、重篤な infusion reaction への対処の経験があり、対処可能な医師の厳密な管理のもとで行う。</p> <p>リツキサンは、専用ラインにより点滴静脈内投与する。ボラス投与はしないこと。（投与方法 参照）。</p> <p>リツキサンの投与により、過敏症状や重篤な infusion reaction が発現する可能性がある（警告と使用上の注意 参照）。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与 12 時間前から投与終了まで、降圧剤の投与中止を考慮すべきである。</p> <p>臨床的に重篤な不整脈を発現する患者においては、リツキサン投与中及び投与後に心機能のモニタリングを実施する。狭心症や不整脈等の心疾患を有する患者に対して、リツキサン投与中及び投与後にモニタリングを行う。</p> <p>リツキサンの調製</p> <p>適切な無菌操作を行うこと。リツキサンは、保存剤又は静菌剤を含まない。必要量のリツキサンを採取して最終濃度が 1~4mg/mL となるよう、輸注バッグ内で 0.9%生理食塩液 USP 又は 5%ブドウ糖液 USP で希釈する。泡立ちを避けるため、穏やかにバッグを反転し混合する。バイアルに残った溶液は破棄する。注射用剤は、投与前に粒子状物質や変色について目視で確認する。</p> <p>NHL</p> <p>投与量</p> <p>低悪性度又はろ胞性 NHL :</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤（例 アセトアミノフェン）及び抗ヒスタミン剤（例 ジフェンヒドラミン）を用いた前投薬は、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬による処置を考慮する（警告と使用上の注意/NHL 及び CLL/Infusion-Related Events 参照）。</p>

	<p>初回治療</p> <p>リツキサンの単独投与における推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、週 1 回の点滴静脈内投与を 4 回繰り返す (1、8、15 及び 22 日目)。</p> <p>CVP レジメンとの併用におけるリツキサンの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、8 サイクル繰り返す (1 サイクルは 21 日間)。化学療法の各サイクルの 1 日目において、CVP レジメンのコルチコステロイド静脈内投与後に、リツキサンを点滴静脈内投与する。</p> <p>維持投与</p> <p>未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫において、寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対するリツキサン維持投与の推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) とする。リツキサン維持投与は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から 8 週後に開始する。リツキサン単剤を 8 週間間隔で最大 12 回 (2 年間) 投与する。</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた再発又は治療抵抗性の患者に対するリツキサンの推奨投与量は、$375\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 カ月間隔で投与し、疾患の増悪を認めるまで又は最大 2 年間継続する。</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL :</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤 (例 アセトアミノフェン) 及び抗ヒスタミン剤 (例 ジフェンヒドラミン) を用いた前投薬による処置は、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬を考慮する (警告と使用上の注意/NHL 及び CLL/Infusion-Related Events 参照)。</p> <p>リツキサンは CHOP レジメンと併用する。リツキサンの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの 1 日目において、CHOP レジメンのグルココルチコイドの静脈内投与後に、リツキサンを投与する。リツキサン投与後に、CHOP レジメンの他の薬剤 (シクロホスファミド、ドキソルビシン及びビンクリスチン) を投与する。</p> <p>CLL :</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤 (例 アセトアミノフェン) 及び抗ヒスタミン剤 (例 ジフェンヒドラミン) を用いた前投薬は、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬を考慮する (警告と使用上の注意</p>
--	---

/NHL 及び CLL/Infusion-Related Events 参照)。

未治療及び既治療患者に対する化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第 1 サイクルでは $375\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日目に投与し、第 2 サイクル以降は $500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を各サイクルの 1 日目に投与し、計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法を開始する。

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを低減するため、治療開始 48 時間前に、十分な補液と尿酸生成阻害剤 (例 アロプリノール) の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9/\text{L}$ を超える場合は、急性の infusion reaction 又はサイトカイン放出症候群の発現率を低下し、重篤度を軽減させるために、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。ML17102 試験においては、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量 (100mg プレドニゾン静注) を投与した。ML17102 試験において、R-FC 群の 74% の症例でコルチコステロイドが 1 回以上投与され、27% の症例では 2 回以上投与が行われた。

治療中の投与量調整

リツキサン投与量の減量は推奨しないが、ML17102 試験の CLL 症例の 47% において、投与延期又は注入速度の減速が必要であり、17% の症例では初回投与を 2 日に分割投与した。リツキサンを CHOP レジメンと併用する場合、化学療法剤については標準的な減量法が適用可能である。リツキサンを維持投与する場合、標準的方法に準じ、重篤な有害事象が発現した症例の治療を延期する。

ゼヴァリン (イブリツモマブチウキセタン) 治療に使用する場合

リツキサンは、ゼヴァリン治療に必要な薬剤であり、リツキサンを 2 回投与する。リツキサンの初回投与は $250\text{mg}/\text{m}^2$ の単回投与であり、2 回目投与の 7~9 日前に投与する。第 2 回目投与はリツキサン $250\text{mg}/\text{m}^2$ とし、 ^{90}Y -イブリツモマブチウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。ゼヴァリンの処方情報全文については、ゼヴァリンの製品モノグラフを参照すること。

投与方法

ボーラス投与はしないこと。

リツキサンを、ステロイドを含む化学療法と併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬を考慮すること。前投薬が infusion reaction を減弱する可能性がある。ML17102 試験においては、ほとんどの CLL 症例に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾロン

	<p>80mg 相当量 (100mg プレドニゾン静脈内投与注) を投与した。</p> <p>初回投与: リツキサン希釈溶液は、50mg/時で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混合しないこと。過敏反応又は infusion reaction を認めない場合、30 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。過敏反応又は infusion reaction を発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する (警告と使用上の注意 参照)。症状が改善した後、投与中止又は減速前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与: リツキサンを 100mg/時で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>投与できなかった場合</p> <p>投与できなかった場合や投与が遅延される場合、それらの投与を省略すべきではなく、専門医の判断に基づき、予め規定した治療サイクル数及び治療間隔を遵守するよう後日投与すべきである。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤 (例 アセトアミノフェン) 及び抗ヒスタミン剤 (例 ジフェンヒドラミン) を用いた前投薬による処置は、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>Infusion reaction の発生率を低減し、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドを用いた前投薬を行う。リツキサン投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg 静脈内投与を完了する。(警告と使用上の注意/関節リウマチ/Infusion-Related Events 参照)</p> <p>投与量</p> <p>リツキサンによる治療コースは、1,000mg の点滴静注 2 回で構成する。リツキサンの推奨投与量は 1,000mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>関節リウマチ患者に対する再治療</p> <p>再治療の必要性については、残存病変又は DAS28-ESR2.6 (treatment to remission) を超えるレベルの疾患活動性の悪化をもとに、先行治療後 24 週間かけて評価を行う。</p> <p>先行治療の 16 週間以内にリツキサンによる再治療は行わない。</p> <p>投与方法</p> <p>各コースの初回投与: 投与開始時の推奨注入速度は 50mg/時であり、</p>
--	--

	<p>投与を開始してから 30 分後から 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>各コースの2 回目投与 : 2 回目投与の場合、100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>WG 及び MPA</p> <p>WG/MPA 治療におけるリツキサンの推奨投与量は、375mg/m² (体表面積) とし、週 1 回の点滴静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日に相当するグルココルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾン 1mg/kg/日を経口投与 (80mg/日未満、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始前 14 日以内又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与期間中及び 4 週間のリツキサンの投与終了後も継続する。</p> <p>4 週間投与後の再投与について、安全性及び有効性は確立していない。(警告と使用上の注意及び臨床試験成績 参照)</p> <p>投与方法</p> <p>初回投与 : 投与開始時の推奨注入速度を 50mg/時として、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与 : 2 回目以降の投与の場合、100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>WG/MPA 患者において、リツキサン投与中及びリツキサン投与後にニューモシスティス肺炎 (PCP) に対する予防的処置の実施が推奨される。</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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] (2012 年 4 月 12 日現在)。
備考	
6) 豪州 ⁴⁾	
効能・効果	<p>効能・効果</p> <p>NHL</p> <p>マブセラ (リツキシマブ) は、下記疾患を有する患者の治療に適用</p>

	<p>される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CD20 陽性、未治療、stage III/IV のろ胞性 B 細胞性 NHL ・ CD20 陽性、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL ・ CD20 陽性、びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL に対する化学療法との併用投与 <p>CLL</p> <p>マブセラは化学療法との併用において CD20 陽性の CLL 患者の治療に適用される。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラ（リツキシマブ）はメトトレキサートとの併用で、1 剤以上の TNF 拮抗剤治療で効果不十分又は忍容性がない重症、かつ活動性の関節リウマチを有する成人患者の治療に適用される。</p> <p>マブセラは、メトトレキサートとの併用により関節破壊の進行を遅延させることを X 線診断により確認されている。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>投与量及び投与方法</p> <p>マブセラは、外来投与が可能である。マブセラは、緊急時に最大限の蘇生処置が直ちに実施できる環境下において、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで投与する。</p> <p>投与量</p> <p>NHL</p> <p>アセトアミノフェン等の鎮痛解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤を用いた前投薬を、マブセラ投与の 30～60 分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬を考慮する。</p> <p>再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 NHL</p> <p>マブセラ単独投与における推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、週 1 回点滴静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>CHOP レジメンと併用する場合のマブセラの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの 1 日目に投与する（6 サイクル）。</p> <p>未治療、stage III/IV のろ胞性 NHL</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの 1 日目に投与する。寛解導入療法は、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは化学療法の施行前に投与する。Infusion reaction が発現し</p>

た場合、症状が回復した後に、化学療法を開始すること。

維持投与

寛解導入療法で効果が認められた患者に対してマブセラの維持投与を行うことができる。375mg/m² (体表面積) を3カ月間隔で投与し、疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大2年間継続する。

びまん性大細胞型B細胞性NHL

CHOP レジメンとの併用におけるマブセラの推奨投与量は375mg/m²とし、化学療法の各サイクルの1日目に点滴静脈内投与し、最大8サイクル繰り返す。

CLL

アセトアミノフェン等の鎮痛解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤を用いた前投薬による処置を、マブセラ投与の30～60分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬による処置を考慮する。

化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は、第1サイクルでは375mg/m²を1日目に投与し、第2サイクル以降は500mg/m²を各サイクルの1日目に投与する。計6サイクル繰り返す(臨床試験成績 参照)。マブセラ投与後に、化学療法を開始する。

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始48時間前に、十分な補液と尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が25×10⁹/Lを超える場合は、急性のinfusion reaction 又はサイトカイン放出症候群の発現率を低減し、重篤度を軽減させるために、マブセラの投与直前にプレドニゾン/プレドニゾン100mgの静脈内投与を行う。

治療中の投与量調整

マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤では標準的な減量法が適用可能である。

初回投与 : 投与開始時の推奨注入速度は50mg/時とする。過敏症状やinfusion reaction が発現しない場合、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで注入速度を上げる。過敏症状やinfusion reaction が発現した場合、一時的に注入速度を減速するか投与を中止する(使用上の注意 参照)。症状が改善した後、減速又は中止前の1/2の投与速度で投与を継続できる。

2回目以降の投与 : 2回目以降のマブセラ投与は、100mg/時で開始することができ、その後、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで注入速度を上げることができる。

関節リウマチ

アセトアミノフェン等の鎮痛解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤を用いた前投薬を、マブセラ投与の 30～60 分前に行う。Infusion reaction の発生率を低減し、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドを用いた前投薬を行う。マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg の静脈内投与を完了する(使用上の注意-関節リウマチ 参照)。

マブセラによる治療コースは、1,000mg の点滴静脈内投与 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1,000mg の点滴静脈内投与であり、2 週間間隔で 2 回目の 1,000mg の点滴静脈内投与を行う。

マブセラの治療では、患者に対して、忍容性が認められた投与量のメトトレキサートを同時に併用する。最小有効量は確立していない。

マブセラ治療期間中、グルココルチコイド、サリチル酸、非ステロイド性抗炎症剤、又は鎮痛剤による治療は継続可能である。

疾患活動性は定期的に評価すべきである。疾患の徴候及び症状により再治療を行うことができる。臨床試験では、初回治療の第 1 回目投与の 16 週間以内にマブセラによる再治療を実施した症例はない。治療間隔は多様であり、多くの患者は先行治療コースの 6～12 カ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療の必要はなかった。再治療の有効性及び安全性については、初回治療と同様であった。

ヒト抗キメラ抗体 (HACA) は、マブセラ初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACA の存在は、初回治療コース後の第 2 回目投与後に発現する infusion reaction 又はアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。さらに、HACA を発現した 1 例について、再治療コース時に B 細胞減少が認められなかった。マブセラの再治療コースを開始する前に、マブセラ治療のベネフィットとリスクのバランスについて慎重に検討すること。再治療を行う場合は、16 週間より短い間隔で投与してはならない。

各コースの初回投与：投与開始時の注入速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。

各コースの 2 回目投与：2 回目投与の場合 100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。

特別な患者集団

高齢者：高齢者 (65 歳超) に対して、用量調節は不要である。

承認年月（または豪州における開発の有無）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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〕（2012年4月12日現在）。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin’s Lymphomas. Version 3. 2012 ⁵⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin’s Lymphomas. Version 3. 2012⁵⁾ .</p> <p>移植後リンパ増殖性疾患</p> <p>①早期病変 (Early lesions)</p> <p>二次治療 :</p> <p>一次治療 (免疫抑制剤の減量、以下、「RI」) に治療抵抗性又は増悪を認めた場合は、リツキシマブ (以下、「本薬」) 投与を行い、ポリメラーゼ連鎖反応法 (以下、「PCR」) による EBV のモニタリングを行う。</p> <p>②多彩性移植後リンパ増殖性疾患 (以下、「polymorphic PTLD」)</p> <p>一次治療 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 全身性 polymorphic PTLD : 可能であれば RI を施行する。併せて、本薬単独投与又は免疫化学療法を行う。 • 限局性 polymorphic PTLD : 可能であれば RI を施行する。併せて、放射線療法又は外科的処置と本薬投与との併用、又は本薬単独投与を行う。 <p>二次治療 :</p> <p>全身性及び限局性の polymorphic PTLD : 一次治療で CR が得られている場合には、PCR による EBV のモニタリングと経過観察、又は可能であれば RI の継続±本薬の維持投与を行う。</p> <p>一次治療に抵抗性又は増悪を認めた場合は、免疫化学療法、臨床試験への参加、EBV 誘発の場合には EBV 特異的細胞殺傷性 T 細胞免疫療法 (EBV-CTL) を行う。</p> <p>③単調性移植後リンパ増殖性疾患 (以下、「monomorphic PTLD」)</p> <p>一次治療 :</p> <p>可能であれば RI を施行する。併せて/または、本薬単独投与、または免疫化学療法を行う。本薬単独投与は、合併症により化学療法施行に不耐容である、又は不耐容である兆候が高い場合に、段</p>

	<p>階的な処置の一環として行う。</p> <p>二次治療 :</p> <p>一次治療抵抗性又は疾病進行の場合、一次治療が RI の場合本薬又は免疫化学療法を行う。</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>375mg/m²/週の4回投与</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Choquet S <i>et al.</i> Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood</i> 2006; 107: 3053-7.⁶⁾ • Elstrom RL <i>et al.</i> Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. <i>Am J Transplant</i> 2006; 6: 569-76.⁷⁾ • Evens AM <i>et al.</i> Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28: 1038-46.⁸⁾ • Jain AB <i>et al.</i> Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. <i>Transplantation</i> 2005; 80: 1692-8.⁹⁾ • Milpied N <i>et al.</i> Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. <i>Ann Oncol</i> 2000; 11 Suppl1: 113-6.¹⁰⁾ • Oertel SHK <i>et al.</i> Effect of anti-CD20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . <i>Am J Transplant</i> 2005; 5: 2901-6.¹¹⁾ • Gonzalez-Barca E <i>et al.</i> Prospective phase VI trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. <i>Haematologica</i> 2007; 92: 1489-94.¹²⁾ • Buadi FK <i>et al.</i> Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. <i>Am J Hematol</i> 2007; 82: 208-14.¹³⁾ • Buell JF <i>et al.</i> Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. <i>Transplant Proc</i> 2005; 37: 956-7.¹⁴⁾ • Choquet S <i>et al.</i> CHOP-21 for the treatment of post-transplant

	<p>lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. Haematologica 2007; 92: 273-4. ¹⁵⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fohrer C <i>et al.</i> Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. Br J Haematol 2006; 134: 602-12. ¹⁶⁾ • Orjuela M <i>et al.</i> A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. Clin Cancer Res 2003; 9: 52: 3945S-52S. ¹⁷⁾ • Taylor AL <i>et al.</i> Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. Transplantation 2006; 82: 375-81. ¹⁸⁾ • Trappe R <i>et al.</i> Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. Am J Transplant 2009; 9: 2331-7. ¹⁹⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Parker A. et al Bri J Haematol 2010 ²⁰⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Parker A. et al Bri J Haematol 2010²⁰⁾</p> <p>BCSH/BTS ガイドライン推奨</p> <p>① 外科的処置と放射線療法</p> <p>外科的切除と放射線療法は、限局性の PTLD に対する処置として有用である。救命的臓器移植を受けた患者、あるいは外科的処置が移植臓器の喪失に繋がる非救命的臓器移植を受けた患者においては、本薬単独投与又は化学療法、若しくはそれらの併用が望ましい (Grade C, level 3)。</p> <p>②本薬又は化学療法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本薬単剤投与は、臨床的に低リスクの PTLD で RI により効果が得られなかった患者に推奨される。臨床的に低リスクとは、以下の全要件に該当しない患者である：年齢 60 歳以上、LDH 上昇、ECOG Performance Status が 2～4 (Grade B, level 3)。
用法・用量	375mg/m ² /週の 4 回投与 ^{7) , 9) , 11) , 21) , 22)}

<p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oertel SH <i>et al.</i> Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab alone in an adult after liver transplantation: a new drug in therapy of patients with posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation? <i>Transplantation</i> 2000; 69: 430-2²³⁾ • Zilz ND <i>et al.</i> Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with monoclonal CD20 antibody (rituximab) after heart transplantation. <i>J Heart Lung Transpl</i> 2001; 20: 770-2. ²⁴⁾ • Berney T <i>et al.</i> Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. <i>Transplantation</i> 2002; 74: 1000-6. ²⁵⁾ • Pham PT <i>et al.</i> Monotherapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a kidney transplant recipient with posttransplant lymphoproliferative disease. <i>Transplantation Proceedings</i> 2002; 34: 1178-81. ²⁶⁾ • Milpied N <i>et al.</i> Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. <i>Annals of Oncology</i> 2000; 11 (Suppl 1) : 113-6. ¹⁰⁾ • Blaes AH <i>et al.</i> Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. <i>Cancer</i> 2005; 104: 1661-7. ²¹⁾ • Jain AB <i>et al.</i> Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. <i>Transplantation</i> 2005; 80: 1692-8. ⁹⁾ • Oertel SH <i>et al.</i> Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . <i>Am J Transpl</i> 2005; 5: 2901-6. ¹¹⁾ • Choquet S <i>et al.</i> Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood</i> 2006; 107:3053-7. ⁶⁾ • Dotti G <i>et al.</i> Anti-CD20 antibody (rituximab) administration in patients with late occurring lymphomas after solid organ transplant. <i>Haematologica</i> 2001;86 (6) :618-23. ²⁷⁾ • Trappe RU <i>et al.</i> Salvage therapy for relapsed posttransplant

	<p>lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. <i>Transplantation</i> 2007;84 (12) :1708-12.²²⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coiffier B <i>et al.</i> CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. <i>N Engl J Med</i> 2002; 346: 235-42.²⁸⁾ • Elstrom RL <i>et al.</i> Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. <i>Am J Transplant</i> 2006; 6: 569-76.⁷⁾ • Taylor AL <i>et al.</i> Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. <i>Transplantation</i> 2006; 82: 375-81.¹⁸⁾ • Buadi FK <i>et al.</i> Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. <i>Am J Hematol</i> 2007; 82:, 208-14.¹³⁾ • Orjuela M <i>et al.</i> A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. <i>Clin Cancer Res</i> 2003; 9: 3945S-52S.¹⁷⁾ • Gross TG <i>et al.</i> Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 6481-8.²⁹⁾ • Fohrer C <i>et al.</i> Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. <i>Bri J Haematol</i> 2006; 134: 602-12.¹⁶⁾ • Choquet S <i>et al.</i> Rituximab in the management of posttransplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. <i>Ann Hematol</i> 2007; 86: 599-607.³⁰⁾ • Tulpule S <i>et al.</i> Goldsmith, D. & Fields, P. B Cell Post Transplant Lymphoproliferative Disorder Complicating Solid Organ Transplantation (B-PTLD) :a Single Centre Review Reporting 1) Results with Chemo-Immunotherapy (CHOP/R) and 2) the Predictive Ability of FDG-PET Scanning To Correlate with Long Term Overall Survival. <i>Blood</i> 2005 (ASH Annual Meeting Abstracts) 106: 1500.³¹⁾ • Feugier P <i>et al.</i> Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 4117-26.³²⁾
--	--

備考	
3) 独国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし

効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
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。

<海外における臨床試験等>

- 1) Oertel SH, *et al.* Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . Am J Transplant. 2005; 5: 2901-6. ¹¹⁾

多施設共同第Ⅱ相試験 (ドイツ)

17例 (年齢 26.0~73.1歳、中央値 51.5歳) のPTLD患者を対象として本薬単独投与による第Ⅱ相試験が実施された。患者は免疫抑制剤減量療法後 (1例のみ手術治療後の再発) の一次治療として本薬 375mg/m²/週、4週間の投与を受けた。観察期間中央値は 24.2カ月であった。有効性について、9例 (52.9%) が完全奏効 (以下、「CR」) を達成し、平均奏効期間は 17.8カ月であった。2例が奏効達成後 3カ月及び 5カ月経過した後に再発した。

安全性について、grade 3/4の毒性を発現した患者はいなかった。治療関連死に関する記載はない。

- 2) Choquet S *et al.* Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 2006; 107: 3053-7. ⁶⁾

多施設共同第Ⅱ相試験 (フランス・ベルギー)

免疫抑制剤の減量療法に反応しない未治療のB細胞性PTLD患者を対象に、第Ⅱ相試験が実施された。本薬は、1回 375mg/m²を、1週間間隔で4回投与された。登録された

46 例のうち 43 例（平均年齢 50 歳、範囲 13～73 歳、2 例のみ 18 歳未満）が有効性の解析対象とされた。

有効性について、CR と不確定完全奏効（International Workshop criteria. (J Clin Oncol. 1999; 17: 1244-1253.)）に基づく。以下、「CRu」の合計は 12 例（28%）であった。

安全性についての解析は本薬を最低 1 回以上投与された 46 例を対象に行われた。Common Terminology Criteria (CTC) grade 3/4 の有害事象 26 例（57%）の患者に計 55 件認められた。比較的多くの症例で認められた有害事象は移植片拒絶（22%）、腹痛（20%）及び呼吸困難（17%）であった。移植後第 1 日目から第 50 日目の期間に 2 例（4%）の患者で 4 件の治療中止に至る有害事象が観察された。また計 52 件の重篤な有害事象が 29 例の患者に認められ、うち、PTLD の発現に関連する腸管穿孔と、本薬投与終了後 2 カ月目に生じた筋肉痛を伴う紫斑病の 2 件が、本薬投与に関連する重篤な有害事象であると治験責任医師により判断された。治療関連死は認めなかった。

3) González-Barca E *et al.* Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica*. 2007; 92: 1489-94.¹²⁾

第 II 相試験（スペイン）

本試験では、患者は免疫抑制剤を減量され、本薬は 1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与された。CR を達成できなかった患者は、さらに 4 回投与が追加された。

有効性について、固形臓器移植後の PTLD 患者 38 例（年齢中央値 55 歳、19～69 歳）が評価対象となった。初回コースの本薬投与により、13 例（34.2%）が CR を達成した。部分奏効（以下、「PR」）17 例のうち、12 例が追加投与を受け、10 例（83.3%）が CR となり、intention-to-treat における CR 達成率は、60.5%であった。

安全性について、重篤な有害事象は grade 4 の好中球減少症が 1 件認められ、当該症例は、回復後治験を継続した。14 例が死亡し、うち 10 例（26.3%）は疾病の進行によるもの、3 例が感染症（肺炎、敗血症性ショック、肝臓膿瘍、各 1 件）によるもの、1 例が原因不明の心停止によるものであった。

4) Blaes AH *et al.* Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005; 104: 1661-7.²¹⁾

多施設共同第 II 相試験（米国）

1999 年から 2001 年にかけてミネソタ大学、ワシントン大学、Veterans Affairs Medical Center にて臓器移植手術を受け、その後 PTLD を発症した患者を対象に本薬の単独投与を行う多施設共同第 II 相試験が実施された。

本薬投与歴のない 18 歳以上の CD20 陽性患者 11 例（年齢中央値：56 歳、43～68 歳）が登録された。本薬は 1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与され、その後 6 カ月間隔で維持的投与（最大 4 サイクルまで）が 2 年後まで行われた。

有効性について、CR が 6 例に認められた。

安全性について、投与に伴う血圧変動が 2 例に認められた。1 例は投与時関連低血圧で、短時間で輸液により回復し、他の 1 例は軽度の高血圧で、薬剤により対処可能であった。2 例が疾患増悪により死亡した。

- 5) Trappe RU *et al.* Salvage therapy for relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. *Transplantation* 2007; 84: 1708-12.²²⁾

後方視的試験 (欧州)

初回の化学療法 (本薬投与例を含む) 後に再発又は治療抵抗性であった PTLD 患者 8 例を対象に、独仏の病院施設のデータベースに登録され、本薬 1 回 375mg/m²を週 1 回、4 回投与を受けた後、2007 年 4 月まで追跡調査が実施された。8 例のうち成人は 7 例 (年齢 23~57 歳)、小児は 1 例 (年齢 13 歳) であった。

有効性について、7 例の成人のうち本薬単独投与によるサルベージ治療後 CR を達成したのは 3 例 (43%) であった。小児 1 例は、肺に生じた悪性度の高い単調性 PTLD であり、メトトレキサート及び抗ウイルス剤に抵抗性であったが、本薬投与により PR に至った。

安全性について、追跡期間中央値 69 カ月時点において、治療に関連する毒性は観察されなかった。

- 6) Milpied N *et al.* Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: A retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 (suppl) : S113-6.¹⁰⁾

後方視的調査 (フランス)

仏国 14 施設において後方視的調査が実施された。

1997 年 11 月から 1998 年 9 月までの間、32 例 (年齢中央値 34 歳、3~67 歳) の患者が B 細胞性 PTLD と診断された。

本薬の投与量は 1 回 375mg/m²であり、2 例の患者が 8 回投与、26 例の患者が 4 回投与、1 例の患者が 3 回投与、3 例の患者が 2 回投与であった。

有効性について、20 例が CR であった。

安全性について、WHO grade 3/4 に相当する毒性の発現は認めなかった。3 例が合併症で死亡した。

- 7) Elstrom RL *et al.* Treatment of PTLD with Rituximab or Chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6: 569-76.⁷⁾

後方視的調査 (米国、ペンシルバニア大学医療センター)

PTLD に対して本薬単独投与又は化学療法との併用投与で使用した場合の有効性に関し、後方視的解析が実施された。本薬は 1 回 375mg/m²を週 1 回、4 回投与された。CHOP

化学療法はシクロホスファミド 750mg/m²、ドキソルビシン 50mg/m²、ビンクリスチン 1.4mg/m² (最大 2mg)、及びプレドニゾン 1 日 1 回 100mg、5 日間連日投与にて施行された。1 サイクルは 21 日とされ、忍容性に応じて最大 6 サイクルまで実施された。R-CHOP レジメンは CHOP レジメン 1 サイクル毎に 1 回の本薬投与 (375mg/m²/回) を併用することにより施行された。

有効性について、本薬単独投与を受けた 22 例 (年齢 21~76 歳) において、全奏効率 (overall response rate, ORR) は 68%、治療成功期間 (TTF) の中央値は 19 カ月目の段階で未到達、また推定全生存期間 (OS) 中央値は 31 カ月であった。

安全性について、死因として移植片拒絶 3 例、PTLD の進行、敗血症各 2 例、多臓器不全、脳血管障害各 1 例に認められたが、本薬に関連する毒性により死亡した患者は認めなかった。

- 8) Jain AB *et al.* Rituximab (Chimeric Anti-CD20 Antibody) for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder after Solid Organ Transplantation in Adults: Long-Term Experience from a Single Center. *Transplantation* 2005; 80: 1692-8.⁹⁾

後方視的調査 (米国、ピッツバーグ大学)

17 例の PTLD 患者 (年齢中央値 51.2 歳) に本薬 (1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与) を投与した。

有効性について、1 年、3 年及び 5 年生存率は、それぞれ 64.7%、47.1% 及び 35.3% であった。初回投与症例においては、5 例中 3 例が CR に至った。

- 9) Faye A *et al.* Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115: 112-8.³³⁾

後方視的調査 (フランス)

B 細胞性 PTLD を発症した 12 例の小児患者に、一次治療として本薬を用いた場合の忍容性と治療効果について、後方視的調査が実施された。

1997~1999 年にフランスにおいて造血幹細胞移植 (以下、「HSCT」) を受けた 187 例の小児患者のうち、12 例 (6.4%) が PTLD を発症した。年齢中央値は 5 歳 (11 カ月~16 歳) であった。本薬は、1 回 375mg/m² を週 1 回投与が 1~9 回行われた (1 回 1 例、2 回 2 例、3 回 2 例、4 回 5 例、8 回 1 例、9 回 1 例)。

有効性について、12 例のうち 8 例 (66%) で CR を達成した。

安全性について、grade 2 の発熱が、計 48 回の投与中 1 件認められた。1 例において、初回投与時に発熱と悪寒が観察されたが、当該症状は投与時間を延長 (投与速度の減速) することにより改善し、その後の 8 週間投与において、有害事象は認めなかった。1 例の患者奏効到達後にブドウ球菌感染による敗血症のため死亡した。

- 10) Masjosthusmann K *et al.* Delay in B-lymphocyte recovery and function following rituximab for EBV-associated lymphoproliferative disease early post-allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2009; 43: 679-84. ³⁴⁾

後方視的調査（ドイツ、ミュンスター大学小児病院）

小児の HSCT 後の PTLD に際して、後方視的調査として、本薬投与後血中の CD19 陽性 B 細胞が正常値に回復するまでの時間を比較した。1999～2006 年に HSCT を受けた小児 101 例中 6 例が EBV 関連 PTLD を発症し、本薬は 1 回 375mg/m² を、週 1 回、1～4 回投与を受けた。年齢中央値は 12.5 歳（1～18 歳）であった。

有効性について、患者は全て CR となった。

安全性について、1 例は PTLD に奏効後の移植後第 149 日目に敗血症症候群と肺アスペルギルス症で死亡した。1,546 日生存の 1 例は低ガンマグロブリン血症が 3 年以上継続し、幹細胞追加投与（stem cell boosts）を 2 回実施した。一方血中 CD19 陽性 B 細胞が正常値まで回復する平均時間±標準偏差は、本薬投与 6 例で 353 日±142 であるのに対して、本薬非投与の場合は 139 日±42 であった。また IgG を 400mg/100mL 以上維持するために静注イムノグロブリンを必要とする期間はそれぞれ平均 647 日±320 と平均 122 日±45 であった。以上、本薬は小児 HSCT 患者の救命的治療法ではあるが、B 細胞の回復遅延の原因となりうる。

- 11) Bond J *et al.* Successful Treatment of Acute Epstein-Barr Virus Infection Associated With X-Linked Lymphoproliferative Disorder With Rituximab .Pediatr Blood Cancer 2007; 49: 761-762. ³⁵⁾

症例報告（アイルランド、Our Lady's Children's Hospital）

8 カ月齢男児。X 連鎖リンパ増殖症候群（XLP）と診断。メチルプレドニゾロン（1 日 1 回 5mg/kg）及び静注免疫グロブリン（1 回 1g/kg、1 日 1 回を 2 回投与後、1 回 2g/kg を週 1 回 4 回投与）の投与とともに本薬（1 回 375mg/m²、週 1 回、4 回）が投与された。

有効性について、治療開始 1 週以内に症状が改善（発熱、発疹の消失、肝脾腫の縮小、肝酵素 AST, ALT の正常化）した。また、B 細胞数が減少とともに EBV-DNA 定量値も著明に減少し、検出下限以下となった。その後、非血縁者から HSCT を受け、良好に経過している。

<日本における臨床試験等>

国内では、先天性免疫不全症及びメトトレキサート服用中に合併した PTLD、並びに固形臓器移植及び HSCT 後に発症した PTLD に対して、本薬単独投与が行われた報告（学会抄録を含む）が複数確認され、このうち、本薬の用法・用量の詳細が明確であった報告（学会抄録を含む）は小児（2 歳 3 カ月～12 歳）で 5 報 ^{36) -40)}、成人（23 歳～64 歳）で 9 報 ^{41) -49)} であった。これらの症例では本薬 1 回 375mg/m²、週 1 回、1～8 回投与する用法・用量で用い

られており、CR を含む奏効例が認められたこと、治療関連合併症も忍容可能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。

- 1) Svoboda J *et al.* Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder : the role of rituximab. *Transpl Int.* 2006; 19: 259-69.⁵⁰⁾

PTLD は、固形臓器移植及び骨髄移植における重篤な合併症である。B 細胞リンパ腫細胞の表面抗原である CD20 に対するキメラモノクローナル抗体のリツキシマブ (販売名 : リツキサン、マブセラ) は、年々数多くの PTLD 治療に使用されるようになってきている。リツキシマブは当初低悪性度 NHL の治療に使用されていたが、複数の症例研究、後方視的な分析、及び複数の第 II 相試験の結果から、PTLD での有用性が示されるようになった。本報告は PTLD 治療におけるリツキシマブの最近のデータとその期待について総括したものである。

PTLD の発症リスクは移植から 1 年以内にあり^{51)・52)}、固形臓器移植の場合には、発症期間中央値は約 6 カ月、骨髄移植の場合は同 2 カ月となっている^{52)・53)}。死亡率は高く、固形臓器移植で 60%、骨髄移植で 80%とされる⁵⁴⁾。多変量解析の結果から、生存率に悪影響を及ぼす因子は全身状態 (PS) 不良、単調性であること、移植臓器への浸潤等である。

頻度が稀であるという理由等により、PTLD の治療に関して大規模な前向き比較試験は実施されておらず、利用可能なデータはほとんど後方視的な分析から得られたものである。

- 2) Evens AM *et al.* Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 383-94.⁵⁵⁾

PTLD は異常リンパ増殖の異種グループであり、固形臓器移植又は HSCT 後に発生する。PTLD は過形成から悪性リンパ腫といった様々な疾患から構成され、60~70%が EBV 陽性である。大部分が B 細胞性であるが 10~15%は T 細胞性であり、稀にホジキンリンパ性の場合もある。近年、固形臓器移植では移植後中央値 36~40 カ月で PTLD を発症することが示唆されている。40 年前の最初の報告以来、PTLD は重大な固形臓器移植関連の合併症であったが、近年のデータは早期のリツキシマブを基にした治療を組み合わせることで生存期間が延長されてきたことを示唆している。これらの臨床研究では、単調性又は多彩性 PTLD に対して RI と合わせて一次治療のリツキシマブ (±化学療法) を利用している。PTLD に対して RI 単独、RI 及びリツキシマブの併用、RI 及びリツキシマブ並びに化学療法の併用のいずれが最も有効であるか決定するのは今後の研究において重要であろう。加えて、養子免疫療法といった新規の治療法も継続して研究されるべきである。

- 3) Reddy N *et al.* Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 591-7. ⁵⁶⁾

同種 HSCT 後の EBV 関連 PTLD はしばしば致死性である。EBV の再活性化のリスクは、高齢患者、T 細胞枯渇状態での HSCT、非血縁者、あるいは HLA 不適合ドナーからの HSCT で最も高くなる。EBV 再活性化及び PTLD 患者の数は、同種 HSCT を受ける EBV 再活性化及び PTLD 発症の高リスク患者が増加するに伴い増大している。世界全体で、高リスクの HSCT 患者が更に増加していく状況下で、EBV 再活性化と PTLD を防ぐための治療戦略が必要とされている。

抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブは、同種 HSCT 後の PTLD に対して予防目的（同種 HSCT 後の EBV 再活性化に対する先制治療）でも、治療目的でも使用され、いくつかの小規模の症例報告において初回の治療成功率は 55% から 100% となっている。^{57) -62)}

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) *CANCER, Principles & Practice of Oncology*, 8th Edition (2008) .

第 61.2 章 幹細胞移植、EBV 関連リンパ増殖性疾患 ⁶³⁾

移植後の EBV 関連リンパ増殖性疾患 (LPD) は、中等度又は高悪性度、かつ死亡の可能性のある B 細胞リンパ球の増殖であり、同種移植の 5~30% に発現する。近年、B 細胞表面の CD20 抗原に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブは、LPD 治療において有効であることが示されている。

- 2) *Williams Hematology* 8th Edition (2010)

第 10 部 : 悪性リンパ性疾患、第 100 章 : びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)、治療 p1559 ⁶⁴⁾

PTLD の管理は一律ではない。多種多様の治療法があり、免疫抑制剤の減量、抗ウイルス剤、インターフェロン、静注免疫グロブリン、EBV 特異的な細胞傷害性 T 細胞による免疫細胞療法 (養子免疫療法)、化学療法、放射線治療、及びリツキシマブ治療が報告されている。可能であれば、最初に免疫抑制剤の減量を行う。ポリクローナル PLTD の多くの症例では、免疫抑制剤の減量により完全に治療可能である ⁶⁵⁾。しかし、遅発性 PTLD 及び中等度又は高悪性度のモノクローナル PTLD に対して有効ではない ⁶⁶⁾。CD20 陽性 PTLD 治療において、リツキシマブの有用性が示されている。前方視的、多施設共同試験において、免疫抑制剤の漸減により効果が認められなかった未治療 B 細胞性 PTLD 患者 43 例に対して、リツキシマブ 1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与した ⁶⁾。全奏効率は 44% であり、全生存率は、80 日後が 86%、1 年後が 67% であった。

一般的に、以下の治療法が推奨される。第 1 段階として、最初に免疫抑制剤の減量を行い、

効果が認められない場合には、リツキシマブの週 1 回 4 週間投与を行う。リツキシマブ投与で効果が得られない場合には、R-CHOP 療法 6 サイクルの実施が推奨される。

3) HARRISON's Principles of Internal Medicine. 18th Edition (2011) .

第 8 部 感染症、第 132 章 臓器移植レシピエントの感染症、エプステイン-バーウイルス⁶⁷⁾

原発性の EBV 感染症は、HSCT の際のレシピエントにとって致死的であり、EBV の再活性化は EBV 関連リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) の原因となる。EBV-LPD は免疫抑制剤投与中の患者にとって致死的である。

免疫抑制剤の減量により目的とする効果が得られなかった場合には、B 細胞性リンパ腫治療に使用され、B 細胞表面に発現する CD20 抗原に対するモノクローナル抗体 (リツキシマブ、他) を投与することで、劇的な効果が得られ、最近では、CD20 陽性 EBV-LPD に対する第一選択薬とされている。しかし、治療に伴う効果による長期間の免疫抑制状態により、再発も認められる。

第 8 部 感染症、第 181 章 伝染性単核球症を含む EBV 感染症、EBV 関連疾患の治療⁶⁸⁾

移植後 EBV 関連リンパ増殖性症候群 (第 132 章) は、通常、抗ウイルス剤治療では効果が認められない。可能であれば、免疫抑制剤の減量を行うべきである。CD20 に対する抗体 (リツキシマブ) は、有効な場合がある。

4) Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition (2009) .

第 66 章 伝染性単核球症および他の EBV 関連疾患

移植後リンパ増殖性疾患⁶⁹⁾

抗 B 細胞モノクローナル抗体には、抗 CD21 抗体及び抗 CD23 抗体、さらに最近では抗 CD20 抗体^{10) ,70)} が含まれ、有効性が認められている。

5) Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edition⁷¹⁾ .

第 24 章 免疫不全状態と関連するリンパ増殖性疾患および腫瘍

血液または骨髄移植後の移植後リンパ増殖性疾患

臓器移植後に発現した PTLD に対して細胞傷害性の化学療法が頻繁に使用されているが、骨髄移植後の PTLD での有用性は限定的であり、移植処置後早期の投与による毒性が懸念される。いくつかの報告では、リツキシマブにより治療を行った患者の多くで効果が認められ、多くの患者で CR が得られたことが示されている^{10) ,25) ,33) ,62) ,72) -76)}。

臓器移植後の移植後リンパ増殖性疾患

PTLD に対する抗 B 細胞抗体の使用は、注目すべき治療法である。抗 CD20 抗体の使用により、奏効率 65%、再発率 18%、移植片廃絶による死亡 4%、感染症による死亡 12% が示されている^{10) ,11)}。しかし、その後の報告で、臓器移植後に単調性 PTLD を発現し、免疫抑制剤の減量により効果がなかった患者に対して抗 CD20 抗体を使用した際、CR が 27% であったことが示された⁷⁷⁾。リツキシマブによる治療は、単独また PTLD に対する他の治療との併用に

において、有効な治療であることが示されている^{73), 75), 78) -80)}。特に EBV 関連 PTLD での有効性が認められている⁷⁾。

心臓移植後患者に発現した PTLD に対してリツキシマブを含む治療を使用した場合、優れた奏効と長期生存期間が得られた⁷⁹⁾。

<日本における教科書等>

1) 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第3版.

III治療総論、d. 移植後後期の感染症対策、2) ウイルス感染症、b) Epstein-Barr ウイルス (EBV). 782p.⁸¹⁾

T 細胞除去 HSCT (CD34 陽性細胞選択移植を含む) 患者や前処置に抗胸腺細胞グロブリンが投与された患者では EBV 関連リンパ増殖性疾患の発症の高リスクとなる。発症予防のためには PCR 法を用いた末梢血 EBV をモニターし、リツキシマブを投与する試みや、ドナー由来の EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞を投与する試みなどの有効性が報告されている⁶⁴⁾。

IV. 造血器腫瘍、j 免疫不全関連リンパ腫、3) 移植後免疫不全に合併するリンパ増殖性疾患、f) 治療. p.1594-5

B 細胞性の PTLD に対して、リツキシマブの有効性が報告されている。臓器移植後 PTLD の免疫抑制剤減量無効例に対して標準的なリツキシマブ投与により、約半数の患者に長期間の奏効が得られ、重大な毒性はみられなかったとされている^{82), 83)}。

2) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 2 版⁸⁴⁾.14 造血幹細胞移植 4. 移植前後の管理 p.262

c) 感染症

EBV は PTLD の原因となる。治療法として、リツキシマブの投与や、HSCT ドナーからのリンパ球投与 (donor lymphocyte infusion : DLI) が有効である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国 NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines v3. 2012⁵⁾

PTLD に対する適切な治療法は、疾患の多様性、無作為化試験成績がないことから一概に定義することは難しく、現状の治療手段の選択は組織型に依存する。

①早期病変 (Early lesions)

一次治療 : RI のみ。

二次治療 : 一次治療 (RI) で CR が得られている場合には、免疫抑制剤にて管理する。二次治療 (RI) に治療抵抗性又は増悪を認めた場合は、本薬投与を行う。いずれも PCR による EBV のモニタリングを行う。

②多彩性 PTLD

一次治療 : 全身性の多彩性 PTLD では、可能であれば RI を施行する。併せて、本薬単独投与又は免疫化学療法を行う。

限局性の多彩性 PTLD では、可能であれば RI を施行する。併せて、放射線療法又は外科的処置、若しくは放射線療法又は外科的処置と本薬との併用投与、並びに本薬単独投与を行う。

二次治療：全身性及び限局性の多彩性 PTLD にかかわらず、一次治療で CR が得られている場合には、PCR による EBV のモニタリングと経過観察、又は可能であれば RI の継続、若しくは RI の継続と本薬の維持的投与の併用を行う。

一次治療に抵抗性又は増悪を認めた場合は、免疫化学療法、臨床試験への参加、EBV 誘発の場合には特異的細胞殺傷性 T 細胞免疫療法 (EBV-CTL) を行う。

③単調性 PTLD

一次治療：可能であれば RI を行う。併せて、本薬単独投与、又は免疫化学療法との併用投与を行う。本薬単独投与は、症状が重篤でない場合、又は合併症により化学療法施行が困難である場合に限り、段階的な処置の一環として行う。

二次治療：一次治療で CR が得られている場合には、組織型により適切な観察/追跡を行う。一次治療抵抗性または疾病進行の場合は、一次治療が RI の場合本薬または免疫化学療法を行う。一次治療が本薬単独投与の場合には免疫化学療法を行う。また、臨床試験への参加、EBV 特異的細胞殺傷性 T 細胞免疫療法 (EBV-CTL、EBV 誘発の場合) も考慮する。

④古典的ホジキンリンパ腫型 PTLD

ホジキンリンパ腫として治療を行う。

* 推奨免疫化学療法

同時併用投与方法

RCHOP：本薬、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン

RCHOEP：R-CHOP+エトポシド

RCVP：本薬、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン

逐次併用投与方法

本薬 1 回 375mg/m²、週 1 回を 4 週間投与後、1 サイクルを 3 週間とし、CHOP (シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) を 9 週目の day1 から開始し、4 サイクル繰り返す。

2) 英国 Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Parker A. et al Br J Haematol 2010²⁰⁾

① 免疫抑制療法

移植ガイドラインに従い、全ての患者において、RI を実施可能な時期に開始する (Grade B, level 3)。

② 外科的処置と放射線療法

外科的切除と放射線療法は、限局性の PTLD に対する処置として有用である。救命的臓器移植を受けた患者、又は外科的処置が移植臓器の喪失につながる非救命的臓器移植を受けた

患者においては、本薬単独投与又は化学療法、若しくはそれらの併用が望ましい (Grade C、level 3)。

③ 本薬投与又は化学療法、若しくは本薬と化学療法の併用

- ・本薬単独治療は、臨床的に低リスクの PTLD で RI により効果が得られなかった患者に推奨される。臨床的に低リスクとは、以下の全要件に該当しない患者である：年齢 60 歳以上、高値 LDH、ECOG Performance Status (PS) 2~4 (Grade B、level 3)。
- ・本薬とアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法の併用投与は、先行治療で RI 及びリツキシマブ単独投与を実施したにもかかわらず効果が認められない、または増悪を認めた患者に推奨される (Grade B、level 3)。
- ・臨床的に中等度又は高悪性度リンパ腫若しくは重大な臓器不全を有する患者に対して、診断後すぐに、RI とともに、本薬とアントラサイクリン系薬剤を含む治療を実施すべきである (Grade C、level 4)。
- ・中枢神経系浸潤を認める PTLD では、RI 施行後、限局的な放射線療法若しくはステロイド投与又は放射線療法とステロイド投与の併用を試みる。若年患者では、メトトレキセート大量療法 (HD-MTX) が考慮される場合がある (Grade C、level 3)。

3) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) 成人非ホジキンリンパ腫治療⁸⁵⁾

PTLD

心臓、肺、肝臓、腎臓又は膵臓の移植を行った患者は、通常、免疫抑制剤の投与が生涯必要となる。この免疫抑制状態において、レシピエントの 1~3%に PTLD が発現し、中等度又は高悪性度リンパ腫となる。一部の症例では、免疫抑制剤の中止により PTLD が消失することがある。免疫抑制剤の中止により効果が認められない場合や免疫抑制剤が中止できない場合には、リツキシマブの臨床試験が考慮され、約 60%の患者に長期間の奏効が認められ、毒性プロファイルも良好であることが示されている。これらの方法が奏効しなかった場合には、ドキシソルビシンとの併用投与が推奨される。限局した病変は外科的処置や放射線療法のみで制御可能である。多病巣、及び急速進行性の病変は、侵襲性リンパ腫に対する標準的な化学療法を用いることで長期間の奏効を達成することがある。化学療法の治療不成功後の持続した臨床的奏効は酵素毒 (B 細胞表面抗原に対するリシン関連の CD22 抗体、植物性毒素) の使用により達成される。

4) 米国 Lymphoma, non-Hodgkin's, childhood: Treatment - Health Professional Information (NCI-PDQ)

小児における免疫不全状態と関連するリンパ増殖性疾患⁸⁶⁾

PTLD において、可能であれば、第一選択治療は免疫抑制剤の減量である。本薬は、抗 CD20 抗体であり、治療効果が認められているが、小児への使用データは限られている。本薬と低強度の化学療法との併用は、バーキットリンパ腫の指標である *t* (8;14) 変異を有する PTLD

に対しても有効性を示す可能性がある⁸⁷⁾。

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

国内では、先天性免疫不全症及びメトトレキサート投与中に合併した PTLD、並びに固形臓器移植及び HSCT 後に発症した PTLD に対して、本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が行われた報告（学会抄録を含む）が複数確認され、このうち、本薬の用法・用量の詳細が明確であった報告（学会抄録を含む）は小児（2歳3カ月～12歳）で5報^{36) -40)}、成人（23歳～64歳）で9報^{41) -49)}であった。これらの症例では本薬1回375mg/m²、週1回を1～8回投与する用法・用量で用いられており、CRを含む有効性が認められたこと、治療関連合併症も極めて軽度であったことが記載されている。

また、製造販売業者の見解によると、製造販売後調査において、リンパ増殖性疾患患者に対して、本薬が投与された症例として3例の報告があり、その他に副作用自発報告として4例、文献・学会情報から17例の投与例が確認されている。

製造販売後調査の3例（小児2例、成人1例、投与量：約300～380mg/m²）では、本薬との因果関係が否定されていない有害事象（副作用）は小児と成人の各1例に発現し、その内容は、小児では血中ビリルビン増加（重篤）、血圧降下各1件、成人では呼吸困難（重篤）、上気道性喘鳴（重篤）、頻脈、発熱各1件を認めた。

副作用自発報告の2例（小児1例、成人1例、投与量：約300～370mg/m²）では、小児で多臓器不全（重篤）1件を認め、成人で白血球減少1件を認めた。また、体表面積当たりの投与量は不明であるが、本剤500mg/bodyを1回投与された症例2例（小児1例、成人1例）では、小児で嘔吐（重篤）、呼吸困難、浮腫各1件を認め、成人では肺水腫（重篤）を1件認めた。

また、文献・学会報告を調査した結果については、リツキシマブの副作用として小児1例（投与量：375mg/m²）⁸⁸⁾に発熱、腸炎各1件を確認している。

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

免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬 375mg/m²/週投与による有効性は以下のとおりであった（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等に

ついて」及び「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）。

固形臓器移植後を対象とした単独投与の効果を示す前方視的臨床試験（いずれも第II相試験）は、2005年のOertel *et al.*¹¹⁾、2006年のChoquet *et al.*⁶⁾、2007年のGonzález-Barca *et al.*¹²⁾、2005年のBlaes *et al.*²¹⁾の4報が報告されており、これら4つの試験において本薬は免疫抑制剤減量療法後の一次治療として1回375mg/m²、4回の静注投与にて使用され、Oertel *et al.*¹¹⁾の報告では、CR率53%（9/17例）、Choquet *et al.*⁶⁾のCR及びCRuの合計は12/43例（28%）、González-Barca *et al.*¹²⁾の報告では、初回の本薬4回投与後のCR率は34%（13/38例）という結果が得られており、さらに、初回の本薬4回投与後PR17例のうち、12例が第2コースの本薬4回投与（合計8回投与）を受け、10例（83.3%）がCRとなっている。Blaes *et al.*²¹⁾の報告では、維持的投与も含めて、11例中CR6例であった。

後方視的調査では、例えばMilpied *et al.*¹⁰⁾の報告では、固形臓器移植及び骨髄移植後のPTLDに対する本薬単独投与（375mg/m²×1～8回）試験において、骨髄移植後のPTLDに対するCRは20/32例であった。他にFaye *et al.*³³⁾の後方視的調査において、同種造血幹細胞移植後のPTLDに対する本薬単独投与の効果として、奏効率66%（8/12例、ただし癌浸潤なしでは全員CR）という結果が示されている。用量として375mg/m²×1～9回を用いている（1回1例、2回2例、3回2例、4回5例、8回1例、9回1例）。

以上より、海外臨床試験成績において、成人及び小児の免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬の有効性が示唆されている。また、当該海外臨床試験成績や後方視的な調査結果に基づき、国内外の教科書及び海外の診療ガイドラインでは、本薬単独投与が移植後等の免疫抑制条件下のCD20陽性リンパ増殖性疾患に対する治療選択肢の一つとして記載されている。

国内では、臨床研究は報告されていないものの、症例報告等の公表文献において小児（2歳3カ月～12歳）及び成人（23歳～64歳）のいずれに対しても本薬の投与例が確認された。これらの症例では本薬375mg/m²/週を1～8回投与する臨床使用実態が報告されており、本薬による奏効例が確認されている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に対する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

免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬375mg/m²/週投与時の安全性は以下のとおりであった（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「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）。

海外における前方視的臨床第II相試験及び後方視的調査においては、免疫抑制療法後の初

回介入として本薬単独投与（主に 375mg/m²/回の週 1 回 4 回投与、少数例で週 1 回 3 回以下投与又は 5 回以上）が行われている。

Oertel *et al.*¹¹⁾ の報告では 17 例の投与症例中に重篤（grade 3/4）副作用の発現例はなかった。Choquet *et al.* の報告⁶⁾ では 46 例投与中に重篤な有害事象として高血圧と筋肉痛を伴う紫斑（投与中止）が各 1 例、合計 2 例認められた。また、29 例の患者にみられた計 52 件の重篤な有害事象のうち、PTLD の発現に関連する腸管穿孔と、本薬投与終了後 2 カ月目に生じた筋肉痛を伴う紫斑病の 2 件が、本薬投与に関連する重篤な有害事象であると治験責任医師により判断された。González-Barca *et al.* の報告¹²⁾ では、38 例中 1 例に grade 4 の好中球減少症が認められた。Blaes *et al.* の報告²¹⁾ では投与に伴う血圧変動が 2/11 例認められものの重篤有害事象は報告されていない。

また、後方視的調査（他施設共同又は単一施設の調査）における副作用の記載は以下の通りである。

Trappe *et al.* の報告²²⁾ では本薬に関連した毒性は認められなかった。Milpied *et al.* の報告¹⁰⁾ では 32 例中 grade 3/4 の毒性は認められなかった。Elstrom *et al.* の報告⁷⁾ では死因として移植片拒絶 3 例、PTLD の進行、敗血症各 2 例、多臓器不全、脳血管障害各 1 例に認められたが、本薬投与に関連した合併症による死亡例は認められなかった。Faye *et al.* ら³³⁾ は、同種造血幹細胞移植後 PTLD を発症した 12 例の小児患者に本薬単独 375mg/m²/回の 1 週間間隔 1～9 回の投与を行っている（1 回 1 例、2 回 2 例、3 回 2 例、4 回 5 例、8 回 1 例、9 回 1 例）が、1 例に初回投与時に発熱/悪寒を認めたのみであり、本薬単独投与の良好な忍容性を報告している。なお、1 例が奏効到達後にブドウ球菌感染敗血症にて死亡しているが、本薬との関連についての記載はない。

以上より、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患患者（8 カ月齢～76 歳）を対象とした海外臨床試験又は後方視的調査において、本薬投与による有害事象として、好中球数減少等の血液毒性、肺炎、敗血症等の感染症、高血圧、筋肉痛、消化管穿孔、infusion reaction 等が報告されており、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている事象の範囲内であると考えられる。

国内においては、臨床使用実態において先天性免疫不全症及びメトトレキサート服用中に合併した PTLD、並びに固形及び造血幹細胞移植後に発症した PTLD に対して、小児（2 歳 3 カ月～12 歳）及び成人（23 歳～64 歳）のいずれに対しても本薬の投与例が確認された。これらの症例では本薬 375mg/m²/週を 1～8 回投与する用法・用量で用いられており、治療関連合併症も極めて軽度であった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床研究による治療成績及び国内での臨床使用実態より、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患患者（8 カ月～76 歳）に対する本薬投与による主な有害事象

は、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能と考える。また、本邦では既に本薬 375mg/m²を週 1 回投与、投与回数上限は 8 回とする用法・用量が承認されており、日本人に対す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、小児及び成人を含む日本人の免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬 375mg/m²を週 1 回、投与回数上限は 8 回とする用法・用量は管理可能と考える。

なお、海外臨床試験及び国内での臨床使用実態において、1 歳未満の患者に対する本剤の投与報告は 2 例であり、低出生体重児への使用時の安全性情報は確認できなかったことから、添付文書においては、引き続き、当該患者に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を継続して行うことが適切と判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外臨床試験成績等において、造血幹細胞や臓器移植後などの免疫抑制状態下の CD20 陽性 B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬投与の有効性が示唆されている。また、当該臨床試験成績等に基づき、国内外の教科書及び海外診療ガイドラインには、本薬単独投与が移植後の CD20 陽性リンパ増殖性疾患に対する治療選択肢の一つとして記載されている。国内においては臨床使用実態において、造血幹細胞や臓器移植後などの免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患に対して有効性が報告されている。

以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する治療選択肢の一つとして、本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「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）。

安全性について、造血幹細胞や臓器移植後などの免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患（8 カ月齢～76 歳）とした海外臨床試験及び国内臨床使用実態において報告された主な有害事象は、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能であると考えられる。

また、本邦では既に本薬 375mg/m²を週 1 回投与、投与回数上限を 8 回とする用法・用量が承認されており、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていることも考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療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（2 歳 3 カ月～64 歳）の免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬 375mg/m²を週 1 回、投与回数上限を 8 回とする用法・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）。

以上より、検討会議は、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する治療選択肢の一つとして、本薬 375mg/m²を週 1 回投与、投与回数上限は 8 回とする用法・

用量の有用性は、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）

免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、本薬の免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する有用性が医学薬学上公知であると判断したことから（「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】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績においては、主として本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、4 週間投与する用法・用量で用いられて有用性が示唆されており、当該臨床試験成績等に基づき、国際的な教科書及び診療ガイドラインにおいて、移植後の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患の治療選択肢の一つとされている。なお、海外臨床試験においては、週 1 回、4 週間投与後に PR であったが、さらに週 1 回、4 週間投与を追加（計 8 回投与）することで CR に到達した症例も複数報告されている。

本邦でも、症例報告として、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対して本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、4 週間又は 8 週間投与した際の有用性が報告されており、本邦では既に本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、8 週間投与する用法・用量が承認されており、日本人に対す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、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対して、本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、投与回数上限は 8 回とする用法・用量の有用性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える（「7.（3）要望内容

に係る公知申請の妥当性について」の項参照)。したがって、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、本薬の注入速度に関して、平成13年承認当時に提出された国内臨床試験を基に、国内添付文書では「初回投与時は、最初の1時間は25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を100mg/時に上げて1時間点滴静注し、さらにその後は200mg/時まで速度を上げることができる。なお2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できる。」と注意喚起されている。一方、海外では初回投与時は投与開始時50mg/時、最大注入速度は400mg/時と設定されており、国内外で注入速度に差異が認められていることから、本薬の注入速度に関しても海外で推奨されている内容を国内に導入可能かどうか検討し、必要に応じて開発していくことが望ましいと考える。

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

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

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. 米国添付文書.
2. 欧州添付文書
3. 加国添付文書.
4. 豪国添付文書.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 3. 2012

6. Choquet S *et al.* Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006; 107: 3053-57.
7. Elstrom RL *et al.* Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6: 569-76.
8. Evens AM *et al.* Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1038-46.
9. Jain AB *et al.* Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 2005; 80: 1692-8.
10. Milpied N *et al.* Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 113-6.
11. Oertel SH *et al.* Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . *Am J Transplant* 2005; 5: 2901-6
12. González-Barca E *et al.* Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007; 92: 1489-94.
13. Buadi FK *et al.* Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. *Am J Hematol* 2007; 82: 208-14.
14. Buell JF *et al.* Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 956-7.
15. Choquet S *et al.* CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007; 92: 273-4.
16. Fohrer C *et al.* Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. *Br J Haematol* 2006; 134: 602-12.
17. Orjuela M *et al.* A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (10 Pt 2) : 3945S-52S.
18. Taylor AL *et al.* Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplantation* 2006; 82: 375-81.
19. Trappe R *et al.* Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant* 2009; 9: 2331-7.
20. Parker A *et al.* Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010; 149: 693-705.
21. Blaes AH *et al.* Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders

- after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005; 104: 1661-7.
22. Trappe RU *et al.* Salvage therapy for relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. *Transplantation* 2007; 84 (12) : 1708-12.
 23. Oertel SH *et al.* Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab alone in an adult after liver transplantation: a new drug in therapy of patients with posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation? *Transplantation* 2000; 69: 430-2.
 24. Zilz ND *et al.* Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with monoclonal CD20 antibody (rituximab) after heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2001; 20: 770-2.
 25. Berney T *et al.* Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 1000-6.
 26. Pham, PT *et al.* Monotherapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a kidney transplant recipient with posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 1178-81.
 27. Dotti G *et al.* Anti-CD20 antibody (rituximab) administration in patients with late occurring lymphomas after solid organ transplant. *Haematologica* 2001; 86 (6) : 618-23.
 28. Coiffier B *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
 29. Gross TG *et al.* Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6481-8.
 30. Choquet S *et al.* Rituximab in the management of posttransplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol* 2007; 86: 599-607.
 31. Tulpule S *et al.* Post Transplant Lymphoproliferative Disorder Complicating Solid Organ Transplantation (B-PTLD) :a Single Centre Review Reporting 1) Results with Chemo-Immunotherapy (CHOP/R) and 2) the Predictive Ability of FDG-PET Scanning To Correlate with Long Term Overall Survival. *Cell Blood* 2005; 106: ASH Annual Meeting Abstracts 1500.
 32. Feugier P *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-26.
 33. Faye A *et al.* Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115: 112-8.
 34. Masjosthusmann K *et al.* Delay in B-lymphocyte recovery and function following rituximab for EBV-associated lymphoproliferative disease early post-allogeneic hematopoietic SCT. *Bone*

- Marrow Transplant 2009; 43: 679-84.
35. Bond J *et al.* Successful treatment of acute Epstein-Barr virus infection associated with X-linked lymphoproliferative disorder with rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 761-2.
 36. Nozu K *et al.* Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1660-3.
 37. 上山 潤一他. 腎移植後 EBV 関連 PTLD を発症した不完全型 Denys-Drash 症候群の 1 例. *日本小児科学会雑誌* 2007; 111: 250a.
 38. Shimasaki N *et al.* Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After a Cord Blood Stem Cell Transplantation Presenting with Pulmonary Nodules. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 124-7.
 39. 森鉄也他. 肺に局限し緩徐な経過を示した EB ウイルス関連 PTLD の 1 例: rituximab による治療経験. *日本小児血液学会雑誌* 2003; 17: 222a.
 40. 山本将平他. 先天性免疫不全に合併したエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患にリツキシマブが奏効した 1 例. *日本小児血液学会誌* 2008; 22: 161-6.
 41. 松原悦子他. 腎移植後発症した EB ウイルス関連 posttransplant lymphoproliferative disease. *臨床血液* 2002; 43: 949-53.
 42. 青山晃博他. Rituximab が奏功した脳死肺移植後リンパ増殖性疾患の一例. *日本呼吸器外科学会雑誌* 2006; 20: 870-4.
 43. Shoji N *et al.* Multiple pulmonary nodules caused by B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder after bone marrow transplantation: monitoring Epstein-Barr virus viral load. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 408-12.
 44. Hirokawa M *et al.* Prolonged reactivation of cytomegalovirus infection following successful rituximab therapy for Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Int J Hematol* 2007; 86: 291-2.
 45. Kunitomi A *et al.* Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders presented as interstitial pneumonia; successful recovery with rituximab. *Haematologica* 2007; 92: e49-52.
 46. 若林志穂子他. 非血縁者間骨髄移植後の EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患に Rituximab が奏功した一例. *臨床血液* 2009; 50: 1083 演題番号 : PS-1-164 (日本血液学会学術集会 2009) .
 47. 田近賢二他. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma に対する臍帯血移植後早期に皮膚に発症した Epstein-Barr virus 関連 B 細胞リンパ腫 (日本医科大、症例報告). *臨床血液*. 2010; 51: 138-42.
 48. 相本瑞樹他. 同種造血幹細胞移植後の小腸穿孔で診断された Epstein-Barr virus 関連移植後リンパ増殖性疾患. *臨床血液* 2010; 51: 1775-80.
 49. 黒田裕行他. リツキシマブが奏効した II 型 Epstein-Barr virus 潜伏感染様式を呈するメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 2 例. *Biotherapy* 2010; 24: 507-11.

50. Svoboda J *et al.* Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. *Transpl Int.* 2006; 19: 259-69.
51. Trofe J *et al.* Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am J Transplant* 2005; 5: 775.
52. Tsai DE *et al.* Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 2001; 71: 1076-88.
53. Nalesnik MA. Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLD) : current perspectives. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8: 139-48..
54. Harris NL *et al.* Posttransplant lymphoproliferative disorders In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* Lyon. IARC Press, 2001; pp264.
55. Evens AM *et al.* Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 383-94.
56. Reddy N *et al.* Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 591-7.
57. van Esser JW *et al.* Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 4364-9.
58. Styczynski J *et al.* Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 383-92.
59. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood* 2009; 114: 4002-8.
60. Styczynski J *et al.* Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 757-70.
61. Wagner HJ *et al.* Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 2004; 103: 3979-81.
62. Kuehnle I *et al.* CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 1502-5.
63. Devita VT Jr. *et al.* *CANCER, Principles & Practice of Oncology.* 8th ed. Philadelphia (PA) : Lippincott Williams & Wilkins; 2008, 2554.
64. Kaushansky K *et al.* *Williams Hematology.* 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010. p1559.
65. Rees L, Thomas A, *et al.* Disappearance of an Epstein-Barr virus-positive post-transplant

- plasmacytoma with reduction of immunosuppression. *Lancet* 1998;352 (9130) :789.
66. Fischer K *et al.* Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) . *Blood* 2009; 114: abstract 205.
67. Longo DL *et al.* Harrison' s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; HARRISON' S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition, 2011, p1124-5.
68. Longo DL *et al.* Harrison' s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; HARRISON' S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition, 2011, p1471.
69. Greer JP *et al.* Wintrobe's Clinical Hematology 12th 2009: 1064, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
70. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006; 6: 859-66.
71. Pizzo PA *et al.* Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edition. 2011: p695-7.
72. Al-Akash SI *et al.* Rapid response to rituximab in a pediatric liver transplant recipient with post-transplant lymphoproliferative disease and maintenance with sirolimus monotherapy. *Pediatr Transplant.* 2005; 9 (2) : 249-53.
73. Bueno J *et al.* Treatment of monomorphic B-cell lymphoma with rituximab after liver transplantation in a child. *Pediatr Transplant.* 2003; 7 (2) : 153-6.
74. Comoli P *et al.* Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7 (6) : 1648-55.
75. Hayashida M *et al.* Successful prolonged rituximab treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder following living donor liver transplantation in a child. *Pediatr Transplant.* 2007; 11 (6) : 671-5.
76. Herman J *et al.* Successful treatment with rituximab of lymphoproliferative disorder in a child after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (12) : 1304-9.
77. Suryanarayan K *et al.* Modified cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, and prednisone therapy for posttransplantation lymphoproliferative disease in pediatric patients undergoing solid organ transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 23: 452-5.
78. Gross TG. Treatment for Epstein-Barr virus-associated PTLN. *Herpes.* 2009; 15: 64-7.
79. Schubert S *et al.* Diagnosis and treatment of post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2009; 13: 54-62.
80. Gong JZ *et al.* Posttransplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in children. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 328-36.81. 浅野茂隆他. 三輪血液病学 第3版. 文光堂 2006 p1592-6.
82. Straathof KC *et al.* Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. *Br J*

Haematol. 2002; 118: 728-40.

83. Choquet S *et al.* Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-lymphoproliferation disorders (B-PTLD) . Preliminary results of multicenter, open label, phase II trial (M9037 trial) . Blood 2002; 100: abstract 1811.
84. 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 2 版. 南江堂, 2009: 262.
85. National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/page2>
86. National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page10>
87. Windebank K *et al.* Post cardiac transplantation lymphoproliferative disorder presenting as t (8;14) Burkitt leukaemia/lymphoma treated with low intensity chemotherapy and rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 392-6.
88. 村上徹他. 生体肝移植後 EBV 感染症に対し抗 CD20 抗体を投与した一例. 第 22 回日本肝移植研究会. 2004:演題番号 45.

資料 4 - 5

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書（案）

リツキシマブ（遺伝子組換え）

免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（小児）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：リツキサン注 10mg/mL	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本造血細胞移植学会	
要望内容	効能・効果	造血細胞移植後の CD20 陽性 EB（Epstein-Barr）ウイルス関連リンパ増殖性疾患（小児）
	用法・用量	小児患者を対象としてリツキシマブ 375mg/m ² を週 1 回、4 週間投与する。症状により適宜増減するが、投与回数上限は 8 回とする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	<p>日本造血細胞移植学会より要望された効能・効果は「造血細胞移植後の CD20 陽性 EB（Epstein-Barr）ウイルス関連リンパ増殖性疾患」であるが、以下の理由より効能・効果の表記を「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」とする旨検討すべきであるとの評価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」）によりなされた。なお、本検討においては、小児及び成人の要望を併せて検討した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植後のリンパ増殖性疾患について、病理組織上で Epstein-Barr ウイルス（以下、「EBV」）の関連が同定できない場合もあることから、効能・効果に「EBV 関連」を設定する必要はないと考えること。 ・ 欧米の診療ガイドラインの引用文献に固形臓器移植後も含まれていること、またリウマチ疾患等に対する免疫抑制剤による治療下においてもリンパ増殖性疾患が発現することが知られていることも踏まえると、「造血幹細胞移植後」に限定する必要性は乏しいと考えること。 	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等 6 カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、検討会議は「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	<p>1. 適応症と用法</p> <p>1.1 非ホジキンリンパ腫（以下、「NHL」）</p> <p>リツキサン[®]注（リツキシマブ）は、以下の患者の治療に適用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は治療抵抗性の、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単独投与 ・ 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する、初回化学療法との併用投与及びリツキサン併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対する単独維持投与 ・ 非進行期（安定状態を含む）の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回 CVP レジメン後の単独投与 ・ 未治療のびまん性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL に対する、CHOP 又は他のアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法レジメンとの併用投与 <p>1.2 慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）</p> <p>リツキサン[®]注（リツキシマブ）は、フルダラビン及びシクロホスファミド（FC）との併用で、未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL 患者の治療に適用される。</p> <p>1.3 関節リウマチ</p> <p>リツキサン[®]注（リツキシマブ）は、メトトレキサートとの併用で、</p>

	<p>1 剤以上の TNF 拮抗剤の効果が不十分であった中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人患者の治療に適用される。</p> <p>1.4 ウェゲナー肉芽腫症（以下、「WG」）及び顕微鏡的多発血管炎（以下、「MPA」）</p> <p>リツキサン注[®]（リツキシマブ）は、グルココルチコイドとの併用で、WG 及び MPA に罹患している成人患者の治療に適用される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>2 投与量と投与方法</p> <p>2.1 投与方法</p> <p>ボラス投与はしないこと。</p> <p>各回の投与前に前投薬を実施すること [投与量と投与方法 (2.7) 参照]。投薬は静脈内への投与のみとすること [投与量と投与方法 (2.7) 参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与：50mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合、30 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。 ・ 2 回目以降の投与：100mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。 <p>未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL 及びびまん性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL (DLBCL) 患者に対する投与</p> <p>第 1 サイクルで grade 3 又は grade 4 の infusion reaction を認めない場合には、グルココルチコイドを含む化学療法の第 2 サイクルにおいて、90 分間点滴静注により投与できる。</p> <p>投与開始速度として、投与量の 20%を初期 30 分間で点滴静注し、その後 60 分間で残りの薬剤（投与量の 80%に相当）を点滴静注する。第 2 サイクルで 90 分間点滴静注の忍容性が確認された場合には、第 3 サイクル以降の残りの治療サイクルで（第 6 サイクル又は第 8 サイクルまで）、90 分間点滴静注を用いることができる。</p> <p>治療にあたり注意が必要な循環器系の疾患を有する患者、又は第 2 サイクル開始前の末梢血リンパ球数が 5,000/mm³以上の患者については、90 分間点滴静注を用いるべきではない [臨床試験成績 (14.4) 参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Infusion reaction が出現した場合、投与を中止するか注入速度を減速する [枠囲み警告、警告と使用上の注意 (5.1) 参照]。症状が改善したら、投与中止又は減速前の 1/2 の注入速度で投与を続ける。

2.2 NHL への推奨投与量

推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。

- ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

1 週間 1 回投与を、4 回又は 8 回繰り返す。

- ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与

1 週間 1 回投与を、4 回繰り返す。

- ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回繰り返す。リツキサン併用化学療法に完全奏効又は部分奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤による維持投与を開始し、8 週毎に 12 回繰り返す。

- ・初回 CVP レジメン後の非進行期の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

6~8 サイクルの CVP レジメン完了後、6 カ月毎に週 1 回 4 週間投与する。最大投与回数は 16 回とする。

- ・びまん性大細胞型、B 細胞性 NHL に対する投与

化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回繰り返す。

2.3 CLL への推奨投与量

推奨投与量：

- ・FC レジメン開始前日に $375\text{mg}/\text{m}^2$ を投与し、その後の 2~6 サイクルは各サイクルの 1 日目に $500\text{mg}/\text{m}^2$ を投与する (28 日間間隔)。

2.4 ゼヴァリン治療に使用する場合の推奨投与量

- ・インジウム-111- (In-111-) ゼヴァリン及びイットリウム-90- (Y-90-) ゼヴァリンを投与する 4 時間前以内にリツキシマブ $250\text{mg}/\text{m}^2$ を投与する。
- ・リツキサンと In-111-ゼヴァリンの投与は、リツキサンと Y-90-ゼヴァリンの投与の 7~9 日前に行う。
- ・ゼヴァリンの治療レジメンに関する処方情報全文については Zevalin[®] の添付文書を参照のこと。

2.5 関節リウマチに使用する場合の推奨投与量

- ・リツキサン $1,000\text{mg}$ を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与する。
- ・Infusion reaction の発現頻度を減らし、重篤度を軽減するため、メ

チルプレドニゾロン 100mg 又は相当量のグルココルチコイドを、各投与の 30 分前に静脈内投与することが推奨される。

- ・ 2 回目以降の投与は、24 週間間隔、又は臨床評価に基づいて投与可能であるが、16 週間より早期に投与してはならない。
- ・ リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。

2.6 WG 及び MPA に使用する場合の推奨用量

- ・ リツキサン 375mg/m² を週 1 回、4 回静脈内投与する。
- ・ 重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日に相当するグルココルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾロン 1mg/kg/日を経口投与（80mg/日未満、臨床的必要性により漸減）することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時又はリツキサン投与開始前 14 日以内に始め、リツキサン投与期間中及び 4 週間のリツキサン投与終了後も継続する。
- ・ 4 週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない [警告と使用上の注意（5.14）参照]。

2.7 推奨される併用薬

各投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤による前投薬を実施すること。90 分間点滴静注を用いる患者では、化学療法剤として使用するグルココルチコイドを、本剤の点滴静注前に投与する [臨床試験成績（14.4）参照]。

関節リウマチ患者に対しては、各投与 30 分前に、メチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与又は相当量のグルココルチコイドの投与が推奨される。

WG 及び MPA 患者では、グルココルチコイドをリツキサンと併用して投与する [投与量と投与方法（2.6）参照]。

CLL 患者に対しては、投与中及び投与終了後 12 カ月間まで、適宜、ニューモシスティス肺炎（PCP）及びヘルペスウイルスに対する予防的処置が推奨される。

PCP に対する予防的処置は、WG 及び MPA 患者にも、リツキサン投与中及びリツキサン最終投与後 6 カ月間以上継続することが推奨される。

2.8 投与に際しての準備

適切な無菌操作を採用すること。注射用剤は、投与に先立って、粒子状物質や変色を目視で検査する必要がある。粒状物質混入や変色を認めたら使用しないこと。必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ

	<p>中の最終濃度が 1~4mg/mL となるよう 0.9%生理食塩液 USP 又は 5%ブドウ糖液 USP で希釈して用いること。穏やかにバッグを反転し混和する。他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混合しないこと。バイアルに残った溶液は破棄する。</p>
<p>承認年月（または米国における開発の有無）</p>	<p>「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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〕（2012年 4 月 12 日現在）。</p>
<p>備考</p>	
<p>2) 英国²⁾</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>4.1 適応症</p> <p>マブセラ（リツキシマブ）は、以下の成人患者の治療に適用される。</p> <p>NHL</p> <p>マブセラは化学療法との併用で、未治療の stage III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療に適用される。</p> <p>マブセラ維持投与として、寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫患者に対する治療に適用される。</p> <p>マブセラ単独投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた stage III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療に適用される。</p> <p>マブセラは CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）レジメンとの併用投与において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性 NHL 患者に対する治療に適用される。</p> <p>CLL</p> <p>マブセラは化学療法との併用で、未治療及び再発又は治療抵抗性の CLL 患者に対する治療に適用される。マブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、もしくはマブセラと化学療法との併用投与に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラはメトトレキサートとの併用で、1 剤以上の TNF 阻害剤治療を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で効果不十分又は忍容性がない重症の活動性関節リウマチを有する成人患者に対する治療に適用される。</p> <p>マブセラはメトトレキサートの併用投与により、関節破壊の進行を遅</p>

	<p>延させる効果があることが X 線診断により示され、また、身体機能改善効果も示されている。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>4.2 薬量学及び投与方法</p> <p>マブセラは、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで、緊急時に十分な蘇生施設が使用可能な医療施設において投与を行う。</p> <p>薬量学</p> <p>NHL</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラの投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>ろ胞性 NHL</p> <p>併用投与</p> <p>化学療法との併用により、未治療又は再発/若しくは治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：1 サイクルあたり 375mg/m² (体表面積) で、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法剤として用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。</p> <p>維持投与</p> <p>未治療のろ胞性リンパ腫</p> <p>寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持投与でのマブセラの推奨投与量：375mg/m² (体表面積) を 2 カ月間隔で (寛解導入療法の最終投与から 2 カ月後に開始)、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する。</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫</p> <p>寛解導入療法に効果を示した再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持投与でのマブセラの推奨投与量：375mg/m² (体表面積) を 3 カ月間隔で (寛解導入療法の最終投与から 3 カ月後に開始) 疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する。</p> <p>単独投与</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫</p> <p>化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた stage III-IV の成人ろ胞性リンパ腫患者を対象とした寛解導入療法でのマブセラ単独投与の推奨投与量：375mg/m² (体表面積) の静脈内投与を、週</p>

1回、4週間行う。

再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単独で効果を示した患者にマブセラの再投与を行う場合のマブセラ単独投与の推奨投与量：375mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う（5.1の項 参照）。

びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL

マブセラは CHOP レジメンと併用する。推奨投与量は 375mg/m²（体表面積）であり、化学療法による各治療サイクルの1日目において、CHOP レジメンに含まれているグルココルチコイドの静脈内投与後に投与を行い、これを8サイクル繰り返す。びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL を対象とした治療において、CHOP レジメン以外の化学療法と併用した場合の、マブセラの安全性及び有効性は確立されていない。

CLL

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを低下させるため、治療開始 48 時間前に、十分な補液及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超える場合は、急性の infusion reaction 又はサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン/プレドニゾン 100mg の静脈内投与を行う。

未治療又は再発若しくは治療抵抗性 CLL 患者に対して、化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は、第1サイクルでは0日目に 375mg/m²（体表面積）、第2サイクル以降は1日目に 500mg/m²（体表面積）で、計6サイクル行う。化学療法はマブセラ投与後に施行する。

関節リウマチ

マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す（付録 IIIA-ラベル表示 参照）。

Infusion reaction の発現率を低下させ、重篤度を軽減するために、マブセラ投与の30分前までにメチルプレドニゾン 100mg の静脈内投与を完了する。通常、鎮痛剤又は解熱鎮痛剤（例 アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（例 ジフェンヒドラミン等）による前投薬をマブセラ投与前に行う（4.4の項 参照）。

マブセラ治療コースは、1,000mg の静脈内投与2回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1,000mg であり、初回投与2週間後に2回目の点滴静注を行う。

2回投与後に治療する場合は、前回の投与を起点として24週間後に

	<p>判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行い、それ以外の場合には疾患活動性が再燃するまで再投与を行わない。</p> <p>これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常最初の投与から 16～24 週の間に見られることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。</p> <p>各コースの初回投与</p> <p>投与開始時の推奨注入速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後、30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>各コースの 2 回目投与</p> <p>2 回目以降の投与では、100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>特別な患者集団</p> <p><i>小児科集団</i></p> <p>小児に対するマブセラの有効性及び安全性は確立していない。</p> <p><i>高齢者</i></p> <p>高齢者患者では投与量の調節は必要とされない。</p> <p>投与方法</p> <p>例えばアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンといった解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬から構成される前投薬を、各々のマブセラ投与前に必ず行うこと。</p> <p>関節リウマチでは、infusion reaction の発現率と重篤度を軽減させるために、グルココルチコイドを用いた前投薬も必ず行うこと。</p> <p>NHL 及び CLL の治療にステロイド剤を含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬による処置を考慮する。</p> <p><i>初回投与</i></p> <p>投与開始時の推奨注入速度は 50mg/時であり、投与を開始してから 30 分後から 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p>
--	--

	<p>2 回目以降の投与</p> <p>2 回目以降は 100mg/時でマブセラの投与を開始でき、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>準備されたマブセラを、専用ラインを通じて静脈内注射すること。ボラス投与はしないこと。</p> <p>患者のサイトカイン放出症候群の発現を綿密に監視すること（4.4 項参照）。重篤な反応、特に重篤な呼吸困難、気管支けいれん及び低酸素状態の兆候が生じた患者は、直ちに投与を中断すること。NHL 患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の兆候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者に対し、全ての症状が完全に消散し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常値に回復するまで投与を再開してはならない。その際、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。同様の重篤な副作用が再び発現した場合、投与中止の判断を症例毎に厳密に検討すること。</p> <p>軽度及び中程度の infusion reaction（4.8 項）は通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてよい。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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〕（2012 年 4 月 12 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）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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〕（2012 年 4 月 12 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）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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〕（2012 年 4 月 12 日現在）。
備考	
5) 加国 ³⁾	
効能・効果	適応症と臨床使用

NHL

リツキサンの（リツキシマブ）は以下の治療に適用される。

- ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する治療。
- ・CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性 NHL（DLBCL）に対する、CHOP レジメンとの併用投与。
- ・未治療、stageIII/IVのろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する、CVP レジメン（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用投与。
- ・CHOP 又は CHOP とリツキシマブ併用投与による寛解導入療法で効果が得られたろ胞性 NHL 患者に対する維持投与。
- ・未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性 NHL 患者において、CHOP レジメンとリツキシマブとの併用投与又は CVP とリツキシマブとの併用投与による寛解導入療法で効果が得られた患者に対するリツキサン単独による維持投与。

CLL

リツキサン（リツキシマブ）は以下の治療に適用される。

未治療又は既治療の B 細胞性 CLL で Binet 分類 B 又は C の患者に対するフルダラビン及びシクロホスファミドとの併用投与。

CLL に対するリツキサンの使用は、無増悪生存期間の改善を根拠として行われている。全生存期間に関する有用性は、未治療又は既治療 CLL 患者において認められていない。R-FC レジメン（リツキシマブ、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある CLL 患者に対する R-FC レジメンの治療効果は検討されていない（詳細は、臨床試験成績 参照）。

高齢者（65 歳以上）：CLL において、探索的なサブグループ解析により、高齢者への使用が、有効性及び安全性の差異に関連していることが示されている。詳細は、臨床試験成績及び有害事象 参照。

関節リウマチ

成人患者に対するリツキサンとメトトレキサートの併用投与は以下の治療に適用される。

- ・中等度～重度の活動性関節リウマチを有し、1 剤以上の TNF 拮抗剤による治療で効果が不十分若しくは不耐容の成人患者における疾患の徴候及び症状の緩和。

リツキサンとメトトレキサートとの併用投与で、関節破壊の進行を遅延させる効果が X 線診断により示されている。

	<p>WG 及び MPA</p> <p>リツキサンの併用投与は、重症の活動性 WG 及び MPA の成人患者に対する寛解導入治療に適用される。</p> <p>血管炎に関する最新の治療ガイドラインを参照すること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>投与量及び投与方法</p> <p>リツキサン（リツキシマブ）投与は、緊急時に蘇生処置が実施できる環境下において（重大な警告と使用上の注意 参照）、重篤な infusion reaction への対処の経験があり、対処可能な医師の厳密な管理のもとで行う。</p> <p>リツキサンは、専用ラインにより点滴静脈内投与する。ボラス投与はしないこと。（投与方法 参照）。</p> <p>リツキサンの投与により、過敏症状や重篤な infusion reaction が発現する可能性がある（警告と使用上の注意 参照）。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与 12 時間前から投与終了まで、降圧剤の投与中止を考慮すべきである。</p> <p>臨床的に重篤な不整脈を発現する患者においては、リツキサン投与中及び投与後に心機能のモニタリングを実施する。狭心症や不整脈等の心疾患を有する患者に対して、リツキサン投与中及び投与後にモニタリングを行う。</p> <p>リツキサンの調製</p> <p>適切な無菌操作を行うこと。リツキサンは、保存剤又は静菌剤を含まない。必要量のリツキサンを採取して最終濃度が 1~4mg/mL となるよう、輸注バッグ内で 0.9%生理食塩液 USP 又は 5%ブドウ糖液 USP で希釈する。泡立ちを避けるため、穏やかにバッグを反転し混合する。バイアルに残った溶液は破棄する。注射用剤は、投与前に粒子状物質や変色について目視で確認する。</p> <p>NHL</p> <p>投与量</p> <p>低悪性度又はろ胞性 NHL :</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤（例 アセトアミノフェン）及び抗ヒスタミン剤（例 ジフェンヒドラミン）を用いた前投薬は、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬による処置を考慮する（警告と使用上の注意/NHL 及び CLL/Infusion-Related Events 参照）。</p>

	<p>初回治療</p> <p>リツキサンの単独投与における推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、週 1 回の点滴静脈内投与を 4 回繰り返す (1、8、15 及び 22 日目)。</p> <p>CVP レジメンとの併用におけるリツキサンの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、8 サイクル繰り返す (1 サイクルは 21 日間)。化学療法の各サイクルの 1 日目において、CVP レジメンのコルチコステロイド静脈内投与後に、リツキサンを点滴静脈内投与する。</p> <p>維持投与</p> <p>未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫において、寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対するリツキサン維持投与の推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) とする。リツキサン維持投与は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から 8 週後に開始する。リツキサン単剤を 8 週間間隔で最大 12 回 (2 年間) 投与する。</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた再発又は治療抵抗性の患者に対するリツキサンの推奨投与量は、$375\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 カ月間隔で投与し、疾患の増悪を認めるまで又は最大 2 年間継続する。</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL :</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤 (例 アセトアミノフェン) 及び抗ヒスタミン剤 (例 ジフェンヒドラミン) を用いた前投薬による処置は、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬を考慮する (警告と使用上の注意/NHL 及び CLL/Infusion-Related Events 参照)。</p> <p>リツキサンは CHOP レジメンと併用する。リツキサンの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの 1 日目において、CHOP レジメンのグルココルチコイドの静脈内投与後に、リツキサンを投与する。リツキサン投与後に、CHOP レジメンの他の薬剤 (シクロホスファミド、ドキソルビシン及びビンクリスチン) を投与する。</p> <p>CLL :</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤 (例 アセトアミノフェン) 及び抗ヒスタミン剤 (例 ジフェンヒドラミン) を用いた前投薬は、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬を考慮する (警告と使用上の注意</p>
--	---

/NHL 及び CLL/Infusion-Related Events 参照)。

未治療及び既治療患者に対する化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第 1 サイクルでは $375\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日目に投与し、第 2 サイクル以降は $500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を各サイクルの 1 日目に投与し、計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法を開始する。

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを低減するため、治療開始 48 時間前に、十分な補液と尿酸生成阻害剤 (例 アロプリノール) の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9/\text{L}$ を超える場合は、急性の infusion reaction 又はサイトカイン放出症候群の発現率を低下し、重篤度を軽減させるために、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。ML17102 試験においては、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量 (100mg プレドニゾン静注) を投与した。ML17102 試験において、R-FC 群の 74% の症例でコルチコステロイドが 1 回以上投与され、27% の症例では 2 回以上投与が行われた。

治療中の投与量調整

リツキサン投与量の減量は推奨しないが、ML17102 試験の CLL 症例の 47% において、投与延期又は注入速度の減速が必要であり、17% の症例では初回投与を 2 日に分割投与した。リツキサンを CHOP レジメンと併用する場合、化学療法剤については標準的な減量法が適用可能である。リツキサンを維持投与する場合、標準的方法に準じ、重篤な有害事象が発現した症例の治療を延期する。

ゼヴァリン (イブリツモマブチウキセタン) 治療に使用する場合

リツキサンは、ゼヴァリン治療に必要な薬剤であり、リツキサンを 2 回投与する。リツキサンの初回投与は $250\text{mg}/\text{m}^2$ の単回投与であり、2 回目投与の 7~9 日前に投与する。第 2 回目投与はリツキサン $250\text{mg}/\text{m}^2$ とし、 ^{90}Y -イブリツモマブチウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。ゼヴァリンの処方情報全文については、ゼヴァリンの製品モノグラフを参照すること。

投与方法

ボーラス投与はしないこと。

リツキサンを、ステロイドを含む化学療法と併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬を考慮すること。前投薬が infusion reaction を減弱する可能性がある。ML17102 試験においては、ほとんどの CLL 症例に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾロン

	<p>80mg 相当量 (100mg プレドニゾン静脈内投与注) を投与した。</p> <p>初回投与: リツキサン希釈溶液は、50mg/時で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混合しないこと。過敏反応又は infusion reaction を認めない場合、30 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。過敏反応又は infusion reaction を発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する (警告と使用上の注意 参照)。症状が改善した後、投与中止又は減速前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与: リツキサンを 100mg/時で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>投与できなかった場合</p> <p>投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略すべきではなく、専門医の判断に基づき、予め規定した治療サイクル数及び治療間隔を遵守するよう後日投与すべきである。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤 (例 アセトアミノフェン) 及び抗ヒスタミン剤 (例 ジフェンヒドラミン) を用いた前投薬による処置は、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>Infusion reaction の発生率を低減し、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドを用いた前投薬を行う。リツキサン投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg 静脈内投与を完了する。(警告と使用上の注意/関節リウマチ/Infusion-Related Events 参照)</p> <p>投与量</p> <p>リツキサンによる治療コースは、1,000mg の点滴静注 2 回で構成する。リツキサンの推奨投与量は 1,000mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>関節リウマチ患者に対する再治療</p> <p>再治療の必要性については、残存病変又は DAS28-ESR2.6 (treatment to remission) を超えるレベルの疾患活動性の悪化をもとに、先行治療後 24 週間かけて評価を行う。</p> <p>先行治療の 16 週間以内にリツキサンによる再治療は行わない。</p> <p>投与方法</p> <p>各コースの初回投与: 投与開始時の推奨注入速度は 50mg/時であり、</p>
--	--

	<p>投与を開始してから 30 分後から 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>各コースの2 回目投与 : 2 回目投与の場合、100mg/時で投与を開始することができる、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>WG 及び MPA</p> <p>WG/MPA 治療におけるリツキサンの推奨投与量は、375mg/m² (体表面積) とし、週 1 回の点滴静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日に相当するグルココルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾン 1mg/kg/日を経口投与 (80mg/日未満、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始前 14 日以内又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与期間中及び 4 週間のリツキサンの投与終了後も継続する。</p> <p>4 週間投与後の再投与について、安全性及び有効性は確立していない。(警告と使用上の注意及び臨床試験成績 参照)</p> <p>投与方法</p> <p>初回投与 : 投与開始時の推奨注入速度を 50mg/時として、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与 : 2 回目以降の投与の場合、100mg/時で投与を開始することができる、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>WG/MPA 患者において、リツキサン投与中及びリツキサン投与後にニューモシスティス肺炎 (PCP) に対する予防的処置の実施が推奨される。</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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] (2012 年 4 月 12 日現在)。
備考	
6) 豪州 ⁴⁾	
効能・効果	<p>効能・効果</p> <p>NHL</p> <p>マブセラ (リツキシマブ) は、下記疾患を有する患者の治療に適用</p>

	<p>される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CD20 陽性、未治療、stage III/IV のろ胞性 B 細胞性 NHL ・ CD20 陽性、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL ・ CD20 陽性、びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL に対する化学療法との併用投与 <p>CLL</p> <p>マブセラは化学療法との併用において CD20 陽性の CLL 患者の治療に適用される。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラ（リツキシマブ）はメトトレキサートとの併用で、1 剤以上の TNF 拮抗剤治療で効果不十分又は忍容性がない重症、かつ活動性の関節リウマチを有する成人患者の治療に適用される。</p> <p>マブセラは、メトトレキサートとの併用により関節破壊の進行を遅延させることを X 線診断により確認されている。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>投与量及び投与方法</p> <p>マブセラは、外来投与が可能である。マブセラは、緊急時に最大限の蘇生処置が直ちに実施できる環境下において、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで投与する。</p> <p>投与量</p> <p>NHL</p> <p>アセトアミノフェン等の鎮痛解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤を用いた前投薬を、マブセラ投与の 30～60 分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬を考慮する。</p> <p>再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 NHL</p> <p>マブセラ単独投与における推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、週 1 回点滴静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>CHOP レジメンと併用する場合のマブセラの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの 1 日目に投与する（6 サイクル）。</p> <p>未治療、stage III/IV のろ胞性 NHL</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの 1 日目に投与する。寛解導入療法は、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは化学療法の施行前に投与する。Infusion reaction が発現し</p>

た場合、症状が回復した後に、化学療法を開始すること。

維持投与

寛解導入療法で効果が認められた患者に対してマブセラの維持投与を行うことができる。375mg/m² (体表面積) を3カ月間隔で投与し、疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大2年間継続する。

びまん性大細胞型B細胞性NHL

CHOP レジメンとの併用におけるマブセラの推奨投与量は375mg/m²とし、化学療法の各サイクルの1日目に点滴静脈内投与し、最大8サイクル繰り返す。

CLL

アセトアミノフェン等の鎮痛解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤を用いた前投薬による処置を、マブセラ投与の30～60分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬による処置を考慮する。

化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は、第1サイクルでは375mg/m²を1日目に投与し、第2サイクル以降は500mg/m²を各サイクルの1日目に投与する。計6サイクル繰り返す(臨床試験成績 参照)。マブセラ投与後に、化学療法を開始する。

CLL患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始48時間前に、十分な補液と尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL患者のリンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超える場合は、急性のinfusion reaction 又はサイトカイン放出症候群の発現率を低減し、重篤度を軽減させるために、マブセラの投与直前にプレドニゾン/プレドニゾン100mgの静脈内投与を行う。

治療中の投与量調整

マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤では標準的な減量法が適用可能である。

初回投与 : 投与開始時の推奨注入速度は50mg/時とする。過敏症状やinfusion reaction が発現しない場合、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで注入速度を上げる。過敏症状やinfusion reaction が発現した場合、一時的に注入速度を減速するか投与を中止する(使用上の注意 参照)。症状が改善した後、減速又は中止前の1/2の投与速度で投与を継続できる。

2回目以降の投与 : 2回目以降のマブセラ投与は、100mg/時で開始することができ、その後、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで注入速度を上げることができる。

関節リウマチ

アセトアミノフェン等の鎮痛解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤を用いた前投薬を、マブセラ投与の 30～60 分前に行う。Infusion reaction の発生率を低減し、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドを用いた前投薬を行う。マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg の静脈内投与を完了する(使用上の注意-関節リウマチ 参照)。

マブセラによる治療コースは、1,000mg の点滴静脈内投与 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1,000mg の点滴静脈内投与であり、2 週間間隔で 2 回目の 1,000mg の点滴静脈内投与を行う。

マブセラの治療では、患者に対して、忍容性が認められた投与量のメトトレキサートを同時に併用する。最小有効量は確立していない。

マブセラ治療期間中、グルココルチコイド、サリチル酸、非ステロイド性抗炎症剤、又は鎮痛剤による治療は継続可能である。

疾患活動性は定期的に評価すべきである。疾患の徴候及び症状により再治療を行うことができる。臨床試験では、初回治療の第 1 回目投与の 16 週間以内にマブセラによる再治療を実施した症例はない。治療間隔は多様であり、多くの患者は先行治療コースの 6～12 カ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療の必要はなかった。再治療の有効性及び安全性については、初回治療と同様であった。

ヒト抗キメラ抗体 (HACA) は、マブセラ初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACA の存在は、初回治療コース後の第 2 回目投与後に発現する infusion reaction 又はアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。さらに、HACA を発現した 1 例について、再治療コース時に B 細胞減少が認められなかった。マブセラの再治療コースを開始する前に、マブセラ治療のベネフィットとリスクのバランスについて慎重に検討すること。再治療を行う場合は、16 週間より短い間隔で投与してはならない。

各コースの初回投与：投与開始時の注入速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。

各コースの 2 回目投与：2 回目投与の場合 100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。

特別な患者集団

高齢者：高齢者 (65 歳超) に対して、用量調節は不要である。

承認年月（または豪州における開発の有無）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」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〕（2012年4月12日現在）。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin’s Lymphomas. Version 3. 2012 ⁵⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin’s Lymphomas. Version 3. 2012⁵⁾ .</p> <p>移植後リンパ増殖性疾患</p> <p>①早期病変 (Early lesions)</p> <p>二次治療 :</p> <p>一次治療 (免疫抑制剤の減量、以下、「RI」) に治療抵抗性又は増悪を認めた場合は、リツキシマブ (以下、「本薬」) 投与を行い、ポリメラーゼ連鎖反応法 (以下、「PCR」) による EBV のモニタリングを行う。</p> <p>②多彩性移植後リンパ増殖性疾患 (以下、「polymorphic PTLD」)</p> <p>一次治療 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 全身性 polymorphic PTLD : 可能であれば RI を施行する。併せて、本薬単独投与又は免疫化学療法を行う。 • 限局性 polymorphic PTLD : 可能であれば RI を施行する。併せて、放射線療法又は外科的処置と本薬投与との併用、又は本薬単独投与を行う。 <p>二次治療 :</p> <p>全身性及び限局性の polymorphic PTLD : 一次治療で CR が得られている場合には、PCR による EBV のモニタリングと経過観察、又は可能であれば RI の継続±本薬の維持投与を行う。</p> <p>一次治療に抵抗性又は増悪を認めた場合は、免疫化学療法、臨床試験への参加、EBV 誘発の場合には EBV 特異的細胞殺傷性 T 細胞免疫療法 (EBV-CTL) を行う。</p> <p>③単調性移植後リンパ増殖性疾患 (以下、「monomorphic PTLD」)</p> <p>一次治療 :</p> <p>可能であれば RI を施行する。併せて/または、本薬単独投与、または免疫化学療法を行う。本薬単独投与は、合併症により化学療法施行に不耐容である、又は不耐容である兆候が高い場合に、段</p>

	<p>階的な処置の一環として行う。</p> <p>二次治療 :</p> <p>一次治療抵抗性又は疾病進行の場合、一次治療が RI の場合本薬又は免疫化学療法を行う。</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>375mg/m²/週の4回投与</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Choquet S <i>et al.</i> Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood</i> 2006; 107: 3053-7.⁶⁾ • Elstrom RL <i>et al.</i> Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. <i>Am J Transplant</i> 2006; 6: 569-76.⁷⁾ • Evens AM <i>et al.</i> Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28: 1038-46.⁸⁾ • Jain AB <i>et al.</i> Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. <i>Transplantation</i> 2005; 80: 1692-8.⁹⁾ • Milpied N <i>et al.</i> Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. <i>Ann Oncol</i> 2000; 11 Suppl1: 113-6.¹⁰⁾ • Oertel SHK <i>et al.</i> Effect of anti-CD20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . <i>Am J Transplant</i> 2005; 5: 2901-6.¹¹⁾ • Gonzalez-Barca E <i>et al.</i> Prospective phase VI trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. <i>Haematologica</i> 2007; 92: 1489-94.¹²⁾ • Buadi FK <i>et al.</i> Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. <i>Am J Hematol</i> 2007; 82: 208-14.¹³⁾ • Buell JF <i>et al.</i> Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. <i>Transplant Proc</i> 2005; 37: 956-7.¹⁴⁾ • Choquet S <i>et al.</i> CHOP-21 for the treatment of post-transplant

	<p>lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. Haematologica 2007; 92: 273-4. ¹⁵⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fohrer C <i>et al.</i> Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. Br J Haematol 2006; 134: 602-12. ¹⁶⁾ • Orjuela M <i>et al.</i> A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. Clin Cancer Res 2003; 9: 52: 3945S-52S. ¹⁷⁾ • Taylor AL <i>et al.</i> Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. Transplantation 2006; 82: 375-81. ¹⁸⁾ • Trappe R <i>et al.</i> Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. Am J Transplant 2009; 9: 2331-7. ¹⁹⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Parker A. et al Bri J Haematol 2010 ²⁰⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Parker A. et al Bri J Haematol 2010²⁰⁾</p> <p>BCSH/BTS ガイドライン推奨</p> <p>① 外科的処置と放射線療法</p> <p>外科的切除と放射線療法は、限局性の PTLD に対する処置として有用である。救命的臓器移植を受けた患者、あるいは外科的処置が移植臓器の喪失に繋がる非救命的臓器移植を受けた患者においては、本薬単独投与又は化学療法、若しくはそれらの併用が望ましい (Grade C, level 3)。</p> <p>②本薬又は化学療法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本薬単剤投与は、臨床的に低リスクの PTLD で RI により効果が得られなかった患者に推奨される。臨床的に低リスクとは、以下の全要件に該当しない患者である：年齢 60 歳以上、LDH 上昇、ECOG Performance Status が 2～4 (Grade B, level 3)。
用法・用量	375mg/m ² /週の 4 回投与 ^{7) , 9) , 11) , 21) , 22)}

<p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oertel SH <i>et al.</i> Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab alone in an adult after liver transplantation: a new drug in therapy of patients with posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation? <i>Transplantation</i> 2000; 69: 430-2²³⁾ • Zilz ND <i>et al.</i> Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with monoclonal CD20 antibody (rituximab) after heart transplantation. <i>J Heart Lung Transpl</i> 2001; 20: 770-2. ²⁴⁾ • Berney T <i>et al.</i> Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. <i>Transplantation</i> 2002; 74: 1000-6. ²⁵⁾ • Pham PT <i>et al.</i> Monotherapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a kidney transplant recipient with posttransplant lymphoproliferative disease. <i>Transplantation Proceedings</i> 2002; 34: 1178-81. ²⁶⁾ • Milpied N <i>et al.</i> Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. <i>Annals of Oncology</i> 2000; 11 (Suppl 1) : 113-6. ¹⁰⁾ • Blaes AH <i>et al.</i> Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. <i>Cancer</i> 2005; 104: 1661-7. ²¹⁾ • Jain AB <i>et al.</i> Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. <i>Transplantation</i> 2005; 80: 1692-8. ⁹⁾ • Oertel SH <i>et al.</i> Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . <i>Am J Transpl</i> 2005; 5: 2901-6. ¹¹⁾ • Choquet S <i>et al.</i> Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood</i> 2006; 107:3053-7. ⁶⁾ • Dotti G <i>et al.</i> Anti-CD20 antibody (rituximab) administration in patients with late occurring lymphomas after solid organ transplant. <i>Haematologica</i> 2001;86 (6) :618-23. ²⁷⁾ • Trappe RU <i>et al.</i> Salvage therapy for relapsed posttransplant

	<p>lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. <i>Transplantation</i> 2007;84 (12) :1708-12.²²⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coiffier B <i>et al.</i> CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. <i>N Engl J Med</i> 2002; 346: 235-42.²⁸⁾ • Elstrom RL <i>et al.</i> Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. <i>Am J Transplant</i> 2006; 6: 569-76.⁷⁾ • Taylor AL <i>et al.</i> Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. <i>Transplantation</i> 2006; 82: 375-81.¹⁸⁾ • Buadi FK <i>et al.</i> Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. <i>Am J Hematol</i> 2007; 82:, 208-14.¹³⁾ • Orjuela M <i>et al.</i> A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. <i>Clin Cancer Res</i> 2003; 9: 3945S-52S.¹⁷⁾ • Gross TG <i>et al.</i> Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 6481-8.²⁹⁾ • Fohrer C <i>et al.</i> Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. <i>Bri J Haematol</i> 2006; 134: 602-12.¹⁶⁾ • Choquet S <i>et al.</i> Rituximab in the management of posttransplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. <i>Ann Hematol</i> 2007; 86: 599-607.³⁰⁾ • Tulpule S <i>et al.</i> Goldsmith, D. & Fields, P. B Cell Post Transplant Lymphoproliferative Disorder Complicating Solid Organ Transplantation (B-PTLD) :a Single Centre Review Reporting 1) Results with Chemo-Immunotherapy (CHOP/R) and 2) the Predictive Ability of FDG-PET Scanning To Correlate with Long Term Overall Survival. <i>Blood</i> 2005 (ASH Annual Meeting Abstracts) 106: 1500.³¹⁾ • Feugier P <i>et al.</i> Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 4117-26.³²⁾
--	--

備考	
3) 独国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし

効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
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。

<海外における臨床試験等>

- 1) Oertel SH, *et al.* Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . Am J Transplant. 2005; 5: 2901-6. ¹¹⁾

多施設共同第Ⅱ相試験 (ドイツ)

17例 (年齢 26.0~73.1歳、中央値 51.5歳) のPTLD患者を対象として本薬単独投与による第Ⅱ相試験が実施された。患者は免疫抑制剤減量療法後 (1例のみ手術治療後の再発) の一次治療として本薬 375mg/m²/週、4週間の投与を受けた。観察期間中央値は 24.2カ月であった。有効性について、9例 (52.9%) が完全奏効 (以下、「CR」) を達成し、平均奏効期間は 17.8カ月であった。2例が奏効達成後 3カ月及び 5カ月経過した後に再発した。

安全性について、grade 3/4の毒性を発現した患者はいなかった。治療関連死に関する記載はない。

- 2) Choquet S *et al.* Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 2006; 107: 3053-7. ⁶⁾

多施設共同第Ⅱ相試験 (フランス・ベルギー)

免疫抑制剤の減量療法に反応しない未治療のB細胞性PTLD患者を対象に、第Ⅱ相試験が実施された。本薬は、1回 375mg/m²を、1週間間隔で4回投与された。登録された

46 例のうち 43 例（平均年齢 50 歳、範囲 13～73 歳、2 例のみ 18 歳未満）が有効性の解析対象とされた。

有効性について、CR と不確定完全奏効（International Workshop criteria. (J Clin Oncol. 1999; 17: 1244-1253.)）に基づく。以下、「CRu」の合計は 12 例（28%）であった。

安全性についての解析は本薬を最低 1 回以上投与された 46 例を対象に行われた。Common Terminology Criteria (CTC) grade 3/4 の有害事象 26 例（57%）の患者に計 55 件認められた。比較的多くの症例で認められた有害事象は移植片拒絶（22%）、腹痛（20%）及び呼吸困難（17%）であった。移植後第 1 日目から第 50 日目の期間に 2 例（4%）の患者で 4 件の治療中止に至る有害事象が観察された。また計 52 件の重篤な有害事象が 29 例の患者に認められ、うち、PTLD の発現に関連する腸管穿孔と、本薬投与終了後 2 カ月目に生じた筋肉痛を伴う紫斑病の 2 件が、本薬投与に関連する重篤な有害事象であると治験責任医師により判断された。治療関連死は認めなかった。

3) González-Barca E *et al.* Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica*. 2007; 92: 1489-94.¹²⁾

第 II 相試験（スペイン）

本試験では、患者は免疫抑制剤を減量され、本薬は 1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与された。CR を達成できなかった患者は、さらに 4 回投与が追加された。

有効性について、固形臓器移植後の PTLD 患者 38 例（年齢中央値 55 歳、19～69 歳）が評価対象となった。初回コースの本薬投与により、13 例（34.2%）が CR を達成した。部分奏効（以下、「PR」）17 例のうち、12 例が追加投与を受け、10 例（83.3%）が CR となり、intention-to-treat における CR 達成率は、60.5%であった。

安全性について、重篤な有害事象は grade 4 の好中球減少症が 1 件認められ、当該症例は、回復後治験を継続した。14 例が死亡し、うち 10 例（26.3%）は疾病の進行によるもの、3 例が感染症（肺炎、敗血症性ショック、肝臓膿瘍、各 1 件）によるもの、1 例が原因不明の心停止によるものであった。

4) Blaes AH *et al.* Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005; 104: 1661-7.²¹⁾

多施設共同第 II 相試験（米国）

1999 年から 2001 年にかけてミネソタ大学、ワシントン大学、Veterans Affairs Medical Center にて臓器移植手術を受け、その後 PTLD を発症した患者を対象に本薬の単独投与を行う多施設共同第 II 相試験が実施された。

本薬投与歴のない 18 歳以上の CD20 陽性患者 11 例（年齢中央値：56 歳、43～68 歳）が登録された。本薬は 1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与され、その後 6 カ月間隔で維持的投与（最大 4 サイクルまで）が 2 年後まで行われた。

有効性について、CR が 6 例に認められた。

安全性について、投与に伴う血圧変動が 2 例に認められた。1 例は投与時関連低血圧で、短時間で輸液により回復し、他の 1 例は軽度の高血圧で、薬剤により対処可能であった。2 例が疾患増悪により死亡した。

- 5) Trappe RU *et al.* Salvage therapy for relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. *Transplantation* 2007; 84: 1708-12.²²⁾

後方視的試験 (欧州)

初回の化学療法 (本薬投与例を含む) 後に再発又は治療抵抗性であった PTLD 患者 8 例を対象に、独仏の病院施設のデータベースに登録され、本薬 1 回 375mg/m²を週 1 回、4 回投与を受けた後、2007 年 4 月まで追跡調査が実施された。8 例のうち成人は 7 例 (年齢 23~57 歳)、小児は 1 例 (年齢 13 歳) であった。

有効性について、7 例の成人のうち本薬単独投与によるサルベージ治療後 CR を達成したのは 3 例 (43%) であった。小児 1 例は、肺に生じた悪性度の高い単調性 PTLD であり、メトトレキサート及び抗ウイルス剤に抵抗性であったが、本薬投与により PR に至った。

安全性について、追跡期間中央値 69 カ月時点において、治療に関連する毒性は観察されなかった。

- 6) Milpied N *et al.* Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: A retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 (suppl) : S113-6.¹⁰⁾

後方視的調査 (フランス)

仏国 14 施設において後方視的調査が実施された。

1997 年 11 月から 1998 年 9 月までの間、32 例 (年齢中央値 34 歳、3~67 歳) の患者が B 細胞性 PTLD と診断された。

本薬の投与量は 1 回 375mg/m²であり、2 例の患者が 8 回投与、26 例の患者が 4 回投与、1 例の患者が 3 回投与、3 例の患者が 2 回投与であった。

有効性について、20 例が CR であった。

安全性について、WHO grade 3/4 に相当する毒性の発現は認めなかった。3 例が合併症で死亡した。

- 7) Elstrom RL *et al.* Treatment of PTLD with Rituximab or Chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6: 569-76.⁷⁾

後方視的調査 (米国、ペンシルバニア大学医療センター)

PTLD に対して本薬単独投与又は化学療法との併用投与で使用した場合の有効性に関し、後方視的解析が実施された。本薬は 1 回 375mg/m²を週 1 回、4 回投与された。CHOP

化学療法はシクロホスファミド 750mg/m²、ドキソルビシン 50mg/m²、ビンクリスチン 1.4mg/m² (最大 2mg)、及びプレドニゾン 1 日 1 回 100mg、5 日間連日投与にて施行された。1 サイクルは 21 日とされ、忍容性に応じて最大 6 サイクルまで実施された。R-CHOP レジメンは CHOP レジメン 1 サイクル毎に 1 回の本薬投与 (375mg/m²/回) を併用することにより施行された。

有効性について、本薬単独投与を受けた 22 例 (年齢 21~76 歳) において、全奏効率 (overall response rate, ORR) は 68%、治療成功期間 (TTF) の中央値は 19 カ月目の段階で未到達、また推定全生存期間 (OS) 中央値は 31 カ月であった。

安全性について、死因として移植片拒絶 3 例、PTLD の進行、敗血症各 2 例、多臓器不全、脳血管障害各 1 例に認められたが、本薬に関連する毒性により死亡した患者は認めなかった。

- 8) Jain AB *et al.* Rituximab (Chimeric Anti-CD20 Antibody) for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder after Solid Organ Transplantation in Adults: Long-Term Experience from a Single Center. *Transplantation* 2005; 80: 1692-8.⁹⁾

後方視的調査 (米国、ピッツバーグ大学)

17 例の PTLD 患者 (年齢中央値 51.2 歳) に本薬 (1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与) を投与した。

有効性について、1 年、3 年及び 5 年生存率は、それぞれ 64.7%、47.1% 及び 35.3% であった。初回投与症例においては、5 例中 3 例が CR に至った。

- 9) Faye A *et al.* Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115: 112-8.³³⁾

後方視的調査 (フランス)

B 細胞性 PTLD を発症した 12 例の小児患者に、一次治療として本薬を用いた場合の忍容性と治療効果について、後方視的調査が実施された。

1997~1999 年にフランスにおいて造血幹細胞移植 (以下、「HSCT」) を受けた 187 例の小児患者のうち、12 例 (6.4%) が PTLD を発症した。年齢中央値は 5 歳 (11 カ月~16 歳) であった。本薬は、1 回 375mg/m² を週 1 回投与が 1~9 回行われた (1 回 1 例、2 回 2 例、3 回 2 例、4 回 5 例、8 回 1 例、9 回 1 例)。

有効性について、12 例のうち 8 例 (66%) で CR を達成した。

安全性について、grade 2 の発熱が、計 48 回の投与中 1 件認められた。1 例において、初回投与時に発熱と悪寒が観察されたが、当該症状は投与時間を延長 (投与速度の減速) することにより改善し、その後の 8 週間投与において、有害事象は認めなかった。1 例の患者奏効到達後にブドウ球菌感染による敗血症のため死亡した。

- 10) Masjosthusmann K *et al.* Delay in B-lymphocyte recovery and function following rituximab for EBV-associated lymphoproliferative disease early post-allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2009; 43: 679-84. ³⁴⁾

後方視的調査（ドイツ、ミュンスター大学小児病院）

小児の HSCT 後の PTLD に際して、後方視的調査として、本薬投与後血中の CD19 陽性 B 細胞が正常値に回復するまでの時間を比較した。1999～2006 年に HSCT を受けた小児 101 例中 6 例が EBV 関連 PTLD を発症し、本薬は 1 回 375mg/m² を、週 1 回、1～4 回投与を受けた。年齢中央値は 12.5 歳（1～18 歳）であった。

有効性について、患者は全て CR となった。

安全性について、1 例は PTLD に奏効後の移植後第 149 日目に敗血症症候群と肺アスペルギルス症で死亡した。1,546 日生存の 1 例は低ガンマグロブリン血症が 3 年以上継続し、幹細胞追加投与（stem cell boosts）を 2 回実施した。一方血中 CD19 陽性 B 細胞が正常値まで回復する平均時間±標準偏差は、本薬投与 6 例で 353 日±142 であるのに対して、本薬非投与の場合は 139 日±42 であった。また IgG を 400mg/100mL 以上維持するために静注イムノグロブリンを必要とする期間はそれぞれ平均 647 日±320 と平均 122 日±45 であった。以上、本薬は小児 HSCT 患者の救命的治療法ではあるが、B 細胞の回復遅延の原因となりうる。

- 11) Bond J *et al.* Successful Treatment of Acute Epstein-Barr Virus Infection Associated With X-Linked Lymphoproliferative Disorder With Rituximab .Pediatr Blood Cancer 2007; 49: 761-762. ³⁵⁾

症例報告（アイルランド、Our Lady's Children's Hospital）

8 カ月齢男児。X 連鎖リンパ増殖症候群（XLP）と診断。メチルプレドニゾロン（1 日 1 回 5mg/kg）及び静注免疫グロブリン（1 回 1g/kg、1 日 1 回を 2 回投与後、1 回 2g/kg を週 1 回 4 回投与）の投与とともに本薬（1 回 375mg/m²、週 1 回、4 回）が投与された。

有効性について、治療開始 1 週以内に症状が改善（発熱、発疹の消失、肝脾腫の縮小、肝酵素 AST, ALT の正常化）した。また、B 細胞数が減少とともに EBV-DNA 定量値も著明に減少し、検出下限以下となった。その後、非血縁者から HSCT を受け、良好に経過している。

<日本における臨床試験等>

国内では、先天性免疫不全症及びメトトレキサート服用中に合併した PTLD、並びに固形臓器移植及び HSCT 後に発症した PTLD に対して、本薬単独投与が行われた報告（学会抄録を含む）が複数確認され、このうち、本薬の用法・用量の詳細が明確であった報告（学会抄録を含む）は小児（2 歳 3 カ月～12 歳）で 5 報 ^{36) -40)}、成人（23 歳～64 歳）で 9 報 ^{41) -49)} であった。これらの症例では本薬 1 回 375mg/m²、週 1 回、1～8 回投与する用法・用量で用い

られており、CR を含む奏効例が認められたこと、治療関連合併症も忍容可能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。

- 1) Svoboda J *et al.* Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder : the role of rituximab. *Transpl Int.* 2006; 19: 259-69.⁵⁰⁾

PTLD は、固形臓器移植及び骨髄移植における重篤な合併症である。B 細胞リンパ腫細胞の表面抗原である CD20 に対するキメラモノクローナル抗体のリツキシマブ（販売名：リツキサン、マブセラ）は、年々数多くの PTLD 治療に使用されるようになってきている。リツキシマブは当初低悪性度 NHL の治療に使用されていたが、複数の症例研究、後方視的な分析、及び複数の第 II 相試験の結果から、PTLD での有用性が示されるようになった。本報告は PTLD 治療におけるリツキシマブの最近のデータとその期待について総括したものである。

PTLD の発症リスクは移植から 1 年以内にあり^{51)・52)}、固形臓器移植の場合には、発症期間中央値は約 6 カ月、骨髄移植の場合は同 2 カ月となっている^{52)・53)}。死亡率は高く、固形臓器移植で 60%、骨髄移植で 80%とされる⁵⁴⁾。多変量解析の結果から、生存率に悪影響を及ぼす因子は全身状態 (PS) 不良、単調性であること、移植臓器への浸潤等である。

頻度が稀であるという理由等により、PTLD の治療に関して大規模な前向き比較試験は実施されておらず、利用可能なデータはほとんど後方視的な分析から得られたものである。

- 2) Evens AM *et al.* Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 383-94.⁵⁵⁾

PTLD は異常リンパ増殖の異種グループであり、固形臓器移植又は HSCT 後に発生する。PTLD は過形成から悪性リンパ腫といった様々な疾患から構成され、60～70%が EBV 陽性である。大部分が B 細胞性であるが 10～15%は T 細胞性であり、稀にホジキンリンパ性の場合もある。近年、固形臓器移植では移植後中央値 36～40 カ月で PTLD を発症することが示唆されている。40 年前の最初の報告以来、PTLD は重大な固形臓器移植関連の合併症であったが、近年のデータは早期のリツキシマブを基にした治療を組み合わせることで生存期間が延長されてきたことを示唆している。これらの臨床研究では、単調性又は多彩性 PTLD に対して RI と合わせて一次治療のリツキシマブ（±化学療法）を利用している。PTLD に対して RI 単独、RI 及びリツキシマブの併用、RI 及びリツキシマブ並びに化学療法の併用のいずれが最も有効であるか決定するのは今後の研究において重要であろう。加えて、養子免疫療法といった新規の治療法も継続して研究されるべきである。

- 3) Reddy N *et al.* Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 591-7. ⁵⁶⁾

同種 HSCT 後の EBV 関連 PTLD はしばしば致死性である。EBV の再活性化のリスクは、高齢患者、T 細胞枯渇状態での HSCT、非血縁者、あるいは HLA 不適合ドナーからの HSCT で最も高くなる。EBV 再活性化及び PTLD 患者の数は、同種 HSCT を受ける EBV 再活性化及び PTLD 発症の高リスク患者が増加するに伴い増大している。世界全体で、高リスクの HSCT 患者が更に増加していく状況下で、EBV 再活性化と PTLD を防ぐための治療戦略が必要とされている。

抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブは、同種 HSCT 後の PTLD に対して予防目的（同種 HSCT 後の EBV 再活性化に対する先制治療）でも、治療目的でも使用され、いくつかの小規模の症例報告において初回の治療成功率は 55% から 100% となっている。^{57) -62)}

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) *CANCER, Principles & Practice of Oncology, 8th Edition* (2008) .

第 61.2 章 幹細胞移植、EBV 関連リンパ増殖性疾患 ⁶³⁾

移植後の EBV 関連リンパ増殖性疾患 (LPD) は、中等度又は高悪性度、かつ死亡の可能性のある B 細胞リンパ球の増殖であり、同種移植の 5~30% に発現する。近年、B 細胞表面の CD20 抗原に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブは、LPD 治療において有効であることが示されている。

- 2) *Williams Hematology 8th Edition* (2010)

第 10 部 : 悪性リンパ性疾患、第 100 章 : びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)、治療 p1559 ⁶⁴⁾

PTLD の管理は一律ではない。多種多様の治療法があり、免疫抑制剤の減量、抗ウイルス剤、インターフェロン、静注免疫グロブリン、EBV 特異的な細胞傷害性 T 細胞による免疫細胞療法 (養子免疫療法)、化学療法、放射線治療、及びリツキシマブ治療が報告されている。可能であれば、最初に免疫抑制剤の減量を行う。ポリクローナル PLTD の多くの症例では、免疫抑制剤の減量により完全に治療可能である ⁶⁵⁾。しかし、遅発性 PTLD 及び中等度又は高悪性度のモノクローナル PTLD に対して有効ではない ⁶⁶⁾。CD20 陽性 PTLD 治療において、リツキシマブの有用性が示されている。前方視的、多施設共同試験において、免疫抑制剤の漸減により効果が認められなかった未治療 B 細胞性 PTLD 患者 43 例に対して、リツキシマブ 1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与した ⁶⁾。全奏効率は 44% であり、全生存率は、80 日後が 86%、1 年後が 67% であった。

一般的に、以下の治療法が推奨される。第 1 段階として、最初に免疫抑制剤の減量を行い、

効果が認められない場合には、リツキシマブの週 1 回 4 週間投与を行う。リツキシマブ投与で効果が得られない場合には、R-CHOP 療法 6 サイクルの実施が推奨される。

3) HARRISON's Principles of Internal Medicine. 18th Edition (2011) .

第 8 部 感染症、第 132 章 臓器移植レシピエントの感染症、エプステインバーウイルス⁶⁷⁾

原発性の EBV 感染症は、HSCT の際のレシピエントにとって致死的であり、EBV の再活性化は EBV 関連リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) の原因となる。EBV-LPD は免疫抑制剤投与中の患者にとって致死的である。

免疫抑制剤の減量により目的とする効果が得られなかった場合には、B 細胞性リンパ腫治療に使用され、B 細胞表面に発現する CD20 抗原に対するモノクローナル抗体 (リツキシマブ、他) を投与することで、劇的な効果が得られ、最近では、CD20 陽性 EBV-LPD に対する第一選択薬とされている。しかし、治療に伴う効果による長期間の免疫抑制状態により、再発も認められる。

第 8 部 感染症、第 181 章 伝染性単核球症を含む EBV 感染症、EBV 関連疾患の治療⁶⁸⁾

移植後 EBV 関連リンパ増殖性症候群 (第 132 章) は、通常、抗ウイルス剤治療では効果が認められない。可能であれば、免疫抑制剤の減量を行うべきである。CD20 に対する抗体 (リツキシマブ) は、有効な場合がある。

4) Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition (2009) .

第 66 章 伝染性単核球症および他の EBV 関連疾患

移植後リンパ増殖性疾患⁶⁹⁾

抗 B 細胞モノクローナル抗体には、抗 CD21 抗体及び抗 CD23 抗体、さらに最近では抗 CD20 抗体^{10) ,70)} が含まれ、有効性が認められている。

5) Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edition⁷¹⁾ .

第 24 章 免疫不全状態と関連するリンパ増殖性疾患および腫瘍

血液または骨髄移植後の移植後リンパ増殖性疾患

臓器移植後に発現した PTLD に対して細胞傷害性の化学療法が頻繁に使用されているが、骨髄移植後の PTLD での有用性は限定的であり、移植処置後早期の投与による毒性が懸念される。いくつかの報告では、リツキシマブにより治療を行った患者の多くで効果が認められ、多くの患者で CR が得られたことが示されている^{10) ,25) ,33) ,62) ,72) -76)}。

臓器移植後の移植後リンパ増殖性疾患

PTLD に対する抗 B 細胞抗体の使用は、注目すべき治療法である。抗 CD20 抗体の使用により、奏効率 65%、再発率 18%、移植片廃絶による死亡 4%、感染症による死亡 12% が示されている^{10) ,11)}。しかし、その後の報告で、臓器移植後に単調性 PTLD を発現し、免疫抑制剤の減量により効果がなかった患者に対して抗 CD20 抗体を使用した際、CR が 27% であったことが示された⁷⁷⁾。リツキシマブによる治療は、単独また PTLD に対する他の治療との併用に

において、有効な治療であることが示されている^{73), 75), 78) -80)}。特に EBV 関連 PTLD での有効性が認められている⁷⁾。

心臓移植後患者に発現した PTLD に対してリツキシマブを含む治療を使用した場合、優れた奏効と長期生存期間が得られた⁷⁹⁾。

<日本における教科書等>

1) 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第3版.

III治療総論、d. 移植後後期の感染症対策、2) ウイルス感染症、b) Epstein-Barr ウイルス (EBV). 782p.⁸¹⁾

T 細胞除去 HSCT (CD34 陽性細胞選択移植を含む) 患者や前処置に抗胸腺細胞グロブリンが投与された患者では EBV 関連リンパ増殖性疾患の発症の高リスクとなる。発症予防のためには PCR 法を用いた末梢血 EBV をモニターし、リツキシマブを投与する試みや、ドナー由来の EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞を投与する試みなどの有効性が報告されている⁶⁴⁾。

IV. 造血器腫瘍、j 免疫不全関連リンパ腫、3) 移植後免疫不全に合併するリンパ増殖性疾患、f) 治療. p.1594-5

B 細胞性の PTLD に対して、リツキシマブの有効性が報告されている。臓器移植後 PTLD の免疫抑制剤減量無効例に対して標準的なリツキシマブ投与により、約半数の患者に長期間の奏効が得られ、重大な毒性はみられなかったとされている^{82), 83)}。

2) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 2 版⁸⁴⁾.14 造血幹細胞移植 4. 移植前後の管理 p.262

c) 感染症

EBV は PTLD の原因となる。治療法として、リツキシマブの投与や、HSCT ドナーからのリンパ球投与 (donor lymphocyte infusion : DLI) が有効である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国 NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines v3. 2012⁵⁾

PTLD に対する適切な治療法は、疾患の多様性、無作為化試験成績がないことから一概に定義することは難しく、現状の治療手段の選択は組織型に依存する。

①早期病変 (Early lesions)

一次治療 : RI のみ。

二次治療 : 一次治療 (RI) で CR が得られている場合には、免疫抑制剤にて管理する。二次治療 (RI) に治療抵抗性又は増悪を認めた場合は、本薬投与を行う。いずれも PCR による EBV のモニタリングを行う。

②多彩性 PTLD

一次治療 : 全身性の多彩性 PTLD では、可能であれば RI を施行する。併せて、本薬単独投与又は免疫化学療法を行う。

限局性の多彩性 PTLD では、可能であれば RI を施行する。併せて、放射線療法又は外科的処置、若しくは放射線療法又は外科的処置と本薬との併用投与、並びに本薬単独投与を行う。

二次治療：全身性及び限局性の多彩性 PTLD にかかわらず、一次治療で CR が得られている場合には、PCR による EBV のモニタリングと経過観察、又は可能であれば RI の継続、若しくは RI の継続と本薬の維持的投与の併用を行う。

一次治療に抵抗性又は増悪を認めた場合は、免疫化学療法、臨床試験への参加、EBV 誘発の場合には特異的細胞殺傷性 T 細胞免疫療法 (EBV-CTL) を行う。

③単調性 PTLD

一次治療：可能であれば RI を行う。併せて、本薬単独投与、又は免疫化学療法との併用投与を行う。本薬単独投与は、症状が重篤でない場合、又は合併症により化学療法施行が困難である場合に限り、段階的な処置の一環として行う。

二次治療：一次治療で CR が得られている場合には、組織型により適切な観察/追跡を行う。一次治療抵抗性または疾病進行の場合は、一次治療が RI の場合本薬または免疫化学療法を行う。一次治療が本薬単独投与の場合には免疫化学療法を行う。また、臨床試験への参加、EBV 特異的細胞殺傷性 T 細胞免疫療法 (EBV-CTL、EBV 誘発の場合) も考慮する。

④古典的ホジキンリンパ腫型 PTLD

ホジキンリンパ腫として治療を行う。

* 推奨免疫化学療法

同時併用投与方法

RCHOP：本薬、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン

RCHOEP：R-CHOP+エトポシド

RCVP：本薬、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン

逐次併用投与方法

本薬 1 回 375mg/m²、週 1 回を 4 週間投与後、1 サイクルを 3 週間とし、CHOP (シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) を 9 週目の day1 から開始し、4 サイクル繰り返す。

2) 英国 Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Parker A. et al Br J Haematol 2010²⁰⁾

① 免疫抑制療法

移植ガイドラインに従い、全ての患者において、RI を実施可能な時期に開始する (Grade B, level 3)。

② 外科的処置と放射線療法

外科的切除と放射線療法は、限局性の PTLD に対する処置として有用である。救命的臓器移植を受けた患者、又は外科的処置が移植臓器の喪失につながる非救命的臓器移植を受けた

患者においては、本薬単独投与又は化学療法、若しくはそれらの併用が望ましい (Grade C、level 3)。

③ 本薬投与又は化学療法、若しくは本薬と化学療法の併用

- ・本薬単独治療は、臨床的に低リスクの PTLD で RI により効果が得られなかった患者に推奨される。臨床的に低リスクとは、以下の全要件に該当しない患者である：年齢 60 歳以上、高値 LDH、ECOG Performance Status (PS) 2~4 (Grade B、level 3)。
- ・本薬とアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法の併用投与は、先行治療で RI 及びリツキシマブ単独投与を実施したにもかかわらず効果が認められない、または増悪を認めた患者に推奨される (Grade B、level 3)。
- ・臨床的に中等度又は高悪性度リンパ腫若しくは重大な臓器不全を有する患者に対して、診断後すぐに、RI とともに、本薬とアントラサイクリン系薬剤を含む治療を実施すべきである (Grade C、level 4)。
- ・中枢神経系浸潤を認める PTLD では、RI 施行後、限局的な放射線療法若しくはステロイド投与又は放射線療法とステロイド投与の併用を試みる。若年患者では、メトトレキセート大量療法 (HD-MTX) が考慮される場合がある (Grade C、level 3)。

3) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) 成人非ホジキンリンパ腫治療⁸⁵⁾

PTLD

心臓、肺、肝臓、腎臓又は膵臓の移植を行った患者は、通常、免疫抑制剤の投与が生涯必要となる。この免疫抑制状態において、レシピエントの 1~3%に PTLD が発現し、中等度又は高悪性度リンパ腫となる。一部の症例では、免疫抑制剤の中止により PTLD が消失することがある。免疫抑制剤の中止により効果が認められない場合や免疫抑制剤が中止できない場合には、リツキシマブの臨床試験が考慮され、約 60%の患者に長期間の奏効が認められ、毒性プロファイルも良好であることが示されている。これらの方法が奏効しなかった場合には、ドキシソルビシンとの併用投与が推奨される。限局した病変は外科的処置や放射線療法のみで制御可能である。多病巣、及び急速進行性の病変は、侵襲性リンパ腫に対する標準的な化学療法を用いることで長期間の奏効を達成することがある。化学療法の治療不成功後の持続した臨床的奏効は酵素毒 (B 細胞表面抗原に対するリシン関連の CD22 抗体、植物性毒素) の使用により達成される。

4) 米国 Lymphoma, non-Hodgkin's, childhood: Treatment - Health Professional Information (NCI-PDQ)

小児における免疫不全状態と関連するリンパ増殖性疾患⁸⁶⁾

PTLD において、可能であれば、第一選択治療は免疫抑制剤の減量である。本薬は、抗 CD20 抗体であり、治療効果が認められているが、小児への使用データは限られている。本薬と低強度の化学療法との併用は、バーキットリンパ腫の指標である *t* (8;14) 変異を有する PTLD

に対しても有効性を示す可能性がある⁸⁷⁾。

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

国内では、先天性免疫不全症及びメトトレキサート投与中に合併した PTLD、並びに固形臓器移植及び HSCT 後に発症した PTLD に対して、本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が行われた報告（学会抄録を含む）が複数確認され、このうち、本薬の用法・用量の詳細が明確であった報告（学会抄録を含む）は小児（2歳3カ月～12歳）で5報^{36) -40)}、成人（23歳～64歳）で9報^{41) -49)}であった。これらの症例では本薬1回375mg/m²、週1回を1～8回投与する用法・用量で用いられており、CRを含む有効性が認められたこと、治療関連合併症も極めて軽度であったことが記載されている。

また、製造販売業者の見解によると、製造販売後調査において、リンパ増殖性疾患患者に対して、本薬が投与された症例として3例の報告があり、その他に副作用自発報告として4例、文献・学会情報から17例の投与例が確認されている。

製造販売後調査の3例（小児2例、成人1例、投与量：約300～380mg/m²）では、本薬との因果関係が否定されていない有害事象（副作用）は小児と成人の各1例に発現し、その内容は、小児では血中ビリルビン増加（重篤）、血圧降下各1件、成人では呼吸困難（重篤）、上気道性喘鳴（重篤）、頻脈、発熱各1件を認めた。

副作用自発報告の2例（小児1例、成人1例、投与量：約300～370mg/m²）では、小児で多臓器不全（重篤）1件を認め、成人で白血球減少1件を認めた。また、体表面積当たりの投与量は不明であるが、本剤500mg/bodyを1回投与された症例2例（小児1例、成人1例）では、小児で嘔吐（重篤）、呼吸困難、浮腫各1件を認め、成人では肺水腫（重篤）を1件認めた。

また、文献・学会報告を調査した結果については、リツキシマブの副作用として小児1例（投与量：375mg/m²）⁸⁸⁾に発熱、腸炎各1件を確認している。

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

免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬 375mg/m²/週投与による有効性は以下のとおりであった（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等に

ついて」及び「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）。

固形臓器移植後を対象とした単独投与の効果を示す前方視的臨床試験（いずれも第II相試験）は、2005年のOertel *et al.*¹¹⁾、2006年のChoquet *et al.*⁶⁾、2007年のGonzález-Barca *et al.*¹²⁾、2005年のBlaes *et al.*²¹⁾の4報が報告されており、これら4つの試験において本薬は免疫抑制剤減量療法後の一次治療として1回375mg/m²、4回の静注投与にて使用され、Oertel *et al.*¹¹⁾の報告では、CR率53%（9/17例）、Choquet *et al.*⁶⁾のCR及びCRuの合計は12/43例（28%）、González-Barca *et al.*¹²⁾の報告では、初回の本薬4回投与後のCR率は34%（13/38例）という結果が得られており、さらに、初回の本薬4回投与後PR17例のうち、12例が第2コースの本薬4回投与（合計8回投与）を受け、10例（83.3%）がCRとなっている。Blaes *et al.*²¹⁾の報告では、維持的投与も含めて、11例中CR6例であった。

後方視的調査では、例えばMilpied *et al.*¹⁰⁾の報告では、固形臓器移植及び骨髄移植後のPTLDに対する本薬単独投与（375mg/m²×1～8回）試験において、骨髄移植後のPTLDに対するCRは20/32例であった。他にFaye *et al.*³³⁾の後方視的調査において、同種造血幹細胞移植後のPTLDに対する本薬単独投与の効果として、奏効率66%（8/12例、ただし癌浸潤なしでは全員CR）という結果が示されている。用量として375mg/m²×1～9回を用いている（1回1例、2回2例、3回2例、4回5例、8回1例、9回1例）。

以上より、海外臨床試験成績において、成人及び小児の免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬の有効性が示唆されている。また、当該海外臨床試験成績や後方視的な調査結果に基づき、国内外の教科書及び海外の診療ガイドラインでは、本薬単独投与が移植後等の免疫抑制条件下のCD20陽性リンパ増殖性疾患に対する治療選択肢の一つとして記載されている。

国内では、臨床研究は報告されていないものの、症例報告等の公表文献において小児（2歳3カ月～12歳）及び成人（23歳～64歳）のいずれに対しても本薬の投与例が確認された。これらの症例では本薬375mg/m²/週を1～8回投与する臨床使用実態が報告されており、本薬による奏効例が確認されている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に対する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

免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬375mg/m²/週投与時の安全性は以下のとおりであった（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「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）。

海外における前方視的臨床第II相試験及び後方視的調査においては、免疫抑制療法後の初

回介入として本薬単独投与（主に 375mg/m²/回の週 1 回 4 回投与、少数例で週 1 回 3 回以下投与又は 5 回以上）が行われている。

Oertel *et al.*¹¹⁾ の報告では 17 例の投与症例中に重篤（grade 3/4）副作用の発現例はなかった。Choquet *et al.* の報告⁶⁾ では 46 例投与中に重篤な有害事象として高血圧と筋肉痛を伴う紫斑（投与中止）が各 1 例、合計 2 例認められた。また、29 例の患者にみられた計 52 件の重篤な有害事象のうち、PTLD の発現に関連する腸管穿孔と、本薬投与終了後 2 カ月目に生じた筋肉痛を伴う紫斑病の 2 件が、本薬投与に関連する重篤な有害事象であると治験責任医師により判断された。González-Barca *et al.* の報告¹²⁾ では、38 例中 1 例に grade 4 の好中球減少症が認められた。Blaes *et al.* の報告²¹⁾ では投与に伴う血圧変動が 2/11 例認められものの重篤有害事象は報告されていない。

また、後方視的調査（他施設共同又は単一施設の調査）における副作用の記載は以下の通りである。

Trappe *et al.* の報告²²⁾ では本薬に関連した毒性は認められなかった。Milpied *et al.* の報告¹⁰⁾ では 32 例中 grade 3/4 の毒性は認められなかった。Elstrom *et al.* の報告⁷⁾ では死因として移植片拒絶 3 例、PTLD の進行、敗血症各 2 例、多臓器不全、脳血管障害各 1 例に認められたが、本薬投与に関連した合併症による死亡例は認められなかった。Faye *et al.* ら³³⁾ は、同種造血幹細胞移植後 PTLD を発症した 12 例の小児患者に本薬単独 375mg/m²/回の 1 週間間隔 1～9 回の投与を行っている（1 回 1 例、2 回 2 例、3 回 2 例、4 回 5 例、8 回 1 例、9 回 1 例）が、1 例に初回投与時に発熱/悪寒を認めたのみであり、本薬単独投与の良好な忍容性を報告している。なお、1 例が奏効到達後にブドウ球菌感染敗血症にて死亡しているが、本薬との関連についての記載はない。

以上より、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患患者（8 カ月齢～76 歳）を対象とした海外臨床試験又は後方視的調査において、本薬投与による有害事象として、好中球数減少等の血液毒性、肺炎、敗血症等の感染症、高血圧、筋肉痛、消化管穿孔、infusion reaction 等が報告されており、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている事象の範囲内であると考えられる。

国内においては、臨床使用実態において先天性免疫不全症及びメトトレキサート服用中に合併した PTLD、並びに固形及び造血幹細胞移植後に発症した PTLD に対して、小児（2 歳 3 カ月～12 歳）及び成人（23 歳～64 歳）のいずれに対しても本薬の投与例が確認された。これらの症例では本薬 375mg/m²/週を 1～8 回投与する用法・用量で用いられており、治療関連合併症も極めて軽度であった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床研究による治療成績及び国内での臨床使用実態より、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患患者（8 カ月～76 歳）に対する本薬投与による主な有害事象

は、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能と考える。また、本邦では既に本薬 375mg/m²を週 1 回投与、投与回数上限は 8 回とする用法・用量が承認されており、日本人に対す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、小児及び成人を含む日本人の免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬 375mg/m²を週 1 回、投与回数上限は 8 回とする用法・用量は管理可能と考える。

なお、海外臨床試験及び国内での臨床使用実態において、1 歳未満の患者に対する本剤の投与報告は 2 例であり、低出生体重児への使用時の安全性情報は確認できなかったことから、添付文書においては、引き続き、当該患者に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を継続して行うことが適切と判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外臨床試験成績等において、造血幹細胞や臓器移植後などの免疫抑制状態下の CD20 陽性 B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬投与の有効性が示唆されている。また、当該臨床試験成績等に基づき、国内外の教科書及び海外診療ガイドラインには、本薬単独投与が移植後の CD20 陽性リンパ増殖性疾患に対する治療選択肢の一つとして記載されている。国内においては臨床使用実態において、造血幹細胞や臓器移植後などの免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患に対して有効性が報告されている。

以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する治療選択肢の一つとして、本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「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）。

安全性について、造血幹細胞や臓器移植後などの免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患（8 カ月齢～76 歳）とした海外臨床試験及び国内臨床使用実態において報告された主な有害事象は、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能であると考えられる。

また、本邦では既に本薬 375mg/m²を週 1 回投与、投与回数上限を 8 回とする用法・用量が承認されており、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていることも考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療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（2 歳 3 カ月～64 歳）の免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬 375mg/m²を週 1 回、投与回数上限を 8 回とする用法・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）。

以上より、検討会議は、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する治療選択肢の一つとして、本薬 375mg/m²を週 1 回投与、投与回数上限は 8 回とする用法・

用量の有用性は、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）

免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、本薬の免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する有用性が医学薬学上公知であると判断したことから（「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】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績においては、主として本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、4 週間投与する用法・用量で用いられて有用性が示唆されており、当該臨床試験成績等に基づき、国際的な教科書及び診療ガイドラインにおいて、移植後の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患の治療選択肢の一つとされている。なお、海外臨床試験においては、週 1 回、4 週間投与後に PR であったが、さらに週 1 回、4 週間投与を追加（計 8 回投与）することで CR に到達した症例も複数報告されている。

本邦でも、症例報告として、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対して本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、4 週間又は 8 週間投与した際の有用性が報告されており、本邦では既に本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、8 週間投与する用法・用量が承認されており、日本人に対す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、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対して、本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、投与回数上限は 8 回とする用法・用量の有用性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える（「7.（3）要望内容

に係る公知申請の妥当性について」の項参照)。したがって、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、本薬の注入速度に関して、平成13年承認当時に提出された国内臨床試験を基に、国内添付文書では「初回投与時は、最初の1時間は25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を100mg/時に上げて1時間点滴静注し、さらにその後は200mg/時まで速度を上げることができる。なお2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できる。」と注意喚起されている。一方、海外では初回投与時は投与開始時50mg/時、最大注入速度は400mg/時と設定されており、国内外で注入速度に差異が認められていることから、本薬の注入速度に関しても海外で推奨されている内容を国内に導入可能かどうか検討し、必要に応じて開発していくことが望ましいと考える。

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

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

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. 米国添付文書.
2. 欧州添付文書
3. 加国添付文書.
4. 豪国添付文書.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 3. 2012

6. Choquet S *et al.* Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006; 107: 3053-57.
7. Elstrom RL *et al.* Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6: 569-76.
8. Evens AM *et al.* Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1038-46.
9. Jain AB *et al.* Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 2005; 80: 1692-8.
10. Milpied N *et al.* Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 113-6.
11. Oertel SH *et al.* Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . *Am J Transplant* 2005; 5: 2901-6
12. González-Barca E *et al.* Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007; 92: 1489-94.
13. Buadi FK *et al.* Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. *Am J Hematol* 2007; 82: 208-14.
14. Buell JF *et al.* Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 956-7.
15. Choquet S *et al.* CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007; 92: 273-4.
16. Fohrer C *et al.* Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. *Br J Haematol* 2006; 134: 602-12.
17. Orjuela M *et al.* A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (10 Pt 2) : 3945S-52S.
18. Taylor AL *et al.* Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplantation* 2006; 82: 375-81.
19. Trappe R *et al.* Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant* 2009; 9: 2331-7.
20. Parker A *et al.* Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010; 149: 693-705.
21. Blaes AH *et al.* Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders

- after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005; 104: 1661-7.
22. Trappe RU *et al.* Salvage therapy for relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. *Transplantation* 2007; 84 (12) : 1708-12.
 23. Oertel SH *et al.* Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab alone in an adult after liver transplantation: a new drug in therapy of patients with posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation? *Transplantation* 2000; 69: 430-2.
 24. Zilz ND *et al.* Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with monoclonal CD20 antibody (rituximab) after heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2001; 20: 770-2.
 25. Berney T *et al.* Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 1000-6.
 26. Pham, PT *et al.* Monotherapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a kidney transplant recipient with posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 1178-81.
 27. Dotti G *et al.* Anti-CD20 antibody (rituximab) administration in patients with late occurring lymphomas after solid organ transplant. *Haematologica* 2001; 86 (6) : 618-23.
 28. Coiffier B *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
 29. Gross TG *et al.* Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6481-8.
 30. Choquet S *et al.* Rituximab in the management of posttransplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol* 2007; 86: 599-607.
 31. Tulpule S *et al.* Post Transplant Lymphoproliferative Disorder Complicating Solid Organ Transplantation (B-PTLD) :a Single Centre Review Reporting 1) Results with Chemo-Immunotherapy (CHOP/R) and 2) the Predictive Ability of FDG-PET Scanning To Correlate with Long Term Overall Survival. *Cell Blood* 2005; 106: ASH Annual Meeting Abstracts 1500.
 32. Feugier P *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-26.
 33. Faye A *et al.* Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115: 112-8.
 34. Masjosthusmann K *et al.* Delay in B-lymphocyte recovery and function following rituximab for EBV-associated lymphoproliferative disease early post-allogeneic hematopoietic SCT. *Bone*

- Marrow Transplant 2009; 43: 679-84.
35. Bond J *et al.* Successful treatment of acute Epstein-Barr virus infection associated with X-linked lymphoproliferative disorder with rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 761-2.
 36. Nozu K *et al.* Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1660-3.
 37. 上山 潤一他. 腎移植後 EBV 関連 PTLD を発症した不完全型 Denys-Drash 症候群の 1 例. *日本小児科学会雑誌* 2007; 111: 250a.
 38. Shimasaki N *et al.* Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After a Cord Blood Stem Cell Transplantation Presenting with Pulmonary Nodules. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 124-7.
 39. 森鉄也他. 肺に局限し緩徐な経過を示した EB ウイルス関連 PTLD の 1 例: rituximab による治療経験. *日本小児血液学会雑誌* 2003; 17: 222a.
 40. 山本将平他. 先天性免疫不全に合併したエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患にリツキシマブが奏効した 1 例. *日本小児血液学会誌* 2008; 22: 161-6.
 41. 松原悦子他. 腎移植後発症した EB ウイルス関連 posttransplant lymphoproliferative disease. *臨床血液* 2002; 43: 949-53.
 42. 青山晃博他. Rituximab が奏功した脳死肺移植後リンパ増殖性疾患の一例. *日本呼吸器外科学会雑誌* 2006; 20: 870-4.
 43. Shoji N *et al.* Multiple pulmonary nodules caused by B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder after bone marrow transplantation: monitoring Epstein-Barr virus viral load. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 408-12.
 44. Hirokawa M *et al.* Prolonged reactivation of cytomegalovirus infection following successful rituximab therapy for Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Int J Hematol* 2007; 86: 291-2.
 45. Kunitomi A *et al.* Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders presented as interstitial pneumonia; successful recovery with rituximab. *Haematologica* 2007; 92: e49-52.
 46. 若林志穂子他. 非血縁者間骨髄移植後の EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患に Rituximab が奏功した一例. *臨床血液* 2009; 50: 1083 演題番号 : PS-1-164 (日本血液学会学術集会 2009) .
 47. 田近賢二他. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma に対する臍帯血移植後早期に皮膚に発症した Epstein-Barr virus 関連 B 細胞リンパ腫 (日本医科大、症例報告). *臨床血液*. 2010; 51: 138-42.
 48. 相本瑞樹他. 同種造血幹細胞移植後の小腸穿孔で診断された Epstein-Barr virus 関連移植後リンパ増殖性疾患. *臨床血液* 2010; 51: 1775-80.
 49. 黒田裕行他. リツキシマブが奏効した II 型 Epstein-Barr virus 潜伏感染様式を呈するメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 2 例. *Biotherapy* 2010; 24: 507-11.

50. Svoboda J *et al.* Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. *Transpl Int.* 2006; 19: 259-69.
51. Trofe J *et al.* Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am J Transplant* 2005; 5: 775.
52. Tsai DE *et al.* Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 2001; 71: 1076-88.
53. Nalesnik MA. Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLD) : current perspectives. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8: 139-48..
54. Harris NL *et al.* Posttransplant lymphoproliferative disorders In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* Lyon. IARC Press, 2001; pp264.
55. Evens AM *et al.* Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 383-94.
56. Reddy N *et al.* Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 591-7.
57. van Esser JW *et al.* Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 4364-9.
58. Styczynski J *et al.* Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 383-92.
59. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood* 2009; 114: 4002-8.
60. Styczynski J *et al.* Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 757-70.
61. Wagner HJ *et al.* Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 2004; 103: 3979-81.
62. Kuehnle I *et al.* CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 1502-5.
63. Devita VT Jr. *et al.* *CANCER, Principles & Practice of Oncology.* 8th ed. Philadelphia (PA) : Lippincott Williams & Wilkins; 2008, 2554.
64. Kaushansky K *et al.* *Williams Hematology.* 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010. p1559.
65. Rees L, Thomas A, *et al.* Disappearance of an Epstein-Barr virus-positive post-transplant

- plasmacytoma with reduction of immunosuppression. *Lancet* 1998;352 (9130) :789.
66. Fischer K *et al.* Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) . *Blood* 2009; 114: abstract 205.
67. Longo DL *et al.* Harrison' s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; HARRISON' S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition, 2011, p1124-5.
68. Longo DL *et al.* Harrison' s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; HARRISON' S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition, 2011, p1471.
69. Greer JP *et al.* Wintrobe's Clinical Hematology 12th 2009: 1064, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
70. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006; 6: 859-66.
71. Pizzo PA *et al.* Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edition. 2011: p695-7.
72. Al-Akash SI *et al.* Rapid response to rituximab in a pediatric liver transplant recipient with post-transplant lymphoproliferative disease and maintenance with sirolimus monotherapy. *Pediatr Transplant.* 2005; 9 (2) : 249-53.
73. Bueno J *et al.* Treatment of monomorphic B-cell lymphoma with rituximab after liver transplantation in a child. *Pediatr Transplant.* 2003; 7 (2) : 153-6.
74. Comoli P *et al.* Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7 (6) : 1648-55.
75. Hayashida M *et al.* Successful prolonged rituximab treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder following living donor liver transplantation in a child. *Pediatr Transplant.* 2007; 11 (6) : 671-5.
76. Herman J *et al.* Successful treatment with rituximab of lymphoproliferative disorder in a child after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (12) : 1304-9.
77. Suryanarayan K *et al.* Modified cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, and prednisone therapy for posttransplantation lymphoproliferative disease in pediatric patients undergoing solid organ transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 23: 452-5.
78. Gross TG. Treatment for Epstein-Barr virus-associated PTLD. *Herpes.* 2009; 15: 64-7.
79. Schubert S *et al.* Diagnosis and treatment of post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2009; 13: 54-62.
80. Gong JZ *et al.* Posttransplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in children. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 328-36.81. 浅野茂隆他. 三輪血液病学 第3版. 文光堂 2006 p1592-6.
82. Straathof KC *et al.* Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. *Br J*

Haematol. 2002; 118: 728-40.

83. Choquet S *et al.* Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-lymphoproliferation disorders (B-PTLD) . Preliminary results of multicenter, open label, phase II trial (M9037 trial) . Blood 2002; 100: abstract 1811.
84. 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 2 版. 南江堂, 2009: 262.
85. National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/page2>
86. National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page10>
87. Windebank K *et al.* Post cardiac transplantation lymphoproliferative disorder presenting as t (8;14) Burkitt leukaemia/lymphoma treated with low intensity chemotherapy and rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 392-6.
88. 村上徹他. 生体肝移植後 EBV 感染症に対し抗 CD20 抗体を投与した一例. 第 22 回日本肝移植研究会. 2004:演題番号 45.

資料 4 - 6

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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ノギテカン塩酸塩	
	販売名：ハイカムチン注射用 1.1mg	
	会社名：日本化薬株式会社	
要望者名	日本小児がん学会、日本小児血液学会（現 特定非営利活動法人 日本小児血液・がん学会）、特定非営利活動法人 日本臨床腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	難治性小児悪性固形腫瘍
	用法・用量	難治性小児悪性固形腫瘍については、シクロホスファミド（以下「CPA」）などとの2剤併用療法の一剤として1日1回0.6～0.75mg/m ² を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者状態により適宜減量する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	該当なし
備考	平成24年3月23日に開催された医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）において、「欧米の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績を踏まえると、ノギテカン塩酸塩（以下、「本薬」）の単独投与も含めて検討すべきと考える」との指摘がなされていることを踏まえ、本薬の単独投与についての検討内容も併せて記載する。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

検討会議は、小児における悪性固形腫瘍は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等 6 カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、検討会議は「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	<p>1.適応と用法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回又はそれ以降の化学療法が無効となった転移性卵巣癌 ・初回化学療法が無効となった小細胞肺癌の感受性例 <p>承認申請時に提出された臨床試験では、感受性例とは化学療法が有効であったが、化学療法後 60 日以降（第Ⅲ相試験）又は 90 日以降（第Ⅱ相試験）に進行を認めた症例と定義されていた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ StageIVB、再発、若しくは残存が認められ、かつ手術又は放射線治療による根治的治療が困難な子宮頸癌（シスプラチン併用投与）
用法・用量	<p>2.用法・用量</p> <p>本薬の初回投与開始前、患者の投与前好中球数は 1,500/mm³超、血小板数は 100,000/mm³超でなければならない。</p> <p>2.1. 卵巣癌及び小細胞肺癌</p> <p>推奨用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬の推奨投与量は 1.5mg/m²であり、21 日間の治療コースの day 1 から 1 日 1 回、連続 5 日間、30 分間以上かけて点滴静注する。 ・腫瘍の進行がない場合でも、腫瘍の反応が遅延して発現する場合があるので、4 コース以上の治療を推奨する。卵巣癌に対する 3 試験における効果発現までの期間（中央値）の範囲は 9～12 週間、小細胞肺癌に対する 4 試験における効果発現までの期間（中央値）の範囲は 5～7 週間であった。 <p>投与量変更のガイドライン：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療コースにおいて重度の好中球数減少（500/mm³未満）が発現した場合には、次コースより投与量を 0.25mg/m²減量し 1.25mg/m²とする。

	<ul style="list-style-type: none"> ・別の選択肢として、重度の好中球数減少が発現した場合には、減量せずに次コースの day 6（本薬の投与終了から 24 時間後）より G-CSF を投与することもできる。 ・血小板数が 25,000/mm³以下の場合には、次コースより投与量を 0.25mg/m² 減量し 1.25mg/m²とする。 <p>2.2. 子宮頸癌</p> <p>推奨用量：</p> <p>本薬の推奨投与量は 0.75mg/m²であり、21 日間の治療コースの day 1、2、3 に 1 日 1 回、30 分間以上かけて点滴静注する。シスプラチン 50mg/m²は day 1 に本薬投与終了後から点滴静注する。これを 21 日間隔に繰り返す(21 日/コース)。</p> <p>投与量変更のガイドライン：</p> <p>本薬/シスプラチン併用の場合、次コースの用量調節については各薬剤で設定されている。シスプラチンの投与方法、補液の指針及び血液毒性発現時の投与量調節については添付文書参照すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重度の発熱性好中球減少症（1,000/mm³未満であり、体温が 38°C又は 100.4°F）が発現した場合、次コースの本薬の投与量は、0.6mg/m²に減量する。 ・別の選択肢として、重度の発熱性好中球数減少が発現した場合は、減量せずに次コースの day 4（本薬投与終了から 24 時間後）から G-CSF を投与することもできる。 ・G-CSF投与にもかかわらず発熱性好中球減少症が発現した場合は、次コースの投与量は 0.45mg/m²に減量する。 ・血小板数が 25,000/mm³以下の場合には、0.6mg/m²に減量する。 <p>2.3. 特殊な患者集団における投与量の調節：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者： <ul style="list-style-type: none"> 軽度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス：40～60mL/min）の治療に際し、本薬の投与量を調節する必要はない。中等度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス：20～39mL/min）では、投与量を 0.75mg/m²に減量することを推奨する。重度の腎機能障害患者についてはデータが不十分で、推奨投与量を示すことはできない。 <p>子宮頸癌の治療における本薬とシスプラチンの併用は、血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以下の患者のみに用いるべきである。臨床試験では、血清クレアチニンが 1.5mg/dL より高い場合にはシスプラチンの投与は中</p>
--	--

	<p>止された。子宮頸癌患者においてシスプラチンの投与中止後に本薬単独投与を継続した場合の有用性に関する十分なデータは得られていない。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>小児悪性固形腫瘍に関する効能・効果は、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年5月7日現在）。</p> <p>なお、2000年5月16日に、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）は、米国で本薬を販売している GlaxoSmithKline 社に対して「Pediatric Written Request」を發出しており、当該文書に対応して、2002年8月30日に独占販売期間延長等に係る申請がFDAになされている。当該申請で提出された小児悪性固形腫瘍患者を対象とした3つの臨床試験成績を基に、2002年11月20日にPediatric Exclusivityが認められた^{2),3)}。また、小児に関する情報の添付文書への追加の可否が審査された結果、既承認の内容と対象疾患及び用法・用量が異なること等を踏まえて、提出された臨床試験成績のみでは、小児に関する情報を添付文書に追記すべきではないと判断されている（「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項参照）。</p>
備考	<p>「USE IN SPECIFIC POPULATIONS」の項に、以下の記載がなされている。 <u>小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。</u></p>
2) 英国 ⁴⁾	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>本薬単独投与の適応症は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回又はそれ以降の治療が無効となった転移性卵巣癌 ・初回治療レジメンでの再治療が不適当な再発小細胞肺癌 <p>本薬/シスプラチン併用投与は、放射線治療後に再発、又は Stage IVB の子宮頸癌に適用される。シスプラチンの前治療歴を有する患者の場合には、治療開始前に併用投与の適切性を評価するために休薬期間を設けること。</p>
用法・用量	<p>4.2 用法・用量と投与方法</p> <p>投与方法</p> <p>本薬の使用は細胞傷害性化学療法 of 専門施設に限定し、化学療法の経験のある医師の管理下で投与すべきである。</p> <p>用時、溶解及び希釈すること。</p> <p>用法・用量</p> <p>シスプラチンと併用する場合には、シスプラチンの添付文書を参照すること。</p> <p>本薬の初回投与開始前は、好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上及びヘモグロビン $9g/dL$ 以上（必要に応じて輸血後）でなければならな</p>

	<p>い。</p> <p>卵巣癌及び小細胞肺癌</p> <p>初回投与量</p> <p>本薬の推奨投与量は $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) /dayであり、5 日間連続で 30 分以上かけて点滴静注し、これを 3 週間間隔に繰り返す。忍容性が認められれば、疾患が進行するまで治療を継続することができる。</p> <p>2 コース目以降の投与量</p> <p>本薬は好中球数 $1 \times 10^9/\text{L}$以上、血小板数 $100 \times 10^9/\text{L}$以上及びヘモグロビン $9\text{g}/\text{dL}$以上 (必要に応じて輸血後) が確認されるまで、再投与してはならない。</p> <p>化学療法に伴う好中球減少症の標準的な管理方法は、本薬を他の薬剤 (例えば G-CSF) と併用投与するか、好中球数を維持するために本薬の投与量を減量するかのいずれかである。</p> <p>7 日間以上の重度の好中球減少症 (好中球数 $0.5 \times 10^9/\text{L}$未満) や発熱又は感染を伴う重度の好中球減少症が発現した患者、又は好中球減少症のために治療を延期した患者において投与量を減量することを選択した場合には、$0.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$減量し投与量を $1.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$にする (必要に応じて、その後 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$まで減量する)。</p> <p>また、血小板数が $25 \times 10^9/\text{L}$未満に減少した場合には同様に投与量を減量する。臨床試験においては、投与量が $1.0\text{mg}/\text{m}^2$に減量され、副作用に対応するため更に投与量の減量が必要となった場合には、本薬の投与は中止された。</p> <p>子宮頸癌</p> <p>初回量</p> <p>本薬の推奨投与量は $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$であり、day 1~3 までは 3 日間連日で 30 分以上かけて点滴静注する。シスプラチンはday 1 の本薬の投与終了後から $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$を点滴静注する。この治療スケジュールは 21 日間隔で 6 コースまで、又は疾患が進行するまで継続する。</p> <p>2 コース目以降の投与量</p> <p>本薬は、好中球数 $1.5 \times 10^9/\text{L}$以上、血小板数 $100 \times 10^9/\text{L}$以上及びヘモグロビン $9\text{g}/\text{dL}$以上 (必要に応じて輸血後) が確認されるまで、再投与してはならない。</p> <p>化学療法に伴う好中球減少症の標準的な管理方法は、本薬を他の薬剤 (例えば G-CSF) と併用投与するか、好中球数を維持するために本薬の投与量</p>
--	--

	<p>を減量するかのいずれかである。</p> <p>7日間以上の重度の好中球減少症（好中球数 $0.5 \times 10^9/L$未満）や発熱又は感染を伴う重度の好中球減少症が発現した患者、又は好中球減少症のために治療を延期した患者において、投与量を減量することを選択した場合には、以降のコースの投与量は20%、すなわち $0.60 \text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$に減量する（必要に応じて、その後 $0.45 \text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$まで減量する）。</p> <p>血小板数が $25 \times 10^9/L$未満の場合も、同様に投与量を減量する。</p> <p>腎機能障害患者における用量</p> <p>単独投与（卵巣癌及び小細胞肺癌）</p> <p>クレアチンクリアランスが $20 \text{mL}/\text{min}$未満の患者に関する十分なデータは得られていない。限られたデータからは中等度の腎機能障害患者では減量すべきであることが示されている。クレアチンクリアランスが $20 \sim 39 \text{mL}/\text{min}$の卵巣癌及び小細胞肺癌患者には $0.75 \text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$の5日間連日投与を推奨する。</p> <p>併用投与（子宮頸癌）</p> <p>子宮頸癌の本薬/シスプラチン併用投与による臨床試験においては、血清クレアチニンが $1.5 \text{mg}/\text{dL}$以下の患者のみを対象とした。本薬/シスプラチン併用投与中に血清クレアチニンが $1.5 \text{mg}/\text{dL}$を超えた場合は、シスプラチンの減量・継続についてシスプラチンの添付文書を参照すること。シスプラチンを中止する場合、子宮頸癌患者に対して本薬単独投与を継続することに関する十分なデータは得られていない。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	小児悪性固形腫瘍の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年5月7日現在）。
備考	<p>「Posology and method of administration」の項に、以下の記載がなされている。</p> <p><u>小児集団</u></p> <p><u>小児における使用経験は限られており、このため本薬による小児患者の治療は推奨できない。</u></p>
3) 独国 ⁵⁾	
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	小児悪性固形腫瘍の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年5月7日現在）。

おける開発の有無)	
備考	英国と同じ
4) 仏国 ⁶⁾	
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)	小児悪性固形腫瘍の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2012年5月7日現在)。
備考	英国と同じ
5) 加国 ⁷⁾	
効能・効果	<p>成人：本薬は、以下の疾患の治療に適用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回又はそれ以降の化学療法が無効となった転移性卵巣癌 ・ 一次化学療法が無効となった薬剤高感受性（一次化学療法の終了から60日以上後に再発と定義）の小細胞肺癌 <p>小児：小児に対する安全性及び有効性は確立されていないため、小児への投与は推奨しない。</p>
用法・用量	<p>投与に関する考慮：</p> <p>初回投与：本薬の初回投与開始前、患者は以下の条件を満たさなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインの絶対好中球数 $1.5 \times 10^9/L$以上 ・ 血小板数 $100 \times 10^9/L$以上 ・ ヘモグロビン値 $90g/L$以上 <p>推奨用量及び用量調節：</p> <p>初回投与：本薬の推奨用量は $1.5mg/m^2$で、21日間の治療コースのday 1に投与を開始し、1日1回、5日間連日で30分以上かけて点滴静注する。3つの臨床試験における奏効が得られるまでの期間（中央値）の範囲は9～12週間で、4つの小細胞肺癌試験における奏効が得られるまでの期間（中央値）の範囲は5～7週間であったため、本薬の治療は最低4コース実施することを推奨する。</p> <p>その後の投与：絶対好中球数 $1 \times 10^9/L$以上、血小板数 $100 \times 10^9/L$以上、及びヘモグロビン値 $90g/L$以上（必要に応じて輸血後）となるまで、本薬は再投与しないこと。</p> <p>化学療法に伴う好中球減少症の標準的な管理方法は、本薬を他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために本薬の投与量</p>

	<p>を減量するかのいずれかである。</p> <p>7日以上持続する重度の好中球減少症（絶対好中球数 $0.5 \times 10^9/L$以下）や発熱又は感染を伴う重度の好中球減少症が発現した患者、又は好中球減少症のため投与を延期した患者に対して投与量の減量を選択する場合、投与量は $0.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$減量して $1.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$とすること（又は必要に応じて次の投与量を $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$に減量する）。</p> <p>患者の血小板数が $25 \times 10^9/L$を下回る場合も投与量を同様に減量すること。本薬による非血液学的事象の予防を目的として、定期的に前治療薬を投与する必要はない。</p> <p>肝機能障害患者： 肝機能障害のある患者（血漿ビリルビンが 1.5 超 $10\text{mg}/\text{dL}$ 未満又は（SI 単位） 25.7 超 $171\mu\text{mol}/\text{L}$ 未満）に対する用量調節の必要はない。</p> <p>腎機能障害患者： 軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが $40 \sim 60\text{mL}/\text{min}$又は $0.67 \sim 1\text{mL}/\text{sec}$）に対する用量調節の必要はない。中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが $20 \sim 39\text{mL}/\text{min}$又は $0.33 \sim 0.65\text{mL}/\text{sec}$）に対しては、$0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$に減量することを推奨する。中等度腎機能障害患者（$20 \sim 39\text{mL}/\text{min}$）に対する本薬の投与量に関する情報は、進行癌患者を対象とする臨床試験に基づいている。重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが $20\text{mL}/\text{min}$又は $0.33\text{mL}/\text{sec}$未満）への本薬の投与は推奨しない。</p> <p>小児： <u>小児患者に対する推奨用量を提示するためのデータはほとんど得られていない。</u></p> <p>高齢者： 高齢者では、腎機能に関する用量調整の場合を除き、調節の必要はないと思われる。</p> <p>細胞傷害性薬剤との併用投与： 本薬を他の細胞傷害性薬剤と併用投与する場合は、用量調節が必要になることがある。</p> <p>調製時： 本薬は細胞傷害性抗悪性腫瘍剤である。他の細胞傷害性薬剤と同様に、本薬は垂直層流フードの下で手袋及び防護服を着用して調製すること。本薬の溶液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼と水で十分に洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には水で十分に洗い流すこと。</p> <p>静脈内投与時の調製：</p>
--	--

	<p>本薬 4mg バイアル 1 本を 4mL の無菌注射用水に溶解させ、最終濃度が 1mg/mL となるよう調製する。</p> <p>溶解液の適量を、投与前に投与用溶液 50～100mL 中で 20～500μg/mL となるよう、0.9%塩化ナトリウム注射溶液又は 5%ブドウ糖注射溶液のいずれかでさらに希釈する。</p> <p>バイアルには防腐剤が含まれないため、調製後は直ちに使用するよう推奨する。調製した注射液を直ちに使用しない場合は、冷蔵庫内で最長 24 時間まで保存が可能である。</p> <p>すべての非経口製剤と同様に、調整後の静注剤は投与前に澄明性、粒子状物質、変色及び漏出の有無について、目視確認を行うこと。</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	<p>小児悪性固形腫瘍の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年5月7日現在）。</p>
備考	<p>「WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に以下の記載がなされている。 <u>小児に対する安全性及び有効性は確立していないため、小児へは適用されない。</u></p> <p>また、「ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY」の項に以下の記載がなされている。</p> <p><u>薬物動態は、12 例の小児患者を対象に、本薬 2.0～7.5mg/m²を 24 時間持続投与で検討した。平均血漿クリアランスは 28.3L/h/m² (18.1～44.2L/h/m²) であり、この値は、本薬を 24 時間持続投与された成人の血漿クリアランス値 36L/h/m²と近似している。</u></p>
6) 豪州 ⁸⁾	
効能・効果	<p>静注用凍結乾燥製剤：</p> <p>本薬単独投与は以下の患者の治療を適応とする。</p> <p>一次化学療法が無効となった小細胞肺癌、初回又はそれ以降の化学療法が無効となった転移性卵巣癌</p> <p>本薬及びシスプラチン併用投与は以下の患者の治療を適応とする。</p> <p>組織診断で StageIVB 期と確定診断された、あるいは再発性又は遺残性で、かつ手術又は放射線療法による根治療法が不適と判断された子宮頸癌</p>
用法・用量	<p>本薬静注用凍結乾燥製剤は調製し、投与前にさらに希釈しなければならない。</p> <p>本薬の初回投与開始前、患者はベースラインの好中球数 1.5\times10⁹/L以上、血小板数 100\times10⁹/L以上及びヘモグロビン値 9g/dL以上（必要に応じて輸血を行った後）でなければならない。</p>

	<p>患者集団：成人及び高齢者：静注用凍結乾燥製剤：</p> <p>卵巣癌及び小細胞肺癌：</p> <p>初回投与：本薬の推奨用量は $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ であり、1日1回5日間連日で30分以上かけて点滴静注し、各コースは3週間間隔で開始する。臨床試験における奏効が得られるまでの期間（中央値）の範囲は卵巣癌で8～11.7週間、小細胞肺癌で6.1週間であったため、腫瘍の進行が明確に認められない限り、最低4コース実施するよう推奨する。</p> <p>その後の投与：</p> <p>本薬は、好中球数 $1 \times 10^9/\text{L}$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/\text{L}$ 以上、及びヘモグロビン値 $9\text{g}/\text{dL}$ 以上（必要に応じて輸血を行った後）が確認されまで再投与しないこと。化学療法に伴う好中球減少症の標準的な管理方法は、本薬を他の薬剤（例えばG-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために本薬の用量を減量するかのいずれかである。</p> <p>7日以上持続する重度の好中球減少症（好中球数 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 未満）や発熱又は感染を伴う重度の好中球減少症が発現した患者、又は好中球減少症のため投与を延期した患者に対して投与量の減量を選択する場合、投与量は $0.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 減量し $1.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ とすること（又は必要に応じて次の投与量を $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に減量する）。</p> <p>血小板数が $25 \times 10^9/\text{L}$ を下回る場合は、投与量を同様に減量すること。</p> <p>臨床試験では、本薬静注用凍結乾燥製剤の用量を $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 以下に減量する必要がある場合は投与を中止した。</p> <p>静注用粉末：子宮頸癌：</p> <p>初回投与：本薬の推奨用量は $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ で、day 1、2 及び 3 に1日1回30分かけて静注投与する。シスプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ はday 1の本薬投与終了後に静注投与する。この投与スケジュールを21日間間隔に6コース又は疾患進行が認められるまで繰り返す。</p> <p>その後の投与：本薬は、好中球数 $1.5 \times 10^9/\text{L}$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/\text{L}$ 以上、ヘモグロビン値 $9\text{g}/\text{dL}$ 以上（必要に応じて輸血を行った後）になるまで再投与しないこと。化学療法に伴う好中球減少症の標準的な管理方法は、本薬を他の薬剤（例えばG-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために本薬の用量を減量するかのいずれかである。</p> <p>7日以上持続する重度の好中球減少症（好中球数 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 未満）や発熱又は感染を伴う重度の好中球減少症が発現した患者、又は好中球減少症のため投与を延期した患者に対して投与量の減量を選択する場合、次コースでは本薬の投与量を20%減量し $0.60\text{mg}/\text{m}^2$ とすること（又はその後 $0.45\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に減量する）。</p>
--	--

	<p>血小板数が $25 \times 10^9/L$ を下回る場合は、投与量を同様に減量すること。</p> <p>特別な患者集団 :</p> <p><u>小児 : 小児におけるデータはほとんど得られていないため、小児への投与は推奨しない。</u></p> <p>高齢者 : 有効性については、65 歳以上の患者と若年成人患者の間に全体的に差は観察されなかった。</p> <p>腎機能障害のある患者への投与 :</p> <p>単独投与 : 静注用凍結乾燥製剤 :</p> <p>クレアチニンクリアランスが 0.66 mL/sec 以上の患者に対して用量調節の必要はない。クレアチニンクリアランスが $0.33 \sim 0.65 \text{ mL/sec}$ の患者に対する推奨用量は $0.75 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ である。クレアチニンクリアランスが 0.33 mL/sec 未満の患者に推奨するために十分なデータは得られていない。中等度腎機能障害患者 ($0.33 \sim 0.65 \text{ mL/sec}$) に対する本薬の投与量に関する情報は、進行癌患者を対象とする臨床試験成績に基づいている。</p> <p>併用投与 :</p> <p>子宮頸癌の治療における本薬及びシスプラチン併用投与は、血清クレアチニンが $132.6 \mu\text{mol/L}$ 以下の患者にのみ開始するよう推奨する。本薬/シスプラチン併用投与中に血清クレアチニンが $132.6 \mu\text{mol/L}$ を超えた場合は、シスプラチンの用量減量/投与継続に関しては添付文書を参照することを推奨する。シスプラチンの投与を中止する場合、子宮頸癌患者に対する本薬単独投与の継続に関するデータはほとんどない。</p> <p>肝機能障害のある患者への投与 :</p> <p>単独投与 : 静注用凍結乾燥製剤 :</p> <p>肝機能障害のある患者 (血清ビリルビンが $25.65 \sim 171 \mu\text{mol/L}$) に対して用量調節の必要はない。肝機能障害のある患者では本薬のクリアランスがわずかに低下するものの、1.5 mg/m^2 を 5 日間連続で 3 週間間隔の投与に忍容性があった。</p> <p>併用投与 :</p> <p>現在、一次化学療法患者に本薬と他の細胞傷害性薬剤との併用投与を推奨するための情報はほとんど得られていない。本薬を他の細胞傷害性薬剤と併用投与する場合は、用量の調節が必要になることがある。</p> <p>使用／取扱い上の指示</p> <p>本薬 4 mg バイアルを、4 mL の滅菌水を用いて溶解する。本薬 1 mg バイアルは、滅菌水 1.1 mL を使用することで 1 mL の溶液をバイアルから吸引することができる。点滴するには、溶解液の適量を投与前に 0.9% 塩化ナト</p>
--	--

	<p>リウム BP 点滴静注液又は 5% グルコース点滴静注液で希釈する。 溶解したバイアル中の薬液は 5～30℃で最長 24 時間まで安定である。希釈した薬液は、30℃以下で最長 24 時間は化学的及び物理的に安定である。凍結乾燥製剤には防腐剤は含有されていない。薬局業務規範に準じて、溶解及び希釈後の製剤は可能な限り早期に使用することが推奨される。直ちに使用しない場合は、24 時間以内であれば 2～8℃で冷蔵する。 抗悪性腫瘍剤に関する適切な取扱い及び廃棄については、通常適用される以下の手順を採用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬を溶解する担当者は訓練を受けたものであること。 ・妊娠中は本薬の取扱いに携わらないこと。 ・本薬の溶解作業中は、マスク、ゴーグル、手袋等防護用具を使用すること。 ・本薬投与用の器具又は手袋を含む洗浄用の用具は、高温焼却用の高リスク廃棄物用バッグに入れること。液体を廃棄する場合は大量の水で洗い流してもよい。 ・本薬が、誤って皮膚又は眼に接触した場合は、大量の水を用いて直ちに処置を行うこと。
承認年月（または豪州における開発の有無）	小児悪性固形腫瘍の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012 年 5 月 7 日現在）。
備考	<p>「Precautions」の項に以下の記載がなされている。 <u>小児におけるデータはほとんど得られていないため、小児への投与は推奨しない。</u></p>

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	<p>① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer Version 2, 2012.⁹⁾ ② National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft tissue sarcoma ver.2.2012.¹⁰⁾ ③ National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. Date of last modified, 7 May 2012.¹¹⁾ ④ National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment Treatment. Date of last modified, 18 May 2012.¹²⁾</p>

	<p>⑤National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Family of Tumors Treatment. Date of last modified, 14 May 2012.¹³⁾</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>①再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (以下、「ESFT」) 及び再発又は難治性の骨肉腫 ②横紋筋肉腫 ③神経芽腫 (高リスク、再発又は難治性) ④横紋筋肉腫 (未治療 (中リスク及び高リスク) 並びに再発) ⑤ESFT (再発)</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>①本薬 (0.75mg/m²) 及びCPA (250mg/m²) を 5 日間静脈内投与後、16 日間休薬し、3 週間間隔投与¹⁴⁾⁻¹⁶⁾ ②本薬 2.0~2.4mg/m²を 5 日間静脈内投与後、16 日間休薬し、3 週間間隔投与¹⁷⁾ 又は 本薬 (0.75mg/m²) 及びCPA (250mg/m²) を 5 日間静脈内投与後、16 日間休薬し、3 週間間隔投与^{16),18)} ③本薬 2.0mg/m²を 5 日間静脈内投与後、16 日間休薬し、3 週間間隔投与¹⁹⁾ 又は 本薬 (0.75mg/m²) 及びCPA (250mg/m²) を 5 日間静脈内投与後、16 日間休薬し、3 週間間隔投与^{16),19)} ④本薬 2.0~2.4mg/m²を 5 日間静脈内投与後、16 日間休薬し、3 週間間隔投与¹⁷⁾ 又は 本薬 (0.75mg/m²) 及びCPA (250mg/m²) を 5 日間静脈内投与後、16 日間休薬し、3 週間間隔投与^{16),18)} 又は 本薬 1.5mg/m²を day 1~5 に静脈内投与、ビンクリスチン硫酸塩 (2mg/m²) 及びドキシソルビシン塩酸塩 (45mg/m²) を 48 時間静脈内持続投与 (エビデンスレベル 3 iii D iv)²⁰⁾ ⑤本薬 (0.75mg/m²) 及びCPA (250mg/m²) を 5 日間静脈内投与後、16 日間休薬し、3 週間間隔投与^{15),16)}</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bernstein ML <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2006; 24: 152-9.¹⁴⁾ • Hunold A <i>et al.</i> Blood Cancer. 2006; 47: 795-800.¹⁵⁾ • Saylor RL 3rd <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2001; 19: 3463-9.¹⁶⁾

	<ul style="list-style-type: none"> • Pappo AS <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2001; 19: 213-9.¹⁷⁾ • Walterhouse DO <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2004; 22: 1398-403.¹⁸⁾ • London <i>et al.</i> J Clin Oncol 2010; 28: 3808-15.¹⁹⁾ • Meazza C <i>et al.</i> Med Oncol 2009, 26: 67-72.²⁰⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	ESMOガイドライン ²¹⁾
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	ESFT (再発)
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	本薬 (0.75mg/m ²) 及びCPA (250mg/m ²) を 5 日間静脈内投与後、 16 日間休薬し、3 週間間隔投与 ¹⁵⁾
ガイドラインの根拠論文	• Hunold A <i>et al.</i> 5 Pediatr Blood Cancer. 2006; 47: 795-800. ¹⁵⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載	

箇所)	
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
ガイドラインの根 拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
ガイドラインの根 拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
ガイドラインの根 拠論文	
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が、2000年5月16日に米国FDAから発出された「Pediatric Written Request」に対応して、2002年8月30日に独占販売期間延長等に係る申請がGlaxoSmithKline社よりFDAになされている。

「Pediatric Written Request Letter」では、薬物動態の検討を含む用量設定のための第I相試験成績、並びに再発又は難治性の様々な癌腫を対象とした第II相試験又はパイロット試験成績を2002年8月31日までに提出することが求められ、2002年8月申請時には、小児悪性固形腫瘍患者を対象とした下記の臨床試験成績が提出された。

提出された臨床試験成績が審査された結果、「Pediatric Written Request Letter」の要求を満たしたことから、2002年11月20日にPediatric Exclusivityが認められた^{2),3)}。

なお、既承認の内容と対象疾患及び用法・用量が異なること等を踏まえて、提出された臨床試験成績のみでは、小児に関する情報を添付文書に追記すべきではないと判断されている。

試験名	本薬の用法・用量	症例数	概要
9275L 試験	1日1回5.2mg/m ² まで増量	14例	小児白血病患者を対象とした第I相試験 1日1回5.2mg/m ² まで増量したが、忍容可能であった。
9275 試験	1日1回1.4~2.4mg/m ²	36例	小児固形腫瘍患者を対象とした第I相試験
第II相試験	G-CSF非併用下で1日1回1.4mg/m ² 又はG-CSF併用下で1日1回2mg/m ² の5日間連日投与(1サイクル3週間)	108例	小児固形腫瘍患者を対象とした第II相試験 ESFT、神経芽細胞腫、骨芽細胞腫、横紋筋肉腫については、それぞれ14例以上含まれていた。 全奏効率は8%であった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

<本薬 0.75mg/m²+CPA 250mg/m²併用投与>

1) Arndt CA *et al.* Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group Study D9803. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5182-8.²²⁾

初発の50歳未満の中間リスク群の横紋筋肉腫患者(Stage 2又は3、かつGroup IIIの胎児型、全ての転移のない胞巣型、未分化肉腫、外胚葉性間葉腫)及び10歳未満のStage 4/Group IVの胎児型横紋筋肉腫患者516例を対象に、VACレジメン(264例)とVAC/VTC交替レジメン(252例)の有効性及び安全性を比較する無作為化試験がChildren's Oncology Group(以下、「COG」)により実施された。用法・用量は、下表のとおりであった。

レジメン	薬剤名	用法・用量	投与週
------	-----	-------	-----

			VAC レジメン群	VAC/VTC 交替レジメン群
VAC	ビンクリスチン*1	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	0、3、6、9、12、21、24、27、30、33、36、39 週目	0、6、12、24、30、36 週目
	アクチノマイシン D*2	0.045mg/kg を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2.5mg)		
	CPA*3	2.2g/m ² を 1 日目に静脈内投与		
VTC	ビンクリスチン*1	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	/	3、9、21、27、33、39 週目
	本薬	0.75mg/m ² /dayを 5 日間静脈内投与		
	CPA	250mg/m ² /dayを 5 日間静脈内投与		
VC	ビンクリスチン*1	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	15、18 週目	15、18 週目
	CPA*3	2.2g/m ² を 1 日目に静脈内投与		
V	ビンクリスチン*1	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	1、2、4、5、7、8、10、11、19、20、22、23、34、35 週目	1、2、4、5、7、8、10、11、19、20、22、23、34、35 週目

*1 : 1 歳以上 3 歳未満 0.05mg/kg、1 歳未満 0.025mg/kg

*2 : 1 歳未満 0.025mg/kg

*3 : 1 歳以上 3 歳未満 73mg/kg、1 歳未満 36mg/kg

有効性について、無作為化された集団において、主要評価項目である 4 年 Failure-free-survival (以下、「FFS」) 率の推定値は追跡観察期間 (中央値) 4.3 年時点で、VAC 群 73%、VAC/VTC 群 68% であり、VAC レジメンに対する VAC/VTC 群のハザード比 [95%信頼区間、(以下、「CI」)] は 1.19 [0.85, 1.66] (p=0.3) であった。4 年生存率の推定値は、VAC 群及び VAC/VTC 群ともに 79%であった (p=0.9)。

安全性について、Grade 3 又は 4 の主な有害事象は、VAC 群及び VAC/VTC 群の順に、それぞれ発熱性好中球減少症 85% 及び 78%、貧血 55% 及び 58%、感染症 54% 及び 55%、白血球数減少 60% 及び 62%、リンパ球数減少 22% 及び 26%、好中球数減少 63% 及び 65%、血小板数減少 51% 及び 53% であった。17 例 (VAC/VTC 群 6 例、VAC 群 11 例) で二次癌 (造血器悪性腫瘍 7 例、固形腫瘍 10 例) が認められた。二次癌の発現症例のうち 15/17 例に放射線照射歴があり、4 例が照射野に発現した固形腫瘍であった。

2) Hunold A *et al.* Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47: 795-800.¹⁵⁾

再発又は難治性の ESFT 患者 54 例 (年齢中央値 17.4 歳、範囲 3.2~49.5 歳) を対象に実施された本薬及び CPA 併用レジメンの German ET 試験を後方視的に検討した。

用法・用量は、本薬 0.75mg/m²/day 及び CPA 250mg/m²/day 5 日間静脈内投与、21 日間間隔で繰り返すこととされた。

有効性について、最初に外科的治療が実施された 5 例を除く 49 例において、初回評価時点での奏効率は、部分寛解 (以下、「PR」) 32.6% (16 例) であった。

安全性について、54 例 (201 コース) 中 20 例 (91 コース) で安全性情報が得られ、骨

髄抑制の認められたコースの割合は 76.9% (70/91 コース)、また Grade 3 又は 4 の感染症は 4.4% (4/91 コース) であった。Grade 3 以上の非血液毒性は認められなかった。1 例が 2 コース後に好中球数減少による真菌性肺炎により死亡した。

3) Walterhouse DO *et al.* Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1398-403.¹⁸⁾

初発の IRS 分類 Stage 4/GroupIV の横紋筋肉腫 (病理組織診断が横紋筋肉腫又は未分化肉腫) 患者 61 例 (年齢中央値 11 歳、範囲 0~19 歳) を対象に、本薬と CPA 併用レジメンの有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が COG によって実施された。

用法・用量は、本薬 0.75mg/m²/day 及び CPA 250mg/m²/day を 5 日間静脈内投与 (以下、「TC」)、21 日間間隔で 2 コース繰り返すこととされた。以後の治療は、投与 6 週目の有効性評価により、完全寛解 (以下、「CR」)、PR 及び客観的改善 (全ての測定可能病変で腫瘍サイズが 25~49% 縮小) が認められた症例は、TC 及びビンクリスチン 1.5mg/m² 静脈内投与 (VTC レジメン) を第 9、26、32 及び 38 週目に、VAC レジメン (ビンクリスチン 1.5mg/m²、アクチノマイシン D 1.5mg/m² 及び CPA 2.2mg/m² を静脈内投与) を第 6、12、29、35、41 週目に実施することとされた。投与第 3 週目の有効性評価が病勢進行 (以下、「PD」) の症例は第 3 週目に TC ではなく VAC レジメンを、第 4 及び 5 週目にビンクリスチン レジメンを投与することとされ、これらの症例及び投与第 6 週目の有効性評価が無反応又は PD の症例は、VTC レジメンは施行せず、第 6、9、12、23、26、29、32、35、38 及び 41 週目に VAC レジメンを実施することとされた。いずれの群も VAC レジメンからアクチノマイシン D を除いた VC レジメンを放射線照射中の第 16 及び 19 週目に、ビンクリスチン 1.5mg/m² を第 7、8、10、11、13、17、18、24、25、27、33 及び 34 週目に静脈内投与することとされた。

有効性について、第 6 週目の評価における奏効率 (CR 及び PR) [95%CI] (%) は 47 [35, 60] (28/60 例) であった (CR 2 例、PR 26 例)。42 例 (70%) が「responder」と評価され、VTC/VAC レジメンが施行された。最終的に 21 例 (34%) が CR となり、3 年無病生存率及び全生存率の推定値 [95%CI] (%) は VTC/VAC レジメン群及び VAC レジメンのみ群の順に、それぞれ 14 [3, 24] 及び 0 [-] (p<0.001)、33 [17, 48] 及び 0 [-] (p=0.001) であった。

安全性について、TC レジメン中に 5% 以上認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は、白血球数減少 52%、好中球数減少 50%、貧血 37%、血小板数減少 22%、感染症 17%、脱毛及び悪心 7% であった。主な Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は、VTC/VAC レジメン及び VAC レジメンのみ群の順に、白血球数減少 93% 及び 93%、好中球数減少 85% 及び 88%、血小板数減少 93% 及び 91%、貧血 93% 及び 91%、感染症 60% 及び 60% であった。2 例が VAC レジメン後の好中球数減少に伴う敗血症により死亡した。

4) Saylor RL 3rd *et al.* Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: A Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3463-9.¹⁶⁾

再発又は難治性の悪性固形腫瘍患者 83 例（年齢中央値 13.8 歳、範囲 1～21 歳、骨肉腫 18 例、ESFT 17 例、横紋筋肉腫 15 例、神経芽腫 13 例、ウィルムス腫瘍 4 例、肝細胞癌 3 例、小細胞癌、軟部肉腫及び滑膜肉腫各 2 例、副腎皮質癌、胎児性癌、類表皮癌、鼻咽頭癌、非セミノーマ性精巣腫瘍、横紋筋肉腫様腫瘍及びセルトリライディッヒ細胞腫瘍各 1 例）を対象に、本薬と CPA の併用投与の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が Pediatric Oncology Group（以下、「POG」）によって実施された。

用法・用量は、本薬 0.75mg/m²/day 及び CPA 250mg/m²/day を 5 日間静脈内投与し、これを 1 コースとして、21 日間間隔で繰り返すこととされた。

有効性について、CR は ESFT で 2/17 例（12%）、PR は横紋筋肉腫 10/15 例（67%）、神経芽腫 6/13 例（46%）、ESFT 4/17 例（24%）、骨肉腫 2/18 例（11%）、セルトリライディッヒ細胞腫瘍 1/1 例で認められた。

安全性について、実施された計 307 コース中 Grade 3 又は 4 の有害事象が発現したコースの割合は、好中球数減少 53%、血小板数減少 44%、貧血 27% 及び感染症 11% であった。その他 Grade 3 以上の非血液毒性は、悪心・嘔吐及び血尿各 2 コース、直腸周囲粘膜炎及びトランスアミナーゼ上昇各 1 コースであった。

5) Saylor RL 3rd *et al.* Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 945-52.²³⁾

再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者 33 例（年齢中央値 10 歳、範囲 1～20 歳、骨肉腫及び神経芽腫各 7 例、横紋筋肉腫及び ESFT/原始神経外胚葉性腫瘍（PNET）各 5 例、ウィルムス腫瘍 2 例、悪性線維組織球症、円形細胞腫瘍、肺芽腫、悪性神経鞘腫、胞巣型軟部肉腫、肝芽腫及び原発不明各 1 例）を対象に、本薬と CPA との併用時の本薬の最大耐用量（以下、「MTD」）を検討する第 I 相試験が POG によって実施された。

用法・用量は、本薬 0.6 又は 0.75mg/m²/day 及び CPA 250mg/m²/day を 5 日間静脈内投与することとされ、病勢安定（以下、「SD」）以上の患者では投与継続は可能とされた（中央値 2 コース、範囲 1～14 コース）。

安全性について、初回コースにおける本薬の用量制限毒性（以下、「DLT」）は好中球数減少であり、0.75mg/m²/day では 3/5 例、0.6mg/m²/day では 2/6 例に認められた。以降の検討では、好中球数が 5,000/μL 以上に回復するまでフィルグラスチム（遺伝子組換え）5μg/kg/day の皮下投与を併用することとされ、DLT として好中球減少症は認められず、用量が 0.75mg/m²/day に増量された。本薬 0.75mg/m²/day にフィルグラスチム（遺伝子組換え）を併用したコホートでは、強力な前治療歴のある患者 2/8 例、強力な前治療歴のない（前治療化学療法が 2 レジメン以下かつ骨髄移植又は広範な放射線照射が未実施）患者 1/6 例に好中球減少症が DLT として認められた。2 コース以上施行された患者の計 154 コース

におけるGrade 3以上の血液学的毒性の発現状況は下表のとおりであった。Grade 3以上の非血液毒性は認められなかった。

本薬の用量 (mg/m ²)	コース数	Grade 3又は4の 貧血 例数 (%)	Grade 3又は4の 好中球減少症 例数 (%)	7日以上持続する Grade 4の好 中球減少症 例数 (%)	Grade 3又は4の 血小板減少症 例数 (%)
0.6	25	7 (28)	21 (84)	4 (16)	7 (28)
0.6+G-CSF	44	13 (29)	33 (75)	0	34 (77)
0.75	21	2 (10)	19 (90)	8 (38)	3 (14)
0.75+G-CSF*1	55	38 (69)	47 (85)	6 (11)	53 (96)
0.75+G-CSF*2	9	1 (11)	9 (100)	1 (11)	8 (89)

*1：前治療歴が2レジメン未満

*2：前治療歴が2レジメン以上

有効性について、CRは神経芽腫及びウィルムス腫瘍1例、PRは神経芽腫、横紋筋肉腫、骨肉腫及びウィルムス腫瘍各1例に認められた。

本試験の結果、CPA 250mg/m²/day 5日間投与と併用するときの本薬の推奨用量は0.75mg/m²/day 5日間投与とされ、好中球数減少期間を短縮する目的でフィルグラスチム（遺伝子組換え）を投与することが推奨された。

<本薬 0.75mg/m²+CPA 250mg/m²併用投与及び本薬単独投与>

1) London WB *et al.* Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: A Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3808-15.¹⁹⁾

アルキル化剤及びプラチナ系製剤を含む2剤以上による強力な多剤併用化学療法後の初回再発、又は初回再発後の強力な化学療法1レジメン施行後に2回目再発を来した神経芽腫患者119例（年齢中央値5.6歳、範囲1～19歳）を対象に、本薬単独投与とCPA併用投与とを比較検討するための無作為化第II相試験がCOGによって実施された。

用法・用量は、本薬単独投与群（62例）は本薬2.0mg/m²/dayを5日間静脈内投与、本薬とCPAの併用投与群（57例）は本薬0.75mg/m²/day及びCPA 250mg/m²/dayを5日間静脈内投与することとされ、いずれも6日目からフィルグラスチム（遺伝子組換え）を皮下投与し、疾患の進行が認められるまで又は1年間まで、21日間隔に投与を繰り返すこととされた。

有効性について、奏効（CR及びPR）は、本薬群で11/59例（19%）、併用投与群で18/57例（32%）であった（p=0.081）。追跡観察期間（中央値）3.9年時点での両群全体の3年無増悪生存率及び3年生存率の推定値±標準偏差はそれぞれ4±2%及び15±4%であり、3年無増悪生存率は併用投与群で有意に高く（p=0.029）、3年生存率は両群で有意差はなかった（p=0.72）。

安全性について、重症感染症発現例は本薬群18/57例（32%）、併用投与群11/57例（19%）であった（p=0.20）。Grade 3又は4の好中球数減少（好中球数900/μL以下）発現例は本薬群28/57例（49%）、併用投与群25/57例（44%）であった（p=0.71）。Grade 3又は4の血小板数減少発現例は本薬群で35/57例（61%）、併用投与群で34/57例（60%）であった

($p=1.0$)。死亡は併用投与群で肝不全 1 例（治療開始後 2 週）が認められた。

2) Bernstein ML *et al.* Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/ Children's Cancer Group phase II study 9457-A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 152-9.¹⁴⁾

初発の転移性 ESFT 患者 110 例（年齢中央値 14.6 歳、範囲 3～27.3 歳）を対象に、通常化学療法（イホスファミド/エトポシド、ビンクリスチン/ドキソルビシン塩酸塩/CPA、ビンクリスチン、ビンクリスチン/エトポシド/CPA 交替レジメンによる一連の治療）の前に本薬単独投与及び本薬と CPA の併用投与を施行したときの有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

本薬及び CPA の用法・用量は、下表のとおりであった。

前治療期（同意の得られた患者のみ）

	薬剤名	患者数	用法・用量	投与週
前治療期①本薬単独投与	本薬	8	2.0mg/m ² /day 5 日間、静脈内投与	第 0、3 週目
	本薬	28	2.4mg/m ² /day 5 日間、静脈内投与	
前治療期②併用投与	本薬	37	0.75mg/m ² /day 5 日間、静脈内投与	第 0、3 週目
	CPA		250mg/m ² /day 5 日間、静脈内投与	

有効性について、前治療期 5 週目の奏効（CR 及び PR）は、本薬単独投与では 3/36 例（8.3%）（全例 PR）、併用投与では 21/37 例（56.8%）（全例 PR）であった。

安全性について、本薬単独投与では、Grade 4 の有害事象は、好中球数減少 16 例、血小板数減少 1 例、下痢 1 例、及び Grade 3 の有害事象は、感染症 2 例であった。併用投与では、71 コース中 Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球数減少 14 コース、血小板数減少 5 コース、Grade 3 の有害事象は、発熱性好中球減少 4 例、感染症 2 例に認められた。

3) Kretschmar CS *et al.* Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4119-26.²⁴⁾

未治療の国際神経芽腫病期分類システム（以下、「INSS」）StageIV の神経芽腫患者 100 例（年齢 1～21 歳）を対象に、通常の化学療法施行前に、パクリタキセル（以下、「PTX」）単独投与、本薬単独投与又は本薬及び CPA 併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討する無作為化第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、PTX 単独群（33 例）は PTX 350mg/m²/day を 14～21 日間間隔で 24 時間かけて静脈内投与、本薬単独群（33 例）は本薬 2mg/m²/day 5 日間を 1 コースとし、G-CSF 併用下において 21 日間間隔で静脈内投与、本薬及び CPA 併用群（34 例）は本薬 0.75mg/m²/day 及び CPA 250mg/m²/day を 5 日間静脈内投与し、これを 1 コースとし、G-CSF 併用下において 21 日間間隔で繰り返すこととされ、いずれも 2 コース施行後に、通常が多剤併用化学療法レジメン（下表）による一連の寛解導入・強化療法、外科的治療、放

射線照射及び自家骨髄移植併用大量化学療法が施行された。

投与週	レジメン	薬剤名	用法・用量
6 週目、18 週目	HDP VP	シスプラチン	40mg/m ² /dayを 12 時間毎に 5 日間静脈内投与
		エトポシド	100mg/m ² /dayを 12 時間毎に 5 日間静脈内投与
9 週目、22 週目	CAV	CPA	1g/m ² /dayを 2 日間静脈内投与
		ドキシソルビシン塩酸塩	60mg/m ² /dayを 1 日間静脈内投与
		ビンクリスチン	1.5mg/m ² /day (1 回最大量 2mg) を毎週計 3 回静脈内投与
12 週目	IF VP	イホスファミド	2g/m ² /dayを 5 日間静脈内投与
		エトポシド	75mg/m ² を 12 時間毎に 3 日間静脈内投与
15 週目	CB VP	カルボプラチン	500mg/m ² /dayを 2 日間静脈内投与
		エトポシド	75mg/m ² を 12 時間毎に 3 日間静脈内投与
27 週目	大量化学療法	エトポシド	800mg/m ² を 72 時間かけて静脈内投与
		カルボプラチン	667mg/m ² /dayを 3 日間静脈内投与
		CPA	60mg/kg/day を 2 日間静脈内投与

有効性について、主要評価項目である 2 サイクル終了時の奏効率 (INSS 判定基準による CR、PR、及び Mixed Response (以下、「MR」)) [95%CI] (%) は、PTX 単独群 25 [10, 40] (8/33 例)、本薬単独群 67 [51, 83] (22/33 例)、本薬及び CPA の併用群 76 [62, 90] (26/34 例) であった。

安全性について、本薬単独群 (33 例) 及び本薬と CPA の併用群 (34 例) いずれにおいても、Grade 3 又は 4 の骨髄抑制が多く患者で認められ、本薬単独群及び本薬と CPA の併用群の順にそれぞれ、好中球数減少 29 例及び 27 例、血小板数減少 15 例及び 19 例、貧血 10 例及び 4 例、感染症 8 例及び 18 例、肺炎 6 例及び 0 例、ウイルス感染症 0 例及び 1 例、アレルギー反応 3 例及び 0 例であった。

4) Pappo AS *et al.* Up-Front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 213-219.¹⁷⁾

初発の転移性の横紋筋肉腫患者 48 例 (年齢中央値 10 歳、範囲 0~19 歳) を対象に、本薬単独投与及び従来の治療に本薬を組み合わせたときの有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 2.0mg/m²/day を 5 日間、3 週間間隔で 2 コース静脈内投与することとされた。初回コースで Grade 4 の血液学的毒性が認められた場合には、次コースから G-CSF を併用し、これが認められない場合には次コースの用量を 2.4mg/m²/day に増量することとされた。

また、2 コース施行後の反応が部分寛解であった患者では、VAC レジメンと VTC レジメンの交代療法を下表のとおり実施することとされた。奏効が得られなかった患者では VAC レジメンのみ実施された。VAC/VTC 又は VAC の治療期間は 38 週間とされた。

レジメン	薬剤名	用法・用量	投与週	
			VAC 療法群	VAC/VTC 療法群
VAC	ビンクリスチン	1.5mg/m ² を静脈内投与 (最大	第 6、12、23、29、	第 6、12、23、29、

		用量 2mg)	35、41 週目	35、41 週目
	アクチノマイシン D	1.5mg/m ² を静脈内投与 (最大用量 2.5mg)		
	CPA	2.2g/m ² を静脈内投与		
VTC	ビンクリスチン	1.5mg/m ² を静脈内投与 (最大用量 2mg)	/	第 9、26、32、38 週目
	本薬	0.75mg/m ² /dayを 5 日間静脈内投与		
	CPA	250mg/m ² /dayを 5 日間静脈内投与		
VC	ビンクリスチン	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	第 9、16、19、26、32、38 週目	第 16、19 週目
	CPA	2.2g/m ² を 1 日目に静脈内投与		
V	ビンクリスチン	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	第 7、8、10、11、13、17、18、24、25、27、33、34 週目	第 7、8、10、11、13、17、18、24、25、27、33、34 週目

有効性について、本薬に対する奏効率は 46% (22/48 例、CR 2 例、PR 20 例) であった。VAC/VTC、VAC の順に、2 年 FFS の推定値 [95%CI] (%) は 24 [6, 43]、30 [10, 50] 及び 2 年生存率の推定値 [95%CI] (%) は、44 [21, 66]、50 [28, 72] であり、群間に有意差はなかった。

安全性について、本薬単独投与では、本薬 2.0mg/m²/day で投与開始された 7 例の患者では 4 例で Grade 4 の好中球数減少を認め、1 例が本薬初回投与後 26 日目に急性呼吸窮迫症候群で死亡した。2.0mg/m²/day で投与開始された 7 例のうち 1 例が 2 コース目に 2.4mg/m²/day に増量された。本薬 2.0mg/m²/day に G-CSF を併用投与された 16 例の患者では、3 例が 2 コース目に 2.4mg/m² に増量された。本薬 2.0mg/m²/day に G-CSF を併用投与した症例において、Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球数減少 11 例、血小板数減少 3 例、貧血 7 例であった。本薬 2.4mg/m²/day に G-CSF を併用して投与された 25 例の患者では、2 例が 2 サイクル目 2.9 及び 3.0mg/m² に増量された。本薬 2.4mg/m²/day に G-CSF を併用投与した症例において、Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球数減少 18 例、貧血 7 例、発熱及び好中球減少症 6 例、血小板数減少 4 例、発疹 3 例、菌血症 1 例であった。このうち本薬初回投与後 14 日目に急速な病勢進行により 1 例が死亡し、2 コース目投与後 14 日目に気管支炎及び間質性肺炎で 1 例が死亡した。

継続治療期の有害事象は、VTC レジメンでは Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は、好中球数減少 80%、血小板数減少 50%、貧血 60% であった。Grade 3 又は 4 の非血液学的毒性は認められなかった。

<本薬単独投与>

1) Seibel NL *et al.* Upfront window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with poor prognosis metastatic osteosarcoma Children's Cancer Group (CCG) 7943. *Cancer*, 2007; 109: 1646-53.²⁵⁾

初発の転移性の骨肉腫患者 28 例 (年齢中央値 14 歳、範囲 7~27 歳) を対象に、従来

の化学療法（イホスファミド、カルボプラチン及びエトポシド（以下、「ICE」）とシスプラチン及びドキソルビシン塩酸塩の交替療法）施行前に、本薬の有効性及び安全性を検討する第II相試験が Children's Cancer Group（CCG）によって実施された。

本薬の用法・用量は、 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （レベル1）を5日間静脈内投与、6日目からG-CSFを併用することとされ、0週及び2又は3週目に投与された。最初の6例で忍容性が確認された場合、本薬は $3.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （レベル2）に増量された。前治療後は、従来の治療（ICEとドキソルビシン塩酸塩の交替療法）が実施された。

有効性について、本薬2コース投与後の奏効は、 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 投与患者12例では認められず、 $3.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が投与された16例のうち、有効性評価が可能であった15例中1例がPR、1例がClinical Response（定義：骨シンチによる病変への吸収が低下すること、及びALPが診断時に上昇している患者ではALPが正常値となること、LDHが診断時に上昇している患者ではLDHが正常値となること、鎮痛剤使用中の患者では鎮痛剤が中止されていること、又は病変部の腫脹が50%以上減少することのうち1つ以上の条件を満たすこと）であった。

安全性について、 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が投与された1例で、本薬投与3日目にGrade3のアレルギー反応が認められ、本薬投与が中止された。その他1例にGrade3の皮膚反応が認められた。 $3.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が投与された患者では、3例にDLT（体重減少を伴うGrade4の悪心・嘔吐、中心静脈ライン関連のGrade4の感染症、7日以上継続するGrade3のアルカリホスファターゼ上昇各1例）が認められた。

2) Langler A *et al.* Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood-a phase-II-study. *Klin Padiatr*, 2002; 214: 153-6.²⁶⁾

再発又は難治性の小児悪性腫瘍患者20例（年齢中央値10.2歳、範囲3.1～19.6歳、神経芽腫12例、星細胞腫2例、横紋筋肉腫、腎芽腫、ESFT、膠芽腫、滑膜肉腫及びT細胞性白血病各1例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する第II相試験が実施された。

本薬の用法・用量は、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の5日間静脈内投与を21日間間隔で繰り返すこととされた。

有効性について、CRは0例であり、PRが2例（いずれも神経芽腫）に認められた。

安全性について、主な有害事象は骨髄抑制であり、安全性が評価可能であった73サイクル中、Grade3又は4の事象の発現したサイクルの割合は、貧血52%、白血球数減少67%、血小板数減少71%、感染症7%、嘔吐6%であった。試験期間中の治療に関連した死亡は認められなかった。

3) Nitschke R *et al.* Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Ped Hematol Oncol*, 1998; 20: 315-8.²⁷⁾

再発又は難治性の頭蓋外小児悪性固形腫瘍患者141例（年齢中央値12歳、範囲1～23

歳、神経芽腫 37 例、ユーイング肉腫 29 例、横紋筋肉腫/線維肉腫 22 例、骨原性肉腫 18 例、PNET/肝芽腫 8 例、ウイルス腫瘍 3 例、その他 19 例（小細胞癌、脂肪肉腫、網膜芽細胞腫、線維形成性円形細胞性腫瘍、小細胞性腫瘍等）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が POG によって実施された。

本薬の用法・用量は、 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間静脈内投与を 3 週間間隔で繰り返すこととされた。

有効性について、CR が 3 例（神経芽腫 2 例、PNET 1 例）、PR が 2 例（ユーイング肉腫及び網膜芽細胞腫各 1 例）認められ、Minor Response が 7 例、SD が 22 例、No Response 又は増悪が 107 例であった。

安全性について、主な有害事象は骨髄抑制であった。141 例 539 コースのうち、Grade 3 又は 4 の有害事象が認められたコース数は、貧血 83、好中球数減少 221、血小板数減少 162 であった。敗血症が 10 例に認められ、このうち重度の好中球数減少を伴った 1 例が初回投与後 15 日目に死亡した。

4) Tubergen DG *et al.* Phase I trial and pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996; 18: 352-61. ²⁸⁾

難治性又は有効な治療法がない固形腫瘍患者 40 例（年齢中央値 12 歳、範囲 3~20 歳、脳腫瘍 10 例、神経芽腫 9 例、ESFT 及び軟部肉腫各 6 例、骨肉腫 4 例、横紋筋肉腫 3 例、ウイルス腫瘍及び腎細胞癌各 1 例）を対象に、本薬単独投与における DLT、MTD を検討する第 I 相試験が POG によって実施された。

用法・用量は、本薬 $1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （G-CSFなし 12 例、G-CSF併用 3 例）、 $1.7\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （G-CSFなし 3 例、G-CSF併用 5 例）、 $2.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （G-CSF併用 6 例）及び $2.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （G-CSF併用 11 例）5 日間静脈内投与、21 日間間隔又は血小板数が $10\text{万}/\mu\text{L}$ かつ好中球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以上に回復したことを確認してから 2 コース以上繰り返すこととされた。

有効性について、神経芽腫 3 例に PR が認められた（ $2.4\text{mg}/\text{m}^2$ 群 2 例、 $2.0\text{mg}/\text{m}^2$ 群 1 例）。神経芽腫 1 例（ $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 群）、ESFT 1 例（ $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 群）及び脳腫瘍（退形成性星細胞腫）2 例（ $1.7\text{mg}/\text{m}^2$ 群及び $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 群各 1 例）で 6 カ月を超える SD を認めた。

安全性について、DLT は血液毒性であり、Grade 4 の好中球数減少及び血小板数減少が全ての用量のほぼ全ての患者で初回コースにおいて認められた。脳腫瘍患者（広範な髄膜播種を伴う原始外胚葉性腫瘍）で低ナトリウム血症（ $130\text{mEq}/\text{L}$ ）に伴う全身性けいれんが 1 例認められた。その他の非血液毒性は軽度から中等度であった。投与期間の長期化にともなって増加傾向となる有害事象は認められず、6 例において 10~27 コース継続された。MTD は、G-CSF 併用なしの場合は $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 、G-CSF 併用時は $2.0\text{mg}/\text{m}^2$ とされた。

<日本における臨床試験等>

本邦では、再発又は難治性の横紋筋肉腫、ESFT、神経芽腫、髄芽腫、脂肪肉腫、胚細

胞腫瘍、線維肉腫、ウィルムス腫瘍、骨肉腫等の小児悪性固形腫瘍に対して、本薬を投与した公表文献（学会抄録含む）が報告されている。これらの報告のうち、本薬の用法・用量が明確であったものは、単独投与では「0.6～2mg/m²/dayの5日間連日投与」又は「2mg/m²/dayの7日間又は10日間連日投与」、他の抗悪性腫瘍剤（CPA、カルボプラチン、イホスファミド等）との併用では「0.6～2mg/m²/dayの5日間連日投与」で用いられていた^{29)~36)}。

このうち、他の抗悪性腫瘍剤との併用では症例報告等において腫瘍縮小等の奏効例が認められたこと、副作用としては、Grade 3以上の白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、発熱性好中球減少症、下痢、口内炎、肝逸脱酵素上昇等が発現したことが記載されている^{29),~31),34)}。なお、単独投与における奏効例は確認できなかった。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Karosas AO. Ewing's sarcoma. Am J Health-Syst Pharm. 2010; 67: 1599-605.³⁷⁾

ESFT の総説。再発又は難治性の ESFT 患者に対する本薬と CPA 併用投与の後方視的な解析によると、PR 32%、SD 26%、PD 29%である。当該レジメンは基本的に外来患者に対して使用されており、再発 ESFT 患者で QOL を重視する場合には適切な治療選択肢であると記載されている。

2) Gupta AA *et al.* New drugs for the treatment of metastatic or refractory soft tissue sarcomas in children. Future Oncology. 2006; 2: 675-85.³⁸⁾

小児の再発、難治性又は転移性の軟部肉腫に対する新薬についての総説。本薬について、以下のように記載されている。

初発の転移性の横紋筋肉腫の小児患者を対象に実施された本薬単独投与の第Ⅱ相試験では、奏効（CR 及び PR）率は 46%であった。

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group（以下、「IRSG」）によって実施された、初発の転移性の横紋筋肉腫患者を対象とした本薬と CPA の併用投与による第Ⅱ相試験では、奏効率は 47%であった。再発の横紋筋肉腫に対する本薬単独投与の第Ⅱ相試験では、奏効例は認められなかったが、CPA との併用投与では、再発例の 2/3 の割合で奏効が認められた。これらの結果は、本薬単独投与は再発横紋筋肉腫には有効でない可能性があり、CPA は本薬と併用すると相加的な効果を引き起こす可能性を示唆している。これらの臨床試験では、いずれも再発の横紋筋肉腫患者の生存期間は改善されなかったが、奏効率が有意であることから、中間リスクの患者を対象に、本薬と CPA 併用投与と、VAC レジメン（ビンクリスチン/アクチノマイシン D/CPA）を用いた無作為化試験は実施可能と考えられ、当該臨床試験は終了したが、結果は報告されていない。

- 3) Lager JJ *et al.* Pooled analysis of phase II window studies in children with contemporary high-risk metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 3415-22.³⁹⁾

COG の Soft Tissue Sarcoma Committee による初発の高リスク転移性横紋筋肉腫に対する 5 つの第 II 相試験の pooled analysis。IRSIII 試験からの 115 例、5 つの第 II 相試験から 305 例について有効性が比較検討されている。このうち本薬の第 II 相試験は、単独投与 1 試験 (CCG6941/POG9490 試験) 及び CPA との併用投与 1 試験 (D9501 試験) が含まれている。本薬の有効性について前治療期 6 週時点の奏効率は、本薬単独投与 49% (19/39 例 CR 3%、PR 46%)、CPA との併用 50% (28/57 例 : CR 4%、PR 46%) であり、本薬単独投与で治療関連死亡が 2 例認められたこと、また IRSIII 試験と比較して、トポイソメラーゼ I による前治療を受けた患者では、FFS が下回る ($p=0.0092$) が、OS には差がなかったことが記載されている。

- 4) Ferrari A, *et al.* Current chemotherapeutic strategies for rhabdomyosarcoma. *Expert Review of Anticancer therapy*. 2005; 5: 283-94.⁴⁰⁾

横紋筋肉腫に対する化学療法に関する総説。高リスク患者に対する化学療法としてトポイソメラーゼ I 阻害薬について以下のように記載されている。

IRS-V 試験において本薬の有用性は検討段階である。本薬単独投与による小児悪性固形腫瘍を対象とした第 II 相試験では難治性の横紋筋肉腫に対する効果は限定的であるが、未治療の転移性の横紋筋肉腫に対する臨床試験での奏効率 46% であった。本薬と CPA の併用投与については、POG によって実施された、既治療の再発横紋筋肉腫を対象とした第 II 相試験において奏効率は 67% (10/15 例) であった。本薬と CPA 併用投与の有効性は、COG によって実施された第 II 相試験においても確認されが (奏効率 47%)、この成績は、本薬単独投与で報告された過去の試験結果 (難治性の横紋筋肉腫では奏効率が低く、第 II 相試験では奏効率 46%) を踏まえると、期待より低いものであった。既治療患者においては、本薬と CPA 併用投与の良好な結果が認められた。

- 5) Estlin EJ *et al.* Clinical and cellular pharmacology in relation to solid tumours of childhood. *Cancer Treat Rev*. 2003; 29: 253-73.⁴¹⁾

小児固形腫瘍に関連した臨床及び細胞薬理学の総説。

本薬は、異種移植モデルを用いた非臨床試験によると、週あたり 5 日間を 2 週間静脈内投与、21 日間間隔で繰り返すことが最適な用法であり、72 時間持続投与、21 日間間隔で繰り返す投与法で実施された再発及び難治性の神経芽腫及び軟部肉腫患者を対象とした第 I 相試験、並びに再発及び進行性の中枢神経系腫瘍を対象とした第 I 相試験では、十分な有効性が示されず、今後の検討が必要であることが記載されている。

- 6) Orbach D *et al.* Effectiveness of chemotherapy in rhabdomyosarcoma: example of orbital primary. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2003; 4: 2165-74.⁴²⁾

横紋筋肉腫に対する化学療法の有効性に関する総説。本薬について、未治療の小児患者において第Ⅱ相試験で奏効（CR及びPR）率が45%であったこと、一方、既治療の横紋筋肉腫を含む小児悪性固形腫瘍の患者を対象に、本薬 1mg/m²/dayを72時間持続静脈内投与、21日間間隔で繰り返す用法・用量で実施された臨床試験では再発又は難治症例における奏効率は0%であったことから、より最新の報告では、本薬とCPAの併用投与が、小児の再発又は難治性悪性固形腫瘍に対して有用性が期待できる結果であったことが記載されている。

- 7) Weinstein JL *et al.* Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *The Oncologist*. 2003; 8: 278-92.⁴³⁾

神経芽腫の診断と治療の進歩に関する総説。再発又は難治性の神経芽腫患者を対象とした本薬単独投与の第Ⅱ相試験、本薬及びCPA又はカルボプラチンとの併用投与の第Ⅱ相試験が引用されている。

- 8) Raney RB *et al.* Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 23: 215-20.⁴⁴⁾

小児横紋筋肉腫に対するIRSGの新しい治療プロトコルを開発するに際し、過去に実施されたIRSGによる臨床試験結果を基に予後因子について検討した総説。本薬については、新たに診断されたStage 4の横紋筋肉腫/undifferentiated sarcoma（以下、「UDS」）患者40例に投与され、奏効（CR及びPR）率が45%と良好な結果であったこと、最近、初発の横紋筋肉腫/UDSの患者に対し、IRSGによって第Ⅱ相試験が実施され、従来のVACに新たな薬剤を追加することによる予後の改善が期待されると記載されている。

- 9) Ruymann FB *et al.* Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcoma. *Cancer Invest*. 2000; 18: 223-41.⁴⁵⁾

横紋筋肉腫及び関連した軟部肉腫に対するIRSGの治療研究の進歩、当該肉腫に関する診断と治療に関する総説。本薬については、最近のIRSGによる臨床研究により、転移性の胞巣型横紋筋肉腫患者に対し、単独投与で57%の奏効率が認められたこと、及び初発の転移性病変を有する患者を対象とした第Ⅱ相試験において、CPAとの併用投与の検討が終了し、IRS-Vでは、中間リスクの患者を対象とした無作為化試験に当該レジメンが組み入れられたことが、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

<海外における教科書等>

1) Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition, 2011; edited by DeVita VT *et al.*
Lippincott Williams & Wilkins⁴⁶⁾

① 神経芽腫

高リスクの神経芽腫の標準化学療法レジメンは、白金系製剤、CPA、ドキソルビシン、エトポシドの併用投与であり、その他、効果のある抗悪性腫瘍剤として、テニポシド(本邦未承認)、イホスファミド、及び本薬が複数の治療レジメンに含まれていると記載されている。

② ウイルムス腫瘍

StageIVのびまん性退形成型は非常に予後不良であり、最近では、カルボプラチン、本薬及びイリノテカンを併用したレジメンが検討段階にあると記載されている。

③ ESFT

北米では初発の転移のない ESFT に対する標準的治療は VCD-IE (ビンクリスチン、CPA、ドキソルビシン及びイホスファミド、エトポシド) レジメンであり、現在 COG によって、標準治療にビンクリスチン、本薬及び CPA を追加したときの有効性を検討する臨床試験が実施されていること、再発又は難治例を対象とした本薬と CPA 併用投与の第 II 相試験が実施され、奏効は ESFT 患者 6/17 例で認められ、血液学的毒性の発現率が高かったが、307 コース中 11% のコースにのみ Grade 3 又は 4 の感染症が認められたこと、最近ドイツの研究グループから、再発 ESFT 患者において同様の奏効率が報告されたこと、これら再発 ESFT 患者を対象とした本薬及び CPA の臨床試験からは、これらの薬剤が再発例に一定の効果があることが示されていると記載されている。

④ 横紋筋肉腫

すべての横紋筋肉腫の患者は化学療法を受けるべきであり、北米で最も用いられるレジメンは VAC レジメンで、欧州の臨床試験ではイホスファミドが優先的に用いられること、その他の本薬、メルファラン、メトトレキサート、イホスファミド、エトポシド、イリノテカン及びドキソルビシンは有効であることが示されているが、VAC レジメンに追加することで予後を改善するかどうかは不明であると記載されている。また、リスク群別の推奨治療として、中間リスク群(胞巣型/Stage 1 又は 2/Group I ~ III、及び胎児型/Stage 2 又は 3/Group III) では VAC±本薬又はイリノテカン+放射線照射が記載されている。

2) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition, 2011; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins⁴⁷⁾

本薬に関して、以下の内容が記載されている。

① General Principles of Chemotherapy

本薬は神経芽腫、横紋筋肉腫、髄芽腫及びウイラムス腫瘍に有効であるが、骨肉腫には有効ではない。これらの有効性の多くは、従来の単独投与の第II相試験ではなく、各がん腫における標準的な化学療法レジメン実施前に本薬投与を行う試験によって示されたものである。通常 1.4mg/m²/dayを5日間、21日間間隔又はフィルグラスチム（遺伝子組換え）を併用し、2.0mg/m²/dayを5日間で静脈内投与される。1～21日間の持続点滴静注による投与方法も検討されている。シスプラチン、カルボプラチン、又はCPAと併用される場合には血液学的毒性が増強されるため、本薬は減量しなければならない。本薬の高発現率の有害事象は骨髄抑制である。その他の有害事象は、悪心、嘔吐、脱毛、口内炎、肝逸脱酵素上昇、発疹である。

また、各疾患の項に以下の内容が記載されている。

① 神経芽腫

カンプトテシン誘導体の本薬とイリノテカンとはトポイソメラーゼI阻害作用を有し、難治性の神経芽腫に対しての有効性が示されており、本薬と低用量CPAとの5日間投与スケジュールでの併用投与は、無作為化試験において、本薬単独投与に比較し、奏効率で有意に高い値を示した（併用投与群31%、単独投与群19%）。このレジメンは、多くの症例でSDが得られ、他の臨床試験においても忍容性が認められたことから、初回再発の高リスク神経芽腫患者に対する治療の第一選択として認知されている。現在、増量した本薬を含むレジメンによる臨床試験が高リスクの患者を対象に実施されている。

② 横紋筋肉腫

IRSによる第II相試験では、本薬とCPAとの併用は、十分な有効性を示し、再発症例においても著明な活性を示し、その結果、COGが中間リスクの患者を対象として実施した臨床試験（D9803）の根拠となった。しかしD9803試験では、6サイクルのVACレジメンをVTCレジメンに置き換えることによる予後の改善は示せず、Stage II/III、Group II/III群では、VAC/VTC群及びVAC群の4年FFS率はそれぞれ52%及び68%（p=0.05）であった。

③ ESFT

再発例に対する新たな治療として、本薬単独投与の奏効率は低いが、CPAとの併用で35%の奏効率を認めている。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

① Bone cancer ver.2. 2012⁹⁾

再発又は難治性のESFTに対する化学療法として本薬とCPAの併用レジメンが、再発又は難治性の骨肉腫に対する化学療法として本薬とCPAの併用レジメンが記載されている（いずれもCategory 2A）。

② Soft tissue sarcoma ver.2. 2012¹⁰⁾

横紋筋肉腫に対する全身化学療法として本薬単独投与及び本薬と CPA の併用レジメンが記載されている (いずれも Category 2A)。

2) ESMOガイドライン (Hogendoorn P.C.W. *et al*, Bone sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21: 204-13, 2010) ²¹⁾

再発 ESFT に対する化学療法レジメンは標準化されておらず、アルキル化剤とトポイソメラーゼ阻害剤 (エトポシド又は本薬) の併用レジメン又はイリノテカンとテモゾロミドの併用レジメンが通常用いられることが記載されている (III, B)。

3) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)

①神経芽腫¹¹⁾

高リスク群に対する標準的治療選択肢の項に、汎用される薬剤として CPA、イホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、エトポシド、及び本薬が記載されている。COG では寛解導入療法のパイロット研究で、2 サイクルのビンクリスチン、CPA 及びドキソルビシンを 2 サイクルの本薬及び CPA に変更したときの実施可能性が示されたことが記載されている。

また、再発又は難治性の高リスク神経芽腫患者に対して、本薬単独投与及び本薬と CPA 又はエトポシドとの併用投与は、初回治療時に本薬投与を受けていない場合には用いられることが記載されている (エビデンスレベル 1A)。

② 横紋筋肉腫¹²⁾

i) 中間リスク群 : 本薬は、横紋筋肉腫異種移植モデルでの非臨床における有効性及び、未治療の横紋筋肉腫、特に胞巣型の小児患者に対する単独投与での有効性を踏まえて、開発が優先された。また、再発患者及び転移を有する初発の患者の治療法に対して、CPA と本薬の併用投与は、十分な有効性を認めた。COG が実施した初発の中間リスク群の患者を対象とした、VAC レジメン又は VAC レジメンに本薬と CPA 併用レジメンを追加した VAC/VTC (VTC : ビンクリスチン、本薬、CPA) の無作為化試験 (COG-D9803 試験) では、CPA と本薬との併用投与を追加した群は VAC のみの群と比較して、4 年 FFS 率は改善されなかった (VAC/VTC 群 68%、VAC 群 73%) ことから、中間リスク群に対する標準的治療はいまだ VAC レジメンであると記載されている (エビデンスレベル IiiA)。

ii) 高リスク群 : 転移性病変を有する患者に対する本薬と CPA 併用投与の第 II 相試験では、従来の治療レジメンと比較して生存に有意な差は認められなかったと記載されている。

iii) 再発例 : 本薬と CPA 併用療法並びに本薬、ビンクリスチン及びドキソルビシンの併用レジメン (エビデンスレベル 3 IiiD iv) が標準治療の 1 つとして記載されている。

③ ESFT¹³⁾

再発例に対する標準治療の項に、再発患者に対する二次治療として標準的なレジメンはないこと、本薬と CPA 併用レジメンの第Ⅱ相試験では、ESFT 患者は 6/17 例の奏効が認められたこと、この成績はドイツで実施された臨床試験の結果（16/49 例の奏効率）と同程度であったことが記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

小児がん診療ガイドライン 2011 年版. 日本小児がん学会/編⁴⁸⁾

- ① 神経芽腫：米国 COG によって実施された第Ⅱ相試験が引用され、再発神経芽腫に対し、本薬と CPA の併用レジメンは緩和治療として有効であると報告していると記載されている（エビデンスレベルⅡ）。
- ② 横紋筋肉腫：イタリアで実施された試験では、TVD 療法（本薬、ビンクリスチン及びドキシソルビシン）は 1/9 例、胞巣型症例で 17 カ月間 CR が持続し、5 例が PR であったと記載されている（エビデンスレベルⅤ）。
- ③ ESFT：再発例に対する治療として、トポイソメラーゼⅠ阻害剤である本薬は、単独投与での有効性は少ないが、本薬と CPA の併用での有効性も少数例だが報告されていると記載されている（エビデンスレベルⅣb）。

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、本邦では要望用法・用量に関する臨床試験成績の報告はないが、症例報告等において、本薬の臨床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

小児に好発する悪性固形腫瘍として、神経芽腫、肝芽腫、ウイルス腫瘍、横紋筋肉腫及び ESFT 等が挙げられるが、いずれも極めて稀な疾患である。特に再発又は難治例においては、さらに症例数が限られるため、第Ⅱ相試験においても特定のがん腫に限定せず小児悪性固形腫瘍全般を対象として実施された試験もあることから、検討会議は、

小児悪性固形腫瘍について検討を行った。

要望内容である小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用で、本薬 0.75mg/m²/day を 5 日間連日点滴静注 (21 日間間隔) する用法・用量、並びに本薬単独投与の有効性について検討された海外臨床試験成績の概略を以下に示した (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

<他の抗悪性腫瘍剤との併用>

初発例

- 1) Arndt CA, *et al.*²²⁾の報告では、初発の 50 歳未満の中間リスク群の横紋筋肉腫患者 (Stage 2 又は 3、かつ Group III の胎児型、全ての転移のない胞巣型、未分化肉腫、外胚葉性間葉腫) 及び 10 歳未満の Stage 4/Group IV の胎児型横紋筋肉腫患者 516 例において、VAC レジメン (264 例) 及び VAC/VTC レジメン (252 例) の比較では、4 年 FFS 率の推定値は追跡観察期間 (中央値) 4.3 年時点で、VAC 群で 73%、VAC/VTC 群で 68% であり、VAC レジメンに対する VAC/VTC 群のハザード比 [95%CI] は 1.19 [0.85, 1.66] (p=0.3) であった。4 年生存率の推定値は、VAC レジメン群及び VAC/VTC レジメン群ともに 79% であった (p=0.9)。
- 2) Walterhouse DO, *et al.*¹⁸⁾の報告では、初発の IRS 分類 Stage 4/Group IV の横紋筋肉腫患者 61 例のうち有効性について評価可能であった 60 例において、奏効 (CR 及び PR) 率 [95%CI] (%) は 47 [35, 60] (28/60 例) であった (CR 2 例、PR 26 例)。
- 3) Bernstein ML, *et al.*¹⁴⁾の報告では、初発の転移性 ESFT 患者 37 例において、奏効 (CR 及び PR) 率は 56.8% (21/37 例) (すべて PR) であった。
- 4) Kretschmar CS, *et al.*²⁴⁾の報告では、初発の INSS ステージ IV の神経芽腫患者 34 例において、奏効 (CR、PR 及び MR) 率 [95%CI] (%) は 76 [62, 90] (26/34 例) であった。
- 5) Pappo AS *et al.*¹⁷⁾の報告では、初発の転移性の横紋筋肉腫患者 48 例において、VAC/VTC 交代療法と VAC レジメンの順に、2 年 FFS 率の推定値 [95%CI] (%) は 24 [6, 43]、30 [10, 50]、2 年生存率の推定値 [95%CI] (%) は、44 [21, 66]、50 [28, 72] であり有意差は認めなかった。

再発又は難治例

- 1) Hunold A, *et al.*¹⁵⁾の報告では、再発及び難治性の ESFT 患者 54 例のうち、有効性について評価可能な 49 例において、PR 16 例 (32.6%) であった。
- 2) Saylor RL 3rd, *et al.*¹⁶⁾の 2001 年の報告では、再発又は難治性の悪性固形腫瘍患者 83 例において、奏効は CR が ESFT 2/17 例 (12%)、PR が横紋筋肉腫 10/15 例 (67%)、神経芽腫 6/13 例 (46%)、ESFT 4/17 例 (24%)、骨肉腫 2/18 例 (11%)、セルトリライディッヒ細胞腫瘍 1/1 例 (100%) であった。
- 3) Saylor RL 3rd, *et al.*²³⁾の 1998 年の報告では、再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者 33 例において、CR が神経芽腫 1/7 例、ウイルムス腫瘍 1/2 例、PR が神経芽腫 1/7 例、横

紋筋肉腫 1/5 例、骨肉腫 1/7 例、ウイラムス腫瘍で 1/2 例に認められた。

4) London WB, *et al.*¹⁹⁾の報告では、再発性神経芽腫患者 57 例において、奏効率は 32% (18/57 例) であった。

<本薬 2mg/m²単独投与>

初発例

1) Bernstein ML, *et al.*¹⁴⁾の報告では、初発の転移性ESFT/腓内分泌腫瘍患者 36 例 (本薬 2.0mg/m²投与 8 例、2.4mg/m²投与 28 例) において、奏効 (CR及びPR) 率は、8.3% (3/36 例) (すべてPR) であった。

2) Kretschmar CS, *et al.*²⁴⁾の報告では、初発のINSSステージIVの神経芽腫患者 33 例において、奏効 (CR、PR及びMR) 率 [95%CI] (%) は 67 [51, 83] (22/33 例) であった。

3) Pappo AS *et al.*¹⁷⁾の報告では、初発の転移性の横紋筋肉腫患者 48 例において、奏効率は 46% (22/48 例) (CR 2 例、PR 20 例) であった。

再発又は難治例

1) London WB, *et al.*¹⁹⁾の報告では、再発性神経芽腫患者 62 例のうち有効性評価可能な 59 例において、奏効率は 19% (11/59 例) であった。

2) Nitschke R, *et al.*²⁷⁾の報告では、再発又は難治性の頭蓋外小児悪性固形腫瘍患者 141 例において、CRが 3 例 (神経芽腫 2 例、PNET 1 例)、PRが 2 例 (ESFT及び網膜芽細胞腫 各 1 例) 認められた。

3) Tubergen DG, *et al.*²⁸⁾の報告では、難治性又は有効な治療法がない固形腫瘍患者 40 例を対象として、第 I 相試験として 1.4mg/m²を開始用量として、2.4mg/m²まで増量された。奏効は、神経芽腫 3/9 例にPRが認められた (2.4mg/m²群 2 例、2.0mg/m²群 1 例)。

<本薬単独投与その他の用量>

初発例

Seibel NL, *et al.*²⁵⁾の報告では、初発の転移性の骨肉腫患者 28 例において、3mg/m²/dayが投与された患者 12 例において奏効例は認められず、3.5mg/m²/dayが投与された 16 例のうち、評価可能な 15 例中 1 例がPR、1 例がClinical Responseであった。

再発又は難治例

Langler A, *et al.*²⁶⁾の報告では、再発又は難治性の小児悪性腫瘍患者 20 例において、本薬は 1.5mg/m²/dayの 5 日間、3 週毎に静脈内投与され、CRは 0 例であり、PRが 2 例 (いずれも神経芽腫) であった。

以上より、初発の神経芽腫、横紋筋肉腫、及び ESFT を対象とした海外臨床試験では、各がん腫に対する標準的な化学療法レジメン実施前の本薬及び CPA 併用投与、又は本薬単独投与によって一定の奏効が認められた試験もある。しかしながら、初発の小児悪性

固形腫瘍患者に対して、既存の標準的な化学療法レジメン施行前に本薬を含むレジメンを使用し、奏効を得ることの意義は現時点では不明であり、今後、更なる検討がなされるものとする。

再発又は難治性の神経芽腫、横紋筋肉腫、ESFT等の小児悪性固形腫瘍患者を対象とした海外臨床試験では、CPA併用下で本薬 0.75mg/m²/dayを5日間静脈内投与(21日間間隔)又は本薬単独投与で概ね1日1回2mg/m²の5日間静脈内投与(21日間間隔)の用法・用量において、CRを含む奏効例が確認されており、本薬の有効性が示唆されていると考える。

国内において、要望用法・用量及び本薬単独投与に関する臨床試験成績は報告されていないものの、学会抄録を含む症例報告等の公表文献^{29)~36)}においては、横紋筋肉腫、ESFT、神経芽腫、髄芽腫、脂肪肉腫、胚細胞腫瘍、線維肉腫、ウイルス腫瘍、骨肉腫等の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対して、本薬の用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤(CPA、カルボプラチン、イホスファミド等)との併用においては、概ね0.75mg/m²/dayの5日間静脈内投与、また単独投与では「0.6~2mg/m²/dayの5日間連日投与」又は「2mg/m²/dayの7日間又は10日間連日投与」で用いられており、他の抗悪性腫瘍剤との併用では奏効例が確認されている。

以上の内容、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、検討会議は、日本人の再発又は難治性の神経芽腫、横紋筋肉腫、ESFT等の小児悪性固形腫瘍に対して、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

要望内容である再発又は難治性小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用で、0.75mg/m²/dayの5日間静脈内投与(21日間間隔)、並びに本薬単独の用法・用量について検討された海外臨床試験成績の概略を以下に示した(「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)

<他の抗悪性腫瘍剤との併用>

1) Hunold A, *et al.*¹⁵⁾の報告では、再発又は難治性のESFT患者54例(201コース)において、20例(91コース)で安全性情報が得られ、骨髄抑制の発現したコース割合は76.9%(70/91コース)、Grade 3又は4の感染症は4.4%(4/91コース)であった。Grade 3以上の非血液毒性は認められなかった。1例が2コース後に好中球数減少による真菌性肺炎により死亡した。

2) Saylor RL 3rd, *et al.*¹⁶⁾の2001年の報告では、再発又は難治性の悪性固形腫瘍患者83例において、実施された計307コースのうちGrade 3又は4の有害事象が発現したコースの割合は、好中球数減少53%、血小板数減少44%、貧血27%及び感染症11%であった。

その他Grade 3以上の非血液毒性は、悪心・嘔吐及び血尿各2コース、直腸周囲粘膜炎及びトランスアミナーゼ上昇各1コースであった。

3) Saylor RL 3rd, *et al.*²³⁾の1998年の報告では、再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者33例において、2コース以上実施された患者の計154コースにおけるGrade 3以上の血液学的毒性の発現状況は下表のとおりであり、Grade 3以上の非血液毒性は認められなかった。

本薬の用量 (mg/m ²)	コース数	Grade 3又は4の貧血 例数 (%)	Grade 3又は4の好中球減少症 例数 (%)	7日以上持続するGrade 4の好中球減少症 例数 (%)	Grade 3又は4の血小板減少症 例数 (%)
0.6	25	7 (28)	21 (84)	4 (16)	7 (28)
0.6+G-CSF	44	13 (29)	33 (75)	0	34 (77)
0.75	21	2 (10)	19 (90)	8 (38)	3 (14)
0.75+G-CSF*1	55	38 (69)	47 (85)	6 (11)	53 (96)
0.75+G-CSF*2	9	1 (11)	9 (100)	1 (11)	8 (89)

*1：前治療歴が2レジメン未満

*2：前治療歴が2レジメン以上

4) London WB, *et al.*¹⁹⁾の報告では、再発性神経芽腫患者57例において、重症感染症は11例(19%)、Grade 3又は4の有害事象は、好中球数減少(好中球数900/μL以下)25例(44%)、血小板数減少34例(60%)であった。死亡は肝不全1例(治療開始後2週)が認められた。

<本薬2mg/m²単独投与>

1) London WB, *et al.*¹⁹⁾の報告では、再発性神経芽腫患者57例のうち、重症感染症は18例(32%)、Grade 3又は4の有害事象は、好中球数減少(好中球数900/μL以下)28例(49%)、血小板数減少は35例(61%)であった。

2) Nitschke R, *et al.*²⁷⁾の報告では、再発又は難治性の頭蓋外小児悪性固形腫瘍患者141例において、主な有害事象は骨髄抑制であり、141例539コースのうち、Grade 3又は4の有害事象が発現したコース数は、貧血83、好中球数減少221、血小板数減少162に認められた。敗血症が10例に認められ、そのうち重度の好中球数減少を伴った1例が初回投与後15日目に死亡した。

3) Tubergen DG, *et al.*²⁸⁾の報告では、難治性又は有効な治療がない固形腫瘍患者40例を対象として、第I相試験として1.4mg/m²を開始用量として、2.4mg/m²まで増量された。Grade 4の好中球数減少及び血小板数減少が全ての用量のほぼ全ての患者で初回コースにおいて認められた。脳腫瘍患者(広範な髄膜播種を伴う原始外胚葉性腫瘍)で低ナトリウム血症(130mEq/L)に伴う全身性けいれんが1例認められた。その他の非血液毒性は軽度から中等度であった。

以上より、海外臨床試験では主として骨髄抑制、感染症、悪心・嘔吐、肝機能障害等が認められているものの、これらの事象については、国内添付文書にて注意喚起されているものであった。

国内において、要望用法・用量及び本薬単独投与に関する臨床試験成績は報告されていないものの、学会抄録を含む症例報告等の公表文献^{29)~36)}において、再発又は難治性の横紋筋肉腫、ESFT、神経芽腫、髄芽腫、脂肪肉腫、胚細胞腫瘍、線維肉腫、ウイルムス腫瘍、骨肉腫等の小児悪性固形腫瘍に対する臨床使用実態が報告されている。本薬の用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤（CPA、カルボプラチン、イホスファミド等）との併用では概ね「0.75mg/m²/dayの5日間静脈内投与」、単独投与では「0.6~2mg/m²/dayの5日間連日投与」又は「2mg/m²/dayの7日間又は10日間連日投与」で用いられており、報告された主な有害事象は、骨髄抑制、下痢、肝機能障害等の国内添付文書で既に注意喚起がなされている事象であり、国内外で大きな差異は認められなかった。

以上より、検討会議は以下のとおり考える。

海外臨床試験及び国内の臨床使用実態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注意喚起されている事象であり、既承認の適応症と比較して、発現率や重症度等の安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。

また、本邦では、既に他癌腫で本薬 1.0mg/m²/day又は 1.5mg/m²/dayを5日間静脈内投与（21日間間隔）の用法・用量が承認されており、1.5mg/m²/day以下の投与量について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も考慮すると、以上の海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により患者選択が適切になされ、かつ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、日本人の小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 0.75mg/m²/dayを5日間静脈内投与（21日間間隔）の用法・用量は管理可能と考える。

本薬 2mg/m²/dayの5日間連日静脈内単独投与については、海外臨床試験成績や国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容より、外国人の再発又は難治性悪性小児固形腫瘍患者に対する忍容性は確認されているものと考え。一方、本邦の小児悪性腫瘍領域においては、本薬単独で 2mg/m²/dayの5日間連日静脈内投与の症例報告等は確認されているものの、成人固形癌患者を対象とした第I相試験において、本薬の5日間連日投与時のMTDは本邦では 1.5mg/m²、欧米では 1.5又は 2mg/m²/dayと報告されており、1.5mg/m²/dayを超える用量に対する忍容性は民族間で異なる可能性が示唆されていること、及び他のがん腫に対する本邦での既承認用法・用量は「1日1回 1.0mg/m²又は 1.5mg/m²の5日間連日投与」であり、国内の成人患者では第I相試験も含め 2mg/m²/dayの投与経験が全くないことを踏まえると、本薬 2mg/m²/dayの5日間連日静脈内投与の日本人小児患者に対する安全性については懸念があると考え。

なお、海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において、1歳未満の患者及び低出生体重児への使用時の安全性情報は確認できなかったことから、添付文書においては、引き続

き、当該患者に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を継続して行うことが適切と判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

要望された「他の抗悪性腫瘍剤との併用で $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を 5 日間静脈内投与し、少なくとも 16 日間休薬する、これを 1 コースとして繰り返す」用法・用量については、国際的な教科書及び診療ガイドラインでは、再発又は難治性の神経芽腫、横紋筋肉腫、ESFT、骨肉腫に対する治療選択肢の 1 つとして推奨されている。また、当該用法・用量で実施された海外臨床試験においても、神経芽腫、横紋筋肉腫、ESFT、骨肉腫、ウィルムス腫瘍、肝芽腫、肺芽腫等を含む再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍を含めた検討がなされ、CRを含む奏効例が確認され、有効性が示唆されている。また、本薬の単独投与については、海外臨床試験では、概ね 1 日 1 回 $2\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間静脈内投与で用いられ、CRを含めた奏効例が認められており、国際的な教科書及び診療ガイドラインには、再発又は難治性の横紋筋肉腫及び神経芽細胞腫における治療選択肢の一つと記載されている。

国内では、他の抗悪性腫瘍剤（CPA、カルボプラチン、イホスファミド等）との併用において、横紋筋肉腫、ESFT、神経芽腫、髄芽腫、脂肪肉腫、胚細胞腫瘍、線維肉腫、ウィルムス腫瘍、骨肉腫等の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対して、主として他の抗悪性腫瘍剤との併用で、本薬は概ね $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間静脈内投与で用いられており、奏効例が確認されている。

以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、本薬の有効性は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）。

安全性について、海外臨床試験及び国内の臨床使用実態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注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。

また、本邦では、既に他癌腫で本薬 $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を 5 日間静脈内投与（21 日間間隔）及び本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を 5 日間静脈内投与（21 日間間隔）の用法・用量が承認されており、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も考慮すると、海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により患者選択が適切になされ、かつ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、日本人の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用は管理可能と考える。

本薬 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間連日静脈内単独投与については、海外臨床試験成績や国際的

な教科書及び診療ガイドラインの記載内容より、外国人の再発又は難治性悪性小児固形腫瘍患者に対する忍容性は確認されているものとする。一方、本邦の小児悪性腫瘍領域においては、本薬単独で $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間連日静脈内投与の症例報告等は確認されているものの、成人固形癌患者を対象とした第 I 相試験において、本薬の 5 日間連日投与時の MTD は本邦では $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、欧米では 1.5 又は $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ と報告されており、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を超える用量に対する忍容性は民族間で異なる可能性が示唆されていること、及び他のがん腫に対する本邦の既承認用法・用量は「1 日 1 回 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 又は $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間連日投与」であり、国内の成人患者では第 I 相試験も含め $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の投与経験が全くないことを踏まえると、本薬 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間連日静脈内単独投与の日本人小児患者に対する安全性については懸念があるとする（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、日本人の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤と併用において、本薬 1 日 1 回 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間静脈内投与（21 日毎）の用法・用量の有用性は、医学薬学上公知であると判断可能とする。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の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）

小児悪性固形腫瘍

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、再発又は難治性の横紋筋肉腫、ESFT、神経芽腫を中心とした小児悪性固形腫瘍に対する本薬の有用性が医学薬学上公知であると判断したことから（「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。

効能・効果の表記については、厚生労働省に設置された「抗がん剤併用療法に関する検討会」での検討経緯等も踏まえ、これまでに得られている知見を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により使用されるのであれば、前治療の有無等に関する内容や癌腫の詳細は表記せずに「小児悪性固形腫瘍」とすることで差し支えないと判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載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）
小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1日1回、0.75mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人小児悪性固形腫瘍患者に対する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、海外臨床試験成績及び国内の臨床使用実態において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 1日1回 0.75mg/m²を5日間連日点滴静注（21日間間隔）の用法・用量で発現した主な有害事象については、概ね国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。

また、本邦では、既に他癌腫で本薬 1.0mg/m²/dayを5日間静脈内投与（21日間間隔）及び本薬 1.5mg/m²/dayを5日間静脈内投与（21日間間隔）の用法・用量が承認されており、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も考慮すると、海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により適切な患者選択がなされ、かつ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、日本人の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用における当該用法・用量は管理可能と考える。

以上より、検討会議は、日本人の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 1日1回 0.75mg/m²の5日間連日点滴静注（21日間間隔）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。

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

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者に対する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、安全性について、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 1 日 1 回 0.75mg/m²の 5 日間連日点滴静注（21 日間間隔）で発現した有害事象については、国内添付文書で既に注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。

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) 米国添付文書
- 2) Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Executive Summary
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM163152.pdf>
- 3) Clinical Review of Labeling Supplement with Clinical Data
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM163149.pdf>
- 4) 英国添付文書
- 5) 独国添付文書
- 6) 仏国添付文書
- 7) 加国添付文書
- 8) 豪州添付文書
- 9) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Bone Cancer Version 2. 2012.
- 10) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft tissue sarcoma Version 2. 2012.
- 11) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. Date

- of last modified, 7 May 2012.
- 12) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment Treatment. Date of last modified, 18 May 2012.
 - 13) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Family of Tumors Treatment. Date of last modified, 14 May 2012.
 - 14) Bernstein ML *et al.* Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: pediatric oncology group/children's cancer group phase II study 9457- a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2006; 24(1): 152-9.
 - 15) Hunold A *et al.* Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47: 795-800.
 - 16) Saylor RL 3rd *et al.* Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors : a pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3463-9.
 - 17) Pappo AS *et al.* Up-Front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 213-9.
 - 18) Walterhouse DO *et al.* Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1398-403.
 - 19) London *et al.* Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3808-15.
 - 20) Meazza C *et al.* Efficacy of topotecan plus vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory rhabdomyosarcoma. *Med Oncol* 2009, 26: 67-72.
 - 21) ESMO ガイドライン Hogendoorn PCW. *Annals of Oncology* 2010; 21 Supplement 5: v204-13.
 - 22) Arndt CA *et al.* Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5182-8.
 - 23) Saylor RL 3rd *et al.* Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 945-52.
 - 24) Kretschmar CS *et al.* Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4119-26.
 - 25) Seibel NL *et al.* Upfront window trial of topotecan in previously untreated children and

- adolescents with poor prognosis metastatic osteosarcoma Children's Cancer Group (CCG) 7943. *Cancer*, 2007; 109: 1646-53.
- 26) Langler A *et al.* Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood-a phase-II-study. *Klin Padiatr*, 2002; 214: 153-6.
- 27) Nitschke R *et al.* Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Ped Hematol Oncol*. 1998; 20: 315-8.
- 28) Tubergen DG *et al.* Phase I trial and pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors: a pediatric oncology group study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996; 18: 352-61.
- 29) 牧本敦. 再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第 I/II 相臨床試験 平成 21 年度 総括・分担研究報告書
- 30) 福田邦夫, 他. 小児の固形腫瘍に対する Topotecan 単独および Topotecan-Cyclophosphamide 療法の経験. *日本小児血液学会雑誌* 2006; 20: 445.
- 31) 船越康智, 他. 難治性小児固形腫瘍に対する適応外使用薬である塩酸ノギテカンの使用経験. *小児がん* 2009; 46: 390.
- 32) 楠木重範, 他. 小児固形腫瘍に対する Nogitecan (topotecan) の安全性と有効性. *日小血会誌* 2005; 19: 419.33) 越野もえ子, 他. 難治性横紋筋肉腫への Irinotecan, Nogitecan の使用経験. *日小血会誌* 2006; 20: 407.
- 34) 梶原良介, 他. 小脳原発髄芽腫の第 3 再発に対して topotecan, thiotepa, carboplatin を前処置とした大量化学療法, および temozolomide による維持療法を行い無病生存している 8 歳男児例. *小児がん* 2007; 44: 9-14.
- 35) 青木由貴, 他. 化学療法抵抗性を示した Wilms 腫瘍に対する薬物動態解析にもとづくトポテカン (ノギテカン) の投与経験. *小児がん* 2009; 46(3): 337-42.
- 36) 大杉夕子, 他. Nogitecan が有効であった肺転移が疑われた上顎骨原発 osteosarcoma. *日小血会誌* 2005; 19: 396.
- 37) Karosas AO. Ewing's sarcoma. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010; 67: 1599-605.
- 38) Gupta AA, *et al.* New drugs for the treatment of metastatic or refractory soft tissue sarcomas in children. *Future Oncology*. 2006; 2: 675-85.
- 39) Lager JJ *et al.* Pooled analysis of phase II window studies in children with contemporary high-risk metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3415-22.
- 40) Ferrari A, *et al.* Current chemotherapeutic strategies for rhabdomyosarcoma. *Expert Review of Anticancer therapy*. 2005; 5: 283-94.
- 41) Estlin EJ, *et al.* Clinical and cellular pharmacology in relation to solid tumours of childhood. *Cancer Treat Rev*. 2003; 29: 253-73.
- 42) Orbach D, *et al.* Effectiveness of chemotherapy in rhabdomyosarcoma: example of orbital

- primary. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2003; 4: 2165-74.
- 43) Weinstein JL, *et al.* Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. The Oncologist. 2003; 8: 278-92.
- 44) Raney RB *et al.* Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol. 2001; 23: 215-20.
- 45) Ruyman FB *et al.* Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcoma. Cancer Invest. 2000; 18: 223-41.
- 46) Wang LL, *et al.* Chapter 123: Solid Tumors of Childhood. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- 47) Brodeur GM, *et al.* Section 4: Management of Common Cancers of Childhood Chapter 30: Neuroblastoma. In: Pizzo PA and Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- 48) 小児がん診療ガイドライン. 2011年版. 日本小児がん学会 編. 金原出版

第 I 回要望で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 （前回会議時に検討中であったもの）

目 次

精神・神経 WG.....	1	抗菌・抗炎症 WG.....	3
本邦における適応外薬.....	2	＜抗菌薬分野＞ 本邦における適応外薬.....	4

注）今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

精神・神経 WG

<精神・神経用薬分野>

本邦における適応外薬…………… 2

1. 精神・神経WG
○精神・神経用薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野に関係	開発要請に対する企業見解(概略)注	特記事項等
114	日本睡眠学会	クロミプラミン塩酸塩	アナフラニール錠	アルフレッサファーマ	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作		要望内容に関連する効能・効果は海外(英国、独国)で承認されており、国際的な診断治療ガイドラインや教科書等にも記載されている。また、本剤の効果については、1960年代より知られており(Expert Opin Emerging Drugs, 15:139-58, 2010)、多くの総説等に記載されているが、国内使用実態については現時点で十分に把握できていないため、今後、関連学会の協力を得て、要望内容に係る日本人の使用実態調査等を実施し、日本人における本剤の安全性及び有効性等について確認し、公知申請を希望する。	第2回(平成22年12月13日)開発要請品目 使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

抗菌・抗炎症 WG

<抗菌薬分野>

本邦における適応外薬…………… 4

2. 抗菌・抗炎症WG

○抗菌薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
239	日本感染症教育研究会 社団法人 日本感染症学会	バンコマイシン塩酸塩	塩酸バンコマイシン点 滴静注用	塩野義製薬	<適応菌種> メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球 菌、ペニシリン耐性腸球菌 <適応症> 好中球減少時の発熱 等		有効性及び安全性について総合 評価を行ったところ、外国人と日本 人で異なる点もなく、本剤は要望 疾患に対する治療薬として臨床現 場で用いられていることを確認し た。また、要望内容について、既に 海外で承認され、国内外の治療ガ イドラインにも記載されていること、 更に、教科書に加え使用実態を示 す信頼できる海外文献も多数ある ことから、公知申請を希望する。 しかし、本剤は重症感染症に対す る最後の砦となる治療薬であるこ と、耐性菌拡大の懸念は医療現場 でも大きいと推察されることから、 耐性菌拡大防止のためのガイドラ インを策定し、適正使用が厳格に 推進される環境が整備されること が要望された効能を追加する承認 申請の前提となる。	第2回(平成22年12月13日)開発要請品目 WGで詳細に検討中。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

第Ⅱ回要望で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 （前回会議時に検討中であったもの）

目 次

代謝、その他 WG	1	抗がん WG	9
循環器 WG	3	生物 WG	11
精神・神経 WG	5	小児 WG	13
抗菌・抗炎症 WG	7		

注）今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

代謝・その他 WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-253.1	日本消化器内視鏡学会	ヨード化ケシ脂肪酸エチルエステル	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療	ゲルベ・ジャパン株式会社	代謝・その他WG	公知申請を希望する。	混合して用いるシアノアクリレート剤(ヒスタクリル)の進捗を踏まえて検討中。
II-253.2	日本インターベンショナル・ラジオロジー(IVR)学会	ヨード化ケシ脂肪酸エチルエステル	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療	ゲルベ・ジャパン株式会社	代謝・その他WG	公知申請を希望する。	混合して用いるシアノアクリレート剤(ヒスタクリル)の進捗を踏まえて検討中。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

循環器 WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-91	日本外科学会	魚油由来ω3系静注用脂肪製剤	腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善	フレゼニウスカービジャパン株式会社	循環器WG(小児WG)	対象患者も少なく、病態もそれぞれ大きく異なっており、比較試験等を計画することは困難であること、及び企業の規模等から、国内における臨床試験の実施が困難であることから、米国での臨床試験の結果及び日本での臨床研究成績をもとに申請することを検討している。	WGにて詳細検討中。
II-127	公益社団法人 日本麻酔科学会	チオペンタールナトリウム	頭蓋内圧亢進症	田辺三菱製薬株式会社	循環器WG	公知申請を希望する。	WGにて詳細検討中。
II-279	公益社団法人 日本産科婦人科学会	レボノルゲストレル	過多月経	バイエル薬品株式会社	循環器WG	公知申請を希望する。	WGで詳細検討中。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

精神・神経 WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-195.1	精神・神経疾患研究開発費 「筋ジストロフィーの治験拠点 整備、包括的診療ガイドライ ンの研究」班	プレドニゾン	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	塩野義製薬株式会社	精神・神経WG(小児 WG)	公知申請を希望する。	精神・神経WGは、提出された資料から、 公知申請を行うことは妥当と考える(「公 知申請への該当性に係る報告書(案)」 参照)。
II-195.2	日本小児神経学会	プレドニゾン	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	塩野義製薬株式会社	精神・神経WG(小児 WG)	公知申請を希望する。	精神・神経WGは、提出された資料から、 公知申請を行うことは妥当と考える(「公 知申請への該当性に係る報告書(案)」 参照)。
II-195.3	日本神経学会	プレドニゾン	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	塩野義製薬株式会社	精神・神経WG(小児 WG)	公知申請を希望する。	精神・神経WGは、提出された資料から、 公知申請を行うことは妥当と考える(「公 知申請への該当性に係る報告書(案)」 参照)。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

抗菌・抗炎症 WG

要望番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
II-189.1	日本熱帯医学会・日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒブノゾイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。
II-189.2	日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒブノゾイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。
II-190.1	日本熱帯医学会・日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒブノゾイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG(小児WG)	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。
II-190.2	日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒブノゾイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG(小児WG)	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。
II-262	一般社団法人日本リウマチ学会	リツキシマブ(遺伝子組換え)	ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	全薬工業株式会社	抗菌・抗炎症WG	公知申請を希望する。	抗菌・抗炎症WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

抗がん WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-141	日本乳癌学会	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加	中外製薬株式会社	抗がんWG	公知申請を希望する。	抗がんWGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。
II-148	日本小児血液学会 日本小児がん学会 (一部、日本臨床腫瘍学会を含む)	ノギテカン	小児悪性固形腫瘍	日本化薬株式会社	抗がんWG(小児WG)	公知申請を希望する。	抗がんWGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。
II-263	日本造血細胞移植学会	リツキシマブ(遺伝子組換え)	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人)	全薬工業株式会社	抗がんWG	公知申請を希望する。	抗がんWGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。
II-264	日本造血細胞移植学会	リツキシマブ(遺伝子組換え)	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児)	全薬工業株式会社	抗がんWG(小児WG)	公知申請を希望する。	抗がんWGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

生物 WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-172	厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「後天性血友病XIIIの実態調 査、発症機序の解明と治療方 法の開発」研究班	人血液凝固第XIII因子	後天性血液凝固第XIII因子欠乏 症による出血傾向	CSLベーリング株式会社	生物WG	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

小児 WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-17	小児救急医学会	アドレナリン	0.01%注射液の剤形追加 心停止の補助治療、各種疾患も しくは状態に伴う急性低血圧また はショック時の補助治療	第一三共株式会社	小児WG(循環器 WG)	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-44	日本小児内分泌学会	エストラジオール	性腺機能低下症、性腺摘出、ま たは原発性卵巣不全による低エ ストロゲン症の治療	久光製薬株式会社	小児WG(循環器 WG)	公知申請を希望する。	WGにて詳細検討中。
II-45	日本小児呼吸器疾患学会	エタンブトール塩酸塩	肺結核およびその他の結核症の 小児用法・用量の追加	サンド株式会社 科研製薬株式会社	小児WG(抗菌・抗炎 症WG)	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-272.1	日本小児呼吸器疾患学会	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の 小児用法・用量の追加	第一三共株式会社 サンド株式会社	小児WG(抗菌・抗炎 症WG)	公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。
II-272.2	日本感染症学会	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の 小児用法・用量の追加	第一三共株式会社 サンド株式会社	小児WG(抗菌・抗炎 症WG)	公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) 製剤の取扱いについて

1. これまでの経緯

3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (以下「 ^{131}I -MIBG」という。)に関して、第2回開発要望募集において、別添1のとおり要望が提出されている。

これらの要望の多くは、既に診断薬として承認されている富士フィルム RI ファーマ株式会社のフェオ MIBG-I131 注射液に対する効能追加を求める内容となっている。

2. 治療用の ^{131}I -MIBG 製剤について

要望されている神経芽腫、褐色細胞腫、甲状腺髄様腫の治療に当たっては 3.7GBq 以上の ^{131}I -MIBG を投与する必要がある。一方、既に承認されているフェオ MIBG-I131 注射液では、1バイアル当たりの放射エネルギーが低く、当該用量の投与に適していないこと、これらの治療が行われている海外では治療用の製剤があり、診断用のフェオ MIBG-I131 注射液とは放射エネルギー、放射能濃度及び比放射能が大きく異なる。この点について、富士フィルム RI ファーマ株式会社より別添2のとおり、治療用の製剤については ^{131}I -MIBG の製造条件、新規添加剤等の検討を含め、新たに製剤の開発を行うことが必要であるとの意見が提出されている。

3. 対応案について

上記を踏まえ、 ^{131}I -MIBG に対する要望ではフェオ MIBG-I131 注射液の効能追加とされているものの、本邦にはない新たな製剤が必要となることから、未承認薬に対する要望として取り扱うこととしたい。

(別添1)

<要望の概要>

要望番号	要望者	要望する医薬品	要望内容
II-5	個人	フェオ MIBG-I131 注射液 (富士フィルム RI ファーマ株式会社)	(効能・効果) 神経芽腫 (用法・用量) 3.7~7.4 GBq 静脈投与
II-6.1	褐色細胞腫を考える会	フェオ MIBG-I131 注射液 (富士フィルム RI ファーマ株式会社)	(効能・効果) 褐色細胞腫 (用法・用量) 3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分 から 4 時間かけて静脈投与する。
II-6.2	一般社団法人日本癌治療学会	I-RAO2 等の外国製剤	(効能・効果) 褐色細胞腫 (用法・用量) 3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分 から 4 時間かけて静脈投与する。
II-6.3	社団法人日本内分泌学会	フェオ MIBG-I131 注射液 (富士フィルム RI ファーマ株式会社)	(効能・効果) 褐色細胞腫 (傍神経節細胞腫を含む) (用法・用量) 3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分 から 4 時間かけて静脈投与する。
II-6.4	個人	フェオ MIBG-I131 注射液 (富士フィルム RI ファーマ株式会社)	(効能・効果) 褐色細胞腫 (用法・用量) 3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分 から 4 時間かけて静脈投与する。
II-7	個人	フェオ MIBG-I131 注射液 (富士フィルム RI ファーマ株式会社)	(効能・効果) 甲状腺髄様癌 (用法・用量) 3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分 から 4 時間かけて静脈投与する。

「フェオ MIBG-I131 注射液」を適応外薬とすることの妥当性について

東京都中央区京橋2-14-1
 富士フィルムR Iファーマ株式会社
 代表取締役社長 熊野 嘉郎

第2回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集において、関連学会等から「フェオ MIBG-I131 注射液」を“適応外薬”として、褐色細胞腫、神経芽腫及び甲状腺髄様癌の「治療」が要望されました。しかしながら、弊社は以下に示すごとく、治療用途に適した¹³¹I-MIBG製剤を新たに開発する必要があると考えます。

「フェオ MIBG-I131 注射液」は、褐色細胞腫、神経芽腫及び甲状腺髄様癌の「診断」を目的に開発した放射性医薬品です。その有効成分は、3-ヨードベンジルグアニジン (MIBG) に放射性の¹³¹Iが結合した¹³¹I-MIBGで、欧州で承認されている治療用¹³¹I-MIBG製剤と有効成分は同じです。しかし、「フェオ MIBG-I131 注射液」の分量は診断用に設定されたものであり、下表にお示ししましたように、放射能量、放射能濃度及び比放射能について、「フェオ MIBG-I131 注射液」と治療用¹³¹I-MIBG製剤とでは大きく異なります。従って、褐色細胞腫、神経芽腫及び甲状腺髄様癌の「治療」を目的とする場合、診断用の「フェオ MIBG-I131 注射液」ではなく、治療用¹³¹I-MIBG製剤を使用する必要があります。本邦で¹³¹I-MIBG内照射療法に使用されている薬剤は、「フェオ MIBG-I131 注射液」ではなく、欧州で承認されている治療用¹³¹I-MIBG製剤の個人輸入品です。

表 フェオ MIBG-I131 注射液及び治療用¹³¹I-MIBG製剤の比較

	フェオ MIBG-I131 注射液	治療用 ¹³¹ I-MIBG製剤*
放射能量 (MBq)	20	3,700
放射能濃度 (MBq/mL)	20	370
比放射能 (MBq/mg)	111~185	> 616
液量 (mL)	1	10

*: IZOTOP社 (ハンガリー) の治療用¹³¹I-MIBG製剤

「フェオ MIBG-I131 注射液」と放射能濃度及び比放射能が異なる治療用¹³¹I-MIBG製剤を開発するには、製剤研究として新たに以下の検討が必要となります。

- ・ ¹³¹I と MIBG の反応条件及び工程の検討

比放射能について、「フェオ MIBG-I131 注射液」よりも数倍高い製剤を作製しなければなりません。そのためには、現状の¹³¹I と MIBG の反応条件及び工程を見直し、

^{131}I を高率にMIBGのヨウ素と置換させる方法を検討する必要があります。

- 安定性等の検討

高濃度かつ高比放射能の製剤は放射線分解の影響で脱ヨウ素化しやすく、安定性が問題となります。そのため、製剤の安定性を確認し、必要に応じて安定化剤等の添加剤の使用を検討する必要があります。

- 規格・安定性試験等の実施

製剤の高濃度化及び高比放射能化に伴い、定量法等の新たな分析方法を開発し、分析バリデーション及び規格・安定性試験を実施する必要があります。

以上より、褐色細胞腫、神経芽腫及び甲状腺髄様癌の「治療」を目的とした治療用 ^{131}I -MIBG製剤は、「フェオMIBG-I131注射液」とは全くの別製剤であり、その開発には一からの検討が必要になると考えます。

以 上

企業から提出された開発工程表について

開発工程表の提出状況について

- これまで提出されていた開発工程表 186 件(第 I 回要望)及び 74 件(第 II 回要望)について、企業より 2012 年 11 月 30 日現在の状況を踏まえた開発工程表が提出された。未提出の企業はなかった。
- 提出された開発工程表の現状については資料 6-2「企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)」及び資料 6-3「企業から提出された開発工程表の概要等(第 II 回要望)」参照。

開発工程表の評価基準について

- 開発要請を受けた企業が適切な開発計画を立てているか又は開発計画に従って適切に開発を行っているか評価を行う。
- 承認済みの医薬品については、その旨報告を行い、以降の評価を行わない。
- 「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の条件として、開発要請を受けた品目について「半年以内の公知申請」または「一年以内の治験の着手」を求めていることから、以下の基準に基づいて、各開発計画又は実際の開発の状況について評価を行う。

開発工程表の評価基準

- (1) 第 I 回要望分開発要請品目(開発要請時: 2010 年 5 月、2010 年 12 月、2011 年 5 月)
- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
 - ②. 開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
 - ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
 - ④. 開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
 - ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
 - ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(2) 第Ⅱ回要望分開発要請品目（開発要請時：2012年4月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内（2012年10月まで）にWGの結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内（2013年4月まで）に治験計画届を提出したものの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内（2013年4月まで）に承認申請したものの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

資料 6-2

企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)(平成24年11月30日現在)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1回開発要請分※ (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
承認済み	65	33	1	99
承認申請済み	18	10	2	30
治験計画届提出済み	20	24	0	44
公知申請予定	0	2	0	2
治験計画届提出予定	0	0	0	0
その他	4	5	2	11
合計	107	74	5	186

※要望番号176(デキサメタゾン)については2010年10月に開発要請

2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
承認済み	65	33	1	99
承認申請済み	18	10	2	30
治験計画届提出済み	20	24	0	44

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの。

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
0	2	0	2

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	計
4	5	2	11

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの（99件）

<第1回開発要請分（65件）>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）
350	セルジーン	レナリドミド	レブラミドカプセル	5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	2010年8月
27	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン錠	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に伴う心房細動	2010年9月
202	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	2010年10月
269	ファイザー	プレガバリン	リリカカプセル	末梢性神経障害性疼痛	2010年10月
190	サノフィ	ドセタキセル	タキソテル点滴静注用	頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌の用法用量の1回最高用量を75mg/m ² へ増大	2010年11月
15	日本新薬	アザシチジン	ビダーザ注射用	骨髄異形成症候群	2011年1月
96	ヤンセンファーマ	ガラントミン臭化水素酸塩	レミニール錠	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月
319	第一三共	メマンチン塩酸塩	メモリー錠	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
95	中外製薬	カペシタビン	ゼロータ錠	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2011年2月
122	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月
137	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss症候群, 大動脈炎症候群等)	2011年2月
138	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年2月
140	塩野義製薬	シクロホスファミド静注剤	注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss症候群, 大動脈炎症候群等)	2011年2月
212	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月
357	エーザイ	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	小児における維持投与量(mg/kg/日)の目安を以下に示す。 12カ月未満:0.16mg/kg/日 1歳以上15歳未満:0.04~0.10mg/kg/日 (下線部追加)	2011年2月
77 a	大塚製薬	レボカルニチン塩化物	エルカルチン錠	カルニチン欠乏症	2011年3月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
255	日本化薬	ピンブラスチン硫酸塩	エクザール注射用	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ランゲルハンス細胞組織球症	2011年3月
238	アボットジャパン	パンクレリパーゼ	リパクレオン顆粒、リパクレオンカプセル	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充	2011年4月
341	ノバルティス ファーマ	リバスチグミン	イクセロンパッチ	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年4月
2	富士フイルムRIファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン(123I)注射液	ミオMIBG-I 123注射液	腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断 褐色細胞腫	2011年5月
16	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月
16	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月
17	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月
17	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
60	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症 を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月
60	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症 を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月
244	田辺三菱製薬	ビソプロロールフマル酸塩	メインテート錠	次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	2011年5月
282	エーザイ	ベラパミル塩酸塩	ワソラン静注、ワソラン錠	頻脈性不整脈(発作性上室性頻拍、心房細動・粗動)の小児用法・用量の追加	2011年5月
304	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	ネフローゼ症候群	2011年5月
342	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症 を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
342	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月
343	武田薬品工業	リ्यूプロレリン酢酸塩	リ्यूプリン注射用	通常、4週に1回リ्यूプロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180 μ g/kgまで増量できる。 (下線部追加)	2011年5月
363	日本血液製剤機構	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「日本血液製剤機構」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月
363	日本製薬	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチャク」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月
69	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ(活性型) (遺伝子組換え)	注射用ノボセブン ノボセブンHI静注用	血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	2011年6月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
231	協和発酵キリン	バルプロ酸ナトリウム	デパケン錠、デパケンR錠、デパケン細粒、デパケンシロップ	片頭痛発作の発症抑制	2011年6月
76	中外製薬	エルロチニブ塩酸塩	タルセバ錠	治癒切除不能な肺癌	2011年7月
89	ファイザー	ガバペンチン	ガバペン錠	<p>通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量について、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。</p> <p>(下線部追加)</p>	2011年7月
286	ノーベルファーマ	ホスフェニトインナトリウム水和物	ホストイン静注	<ul style="list-style-type: none"> ・てんかん重積状態 ・脳外科手術又は意識障害(頭部外傷後等)のてんかん発作の発現抑制 ・フェニトインの経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法 	2011年7月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
291	MSD	ポリノスタット	ゾリンザカプセル	皮膚T細胞リンパ腫	2011年7月
11	日本メジフィジックス	ペンテト酸カルシウム三ナトリウム	ジトリペンタートカル静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月
13	日本メジフィジックス	ペンテト酸亜鉛三ナトリウム	アエントリペンタート静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月
266	アストラゼネカ	フルベストラント	フェソロデックス筋注用	閉経後乳癌	2011年9月
278	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	手術不能又は再発乳癌	2011年9月
87	ノバルティス ファーマ	カナキヌマブ	イラリス皮下注用	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	2011年9月
264.2	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカンカプセル、ジフルカン静注液	小児の用法・用量の追加 小児用懸濁剤の剤形追加	2011年11月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
20	グラクソ・スミスクライン	アトバコン	サムチレール内用懸濁液	ニューモシチス肺炎,ニューモシチス肺炎の発生抑制	2012年1月
55	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	脳神経外科手術時における脳血管の造影(赤外線照射時の蛍光測定による)	2012年2月
201	中外製薬	ドルナーゼ アルファ	プルモザイル	嚢胞性線維症における肺機能の改善	2012年3月
293 a	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ミグルスタット	ブレーザカプセル	ニーマン・ピック病C型	2012年3月
315	塩野義製薬	メロニダゾール内服剤、経腔剤	フラジール内服錠 フラジール腔錠	〈適応菌種〉本剤に感性のガードネラ・バジナリス、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、ペプトストレプトコッカス属、モビリンカス属 〈適応症〉細菌性膣症	2012年3月
132	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル	らい性結節性紅斑	2012年5月
246	佐藤製薬	ヒトチロトロピンアルファ(遺伝子組換え)	タイロゲン筋注用	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助	2012年5月
318	サンノーバ	メナテトレノン	ケイツー・シロップ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防	2012年5月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
33	ファイザー	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 ノルバスクOD錠	小児への投与 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月
33	大日本住友製薬	アムロジピン ベシル酸塩	アムロジン錠、アムロジンOD錠	小児の場合 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月
64	MSD	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠	高血圧症： 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。通常、生後1ヵ月以上の小児には、 <u>エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。</u> (下線部追加)	2012年6月
331	アストラゼネカ	リシノプリル	ゼストリル錠	高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常、6歳以上の小児には、 <u>リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。 (下線部追加)	2012年6月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
331	塩野義製薬	リシノプリル	ロンゲス錠	<p>高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10~20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(下線部追加)</p>	2012年6月
23	日本イーライリリー	アトモキセチン	ストラテラカプセル	<p>注意欠陥/多動性障害(AD/HD) 18歳以上の患者 通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80~120mgで維持する。 ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。</p> <p>(下線部追加)</p>	2012年8月
230	ノバルティス ファーマ	バルサルタン	ディオバン錠	<p>高血圧症 通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。</p> <p>(下線部追加)</p>	2012年8月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
313	塩野義製薬	メロニダゾール内服剤	フラジール内服錠	<p>2. 嫌気性菌感染症 <適応菌種> 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 <適応症> 深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、肺炎、肺膿瘍、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍</p> <p>3. 感染性腸炎 <適応菌種> 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル <適応症> 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)</p> <p>6. アメーバ赤痢 7. ランブル鞭毛虫感染症 (下線部追加)</p>	2012年8月
104	ノーベルファーマ	カルムスチン脳内留置用製剤	ギリアデル	悪性神経膠腫	2012年9月
156	Meiji Seikaファルマ	スチリペントール	ディアコミット	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法	2012年9月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
195	ノバルティス ファーマ	トブラマイシン	トービー吸入液	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状改善 吸入用製剤の剤形追加	2012年9月

<第2回開発要請分(33件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
126	ジェンザイム・ジャパン	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	腎移植後の急性拒絶反応の治療	2011年4月
285	アストラゼネカ	ホスカルネットナトリウム	点滴静注用ホスカビル注	造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症	2011年5月
139	塩野義製薬	シクロホスファミド	エンドキサン錠	ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)	2011年9月
250	日本血液製剤機構	ヒト免疫グロブリン	献血ヴェノグロブリンIH5%静注	全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)	2011年9月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
295	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル	腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児用法・用量の追加	2011年9月
196	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法	2011年11月
197	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加	2011年11月
82	ノバルティス ファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチンLAR筋注用	消化管神経内分泌腫瘍	2011年11月
301	ノバルティス ファーマ	メチラポン	メトピロンカプセル	クッシング症候群	2011年11月
264.1	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカン静注液、ジフルカンカプセル	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	2011年11月
100	ブリistol・マイヤーズ	カルボプラチン	パラプラチン注射液	乳癌	2011年11月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
107	中外製薬	グラニセロン塩酸塩	カイトリル錠 カイトリル細粒 カイトリル注 カイトリル点滴静注 バッグ	放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2011年12月
161	サノフィ	セフォタキシムナトリウム	クラフォラン注射用	通常小児には、セフォタキシムとして1日50~100mg(力価)/kgを3~4回に分けて静脈内に注射する。 なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2~4回に分割投与する。また小児では150mg(力価)/kgまで増量し、3~4回に分割投与する。なお、 <u>小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)/kgまで増量できる。</u> (下線部追加)	2011年12月
34	アステラス製薬	アモキシシリン	サワシリン細粒	小児:アモキシシリン水和物として、通常1日20~40mg(力価)/kgを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が、 <u>1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。</u> (下線部追加)	2012年2月
34	協和発酵キリン	アモキシシリン	パセトシン細粒	小児:アモキシシリン水和物として、通常1日20~40mg(力価)/kgを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が、 <u>1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。</u> (下線部追加)	2012年2月
47	ノバルティス ファーマ	イマチニブメシル酸	グリベック錠	FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	2012年2月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
62	日本化薬	エトポシド	ラステットSカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月
62	ブリistol・マイヤーズ	エトポシド	ベプシドカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月
143	ブリistol・マイヤーズ	シスプラチン	ブリプラチン注	胆道癌	2012年2月
143	日本化薬	シスプラチン	ランダ注	胆道癌	2012年2月
276	Meiji Seikaファルマ	ベンジルペニシリンカリウム	注射用ペニシリンGカリウム	<適応菌種>梅毒トレポネーマ <適応症>梅毒	2012年2月
46	塩野義製薬	イホスファミド	注射用イホマイド	悪性リンパ腫	2012年3月
218	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	血管肉腫	2012年3月
219	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する食道癌	2012年3月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
220	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	2012年3月
221	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	進行又は再発の子宮頸癌	2012年3月
222	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加	2012年3月
43	Meiji Seikaファルマ	アンピシリンナトリウム	ビクシリン注射用	小児 アンピシリンとして、通常、小児には1日100～200mg(力価)/kgを3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日400mg(力価)/kgまでとする。 新生児 アンピシリンとして、通常、新生児には1日50～200mg(力価)/kgを2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。	2012年5月
112 b	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞) (下線部追加)	2012年8月

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
125	中外製薬	スルファメトキサゾール・トリメ プリム配合剤	バクトラミン錠、バク トラミン配合顆粒	ニューモシチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月
125	塩野義製薬	スルファメトキサゾール・トリメ プリム配合剤	バクタ配合錠、バクタ 配合顆粒	ニューモシチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月
112 a	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	2012年9月
340	ファイザー	リネゾリド	ザイボックス錠、ザイ ボックス注射液	通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに経口投与する。通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10 mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600 mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年11月

<第3回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)
274.1	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	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に使用する場合 成人 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3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。 小児 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5~2mg/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4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年5月

a-1. 承認申請済みのもの（30件）

<第1回開発要請分(18件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
5	ノーベルファーマ	アミノレブリン酸塩酸塩	アラベル	悪性神経膠腫(WHOグレードⅢ及びⅣ)に対する手術における悪性組織の視覚化
6	日本新薬	アカンプロサートカルシウム	レグテクト錠	アルコール依存症患者における抗酒療法
9	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	腋窩多汗症
12	日本メジフィジックス	Ioflupane I123 Injection	DaTSCAN	パーキンソン症候群患者及び当該疾患を疑う患者におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ
77	b 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン	乳幼児のための液剤の開発
77	c 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン	急性期の患者及び経口摂取ができない患者に対して静注用製剤の開発
159	a メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部扁平上皮癌 (局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法との併用)
159	b メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部扁平上皮癌 (再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対する白金製剤を含む化学療法との併用)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
180	フェリング・ファーマ	デスモプレシン酢酸塩経口剤	ミニリンメルトOD錠	中枢性尿崩症、経口剤の追加
199	日本新薬	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	慢性非がん性疼痛
273	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	片頭痛における頭痛発作の予防
348 a	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	原発性低リン血症性くる病
348 b	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	ファンconi症候群
348 c	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	低リン血症
352 a	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠 イーケプラドライシロップ	4歳児以上の小児てんかん患者における部分発作に対する併用療法
349	エーザイ	ルフィナミド	イノベロン錠	レノックス・ガストー症候群(4歳以上)に伴う発作に対する併用療法

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
171	ノーベルファーマ	タルク	ユニタルク	悪性胸水の再貯留抑制
372	CSLベーリング	人免疫グロブリンG	ハイゼントラ皮下注	原発性免疫不全症候群(PID)の成人及び小児患者における抗体補充療法

<第2回開発要請分(10件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
12.2	日本メジフィジックス	Ioflupane I123 Injection	DaTSCAN	レビー小体型認知症患者及び当該疾患を疑う患者におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ
19.1	テルモ	アセトアミノフェン	アセトアミノフェン点滴静注用	1. 軽度から中等度の疼痛、2. 中等度から重度の疼痛(オピオイドと併用)、3. 解熱。 ただし、疼痛または高熱に迅速に対応する必要がある場合、および/または他の投与経路が適切でない場合等、静脈内投与経路による投与が臨床的に適切な場合に限る。
22	グラクソ・スミスクライン	アトバコン・塩酸プログアニル配合剤	マラロン配合錠	マラリアの治療及び予防

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
124	MSD	ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン注	最大投与量の変更
229	アボット・ジャパン	パリビズマブ(遺伝子組換え)	シナジス筋注用	24ヶ月齢以下の免疫不全児(複合免疫不全症、抗体産生不全症、HIV感染、ダウン症候群、臓器移植後又は骨髄移植後、免疫抑制性化学療法施行中、高用量ステロイド療法施行中、免疫抑制療法施行中)におけるRSウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制
277	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	卵巣癌
237	ファイザー	パロモマイシン	アメパロモカプセル	腸管アメーバ症
265	日本メジフィジックス	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物	ラジオガルダーゼカプセル	タリウム中毒の治療
305	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	多発性硬化症の急性増悪時の治療

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
376	化学及血清療法研究所	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	エイムゲン	A型肝炎の予防(16歳未満)

<第3回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
362	協和発酵キリン	アルテプラゼ(遺伝子組換え)	アクチバシン注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善について、発症後3時間以内から発症後4.5時間以内の投与への変更
362	田辺三菱製薬	アルテプラゼ(遺伝子組換え)	グルトパ注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善について、発症後3時間以内から発症後4.5時間以内の投与への変更

a-2. 治験計画届提出済みのもの(44件)

＜第1回開発要請分(20件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
157	ノーベルファーマ	ストレプトゾシン	Zanozar	転移を有する悪性膵内分泌腫瘍・神経内分泌腫瘍・カルチノイド腫瘍(転移性膵・消化管神経内分泌腫瘍)	承認申請準備中
193	協和発酵キリン	トピラマート	トピナ錠	2-16歳の小児における部分発作に対する併用療法	承認申請準備中
94	日本ベーリンガー・インゲルハイム	カフェインクエン酸塩	CAFCIT Injection、 CAFCIT Oral solution	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)	承認申請準備中

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
173	サノフィ	チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン	Typhim Vi	腸チフスの感染予防	承認申請準備中
26	シャイアー	アナグレリド	未定	本態性血小板血症(ET)の治療	
50	バイエル薬品	イロprost	Ventavis	成人における肺動脈性肺高血圧症(NYHA機能分類Ⅲ又はⅣ)	
51	コヴィディエン ジャパン	インジウム(111In)ペンテトレオチド	オクトレオスキャン	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断	
53	MSD	ペグインターフェロン α -2b	シラトロン	悪性黒色腫	
70	ファイザー	エプレレノン	セララ錠	慢性心不全	
81	ノバルティス ファーマ	オクスカルバゼピン	Trileptal	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児の部分発作の併用療法	
105	テバ・ファーマスーティカル	グラチラマー酢酸塩	Copaxone	多発性硬化症の再発予防	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
142	マイラン製薬	システアミン	Cystagon Capsule	腎性シスチン症	
182	エーザイ	デニロイキン ディフティトックス	ONTAK	皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)	
200	日本臓器製薬	トラマドール塩酸塩	未定	経口徐放剤の剤形追加 慢性疼痛の効能追加	
203	持田製薬	トレプロステチニル	Remodulin	肺動脈性肺高血圧	
205	バイオジェン・アイデック・ ジャパン	ナタリズマブ	Tysabri	再発寛解型多発性硬化症患者の再発抑制	
289	ファイザー	ポリコナゾール	ブイフェンド静注用、ブイ フェンド錠	小児用法用量の設定	
292	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド	マントル細胞リンパ腫	
352	b ユーシービー・ジャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	6歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間 代発作に対する併用療法	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
374	サノフィ	髄膜炎菌(グループA、C、Y and W-135)多糖体ジフテリアトキソイド結合体	Menactra	髄膜炎菌(血清型A、C、Y及びW-135)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防	

<第2回開発要請分(24件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
35	大鵬薬品工業	パクリタキセル注射剤(アルブミン懸濁型)	アブラキサン点滴静注用	乳癌に対する4週間1サイクル投与(3週間隔週投与、1週間休薬)の用法・用量の追加	新たに症例を追加することとなったため治験実施期間を延長
8	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	斜視	
56	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
57	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	ベーチェット病の特殊型(腸管型、神経型、血管型)	
75	大原薬品工業	エルウィニア L-アスパラギナーゼ	Erwinase	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	
78	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液、エルプラット注射用	治癒切除不能な進行・再発胃癌	
148	協和発酵キリン	シナカルセト塩酸塩	レグパラ錠	副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症	
152	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	最大投与量の変更	
168	大鵬薬品工業	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤	ゾシン静注用	発熱性好中球減少症	
186	塩野義製薬	デュロキセチン	サインバルタカプセル	線維筋痛症	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
213	日本化薬	ノギテカン	ハイカムチン	進行・再発子宮頸癌	
228	グラクソ・スミスクライン	バラシクロビル	バルトレックス錠、 バルトレックス顆粒	単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の小児適応	
243	サノフィ	ビガバトリン	SaBril	點頭てんかん(West症候群)に対する単独療法(1箇月齢から2歳齢まで)	
250.2	サノフィ	ヒドロキシクロロキン	Plaquenil	皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス	
251	富山化学工業	ピペラシリンナトリウム	ペントシリン注射用、ペントシリン静注用	最大4gを6時間ごとに1日4回投与の用法・用量変更	
260	アストラゼネカ	ブデソニド	未定	経口剤の剤形追加、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病	
262	アステラス製薬	クエチアピンフマル酸塩	セロクエル錠、セロクエル徐放化錠	双極性障害におけるうつ状態	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
283 c	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシシ静注用	多発性骨髄腫	
308	大日本住友製薬	メトホルミン塩酸塩	メグルコ錠	2型糖尿病に対する小児用法・用量の追加	
314.2	ガルデルマ	メトロニダゾール	未定	外用剤の剤型追加、がん性悪臭の軽減	
328	グラクソ・スミスクライン	ラパチニブ	タイケルブ錠	乳癌に対するトラスツズマブ併用療法及びホルモン剤併用療法	
329	グラクソ・スミスクライン	ラモトリギン	ラミクタール錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単剤療法、成人における強直間代発作に対する単剤療法、小児における定型欠伸に対する単剤療法	
332	ヤンセン ファーマ	リスペリドン	リスパダール錠、OD錠、細粒、内用液	自閉症障害における易刺激性	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
336	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	ABO血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制	

<第3回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(2件)

＜第1回開発要請分(0件)＞

＜第2回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
239	塩野義製薬	バンコマイシン	塩酸バンコマイシン点静注用	＜適応菌種＞メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性腸球菌 ＜適応症＞グラム陽性球菌による血流感染(中心静脈カテーテル感染を含む)、好中球減少時の発熱、ペニシリンアレルギーの代替薬	-	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
114	アルフレッサファーマ	クロミプラミン	アナフラニール錠	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作	2013年5月	使用実態調査済	使用実態調査の結果を踏まえて公知申請の該当性を検討予定

＜第3回開発要請分(0件)＞

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

＜第1回開発要請分(0件)＞

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

g. その他(11件)

＜第1回開発要請分(4件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
189	ヤンセンファーマ	ドキシソルビシン塩酸塩 リボソーム注射剤	ドキシル	多発性骨髄腫	2013年第1四半期	治験の中止基準に該当したため、治験中止し、再度、開発計画を検討中
293	b アクテリオンファーマ シューティカルズジャ パン	ミグルスタット	Zavesca	ゴーシェ病 I 型	-	同成分にて開発要請がされている効能の試験結果等を踏まえ、治験実施可能性を検討中
176	日医工	デキサメタゾン	未定	4 mg剤の剤形追加、抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	-	品質試験実施中
176	セルジーン	デキサメタゾン	レナデックス錠4mg	抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	-	ライセンス保有者と交渉中

＜第2回開発要請分(5件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
283	b シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシン静注用(予定)	慢性リンパ性白血病	2012年12月	2011年12月のPMDAとの事前面談の結果、追加の治験を求められたため、治験実施に向けて開発計画を検討中

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
355	ファイザー	ロラゼパム	ativan	静注剤の剤形追加、てんかん重積状態	2013年4月	2010年3月より品質試験に着手 (安定性試験の実施に時間を要しているため)
353	第一三共	レボフロキサシン	クラビット錠、クラビット細粒	多剤耐性結核	-	現在実施中の臨床研究及び使用実態調査の結果を踏まえて承認申請予定
80	塩野義製薬	オキシコドン塩酸塩	オキシコンチン錠、オキノーム散	中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛	2013年4月	非がん性疼痛における治験環境が変化していることから実施したPMDAとの治験相談の結果を踏まえ、治験実施に向けて開発計画を再度見直しているため

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
151	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症(複雑性膀胱炎、腎盂腎炎)及び嚢胞性線維症	-	使用実態調査の結果を踏まえて、2013年10月承認申請予定

<第3回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
268	アボットジャパン	フルボキサミンマレイン酸塩	ルボックス錠	小児における強迫性障害	2013年2月	使用実態調査の結果を踏まえて治験実施予定
268	Meiji Seikaファルマ	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール錠	小児における強迫性障害	2013年2月	使用実態調査の結果を踏まえて治験実施予定

資料 6-3

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)(平成24年11月30日現在)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1回開発要請分 (2012年4月)	計
承認済み	1	1
承認申請済み	18	18
治験計画届提出済み	19	19
公知申請予定	16	16
治験計画届提出予定	6	6
その他	14	14
合計	74	74

2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分 (2012年4月)	計
承認済み	1	1
承認申請済み	18	18
治験計画届提出済み	19	19

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

	第1回開発要請分 (2012年4月)	計
	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	計
0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	計
0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの。

第1回開発要請分 (2012年4月)	計
16	16

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	計
6	6

g. その他

第1回開発要請分 (2012年4月)	計
14	14

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの（1件）

＜第1回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み（承認月）
Ⅱ－109	ファイザー	スニチニブリンゴ酸塩	スーテントカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2012年8月

a-1. 承認申請済みのもの（18件）

＜第1回開発要請分（18件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
II-10	協和発酵キリン	L-アスパラギナーゼ	ロイナーゼ注用	急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫の筋肉内注射に関する用法・用量の追加
II-21	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン注	電氣的除細動抵抗性の心室性不整脈による心停止時の心肺蘇生
II-37	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	小児悪性固形腫瘍
II-37	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	小児悪性固形腫瘍
II-51	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	ノボセブンHI静注用	<p>＜効能・効果＞</p> <p>血液凝固第八因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制</p> <p>＜用法・用量＞</p> <p>軽度から中等度の出血に対して、270 μg/kgを単回投与する。</p>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
II-58	グラクソ・スミスクライン	オフアツムマブ(遺伝子組換え)	アーゼラ点滴静注液	既治療の慢性リンパ性白血病(未治療の慢性リンパ性白血病に対しては現在治験実施中)
II-67	一般財団法人化学及血清療法研究所	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療
II-67	CSL ベーリング	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療
II-77	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	再発・難治性悪性リンパ腫
II-96	ノバルティスファーマ	シクロスポリン	ネオーラルカプセル、ネオーラル内用液	ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎の場合)
II-98	塩野義製薬	シクロホスファミド水和物	注射用エンドキサン	褐色細胞腫
II-116	協和発酵キリン	ダカルバジン	ダカルバジン注用	褐色細胞腫
II-150	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
II-176	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	本態性血小板血症
II-177	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	真性多血症
II-186	日本化薬	ビンクリスチン硫酸塩	オンコビン注射用	褐色細胞腫
II-210	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン	再発膠芽腫
II-273	東亜薬品工業	硫酸マグネシウム	静注用マグネゾール	重症妊娠高血圧症候群における子癩の予防および治療

a-2. 治験計画届提出済みのもの(19件)

＜第1回開発要請分(19件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
II-36	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	膀胱癌	これら4成分併用による治験をヤクルト本社が実施中
II-36	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	膀胱癌	
II-55	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注	膀胱癌	
II-194	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注	膀胱癌	
II-281	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン	膀胱癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	
II-25	大塚製薬	アリピプラゾール	エビリファイ錠	小児における自閉症障害による興奮性(かんしゃく、攻撃性、自傷行為などの症状)	
II-32	ブリistol・マイヤーズ	イピリムマブ	YERVOY	悪性黒色腫	
II-62	サノフィ	カバジタキセル	未定	前立腺癌	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
II-124	協和発酵キリン	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)	ネスプ注射液	骨髄異形成症候群に伴う貧血	
II-196	武田薬品工業	ブレントキシマブ・ベドチン	未定	CD30陽性のホジキンリンパ腫	
II-196	武田バイオ開発センター	ブレントキシマブ・ベドチン	未定	CD30陽性のホジキンリンパ腫	
II-197	武田薬品工業	ブレントキシマブ・ベドチン	未定	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	
II-197	武田バイオ開発センター	ブレントキシマブ・ベドチン	未定	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	
II-242	ヤンセンファーマ	メチルフェニデート塩酸塩	コンサータ錠	成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)	
II-254	ユーシービージャパン	ラコサミド	未定	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法	
II-268	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	CD20陽性の低悪性度又は濾胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に関する維持療法の用法・用量の追加	
II-274	グラクソ・スミスクライン	レチガビン	未定	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する併用療法	

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
II-276	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法	
II-277	ノバルティスファーマ	レボドパ/カルビドパ/エンタカポン (配合剤)	Stalevo錠	パーキンソン病における症状の日内変動(wearing off)の改善	

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

＜第1回開発要請分(0件)＞

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

＜第1回開発要請分(0件)＞

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(16件)

<第1回開発要請分(16件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-141	中外製薬	トラズツマブ(遺伝子組み換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加	2013年2月	WGで検討終了	公知申請に該当する
II-148	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	小児悪性固形腫瘍	2013年2月	WGで検討終了	公知申請に該当する
II-195	塩野義製薬	プレドニゾロン	プレドニン錠	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2013年2月	WGで検討終了	公知申請に該当する
II-262	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組み換え)	リツキサン注	ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	2013年2月	WGで検討終了	公知申請に該当する
II-263	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組み換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人)	2013年2月	WGで検討終了	公知申請に該当する
II-264	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組み換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児)	2013年2月	WGで検討終了	公知申請に該当する

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-253	ゲルベ・ジャパン	ヨード化ケン油脂 脂肪酸エチルエステル	リピオドール	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療	-	皮膚用接着剤ヒストアクリル(医療機器)とセット使用される薬剤であるため、ヒストアクリルの開発状況を踏まえて公知申請の時期を検討	-
II-17	第一三共	アドレナリン	ボスミン注	・0.01%注射液の剤型追加 ・心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	2013年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-44	久光製薬	エストラジオール	エストラーナテープ	性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療	2013年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2013年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	肺結核及びその他の結核症(小児に関する要望)	2013年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-127	田辺三菱製薬	チオペンタールナトリウム	ラボナール注射用	頭蓋内圧亢進症	2013年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-172	CSL ベーリング	人血液凝固第XIII因子	フィブロガミンP静注用	後天性血液凝固第XIII因子欠乏症による出血傾向	2013年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-272	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2013年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2013年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-279	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	過多月経	2013年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(6件)

＜第1回開発要請分(6件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請時期	治験計画届提出予定 (予定月)
II-219	アクテリオンファーマ シューティカルズジャパ ン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	小児の肺動脈性肺高血圧症(WHO機 能分類クラス3及び4に限る)	2012年4月	2013年3月
II-266	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換 え)	リツキサン注	CD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白 血病	2012年4月	2013年3月
II-20	ブリistol・マイヤーズ	アバタセプト	オレンシア点滴静注用	多関節に活動性を有する若年性特発 性関節炎(既存治療で効果不十分な 場合に限る)	2012年4月	2013年4月
II-200	CSL ベーリング	プロロンビン複合体	ベリプレックス	ビタミンK拮抗薬投与時における重篤 な出血や緊急手術が求められる場面 でのINRの補正	2012年4月	2013年4月
II-220	アクテリオンファーマ シューティカルズジャパ ン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防	2012年4月	2013年4月
II-283	ヤンセンファーマ	レミフェンタニル塩酸塩	アルチバ静注用	全身麻酔の維持における鎮痛(小児)	2012年4月	2013年4月

g. その他(14件)

<第1回開発要請分(14件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-30	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入 用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不 全の改善(小児)	—	平成24年7月のPMDAとの対面助 言において、追加の治験が求められ たため、治験の実施について検討中
II-31	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入 用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不 全の改善(成人)	—	平成24年7月のPMDAとの対面助 言において、追加の治験が求められ たため、治験の実施について検討中
II-78	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反 応の治療(小児)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-79	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反 応の治療(小児)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-80	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶 反応の治療(小児)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-81	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶 反応の治療(小児)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-82	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反 応の治療(成人)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-83	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反 応の治療(成人)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-84	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶 反応の治療(成人)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-85	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	膵臓移植後の治療抵抗性の拒絶 反応の治療(成人)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定
II-86	サノフィ (ジェンザイム・ジャパ ンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン	サイモグロブリン 点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶 反応の治療(成人)	—	症例数が極めて少ないことから、使用 実態調査及び海外データを用いて平 成25年第4四半期頃に承認申請予定

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-91	フレゼニウスカービ ジャパン	魚油由来ω3系静注 用脂肪製剤	オメガベン	腸管不全(静脈栄養)関連肝障害 と栄養状態の改善	-	開発計画について検討中
II-189	サノフィ	プリマキンリン酸塩	未定	三日熱マラリア、卵形マラリアで、 急性期治療薬を用いて赤血球中 の原虫殺滅を行った後の、肝細 胞中に残存する原虫(休眠体:ヒ プノゾイド)を殺滅する根治療法 (再発予防)。(成人)	-	厚労省研究班(熱帯病治療薬研究 班)のデータ及び海外データを用いて 承認申請予定
II-190	サノフィ	プリマキンリン酸塩	未定	三日熱マラリア、卵形マラリアで、 急性期治療薬を用いて赤血球中 の原虫殺滅を行った後の、肝細 胞中に残存する原虫(休眠体:ヒ プノゾイド)を殺滅する根治療法 (再発予防)。(小児)	-	厚労省研究班(熱帯病治療薬研究 班)のデータ及び海外データを用いて 承認申請予定

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて
開発企業の募集を行った医薬品のリスト(平成24年11月30日時点)

- 下表の医薬品については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いという評価を得て、開発企業の募集を行った医薬品のリストです。
- 開発企業の募集又は開発要請の取扱いについては、「開発要請先企業の指定の考え方について」(参考資料4-2)に基づいて決定しています。

<第 I 回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	シミックホールディングス(株)(承認後、オーファンパシフィック(株)へ承継)	承認済
2	ニチシノン	チロシン血症 I 型	アステラス製薬(株)	承認申請準備中
3	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム塩	注射剤の剤形追加 <適応菌種> 多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌 <適応症> 多剤耐性グラム陰性菌による各種感染症	グラクソ・スミスクライン(株)	承認申請準備中
4	ベタイン	ホモシスチン尿症	(株)レクメド	承認申請準備中
5	デクスラゾキサソ	アントラサイクリン系薬剤静脈内投与による血管外漏出	キッセイ薬品工業(株)	治験実施中
6	メロニダゾール	静注剤の剤形追加、嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢	ファイザー(株)	治験実施中
7	プロゲステロン	経口剤の剤形追加、子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法(HRT)の補助	富士製薬工業(株)	治験準備中
8	プロゲステロン	経腔剤の剤形追加、体外受精-胚移植(IVF-ET)の際の黄体補充	富士製薬工業(株)	治験準備中
9	亜セレン酸ナトリウム	セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善	藤本製薬(株)	治験準備中
10	ホメピゾール	エチレングリコール中毒、及びメタノール中毒の治療	武田薬品工業(株)	未公表
11	メチレンブルー	薬剤性のメトヘモグロビン血症	第一三共(株)	未公表
12	ハイドロモルフォン塩酸塩	癌性疼痛の軽減	第一三共(株)	未公表
13	モルヒネ塩酸塩水和物	中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛及び難治性慢性疼痛に対する鎮痛における体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与	あり(企業名未公表)	未公表
14	アルデスロイキン	悪性黒色腫	あり(企業名未公表)	未公表
15	カルグルミック酸	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	あり(企業名未公表)	未公表
16	安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤	尿素サイクル異常症患者における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下	あり(企業名未公表)	未公表
17	3,4- ジアミノピリジン	Lambert-Eaton筋無力症候群による筋力低下の改善	あり(企業名未公表)	未公表
18	リロナセプト	12歳以上のクリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome、CAPS)の中の、家族性寒冷蕁麻疹症(familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS)およびMuckle-Wells 症候群(MWS)における炎症症状の軽減	あり(企業名未公表)	未公表

19	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム塩	吸入用製剤の剤形追加、腭嚢胞線維症の気道感染症	あり(企業名未公表)	未公表
20	ナフシリン	ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	あり(企業名未公表)	未公表

<第Ⅱ回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	カルグルミック酸	イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症における高アンモニア血症の改善	あり(企業名未公表)	未公表
2	ジメチルスルホキシド	間質性膀胱炎	あり(企業名未公表)	未公表
3	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(成人)	あり(企業名未公表)	未公表
4	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(小児)	あり(企業名未公表)	未公表
5	メチロシン	褐色細胞腫	あり(企業名未公表)	未公表
6	ペガデマラーゼ	アデノシン・デアミナーゼ(ADA)欠損症に対する酵素補充療法	あり(企業名未公表)	未公表
7	チオテパ	自家又は同種造血幹細胞移植の前治療(成人)	なし	未公表
8	チオテパ	自家又は同種造血幹細胞移植の前治療(小児)	なし	未公表
9	ベンジルペニシリンベンザチン	注射剤の剤形追加	なし	未公表
		神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(成人)		
10	ベンジルペニシリンベンザチン	注射剤の剤形追加	なし	未公表
		神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(小児)		
11	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(成人)	なし	未公表
12	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(小児)	なし	未公表
13	スルファジアジン	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	なし	未公表
14	イブプロフェン リジン塩	早産児動脈管開存症	なし	未公表

承認審査等医薬品開発グローバル化対策事業について (平成24年度より実施中)

背景

現状の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」等の取組では、海外での長期間の使用実績を踏まえた学会等の要望を基礎データとするため、タイムリーに解消を図ることが困難

概要

ドラッグラグの真の解消のために、医療上必要性の高い医薬品の迅速な承認に向け、海外の承認状況をタイムリーに把握するとともに、承認のエビデンス情報を収集・整理し、企業の申請を促進

目標

ドラッグラグの解消につなげる

米国



- 医薬品A承認
- 医薬品B承認
- 医薬品D承認

EU



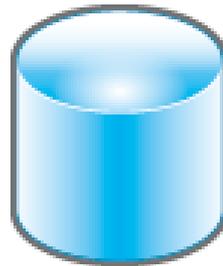
- 医薬品A承認
- 医薬品C承認
- 医薬品D承認

日本



- 医薬品A承認
- 医薬品B承認
- 医薬品C承認

未承認薬データベース (仮称)



医薬品名
有効成分名
効能・効果
用法・用量
申請日
承認日
etc.

日米欧で新たに承認された新有効成分含有医薬品の情報を収集し、比較検討できるようデータベース化(作成中)



(独)医薬品医療
機器総合機構

審査等において活用し、
迅速な審査を促進



製薬企業

申請等において活用し、
国内未承認の医薬品の
国内開発を促進

薬剤の情報

項目	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(別添様式1)	未承認薬データベース(仮称)
成分名(一般名)	○	○
販売名	○	○
承認国	○*1	○*2
承認日	△*3	○
会社名	○	○
剤形・規格	○(販売名欄に記載)	○
効能・効果	○	○
用法・用量	○	○
小児に対する要望(該当性)	○	○
学会・団体からの要望	○	—
適応疾病の重篤性	○	—
医療上の有用性	○	—
希少疾病用医薬品該当性(海外・日本)	—	○

*1: 欧米等6か国(米・英・独・仏・加・豪)のうちで承認されている国(EUは英、独、仏における承認があるものと見なす)を記載

*2: 現時点では米国、EU、日本のうちで承認されている国を記載

*3: 様式に記載欄はないが、備考欄に記載されている場合がある。

「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

厚生労働省医政局研究開発振興課
医薬食品局審査管理課

1. 目的

- 欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応（以下「未承認薬・適応外薬」という。）について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資することを目的とする。

2. 検討事項

- (1) 医療上の必要性
 - ・ 生命に重大な影響がある疾患である等、適応疾患が重篤であること
 - ・ 当該疾患に係る既存の療法が国内にない等、医療上の有用性があることのいずれにも該当するか否かを検討する。
- (2) 公知申請への該当性及び追加実施が必要な試験
医療上の必要性が高いと評価された未承認薬・適応外薬について、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認する。
- (3) その他
製薬企業が開発を行う医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬について、定期的の開発進捗状況を確認する。
また、未承認薬・適応外薬の開発助成の是非、支援額の上限についての検討・確認を行う。
その他、必要な事項の検討を行う。

3. 構成員

- 検討会議は、薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者で構成し、各疾患領域に対応する。
- 検討会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。

4. 運営

- 検討会議は、年4回を目途に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。
- 検討会議は、知的財産権等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成・公表する。
- 検討会議は、検討事項について具体的な調査を行うため、各疾患領域に係る専門家からなる専門作業班会議を開催することができる。

5. 庶務

- 検討会議の庶務は医薬食品局審査管理課が行い、医政局研究開発振興課及び保険局医療課がこれに協力する。

(別記)

「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

五十嵐 隆	独立行政法人国立成育医療研究センター 総長
伊藤 進	香川大学医学部教授
岩田 敏	慶應義塾大学医学部感染制御センター教授
岡部 信彦	川崎市衛生研究所 所長
小川 聡	国際医療福祉大学三田病院病院長
奥田 晴宏	国立医薬品食品衛生研究所薬品部 部長
落合 和徳	東京慈恵会医科大学産婦人科教授
北田 光一	日本病院薬剤師会 会長
後藤 元	杏林大学医学部長
友池 仁暢	財団法人日本心臓血圧研究振興会付属榊原記念病院院長
葉梨 之紀	日本医師会常任理事
西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
樋口 輝彦	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター理事長
藤原 康弘	独立行政法人国立がん研究センター中央病院副院長・乳腺科・腫瘍内科 科長
堀田 知光	独立行政法人国立がん研究センター 理事長
松石 豊次郎	久留米大学 医学部小児科 教授
村島 温子	独立行政法人国立成育医療研究センター母性医療診療部 部長
山本 一彦	東京大学医学部アレルギーリウマチ内科教授
横谷 進	独立行政法人国立成育医療研究センター内科系専門診療部長
吉村 功	東京理科大学名誉教授

(※ 他の専門分野は、必要に応じて適宜参考人として出席を要請。)

(第14回検討会議 参考人)

山本 晴子	独立行政法人国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部長
勝野 雅央	名古屋大学高等研究院 (医学系研究科神経内科) 准教授
宮崎 義継	国立感染症研究所 生物活性物質部 部長
安藤 正志	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部
中村 秀文	独立行政法人国立成育医療研究センター 臨床研究センター 治験推進室長

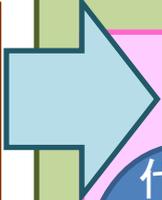
専門作業班(WG)の設置について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議



専門作業班(WG)

7つの班で、品目毎の個別具体的検討



※ 小児WGは、分野横断的に対応

各WGに5～10名程度の専門家を配置

<検討事項>

- 医療上の必要性
- 公知申請への該当性
- 承認申請のために追加で実施が必要な追加試験 等

企業見解
文献報告
海外規制情報
等

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」
 専門作業班(WG)メンバー

WG名	氏名	所属
代謝・その他WG	花岡 英紀	国立大学法人千葉大学医学部附属病院診療教授・臨床試験部長
	小早川 雅男	独立行政法人国立国際医療研究センター病院消化器科
	川上 由育	広島大学医学部附属病院臨床研究部 講師
	軒原 浩	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 医長
	大森 崇	同志社大学 文化情報学部・准教授
循環器WG	山本 晴子	独立行政法人国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部長
	戸高 浩司	九州大学病院 ARO次世代医療センター 准教授
	池田 正行	長崎大学 医歯薬学総合研究科 生命医科学講座 創薬科学 教授
	又吉 哲太郎	琉球大学医学部附属病院専門研修センター 特命助教
	水上 愛弓	立正佼成会附属佼成病院 小児科
	海野 信也	北里大学医学部産婦人科学教室 教授
	齋藤 英和	独立行政法人国立成育医療研究センター病院 母性医療診療部 不妊診
	高野 幸路	東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 講師
	中込 忠好	帝京大学医学部 教授
	大森 崇	同志社大学 文化情報学部・准教授
精神・神経WG	勝野 雅央	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科・准教授
	渡邊 衡一郎	杏林大学医学部精神神経科学教室 准教授
	稲垣 中	公益財団法人神経研究所臨床精神薬理センター 副センター長
	尾方 克久	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院臨床研究部長
	笠井 清登	東京大学医学部精神神経科 教授
	小杉 志都子	慶應義塾大学医学部麻酔学教室 助教
	塩川 浩輝	九州大学大学院医学研究院麻酔蘇生学分野 助教
抗菌・抗炎症WG	山口 拓洋	東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野 教授
	金澤 實	埼玉医科大学 呼吸器病センター呼吸器内科 教授
	宮崎 義継	国立感染症研究所 生物活性物質部 部長
	竹中 圭	博慈会記念総合病院第一内科部長
	井上 彰	国立大学法人東北大学病院 臨床試験推進センター 特任准教授
	小早川 雅男	独立行政法人国立国際医療研究センター消化器科
	越前 宏俊	明治薬科大学 薬物治療学教室 教授
	花岡 英紀	国立大学法人千葉大学医学部附属病院診療教授・臨床試験部長
	齋藤 好信	日本医科大学附属病院 呼吸器内科 講師
	味澤 篤	東京都立駒込病院 感染症科 部長
	松本 哲哉	東京医科大学 微生物学講座 主任教授
抗がんWG	山口 拓洋	東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野 教授
	安藤 正志	愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 医長
	軒原 浩	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 医長
	山中 康弘	栃木県立がんセンター 医長
	高島 純哉	兜町診療所 院長
	北澤 英徳	富山県済生会高岡病院 副部長
	柴田 大朗	独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター 室長
	飯田 真介	名古屋市立大学大学院 医学研究科 腫瘍・免疫内科学分野 准教授
生物WG	康 勝好	埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科 科長兼副部長
	中川 雅生	滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター長
	土田 尚	独立行政法人国立成育医療研究センター総合診療部
	齋藤 昭彦	新潟大学小児科学分野教授
	石川 洋一	独立行政法人国立成育医療研究センター副薬剤部長
小児WG	林 邦彦	群馬大学大学院保健学研究科教授
	中村 秀文	独立行政法人国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室長
	中川 雅生	滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター長
	土田 尚	独立行政法人国立成育医療研究センター病院総合診療部
	齋藤 昭彦	新潟大学小児科学分野教授
	石川 洋一	独立行政法人国立成育医療研究センター病院副薬剤部長
	小村 誠	独立行政法人国立成育医療研究センター病院薬剤部主任
林 邦彦	群馬大学大学院保健学研究科教授	

※上記は、各WGのコアとなるメンバーであり、必要に応じて、随時、追加して協力依頼を行うものとする。

医療上の必要性の評価の基準について

医療上の必要性の評価の基準について、下記のとおり分類している。

- (1) 適応疾病の重篤性
- 重篤性あり {
- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
 - イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - エ 該当しない
- (2) 医療上の有用性
- 有用性あり {
- ア 既存の療法が国内にない
 - イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
 - ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
 - エ 該当しない

※1 ア、イ、ウのうち複数に該当すると考えられる場合には、もっとも適切と判断されるものにあてはめることとした。

(1)(2)の両方について、ア、イ又はウと評価された場合には、「医療上の必要性の基準に該当」とし、国が企業に開発要請又は開発企業の募集を行う。

開発要請先企業の指定の考え方について

- 要望された適応外薬については、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業に対して要請
- 要望された未承認薬については、
 - 1 既に開発を行っている企業があれば、当該企業に対して要請
 - 2 1以外の場合で、海外で先発医薬品として承認を取得している企業が特定され、その日本法人企業が存在する場合には、当該企業に対して要請
 - 3 1及び2以外の場合で、わが国での開発権を有することが確認された企業があれば、当該企業に対して要請
 - 4 1～3以外の場合は、開発企業を公募
- 要望された剤型追加については、
 - 1 わが国において新たに追加される剤型と同じ投与経路の製剤について、先発医薬品として承認を取得している企業に要請
 - 2 1以外の場合は、未承認薬の場合と同様の考え方で要請又は公募