

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ムンディファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-②-3.1： 一般社団法人日本リンパ網内系学会 Ⅲ-②-3.2： 一般社団法人日本血液学会
	成分名 (一般名)	Cytarabine liposome injection (Cytarabine Liposomal)
	販売名	Depocyt [®]
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B（ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。）にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	悪性リンパ腫に伴う髄膜播種
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人には 50 mg (1バイアル) を髄腔内 (腰椎穿刺又はオンマイヤーリザーバーを用いて脳室内) に投与する。 以下の導入、地固め、維持療法が推奨されている。 ・導入治療： 50 mgを 14 日毎に 2 回 (1、3 週) 投与する。 ・地固め治療： 50 mgを 14 日毎に 3 回 (5、7、9 週)、その後 13 週目

		<p>に 50 mg を 1 回 投与する。</p> <p>・維持治療： 50 mg を 28 日 毎に 4 回（17、21、25、29 週目）投与する。</p>
	<p>備 考 （該当する場合はチェックする。）</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 （特記事項等）</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 200-400 人</p> <p>年間約 200-400 例に発現すると推定されることから、希少疾病用医薬品に該当すると考える。</p> <p><推定方法></p> <p>悪性リンパ腫に伴う髄膜播種は非常に稀な疾患であり、非ホジキンリンパ腫の 1~2%¹⁾に発現が認められると報告されている。「がん情報サービス」より、悪性リンパ腫の罹患数が年間約 24,000 例と推定されることから、年間約 200~400 例程度に発現すると推定される。</p> <p>1) Fine HA. Treatment of primary central nervous system lymphoma: still more questions than answers. Blood. 1995;86(8):2873-5.</p> <p>2) 独立行政法人国立がん研究センター. がん情報サービス. ganjoho.jp</p>	
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 （<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ）</p> <p>■ 現在開発していない （<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 ■ 国内開発なし ）</p> <p>（特記事項等）</p> <p>現在国内での開発・販売権利取得について交渉中であり、開発には着手していない。</p>	
<p>企業としての開発の意</p>	<p>■ あり □ なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</p> <p>企業として、本剤の製造販売承認を取得し、国内で販売していきたい意思はあるため、「あり」とした。ただし、対象患者が極めて少なく、国内臨床治験を短期間で完了させることは難しい。しかし、公表論文から、本剤の有効性、安全性については医学的には担保されていると考えている。従って、公知承認制度、再生医療等製品の条件および期限付き承認制度に準拠した形で、製造販売承認を取得し、日本人における本剤の有効性および安全性については市販後の情報収集により確認したいと考え</p>	

思	<p>ている。</p> <p>さらに、本剤は Pacira Pharmaceuticals Inc.より日本での開発・販売権を取得すべく交渉中であり、当該導入契約の締結も開発の前提条件となる。</p>
「 医 療 上 の 必 要 性 に 係 る 基 準」 へ の 該 当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し 、 分 類 し た 根 拠 につ いて 記 載 す る。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>悪性リンパ腫のみならず固形癌、白血病に伴う髄膜播種の未治療患者の死亡は比較的急であり、皮質、頭蓋及び脊髄神経の機能が順次損なわれるような神経機能の累積や損失、難治性の頭痛、失明、難聴、嚥下障害、四肢の脱力、神経根痛及び尿失禁などを発現する³⁻⁶⁾。予後は極めて悪く、生存期間は無治療だと平均6週間、一般的に2ヵ月以内とされている^{3,7,8)}。</p> <p>3) Olson ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. A clinical and pathologic study. Arch Neurol. 1974;30(2):122-37.</p> <p>4) Posner JB. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: FA Davis Co; 1995;Chapter 7: Leptomeningeal carcinomatosis.</p> <p>5) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumours: experience with 90 patients. Cancer. 1982;49(4):759-72.</p> <p>6) Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. J Clin Oncol. 1993;11(3):561-9.</p> <p>7) Shapiro WR, Posner JB, Ushio Y, Chemik NL, Young DFI. Treatment of meningeal neoplasms. Cancer Treat Rep. 1977;61(4):733-43.</p> <p>8) Little JR, Dale AJ, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. Arch Neurol. 1974;30(2):138-43.</p> <p>以上より学会からの要望同様に「ア」に分類した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>■ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>□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</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p>

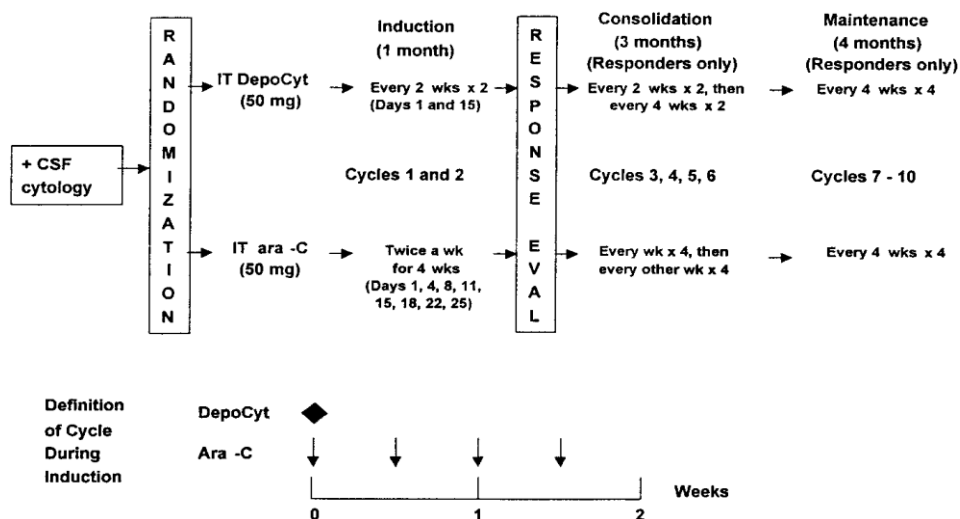
悪性リンパ腫による髄膜播種の「Ara-C (シタラビン)」による髄腔内投与による治療では、髄液中の治療的薬物濃度の長期間にわたる維持は必要不可欠である。

しかしながら、Ara-C は、髄腔内投与後の髄液中遊離 Ara-C の半減期 (3.4 時間) が短く、そのため治療的薬物濃度を維持させるために頻回又は連続投与が必要となる。このような頻回投与は患者の負担及び感染症の発症リスクを増大させる。また、腰椎経路での頻回投与は患者への負担が大きい。

DepoCyt[®]は、髄腔内投与後の髄液中の遊離 Ara-C の半減期 (9.4±1.6 時間と 141±23 時間の 2 相性) は延長され、投与 14 日以降も *in vivo* での治療的な細胞傷害性レベル (0.02µg/mL) を上回って維持していた。

上記より、DepoCyt[®]の使用により悪性リンパ腫による髄膜播腫の治療において、髄液中の治療的薬物濃度を長期間維持することが可能であり、投与回数の減少による患者負担及び感染症発症リスクを軽減することが可能となる。

Glantz らは、悪性リンパ腫に伴う髄膜播種での DepoCyt[®]の有効性と安全性を検討するために、シタラビン標準製剤との無作為化比較試験を行った (J Clin Oncol. 1999; 17:3110-6.)。CSF 中にリンパ腫細胞を有する 28 名の患者が登録され、DepoCyt[®]群 (D 群 50mg を 2 週間に 1 回髄腔内投与) とシタラビン標準製剤群 (C 群 50mg を 1 週間に 2 回髄腔内投与) に無作為割り付けされた。CSF 内の腫瘍細胞が陰性化し、神経学的に病勢の進行が認められなかった患者では、3 か月の地固め療法更に 4 か月の維持療法を行った。いずれの患者も、各 2 週サイクルの Day1~5 までデキザメタゾン (4mg) を 1 日 2 回経口服用した (以下の図参照)。



奏効率は D 群が 71%, C 群が 15% (P=0.06) であり、D 群では全例が 1 か月の導入療法を完遂できたが、C 群では 53%の完遂率であった。神経学的な病勢進行までの期間 (中央値) および全生存期間 (中央値) は、D 群 vs C 群でそれぞれ、78.5 日 vs 42 日および 99.5 日 vs 63 日であった。また、導入療法終了

	時での Karnofsky Performance 値は、C 群と比較して D 群が優位に改善していた。また、主な有害事象はいずれの群も原疾患による頭痛やくも膜炎であった。以上より学会からの要望同様に「ア」に分類した。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライ ン名
	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
英国	ガイドライ ン名
	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
独国	ガイドライ ン名
	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
仏国	ガイドライ ン名

		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	
	加国	ガイドライン名	
		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	
	豪州	ガイドライン名	
		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	

	文	
	備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 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（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

「悪性リンパ腫に伴う髄膜播種」が妥当と判断する。

<要望用法・用量について>

欧米の添付文書に従い、以下の用法・用量が妥当と判断する。

本剤 50mg（1バイアル分）を以下のスケジュールに従って投与することを推奨する。

導入療法

脳室内投与又は腰椎穿刺により本剤 50mg を 14 日間隔で 2 回髄腔内投与する（第 1、3 週）。

地固め療法

脳室内投与又は腰椎穿刺により本剤 50mg を 14 日間隔で 3 回髄腔内投与し（第 5、7、9 週）、続けて第 13 週に 1 回投与する。

メンテナンス療法

脳室内投与又は腰椎穿刺により本剤 50mg を 28 日間隔で 4 回髄腔内投与する（第 17、21、25、29 週）。

薬剤関連の神経学的毒性が見られた場合、用量を 25mg に減少すること。神経学的毒性が持続する場合、DepoCyt の投与は中止すること。

<臨床的位置づけについて>

欧州では、海外で実施された第 3 相臨床試験結果より、Ara-C の髄腔内投与と比較し有用性において優越性が認められ、安全性プロファイルにおいても Ara-C と同様であると位置付けられている。本剤は既存の治療法より薬剤の投与回数を削減できることから、既存の髄腔内投与薬と比較して患者の Quality of Life を改善する利点があると、欧州における本剤承認時に結論付けられている。従って、本剤は、臨床的な症状の改善のみならず、QOL も改善する、悪性リンパ腫に伴う髄膜播種治療の選択肢のひとつであると位置付けられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

日本では、日本新薬株式会社により 2004 年に、髄膜癌腫症（がん性髄膜炎）の患者を対象とした第 1 相臨床試験が実施され、欧米での承認用量である 50mg までの忍容性が確認されている（Nakagawa et al, Jpn J Cancer Chemother 2007; 34:1799-1805）。海外では上述の通り、検証的な試験ではないが、第 3 相比較試験が悪性リンパ腫に伴う髄膜播種を対象に実施され承認に至っている。

日本ではこれらの試験論文を元に公知承認制度、再生医療等製品の条件および期限付き承認制度に準拠した形で、製造販売承認を取得し、市販後のさらなる情報収集により、有効性、安全性について確認する。

5. 備考

<その他>

本剤はリポゾーム化による製剤改良のため、少量投与で効果が認められ、且つ副作用の点においても従前の製剤よりは管理されやすく、悪性リンパ腫に伴う髄膜播種患者の治療として需用性の高い製剤である一方、製造原価も安価ではないことが予想されるため、本製品の国内導入に際しては、経済性も考慮していかなければならないと考えている。

6. 参考文献一覧

- 1) Fine HA. Treatment of primary central nervous system lymphoma: still more questions than answers. *Blood*. 1995;86(8):2873-5.
- 2) 独立行政法人国立がん研究センター. がん情報サービス. ganjoho.jp
- 3) Olson ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. A clinical and pathologic study. *Arch Neurol*. 1974;30(2):122-37.
- 4) Posner JB. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: FA Davis Co; 1995;Chapter 7: Leptomeningeal carcinomatosis.
- 5) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumours: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982;49(4):759-72.
- 6) Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):561-9.
- 7) Shapiro WR, Posner JB, Ushio Y, Chernik NL, Young DFI. Treatment of meningeal neoplasms. *Cancer Treat Rep*. 1977;61(4):733-43.
- 8) Little JR, Dale AJ, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. *Arch Neurol*. 1974;30(2):138-43.