

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本リンパ網内系学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>シタラビンリポソーム注射液、Cytarabine liposome injection (Cytarabine Liposomal)</p>
	<p>販売名</p>	<p>デポサイト、DepoCyt®</p>
	<p>会社名</p>	<p>米国・カナダ : Sigma-Tau Pharmaceuticals 社 欧州 : Mundipharma International Limited 社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載)</p>	<p>悪性リンパ腫に伴う髄膜播種</p>

	する。)	
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、成人には 50mg (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。</p> <p>以下の導入、地固め、維持療法が推奨されている。</p> <p><u>導入治療</u> : 50mg を 14 日ごとに 2 回 (1、3 週) 投与する。</p> <p><u>地固め治療</u> : 50mg を 14 日ごとに 3 回 (5、7、9 週)、その後 13 週目に 50mg を 1 回投与する。</p> <p><u>維持治療</u> : 50mg を 28 日ごとに 4 回 (17、21、25、29 週) 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 <u>400-500 人</u> &lt;推定方法&gt; 国立がん研究センターがん対策情報センターの提供する“地域がん登録全国推計によるがん罹患データ”より、2008 年の悪性リンパ腫 (ICD-10 : C81-85 C96) の罹患数は <u>22,055 人</u>と推定されている。</p> <p>Aoki らの報告によると、本邦での悪性リンパ腫における <u>DLBCL の頻度は 33.7%</u>であった (Pathology International 2008; 58: 174-182 文献 1)。</p> <p>Tomita らの報告によると、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) を対象とした後方視的解析結果では、約 <u>6.7%</u>で中枢神経浸潤 (CNS) イベントが認められた。そのうち、腫瘍形成型は <u>53.7%</u>、<u>髄膜炎型は 31.7%</u>、<u>混合型は 14.6%</u>であった (Cancer Sci 2011; 103: 245-251 文献 2)。</p> <p>これらのデータをもとに、本邦での DLBCL での髄膜播種例は約 <u>160-230 名</u>であり、DLBCL 以外のアグレッシブ型リンパ腫に伴う髄膜播種を考慮しても約 <u>400-500 名</u>程度と推定される。</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 該当なし</p>	
<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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>DLBCL は悪性リンパ腫のなかで最も頻度が高い組織型であるが、リツキシマブ導入後、生命予後は飛躍的に向上し、標準治療 (R-CHOP) を受けた患者の 4 年無増悪生存率は 70%近くまで改善している。しかし、中枢神経再発例での生存期間中央値は 6 か月以内との報告が多く、予後不良である。DLBCL では、リツキシマブ導入以降も重大な合併症であると考えられている (Lancet Oncol 2011; 12: 1258-66 文献 3)。</p>	

DLBCL の中枢神経浸潤の代表的な症状は、脳神経症状 (50%)、頭痛 (31%)、性格変化 (29%) であり (Int J Hematol. 2006;84:128-135 文献 4)、患者の QOL を著しく低下させる。DLBCL 以外のアグレッシブ型リンパ腫での中枢神経再発例も同様に予後不良と考えられている。悪性リンパ腫に伴う髄膜播種は、中枢神経浸潤イベントの約 30% を占める (Cancer Sci 2011; 103: 245–251 文献 2)。

以上より悪性リンパ腫に伴う髄膜播種は上記アに該当すると考えられる。

## 2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

悪性リンパ腫に伴う髄膜播種は上記で述べたように致死的な疾患であり、神経症状の軽減などの緩和的治療が主な治療目的となる。

悪性リンパ腫に伴う髄膜播種などの中枢神経再発における現在の治療は、ステロイド剤、放射線治療、髄腔内化学療法、脳室内化学療法、全身化学療法などである。しかし、いずれの治療が行われても生存期間の中央値は 2-10 か月とされる。また、自家および同種造血幹細胞移植の役割は明らかでない。髄腔内化学療法や脳室内化学療法では、主にメソトレキサートやシタラビンが使用されているが、いずれの薬剤も脳脊髄液 (CSF) での半減期が短く速やかに消失することが臨床使用上の問題点である。

DepoCyt<sup>®</sup>は、直径 3~30 $\mu$ m のリポソームにシタラビンを内封した徐放製剤で、2 週間に 1 回の髄腔内注射投与で CSF 中有効濃度の維持が可能とされている。日本以外では「2」に示す各国にて既に販売されている。

Glantz らは、悪性リンパ腫に伴う髄膜播種での DepoCyt<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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)。

	<p>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。</p> <p>以上より悪性リンパ腫に伴う髄膜播種における DepoCyt<sup>®</sup>の有用性はアに該当すると考えられる。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州						
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>						
	<p>米国</p>	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) に下線</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 1496 762 1594">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1496 1396 1594">デポサイト(シタラビンリポソーム注射液)、(Sigma-Tau Pharmaceuticals 社)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1594 762 1832">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1594 1396 1832">デポサイトは、悪性リンパ腫に伴う髄膜播種に対して髄膜内投与で使用される。 DepoCyt<sup>®</sup> (cytarabine liposome injection) is indicated for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1832 762 2011">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1832 1396 2011">悪性リンパ腫に伴う髄膜播種の治療に際しては、DepoCyt 50mg (DepoCyt 1 バイアル) を以下のスケジュールに従って投与することが推奨される。</td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	デポサイト(シタラビンリポソーム注射液)、(Sigma-Tau Pharmaceuticals 社)	効能・効果	デポサイトは、悪性リンパ腫に伴う髄膜播種に対して髄膜内投与で使用される。 DepoCyt <sup>®</sup> (cytarabine liposome injection) is indicated for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis.	用法・用量
販売名 (企業名)	デポサイト(シタラビンリポソーム注射液)、(Sigma-Tau Pharmaceuticals 社)						
効能・効果	デポサイトは、悪性リンパ腫に伴う髄膜播種に対して髄膜内投与で使用される。 DepoCyt <sup>®</sup> (cytarabine liposome injection) is indicated for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis.						
用法・用量	悪性リンパ腫に伴う髄膜播種の治療に際しては、DepoCyt 50mg (DepoCyt 1 バイアル) を以下のスケジュールに従って投与することが推奨される。						

		<p><u>導入治療</u> : DepoCyt 50mg を 14 日ごとに 2 回 (1、3 週)、髄腔内 (脳室内または腰椎穿刺) に投与する。</p> <p><u>地固め治療</u> : DepoCyt 50mg を 14 日ごとに 3 回 (5、7、9 週)、その後 13 週目に 1 回、髄腔内 (脳室内または腰椎穿刺) に投与する。</p> <p><u>維持治療</u> : DepoCyt 50mg を 28 日ごとに 4 回 (17、21、25、29 週)、髄腔内 (脳室内または腰椎穿刺) に投与する。</p> <p>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。</p> <p>For the treatment of lymphomatous meningitis, DepoCyt 50 mg (one vial of DepoCyt) is recommended to be given according to the following schedule:</p> <p>Induction therapy: DepoCyt, 50 mg, administered intrathecally (intraventricular or lumbar puncture) every 14 days for 2 doses (weeks 1 and 3).</p> <p>Consolidation therapy: DepoCyt, 50 mg, administered intrathecally (intraventricular or lumbar puncture) every 14 days for 3 doses (weeks 5, 7 and 9) followed by 1 additional dose at week 13.</p> <p>Maintenance: DepoCyt, 50 mg, administered intrathecally (intraventricular or lumbar puncture) every 28 days for 4 doses (weeks 17, 21, 25 and 29).</p> <p>If drug related neurotoxicity develops, the dose should be reduced to 25 mg. If it persists, treatment with DepoCyt should be discontinued.</p>
	備考	
英国	販売名 (企業名)	デポサイト 50mg 注射用懸濁液 DepoCyt 50mg suspension for injection

		(Mundipharma International Limited 社)
	効能・効果	<p>悪性リンパ腫に伴う髄膜播種の髄膜内投与。その治療において患者の多くは、病態の徴候的緩和を示す。</p> <p>Intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. In the majority of patients such treatment will be part of symptomatic palliation of the disease.</p>
	用法・用量	<p>悪性リンパ腫に伴う髄膜播種の治療に際しては、成人には 50mg (1 バイアル) を髄腔内に投与する (腰椎穿刺又はオンマイヤーリザーバーを用いて脳室内)。</p> <p>以下の導入、地固め、維持療法が推奨されている。</p> <p><u>導入治療</u> : 50mg を 14 日ごとに 2 回 (1、3 週) 投与する。</p> <p><u>地固め治療</u> : 50mg を 14 日ごとに 3 回 (5、7、9 週)、その後 13 週目に 50mg を 1 回投与する。</p> <p><u>維持治療</u> : 50mg を 28 日ごとに 4 回 (17、21、25、29 週) 投与する。</p> <p>For the treatment of lymphomatous meningitis, the dose for adults is 50 mg (one vial) administered intrathecally (lumbar puncture or intraventricularly via an Ommaya reservoir). The following regimen of induction, consolidation and maintenance therapy is recommended:</p> <p><u>Induction therapy</u>: 50 mg administered every 14 days for 2 doses (weeks 1 and 3).</p> <p><u>Consolidation therapy</u>: 50 mg administered every 14 days for 3 doses (weeks 5, 7 and 9) followed by an additional dose of 50 mg at week 13.</p> <p><u>Maintenance therapy</u>: 50 mg administered every 28 days for 4 doses (weeks 17, 21, 25 and 29).</p>
	備考	

	独国	販売名（企業名）	英国と同様
		効能・効果	英国と同様
		用法・用量	英国と同様
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	英国と同様
		効能・効果	英国と同様
		用法・用量	英国と同様
		備考	
	加国	販売名（企業名）	デポサイト(シタラビンリポソーム注射液)、 (Sigma-Tau Pharmaceuticals 社)
		効能・効果	シタラビンリポソーム注射液は、悪性リンパ腫あるいは固形がんに伴う髄膜播種に対して髄膜内投与に使用される。  Cytarabine liposome injection is indicated for the intrathecal management of neoplastic meningitis due to solid tumours or lymphoma.
		用法・用量	<b>固形がんに伴う髄膜播種に対する治療</b> シタラビンリポソーム注射液50mg（1バイアル）は、以下のスケジュールに従って投与されることが推奨される。 <u>導入治療</u> ：シタラビンリポソーム注射液50mgを14日ごとに2回（1、3週）、髄腔内（脳室内または腰椎穿刺）に投与する。 <u>地固め治療</u> ：シタラビンリポソーム注射液50mgを14日ごとに3回（5、7、9週）、その後13週目に1回、髄腔内（脳室内または腰椎穿刺）に投与する。 <b>悪性リンパ腫に伴う髄膜播種に対する治療</b> <u>導入治療</u> ：シタラビンリポソーム注射液50mgを14日ごとに2回（1、3週）、髄腔内（脳室内または腰椎穿刺）に投与する。 <u>地固め治療</u> ：シタラビンリポソーム注射液50mgを14日ごとに3回（5、7、9週）、その後13週目に1回、髄腔内（脳室内または腰椎穿刺）に投与する。 <u>維持治療</u> ：シタラビンリポソーム注射液50mgを28日ごとに4回（17、21、25、29週）、髄腔内（脳室内または腰椎穿刺）に投与する。

			<p>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。</p> <p><b>For the treatment of solid tumor neoplastic meningitis</b></p> <p>Cytarabine liposome injection 50 mg (one vial of cytarabine liposome injection) is recommended to be given according to the following schedule:</p> <p><u>Induction therapy:</u> Cytarabine liposome injection, 50 mg, administered intrathecally (intraventricular or lumbar puncture) every 14 days for 2 doses (weeks 1 and 3)</p> <p><u>Consolidation therapy:</u> Cytarabine liposome injection, 50 mg, administered intrathecally (intraventricular or lumbar puncture) every 14 days for 3 doses (weeks 5, 7 and 9) followed by 1 additional dose at week 13.</p> <p><b>For the treatment of lymphomatous meningitis</b></p> <p>Cytarabine liposome injection 50 mg (one vial of cytarabine liposome injection) is recommended to be given according to the following schedule</p> <p><u>Induction therapy:</u> Cytarabine liposome injection, 50 mg, administered intrathecally (intraventricular or lumbar puncture) every 14 days for 2 doses (weeks 1 and 3)</p> <p><u>Consolidation therapy:</u> Cytarabine liposome injection, 50 mg, administered intrathecally (intraventricular or lumbar puncture) every 14 days for 3 doses (weeks 5, 7 and 9) followed by 1 additional dose at week 13.</p> <p>Maintenance :Cytarabine liposome injection, 50 mg, administered intrathecally (intraventricular or lumbar puncture) every 28 days for 4 doses (weeks 17, 21, 25 and 29).</p>
--	--	--	--

			If drug related neurotoxicity develops, the dose should be reduced to 25 mg. If it persists, treatment with cytarabine liposome injection should be discontinued.
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	デポサイト 50mg 注射用懸濁液 DepoCyt 50mg suspension for injection
		効能・効果	デポサイトは、腫瘍性髄膜播種に対して髄膜内投与で使用される。 DepoCyt is indicated for the intrathecal treatment of neoplastic meningeal disease.
		用法・用量	確認中
		備考	未発売

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	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2013. (NCCN Guidelines <sup>®</sup> -Central Nervous System Cancers-)
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Leptomeningeal Metastases
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
	ガイドライン の根拠論文	Jaeckle KA, Phuphanich S, Bent MJ, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. Br J Cancer 2001;84: 157-163. (文献 5) Chamberlain MC, Johnston SK, Van Hom A, Glantz MJ. Recurrent lymphomatous meningitis treated with intra-CSF rituximab and liposomal ara-C. J Neurooncol 2009;91 :271-277. (文献 6)
	備考	
英国	ガイドライ	記載なし

		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	記載なし
		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	
	仏国	ガイドライン名	記載なし
		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	
	加国	ガイドライン名	記載なし
		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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

		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	記載なし
		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	

### 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  
>

1) 検索実施日：2014年2月4日

以下の検索式で無作為化比較試験の文献を検索したところ、2件ヒットした。そのうち、本要望に関連する文献は1件（文献7）であった。

(("meningeal carcinomatosis"[MeSH Terms] OR ("meningeal"[All Fields] AND "carcinomatosis"[All Fields]) OR "meningeal carcinomatosis"[All Fields] OR ("lymphomatous"[All Fields] AND "meningitis"[All Fields]) OR "lymphomatous meningitis"[All Fields]) AND ("cytarabine"[MeSH Terms] OR "cytarabine"[All Fields])) AND Randomized[Title]

また、以下の検索式で日本人の薬物動態試験を検索したところ、2件ヒットした。そのうち日本人対象のPhase1試験結果は1件（文献8）であった。

("liposomes"[Pharmacological Action] OR "liposomes"[MeSH Terms] OR "liposomes"[All Fields] OR "liposomal"[All Fields]) AND ("cytarabine"[MeSH Terms] OR "cytarabine"[All Fields]) AND ("asian continental ancestry group"[MeSH Terms] OR ("asian"[All Fields] AND "continental"[All Fields] AND "ancestry"[All Fields] AND "group"[All Fields]) OR "asian continental ancestry group"[All Fields] OR "japanese"[All Fields])

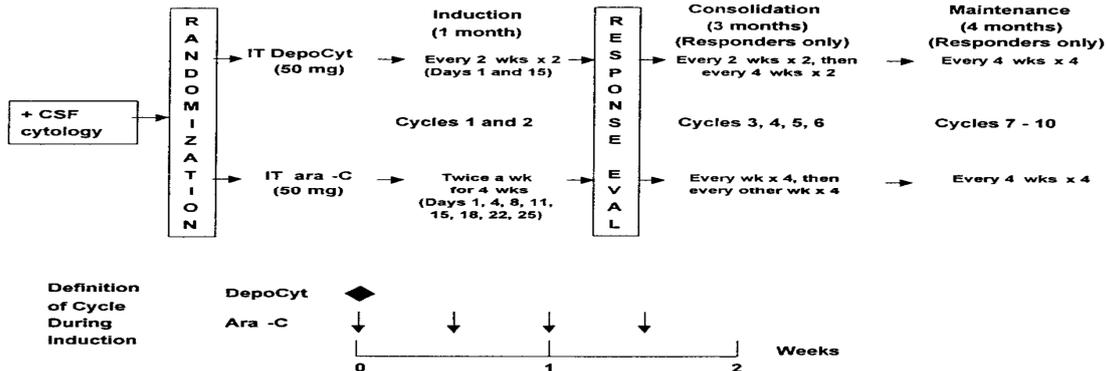
<海外における臨床試験等>

1) Glantz MJ et al, J Clin Oncol. 1999; 17:3110-6（文献7）

Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis.

【要旨】

悪性リンパ腫の髄膜播種での 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比較試験を行った。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 までデキサメタゾン (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の原疾患による頭痛やくも膜炎であった。

<日本における臨床試験等\*>

1) Nakagawa et al, Jpn J Cancer Chemother 2007; 34:1799-1805 (文献 8)

Phase I study of intrathecal chemotherapy with NS-101 for leptomeningeal carcinomatosis in Japan

【要旨】

固形がん由来の癌性髄膜炎に対する NS-101 の髄腔内投与時の薬物動態および忍容性から、推奨投与量を推定するとともにその効果を検討し欧米人のそれと比較した。選択基準に合致した髄膜癌腫症 9 人に対して、脳室内留置 Ommaya system を通じて 25 または 50mg を 2 週に 1 回を 1 サイクルとして、計 2 サイクル施行した。投与後の脳室および腰部髄液 (CSF) の経時的検査と薬物濃度の測定、神経学的検査、画像検査および種々の臨床検査にて効果と有害事象発現の有無を観察した。結果は、① 50mg 髄腔内投与後、CSF 中遊離 Ara-C 濃度は 2 週間にわたり推定有効温度以上に維持され、薬物動態に欧米人と明確な差は認めなかった。② CRM により 50mg まで髄腔内投与した時の忍容性が確認され、MTD は 50mg と推定された。③ 50mg 投与にて細胞学的奏効 (CR) が 1 人、少なくとも一方の採取経路で CSF 細胞診が陰性化した患者が 4 人認められ、また、神経学的症状の改善 (3 人) または悪化を認めない患者 (1 人) が認められた。結論として、NS-101 の髄膜癌腫症 (固形腫瘍由来)

に対する有効性が示唆され、推奨投与量は欧米における承認用量と同じ **50mg** と推定された。

※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) なし

(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) なし

<日本における教科書等>

1) 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) なし

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(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) なし

(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>

要望する効能・効果は欧米同様に、悪性リンパ腫に伴う髄膜播種とした。

悪性リンパ腫に伴う髄膜播種の主な治療目的は神経症状の軽減などの緩和的治療と生存改善となる。Glantz らの発表のとおり、DepoCyt<sup>®</sup>群（50mg を 2 週間に 1 回髄腔内投与）は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）に比較して、奏効率および QOL の改善が優位に認められている。また、DepoCyt<sup>®</sup>は徐放性に優れており、シタラビン標準製剤と比較して、投与回数を軽減することができる。以上のことから、DepoCyt<sup>®</sup>はこれらの患者に対する有効な治療法になると考えられる。

<要望用法・用量について>

日本人の固形がん由来の癌性髄膜炎患者を対象とした本剤の第 1 相試験では、DepoCyt<sup>®</sup>の 50mg を 2 週間に 1 回髄腔内投与が推奨用量とされ、薬物動態プロファイルは欧米人とで明らかな差は認められなかった。以上より、要望する用法・用量は欧米と同様に以下とする。

**導入治療**：DepoCyt 50mg（1バイアル）を14日ごとに2回（1、3週）、髄腔内（脳室内または腰椎穿刺）に投与する。

**地固め治療**：DepoCyt 50mgを14日ごとに3回（5、7、9週）、その後13週目に1回、髄腔内（脳室内または腰椎穿刺）に投与する。

**維持治療**：DepoCyt 50mgを28日ごとに4回（17、21、25、29週）、髄腔内（脳室内または腰椎穿刺）に投与する。

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>

悪性リンパ腫に伴う髄膜播種の治療は、神経症状の軽減などの緩和的治療と生存改善が主な目的となり、ステロイド剤、放射線治療、髄腔内化学療法、脳室内化学療法、全身化学療法などが挙げられるが、標準的治療は確立されていない。このうち、髄腔内化学療法や脳室内化学療法では、主にメソトレキサートやシタラビンが使用されているが、いずれの薬剤もCSFでの半減期が短く速やかに消失することが臨床使用上の問題点である。本剤はリポソームにシタラビンを内封した徐放製剤であり、以下の利点がある。

- 中枢神経軸全体へ薬剤（シタラビン）が更に分布する
  - 14日を超えてCSF中有効濃度の維持が可能である
  - 髄腔内投与回数の軽減により患者QOLが改善する
- よって、本剤は髄腔内化学療法や脳室内化学療法の選択肢の一つとして推奨される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

日本人の固形がん由来の癌性髄膜炎患者を対象とした本剤の第1相試験は既に実施され、忍容性および薬物動態が欧米人と比較して、明確な差が認められなかった（Nakagawa et al, Jpn J Cancer Chemother 2007; 34:1799-1805）。

本邦での悪性リンパ腫に伴う髄膜播種は症例数が極めて少ないため、検証的試験の実施は極めて困難であることが想定される。一方で、米国では既にPhase2規模の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ており、DepoCyt<sup>®</sup>がシタラビン標準製剤と比較して、奏効率およびQOLを優位に改善することが報告されている。

以上より本邦では、欧米での承認されている用法用量（50mgを2週間に1回髄腔内投与）にて、悪性リンパ腫に伴う髄膜播種を対象とした少数例の単群非盲検Phase2試験を実施すべきと考えられる。

#### 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1 ) Aoki R, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001–2006. *Pathol Int* 2008;58:174–182
- 2 ) Tomita N, et al. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci* 2011; 103: 245–251
- 3 ) Kridel R, et al. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011;12:1258–1266
- 4 ) Tomita N, et al. Secondary Central Nervous System Lymphoma. *Int J Hematol*. 2006;84:128-135
- 5 ) Jaeckle KA, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *Br J Cancer* 2001;84:157-163.
- 6 ) Chamberlain MC, et al. Recurrent lymphomatous meningitis treated with intra-CSF rituximab and liposomal ara-C. *J Neurooncol* 2009;91:271-277.
- 7 ) Glantz MC, et al. Randomized Trial of a Slow-Release Versus a Standard Formulation of Cytarabine for the Intrathecal Treatment of Lymphomatous Meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17:3110-3116.
- 8 ) Nakagawa H, et al. Phase I study of intrathecal chemotherapy with NS-101 for leptomeningeal carcinomatosis in Japan. *Jpn J Cancer Chemother* 2007;34:1799-1805 (Japanese with English Abstract)