

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

1. 要望内容に関連する事項

学会名	日本血液学会、日本臨床腫瘍学会	
要望された医薬品	要望番号	II-58
	成分名 (一般名)	オフアツムマブ
	販売名	Arzerra injection (米国、英国)
	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"/> 適応外薬
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。)	フルダラビンおよびアレムツズマブが無効の難治性慢性白血病
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	以下の推奨用量およびスケジュールに従って 12 回投与する。初回 300mg (投与 1) を投与し、1 週間後に 2000mg を 1 週間毎に 7 回 (投与 2~8) 投与し、4 週間後に 2000mg を 4 週間毎に 4 回 (投与 9~12) 投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明 (特記事項等) 日本国内で既治療 CLL を対象とした試験は、第 I 相試験と第 I / II 相臨床試験が終了している。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) は、末梢血、骨髄、リンパ節、脾が侵される、単一な小型円形から軽度の異型をもつ成熟 B リンパ球の悪性腫瘍で、進行性に増殖する疾患である。通	

(該当するものにチェックし、類し根拠について記載する。)

常、血液中のリンパ球数が $5,000/\text{mm}^3$ を超える。CLL は主に中高年にみられ、汎血球減少を伴うリンパ節の腫大を認め、その進行は緩やかであるが、一部に進行が速く、予後不良なものがみられる。染色体 17p(p53 遺伝子)欠失や、11q 欠失(ATM 遺伝子)などの染色体異常や IgVH 遺伝子変異陰性、CD38 発現、ZAP70 発現するものの予後が不良である。

さらに、CLL においては、クームス陽性溶血性貧血、免疫性血小板減少症および免疫グロブリン値の低下などの免疫学的異常が疾患の管理を困難にさせ、骨髄での腫瘍細胞の増殖のため汎血球減少症となり、出血や感染症を併発して死亡することが多い。病期により予後は異なるが、早期の生存中央値は 10 年以上であるが、進行期になると 2 から 4 年である。

また、中等度または高悪性度の非ホジキンリンパ腫であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発現する Richter 症候群に移行することが知られており、Richter 症候群発症後の生存期間は短い。さらに CLL 患者では他の悪性腫瘍のリスクが増加することが認められている。

以上より、慢性リンパ性白血病 (CLL) は、適応疾患の重篤性の「生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当するとともに、生存中も免疫能低下による感染症や、貧血、血小板減少による出血傾向や自己免疫疾患の併発など日常生活にも多大な影響を与えられ

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

I オファツムマブの海外の承認

① FDA 2009 年 10 月 26 日 認可 (Clin Cancer Res 2010; 16: 4331-8)
フルダラビンと alemtuzumab の両者に対する抵抗性の CLL に対して、評価をした。評価対象として、当初は bulky mass のあるフルダラビン抵抗性の症例が含まれていたが、最終的には評価対象とされていない。さらにオファツムマブ開発研究者の提示したフルダラビンと alemtuzumab の両者に対する抵抗性の CLL 59 症例ではなく、56 症例が評価対象となった。全奏功割合 41% (99%CI; 25-59%)、

奏功期間中央値 6.5 ヶ月、全例とも部分奏功と評価している。重篤な有害事象は感染症、好中球減少、発熱が多かった。

② European Commission 2010 年 4 月 19 日認可
(Gravanis I, et al. The Oncologist 2010; 15:1335-43)

FDA と同様の判断をして、認可した。

II 重要な文献

① 第 I/II 相試験 (オープンラベル)

(Coiffier B, et al. Brit J Haematol 2010; 150: 58-71)

再発・難治性 CLL 33 症例を対象に実施された試験。Cohort A 3 例 (初回量 100 mg、その後 500 mg 3 コース)、cohort B 3 例 (初回量 300 mg、その後 1000 mg 3 コース)、cohort C 27 例 (初回量 500 mg、その後 2000 mg 3 コース)。薬物動態の解析、毒性が解析された。また、オフアツムマブの用量と治療反応性に関連があることが示された。

② 第 II 相試験 (単アーム、オープンラベル、他施設共同 (41 施設、10 カ国))
(Wierde WG, et al. J Clin Oncol 2010; 28: 1749-55)

138 症例の B-CLL が対象とした試験で、フルダラビンと alemtuzumab の両方 (FA 群:59 例) もしくは alemtuzumab の使用が不適当な 5cm 以上の bulky mass を有するフルダラビン抵抗性症例 (BF 群: 79 例) を対象とした。Rituximab は使用されていない。Primary endpoint は全奏功割合で、FA 群 58%、BF 群 47% であった。有害事象で最多は infusion reaction と感染症で、いずれも G 1 または G 2 であった。

③ 後方視研究: 国際第 II 相試験からのサブ解析

(Wierde WG, et al. Blood 2011; 118: 5126-29.)

206 症例の再発・難治性 CLL が対象で、エビデンスレベルは低いですが、リツキシマブで治療された 117 例 (全奏功割合 43%) が含まれており、リツキシマブ治療後の患者に対しても有効性が示されたと報告している。

III 問題点および課題

① フルダラビンと alemtuzumab 抵抗性の CLL に対する有効性は示されているが、治療奏功期間は 6 か月程度で短い。そのため、リツキシマブで効果が示されたように、他の殺細胞薬の併用が考えられるが、併用された論文は発表されていない。このような点に対する情報収集を実施するために、グラキソスミスクライン社に問い合わせたが、外部に情報を出せないということで、情報の提供をいただけなかった。今後、殺細胞薬との併用の臨床試験の実施が望まれる。

	<p>② 研究者の発表をした論文では bulky mass のあるフルダラビン抵抗性の症例も有効と結論しているが、FDA の見解は異なり、評価対象としていない。今後この点も明らかにするような試験が望まれる。</p> <p>③ 抗 CD20 キメラ抗体であるリツキシマブは、欧米では CLL に対する標準治療としてフルダラビンやシクロホスファミドとの併用療法が実施されている。しかし本邦では CLL に対してリツキシマブが保険未承認であるため、リツキシマブ使用後の症例の有効性の確認も必要であると考えられる。</p> <p>IV 結論</p> <p>海外での臨床試験も多数例での高いエビデンスが得られた結果はなく、長期のデータも新規薬剤であるのでまだ報告はない。また治療効果としても全例、部分奏功であり、また治療奏功期間も約 6 カ月と短い。しかし、CLL に対する標準治療であるフルダラビンや alemtuzumab の治療抵抗性症例に対する治療成績であり、これら標準治療後の再発もしくは治療抵抗性症例に、現在では有効な薬剤がないため、欧米でのガイドラインでもこのような症例に対するセカンドラインとして記載されている。以上より、国内においても現在治療方法のない患者に対して、その有用性が期待できるが、日本国内で既治療 CLL を対象とした試験として、第 I 相試験と第 I /II 相臨床試験が終了しており、その結果も十分考慮する必要がある。また、当該企業がその後の開発をどのように検討しているかも考慮されるべきものとする。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体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

<p>欧米等 6 개국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 type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州												
	<p>[欧米等 6 개국での承認内容]</p>												
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="410 1729 497 1771"></td> <td colspan="2" data-bbox="505 1729 1374 1771"> <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> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1771 497 1912"> <p>米国</p> </td> <td data-bbox="505 1771 762 1816"> <p>販売名 (企業名)</p> </td> <td data-bbox="770 1771 1374 1816"> <p>グラスソ・スミスクライン株式会社</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1816 762 1912"> <p>効能・効果</p> </td> <td colspan="2" data-bbox="770 1816 1374 1912"> <p><u>フルダラビンおよびアレムツズマブが無効の難治性慢性白血病</u></p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1912 762 2004"> <p>用法・用量</p> </td> <td colspan="2" data-bbox="770 1912 1374 2004"> <p><u>以下の推奨用量およびスケジュールに従って 12 回投与する。初回 300mg (投与 1) を</u></p> </td> </tr> </table>		<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>		<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>グラスソ・スミスクライン株式会社</p>	<p>効能・効果</p>	<p><u>フルダラビンおよびアレムツズマブが無効の難治性慢性白血病</u></p>		<p>用法・用量</p>	<p><u>以下の推奨用量およびスケジュールに従って 12 回投与する。初回 300mg (投与 1) を</u></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>												
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>グラスソ・スミスクライン株式会社</p>											
<p>効能・効果</p>	<p><u>フルダラビンおよびアレムツズマブが無効の難治性慢性白血病</u></p>												
<p>用法・用量</p>	<p><u>以下の推奨用量およびスケジュールに従って 12 回投与する。初回 300mg (投与 1) を</u></p>												

			<u>投与し、1週間後に2000mgを1週間毎に7回（投与2~8コース）投与し、4週間後に2000mgを4週間毎に4回（投与9~12コース）投与する。</u>
		備考	
英国	販売名（企業名）	グラスソ・スミスクライン株式会社	
	効能・効果	<u>フルダラビンおよびアテムツズマブが無効の難治性慢性白血病</u>	
	用法・用量	<u>以下の推奨用量およびスケジュールに従って12回投与する。初回300mg（投与1）を投与し、1週間後に2000mgを1週間毎に7回（投与2~8コース）投与し、4週間後に2000mgを4週間毎に4回（投与9~12コース）投与する。</u>	
	備考		
独国	販売名（企業名）	グラスソ・スミスクライン株式会社	
	効能・効果	<u>フルダラビンおよびアテムツズマブが無効の難治性慢性白血病</u>	
	用法・用量	<u>以下の推奨用量およびスケジュールに従って12回投与する。初回300mg（投与1）を投与し、1週間後に2000mgを1週間毎に7回（投与2~8コース）投与し、4週間後に2000mgを4週間毎に4回（投与9~12コース）投与する。</u>	
	備考		
仏国	販売名（企業名）	グラスソ・スミスクライン株式会社	
	効能・効果	<u>フルダラビンおよびアテムツズマブが無効の難治性慢性白血病</u>	
	用法・用量	<u>以下の推奨用量およびスケジュールに従って12回投与する。初回300mg（投与1）を投与し、1週間後に2000mgを1週間毎に7回（投与2~8コース）投与し、4週間後に2000mgを4週間毎に4回（投与9~12コース）投与する。</u>	
	備考		
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></p>	<input checked="" 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 ガイドライン 2011. Version2
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	del(17p)がない再発・難治の CLL。Del(17p)がある場合の再発・難治の CLL（ただし、径 5cm 以上のリンパ節病変がある場合は効果がない）。
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	以下の推奨用量およびスケジュールに従って 12 回投与する。初回 300mg（投与 1）を投与し、1 週間後に 2000mg を 1 週間毎に 7 回（投与 2~8 コース）投与し、4 週間後に 2000mg を 4 週間毎に 4 回（投与 9~12 コース）投与する。
		ガイドラインの根拠論文	Wierda WG, et al. J Clin Oncol 2010;28:1749-1755. Coiffier B, et al. Blood 2008;111:1094-1100.
		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	英国のガイドライン(Br J Haematol 2004; 125:294)には未収載。
	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	
	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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(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>

1)

<要望用法・用量について>

1)

<臨床的位置づけについて>

1)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)