

(別添様式)

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	ヤンセンファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-286
	成分名 (一般名)	ロペラミド
	販売名	ロペミン
	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 type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" 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。)	化学療法（イリノテカン）に伴う重症な下痢
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1日24カプセルまで経口投与（初回4mg投与、その後2mgを2時間毎に投与）
	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 type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 〕 <input checked="" type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし 〕 (特記事項等) • 本邦で、『化学療法（イリノテカン）に伴う重症な下痢』を効能・効果とした承認は取得していない。しかしながら、「下痢」の症状を有する患者において、ロペラミド（以下、本剤）は服用可能であり、現在の承認範囲から、『症状に応じ適宜増量』は適用可能と考える。 • 現在、本邦においては、高用量の上限については限定されていない。	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) • 本邦での承認効能・効果は「下痢症」であり、要望効能・効果	

	<p>は包括されると考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本邦での承認用法・用量は「ロペラミド塩酸塩として、通常、成人に1日1~2mgを1~2回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する」であり、欧米等6カ国の同様の適応症での用法・用量とは、大幅に異なる。 • 要望用法・用量の1日当たりの最大投与カプセル数/最大投与量(24カプセル/24mg)は、欧米等6カ国いずれにおいても承認されていない。 • ガイドライン等に引用されているすべての公表論文では、要望の治療法は二次的あるいは支持療法として用いられている。 • 要望用法・用量を用いた試験や関連文献は同定されなかった。
<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>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 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 <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>イリノテカンの副作用である下痢は、時に重篤となり、死亡に至る場合もあるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない <p>(上記に分類した根拠)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本邦において本剤は「下痢症」を効能・効果として承認を得ており、既存療法としての使用が可能である。 • がん診療レジデントマニュアル(参考文献として引用してください)には、重度(grade3~4)の下痢の治療として、(1)十分な補液、(2)オクトレオチドの投与、(3)抗菌薬、(4)ロペラミド1~2mg/回 1日1~4回が記載されており、既存の療法は存在する。 • 欧米において、要望効能・効果並びに要望用法・用量による臨床試験は実施されておらず、その有効性・安全性が既存の療法と比べて明らかに優れているというエビデンスはない。 • ASCOガイドラインにおいては、grade1~2の下痢でその他の症状がない場合に限り、米国での標準用法用量(承認用法用量)である

	<p>「An initial dose of 4mg followed by 2mg every 4 hours or after every unformed stool (not to exceed 16mg/d).」を適応し、それでも 12~24 時間後も grade1~2 の下痢が継続する場合、「Administer loperamide 2mg every 2hours」となっており、重度 (grade3~4) の下痢には、本剤の投与は推奨されておらず、オクトレオチドの投与と必要であれば十分な補液が推奨されている。なお、ASCO のガイドラインに根拠資料として引用されている臨床試験は、いずれも CPT-11 の有効性及び安全性を検証する試験の中で検討されており、本剤の「化学療法時における重篤な下痢」に対する適切な用法・用量を検証するものではない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ASCO ガイドラインで grade1~2 の下痢で推奨されている用法用量は、標準用法用量 (米国での承認用法用量) と記載されていることから、日本での承認用法用量である、1 日 1~2mg、症状により適宜増減に相当すると考えられ、下痢が継続した時の用法用量の変更は、適宜増減の範囲内で、医師の裁量で十分対応可能と考える。 以上のことから、要望の効能・効果並びに要望用法・用量は世界で標準的な療法とは言えないと考える。
備考	<p>1 カプセル中のロペラミドの含量： 欧米：2mg 日本：1mg</p>

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 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						
	[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を下線)						
	米国	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 1547 778 1592">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="778 1547 1394 1592">IMODIUM® (McNeil Consumer Healthcare)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1592 778 1778">効能・効果</td> <td data-bbox="778 1592 1394 1778">IMODIUM® is indicated for the control and symptomatic relief of acute nonspecific diarrhea and of chronic diarrhea associated with inflammatory bowel disease. IMODIUM® is also indicated for reducing the volume of discharge from ileostomies.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1778 778 2024">用法・用量</td> <td data-bbox="778 1778 1394 2024"> Acute Diarrhea: The recommended initial dose is 4mg (2 capsules) followed by 2mg (1 capsule) after each unformed stool. Daily dose should not exceed 16mg (8 capsules). Clinical improvement is usually observed within 48 hours. Chronic Diarrhea: </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	IMODIUM® (McNeil Consumer Healthcare)	効能・効果	IMODIUM® is indicated for the control and symptomatic relief of acute nonspecific diarrhea and of chronic diarrhea associated with inflammatory bowel disease. IMODIUM® is also indicated for reducing the volume of discharge from ileostomies.	用法・用量
販売名 (企業名)	IMODIUM® (McNeil Consumer Healthcare)						
効能・効果	IMODIUM® is indicated for the control and symptomatic relief of acute nonspecific diarrhea and of chronic diarrhea associated with inflammatory bowel disease. IMODIUM® is also indicated for reducing the volume of discharge from ileostomies.						
用法・用量	Acute Diarrhea: The recommended initial dose is 4mg (2 capsules) followed by 2mg (1 capsule) after each unformed stool. Daily dose should not exceed 16mg (8 capsules). Clinical improvement is usually observed within 48 hours. Chronic Diarrhea:						

			The recommended initial dose is 4mg (2 capsules) followed by 2mg (1 capsule) after each unformed stool until diarrhea is controlled, after which the dosage of IMODIUM® should be reduced to meet individual requirements. When the optimal daily dosage has been established, this amount may then be administered as a single dose or in divided doses.
		備考	
英国	販売名（企業名）		Imodium Original 2 mg Capsules. (McNeil Products Limited)
	効能・効果		For the symptomatic treatment of acute diarrhoea in adults and children aged 12 years and over. For the symptomatic treatment of acute episodes of diarrhoea associated with Irritable Bowel Syndrome in adults aged 18 years and over following initial diagnosis by a doctor.
	用法・用量		ACUTE DIARRHOEA Adults and children over 12: 2 capsules (4mg) initially followed by 1 capsule (2mg) after every loose stool. The maximum daily dose should not exceed 6 capsules (12mg). SYMPTOMATIC TREATMENT OF ACUTE EPISODES OF DIARRHOEA ASSOCIATED WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN ADULTS AGED 18 YEARS AND OVER Two capsules (4mg) to be taken initially, followed by 1 capsule (2mg) after every loose stool, or as previously advised by your doctor. The maximum daily dose should not exceed 6 capsules (12mg).
	備考		
独国	販売名（企業名）		Imodium® (McNeil GmbH & Co. oHG)
	効能・効果		Imodium is used for symptomatic treatment of acute diarrhoea in adults and adolescents from 12 years of age, if causal therapy is not available.
	用法・用量		The initial dose of acute diarrhoea is 2 hard capsules Imodium (equivalent to 4mg loperamide hydrochloride), followed by 1 hard capsule Imodium (equivalent to 2mg loperamide hydrochloride) after every loose stool. The maximum recommended daily dose is 6 hard capsules (equivalent to 12mg loperamide hydrochloride) and may not be exceeded.
	備考		
仏国	販売名（企業名）		IMODIUMCAPS 2mg, capsule (Johnson & Johnson Santé Beauté France)
	効能・効果		Short-term treatment of transient episodes of acute diarrhea in adults and children aged over 15 years. This treatment is an adjuvant to dietary measures.
	用法・用量		Oral route. Restricted to adults and children aged over 15 years. Starting dosage: 2 capsules, followed by 1

			additional capsule to be taken after each loose stool, However: never exceed 6 capsules per day, never exceed 2 days of treatment.
		備考	
加国	販売名（企業名）	IMODIUM [®] Caplets, IMODIUM [®] Quick-Dissolve Tablets and IMODIUM [®] Calming Liquid (McNeil Consumer Healthcare)	
	効能・効果	<p>IMODIUM[®] is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> • as an adjunct to rehydration therapy for the symptomatic control of acute non-specific diarrhea • for chronic diarrhea associated with inflammatory bowel disease • for reducing the volume of discharge for ileostomies, colostomies and other intestinal resections 	
	用法・用量	<p>Acute diarrhea: The initial dose of IMODIUM[®] (loperamide hydrochloride) is 2 caplets or 2 Quick-Dissolve tablets or 30mL Calming Liquid (4mg) followed by 1 caplet or 1 Quick-Dissolve tablet or 15mL Calming Liquid (2mg) after every subsequent loose stool. Clinical studies indicate that diarrheal control may be achieved after the initial dose in 50% of patients. Daily dosage should not exceed 8 caplets or Quick-Dissolve tablets or 120mL Calming Liquid (16mg).</p> <p>Chronic diarrhea: The recommended initial dosage of IMODIUM[®] is 4mg (2 caplets or 2 Quick-Dissolve tablets or 30mL Calming Liquid) followed by 2mg (1 caplet or 1 Quick-Dissolve tablet or 15mL Calming Liquid) after each unformed stool until diarrhea is controlled; thereafter, the dosage of IMODIUM[®] should be reduced to meet individual requirements. When the optimal daily dosage has thus been established, this amount can be administered as a single dose daily or in divided doses. The average daily maintenance dosage used in clinical trial has been 4-8mg.</p> <p>The maximum dose for chronic diarrhea is 8 caplets or 8 Quick-Dissolve tablets or 120mL Calming Liquid (16mg) daily. If improvement is not observed after treatment with 16mg per day for 10 days, symptoms are unlikely to be controlled by further administration.</p>	
		備考	
豪国	販売名（企業名）	MODIUM [®] Caplets(Johnson & Johnson Pacific Pty.)	
	効能・効果	IMODIUM [®] Caplets are used to treat acute (short-lived) attacks of diarrhoea, helping stools become more solid and less frequent.	
	用法・用量	Take 2 caplets initially. Followed by 1 caplet after each loose unformed stool as needed. Do	

			not take more than 8 caplets in any 24 hour period and do not use for more than 48 hours.
		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。)	<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	ASCO (国臨床腫瘍学会) ガイドライン Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea J Clin Oncol 22:2918-2926. 2004
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Uncomplicated mild-moderate cancer treatment-induced diarrhea unresponsive to standard dose loperamide (unlabeled use)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	With respect to management of chemotherapy-induced diarrhea, the original guidelines provide comprehensive recommendations on both nonpharmacologic (ie, dietary) and pharmacologic interventions. <u>Based on evidence from well-controlled clinical trials, the opioid loperamide (4-mg initial dose followed by 2 mg every 4 hours) was recommended as the standard first-line therapy for chemotherapy-induced diarrhea.¹⁾ High-dose loperamide (2 mg every 2 hours) has also been shown to be moderately effective in the control of chemotherapy-induced diarrhea associated with CPT-11.^{2,3,4,5)}</u> In the face of uncontrolled NCI grade 1 or 2 diarrhea or grade 3 or 4 diarrhea, more aggressive therapy with the synthetic somatostatin analog, octreotide acetate, at a standard dose of 100 to 150_μg three times daily (tid) via subcutaneous (SC) injection was recommended. ¹⁾	
	ガイドラインの根拠論文	1) Wadler S, Benson AB 3rd, Engelking C, et al: Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. J Clin Oncol 16:3169-3178, 1998 2) Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, et al: Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. J Clin Oncol 14:1128-1135, 1996 3) Abigeres D, Armand JP, Chabot GG, et al: Irinotecan (CPT-11) high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea. J Natl Cancer Inst 86:446-449, 1994 4) Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al: Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. J Clin Oncol 15:251-260, 1997 5) Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al: Mortality associated with irinotecan plus	

		bolus fluorouracil/leucovorin: Summary findings of an independent panel. J Clin Oncol 19:3801-3807, 2001
		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	
	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) J Natl Cancer Inst. 1994;86(6):446., J Clin Oncol 14:1128-1135, 1996, J Clin Oncol 15:251-260, 1997

<日本における臨床試験等>

1) 腫瘍内科,5(3):353-358, 2010

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

1) The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea. Clin Colorectal Cancer. 2005 Mar;4(6):375-81; discussion 382-3.

2) Chemotherapy induced diarrhea. J Oncol Pharm Pract. 2007 Dec;13(4):181-98.

(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) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition 2008

<日本における教科書等>

1) がん診療レジデントマニュアル第5版 医学書院 2010年

(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) ASCO (米国臨床腫瘍学会) ガイドライン Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea J Clin Oncol 22:2918-2926. 2004

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(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) 臨床試験は必要なし

(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>

1) 本邦における本剤の承認効能・効果は「下痢症」であり、要望効能・効果に包括される。

<要望用法・用量について>

1) 1日当たりの最大投与カプセル数／最大投与量（24カプセル／24mg）は、欧米等6カ国いずれにおいても承認されていない。

2) 日本と欧米等6カ国では、臨床推奨用量が大幅に異なる。

3) 要望用法・用量は、重度の下痢の治療法として、標準治療ではない。

<臨床的位置づけについて>

- 1) ASCO ガイドラインにおいては、grade1~2の下痢でその他の症状がない場合に限り、米国での標準用法用量（承認用法用量）である「An initial dose of 4mg followed by 2mg every 4 hours or after every unformed stool (not to exceed 16mg/d).」を適応し、投与12~24時間後もgrade1~2の下痢が継続する場合、「Administer loperamide 2mg every 2hours」となっており、重度（grade3~4）の下痢には、本剤の投与は推奨されておらず、オクトレオチドの投与と必要であれば十分な補液が推奨されている。ASCOガイドラインでgrade1~2の下痢で推奨されている用法用量は、標準用法用量（米国での承認用法用量）と記載されていることから、日本での承認用法用量である、1日1~2mg、症状により適宜増減に相当すると考えられ、下痢が継続した時の用法用量の変更は、適宜増減の範囲内で、医師の裁量で十分対応可能と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 『イリノテカン』のみに限定した化学療法に伴う重症な下痢、を効能・効果する臨床試験の実施可能性は、試験規模・症例登録等の観点から困難と考える。

2) 本剤が「下痢症」を効能・効果として、本邦において承認を得ていること。また、現在、本邦においては、高用量の上限については限定されていないことから、既存の承認範囲内においても要望効能・効果並びに要望用法・用量による治療は可能と考える。

5. 備考

<その他>

1) 該当なし

6. 参考文献一覧

1) 該当なし