

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本臨床腫瘍学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
優先順位	NA (要望多数のため、具体的順位なし)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Mifamurtide
	販売名	MEPACT 4mg powder for suspension for infusion
	会社名	武田バイオ開発センター株式会社
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 骨肉腫の化学療法を担当するがん薬物療法専門医が多数参加しており、本要望を行うに適切である。
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	切除可能な非転移性骨肉腫における他の術後化学療法との併用
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	すべての患者に 2 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) として投薬量を設定。切除術後の補助療法として、12週間にわたり少なくとも3日おきに週2回投与し、その後24週間にわたり週1回投与、36週間で合計48回投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 骨肉腫の年間発症例数は約200例と極めて少ない(小児は約半数以下と推定)。
「医療上の必要性に	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	

<p>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><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 骨肉腫は 10 歳代を中心とした若年層に好発する悪性骨腫瘍であり、多くの症例が病理学的に高悪性度に分類される。骨肉腫に対する唯一の確実な根治療法は外科的切除であり、かつては診断確定後に患肢の切断術が行われていたが、5 年生存率は約 20%未滿と予後不良であった。その後、術前化学療法の開発により治療成績の向上が認められたものの、5 年生存率は約 60~70%に留まっており、さらなる生存率の向上が期待されている。以上より、適応疾患の重特性は、判断基準の「ア生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p><input checked="" 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 日本人における骨肉腫の患者数について 骨肉腫に年間発症例数は約 200 例と極めて少ない。</p> <p>(2) 国内で現在承認されている骨肉腫の治療薬について 現在の非転移性骨肉腫に対する治療は、外科的切除に加えて、術前術後の化学療法の実施である。大量メトトレキサート、シスプラチン、ドキソルビシン及びイホスファミドの 4 剤のいずれかの組合せが標準治療とされている。これら既存薬剤の使用法の検討等により、化学療法による治療成績は徐々に向上してきたが、過去 20 年間に、有望な新薬の開発は国内外で成功しておらず、本剤を除き生存ベネフィットを示した薬剤はない。</p> <p>(3) 要望医薬品 MEPACT について 本剤は欧州では既に承認されており、海外で実施された無作為化比較試験の結果から、標準的な化学療法と併用することにより、化学療法単独と比較し、全生存率を有意に延長し、死亡リスクを 28%低下させた。本剤の生存に対するベネフィットは、この 20 年間達成できなかった画期的な治療の進歩であり、国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>(4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について 以上より、要望医薬品 MEPACT は、医療上の判断基準「ウ 欧米においても標準的医療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」に該当すると考える。</p>
--	---

備考	
----	--

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 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		
	[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)	承認なし
		効能・効果	
		用□・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	MEPACT 4mg powder for suspension for infusion (Takeda House社)
		効能・効果	小児、青少年、および若年成人の切除可能な非転移性高悪性度骨肉腫における肉眼的外科的完全切除後の治療に適応される。術後多剤併用化学療法との併用で用いられる。安全性および有効性は、初発診断時の年齢が 2～30 歳の患者を対象とした試験において評価されている
		用法・用量	すべての患者に 2 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) として投薬量を設定する。切除術後の補助療法として、12 週間にわたり少なくとも 3 日おきに週 2 回投与し、その後 24 週間にわたり週 1 回投与、36 週間で合計 48 回投与する。
		備考	EU 中央審査方式で承認 (2009 年 3 月 6 日)
	独国	販売名 (企業名)	MEPACT 4mg powder for suspension for infusion (Takeda Pharma GmbH社)
		効能・効果	小児、青少年、および若年成人の切除可能な非転移性高悪性度骨肉腫における肉眼的外科的完全切除後の治療に適応される。術後多剤併用化学療法との併用で用いられる。安全性および有効性は、初発診断時の年齢が 2～30 歳の患者を対象とした試験において評価されている。
		用法・用量	すべての患者に 2 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) として投薬量を設定する。切除術後の補助療法として、12 週間にわたり少なくとも 3 日おきに週 2 回投与し、その後 24 週間にわたり週 1 回投与、36 週間で合計 48 回投与する。
		備考	EU 中央審査方式で承認 (2009 年 3 月 6 日)

	仏国	販売名（企業名）	MEPACT 4mg powder for suspension for infusion (Laboratoires Takeda社)
		効□・効果	小児、青少年、および若年成人の切除可能な非転移性高悪性度骨肉腫における肉眼的外科的完全切除後の治療に適応される。術後多剤併用化学療法との併用で用いられる。安全性および有効性は、初発診断時の年齢が2～30歳の患者を対象とした試験において評価されている。
		用法・用量	すべての患者に2 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）として投薬量を設定する。切除術後の補助療法として、12週間にわたり少なくとも3日おきに週2回投与し、その後24週間にわたり週1回投与、36週間で合計48回投与する。
		備考	EU中央審査方式で承認（2009年3月6日）
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		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 □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□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>

米国の国立衛生研究所 (National Institutes of Health:NIH) の U.S. National Library of Medicine の文献データベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用いて、2011年8月、以下の検索式を用いて検索を行った。

(Mifamuritide OR muramyl-tripeptide OR L-MTP-PE OR Mepact) AND osteosarcoma

その結果、43報の論文が検索された。そのうち本薬の有効性を検証した controlled study (INT-0133)の成績を報告した以下3報を主要論文として選択した（下記1) 2), 3)）。また、再発例を対象とした臨床第2相試験結果を参考として選択した（下記4)）。

<海外臨床試験等>

1) Meyers, P. A., et al. "Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate." J Clin Oncol 23.9 (2005): 2004-11.

概要：

> 試験デザイン：

2x2 要因 (ifosfamide, L-MTP-PE) の無作為化比較試験 (4 群比較)。1993 年から 1997 年にかけて実施された試験であり、本報は 2003 年 4 月時点での追跡調査に基づく。

- Regimen A- : cisplatin, doxorubicin, methotrexate

- Regimen A+ : cisplatin, doxorubicin, methotrexate, L-MTP-PE

- Regimen B- : cisplatin, doxorubicin, methotrexate, ifosfamide

- Regimen B+ : cisplatin, doxorubicin, methotrexate, ifosfamide, L-MTP-PE

➤ 対象：切除可能な非転移性骨肉腫を有する患者 677 例

0-11 歳：224 例，12-14 歳：204 例，15-30 歳：249 例

➤ 結果：

有効性の評価項目である Event-free Survival (EFS) の評価で、3-year EFS は、Regimen A- で 71%，Regimen A+ で 68%，Regimen B- で 61%，Regimen B+ で 78% であった。標準療法に ifosfamide および L-MTP-PE を加えた群で最も良好な結果が得られた。

2) Meyers, P. A., et al. "Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group." J Clin Oncol 26.4 (2008): 633-38.

概要：

➤ 試験デザイン：1) に同じ。1) の試験の追跡調査 (2007 年時点)。

➤ 対象：切除可能な非転移性骨肉腫を有する患者 662 例

➤ 結果：

有効性の評価項目である EFS の評価で、6-year EFS は、Regimen A- で 64%，Regimen A+ で 63%，Regimen B- で 58%，Regimen B+ で 71% であった。6-year EFS は、L-MTP-PE を含まない群で 61%，含む群で 69% であった。L-MTP-PE 群のハザード比は 0.80 (95% CI, 0.62-1.0, p=0.08) であった。

Overall survival (OS) の評価では、6-year Survival は、L-MTP-PE を含まない群で 70%，L-MTP-PE を含む群で 78% であり、L-MTP-PE 群のハザード比は 0.71 (95% CI, 0.52-0.96, p=0.03) であった。標準的化学療法に L-MTP-PE を上乗せすることにより有意な生存の改善が示された。

3) Chou, A. J., et al. "Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group." Cancer 115.22 (2009): 5339-48.

概要：

➤ 試験デザイン：1) に同じ

➤ 対象：INT-0133 にエントリーした患者のうち、転移を有する骨肉腫患者 91 例

0-11 歳：25 例，12-14 歳：24 例，15-30 歳：42 例

➤ 結果：

有効性の評価項目である EFS の評価で、5-year EFS は、L-MTP-PE を含まない群 (n=45) で 26%，L-MTP-PE を含む群 (n=46) で 46% であった (L-MTP-PE 群の相対リスク 0.72, p=0.23)。転移例での有効性評価の結果は統計学的に有意ではなかったが、非転移例と同様の傾向が認められた。

- 4) Kleinerman ES, Gano JB, Johnston DA, Benjamin RS, Jaffe N, Efficacy of liposomal muramyl tripeptide (CGP 19835A) in the treatment of relapsed osteosarcoma. *Am J Clin Oncol* 1995; 18(2):93-9.

概要：

➤ 試験デザイン：

肺転移切除後，Group 1 (n=12)には，L-MTP-PE 2mg/m<sup>2</sup> を週 2 回，12 週間投与した。

Group 2 (n=16)には，その後さらに週 1 回，12 週間投与（計 24 週間）を行った。ヒストリカルコントロール(n=21)を対照とした。

➤ 対象：

アジュバント化学療法中に肺転移が発現したか，診断時に存在していた肺転移が化学療法中持続し，切除後に再発した例。

➤ 結果：

Group 1（12 週投与）Group 2（24 週投与），対照群の生存期間中央値は，各々40.5 ヶ月 44.0 ヶ月以上，10.5 ヶ月であった。Group 1 (p<0.01), Group 2 (p<0.04)ともに有意な生存期間の延長が認められた。

<日本における臨床試験等>

- 1) 日本における臨床試験成績は無し

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

上記（1）に示した検索方法により，20 報の総説が検索された。うち peer-review 誌に掲載された最新の総説 10 報を以下に示す。

1) Ando K, Mori K, Corradini N, Redini F, Heymann D. "Mifamurtide for the treatment of nonmetastatic osteosarcoma". *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12: 285-92.

2) Frampton, J. E. "Mifamurtide: a review of its use in the treatment of osteosarcoma." *Paediatric Drugs* 12.3 (2010): 141-53.

3) Kager L, Pötschger U, Bielack S. "Review of mifamurtide in the treatment of patients with osteosarcoma". *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6: 279-86.

4) Anderson PM, Tomaras M, McConnell K. "Mifamurtide in osteosarcoma--a practical review". *Drugs Today (Barc)*. 2010; 46: 327-37.

5) Meyers, PA "Muramyl tripeptide (mifamurtide) for the treatment of osteosarcoma" *Expert Rev Anticancer Ther*. (2009) 9: 1035-1049.

6) Mori K, Ando K, Heymann D. Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine: a safe and effective agent against osteosarcoma pulmonary metastases. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008; 8: 151-9.

7) Anderson P, Kopp L, Anderson N, Cornelius K, Herzog C, Hughes D, Huh W. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcomas (Ewing's sarcoma and osteosarcoma). *Expert Opin Investig Drugs*. 2008; 17: 1703-15.

- 8) Anderson, P. Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine: ifosfamide-containing chemotherapy in osteosarcoma. *Future Oncol.* 2006; 2: 333-43.
- 9) Nardin A, Lefebvre ML, Labroquère K, Faure O, Abastado JP. Liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine: Targeting and activating macrophages for adjuvant treatment of osteosarcoma. *Curr Cancer Drug Targets.* 2006 Mar;6(2):123-33
- 10) Kleinerman ES. Biologic therapy for osteosarcoma using liposome-encapsulated muramyl tripeptide. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995; 9: 927-38.

### (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) Jaffe N. Review of the past, impact on the future. *The American Experience in Pediatric and Adolescent Sarcoma. Cancer Treatment and Research* 2009; 152: 239-62.

#### <日本における教科書等>

無し

### (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) Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Bielack S, Carrle D and Casali PG on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Annals of Oncology* 2009; 20 (4): iv137-iv139.

Addition of the immune modulator muramyl tripeptide (MTP) to postoperative chemotherapy correlated with a statistically significant advantage in overall survival and a non-significant trend in event-free survival in a recently published randomized trial. Following its approval by EMEA, the addition of MTP to the standard regimens for localized osteosarcoma, outside clinical trials, is therefore an option for a shared decision making with the patient in conditions of uncertainty.(p138 4<sup>th</sup> paragraph, localized tumors, treatment plan)

最近公示された臨床データによれば、術後補助化学療法とMTPの併用が統計学的有意に全生存率(OS)を向上させ、無再発生存率(EFS)についても改善傾向があることが示唆された。EMEAによる本剤の承認を受け、臨床試験での検証段階ながら、標準化学療法とMTPの併用レジメンは、対象患者との相談の中で適用され得る一つの治療選択枝となっている。(138ページ 4段目, localized tumors, treatment planの項)

- 2) Osteosarcoma, Treatment Guideline, Italian Sarcoma Group (ISG), Italy, March 2009.

Muramyltripeptide (MEPACT) will soon be available to treat localized forms of osteosarcoma in combination with chemotherapy. Evidences from a single randomized study indicate a survival benefit, mainly if MEPACT is used in combination with etoposide-based chemotherapy regimens [II, B]. However, it is not clear which patients may most benefit from the drug. Further clinical trials with the drug are warranted to confirm overall benefits and to identify subgroups of patients in which benefits are greatest. Individual use of MEPACT may be considered after taking into consideration the cost/benefit ratio and after an agreed decision. Any use in patients with advanced disease must be considered investigative.(p8 lane 10)

Muramyltripeptide (MEPACT)は、標準化学療法との併用で、局所性の骨肉腫患者に適応される見込みである。その根拠となった無作為臨床試験では、Etoposideを基本とする標準化学療法とMEPACTの併用が、生存率を向上させることが示されている[II, B]。

しかしながら、実際に本剤の効果が認められる患者群については尚も明らかでない。有効性の確認、効果の高い患者群の選定の為には、さらなる臨床試験が必要である。個々の患者に対するMEPACTの適応については、治療費用・有効性のバランスを考慮し、かつ患者自身との協議に基づく承諾の下に判断されることになる。進行再発骨肉腫患者への適応については、臨床研究レベルであることを認識すべきである。  
(8ページ 10行目)

3) Treatment protocol for osteogenic sarcoma with localised disease in children, Spanish Society of Pediatric Hematology-Oncology (SEHOP), Spain, May 2010

Mifamurtide (muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP)) is a synthetic analogue of muramyl dipeptide, which is a component of the cell wall of bacillus Calmette-Guerin. MTP has immunostimulatory effects and has been liposome-encapsulated, which facilitates selective diffusion into monocytes and macrophages, multiplying its activation in comparison with free MDP. The tumouricidal efficacy of these cells has been demonstrated in animal experiments. Pre-clinical studies showed that chemotherapy did not interfere with stimulation of macrophage cytotoxicity by liposomal MTP.

A study by the Children's Oncology Group recently showed that the addition of liposomal MTP to chemotherapy using the aforementioned drugs in patients with newly diagnosed, non-metastatic, resectable osteogenic sarcoma significantly increases overall survival compared to chemotherapy alone and shows a trend (although not statistically significant) toward improved event-free survival. It is thought that many of the adverse effects reported most commonly with mifamurtide are related to the drug's mechanism of action. Most of these effects are mild or moderate. Nevertheless, it is advisable to consult the summary of product characteristics for the product for a fuller understanding of its safety profile.

Mifamurtide (MEPACT) will become available in this country during 2010, firstly under the "Access to authorised, non-marketed drugs in Spain" programme (February) and then according to normal dispensing procedures. MEPACT is indicated in children, adolescents and young adults (aged between 2 and 30 years) for the treatment of high-grade, resectable, non-metastatic osteosarcoma after macroscopically complete surgical resection in combination with post-operative multi-agent chemotherapy. For use in indications not listed in the summary of product characteristics, the process of applying for compassionate use would have to be followed. (lane 44, p6 ~ lane 20, p7)

Spanish Society of Pediatric Hematology-Oncology (SEHOP)による、小児局所性骨肉腫に対する使用プロトコール (2010年5月、スペイン)

Mifamurtide (muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP))は、Calmette-Guerin (桿菌の一種) の細胞壁成分であるmuramyl dipeptide(MDP)を基に合成された分子アナログである。本剤はそれ自体が免疫賦活化効果を有し、リポソーム封入体とすることで、単体のMDPに比較し単球・マクロファージへの移行をより選択的にし、より多様な免疫賦活性を誘導する効果がある。実際の動物モデルでは、本剤投与下における、これらの免疫細胞による抗腫瘍活性が確認されている。また非臨床試験において、既存の化学療法が、本剤による免疫賦活化反応に影響を与えないことも確認されている。the Children's Oncology Group主導による最近の臨床試験では、新規・非転移性・切除可能骨肉腫患者に対し、前述の抗癌剤を用いた化学療法とMTPの併用群において、化学療法単独群よりも無再発生存期間が延長される傾向(統計上有意性は得られなかったが)が認められた。MTP投与群に共通して生じる有害事象は殆どが本剤の機序に関連すると考えられる。これらの有害事象の重症度は、殆どが軽度から中等度である。本剤の安全性プロファイルの全貌については、その機序に基づいて、総合的に理解されるべきである。Mifamurtide(MEPACT)は、本邦においては、先ず"Access to authorised, non-marketed drugs in Spain"にて2月に承認される見込みであり、その後通常の承認・上市過程を取ることになる。MEPACTは小児、青少年、および若年成人に発症した、

切除可能・高悪性骨肉腫症例に対し、肉眼的治癒切除後の補助化学療法施行時の併用薬剤としての適応がある。これ以外の使用については、今後、人道的救済使用（所謂コンパッションネートユーズ）の適応取得を図る必要がある。（6ページ44行目~7ページ20行目）

**Administration of liposomal MTP (MEPACT) (see Summary of Product Characteristics)**

**A) Start in week 17 to coincide with the start of post-operative chemotherapy.**

A dose of 2mg/m<sup>2</sup> will be administered, using the filter supplied with the drug, to reduce risk of infusing large aggregates of liposomes into patients.

Must not be administered at the same time as other liposomal formulations. Corticosteroids should not be administered, as they may inhibit the mechanism of action of MTP, and the use of high doses of non-steroidal anti-inflammatories is contraindicated.

**B) Initially to be administered twice a week, from week 17 to week 28 inclusive (12 weeks), with a minimum interval of 3 days between each dose.**

**C) Then to be administered once a week from week 29 to week 52 inclusive (24 weeks).**

The administration of liposomal MTP (MEPACT) should not be interrupted during any delays in administering chemotherapy.

**D) Form of administration.**

MEPACT must be reconstituted, filtered using the filter provided and diluted prior to administration as recommended by the manufacturer. The reconstituted, filtered and diluted suspension for infusion is a homogeneous, white to off-white, opaque liposomal suspension, free of visible particles and free of foam and lipid lumps. Once reconstituted, the product must be used immediately.

After reconstitution, filtering using the filter provided and further dilution, MEPACT should be administered intravenously over a period of 1 hour.

**MEPACT must not be administered as a bolus injection.**

(2<sup>nd</sup> paragraph, p12 ~p13)

liposomal MTP (MEPACT)投与レジメン（製剤特徴の項 参照）

**A) 術後17週目の投与開始（化学療法と同時開始）**

2mg/m<sup>2</sup> で開始。リポゾームによる沈降物の注入を予防するため、静脈ルートに添付のインラインフィルターを使用

他のリポゾーム製剤、ステロイド製剤の同時投与は、MTPの作用を修飾する懸念があり、避けるべきである。また、非ステロイド性抗炎症剤の大量投与も禁止

**B) 初回投与から28週まで（12週間）は週2回投与（3日間隔）**

**C) 29週以降は週1回投与**

化学療法施行中はliposomal MTP(MEPACT)投与を中断するべきでない

**D) 投与方法**

MEPACTは、説明書に推奨される方法で、投与に先立ち加水還元し、専用のフィルター（添付）を用いて事前に濾過されたものを投与する。希釈・還元し、濾過した静注用懸濁液は通常均一な白色~灰白色で、肉眼的沈降物、泡、脂質塊の認められない懸濁液である。調整後は速やかに投与開始する。

尚、調整後の投与には、1時間以上をかけること。

**ボラス静注は禁ずる**

（12ページ 第2項~13ページ）

**SUMMARY OF POST-OPERATIVE TREATMENT PLAN**

Week 17	Ifosfamide	Adriamycin	MEPACT x2 (days 1 and 5)	G-CSF		
Week 18			MEPACT x2 (days 1 and 5)			
Week 19			MEPACT x2 (days 1 and 5)			
Week 20			MEPACT x2 (days 1 and 5)		Methotrexate	

Week 21	Ifosfamide	Adriamycin	MEPACT x2 (days 1 and 5)	G-CSF		
Week 22			MEPACT x2 (days 1 and 5)			
Week 23			MEPACT x2 (days 1 and 5)			
Week 24			MEPACT x2 (days 1 and 5)		Methotrexate	
Week 25		Adriamycin	MEPACT x2 (days 1 and 5)	G-CSF		Cisplatin
Week 26			MEPACT x2 (days 1 and 5)			
Week 27			MEPACT x2 (days 1 and 5)			
Week 28			MEPACT x2 (days 1 and 5)		Methotrexate	
Week 29	Ifosfamide		MEPACT x1	G-CSF		
Week 30			MEPACT x1			
Week 31			MEPACT x1			
Week 32			MEPACT x1		Methotrexate	
Week 33	Ifosfamide		MEPACT x1	G-CSF		
Week 34			MEPACT x1			
Week 35			MEPACT x1			
Week 36			MEPACT x1		Methotrexate	
Week 37			MEPACT x1	G-CSF		Cisplatin
Week 38 to week 52			MEPACT x1			

(p14)

<日本におけるガイドライン等>

1) 無し

(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) 無し

(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) 要望する効能・効果は、以下の理由から「切除可能な非転移性骨肉腫における他の術後補助化学療法との併用」とした。
  - 海外における当該患者を対象とした無作為化比較臨床試験（INT-0133）で、併用薬（他の化学療法）に上乘せすることにより生存期間の延長が認められていること。
  - 上記試験で併用薬として用いられた化学療法（cisplatin, doxorubicin, methotrexate, ifosfamide）は、本邦においても標準治療薬として用いられていること。
  - 上記試験結果に基づき、EUをはじめ 32 ヶ国において、同一の効能・効果について承認を取得していること。

<要望用法・用量について>

- 1) 要望する用法・用量は「すべての患者に 2 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）として投薬量を設定する。切除術後の補助療法として、12 週間にわたり少なくとも 3 日おきに週 2 回投与

し、その後 24 週間にわたり週 1 回投与、36 週間で合計 48 回投与する」とした。

- 本薬が承認されている海外 32 ヶ国すべてにおいて同用法・用量が設定されていること。
- 対表面積換算による用量設定であること、当該患者の主な年齢層は海外・日本で異なることから、海外での承認用量を用いることに安全上の懸念はない。
- 同用法・用量を採用した無作為化比較試験 (INT-0133) で、本薬の生存ベネフィットが確認されていること。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 上述の無作為化比較試験 (INT-0133) で本薬の明確な有効性が認められていることから、本試験の対象である「切除可能な非転移性骨肉腫」患者に対する標準的化学療法に本薬を併用使用することが妥当と考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

##### 1) 実施すべき試験

安全性を主要評価項目とした極めて少数症例の化学療法併用による「非盲検第 1 相試験」

- ▶ 本剤 (Mifamurtide) の投与量、投与方法：  
2mg/m<sup>2</sup> (欧州承認用量)、持続静脈内投与
- ▶ 以下の薬物を含む併用化学療法  
大量メトトレキサート(HD-MTX)， シスプラチン(CDDP)，  
ドキソルビシン(DOXO)， イホスファミド(IFOS)

なお、EU での承認の根拠となった INT-0133 試験で本剤の有効性は検証されていることから、本邦での有効性検証試験の再実施は不必要と考える。また、有効性を検証するためには 2,000 例規模の症例数が必要であり、本邦での患者数が 200 例程度であることを考慮すると、有効性を検証するための試験の実施は実際上不可能である。

#### 5. 備考

<その他>

国内推定患者数：骨肉腫の年間発症例数は約 200 例 (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 ホームページ)

#### 6. 参考文献一覧

1. Anderson PM, Pearson M. Novel therapeutic approaches in pediatric and young adult sarcomas. *Curr Oncol Rep* 2006; 8:310-5.
2. Asano T, Fujimaki W, McWatters A, An T, Matsushima K, Kleinerman ES, Effect of Adriamycin on liposomal muramyl tripeptide's ability to up-regulate monocyte cytokine

- expression. *Cancer Immunol Immunother* 1993; 37(6):408-11.
3. Asano T, Kleinerman ES, Liposome-encapsulated MTP-PE: a novel biologic agent for cancer therapy. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1993; 14(4):286-92.
  4. Asano T, Matsushima K, Kleinerman ES, Liposome-encapsulated muramyl tripeptide up-regulates monocyte chemotactic and activating factor gene expression in human monocytes at the transcriptional and post-transcriptional levels. *Cancer Immunol Immunother* 1994; 38(1):16-22.
  5. Asano T, McIntyre BW, Bednarczyk JL, Wygant JN, Kleinerman ES, Liposomal muramyl tripeptide upregulates adhesion molecules on the surface of human monocytes. *Oncol Res* 1995;7(5):253-7.
  6. Asano T, McWatters A, An T, Matsushima K, Kleinerman ES, Liposomal muramyl tripeptide up-regulates interleukin-1 alpha, interleukin-1  $\beta$ , tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 gene expression in human monocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268(2):1032-9.
  7. Bramwell V, Metastatic osteosarcoma: a review of current issues in systemic treatment. *Sarcoma* 1997; 1:123-30.
  8. Buddingh EP, Kuijjer ML, Duim RA, Bürger H, Agelopoulos K, Myklebost O, et al, Tumor-infiltrating macrophages are associated with metastasis suppression in high-grade osteosarcoma: a rationale for treatment with macrophage activating agents. *Clin Cancer Res* 2011; 17(8):2110-9.
  9. Ferrari S, Palmerini E, Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(4):341-6.
  10. Fogler WE, Fidler IJ, Nonselective destruction of murine neoplastic cells by syngeneic tumoricidal macrophages. *Cancer Res* 1985; 45(1):14-8.
  11. Fuchs N, Winkler K. Osteosarcoma. *Curr Opin Oncol* 1993; 5(4):667-71.
  12. Gano JB, Kleinerman ES, Liposomal MTP-PE: a promising new biologic response modifier. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22(5):809-16.
  13. Killion JJ, Fidler IJ, Systemic targeting of liposome-encapsulated immunomodulators to macrophages for treatment of cancer metastasis. *Immunomethods*. 1994; 4(3):273-9.
  14. Killion JJ, Kleinerman ES, Wilson MR, Tanaka M, Fidler IJ, Sequential therapy with chemotherapeutic drugs and liposome-encapsulated muramyl tripeptide: determination of potential interactions between these agents. *Oncol Res* 1992; 4(10):413-8.

15. Kleinerman ES, Jia SF, Griffin J, Seibel NL, Benjamin RS, Jaffe N. Phase II study of liposomal muramyl tripeptide in osteosarcoma: the cytokine cascade and monocyte activation following administration. *J Clin Oncol* 1992 Aug; 10(8):1310-6.
16. Kleinerman ES, Maeda M, Jaffe N, Liposome-encapsulated muramyl tripeptide: a new biologic response modifier for the treatment of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 1993; 62:101-7.
17. Kleinerman ES, Meyers PA, Raymond AK, Gano JB, Jia SF, Jaffe N, Combination therapy with ifosfamide and liposome-encapsulated muramyl tripeptide: tolerability, toxicity, and immune stimulation. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1995 ; 17(3):181-93.
18. Kleinerman ES, Raymond AK, Bucana CD, Jaffe N, Harris MB, Krakoff IH, Benjamin R, Fidler IJ, Unique histological changes in lung metastases of osteosarcoma patients following therapy with liposomal muramyl tripeptide (CGP19835A lipid). *Cancer Immunol Immunother* 1992; 34(4):211-20.
19. Kleinerman ES, Snyder JS, Jaffe N. Influence of chemotherapy administration on monocyte activation by liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine in children with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1991 Feb; 9(2):259-67.
20. Kurzman ID, Cheng H, MacEwen EG, Effect of liposome-muramyl tripeptide combined with recombinant canine granulocyte colony-stimulating factor on canine monocyte activity. *Cancer Biother* 1994; 9(2):113-21.
21. Kurzman ID, MacEwen EG, Rosenthal RC, Fox LE, Keller ET, Helfand SC, et al, Adjuvant therapy for osteosarcoma in dogs: results of randomized clinical trials using combined liposome-encapsulated muramyl tripeptide and cisplatin. *Clin Cancer Res* 1995; 1(12):1595-601.
22. Kurzman ID, Shi F, Vail DM, MacEwen EG, In vitro and in vivo enhancement of canine pulmonary alveolar macrophage cytotoxic activity against canine osteosarcoma cells. *Cancer Biother Radiopharm* 1999; 14(2):121-8.
23. MacEwen EG, Kurzman ID, Helfand S, Vail D, London C, Kisseberth W, et al, Current studies of liposome muramyl tripeptide (CGP 19835A lipid) therapy for metastasis in spontaneous tumors: a progress review. *J Drug Target* 1994; 2(5):391-6.
24. MacEwen EG, Kurzman ID, Rosenthal RC, Smith BW, Manley PA, Roush JK, et al, Therapy for osteosarcoma in dogs with intravenous injection of liposome-encapsulated muramyl tripeptide. *J Natl Cancer Inst* 1989; 21; 81(12):935-8.
25. MacEwen EG, Kurzman ID. Canine osteosarcoma: amputation and chemoimmunotherapy. *Vet*

*Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26(1):123-33.

26. Meyer WH, Malawer MM. Osteosarcoma. Clinical features and evolving surgical and chemotherapeutic strategies. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38(2):317-48.
27. Mifamurtide: CGP 19835, CGP 19835A, L-MTP-PE, liposomal MTP-PE, MLV 19835A, MTP-PE, muramyltripeptide phosphatidylethanolamine. *Drugs R D* 2008; 9(2):131-5.
28. Smith BW, Kurzman ID, Schultz KT, Czuprynski CJ, MacEwen EG, Muramyl peptides augment the in vitro and in vivo cytostatic activity of canine plastic-adherent mononuclear cells against canine osteosarcoma cells. *Cancer Biother* 1993; 8(2):137-44.