

臨床研究法について

適応外使用に関する 特定臨床研究の対象範囲について

医薬品等の適応外使用に関する特定臨床研究等の対象範囲の見直し

第35回 臨床研究部会

令和6年8月8日

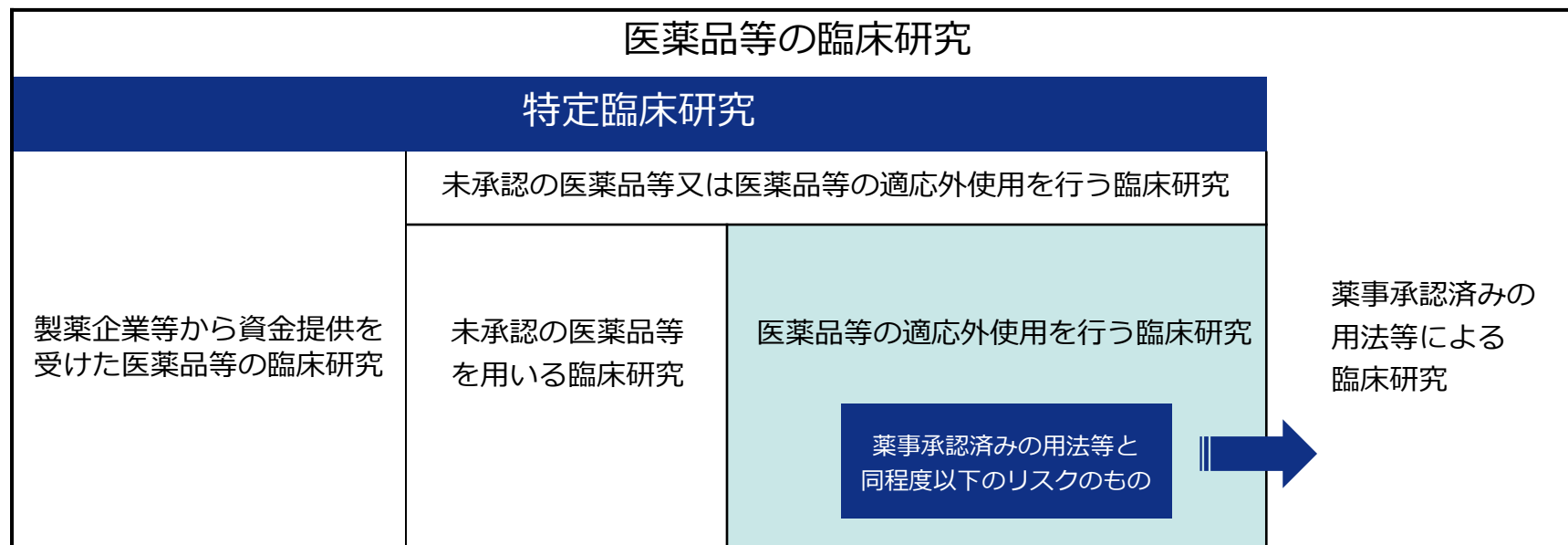
資料1-2

- 現行法では、臨床研究における医薬品等の使用方法が、**薬事承認済みの用法等と少しでも異なる場合（適応外使用）（※）は一律に特定臨床研究に該当し**、実施基準の遵守や実施計画の提出等が義務付けられる。

※ 特にがん領域と小児領域においてこのような研究が多く行われている。

- このような医薬品等の適応外使用について、研究対象者の生命及び健康へのリスクが**薬事承認済みの用法等による場合と同程度以下のものを特定臨床研究の対象から除外**する。

注 厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働省令等で定める。なお、再生医療等安全性確保法においても、再生医療等製品の適応外使用について同旨の対応を行う（同法の適用対象から除外する）。



想定される例

診療ガイドラインで推奨されており

日常診療で実施されている用法

厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働省令等で定める

(参考) 臨床研究法(抄) (令和6年法律第51号による改正) (令和6年6月14日公布)

第35回 臨床研究部会

令和6年8月8日

資料1-2

(定義)

研究目的で著しい負担を与える検査等を行う研究

第二条 この法律において「臨床研究」とは、医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究（当該研究のうち、当該医薬品等の有効性又は安全性についての試験が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号。以下この条において「医薬品医療機器等法」という。）第八十条の二第二項に規定する治験に該当するものその他厚生労働省令で定めるものを除き、当該医薬品等を人の疾病の診断、治療若しくは予防のため又は人の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすために用いる場合において、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにするために追加的に必要となる検査その他の行為（当該人の心身に著しい負担を与えるものとして厚生労働省令で定めるものに限る。）を行うものを含む。）をいう。

2 この法律において「特定臨床研究」とは、臨床研究のうち、次のいずれかに該当するものをいう。

一 (略)

二 次に掲げる医薬品等を用いる臨床研究（前号に該当するものを除く。）

イ (略)

ロ 次項第一号に掲げる医薬品であつて、医薬品医療機器等法第十四条第一項又は第十九条の二第一項の承認（医薬品医療機器等法第十四条第十五項（医薬品医療機器等法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。）の変更の承認を含む。以下ロにおいて同じ。）を受けているもの（当該承認に係る用法、用量、効能及び効果（以下ロにおいて「用法等」という。）と異なる用法等（人の生命及び健康に影響を与えるおそれが当該承認に係る用法等と同程度以下のものとして厚生労働省令で定める用法等を除く。）で用いる場合に限る。）

研究対象者の生命及び健康へのリスクが薬事承認済みの用法等による場合と同程度以下の適応外使用

以下、二で医療機器について、へで再生医療等製品について同様に改正

(厚生科学審議会の意見の聴取)

審議会の意見を聴いて厚生労働省令で定める

第三十五条の二 厚生労働大臣は、次に掲げる場合には、あらかじめ、厚生科学審議会の意見を聴かなければならない。

一 第二条第一項の検査その他の行為を定める厚生労働省令又は同条第二項第二号ロ、二若しくはへの厚生労働省令を制定し、又は改廃しようとするとき。

二 臨床研究実施基準を定め、又は変更しようとするとき。

- 特定臨床研究から一定の臨床研究を除外する仕組みの運用に当たっては、国が省令及び通知において明確な基準や事例等を示した上で、これらに基づき、C R Bにおいて判断する仕組みとしてはどうか。
- この基準は、
 - ・ 診療ガイドラインに掲載されている用法等や、それと同等の有効性及び安全性のエビデンスが収集され、レビューにより推奨されることが明確である用法等は除外する
 - ・ 用法・用量のみが適応外（例：減量プロトコール）であり、研究対象者に対して、有効かつ安全であると判断される場合も除外する
 - ・ 日常診療で問題なく使用できている実績及び予期せぬ重大な副作用が多く発生していないことを担保することとしてはどうか。
- ※ 医療機器、再生医療等製品についても同基準とする。
- また、改正法施行後1年間の本改正内容の施行状況（件数、内容等）について臨床研究部会において確認することとし、課題等を整理してはどうか。

(1)④ 再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲

- 現行の再生医療等安全性確保法等では、適応外使用は一律に法の適用対象となり、実施基準の遵守や実施計画の提出等が義務付けられている。
- 今般の改正により、**再生医療等製品等の適応外使用について、研究対象者の生命及び健康へのリスクが薬事承認済みの用法等による場合と同程度以下のものを法の対象から除外**することとされ、その**具体的な範囲は省令で規定**することとされた。

(改正後) 再生医療等安全性確保法

(定義) 第二条 (略)

2 この法律において「再生医療等技術」とは、人の身体の構造若しくは機能の再建、修復若しくは形成又は人の疾病の治療若しくは予防に用いられることが目的とされている医療技術であって、次に掲げるもののうち、その安全性の確保等に関する措置その他のこの法律で定める措置を講ずることが必要なものとして政令で定めるものをいう。

一 細胞加工物を用いる医療技術（細胞加工物として再生医療等製品（医薬品医療機器等法第二十三条の二十五又は第二十三条の三十七の承認を受けた再生医療等製品をいう。以下この条において同じ。）のみをその承認に係る用法等（用法、用量、使用方法、効能、効果及び性能をいう。以下この号において同じ。）又は**人の生命及び健康に影響を与えるおそれが当該承認に係る用法等と同程度以下のものとして厚生労働省令で定める用法等で用いるものを除く。**）

二 核酸等を用いる医療技術（核酸等として医薬品（医薬品医療機器等法第十四条又は第十九条の二の承認を受けた医薬品をいう。以下この条において同じ。）又は再生医療等製品のみをそれぞれその承認に係る用法等（医薬品にあつては用法、用量、効能及び効果をいい、再生医療等製品にあつては用法、用量、使用方法、効能、効果及び性能をいう。以下この号において同じ。）又は**人の生命及び健康に影響を与えるおそれが当該承認に係る用法等と同程度以下のものとして厚生労働省令で定める用法等で用いるものを除く。**）

(1)④ 再生医療等製品の適応外使用に対する法の適用除外範囲

第97回
再生医療等評価部会

令和6年8月22日

資料
3

対応の方向性

- 資料2（令和6年度厚生労働科学特別研究班報告）に示されているように、現段階において、再生医療等製品の適応外使用において、承認内の用法・用量等と同程度に有効かつ安全に提供可能な治療としてエビデンスが確立されているものはない。
- これを踏まえ、リスクの低い再生医療等製品等の適応外使用に対する法の適用除外範囲について、現段階では省令に規定を置かないこととし、今後の研究開発の状況に応じ、将来的に適用除外基準を本部会において議論を行うこととしてはどうか。

特定臨床研究の対象からの除外に関する臨床研究の基準（案）

認定臨床研究審査委員会において判断されるこの基準は、

- 国内の医学関連学会により推奨されている用法等である（医学関連学会が策定する最新のガイドライン若しくはそれと同等の手法により推奨すべきものである旨の見解が公表されているもの）

又は

- その効能・効果が薬事承認の範囲内であり、研究対象者に対して有効かつ安全であると判断された用法・用量である

ただし、国内における診療の実績が乏しい又は保健衛生上の危害が発生している用法等は除く。

※ 医療機器についても同基準とする。

こととしてはどうか。

通知等で示す考え方（案）

- ・ 「医学関連学会が策定する最新のガイドライン」とは、日本医学会連合加盟学会が策定する診療ガイドラインである、又はMinds（※）による評価を受けたガイドラインとする。

※ Medical Information Distribution Service（EBM普及推進事業）（公益財団法人 日本医療機能評価機構）

- ・ 「それと同等の手法により推奨すべきものである旨の見解が公表されているもの」とは、診療ガイドライン策定手順と同等の有効性及び安全性のエビデンスが収集され、レビューにより推奨されることが明確である用法等であることが、学会のウェブページ等で公表されているもの。

それらは、研究対象者の生命及び健康へのリスクが薬事承認済みの用法等による場合と同程度以下と判断した用法等を根拠論文と共に分かりやすく示すものであること。

- ・ 「研究対象者に対して有効かつ安全であると判断された用法・用量」とは、臨床試験のみならず、医薬品においては薬物動態解析、医療機器においては使用模擬試験等での有効性・安全性が説明可能であることを意味する。
- ・ 「保健衛生上の危害が発生している用法等」とは、緊急安全性情報若しくは安全性速報又は論文等により当該用法等について重篤な副作用等により中止等の注意喚起がされている用法等。

としてはどうか。

(参考) 想定される事例

令和6年度厚生科学特別研究事業（研究分担者：布施望先生）資料から一部抜粋

事例1 閉経前乳癌に対するアロマターゼ阻害薬

- 薬事承認済みの効能・効果：閉経~~後~~乳癌
- 乳癌診療ガイドライン2022年版（日本乳癌学会）

CQ2 閉経~~前~~ホルモン陽性乳癌に対する術後内分泌療法として何が推奨されるか？

LH-RHアゴニストとアロマターゼ阻害薬の併用を強く推奨する（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：85%（34/40））
（実施診療ではすでに広く使用されている）

事例2 小児川崎病に対するシクロスポリンA

※ 小児川崎病に対するシクロスポリンAの事例を掲載していたが、ガイドラインで推奨されているものは保険適用のあるシクロスポリンAであるネオーラル内用液であり、保険適用されていないサ

- 薬事承認済みの効能・効果：（川崎病の適応なし）ンディミュン内用液はガイドラインで推奨されていないことが判明したため、事例としては不適切。
- 川崎病急性期治療のガイドライン（2020年改訂版）（日本小児循環器学会）

急性期の初期併用治療として、IVIG不応予想例に対しては、保険適用のあるPSL（クラスⅠ，レベルA）あるいはCsA（クラスⅡa，レベルB）の併用を推奨する。または、IVIG不応例に対する追加治療として用いる。

IVIG不応予想例に対して初期強化療法としてICIGに併用し、通常、CsA液剤を5mg/kg/日、朝夕の食前に2回に分けて経口投与し、原則5日間服用する。・・・IVIG不応例への追加治療としても、CsA液剤を5mg/kg/日、朝夕の食前に2回に分けて経口投与する。・・・

事例3 神経障害性疼痛に対するデュロキセチン

- 薬事承認済みの効能・効果：（神経障害性疼痛の適応なし）
- 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン（日本ペインクリニック学会）

神経障害性疼痛の薬物療法の第一選択薬として、デュロキセチンが挙げられている。

デュロキセチンは糖尿病性神経障害による痛みやしびれを対象とする臨床試験で、プラセボに比して鎮痛効果が確認され、52週間の試験で安全性が確認されている。さらに、がん化学療法誘発性ニューロパチーや神経根症を伴う腰痛症に対する鎮痛効果も示されている。・・・投与初期の副作用の発現を抑制するために20mg/日から治療を開始し、1～2週間後に最適投与量（維持量）40～60mg/日まで増量する。

(参考) 想定される事例

令和6年度厚生科学特別研究事業（研究分担者：布施望先生）資料から一部抜粋

事例3 胃癌に対するS-P療法（S-1とシスプラチンの併用療法）

- 薬事承認済みの用法・用量（両剤の効能・効果に、「胃癌」あり）

- S-1の用法・用量（胃癌には、A法、B法又はC法（S-P療法に該当するB法のみ抜粋））

B法：基準量を1日2回、

21日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。

これを1コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

- シスプラチンの用法・用量（胃癌には、E法）

E法：シスプラチンとして**70~90mg/m²**（体表面積）を

1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。

これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

S-1

Day	1～21日目	22～35日目
S-1	基準量	休薬

シスプラチン

Day	1日目	2～21日目
シスプラチン	投与 70~90 mg/m ²	休薬

- 胃癌治療ガイドライン2021年7月改訂 第6版（日本胃癌学会）

<S-P療法>

- ・ 切除不能・再発胃癌の1次治療のレジメンとして推奨されている。

・ 内容

- S-1

基準量を3週間内服の後、2週間休薬

- シスプラチン

S-1の内服開始日をday 1として、day 8に**60mg/m²**投与

- ・ 5週間を1コースとする。

S-P療法

Day	1～7日目	8日目	9～21日目	22～35日目
S-1	基準量			休薬
シスプラチン	休薬	投与 60 mg/m ²	休薬	

薬事承認されている内容

アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤
 **日本薬局方 アナストロゾール錠
アリミデックス®錠1mg

4. 効能又は効果

閉経後乳癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはアナストロゾールとして1mgを1日1回、経口投与する。

診療ガイドライン（乳癌診療ガイドライン2022年版（日本乳癌学会））の記載等

CQ2 閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後内分泌療法として何が推奨されるか？

1. 初期治療

推奨

- 再発リスクが低い場合、タモキシフェン単剤の投与を強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：100%（46/46）

- LH-RHアゴニストとタモキシフェンの併用を強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：98%（39/40）

- LH-RHアゴニストとアロマターゼ阻害薬の併用を強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：85%（34/40）

推奨におけるポイント

- タモキシフェン内服によりDFS、OSが改善する。LH-RHアゴニストを併用することでさらにDFS、OSが改善するが、再発リスクが低い場合、その効果は小さい。
- 再発リスクの評価方法として複合リスクが報告されている（本文を参照）。

3) LH-RHアゴニスト＋アロマターゼ阻害薬併用（実地診療ではすでに広く使用されているが、添付文書上は保険適用外となっている）

LH-RHアゴニスト＋アロマターゼ阻害薬とLH-RHアゴニスト＋タモキシフェンの比較に、SOFT/TEXT試験⁷⁾、ABCSG-12試験⁸⁾、HOBEO試験⁹⁾の3試験の統合解析を行った。DFS、OSについて有意な差を認めなかった（DFS：HR 0.87, 95%CI 0.67-1.14, $p=0.3$, OS：HR 1.07, 95%CI 0.70-1.64, $p=0.75$ ）。LH-RHアゴニスト＋アロマターゼ阻害薬では、血栓塞栓症の発症が0.8%と、LH-RHアゴニスト＋タモキシフェンの1.7%と比較し有意に少なかった（RR 1.60, 95%CI 1.41-1.82）。また、LH-RHアゴニスト＋アロマターゼ阻害薬では筋骨格症状、骨粗鬆症が多く、LH-RHアゴニスト＋タモキシフェンでは血栓症、子宮内膜異常が多く、有害事象のプロファイルが異なっていた。

2021年のサンアントニオ乳癌シンポジウムにおいて、EBCTCGによるメタアナリシス¹⁰⁾と、SOFT/TEXT試験の長期フォローアップ結果¹¹⁾がそれぞれ報告され、LH-RHアゴニスト＋アロマターゼ阻害薬はLH-RHアゴニスト＋タモキシフェンと比べ、遠隔転移再発を減少させるが、OSには有意な差は認めないことが報告された。

SOFT試験の登録患者の一部を対象としたSOFT-EST Substudyにおいて、LH-RHアゴニスト＋アロマターゼ阻害薬を使用した症例のなかで、血清エストラジオール値が低下しない例が報告されたため¹²⁾、LH-RHアゴニスト＋アロマターゼ阻害薬を使用する場合は定期的にFSH、E2を測定するなど注意が必要である。また、わが国におけるアロマターゼ阻害薬の適応は閉経後乳癌である。

試験の間でDFS、OSの結果にばらつきがあるため、エビデンスの強さは「中」とした。益と害のバランスについては、LH-RHアゴニスト＋アロマターゼ阻害薬はLH-RHアゴニスト＋タモキシフェンと同等の有効性が期待され、再発リスクの高い患者にとって、LH-RHアゴニスト併用による再発抑制効果という「益」が、有害事象の「害」を上回ると考えられた。しかし、再発リスクが低い場合、LH-RHアゴニストを併用した場合、「益」と「害」の差は小さく、有害事象のプロファイルが異なることから、患者の希望のばらつきは大きいと考えられた。

推奨決定会議の投票の結果は、「行うことを強く推奨する」が34/40（85%）、「行うことを弱く推奨する」が6/40（15%）であり、推奨は「LH-RHアゴニストとアロマターゼ阻害薬の併用を強く推奨する」とした。

引用論文（一部抜粋）



Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12

M. Gnant, B. Milneritsch, H. Stoeger, C. Fesl, R. Greil

on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria • Show all authors

Open Archive • DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu544>

ABSTRACT

These final results from ABCSG-12 confirm that twice-yearly ZOL safely enhances the efficacy of adjuvant endocrine therapy. Tamoxifen together with Goserelin for now remains the endocrine standard of care. In general, overall survival of more than 95% at 8 years' median follow-up supports the efficacy of endocrine-only regimens in this premenopausal patient population.

Background

Zoledronic acid (ZOL) plus adjuvant endocrine therapy significantly improved disease-free survival (DFS) at 48- and 62-month follow-up in the ABCSG-12 trial. We present efficacy results of a final additional analysis after 94.4 months.

Patients and methods

Patients were premenopausal women who had undergone primary surgery for stage I/II estrogen-receptor-positive and/or progesterone-receptor-positive breast cancer with <10 positive lymph nodes, and were scheduled for standard goserelin therapy. All 1803 patients received goserelin (3.6 mg every 28 days) and were randomized to tamoxifen (20 mg/days) or anastrozole (1 mg/days), both with or without ZOL (4 mg every 6 months) for 3 years. The primary end point was DFS; recurrence-free survival and overall survival (OS) were secondary end points.

Results

After 94.4-month median follow-up (range, 0–114 months), relative risks of disease progression [hazard ratio (HR) = 0.77; 95% confidence interval (CI) 0.60–0.99; $P=0.042$] and of death (HR = 0.66; 95% CI 0.43–1.02; $P=0.064$) are still reduced by ZOL although no longer significant at the predefined significance level. Overall, 251 DFS events and 86 deaths were reported. Absolute risk reductions with ZOL were 3.4% for DFS and 2.2% for OS. There was no DFS difference between tamoxifen alone versus anastrozole alone, but there was a pronounced higher risk of death for anastrozole-treated patients (HR = 1.63; 95% CI 1.05–1.45; $P=0.030$). Treatments were generally well tolerated, with no reports of renal failure or osteonecrosis of the jaw.

Conclusion

These final results from ABCSG 12 suggest that twice-yearly ZOL enhances the efficacy of adjuvant endocrine treatment, and this benefit is maintained long-term.

ClinicalTrials.gov

NCT00295646 (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=00295646>).

(参考資料) 事例 2

小児川崎病に対するシクロスポリンA

※ 小児川崎病に対するシクロスポリンAの事例を掲載していたが、ガイドラインで推奨されているものは保険適用のあるシクロスポリンAであるネオオラル内用液であり、保険適用されていないサンディミュン内用液はガイドラインで推奨されていないことが判明したため、事例としては不適切。

薬事承認されている内容

免疫抑制剤
(カルシニューリンヒビター)
シクロスポリン液

サンディミュン®内用液10%

4. 効能又は効果

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
 - 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- ペーチェット病（眼症状のある場合）
- * ○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎
- 再生不良性貧血（重症）、赤芽球菌
- ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）

6. 用法及び用量

〈腎移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈肝移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈心移植、肺移植、脾移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈骨髄移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

〈ペーチェット病〉

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈乾癬〉

通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈再生不良性貧血〉

通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。

〈ネフローゼ症候群〉

通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(1) 頻回再発型の症例

成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。

診療ガイドライン（川崎病急性期治療のガイドライン（2020年改訂版）（日本小児循環器学会））の記載等

総論

A. 急性期治療の概要

3. 急性期治療の方針

(1) 治療のアルゴリズム (Fig. 1)

新たに追加された研究結果に基づき、旧ガイドライン³⁾に提示された急性期治療のアルゴリズムを改訂した。改訂に当たっては各治療法のクラス分類ならびにエビデンスレベル、さらに薬事承認や保険適用の有無を参考として、急性期治療における各時相（lineと表示）の標準的な治療、推奨する治療、考慮する治療の3種類に分類した。IVIGとASAによる初期治療以外では、適応・使用法・組み合わせ・順番の優劣は十分確立していないため、実際の治療に当たっては本文中のクラス分類やエビデンスレベルを参考に、各施設で治療法を選択することが望ましい。また、本ガイドラインは、各施設が独自の経験的治療法を行うことを制限するものではないが、実施する場合は患者・家族に十分に説明し同意を得て治療するだけでなく、必要に応じて臨床研究審査委員会や倫理審査委員会等の承認を受けて行うべきである。

(2) 初期治療

② 初期併用治療

日本では、年齢・診断病日・血液検査結果を組み合わせ、IVIGによる初期治療前に標準治療への反応性を予測するリスクスコアが提唱されている (Table 1)²⁰⁻²²⁾。IVIG 不応予測例の治療として Kobayashi スコア²⁰⁾ の高リスク例に対する通常の PSL (2mg/kg/日から開始し漸減)⁴⁾ または CsA (5mg/kg/日、5日間)¹¹⁾ の併用、Egami スコ

ア²¹⁾、Sano スコア²²⁾ の高リスク例に対する IVMP (30mg/kg/回、1回)^{23,24)} の併用によって、不応例も CAA の割合も低下することが示された。後方視的研究であるが、UTI (5000 単位/kg/回 3～6 回/日) の併用によっても同様の効果が報告されている²⁵⁾。

よって、本ガイドラインでは、IVIG 不応予測例に対しては、保険適用のある PSL (クラス I, レベル A) あるいは CsA (クラス IIa, レベル B) の併用を推奨する。保険適応外ではあるが、IVIG 不応予測例に対する IVMP (クラス IIa, レベル B)、UTI (クラス IIb, レベル C) の併用を考慮してもよい。なお、国外では日本で開発された予測スコアの感度が悪いことが課題となっている。米国では初期治療前の冠動脈拡大 (Zスコア 2.0～2.5 以上) などによって6週後の CAA を予測する方法が提唱され²⁶⁾、このような症例に対して標準治療に PSL や IFX を併用する初期治療の有用性が報告されている²⁷⁾。

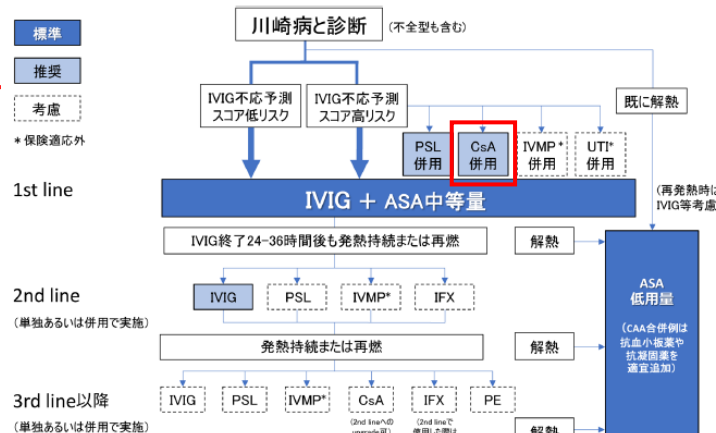


Fig. 1 川崎病急性期治療のアルゴリズム

各時相 (line) における標準的な治療、推奨する治療、考慮してもよい治療を示した。それぞれの治療のクラス分類とエビデンスレベルは本文参照。

ASA: アスピリン, CsA: シクロスポリンA, IFX: インフリキシマブ, IVIG: 免疫グロブリン療法, IVMP: ステロイドパルス, PE: 血漿交換, PSL: プレドニゾン, UTI: クリナステチン

Table 5 IVIG 以外の急性期治療

一般名	作用機序	投与経路・用量	主な副作用	注意事項
シクロスポリンA	転写因子 NFAT 阻害による IL-2 などのサイトカイン産生抑制。	5mg/kg/日、朝夕食前 2 回に分けて経口投与で開始。目標トラフ値 60～200ng/mL で調整する。	一般的な有害反応として血圧上昇、悪心・嘔吐、振戦、高血糖、高尿酸血症、高脂血症 (1～5%) など。	無症候性的高カリウム血症 (血清では認めることがあるが血漿では認めない)、低マグネシウム血症の報告があるが、現在までに不整脈などの有害事象は認めない。

各論

III. 免疫抑制剤 (Table 5)

A. シクロスポリン A

3. 適応

KD の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)、IVIG 不応予測例に対する初期 IVIG との併用治療、または IVIG 不応例に対する追加治療として用いる。経口剤は 2020 年 2 月に KD に対する保険適用が得られたが、カプセルや静注製剤は適応外使用である。

4. 用法・用量

IVIG 不応予測例に対して初期強化療法として IVIG に併用し、通常、CsA 液剤を 5mg/kg/日、朝夕の食前に 2 回に分けて経口投与し、原則 5 日間服用する¹¹⁾。3 日目の投与前にトラフ値を測定し、60～200ng/mL の至適濃度の範囲内であることを確認し、投与量を調節することが可能である。なお、吸収の安定性から食前服用が推奨される。

IVIG 不応例への追加治療としても、CsA 液剤を 5mg/kg/日、朝夕の食前に 2 回に分けて経口投与する^{80,81)}。開始 5 日間で効果を認めるようであれば CRP 陰性化もしくは 10～14 日間を目安として漸減・中止する場合もある^{80,81)}。静注用 CsA について、3～4mg/kg/day を分 2 で静注や 3mg/kg/day で持続静注し、適宜経口用 CsA に変更する^{81,82)} という報告がある。

(参考資料) 事例3 神経障害性疼痛に対するデュロキセチン

薬事承認されている内容

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
デュロキセチン塩酸塩カプセル
（製薬、処方箋医薬品¹³⁾）

サインバルタ[®]カプセル20mg
サインバルタ[®]カプセル30mg

4. 効能・効果
○うつ病・うつ状態
○下記疾患に伴う疼痛
糖尿病性神経障害
線維筋痛症
慢性腰痛症
変形性関節症

6. 用法・用量
〈うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉
通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40mgを
経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間
を空けて1日用量として20mgずつ増量する。
なお、効果不十分な場合には、1日60mgまで増量することが
きる。

〈線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛〉

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして60mgを
経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔
を空けて1日用量として20mgずつ増量する。

診療ガイドライン（神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版（日本ペインクリニック学会））の記載等

**CQ15：神経障害性疼痛全般に対する薬物療法の治療効果の指標と
薬物の推奨度は？**

神経障害性疼痛全般に対する薬物療法の治療効果は、痛みだけでなくQOLの
改善に著目する必要がある。

本邦で鎮痛薬として承認されている薬物の中では、第一選択薬として三環系抗
うつ薬（アミトリプチリン）、プレガバリン、デュロキセチン¹⁴⁾が推奨され、第
二選択薬としてトラマドール、ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液が推
奨される。第三選択薬としてトラマドール以外のオピオイド鎮痛薬が挙げられる。
ただし、各薬物の保険承認病名は異なるため、臨床使用にあたって留意が必要で
ある。また、トラマドールを含むオピオイド鎮痛薬の長期使用時およびトラマ
ドールとブプレノルフィン貼付剤以外のオピオイド鎮痛薬の導入にあたっては、
疼痛医療専門医の併診が望ましい。

推奨度、エビデンス総体の総括：1B

解 説：

神経障害性疼痛の病態・疾患は多岐にわたり¹⁵⁾、個々の病態・疾患に対する
臨床試験を行うことは極めて困難である。したがって、本ガイドラインは神経障
害性疼痛全般に対する推奨事項を示すことを目的とし、複数の神経障害性疼痛疾
患に鎮痛効果があり、本邦で鎮痛薬として承認されている薬物を第一選択薬とし
た。第二選択薬の推奨事項は、1種類の神経障害性疼痛疾患に対してのみ鎮痛作
用のある薬物を選択した（図5）。また、オピオイド鎮痛薬は複数の神経障害性
疼痛疾患に対して有効であることが示されているが、長期使用における安全性へ
の懸念があるため、第三選択薬とした。ただし、オピオイド鎮痛薬の中でもトラ
マドールは比較的QOLの改善効果が高く、精神依存形成の危険性が少ないため、
第二選択薬に分類した。トラマドールを含むオピオイド鎮痛薬の長期使用では疼
痛医療専門医の併診が望ましい。

**CQ47：化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛に対してデュロキセチンは
有効か？**

デュロキセチンの化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛（CIPN）に対する有効
性のエビデンスは中等度である。

推奨度、エビデンスの総括：1C

解 説：

CIPNに対する治療についてのシステマティックレビューによると、デュロキ
セチンについてはその有効性が認められており、中等度の推奨とされている¹⁾。
231名のCIPN患者を対象としたプラセボと比較したRCTでその鎮痛効果が検
証されており、痛みに加え、しびれやちくちくした感じも軽減した、と報告され
ている。また、パクリタキセルによるCIPNよりも、オキサリプラチンによる
CIPNに対して、より有効であることが示唆された²⁾。日本人を対象とした34名
を対象とした小規模のRCTでも、デュロキセチンにより化学療法誘発性ニュー
ロパチーによる痛みとしびれが改善したと報告されている³⁾。

参考文献

- 1) Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al: Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014; 32: 1941-1967 [1a]
- 2) Smith EM, Pang H, Cirincione C, et al: Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. JAMA 2013; 309: 1359-1367 [1b]
- 3) Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, et al: Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot randomized trial. Int J Clin Oncol 2015; 20: 866-871 [1b]

13. 神経障害性疼痛の薬物療法

13-1. 第一選択薬

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）

デュロキセチン¹⁶⁾はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）
の一つで、TCAに比して安全に使用しやすく、心疾患のある患者ではより良い
選択肢である。SNRIの鎮痛機序は下行性疼痛抑制系の賦活作用に起因すると考
えられている。デュロキセチンは、糖尿病性神経障害による痛みやしびれを対象
とする臨床試験で、プラセボに比して鎮痛効果が確認され³⁰⁻³⁴⁾、52週間の試験で
安全性が確認されている^{35,36)}。さらに、がん化学療法誘発性ニューロパチー³⁷⁾や
神経根症に伴う腰痛症³⁸⁾に対する鎮痛効果も示されている。本邦で行われた臨
床試験で、デュロキセチンの副作用のうち、発現率が5%以上かつプラセボに比
して有意に高かった症状は傾眠と悪心であるが、その程度は軽度または中等度で
あった³⁵⁾。投与初期の副作用の発現を抑制するために20mg/日から治療を開始
し、1～2週間後に最適投与量（維持量）40～60mg/日まで増量する。この40～
60mg/日という投与量により、デュロキセチンは投与開始後1週間目から鎮痛
効果が得られる³⁵⁾。また、60mg/日を1日1回投与と1日2回分割投与とは
鎮痛効果が等しいと考えられ、60mg/日を1日2回分割投与する方が副作用は
減少する³⁰⁾。デュロキセチンは末梢神経障害（ニューロパチー）に対してのみ、
痛みだけでなくQOLの改善が明確に示されている。デュロキセチン以外の
SNRIは、ベンラファキシン¹⁶⁾とミルナシプラン¹⁷⁾があり、ベンラファキシン
が複数の神経障害性疼痛疾患に対して鎮痛効果を発揮することは明らかにされて
おり、デュロキセチンと同等の推奨度²⁰⁾であるが、ミルナシプランは神経障害
性疼痛に対する質の高い臨床研究報告はなく、その有用性は示されていない³⁹⁾。

(参考資料)

事例 4 胃癌に対する S P 療法

薬事承認されている内容

代謝拮抗剤

テガフル・ギメラシル・オテラルシカリウム配合 有核型口腔内前腺癌
創薬、処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

ティエスワン 配合OD錠 T20
ティエスワン 配合OD錠 T25

*4. 効能又は効果

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

*6. 用法及び用量

〈胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌〉

胃癌にはA法、B法又はC法、結腸・直腸癌にはA法、C法又はD法、頭頸部癌にはA法、非小細胞肺癌にはA法、B法又はC法、手術不能又は再発乳癌にはA法、膵癌にはA法又はC法、胆道癌にはA法、E法又はF法を使用する。

A法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。

B法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、21日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

C法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

A法—E法における初回投与量（1回量）

体表面積	初回基準量（テガフル相当量）
1.25m ² 未満	40mg/回
1.25m ² 以上1.5m ² 未満	50mg/回
1.5m ² 以上	60mg/回

抗悪性腫瘍剤

シスプラチン製剤

ランダ^錠 10mg/20mL

4. 効能・効果

○シスプラチン通常療法

肺癌腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）

○M-VAC療法

尿路上皮癌

6. 用法・用量

〈シスプラチン通常療法〉

(1) 肺癌腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりC法を選択する。卵巣癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法、C法を選択する。

頭頸部癌には、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。

非小細胞肺癌には、E法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりF法を選択する。

食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。

子宮頸癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりE法を選択する。

神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E法を選択する。

骨肉腫には、C法を選択する。

胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、F法を選択する。

悪性胸膜中皮腫には、ペメトレキセドとの併用療法として、H法を選択する。

胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I法を選択する。

E法：シスプラチンとして70～90mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

診療ガイドライン

（胃癌治療ガイドライン（日本胃癌学会））の記載等

II章 治療法

D 切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法（CQ13～CQ22）

切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は、最近の進歩により高い腫瘍縮小効果（奏効率）を実現できるようになった。しかし、化学療法による完全治癒は現時点では困難であり、国内外の臨床試験成績からは生存期間の中央値（median survival time: MST）はおおよそ6～14カ月である^{34,35}。癌の進行に伴う臨床症状の改善や発現時期の遅延および生存期間の延長が当面の治療目標である。

化学療法は、performance status (PS) 0-2の症例を対象とした抗悪性腫瘍剤を用いない対症療法（best supportive care: BSC）群と化学療法群とのランダム化比較試験において、化学療法群における生存期間の延長が検証されたことから、その臨床的意義が認められている³⁶⁻³⁸。また少数例ではあるが長期生存（5年以上）も得られている。したがって、切除不能進行・再発症例あるいは非治癒切除（R2）症例に対して、化学療法は第一に考慮されるべき治療法である。

3 切除不能進行・再発胃癌に対する一次化学療法

HER2陽性胃癌におけるトラスツズマブを含む化学療法が標準治療として位置づけられたことから、一次治療前にHER2検査を行うことが強く推奨される。HER2検査の方法は、免疫組織学的検査、in situハイブリダイゼーション（ISH）検査などである。

a HER2陰性胃癌

国内で実施された第Ⅲ相試験であるJCOG9912試験³⁹とSPIRITS試験⁴⁰との結果から、S-1+シスプラチン併用療法（SP療法）が最も推奨されるレジメンである（エビデンスレベルA）。カペシタビン+シスプラチン併用療法（XP療法）は、海外においてS-FU+シスプラチン併用療法（FP療法）に対する非劣性が証明された後、標準治療の一つとして、ToGA試験³⁵やAVAGAST試験⁴¹の対照群の治療として採用された。両試験における日本人症例のサブグループ解析においてその安全性と有効性が示されていることから、最も推奨されるレジメンである（エビデンスレベルA）。本邦で2014年に保険適応となったオキサリプラチンを含む、カペシタビン+オキサリプラチン併用療法（CapeOX療法）は、エビルピンとの併用下の海外の第Ⅲ相試験でのサブセット解析ではあるが、FP療法と同等以上の有効性が示されている（エビデンスレベルB）⁴²。またS-1+オキサリプラチン併用療法（SOX療法）も、G-SOX試験によりSP療法とほぼ同等の有効性を示した（エビデンスレベルB）⁴³。これらのオキサリプラチン併用療法は、大量の輸液を要しない点でシスプラチンを用いたSP/XP療法よりも簡便な治療法である。さらにS-FU+レボホスホノールカルシウム+オキサリプラチン併用療法（FOLFOX療法）は、最近の比較試験でも対照群の治療として用いられているが（エビデンスレベルB）^{44,45}、本邦でも保険償還されるようになり、特に、経口摂取不能の場合などの選択肢になり得る。これらのFP療法を除くフッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用療法が切除不能進行・再発胃癌に対する一次化学療法の「推奨される」レジメン^{（図8）}であり、その使い分けが大切であると考えられる（CQ13）。

引用論文（一部抜粋）

THE LANCET Oncology

FAST TRACK — ARTICLES | VOLUME 8, ISSUE 5, P215-221, MARCH 2008

[Download Full Issue](#)

S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial

Da Wei Zhou, Kazuo Kitajima, MD, A. El, H. Hiyoshi, Naoharu, MD, Takao Hara, MD, Mitsuru Takagawa, MD, Toshikazu Akiba, MD, Masakazu Takagi, MD, et al. Show all authors

Published: February 18, 2008 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-0458\(08\)70035-4](https://doi.org/10.1016/S1473-0458(08)70035-4)

Summary

Background

Phase III clinical trials of S-1 plus cisplatin for advanced gastric cancer have yielded good responses and the treatment was well tolerated. In this S-1 Plus cisplatin versus S-1 alone RCT in the Treatment for Stomach Cancer (SPIRITS) trial, we aimed to verify that overall survival was better in patients with advanced gastric cancer treated with S-1 plus cisplatin than with S-1 alone.

Methods

In this phase III trial, chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer were enrolled between March 26, 2002, and Nov 30, 2004, at 38 centres in Japan, and randomly assigned to S-1 plus cisplatin or S-1 alone. In patients assigned to S-1 plus cisplatin, S-1 (40–60 mg depending on patient's body surface area) was given orally, twice daily for 3 consecutive weeks, and 60 mg/m² cisplatin was given intravenously on day 8, followed by a 2-week rest period, within a 5-week cycle. Those assigned to S-1 alone received the same dose of S-1 twice daily for 3 consecutive weeks, followed by a 2-week rest period, within a 6-week cycle. The primary endpoint was overall survival. Secondary endpoints were progression-free survival, proportions of responders, and safety. Analysis was by intention to treat. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00150670.

Findings

305 patients were enrolled; seven patients were ineligible or withdrew consent, therefore, 148 patients were assigned to S-1 plus cisplatin and 150 patients were assigned to S-1 alone. Median overall survival was significantly longer in patients assigned to S-1 plus cisplatin (13.0 months [IQR 7.6–21.9]) than in those assigned to S-1 alone (11.0 months [9.6–19.4]; hazard ratio for death, 0.77; 95% CI 0.61–0.98; p=0.04). Progression-free survival was significantly longer in patients assigned to S-1 plus cisplatin than in those assigned to S-1 alone (median progression-free survival 6.0 months [3.3–12.9] vs 4.0 months [2.1–6.8]; p<0.001). Additionally, of 87 patients assigned S-1 plus cisplatin who had target tumours, one patient had a complete response and 46 patients had partial responses, ie, a total of 54% (range 43–65). Of 106 patients assigned S-1 alone who had target tumours, one patient had a complete response and 32 had partial responses, ie, a total of 31% (23–41). We recorded more grade 3 or 4 adverse events including leucopenia, neutropenia, anaemia, nausea, and anorexia, in the group assigned to S-1 plus cisplatin than in the group assigned to S-1 alone. There were no treatment-related deaths in either group.

Interpretation

S-1 plus cisplatin holds promise of becoming a standard first-line treatment for patients with advanced gastric cancer.