

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	日本新薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-161
	成分名 (一般名)	シタラビン
	販売名	キロサイド N 注 400 mg、同注 1 g
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬  〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国 における承認取得〕  <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		<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。)	中枢神経系原発リンパ腫 (PCNSL)
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	メトトレキサート、チオテパ、リツキシマブとの併用において、シタラビンとして 1 回 2 g/m <sup>2</sup> を 1 日 2 回、1 時間かけて 2 日間(計 4 回) 連日静脈内投与する。
	備 考	(特記事項等) 別途提出している PCNSL に対するチオテパの適応拡大の要望で根拠として用いた MATRix レジメンは、シタラビンを含む多剤併用療法であるが、未治療の中枢神経系原発リンパ腫がシタラビンの効能・効果に含まれておらず、この併用療法でのシタラビンの用法・用量が国内で承認されている B 細胞性非ホジキンリンパ腫でのそれと異なる (1 回あたり 1 時間かけて点滴、1 サイクルあたり計 4 回) ため、新たな効能・効果および用法・用量として要望する。

		<p>□小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。) 小児でも必要性はあるが、チオテパについて小児に対する用量設定の根拠となる薬物動態試験等のエビデンスは存在しないため。</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>約 <u>980</u> 人</p> <p>&lt;推定方法&gt; 脳腫瘍全体における PCNSL の占める割合は 4.9%との報告<sup>企業-1)</sup>がある。日本国内の原発性脳腫瘍の患者数を 2 万人<sup>企業-2)</sup>と見積もると対象患者数は約 980 人と推定される。</p>
現在の国内の開発状況	<p>□現在開発中 〔 □治験実施中                      □承認審査中                      〕</p> <p>☑現在開発していない 〔 □承認済み                      □国内開発中止                      ☑国内開発なし                      〕</p> <p>(特記事項等) 2022年9月に、「キロサイドN注400mg、同注1g」について、急性白血病の効能・効果及び用法・用量について製造販売承認事項一部変更承認申請を予定している。</p>	
企業としての開発の意思	<p>□あり              ☑なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由) 海外で実施された無作為化比較試験の成績及び国内外のガイドライン及び教科書の記載内容を踏まえ、PCNSL に対する MATRix レジメンの有効性は示唆されており、安全性についても血球値のモニタリング等により管理可能であると考えている。</p> <p>PCNSL は進行が早く再発率の高い予後不良な希少疾患であることから、臨床試験を実施する場合には症例登録に時間を要することを考慮し、早期に臨床現場に提供するためには公知申請が妥当と考える。</p>	

<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">「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> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>PCNSLは悪性リンパ腫の一病型であり、生命に重大な影響のある腫瘍性疾患である。進行が早く再発率も高いため予後不良であり、PCNSL患者の生存期間中央値は約26ヵ月と報告されている<sup>企業-3)</sup>。</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えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>MATRixレジメンはPCNSLの寛解導入療法として日米欧のガイドラインに記載されており、特に英国のガイドライン<sup>要望-8)</sup>では高く推奨されている。また、海外においてはMATRixレジメンがPCNSLに対する寛解導入療法の一つとして標準的に使用されることが文献に記載されている<sup>企業-4,5)</sup>。国内においてはチオテパを入手できない期間（2009年～2019年）があったが、MATRixレジメンの国内での使用も報告されている<sup>要望-16)</sup>。</p> <p>PCNSLの病態及び診断・治療体系について国内外で明確な差異はなく、キロサイドの薬物動態についても日本人と外国人との間で明確な差異はない<sup>企業-6)</sup>こと、また、MATRixレジメンと同じ用法・用量において既に国内においても再発難治性悪性リンパ腫に対して承認を取得していることを考慮すると、MATRixレジメンの日本人PCNSL患者に対する有効性は期待できる。</p>
備考	

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 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	販売名 (企業名)	Cytarabine Injection (Hospira, Inc.) <small>企業-7)</small>
		効能・効果	他の承認された抗癌剤と組み合わせたシタラビン注射は、成人及び小児患者の急性非リンパ球性白血病の寛解導入に適用される。また、急性リンパ球性白血病及び慢性骨髄性白血病の芽球期の治療にも有用であることがわかっている。シタラビン注射 (防腐剤を含まない製剤のみ) の髄腔内投与は、髄膜白血病の予防と治療に適用される。
		用法・用量	投与のスケジュールと方法は、使用する治療プログラムによって異なる。シタラビン注射は、静脈内点滴注射、静脈内注射、皮下、又は髄腔内投与によって行う (防腐剤を含まない製剤のみ)。急性非リンパ性白血病の導入療法では、他の抗がん剤と組み合わせた通常のシタラビン投与量は、連続静脈内投与 (1~7日目) による 100 mg/m <sup>2</sup> /day 又は 12時間ごとの 100 mg/m <sup>2</sup> である (1~7日目)。急性リンパ性白血病での使用に関する現在の推奨事項については、文献を参照する必要がある。過量投与: 過量投与に対する解毒剤はない。4.5 g/m <sup>2</sup> を1時間かけて、12時間ごとに12回静脈内点滴注射したところ、不可逆的な中枢毒性および死亡の許容できない増加がみられた。3 g/m <sup>2</sup> の単一用量では急速な静脈内注射を行うことで、毒性はみられなかった。
		備考	要望した効能・効果、用法・用量に対する承認はない
	英国	販売名 (企業名)	Cytarabine 100mg/ml Solution for injection or infusion (Accord Healthcare Limited) <small>企業-8)</small>
		効能・効果	成人の急性骨髄性白血病の寛解導入、成人及び小児のその他の急性白血病。
		用法・用量	シタラビンによる治療は、細胞増殖抑制剤による治療の豊富な経験を有する医師によって開始されるか、又は相談されるべきである。急性白血病の治療は通常、細胞増殖抑制剤の組合わせで行われるため、一般的な推奨事項のみを提示する。推奨用量は、体重 (mg/kg) に応じて、又は体表面積 (mg/m <sup>2</sup> ) に従って計算される。推奨用量は、ノモグラムを使用して体重換算から体表面積換算に変換できる。 1. 寛解導入: 導入療法の投与量とスケジュールは、使用するレジメンによって異なる。 a) 継続的治療: 寛解導入時の継続的な治療には、以下の用量レジメンが使用されている。 i) 急速静注: 2 mg/kg/日が推奨する開始用量である。10日間管理する。毎日、血球数を測定する。抗白血病効果が認められず、明らかな毒性がない場合は、4 mg/kg/日に増やし、治療反応又は毒性が明らかになるまで維持する。ほとんど全ての患者は、これらの用量で毒性が現れるまで継続される。 ii) 0.5~1.0 mg/kg/日は、最大24時間の点滴静注で投与される。1時間投与の結果は、大多数の患者で満足のいくものだった。10日後、1日開始用量は毒性が現れる2 mg/kg/日まで増加してもよい。毒性が現れるまで、又は寛解するまで続ける。 b) 断続的治療: 以下の用量レジメンは、寛解導入の断続的治療に使用されている。 i) 3~5 mg/kg/日を、5日間連続して静脈内投

			<p>与する。2～9 日間の休薬期間の後、さらにコースが実施される。治療反応又は毒性が生じるまで続ける。</p> <p>一般に、患者が公正な試験後に毒性も寛解も示さない場合、より高用量の慎重な投与が必要となる。通常、持続投与と比較して、急速な静脈内注射では、より高用量に耐えることができる。この違いは、シタラビンの急速な代謝と、これに伴う短い作用持続時間による。</p> <p>ii) シタラビン 100～200 mg/m<sup>2</sup>/24 時間、単剤又はアントラサイクリンを含む他の細胞増殖抑制剤と組み合わせた 5～7 日間の連続投与で用いられる。寛解が達成されるか、許容できない毒性が発生するまで、2～4 週間の間隔で追加のサイクルを継続してもよい。</p> <p>2.維持療法： 維持量とスケジュールは、使用するレジメンによって異なる。寛解導入後の継続的な治療には、以下の投与計画が使用されている。</p> <p>i) シタラビン又は他の薬剤によって得られた寛解は、1 週間に 1 回又は 2 回 1 mg/kg の静脈内又は皮下注射によって維持される場合がある。</p> <p>ii) シタラビンは、単剤療法、又は他の細胞増殖抑制剤と組み合わせて、1 ヶ月間隔で、100～200 mg/m<sup>2</sup> の用量で 5 日間連続投与する。</p> <p>高用量： シタラビンは、厳密な医学的管理下で、単剤療法、又は他の細胞増殖抑制剤と組み合わせて投与する。<u>2～3 g/m<sup>2</sup>、2～6 日間、12 時間ごとに 1～3 時間かけて静脈内投与（サイクルあたり合計 12 回の投与）。</u>36 g/m<sup>2</sup> の総治療用量を超えないようにする。治療サイクルの多くは、治療への反応と血液学的及び非血液学的毒性に依存する。</p>
		備考	要望した効能・効果に対する承認はない
独国	販売名（企業名）	Cytarabin Accord 100 mg/ml injektions-/Infusionslösung (Accord Healthcare Limited) <small>企業-9)</small>	
	効能・効果	成人の急性骨髄性白血病の寛解導入、成人及び小児の他の急性白血病の治療	
	用法・用量	<p>シタラビンによる治療は、細胞増殖抑制剤による治療に非常に経験のある医師の監督又は助言の下、開始する必要がある。急性白血病は通常、異なる細胞増殖抑制剤の組合せで治療されるため、一般的な推奨事項のみを提示する。</p> <p>推奨用量は、体重 (mg/kg) 又は体表面積 (mg/m<sup>2</sup>) に基づく。推奨用量は、ノモグラムを使用して体重から体表面積に変換できる。</p> <p>1.寛解導入 寛解導入療法の投与量と治療スケジュールは、使用する治療計画によって異なる。</p> <p>a) 継続的治療: 寛解導入のための継続的治療には以下の投与量が使用される：</p> <p>i) 急速な注射 2 mg/kg/日は、合理的な開始用量である。これは 10 日間投与される。血液値は毎日チェックする必要がある。抗白血病効果が観察されず、明らかな毒性が発生しない場合、用量を 4 mg/kg/日まで増加させ、治療反応が観察されるか毒性が発生するまで投与を継続する。これらの用量は、最終的にほとんど全ての患者に毒性作用を引き起こす可能性がある。</p> <p>ii) 0.5～1.0 mg/kg/日は、最大 24 時間持続注射で投与できる。1 時間の注射では、ほとんどの患者で満足のいくものだった。10 日後、1 日開始用量を 2 mg/kg/日に増やすことができる（毒性がまだ観察されない場合）。毒性が観察されるか、又は寛解するまで実施する。</p> <p>b) 断続的治療：間歇的寛解導入治療には以下</p>	

		<p>の投与量が使用される：</p> <p>i) 3～5 mg/kg/日を、5日間連続で静脈内投与する。2～9日間の休薬の後、別のサイクルが実施される。治療反応又は毒性が観察されるまで続ける。 骨髄の改善の最初の兆候は、治療開始後7～64日（平均28日）に観察された。 合理的な試験の後、患者が毒性又は寛解を示さない場合、一般に、より高用量の注意深い投与が必要である。通常、患者は緩和な投与でなく、急速に静脈内投与することで、より高い用量に耐えることができる。この違いは、高用量シタラビンの急速な代謝と、作用持続時間が短いためである。</p> <p>ii) シタラビン 100～200 mg/m<sup>2</sup>/24時間、単剤療法として、又はアントラサイクリンなどの他の細胞増殖抑制剤と組み合わせて5～7日間持続静脈内投与する。寛解又は耐えられない毒性が生じるまで、2～4週間の間隔で追加のサイクルを設定できる。</p> <p>2.維持療法 維持量と治療計画は、使用する治療計画によって異なる。以下の用量は、寛解導入後の連続治療として使用される。</p> <p>i) シタラビン又はその他の医薬品によって誘発される寛解は、1週間に1回又は2回、1 mg/kgの静脈内又は皮下注射によって得られる。</p> <p>ii) シタラビンは、単剤療法、又は他の細胞増殖抑制剤と組み合わせて、1ヵ月間隔で100～200 mg/m<sup>2</sup>の用量で5日間持続投与された。</p> <p>3.高用量 <u>厳格な医学的監督の下で、シタラビン 2～3 g/m<sup>2</sup>を単剤療法として、または他の細胞増殖抑制剤と組み合わせて、2～6日間、12時間ごとに1～3時間の静脈内注入として投与する（計12回/サイクル）。最大治療用量は36 g/m<sup>2</sup>を超えないようにする。治療サイクル数は、治療に対する反応と血液学的及び非血液学的毒性に依存する。治療を中止する条件については、予防措置のセクションを参照。</u></p>
	備考	要望した効能・効果に対する承認はない
仏国	販売名（企業名）	Cytarabine KABI 100mg/ml solution injectable ou pour perfusion (FRESENIUS KABI FRANCE) <small>企業-10)</small>
	効能・効果	成人における急性骨髄芽球性白血病の寛解導入、成人及び小児における他のタイプの急性白血病の治療
	用法・用量	<p>静脈内点滴静注、静脈内注射又は皮下注射による。シタラビン治療は、細胞増殖抑制剤の治療的使用に非常に経験のある医師の監督下又は助言の下で開始する必要がある。急性白血病は大抵細胞増殖抑制剤の組合せで治療されるため、一般的な推奨事項を提供する。推奨用量は、体重（mg/kg）又は体表面積（mg/m<sup>2</sup>）に基づいて設定する。これらの推奨用量は、ノモグラムによって体重の表示値から、体表面積の表示値に変換できる。</p> <p>1) 寛解導入療法： 寛解導入療法の用量と治療計画は、使用するプロトコルによって異なる。</p> <p>a) 継続的治療： 寛解導入のための継続的治療には以下の投与量が使用される。</p> <p>i) 急速注射の場合：2 mg/kg/日が適切な初期用量である。血球数を毎日管理しながら、10日間治療する必要がある。抗白血病効果がなく、明らかな毒性がない場合は、投与量を4 mg/kg/日に増やし、治療効果または毒性が示されるまでこの投与量を維持する。ほとんど全ての患者は、毒性の発症までこれらの用量で治療する。</p>

			<p>ii) 0.5～1.0 mg/kg/日の用量を 24 時間注入として投与できる。1 時間の注入の結果は、大多数の患者で満足のいくものだった。10 日後、この最初の 1 日量は、毒性に応じて 2 mg/kg/日に増加する場合がある。寛解を得るか毒性がみられるまで治療を継続する必要がある。</p> <p>b) 断続的治療： 次の投与スケジュールは、間歇療法による寛解の誘導に使用される。</p> <p>i) 3～5 mg/kg/day の用量を、連続 5 日間毎日静脈内投与する。2～9 日間の休薬の後、別の治療サイクルが実施される。毒性又は治療効果が現れるまで治療を継続する必要がある。骨髄の改善の最初の兆候は、治療開始後 7～64 日（平均 28 日）の間に報告された。</p> <p>一般的に、適切に実施された試験の後に患者が毒性又は寛解を示さない場合、より高い用量を投与するときは注意することが推奨される。原則として、患者は、遅い注射ではなく急速な静脈注射によって投与される場合、より高い用量に耐えるように見える。この違いは、シタラビンの急速な代謝によるものであり、したがって高用量の作用の持続時間が短いためである。</p> <p>ii) シタラビンは、単剤又はアントラサイクリンなどの他の細胞増殖抑制剤と組み合わせて、5～7 日間の連続注入として、100～200 mg/m<sup>2</sup>/24 時間の用量で投与することもできる。寛解が達成されるか、許容できない毒性が発生するまで、2～4 週間ごとに追加の治療サイクルを実施できる。</p> <p>2) 維持療法 維持療法の用量と治療計画は、使用するプロトコルによって異なる。次の投与スケジュールは、寛解導入後の維持療法に使用された。</p> <p>i) シタラビンは又は他の薬物によってもたらされる寛解は、1 週間に 1 回又は 2 回 1 mg/kg の用量でシタラビンを静脈内又は皮下注射することで維持できる。</p> <p>ii) シタラビンは、単剤療法又は他の細胞増殖抑制剤と組み合わせて、100～200 mg/m<sup>2</sup> の用量で、1 ヶ月間隔で 5 日間連続投与される。</p> <p>3) 大量療法 シタラビンは厳格な医学的監督の下で、<u>単剤療法、又は他の細胞増殖抑制剤と組み合わせて、2～3 g/m<sup>2</sup> の用量で、2～6 日間 12 時間ごとに 1～3 時間をかけて静脈内投与される (1 サイクルあたり 12 回)。</u>総治療用量は 36 g/m<sup>2</sup> を超えてはならない。治療サイクル数は、治療に対する反応と血液学的及び非血液学的毒性に依存する。</p>
	備考		要望した効能・効果に対する承認はない
加国	販売名（企業名）		Cytarabine Solution for Injection(20 mg/mL and 100 mg/mL) (Pharmascience Inc.) <small>企業-11)</small>
	効能・効果		シタラビンは、主に成人と小児の両方での急性白血病の寛解の導入と維持に適応される。急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病（芽球期）、急性リンパ性白血病および赤白血病の治療に有用である。シタラビンは、単剤、または他の抗腫瘍薬と組み合わせて使用できる。併用療法で最良の結果が得られる。
	用法・用量		急性骨髄性白血病－寛解導入：成人 5 日間（120 時間）の持続静注によるシタラビン 200 mg/m <sup>2</sup> －総用量 1000 mg/m <sup>2</sup> このコースは約 2 週間ごとに繰り返される。血液学的反応に基づいて変更を加える必要がある。 急性骨髄性白血病－維持療法：成人 維持療法は寛解導入療法の修正であり、一般的に、寛解導入療法と同様の薬物療法のスケジュールを使用する。ほとんどのプログラムでは、寛解の維持中に治療コース間の時間間隔が長くなる。

		急性骨髄性白血病－小児の寛解導入療法と維持療法 多数の研究が、同様のレジメンを与えられた小児 AML が成人 AML よりもよく反応することを示している。成人の投与量が体重又は体表面積に関して記載されている場合、小児の投与量も同じ基準で計算できる。成人の投与量に対して指定された量の薬物が示されている場合、これらは年齢、体重、体表面積などの要因に基づいて小児向けに調整する必要がある。 高用量：追加の癌化学療法剤の有無にかかわらず、 <u>2～3 g/m<sup>2</sup>を12時間ごとに1～3時間かけて、2～6日間投与する。</u> 低リスク白血病、難治性白血病、及び再発急性白血球の治療に有効であることが示されている。
	備考	要望した効能・効果に対する承認はない
豪国	販売名（企業名）	CYTARABINE (cytarabine 20 mg, 100 mg) Solution for Injection (Pfizer Australia Pty Ltd) <small>要望-6)</small>
	効能・効果	・成人と小児の両方の急性骨髄性白血病における寛解の導入と維持 ・急性リンパ性白血病 ・慢性骨髄性白血病（芽球期） シタラビンは単剤で、又は他の抗腫瘍薬と組み合わせて使用できるが、多くの場合、併用療法で最良の結果が得られる。
	用法・用量	シタラビンは、静脈内注射、点滴注射、又は皮下投与される。特別なアプリケーションとして髄腔内投与される。 ・通常の成人投与量、単剤療法： 約2週間間隔で、5日間（120時間）の持続静脈内投与により、毎日最大200 mg/m <sup>2</sup> の用量が使用される。毎日の血液学的モニタリングの結果に基づいて修正を行う。 5日間の各治療の後、骨髄の回復を行うために薬物療法を中止する。 ・成人の急性骨髄性白血病の維持療法： 維持療法は、一般的に寛解導入療法の修正で行う。通常、寛解導入療法と同様の薬物療法のスケジュールが採用される。ほとんどのプログラムでは、維持療法中に治療コースの間隔が長くなる。 ・小児におけるAMLの寛解導入療法と維持療法 小児AMLは、同じレジメンの場合、成人AMLよりもよく反応することが示唆されている。成人の投与量が体重又は体表面積で表示される場合、小児の投与量は同じ基準で計算され、年齢、体重又は体表面積などの要因を考慮して調整される。
	備考	要望した効能・効果、用法・用量に対する承認はない

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 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 (NCCN Guidelines <sup>®</sup> ) Central Nervous System Cancers Version 1.2022-June 2, 2022. <small>企業-12)</small>
	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）	Primary CNS lymphoma（中枢神経系原発リンパ腫）  具体的な記載なし
ガイドラインの根拠論文	IELSG32 study (RCT): Ferreri AJ. et al. Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-27. <small>要望-2)</small>	



		備考	
	英国	ガイドライン名	① 英国血液学会(British Society for Haematology, BSH)ガイドライン <small>要望-8)</small> (Br J Haematol 2019; 184:348-363) ② 欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)ガイドライン (Ann Oncol. 2016; 27 (suppl 5): v91-v102.) <small>要望-9)</small>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① Treatment of primary CNS lymphoma PCNSL の寛解導入療法において、MATRix 療法は HD-MTX ベースレジメンとして Category 1A に位置づけられている。 ② PCNSL の IELSG32 試験がプレリミナリーな結果報告で追加のベネフィットがみられていると記載されている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① (Appendix S2) MATRix regimen- methotrexate, cytarabine, thiotepe and rituximab <u>Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup>, 1 hour infusion every 12 hours, days 2 and 3</u> ② 記載なし
		ガイドラインの根拠論文	① ② IELSG32 study (RCT): Ferreri AJ. et al. Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-27. <small>要望-2)</small>
		備考	
	独国	ガイドライン名	上記②論文に同じ
		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	上記②論文に同じ
		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	標準的使用なし
		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	
	豪州	ガイドライン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

	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>  
以下に示す検索条件で抽出された文献から、未治療 PCNSL 患者を対象に MATRix 療法が使用された臨床試験を確認した。

データベース	1) JMEDPlus、JSTPlus、JAPICDOC (2010～) 2) EMBASE、MEDLINE (2010～)
検索語	① Primary central nervous system lymphoma、その他同義語 ② Cytarabine、その他同義語 ③ Methotrexate、その他同義語 ④ Rituximab、その他同義語 ⑤ Thiotepa、その他同義語
検索結果 (2022/6/24)	1) ①と②が含まれ、かつ③～⑤のうち2剤以上含まれるもの 73 件 2) ①と②が含まれ、かつ③～⑤のうち2剤以上含まれるもの 45 件

MATRix 療法が使用された文献 (1 試験 2 報)、及び、MATRix 療法は使用されていないが、初発 PCNSL 患者に対し、シタラビン、メトトレキサート、リツキシマブ、チオテパが投与された文献 (1 試験 1 報) の概要を表にまとめた。

<海外における臨床試験等>

MATRix 療法としてシタラビンが使用されている臨床試験

1) Ferreri AJ, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) .

Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-e227. 要望-2)

目的	PCNSL 患者における MATRix レジメン及び全脳照射療法または自家幹細胞移植の有効性及び忍容性の検討
デザイン	多施設共同、オープンラベル、ランダム化
フェーズ	第 II 相
対象	18～70 歳の初発 PCNSL 患者
症例数	227 例
用法・用量	【寛解導入療法】1 サイクル=21 日、4 サイクル実施 A 群： メトトレキサート 3.5 g/m <sup>2</sup> (Day 1、0.5 g/m <sup>2</sup> を 15 分間、その後 3 g/m <sup>2</sup> を 3 時間かけて静脈内投与) シタラビン 2 g/m <sup>2</sup> (Day 2-3、1 日 2 回、12 時間毎に 1 時間かけて静脈内投与) B 群：A 群の治療に以下を追加 リツキシマブ 375 mg/m <sup>2</sup> (Day -5、0) C 群：B 群の治療に以下を追加 (MATRix レジメン) チオテパ 30 mg/m <sup>2</sup> (Day 4、30 分間かけて静脈内投与)  【寛解後療法】寛解又は SD (病勢安定) となった患者のみ、再度 D 群または E 群にランダム割り付けを行った。 D 群：全脳照射療法 (WBRT)

	E 群：高用量化学療法（HDC）/自家幹細胞移植（ASCT） カルムスチン 400 mg/m <sup>2</sup> （Day -6） チオテパ 5 mg/kg（Day -5、-4、12 時間毎に 2 時間かけて静脈内投与） 自家幹細胞移植（Day 0）
主要評価項目	寛解導入療法後の完全寛解率、2 年 PFS
有効性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>CR 率：A 群：23%、B 群：30%、C 群：49%</li> <li>奏効率（ORR：CR+PR）：A 群：53%、B 群：74%、C 群：87%</li> <li>2 年 PFS：A 群：36%、B 群：46%、C 群：61%</li> <li>2 年全生存率：A 群：42%、B 群：56%、C 群：69%</li> </ul>
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>C 群ではグレード 4 の血液毒性がより多く発現したが、感染症合併症は 3 群間で類似していた。グレード 4 の好中球減少症の発現頻度は A 群：44%、B 群：50%、C 群：56%、グレード 4 の血小板減少症の発現頻度は A 群：52%、B 群：59%、C 群：73%であった。</li> <li>治療関連死は、A 群：7 例（感染症 6 例、突然死 1 例）、B 群：3 例（感染症 2 例、脳卒中 1 例）、C 群 3 例（脳卒中 2 例、突然死 1 例）であった。</li> </ul>

2) Ferreri AJ. et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomised trial.

Leukemia. 2022 Jul;36(7):1870-1878. 企業-13)

目的	IELSG32 試験の各群への割り付けと OS、二次がん、非再発死亡率、神経認知機能の関連性の検討
デザイン	多施設共同、オープンラベル、ランダム化
フェーズ	第 II 相
対象	18～70 歳の初発 PCNSL 患者
症例数	227 例
用法・用量	<p>【寛解導入療法】1 サイクル=21 日、4 サイクル実施</p> <p>A 群： メトトレキサート 3.5 g/m<sup>2</sup>(Day 1、0.5 g/m<sup>2</sup>を 15 分間、その後 3 g/m<sup>2</sup>を 3 時間かけて静脈内投与) シタラビン 2 g/m<sup>2</sup>（Day 2-3、1 日 2 回、12 時間毎に 1 時間かけて静脈内投与）</p> <p>B 群：A 群の治療に以下を追加 リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>（Day -5、0）</p> <p>C 群：B 群の治療に以下を追加（MATRix レジメン） チオテパ 30 mg/m<sup>2</sup>（Day 4、30 分間かけて静脈内投与）</p> <p>【寛解後療法】寛解又は SD となった患者のみ、再度 D 群または E 群にランダム割り付けを行った。</p> <p>D 群：全脳照射療法（WBRT）</p> <p>E 群：高用量化学療法（HDC）/自家幹細胞移植（ASCT） カルムスチン 400 mg/m<sup>2</sup>（Day -6） チオテパ 5 mg/kg（Day -5、-4、12 時間毎に 2 時間かけて静脈内投与） 自家幹細胞移植（Day 0）</p>
主要評価項目	完全寛解率、2 年 PFS
有効性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>7 年 PFS：A 群：20%、B 群：29%、C 群：52%</li> <li>7 年 OS：A 群：21%、B 群：37%、C 群：56%</li> </ul>
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>フォローアップ期間において、A 群の治療を受けた被験者のうち 3%、B 群の 4%、C 群の 8%が二次がんと診断された。</li> <li>最も多い死因はリンパ腫であり、A 群の治療を受けた被験者のうち 57%、B 群の 46%、C 群の 28%がリンパ腫により死亡した。</li> <li>WBRT で治療された被験者では、治療直後と比較してフォローアップ期の最終来院時に注意/実行機能低下が見られたが、ASCT で治療された被験者では注意/実行機能、記憶力及び QoL 値が改善された。</li> </ul>

初発 PCNSL 患者に対し、MATRix 療法以外でシタラビンが使用されている臨床試験

1) G. Illerhaus et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. Lancet

Haematol 2016; 3: e388-97. 企業-14)

目的	初発 PCNSL 患者における HCT-ASCT（高用量化学療法-自家幹細胞移植）の有効性及び安全性の検討
デザイン	単群、オープンラベル
フェーズ	第 II 相
対象	18～65 歳の初発 PCNSL 患者

症例数	81 例
用法・用量	① リツキシマブ 375 mg/m <sup>2</sup> (メトトレキサート投与 7 日前、Day 0, 10, 20, 30) メトトレキサート 8000 mg/m <sup>2</sup> (Day 1, 11, 21, 31) ② ①の 2 週間後、以下を 2 コース実施 リツキシマブ 375 mg/m <sup>2</sup> (Day 1) シタラビン 3 g/m <sup>2</sup> (Day 2-3) チオテパ 40 mg/m <sup>2</sup> (Day 3) フィルグラスチム 300 µg (Day 6-10) ③ ②の 3 週間後に以下を実施 (HCT-ASCT) リツキシマブ 375 mg/m <sup>2</sup> (Day 1) カルムスチン 400 mg/m <sup>2</sup> (Day 2) チオテパ 2×5 mg/kg (Day 3-4) 幹細胞移植 (Day 7) ペグフィルグラスチム 6 mg (Day 11)
主要評価項目	HCT-ASCT 実施 30 日後の完全寛解率
有効性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ HSCT-ASCT 実施 30 日後 CR 率：77.2% (95%CI 66.1-86.6)</li> <li>・ 寛解導入後 CR 率：26.6% (95%CI 17.6-37.9)</li> <li>・ HCT-ASCT 実施 30 日後 ORR：91.1%</li> </ul>
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 寛解導入療法中に最も高頻度に発現したグレード 3 の有害事象は貧血で、47%の被験者で発現した。最も高頻度に発現したグレード 4 の有害事象は血小板減少症で、63%の被験者で発現した。</li> <li>・ 寛解導入療法中に 3 例 (肺炎：2 例、髄膜炎：1 例) が死亡に至った。</li> </ul>

< 日本における臨床試験等\* >

1) 日本における臨床試験等の報告はなかった。

※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) Citterio G et al. Primary central nervous system lymphoma. Critical Reviews in Oncology/Hematology.2017; 113: 97-110.<sup>企業-15)</sup>

IELSG32 試験が紹介されており、MATRix 療法は 70 歳以下の初発 PCNSL 患者の新たな標準治療として高いエビデンスを示した、と記載されている。

2) Song Y et al. Effect of rituximab on primary central nervous system lymphoma: a meta-analysis. Int J Hematol. 2017; 106: 612-21.<sup>企業-16)</sup>

IELSG32 試験において MATRix 療法を受けた PCNSL 患者は、より高い治療効果が得られた、と記載されている。

3) Ferreri AJ. et al. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8; 2017(1): 565-77.<sup>企業-17)</sup>

MATRix 療法は若年の初発 PCNSL 患者に対する新しい標準治療として推奨する、と記載されている。

4) Calimeri T et al. How we treat primary central nervous system lymphoma. ESMO Open. 2021 Aug;6(4):100213.<sup>企業-18)</sup>

MATRix 療法と HDC/ASCT の組合せは、重篤な合併症のない若年患者に対する望ましい治療選択肢であると記載されている。また、70 歳以上の患者に対しては、Performance Status スコアが良好かつ臓器機能が保たれており ASCT の候補となり得る場合には、寛解導入療法とし

て MATRix 療法を 25%減量して実施することを考慮する、と記載されている。

なお、文献中に示された PCNSL の治療アルゴリズムにおいて、MATRix 療法は合併症のない 70 歳未満の患者に対する寛解導入療法として推奨されている。

5) Junyao Y, et al. High-dose methotrexate-based regimens and post-remission consolidation for treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma: meta-analysis of clinical trials. Sci Rep. 2021 Jan 22;11(1):2125. 企業-19)

各寛解導入療法について、複数試験の結果をもとに算出された CR 率は、メトトレキサート (MTX) 単剤 : 30%、MTX+シタラビン : 30%、MPV 療法 : 58%、R-MTX+テモゾロミド : 60%、MBVP 療法 : 36%、R-MPV 療法 : 6%、R-MTX+シタラビン+チオテパ : 36%であり、初発 PCNSL に対する寛解導入療法では、MPV または R-MPV、または R-MTX+テモゾロミドが選択されるだろうと記載されている。

6) 永根基雄 リンパ腫の診療 update 中枢神経系原発悪性リンパ腫治療の展開 日本臨床 Vol.79, No.3, p.437-447(2021.03.01) 企業-5)

欧州では MATRix 療法が使用される機会が多い、と記載されている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<臨床腫瘍学の教科書>

Tracy T. Batchelor and Catherine H. Han. Primary Central Nervous System Lymphoma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 1721–1728. 企業-20)に以下の記載がある。

In another randomized phase II trial, the addition of thiotepa and rituximab to the HD-MTX/cytarabine combination (MATRix regimen) improved the CR rate (49% versus 23%), 2-year PFS (61% versus 36%), and 2-year OS (69% versus 42%).

日本語訳 : 別のランダム化第 II 相試験で、MTX/シタラビン大量療法にチオテパとリツキシマブを追加することにより (MATRix レジメン) CR 割合 (49% vs 23%)、2 年無増悪生存割合 (61% vs 36%)、2 年生存割合 (69% vs 42%) が改善した。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外ガイドライン等>

1) 米国

• National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Central Nervous System Cancers ver.1. 2022-June 2, 2022. 企業-12)

• NCI-PDQ 企業-21)

中枢神経系原発リンパ腫に対する「Treatment Option Overview for Primary CNS Lymphoma : Primary CNS Lymphoma Treatment」の項に、導入療法または再燃疾患の治療のために確立された薬剤として本剤が記載されており、IELSG32 試験の報告が引用文献とされている。

2) 欧州

• Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2016). 要望-9)

PCNSL の IELSG32 試験がプレリミナリーな結果報告で追加のベネフィットを示したと記載されている。

英国

・ Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma : British Society for Haematology (BSH) ガイドライン (2019) . 要望-8)

PCNSL の寛解導入療法において、MATRix 療法は HD-MTX ベースレジメンとして Category 1A に位置づけられている。

<国内ガイドライン等>

・ 脳腫瘍診療ガイドライン 2019 版 成人脳腫瘍編 改訂 2 版 特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会 要望-15)

初発 PCNSL に対し、リツキシマブの併用、さらにはチオテパの併用は有力な治療法と考えられ、現在の多くの臨床試験ではリツキシマブが寛解導入療法の一部となっている (IELSG32 試験 (MATRix 試験) をレベル Ib として引用)。

#### (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

以下に示す抽出条件で検索された文献の標題及び要旨から、国内で初発 PCNSL 患者に対し MATRix 療法で投与された報告を確認したところ、該当する報告はなかった。したがって、初発 PCNSL 患者を対象として国内で実施された臨床試験及び臨床使用実態はないと考える。

データベース	JMEDPlus、JSTPlus、JAPICDOC (2010～)
検索語	① PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA、その他同義語 ② Cytarabine、その他同義語 ③ Methotrexate、その他同義語 ④ Rituximab、その他同義語 ⑤ Thiotepa、その他同義語
検索結果 (2022/6/24)	① と②が含まれ、かつ③～⑤のうち 2 剤以上含まれるもの 73 件

なお、要望書に記載の通り、二次性中枢神経系リンパ腫患者を対象に MATRix 療法を使用した学会報告が 1 件あった。抄録に記述のあった 1 症例について概要を以下に記載する。

1) 近藤陽介ら Chemotherapy with MATRix regimen in patients with relapse/refractory CNS lymphoma 第 83 回日本血液学会学術集会[OS1-8B-5] (2021/9/23) 要望-16)

81 歳女性。DLBCL Stage IV と診断され、R-THP-COP 療法 (リツキシマブ、ピラルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン) を 8 サイクル実施し代謝学的完全奏効 (CMR) に到達した。2 ヶ月後中枢神経再発と診断され、M-CHOP+R 療法 (メトトレキサート、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン、リツキシマブ) を 6 サイクル実施したが、2 ヶ月後再々発となった。そこで MATRix 療法を 2 サイクル実施し、CR に到達した。その後、3 者髄注 (メトトレキサート、シタラビン、ヒドロコルチゾン) の毎月投与にてフォローしていたが、7 ヶ月後、皮膚と脳脊髄液に再発したため、再度 MATRix 療法で治療中である。

## (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>

初発 PCNSL を対象とした無作為化第 II 相試験 (IELSG32 試験) では、大量メトトレキサート (HD-MTX) にシタラビンを併用した MA レジメン、MA レジメンにリツキシマブを上乗せした MAR レジメン、更にチオテパを上乗せした MATRix レジメンの 3 群が比較され、主要評価項目である完全奏効 (CR) 率はそれぞれ、23%、30%、49%であり MATRix 群が有意に優れていた ( $P=0.0007$ )<sup>要望-2)</sup>。この臨床試験の結果を引用し、国内外のガイドライン、教科書及び各種文献において PCNSL に対する MATRix レジメンの有用性が広く記載されている。英国血液学会ガイドライン 2019 年版<sup>要望-8)</sup>では、PCNSL の寛解導入療法において MATRix 療法は HD-MTX ベースレジメンとして Category 1A に位置付けられる等、特に欧州での推奨レベルは高くなっている。

IELSG32 試験の結果が報告された 2016 年時点から 2019 年までの期間に、国内ではチオテパを使用できない状況にあったため、MATRix レジメンの国内での使用報告は限られているが、DLBCL の中枢再発例に対して MATRix レジメンが使用され、CR に到達したとの報告があった<sup>要望-16)</sup>。PCNSL は悪性リンパ腫の一病型であり、90%以上が DLBCL に分類されるため、PCNSL は節外性 DLBCL の一種と考えることができる<sup>企業-5)</sup>。本報告により、症例数は一例のみと少ないものの、MATRix 療法が日本人の PCNSL 患者に対しても有効かつ安全に使用できる可能性が示唆された。

また、キロサイドについては、再発難治の悪性リンパ腫を対象に国内で承認されている。PCNSL は悪性リンパ腫の一病型であること、シタラビン大量療法は悪性リンパ腫 (全身性非ホジキンリンパ腫) の再発・難治例に対して広く用いられていること<sup>企業-22)</sup>、キロサイドが高い中枢移行性を有していることを考慮すると、PCNSL に対するキロサイドの有効性は期待できる。

以上より、要望効能・効果について、妥当と判断した。

### <要望用法・用量について>

要望用法・用量は IELSG32 試験における MATRix レジメンでのシタラビンの用法・用量と同じであり、当該試験では PCNSL に対する有効性と安全性が確認されている。

また、キロサイドについては、再発難治の悪性リンパ腫を適応として、「他の抗腫瘍剤と併用し、1回  $2\text{g}/\text{m}^2$  を 1日 1~2回、3時間かけて 1~2日間連日静脈内投与する」用法・用量で国内において承認されている。要望用法・用量は、概ね、承認用法・用量と類似しているが、1回あたりの投与にかかる時間 (1時間かけて投与) が国内での承認用法・用量の範囲外となる。米国では、具体的な用法・用量は記載されていないが、「投与のスケジュールと方法は、使用する治療プログラムによって異なる。」となっている。また、欧州 (英国、ドイツ、フランス) 及びカナダでは、シタラビン大量療法において「シタラビン  $2\sim 3\text{g}/\text{m}^2$  を単剤療法として、または他の細胞増殖抑制剤と組み合わせて、2~6日間、12時間ごとに 1~3時間の静脈内注入として投与する (計 12回/サイクル)」との用法・用量で承認されており、要望用法・用量は欧州での承認用法・用量の範囲内である。シタラビンの薬物動態について、日本人と外国人の間で明確な差異がない<sup>企業-6)</sup>ことを考慮すると、要望用法・用量は日本人に対しても

安全に使用できるものと考えられる。

以上より、要望用法・用量について、妥当と判断した。

#### <臨床的位置づけについて>

PCNSL 患者に対する寛解導入では、HD-MTX が国内外で標準的に使用され、現在は HD-MTX にリツキシマブ (RTX) を含めた多剤併用レジメンが主流となっているものの、標準レジメンは確立されていない<sup>要望-8, -15, 企業-19, -23)</sup>。代表的な寛解導入レジメンである R-MPV レジメン

(RTX、HD-MTX、プロカルバジン、ピンクリスチン) は高い寛解導入効率が報告されており<sup>企業-19)</sup>、国内でも広く使用されている<sup>要望-15, 企業-5, -23)</sup>。欧米で標準的に使用される寛解導入レジメンとして、RTX と HD-MTX にテモゾロミドを上乗せした MT-R レジメンや、今回要望された MATRix レジメンがあり、良好な有効性が報告されている<sup>要望-2, 企業-19)</sup>が、テモゾロミドとチオテパは国内では適応外であるため、これらのレジメンは国内では使用されていない<sup>企業-5)</sup>。そのため、国内で使用可能なレジメンとしては、R-MPV レジメンの他、MA レジメンや MAR レジメンがある<sup>要望-15)</sup>が、海外と比較して国内での治療選択肢は限られている。したがって、国内で使用可能なレジメンである MA レジメン及び MAR レジメンに対する優位性を示した MATRix レジメンの初発 PCNSL 患者に対する有用性は高いと考えられる。

PCNSL は再発率が高い疾患であるが、再発難治 PCNSL に対しても国内外で標準治療は確立していない<sup>企業-22)</sup>。HD-MTX を含む初回治療で寛解した後に再発した PCNSL 患者に対して、HD-MTX を含むレジメンによる再治療の治療成績が良好である (全奏効率: 85%~91%) ことが複数の後方視的解析で報告されている<sup>企業-24, -25)</sup>ことから、MATRix レジメンも再発難治例に対しても有効である可能性がある。国内では再発難治 PCNSL に対し、BTK 阻害剤であるチラブルチニブが 2020 年に承認されたが、国内第 I / II 相試験における ORR は 52.9% (9/17 例) にとどまっており<sup>企業-26)</sup>、有効性の高い新たな治療選択肢が必要とされている。したがって、MATRix レジメンは再発難治例に対しても使用される可能性があると考えている。

以上より、MATRix レジメンは国内において初発及び再発難治 PCNSL に対する治療選択肢の一つになりうるものと考えられた。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

#### 5. 備考

<その他>

1)



## 6. 参考文献一覧

- 要望-2) Ferreri AJ et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3 (5): e217-27.
- 要望-6) CYTARABINE (cytarabine 20 mg, 100 mg) Solution for Injection. Product Information. Pfizer Australia Pty Ltd. Australia. Revised March 2020; Available from:  
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-06989-3&d=20211211172310101>
- 要望-8) Fox CP et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2019; 184: p.348-363.
- 要望-9) Vitolo U et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27 (suppl 5): v91-v102.
- 要望-15) 脳腫瘍診療ガイドライン 2019年改訂版 In: 日本脳腫瘍学会, editors. 金原出版社;2019.  
Available from: <https://www.jsn-o.com/guideline3/CQ/021.html>
- 要望-16) 近藤陽介 他. Chemotherapy with MATRix regimen in patients with relapse/refractory CNS lymphoma、第 83 回日本血液学会学術集会[OS1-8B-5] (2021/9/23)
- 企業-1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008) 14th Edition. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017; 57(Supplement 1): 9-102.
- 企業-2) Narita Y et al. From Data Collection to Clinical Trials: Establishing Evidence of Brain Tumors. *Jpn J Neurosurg.* 2015; 24(10): 699-704.
- 企業-3) Mendez JS et al. The elderly left behind—changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past four decades. *Neuro Oncol.* 2018; 206: 87–94.
- 企業-4) Baumgarten et al. The Diagnosis and Treatment of Primary CNS Lymphoma. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 419–26.
- 企業-5) 永根基雄 リンパ腫の診療 update 中枢神経系原発悪性リンパ腫治療の展開 日本臨床 Vol.79, No.3, Page.437-447(2021.03.01)
- 企業-6) キロサイド N 注審査報告書
- 企業-7) Cytarabine Injection. Hospira, Inc. US Prescribing Information. USA. Revised July 2020; Available from:  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=277597b0-7d85-40a3-a34a-70c6a883fc6d>
- 企業-8) Cytarabine 100mg/ml Solution for injection or infusion. Summary of Product Characteristics (SmPC). UK. Revised November 2020; Available from:  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3950/smpc#gref>
- 企業-9) Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Fachinformation

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC). Accord Healthcare Limited. Germany. Revised June 2018; Available from:

[https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-01/FI\\_Cytarabin\\_100%20mg\\_Stand%20042011\\_bhso\\_clean\\_0.pdf](https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-01/FI_Cytarabin_100%20mg_Stand%20042011_bhso_clean_0.pdf)

企業-10) CYTARABINE KABI 100 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion. Résumé des Caractéristiques du Produit. France. Revised Jan 2021; Available from:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69333402&typedoc=R&ref=R0366217.htm>

企業-11) CYTOSAR. Pharmascience Inc. Product Monograph. Canada. Revised May 2017; Available from: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00039384.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00039384.PDF)

企業-12) National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Central Nervous System Cancers Version 1.2022-June 2, 2022.

企業-13) Ferreri AJ et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomised trial. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7): 1870-1878.

企業-14) Illerhaus G et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e388-97.

企業-15) Citterio G et al. Primary central nervous system lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*.2017; 113: 97-110.

企業-16) Song Y et al. Effect of rituximab on primary central nervous system lymphoma: a meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017; 106: 612-21.

企業-17) Ferreri AJ et al. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1): 565-77.

企業-18) Calimeri T et al. How we treat primary central nervous system lymphoma. *ESMO Open* 2021; 6(4) p.100213.

企業-19) Junyao Y et al. High-dose methotrexate-based regimens and post-remission consolidation for treatment of newlydiagnosed primary CNS lymphoma: meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep*. 2021 Jan 22; 11(1): 2125.

企業-20) Tracy T et al. Primary Central Nervous System Lymphoma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 1721-1728.

企業-21) NCI-PDQ (Physician Data Query of National cancer institute) : Available from:

<https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/primary-cns-lymphoma-treatment-pdq>

企業-22) 脳腫瘍診療ガイドライン 2019年改訂版 CQ14 In: 日本脳腫瘍学会, editors. 金原出版社;2019. [日本脳腫瘍学会オフィシャルホームページ! Welcome to Japan Society for Neuro-Oncology! \(jsn-o.com\)](http://www.jsno.com/)

企業-23) Sasaki N et al. Consecutive single-institution case series of primary central nervous system

lymphoma treated by R-MPV or high-dose methotrexate monotherapy, Japanese Journal of Clinical Oncology, Volume 50, Issue 9, September 2020, Pages 999–1008

企業-24) Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. Clin Cancer Res. 2004; 10(17): 5643-5646

企業-25) Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol. 2014; 117(1): 161-165

企業-26) ベレキシブル錠 80mg 添付文書 第4版（小野薬品工業株式会社） Available from:

[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291066F1029\\_1\\_03/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291066F1029_1_03/)