

第43回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
議事次第

令和2年12月9日(水)  
オンライン会議  
(フクラシア東京ステーション)

議 事

1. 第Ⅰ～Ⅲ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況等について
2. 第Ⅳ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況等について
3. 要望品目の医療上の必要性について
4. 開発要請品目の公知申請への該当性について
5. 企業から提出された開発工程表等について
6. その他

## 配付資料一覧

### 検討会議の概要

資料 1 検討会議における検討の進め方

### 専門作業班（WG）の検討状況の概要等

資料 2-1 第Ⅰ～Ⅲ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

資料 2-2 第Ⅳ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

### 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価

資料 3 循環器WG

### 公知申請への該当性に係る報告書（案）

資料 4-1 ミコフェノール酸モフェチル

資料 4-2 ブスルファン

資料 4-3 ニトロプルシドナトリウム水和物（うっ血性心不全）

資料 4-4 ニトロプルシドナトリウム水和物（高血圧性緊急症）

### 開発要請・開発企業の募集を行った品目の進捗状況

資料 5-1 企業から提出された開発工程表について

資料 5-2 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅰ回要望）

資料 5-3 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅱ回要望）

資料 5-4 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅲ回要望）

資料 5-5 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅳ回要望）

○ 資料 6 開発企業の募集を行った医薬品のリスト

### その他

資料 7 オファツムマブの要望について

参考資料 1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

参考資料 2 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員

参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について

参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー

参考資料 4-1 医療上の必要性の評価の基準について

参考資料 4-2 開発要請先企業の指定の考え方について

参考資料 5 人道的見地から実施される治験の制度該当性基準について

参考資料 6 特定用途医薬品への該当性の基準について

参考資料 7 執行部に所属している学会について

注) ○を付した資料は開発要請・開発企業の募集を行った品目に関する資料

# 検討会議における検討の進め方

- ・医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。
- ・未承認薬・適応外薬に係る要望を公募(第Ⅰ回 2009.6.18～8.17、第Ⅱ回 2011.8.2～9.30、第Ⅲ回(第一期 2013.8.1～12.27、第二期 2013.12.28～2014.6.1、第三期 2014.6.2～2014.12.31、第四期 2015.1.1～2015.6.30))
- ・現在は、随時募集で要望を募集している(第Ⅳ回 2015.7.1～)。

## ○未承認薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認されている医薬品。

## ○適応外薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む)されている医薬品。

## ○未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれの国でも未承認であるが、一定の要件を満たしている医薬品。

## 医療上の必要性の評価基準

次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1) 適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

- ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

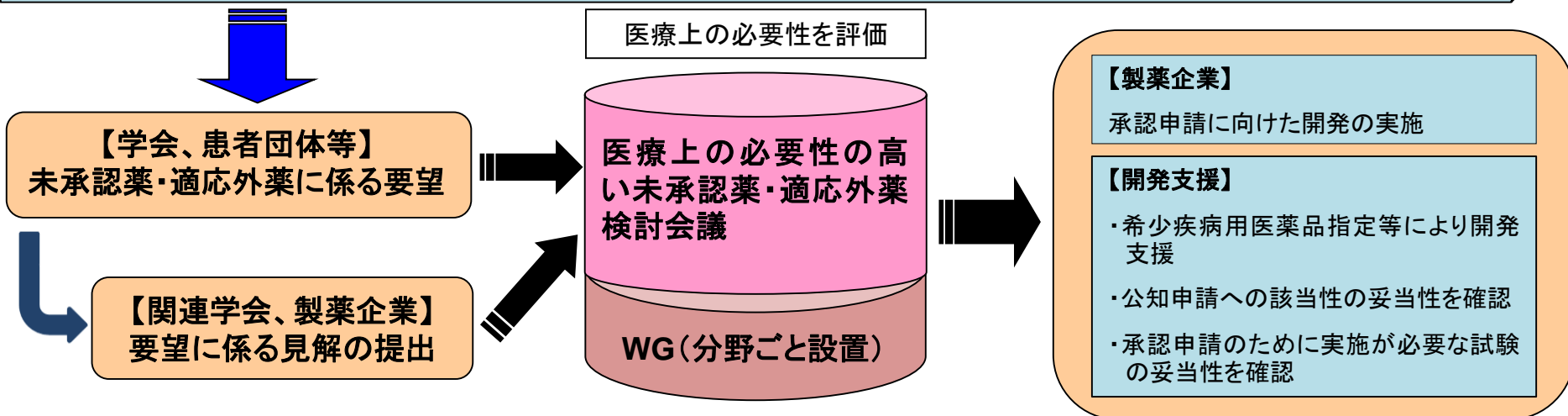
(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合

<未承認薬、適応外薬>

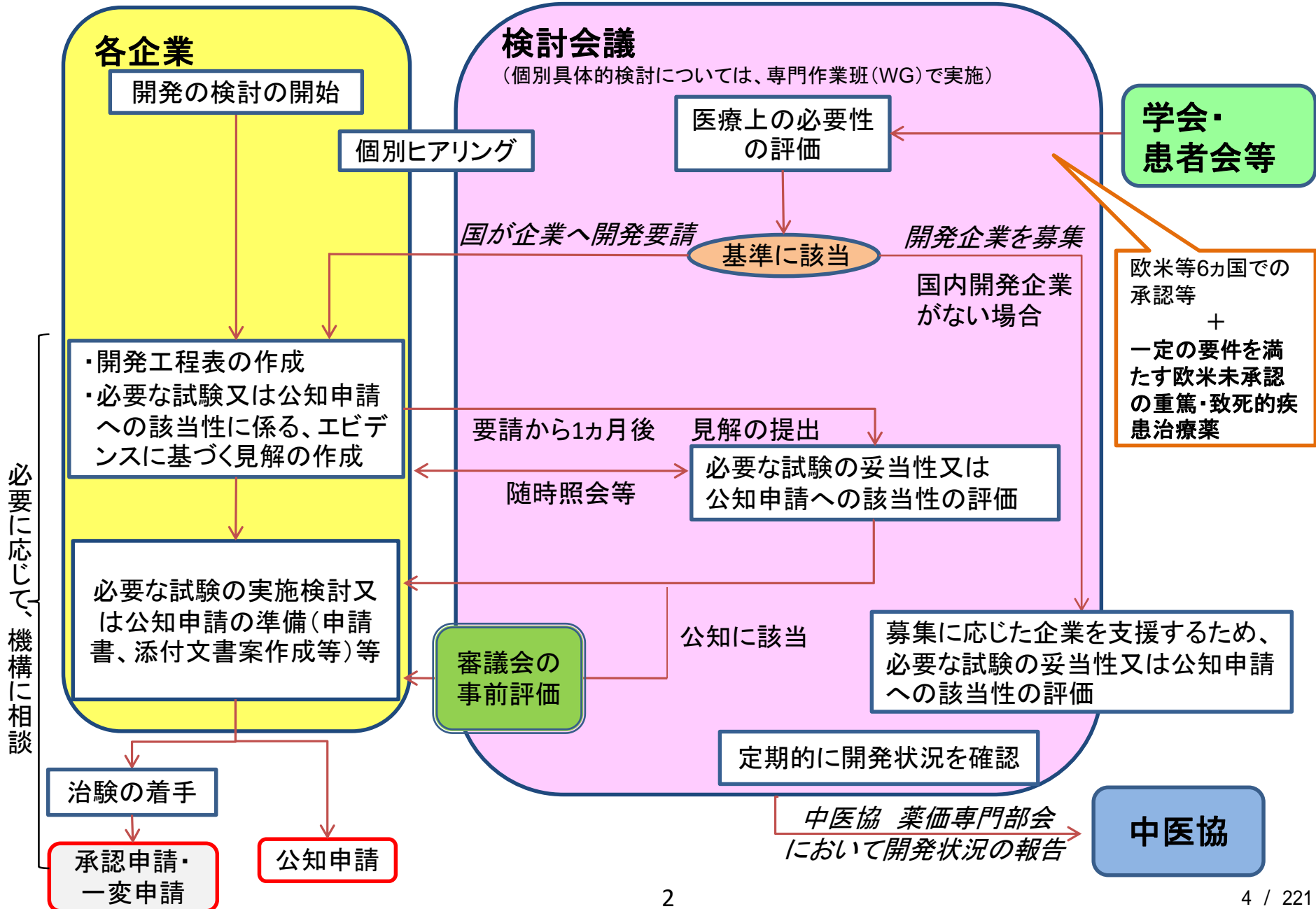
- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

<未承認薬迅速実用化スキーム対象品目>

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 国内外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



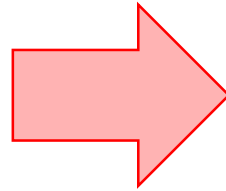
# 検討会議における検討の進め方



# 第Ⅰ～Ⅲ回要望に係るWGの検討状況(医療上の必要性)

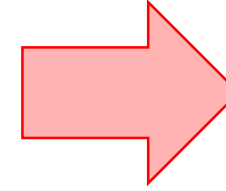
前回会議(9/16)前

要望数			832件
WG	検討中		10件
	検討済み	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既開発中		21件
	取下げ等		270件
本会議	検討済み	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件



前回会議後(11/13)

要望数			832件
WG	検討中		10件
	検討済み	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既開発中		21件
	取下げ等		270件
本会議	検討済み	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件



今回会議(12/9)前

要望数			832件
WG	検討中		10件
	検討済み	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件
対象外	既開発中		21件
	取下げ等		270件
本会議	検討済み	必要性高い	345件
		必要性高くない	186件

<WGで検討中の10品目の内訳(12/9時点)>

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	0	0	0	0
適応外	3 (1)	0	0	5 (5)	1 (1)	1

※ 括弧内は小児WG検討対象品目  
 ※ 詳細は別添1を参照

# 第Ⅰ～Ⅲ回要望に係るWGの検討状況(公知該当性)

前回会議(9/16)前

医療上の必要性が高いとされた要望			345件 / 832件
開発要請※1	WG	公知該当性等をWGで検討中	14件
		公知申請が妥当	119件
		治験開始済み	165件
開発企業を公募※2			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本会議	公知申請が妥当	119件

前回会議後(11/13)

医療上の必要性が高いとされた要望			345件 / 832件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	14件
		公知申請が妥当	119件
		治験開始済み	165件
開発企業を公募			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本会議	公知申請が妥当	119件

今回会議(12/9)前

医療上の必要性が高いとされた要望			345件 / 832件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	11件
		公知申請が妥当	122件
		治験開始済み	165件
開発企業を公募			40件
検討対象外：取下げ等			7件
	本会議	公知申請が妥当	119件

※1 開発企業公募後に開発要請したものを含む。  
 ※2 開発要請後に開発企業を公募したものを含む。

・WGで3件の要望を公知申請が妥当と評価  
 ⇒ 本日審議

<WGで検討中の11品目の内訳(12/9時点)>

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	1	0	0	0
適応外	1	1 (1)	1	4 (2)	3 (1)	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目  
 ※ 詳細は別添2を参照

## 専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
<b>&lt;代謝・その他WG&gt;</b>									
1	Ⅲ-①-49	バシリキシマブ (抗CD25抗体製 剤:遺伝子組換 え)	・下記のような場合の肝臓移植後の拒絶反 応の予防並びに治療(成人) ・腎機能低下例 ・ステロイド非使用が好ましい例(O型肝炎陽 性例、小児など) ・その他、カルシニューリン阻害薬(CNIを一時的 的に中止又は減量しなければならない時	・20mgを移植手術2時間前と移植後4日目の2回投与する ・本薬剤に対する重篤な過敏反応や移植片が生着しなかつ たときには二回目の投与は行わない ・本薬剤に対する重篤な過敏反応や移植片が生着しなかつ たときには二回目の投与は行わない	日本移植学会	ノバルティスファーマ 株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中
2	Ⅲ-④-17	抗ヒト胸腺細胞ウ サギ免疫グロブリン	腎移植の急性拒絶反応の抑制	サイモグロブリン 1.0~1.5 mg/kg/日を3~7 日間投与する。	日本移植学会	サノフィ株式会社	適応外薬		要望者が要望の範囲を検 討中
3	Ⅲ-④-18	抗ヒト胸腺細胞ウ サギ免疫グロブリン	小児腎移植の急性拒絶反応の抑制	サイモグロブリン 1.0~1.5 mg/kg/日を3~7 日間投与する。	日本移植学会	サノフィ株式会社	適応外薬	○	要望者が要望の範囲を検 討中
<b>&lt;抗菌・抗炎症WG&gt;</b>									
4	Ⅲ-④-12	メロニダゾール	成人における既承認効能・効果に対する小 児に関する要望 1. 嫌気性菌感染症 <適応菌種> 本剤に感性的ペプトストレプトコッカス属、バ クテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモ ナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウ ム属、ユーバクテリウム属 <適応症> ・敗血症・深在性皮膚感染症・外傷・熱傷及 び手術創等の二次感染・骨髄炎・肺炎、肺 膿瘍、膿胸・骨盤内炎症性疾患・腹膜炎、腹 腔内膿瘍・胆嚢炎、肝膿瘍・化膿性髄膜炎・ 脳膿瘍 2. 感染性腸炎 <適応菌種> 本剤に感性的クロストリジウム・ディフィシル <適応症> 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む) 3. アメーバ赤痢	7.5mg/kgを8時間おきに20分以上かけて点滴静注する。最大 投与量は成人の最大投与量を超えない。	日本小児感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬	○	抗菌・抗炎症WG(小児WG) 今後の方針を検討中
5	Ⅲ-④-13	メロニダゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロ リの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	小児(12歳以上)にはメロニダゾールとして1回250mg、アモ キシシリンとし1回25mg/kg(力価)及びプロトンポンプインヒ ビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、 日本小児栄養消化器肝臓 学会、日本小児感染症学 会	塩野義製薬株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
6	Ⅲ-④-14	ラベプラゾールナトリウム	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ラベプラゾール(RPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>30kg未満はRPZ5mg、30kg以上はRPZ10mgで成人量と同様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。</u> ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	エーザイ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
7	Ⅲ-④-15	オメプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	オメプラゾール(OMP)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満はOMP10mg、30-40kg未満はOMP20mg、40kg以上は成人量と同様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。</u> ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
8	Ⅲ-④-16	ランソプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ランソプラゾール(LPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満はLPZ15mg、30-40kg未満はLPZ30mg、40kg以上は成人量と同様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。</u> ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	武田薬品工業株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
<b>&lt;抗がんWG&gt;</b>									
9	Ⅲ-①-73	リツキシマブ(遺伝子組換え)	小児のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(バーキットリンパ腫、前駆Bリンパ球性リンパ腫を含む)	通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m <sup>2</sup> を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 (下線部を削除)	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	使用実態調査中 抗がんWG(小児WG)
<b>&lt;生物WG&gt;</b>									
10	Ⅲ-①-29.1	乾燥人フィブリノゲン	大量出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症の出血傾向の改善	注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3gを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。	日本麻酔科学会	一般社団法人 日本血液製剤機構	適応外薬		要望者と要望内容について検討中。
	日本外傷学会								
	日本血栓止血学会								

未承認薬	0
適応外薬	10
合計	10



## 専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) <sup>注</sup>	検討状況等
<b>&lt;代謝・その他WG&gt;</b>									
1	Ⅲ-①-78	リツキシマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分なループス腎炎	一般社団法人日本 リウマチ学会	全薬工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査中
<b>&lt;循環器WG&gt;</b>									
2	Ⅱ-17	アドレナリン	0.01%注射液の剤形追加 心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	小児救急医学会	第一三共株式会社	適応外薬	○		プレフィルドシリンジの要望について、要望者と対応協議中 学会のレジストリ結果公表待ち
<b>&lt;精神・神経WG&gt;</b>									
3	I	3,4-ジアミノピリジン	Lambert-Eaton筋無力症候群	個人	BioMarin Pharmaceutical Inc.	未承認薬		開発方針を検討した上で必要とされる臨床試験計画を立案する。	治験相談実施済み
4	Ⅲ-③-23	メピバカイン塩酸塩	歯科領域における浸潤麻酔および伝達麻酔 ※下線部分が要望内容	一般社団法人 日 本歯科麻酔学会	日本歯科薬品株式 会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
<b>&lt;抗菌・抗炎症WG&gt;</b>									
5	Ⅱ-45	エタンプトール塩酸塩	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾 患学会	サンド株式会社 科研製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	リファンピシンの併用剤 申請準備中
6	Ⅱ-72	クリンダマイシンリン酸エステル 及びクリンダマイシン塩酸塩	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン(Ⅱ-111)を含む併用療法で用いられる各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
7	Ⅱ-223	ホリナートカルシウム	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン(Ⅱ-111)を含む併用療法で用いられる各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
8	Ⅱ-272.1 Ⅱ-272.2	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾 患学会 日本感染症学会	第一三共株式会社 サンド株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	リファンピシンの小児製剤(DS製剤)を導入 予定 申請準備中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) <sup>注</sup>	検討状況等
<b>&lt;抗がんWG&gt;</b>									
9	Ⅲ-②-2	三酸化ヒ素	初発を含む急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	日本新薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	
10	Ⅲ-③-19	フルダラビンリン酸エステル	再発・難治性小児急性骨髄性白血病に 対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	日本小児血液・がん学会	サノフィ株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
11	Ⅲ-④-20	ペバシズマブ	卵巣癌(変更なし)	日本婦人科腫瘍学会、日本産科婦人科学会	中外製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中

注) 提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	1
適応外薬	10
合計	11

# 第Ⅳ回要望に係るWGの検討状況(医療上の必要性)

前回会議(9/16)前

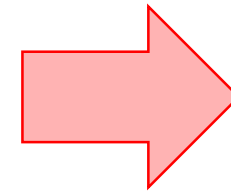
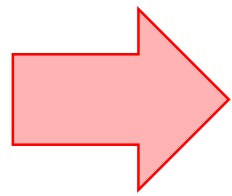
要望数			118件
WG	検討中		36件
	検討済み	必要性高い	49件
		必要性高くない	8件
対象外	既開発中		7件
	取下げ等		18件
本会議	検討済み	必要性高い	39件
		必要性高くない	8件

前回会議後(11/13)

要望数			123件
WG	検討中		40件
	検討済み	必要性高い	49件
		必要性高くない	8件
対象外	既開発中		7件
	取下げ等		19件
本会議	検討済み	必要性高い	49件
		必要性高くない	8件

今回会議(12/9)前

要望数			123件
WG	検討中		39件
	検討済み	必要性高い	50件
		必要性高くない	8件
対象外	既開発中		7件
	取下げ等		19件
本会議	検討済み	必要性高い	49件
		必要性高くない	8件



- ・5件の新規要望を受付 (8/1~11/13)
- ・1件の要望取下げ
- ・前回本会議で10件の要望を医療上の必要性が高いと評価

- ・WGで1件の要望を医療上の必要性が高いと評価

⇒ **本日審議**

<WGで検討中の39品目の内訳 (12/9時点) >

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	1	1 (1)	0	0	3	0
適応外	1	4	4	12 (4)	10	0
迅速実用化	1 (1)	0	2 (1)	0	0	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目  
 ※ 詳細は別添1を参照

# 第IV回要望に係るWGの検討状況(公知該当性)

前回会議(9/16)前

医療上の必要性が高いとされた要望			39件 / 118件
開発要請※1	WG	公知該当性等をWGで検討中	16件
		公知申請が妥当	4件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募※2			8件
検討対象外：取下げ等			0件
	本会議	公知申請が妥当	4件

前回会議後(11/13)

医療上の必要性が高いとされた要望			49件 / 123件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	24件
		公知申請が妥当	4件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募			10件
検討対象外：取下げ等			0件
	本会議	公知申請が妥当	4件

今回会議(12/9)前

医療上の必要性が高いとされた要望			49件 / 123件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	22件
		公知申請が妥当	6件
		治験開始済み	11件
開発企業を公募			10件
検討対象外：取下げ等			0件
	本会議	公知申請が妥当	4件

- ※1 開発企業公募後に開発要請したものを含む。
- ※2 開発要請後に開発企業を公募したものを含む。

- ・前回本会議で10件の要望を医療上の必要性が高いと評価
- ・そのうち8件について開発要請し、2件について開発企業を公募

- ・WGで2件の要望を公知申請が妥当と評価 ⇒ **本日審議**

<WGで検討中の22品目の内訳(12/9時点)>

要望内容	代謝・その他WG	循環器WG	精神・神経WG	抗菌・抗炎症WG	抗がんWG	生物WG
未承認薬	0	0	0	0	0	0
適応外	3 (1)	4 (4)	1	1	11 (1)	1
迅速実用化	0	0	1	0	0	0

- ※ 括弧内は小児WG検討対象品目
- ※ 詳細は別添1を参照

## 専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
<b>&lt;代謝・その他WG&gt;</b>									
1	IV-58	Doxylaminesuccinate/ Pyridoxinehydrochloride	妊娠時の悪心・嘔吐	1日目は、1日1回就寝時に1錠を経口投与。2日目は、効果が不十分な場合、朝1錠、就寝時1錠に増量できる。最大推奨用量は、1日2錠(1日2回)。※BONJESTAは1錠あたりDoxylamine succinate及びPyridoxine hydrochlorideを各20 mg含有する。	公益社団法人日本産科婦人科学会 日本眼炎症学会	Duchesnay Inc.	未承認薬		第44回親会議に向けてWG開催予定
2	IVS-19	大建中湯	ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患患者における術後腸管麻痺、イレウス		日本小児外科学会	株式会社ツムラ 小太郎漢方製薬株式会社	迅速実用化	○	要望書を確認中
3	IV-94	シクロホスファミド水和物	同種造血細胞移植 (HLA半合致移植) 時の移植片対宿主病の抑制	シクロホスファミド (無水物換算) として、1日1回50 mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、移植後3日目、4日目、または移植後3日目、5日目の2日間投与する。	日本造血細胞移植学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
<b>&lt;循環器WG&gt;</b>									
4	IV-54	アミドトリゾ酸ナトリウムメゲルミン液	大腸CT検査の前処置における腸管内残渣の標識	通常、成人には本剤20-100mL (腸管洗浄剤の容量に対し本剤5%程度) を検査前に腸管洗浄剤とあわせて投与する。	日本消化器がん検診学会	バイエル薬品株式会社	適応外薬		
5	IV-72	魚油由来静脈注射用脂肪乳剤 (精製魚油エマルジョン)	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給	体重1 kgあたり1日1 g (Omegavenとして10 mL) を8時間~24時間かけて経静脈的に持続投与する (0.15g /kg/hrを越えない速度で投与する)	日本小児外科学会	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	未承認薬	○	

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
6	IV-95	ダルテパリン	1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 2.汎発性血管内血液凝固症(DIC) 3.担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症	<p>1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。</p> <p>出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして15～20国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5～10国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。</p> <p>出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして10～15国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。</p> <p>2.汎発性血管内血液凝固症(DIC) 通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして1日量75国際単位/kgを24時間かけて静脈内に持続投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。</p> <p>3. 担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症 ①発症後30日間：200 IU/kg 1日1回皮下注。なお、一日投与総量として18,000IUを超えないこと。 ②発症後2-6か月：150 IU/kg 1日1回皮下注。なお、一日投与総量として18,000IUを超えないこと。</p> <p>プレフィルドシリンジを使用する場合、下記の表に従った一日用量で投与を行うこと。 静脈血栓塞栓症発症後1か月間： 体重(kg)：1日1回の用量(国際単位) 56以下：10,000 IU 57-68：12,500 IU 69-82：15,000 IU 83以上：18,000 IU</p> <p>静脈血栓塞栓症発症後2-6か月間： 体重(kg)：1日1回の用量(国際単位) 56以下：7,500 IU 57-68：10,000 IU 69-82：12,500 IU 83-98：15,000 IU 99以上：18,000 IU</p> <p>使用上の注意への追記希望 ①製剤は部分トロンボプラスチン時間(aPTT)検査のモニタリングは不要であり、十分な説明の上長期在宅自己投与が可能である。 ②腎機能低下症例の注意点：重度の腎機能障害患者(Cockcroft-Gault式によるクレアチンクリアランス&lt;30 mL/分)では、抗Xa値をモニタリングして、適切なフラグミン用量を決定すること。 ③減量規定：血小板数により下記の対応を行う。 50000-100000/mm<sup>3</sup>：至適用量から2500IU/日あるいは1規格を減量し投薬する。 (血小板数100000/mm<sup>3</sup>へ回復するまで) 50000/mm<sup>3</sup> 以下：休薬 (100000/mm<sup>3</sup> 以上に回復するまで)</p>	日本腫瘍循環器学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
7	IV-98	ドロスピレノン、エチニルエストラジオール ベータデクス(24錠の実薬と4錠のプラセボ錠からなる)	月経困難症、 <u>月経前不快気分障害(PMDD)</u>	1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って(淡赤色錠から開始する)28日間連続経口投与する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。	公益社団法人日本産科婦人科学会	バイエル薬品	適応外薬		要望書を確認中
8	IV-103	リバーロキサバン	深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間にはリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後3ヶ月までは15mgを1日1回食後に経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、10mgを1日1回経口投与に減量する事も考慮する*。*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合	日本静脈学会	バイエル薬品	適応外薬		要望書を確認中
<b>&lt;精神・神経WG&gt;</b>									
9	IV-10	ベルテポルフイン	レーザー治療の適応にならない中心性漿液性脈絡網膜症における黄斑部網膜剥離の吸収	ビズダイン静注用3mg/m <sup>2</sup> を10分かけて静脈内投与する。	日本眼科学会、日本網膜硝子体学会、日本眼循環学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬		迅速実用化に変更予定。要望者にて要望書を作成中。
10	IV-74	レベチラセタム	てんかん重積状態	成人の場合1回1000～3000mgを静脈内投与する。	日本救急医学会	ユーシービージャパン株式会社	適応外薬		企業見解待ち
11	IVS-16	glycyl-L-2-methylpropyl-L-glutamic acid (グリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸) (trofinetide(トロフィネチド)(開発名: NNZ-2566))	レット症候群に起因する運動・神経系の諸障害の改善および進行の停止	レット症候群患者に対してグリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸として1日70 mg/kg分2(成人(15歳超))を経口投与により使用する。	認定NPO法人 レット症候群支援機構	Neuren Pharmaceuticals, Ltd.(豪)(ニューレンファーマシューティカルズリミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc.(米)(アカディアファーマシューティカルズインコーポレイテッド) Neuren Pharmaceuticals, Ltd.(豪)(ニューレンファーマシューティカルズリミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc.(米)(アカディアファーマシューティカルズインコーポレイテッド)	迅速実用化		要望書を確認中
12	IVS-17	glycyl-L-2-methylpropyl-L-glutamic acid (グリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸) (trofinetide(トロフィネチド)(開発名: NNZ-2566))	レット症候群に起因する運動・神経系の諸障害の改善および進行の停止	レット症候群患者に対してグリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸として1日200 mg/kg分2(小児(5-15歳))を経口投与により使用する。	認定NPO法人 レット症候群支援機構	Neuren Pharmaceuticals, Ltd.(豪)(ニューレンファーマシューティカルズリミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc.(米)(アカディアファーマシューティカルズインコーポレイテッド) Neuren Pharmaceuticals, Ltd.(豪)(ニューレンファーマシューティカルズリミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc.(米)(アカディアファーマシューティカルズインコーポレイテッド)	迅速実用化	○	要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
13	IV-96	リドカイン(ゲル 10%)	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	1日2-3回皮膚病変のない疼痛箇所に適量を塗布する。	日本ペインクリニック学 会		適応外薬		第44回親会議に向 けてWG開催予定
14	IV-102	ロラゼパム	①急性興奮の鎮静 ②急性不安の鎮静	通常、成人にはロラゼパムとして4mgを静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8mgを超えないこと。 通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05mg/kg(最大4mg)を静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1mg/kgを超えないこと。	公益社団法人日本精神 神経学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
<b>&lt; 抗菌・抗炎症WG &gt;</b>									
15	IV-3	クラリスロマイシ ン	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ ピロリの除菌の補助 ※下線部が要望内容	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシ ン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。15-30kg未 満は15mg/kg/日、30-40kg未満は15mg/kg/日、40kg以上は成人量と同 様である。 ※下線部が要望内容	日本ヘリコバクター学 会、日本小児栄養消化 器肝臓学会、日本小児 感染症学会	大正製薬株式会社 アボット ジャパン株式会 社	適応外薬		今後の方針を検討 中
16	IV-4	アモキシシリン	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ ピロリの除菌の補助 ※下線部が要望内容	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシ ン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。15-30kg未 満は50mg/kg/日、30-40kg未満は1500mg/日、40kg以上は成人量と同 様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメ トロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部が要望内容	日本ヘリコバクター学 会、日本小児栄養消化 器肝臓学会、日本小児 感染症学会	協和発酵キリン株式会社 アステラス製薬株式会社 武田薬品工業株式会社	適応外薬		今後の方針を検討 中
17	IV-37	メトレキサート	副腎皮質ステロイドと併用あるいは単 独で使用するにより、サルコイドーシス による諸症状の改善を目的とする。	4mg~16mg/週	日本サルコイドーシス/ 肉芽腫性疾患学会 日本呼吸器学会 日本循環器学会 厚生労働科学研究費補 助金難治性疾患等政策 研究事業びまん性肺疾 患に関する調査研究班	ファイザー株式会社	適応外薬		企業見解待ち
18	IV-40	ミコフェノール酸 モフェチル	強皮症にともなう間質性肺疾患の増悪 抑制、改善	通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250~1,000mgを1日2回12時 間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。	日本呼吸器学会	中外製薬株式会社	適応外薬		今後の方針を検討 中



No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等															
19	IV-42	エソメプラゾール	下記における小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	エソメプラゾール、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1日量を1日2回で1週間経口投与する。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を下表の1日量を1日2回で1日2回1週間経口投与する。 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>15-30kg未満</td> <td>30-40kg未満</td> </tr> <tr> <td>エソメプラゾール</td> <td>10mg/日</td> <td>20mg/日</td> </tr> <tr> <td>AMPC</td> <td>50mg/kg/日</td> <td>1500mg/日</td> </tr> <tr> <td>CAM</td> <td>15mg/kg/日</td> <td>15mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td>MNZ</td> <td>500mg/日(25kg以上)</td> <td>500mg/日</td> </tr> </table> 40kg以上に関しては、成人用量に準じる。通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、小児(12歳以上)にはアモキシシリン水和物として1回50mg/kg(力価)、メロニダゾールとして1回250mg(力価)、及びエソメプラゾールとして1回10mg(15-30kg未満)または20mg(30-40kg未満)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。		15-30kg未満	30-40kg未満	エソメプラゾール	10mg/日	20mg/日	AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日	CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日	MNZ	500mg/日(25kg以上)	500mg/日	日本ヘリコバクター学会 日本小児栄養消化器肝臓学会 日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
	15-30kg未満	30-40kg未満																						
エソメプラゾール	10mg/日	20mg/日																						
AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日																						
CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日																						
MNZ	500mg/日(25kg以上)	500mg/日																						
20	IV-43	アセトアミノフェン	下記の疾患並びに症状の鎮痛 関節リウマチ	通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300~1000mgを経口投与し、投与間隔は4~6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。	一般社団法人 日本リウマチ学会	あゆみ製薬株式会社 東洋製薬化成株式会社 他	適応外薬		今後の方針を検討中															
21	IV-55	アセトアミノフェン	下記の疾患並びに症状の鎮痛 術後疼痛	通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300~1000mgを経口投与し、投与間隔は4~6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。	公益社団法人 日本麻酔科学会	あゆみ製薬株式会社 東洋製薬化成株式会社 他	適応外薬		今後の方針を検討中															
22	IV-70	エムトリシタピン テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	HIV感染症の予防	通常、成人には1回1錠(エムトリシタピンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mgを含有)を1日1回経口投与する。	日本エイズ学会	鳥居薬品株式会社日本たばこ産業株式会社	適応外薬		企業見解を確認中															
23	IV-86	ミコフェノール酸 モフェチル	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 ①全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症(旧Wegener肉芽腫症)、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧Churg-Strauss症候群)、高安動脈炎)、②全身性エリテマトーデス(SLE)、③多発性筋炎、皮膚筋炎、④強皮症、⑤混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患	成人 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250~1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。 小児 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回150~600mg/m2を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。	日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、厚生労働科学研究「自己免疫疾患に関する調査研究」研究班、厚生労働科学研究「難治性血管炎に関する調査研究」研究班	中外製薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中															
24	IV-88	ミコフェノール酸 モフェチル	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 ①全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症(旧Wegener肉芽腫症)、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧Churg-Strauss症候群)、高安動脈炎)、②全身性エリテマトーデス(SLE)、③多発性筋炎、皮膚筋炎、④強皮症、⑤混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患	成人 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250~1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。 小児 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回150~600mg/m2を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。	日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会	中外製薬株式会社	適応外薬	○	要望書を確認中															

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
25	IV-90	トシリズマブ	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	体重: ≥30kg: 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 体重: <30kg: 1回162mgを3週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	要望書を確認中
26	IV-91	トシリズマブ	全身型若年性特発性関節炎	体重: ≥30kg: 1回162mgを1週間間隔で皮下注する。 体重: <30kg: 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	要望書を確認中
<b>&lt;抗がんWG&gt;</b>									
27	IV-20	ビンブラスチン硫酸塩	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m <sup>2</sup> とビンブラスチン硫酸塩6mg/m <sup>2</sup> との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	日本化薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
28	IV-21	メトトレキサート	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m <sup>2</sup> とビンブラスチン硫酸塩6mg/m <sup>2</sup> との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
29	IV-39	チオテパ	中枢神経系リンパ腫(原発性およびその他のリンパ腫の中枢神経系浸潤を含む)	40mg/m <sup>2</sup> , 1時間点滴静注	日本リンパ網内系学会	大日本住友製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
30	IV-62	ロムスチン(CCNU)	神経膠腫	120-130 mg/sqm, 6週毎(単剤またはプロカルバジン・ビクリスチンと併用時)に内服する。	日本脳腫瘍学会	medac Pharma	未承認薬		企業見解を確認中
31	IV-69	サリドマイド	未治療多発性骨髄腫	通常成人にはサリドマイドとして1日1回100 mgを就寝前に経口投与する。1サイクルは4週間とし、このサイクルを繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400 mgを超えないこと。	日本骨髄腫学会	藤本製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
32	IV-75	イマチニブメシル酸塩	隆起性皮膚線維肉腫	通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg(400mgを1日2回)まで増量できる。	日本臨床腫瘍学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
33	IV-76	バンデタニブ	RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	通常、成人にはバンデタニブとして1回300mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	後藤功一 国立がん研究センター東病院呼吸器内科 呼吸器内科長	サノフィ株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
34	IV-83	アレムツズマブ	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病, T細胞性前リンパ球性白血病	通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本リンパ網内系学会	サノフィ株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
35	IV-92	オキサリプラチン	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	B法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。 C法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして100 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。	日本リンパ網内系学会	ヤクルト本社	適応外薬		企業見解を確認中
36	IV-97	カルボプラチン	頭頸部癌, 肺小細胞癌, 睾丸腫瘍, 卵巣癌, 子宮頸癌, 悪性リンパ腫, 非小細胞肺癌, 乳癌, 子宮体癌 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 小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍, 再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)	1. 頭頸部癌, 肺小細胞癌, 睾丸腫瘍, 卵巣癌, 子宮頸癌, 悪性リンパ腫, 非小細胞肺癌, 子宮体癌の場合 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を投与し、少なくとも4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、年齢、疾患、症状により適宜増減する。 (以下略)	公益社団法人日本臨床腫瘍学会	ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社	適応外薬		企業見解待ち

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
37	IV-99	エナシデニブ (IDH2 阻害剤)	1. 再発又は難治性のIDH2変異陽性の 急性骨髄性白血病 2. 通常の強力寛解導入療法の適応とな らないIDH2変異陽性の急性骨髄性白血 病	通常1日1回・100mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与	一般社団法人日本血液 学会	Celgene	未承認薬		企業見解待ち
38	IV-100	イボシデニブ (IDH1 阻害剤)	1. 再発又は難治性のIDH1変異陽性の 急性骨髄性白血病 2. 通常の強力寛解導入療法の適応とな らないIDH1変異陽性の急性骨髄性白血 病	通常一日一回・500mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与	一般社団法人日本血液 学会	Agios Pharmaceuticals	未承認薬		
39	IV-101	スニチニブ	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、 膵神経内分泌腫瘍、 <u>切除不能な進行・ 再発の胸腺がん</u>	1日1回50mgを4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。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。	公益社団法人日本臨床 腫瘍学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
	IVS-20	スニチニブ	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、 膵神経内分泌腫瘍、 <u>切除不能な進行・ 再発の胸腺がん</u>	1日1回50mgを4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1 コースとして投与を繰り返す。	公益社団法人日本臨床 腫瘍学会	ファイザー株式会社	迅速実用化		迅速実用化から適 応外薬 (IV-101) へ 変更

未承認薬	5
適応外薬	31
迅速実用化	3
合計	39

## 専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) <sup>注</sup>	検討状況等
<b>&lt;代謝・その他WG&gt;</b>									
	IV-44	ソマトロピン(遺伝子組換え)	プラダーウィリー症候群における体組成改善	患者団体(プラダーウィリー症候群児・者親の会 竹の子の会)	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	治験届提出済み。 次回会議資料より削除
	IV-45	ソマトロピン(遺伝子組換え)	プラダーウィリー症候群における体組成改善	患者団体(プラダーウィリー症候群児・者親の会 竹の子の会)	ファイザー株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	治験届提出済み。 次回会議資料より削除
1	IV-57	グラニセロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐	日本麻酔科学会	太陽ファルマ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確定。 第45回親会議上程予定。
2	IV-73	オンダンセロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	日本小児麻酔学会	丸石製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確定。 第45回親会議上程予定。
3	IV-89	オンダンセロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	日本小児麻酔学会	丸石製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確定。 第45回親会議上程予定。
<b>&lt;循環器WG&gt;</b>									
4	IV-77	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	川崎病の急性期(静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例)	日本小児循環器学会、日本川崎病学会<案>	ファイザー株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
5	IV-84	エルロンボパグ オラミン	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
6	IV-85	ロミプロステム(遺伝子組換え)	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	協和キリン株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
7	IV-87	リツキシマブ(遺伝子組換え)	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
<b>&lt;精神・神経WG&gt;</b>									
8	IV-30	マイトマイシンC	緑内障、高眼圧症に対する緑内障手術時に使用し、術後合併症である線維芽細胞の増殖を抑制することで、眼圧下降効果を高め、眼圧再上昇による手術不成功を予防し、手術の成功率を改善する。	日本眼科学会	協和発酵キリン株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	
9	IVS-8	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	放射線脳壊死に起因する脳浮腫	日本脳神経外科学会 日本放射線腫瘍学会 日本定位放射線治療学会	中外製薬株式会社	迅速実用化		公知申請を希望する。	画像診断に用いる製剤の開発状況を踏まえて検討中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) <sup>注</sup>	検討状況等
<b>&lt;抗菌・抗炎症WG&gt;</b>									
10	IV-2	リツキシマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	日本リウマチ学会	全薬工業株式会社	適応外薬		治験の実施を検討する。	企業見解確認中
<b>&lt;抗がんWG&gt;</b>									
11	IV-25	カペシタビン	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	中外製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
12	IV-26	テモゾロミド	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	MSD株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
13	IV-48	フルダラビンリン酸エステル	成人の再発・難治性急性骨髄性白血病に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	日本血液学会	サノフィ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
14	IV-50	遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子レノグラスチム(遺伝子組換え)フィルグラスチム(遺伝子組換え)	再発・難治性急性骨髄性白血病に対するフルダラビン等を含む抗悪性腫瘍剤との併用療法(FLAG+IDR療法)	日本小児血液がん学会	中外製薬株式会社 協和発酵キリン株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
15	IV-53	遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子レノグラスチム(遺伝子組換え)フィルグラスチム(遺伝子組換え)	再発・難治性急性骨髄性白血病に対するフルダラビン等を含む抗悪性腫瘍剤との併用療法(FLAG+IDR療法)	日本血液学会	中外製薬株式会社 協和発酵キリン株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
16	IV-63	オキサリプラチン	胃癌	日本胃癌学会	株式会社ヤクルト本社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
17	IV-64	フルオロウラシル	胃癌	日本胃癌学会	協和発酵キリン株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
18	IV-65	レボホリナートカルシウム	胃癌	日本胃癌学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) <sup>注</sup>	検討状況等
19	IV-67	ドセタキセル水和物	悪性軟部腫瘍	日本整形外科学会 日本臨床腫瘍学会 日本産科婦人科学会	サノフィ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	提出された国内外の臨床試験成績(公表論文)からは、要望用法・用量であるゲムシタビン900 mg/m <sup>2</sup> とドセタキセル70 mg/m <sup>2</sup> との併用投与(以下、「G900/D70」)でもゲムシタビン900 mg/m <sup>2</sup> とドセタキセル100 mg/m <sup>2</sup> との併用投与と同様にゲムシタビン単独投与を上回る有効性が期待できるとの一定の根拠は提示されていたものの、当該データのみから確定的な判断を下すことは困難と考えることから、G900/D70の有効性の評価を行うための臨床試験の実施が必要と判断していたが、高リスク*の遠隔転移を有さない悪性軟部腫瘍を対象に、ゲムシタビンとドセタキセルとの併用投与の周術期化学療法としての有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ/Ⅲ相試験(以下、「JCOG1306試験」)の第Ⅲ相部分が実施中であったことから、当該試験結果を踏まえ、WG見解を再検討することとされていた。
20	IV-68	ゲムシタビン塩酸塩	悪性軟部腫瘍	日本整形外科学会 日本臨床腫瘍学会 日本産科婦人科学会	日本イーライリリー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	今般得られたJCOG1306試験の第Ⅲ相部分の下記中間解析結果、及び当該試験結果に基づき要望対象が「悪性軟部腫瘍」から「進行悪性軟部肉腫」へと変更されたことを踏まえ、進行悪性軟部肉腫患者を対象に、G900/D70の有効性を検討するための臨床試験を実施する必要があると判断した。 ・ JCOG1306試験において、対照薬とされたドキシルビシンとイホスファミドとの併用投与に対するゲムシタビンとドセタキセルとの併用投与の非劣性が示されなかったこと(2年OS及び2年PFSのハザード比[95%信頼区間]:それぞれ2.55[0.67, 9.78]及び2.32[1.22, 4.39])。詳細な試験計画については、これまでに得られた情報を整理し、実施可能性も考慮した上で機構と治験相談等を実施することを推奨する。 *: 組織学的悪性度Grade 2-3(FNCLCC system)かつT2bN0M0又はanyTN1M0(UICC/AJCC 7th edition)
21	IV-71	トレチノイン	急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	富士製薬工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) <sup>注</sup>	検討状況等
<b>&lt;生物WG&gt;</b>									
22	IV-59	フィブリノゲン (乾燥人フィブリノゲン)	産科危機的出血、心臓血管外科手術に伴う後天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の改善	日本産科婦人科学会	一般社団法人 日本血液製剤機構	適応外薬		公知申請を希望する	企業見解確認中
	IV-60	不活化ダニ媒介脳炎ウイルス	ダニ媒介脳炎の予防	日本渡航医学会	ファイザー株式会社	未承認薬		本剤は国内未承認薬であり、公知申請には該当しないが、治験を実施することなく、既存のエビデンスに基づき、承認申請することを希望する。	治験届提出済み。 次回会議資料より削除
	IV-61	不活化ダニ媒介脳炎ウイルス	ダニ媒介脳炎の予防	日本渡航医学会	ファイザー株式会社	未承認薬	○	本剤は国内未承認薬であり、公知申請には該当しないが、治験を実施することなく、既存のエビデンスに基づき、承認申請することを希望する。	治験届提出済み。 次回会議資料より削除

注)提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	0
適応外薬	21
迅速実用化	1
合計	22





## 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価

### <循環器 WG>

#### 目 次

##### <循環器分野>

##### 【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

##### 本邦における適応外薬

インドシアングリーン

1

（要望番号；IV-82）……………

要望番号	IV-82	要望者名	日本外科学会
要望された医薬品	一般名	インドシアニングリーン	
	会社名	第一三共株式会社	
要望内容	効能・効果	肝外胆管（肝門部領域胆管と遠位胆管）の描出（赤外線照射時の蛍光測定による）	
	用法・用量	2.5 mg（2.5 mg/mL）を静脈注射する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>腹腔鏡下胆嚢摘出術等の肝胆道手術中には胆管損傷等の回避のために肝外胆管の走行を確認する必要があり、インドシアニンググリーン（以下、「本薬」）は手術中に肝外胆管をリアルタイムに可視化することを目的として使用される。胆管損傷が生じた場合には、例えば、胆道ドレナージチューブの長期留置等により日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>本薬は、米国及び加国において赤外線照射時の蛍光による肝外胆管の描出に係る効能・効果で承認されており、手術中にリアルタイムに肝外胆管を可視化できる。リアルタイムに肝外胆管を可視化するための医薬品は現時点で国内にないことから、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。</p>		
備考			

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
 公知申請への該当性に係る報告書（案）  
 ミコフェノール酸 モフェチル  
 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ミコフェノール酸 モフェチル	
	販売名：セルセプトカプセル 250、同懸濁用散 31.8%	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	一般社団法人日本造血細胞移植学会	
要望内容	効能・効果	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
	用法・用量	成人 1回 500～1,500 mg を 1日 2～3回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 3,000 mg を上限とする。  小児 1回 300～600 mg/m <sup>2</sup> を 1日 2回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 2,000 mg を上限とする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

## (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

造血幹細胞移植における移植片対宿主病（以下、「GVHD」）は、移植関連死の主要な一因であることから、「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

## (2) 医療上の有用性についての該当性

要望された適応について、ミコフェノール酸 モフェチル（以下、「MMF」）の欧米等 6 国における承認はないが、以下の理由等から、「ウ：欧米等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」に該当すると判断した。

- ① 海外の診療ガイドライン (Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN (European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European LeukemiaNet) working group recommendations for a standardized practice<sup>1)</sup>) において、GVHD の予防に対して MMF の経口投与は標準的療法に位置付けられており、GVHD の治療に対しても二次治療の選択肢の一つとして記載されていること。
- ② 成人の造血幹細胞移植患者を対象とした国内の臨床試験において、MMF の経口投与による GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する有用性が報告されていること。
- ③ 成人及び小児の国内使用実態調査において、GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する MMF の使用実態が確認されたこと。国内の診療ガイドライン (造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版) において、GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する選択肢の一つとして MMF の経口投与について記載されていること。

### 3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月 (または米国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない (2020 年 6 月現在)。
備考	
2) 英国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月 (または英国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない (2020 年 6 月現在)。
備考	
3) 独国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月 (または独国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない (2020 年 6 月現在)。

無)	
備考	
4) 仏国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または仏国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2020年6月現在）。
備考	
5) 加国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または加国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2020年6月現在）。
備考	
6) 豪州	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または豪州における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2020年6月現在）。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 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	

2) 英国	
ガイドライン名	① Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice <sup>1)</sup> ② Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease <sup>2)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① シクロスポリン A (以下、「CsA」) + MMF は骨髄非破壊的前処置を用いた移植及び臍帯血移植において GVHD の予防として標準治療であること、また、急性及び慢性 GVHD の二次治療として確立したものがないものの、広く用いられる薬剤の一つとして MMF が記載されている。 ② MMF は慢性 GVHD の三次治療として挙げられ、一次治療としては使用すべきではない旨が記載されている。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① 用法・用量は、30 mg/kg/日を 2 回に分けて経口投与する。移植 1 日後から投与を開始し、毒性に応じて用量調整する。投与期間は、血縁者間移植では 1 カ月、非血縁者間又は HLA 不一致ドナーからの移植では 3 カ月とする。 ② 記載なし
ガイドラインの根拠論文	—
備考	① 欧州造血細胞移植学会 (EBMT) 及び欧州白血病ネットワーク (ELN) が公表したガイドライン ② 英国血液学標準化委員会 (BCSH) 及び英国骨髄移植学会 (BSBMT) が公表したガイドライン
3) 独国	
ガイドライン名	Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice <sup>1)</sup> (英国①と同様)
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice <sup>1)</sup> (英国①と同様)

効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	不明
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	不明
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

## 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

#### 成人

- 1) Bolwell B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004; 34: 621-5.<sup>3)</sup>

HLA 一致血縁者間移植患者を対象に、MMF+CsA (MMF 群 : 21 例、19~60 歳) とメトトレキサート (MTX) +CsA (MTX 群 : 19 例、16~62 歳) を比較することにより MMF の GVHD 予防効果を評価する無作為化比較試験が実施された。MMF は 1,500 mg/日 (分 3) で Day 1~100 に経口又は静脈内投与した。CsA は Day -1 に 300 mg/m<sup>2</sup>/日を静脈内投与し、その後は血中濃度を維持するよう経口投与した。MTX は 5 mg/m<sup>2</sup>/日を Day 1、3、6 及び 11 に静脈内投与した。

有効性について、Grade II~IV の急性 GVHD の発現割合は、MMF 群 48%、MTX 群 37% であった。

安全性について、MMF 群での重度の粘膜炎の発現割合は MTX 群より低かった (MMF 群 21%、MTX 群 65%)。

- 2) Perkins J, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 937-47.<sup>4)</sup>

HLA 一致同種末梢血移植患者を対象に、MMF+タクロリムス (以下、「TAC」) (MMF 群 : 42 例、23.0~66.2 歳) と MTX+TAC (MTX 群 : 47 例、24.9~69.6 歳) を比較することにより MMF の GVHD 予防効果を評価する無作為化比較試験が実施された。MMF は 30 mg/kg/日 (分 2) を Day 0 に静脈内投与し、その後は可能であれば経口投与に切り替え、GVHD が発現しない場合には Day 240 から減量を開始し、Day 360 まで減量しながら投与した。TAC は Day -3 に 0.03 mg/kg/日を静脈内投与し、Day 60 までは血中濃度を維持するよう経口投与し、さらに Day 180 まで減量しながら経口投与した。MTX は Day 1 に 15 mg/m<sup>2</sup>/日、Day 3、6 及び 11 に 10 mg/m<sup>2</sup>/日を静脈内投与した。

有効性について、100 日後までの急性 GVHD の発現割合は、Grade II~IV は両群で同程度であったが (MMF 群 78%、MTX 群 79%)、Grade III/IV に限定すると、MMF 群で MTX 群より高かった (MMF 群 19%、MTX 群 4%)。1 年後までの中等度又は重度の慢性 GVHD の発現割合は両群で同程度であった (MMF 群 38%、MTX 群 45%)。

安全性について、MMF 群では、MTX 群と比較し、重度の粘膜炎の発現割合が低かった (MMF 群 33%、MTX 群 53%)。



- 3) Bolaños-Meade J, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 080. *Blood*. 2014; 124: 3221-7.<sup>5)</sup>

急性 GVHD を発症した同種造血幹細胞移植患者 235 例 (9.1~76.3 歳) を対象に、MMF+ステロイド (MMF 群 : 116 例) とプラセボ+ステロイド (プラセボ群 : 119 例) を比較することにより MMF の GVHD の一次治療としての効果を評価する無作為化二重盲検比較試験が実施された。MMF は 3,000 mg/日又は 60 mg/kg/日 (体重 60 kg 未満) (分 3 (8 時間毎)) を 56 日間又はステロイドの減量を完了するまで経口又は静脈内投与した。

有効性について、主要評価項目である投与 56 日後の急性又は慢性 GVHD の無発症生存割合は、MMF 群 59.5%、プラセボ群 50.4%であり、MMF の上乗せ効果は示されなかった。

安全性について、投与 56 日後までに、Grade 3 以上の毒性が MMF 群及びプラセボ群でそれぞれ 79.8%及び 76.5%に認められた。感染症はそれぞれ 69.8%及び 64.7%、白血球減少症はそれぞれ 52.7%及び 34.8%に認められた。

- 4) Hamilton BK, et al. Long-term follow-up of a prospective randomized trial comparing CYA and MTX with CYA and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative sibling donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48: 1578-80.<sup>6)</sup>

報告 1) に示した HLA 一致血縁者間移植患者を対象に MMF + CsA (MMF 群) と MTX + CsA (MTX 群) を比較する無作為化比較試験の長期追跡観察が行われた。

有効性について、2 年後の慢性 GVHD の発現割合は MMF 群 47.6%、MTX 群 52.6%であった。1 及び 5 年後の全生存割合は MMF 群 38.1%及び 28.6%、MTX 群 52.6%及び 21.0%であった。

安全性について、1 年後までのサイトメガロウイルス感染症の発現割合は MMF 群 66.7%、MTX 群 52.6%であった。1 年後までの他の感染症の発現割合は、MMF 群 52.4%、MTX 群 52.6%であった。

- 5) Martin PJ, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009; 113: 5074-82.<sup>7)</sup>

慢性 GVHD を発症し、免疫抑制剤の全身性投与が開始された患者を対象に、MMF 群 (74 例) とプラセボ群 (77 例) を比較することにより MMF の慢性 GVHD の一次治療としての効果を評価する無作為化二重盲検比較試験が実施された。両群ともに前治療を継続投与し、ステロイドも併用した。MMF は 2,000 又は 1,500 mg/日 (分 2) を経口投与した。

有効性について、中間解析時点で、主要評価項目である 2 年以内の慢性 GVHD の改善又は免疫抑制剤の投与中止に至った患者の割合は、MMF 群 22.6%、プラセボ群 18.3%であった。中間解析結果から、当初の計画どおり試験を完了しても主要評価項目において MMF に肯定的な結果が得られる可能性は低いことが示され、試験は中止された。

安全性について、副作用により試験を中止した症例は、MMF 群及びプラセボ群でそれぞれ

れ 4%及び 5%であった。感染症はそれぞれ 74%及び 87%、血小板減少症はそれぞれ 43%及び 30%、好中球減少症はそれぞれ 18%及び 16%に認められた。

6) Kiehl MG, et al. Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in stem cell transplant recipients. *Transplant Proc.* 2002; 34: 2922-4.<sup>8)</sup>

HLA 不一致血縁者間移植又は非血縁者間移植の患者を対象に、MMF 2 g/日+CsA+ステロイド (MMF 2 g 群)、MMF 3 g/日+CsA±ステロイド (MMF 3 g 群)、CsA±MTX±ステロイド(対照群)を比較する無作為化比較試験により GVHD の予防効果を評価した。MMF は 2 g/日 (分 2) 又は 3 g/日 (分 2) で静脈内投与し、MTX は Day 1 に 15 mg、Day 3 及び 6 に 10 mg を静脈内投与した。CsA は Day -1 に投与を開始し、血中濃度を維持するよう投与した。

有効性について、Grade II~IV の GVHD 発現状況は、MMF 2 g 群 6/13 例、MMF 3 g 群 12/16 例、対照群 3/10 例であった。100 日後までの生存状況は、MMF 2 g 群 9/13 例、MMF 3 g 群 7/16 例、対照群 5/10 例であった。

安全性について、重症の粘膜炎は、MMF 投与例 (MMF 2 g 群及び MMF 3 g 群) で 5/29 例、対照群で 5/10 例に認められた。

7) Nash RA, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 495-505.<sup>9)</sup>

HLA 一致血縁者をドナーとした骨髄破壊的前処置後の造血幹細胞移植患者 49 例 (18~64 歳) を対象とした多施設共同第 I/II 相試験において、MMF の CsA 併用下での GVHD の予防効果を評価した。第 I 相部分では MMF 15 mg/kg を Day 0~27 まで 12 時間毎 (1 日 2 回)、8 時間毎 (1 日 3 回) 及び 6 時間毎 (1 日 4 回) に経口又は静脈内投与する 3 群に分け、用量を検討した。

有効性について、1 日 2 回投与群、1 日 3 回投与群及び 1 日 4 回投与群において、Grade II~IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 50% (5/10 例)、36% (4/11 例) 及び 70% (7/10 例) であった。

安全性について、1 日 4 回投与群では、投与量制限毒性 (Grade 4、胃腸) が 1 例に認められたが、他の群では認められなかった。

第 I 相部分の結果を踏まえ、第 II 相部分では用量として MMF 15 mg/kg の 8 時間毎 (1 日 3 回) 投与が選択され、15 例が追加された (1 日 3 回投与群として合計 26 例)。

有効性について、Grade II~IV の急性 GVHD の発現割合は 62% (16/26 例) であり、MTX と CsA 併用時の外部対照の成績と同程度であった。

安全性について、移植 100 日後までに Grade 3 の肝毒性 5 例、腎毒性 3 例、Grade 4 の肝毒性 2 例が認められた。

8) Pérez-Simón JA, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation from unrelated

donors: evaluation of mycophenolate mofetil plus cyclosporin A as graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 664-71.<sup>10)</sup>

骨髄非破壊的前処置を用いた非血縁者間幹細胞移植を受けた血液系腫瘍患者 44 例 (17~60 歳) を対象として、GVHD の予防のために MMF 及び CsA を投与する多施設共同試験が実施された。MMF は Day -7 から 12 時間毎 (10 例) 又は 8 時間毎 (34 例) に 1 g を経口投与した。CsA は Day -7 から 1 mg/kg/日を静脈内投与し、Day -1 から 3 mg/kg/日を静脈内又は経口投与した。

有効性について、急性 GVHD は移植後、中央値として 25 日 (範囲 : 10~103 日) に発現した。急性 GVHD の発現割合は、Grade II~IV は 53%、Grade III/IV に限定すると 23%であった。慢性 GVHD は移植後、中央値として 118 日 (範囲 : 97~1057 日) に発現した。慢性 GVHD の発現割合は 93%であり、全身型の慢性 GVHD の発現割合は 63%であった。移植後 100 日で評価可能な患者のうち 92%は完全寛解していた。2 年時点での再発割合は 25%、無イベント生存割合及び全生存割合はいずれも 52%であった。

安全性について、本レジメンでの忍容性は良好であった。非血液毒性は軽度であり、Grade 3 の事象として、粘膜炎 9%、悪心又は嘔吐 3%、肝毒性 5%が認められた。

9) Kasper C, et al. Combined standard graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis with mycophenolate mofetil (MMF) in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33: 65-9.<sup>11)</sup>

造血幹細胞移植を受けた進行性の造血器腫瘍患者 30 例 (20~59 歳、HLA 一致非血縁ドナー : 26 例、HLA 不一致ドナー : 4 例) を対象とした単施設試験において、GVHD の予防のための CsA (3 mg/kg を Day -1~30 に点滴投与) 及び MTX (15 mg/m<sup>2</sup> を Day 1 に、10 mg/m<sup>2</sup> で Day 3、6、11 に投与、骨髄非破壊的前処置後の 16 例では MTX は未投与) に加え、MMF (1 g を 12 時間毎に、Day 10~40 に静脈内投与) を追加投与した。

有効性について、Grade II 以上の急性 GVHD は 19 例 (2 例は Grade III、3 例は Grade IV) で発現した。また、限局型慢性 GVHD は 9 例、全身型慢性 GVHD は 2 例で発現した。中央値として 28 カ月の追跡観察期間での全生存割合は 53.3%、無病生存割合は 50%であった。

安全性について、MMF に関連する副作用は中等度であった。多くの患者において悪心と嘔吐が報告され、3 例 (10%) で早期に投与中止した。中止日は Day 16~17 であり、そのうち 1 例は Grade III の GVHD を発現した。本試験では、薬剤関連毒性は他の要因と明確に区別できなかった。

10) Grosskreutz C, et al. Low-dose total body irradiation, fludarabine, and antithymocyte globulin conditioning for nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9: 453-9.<sup>12)</sup>

骨髄非破壊的前処置後に末梢血前駆細胞同種移植を受けた 25 例 (30~67 歳) を対象とした単施設試験において、GVHD 予防のために、MMF (15 mg/kg を 12 時間毎、Day 180 から減

量可) 及び CsA (6 mg/kg を 12 時間毎、Day 120 から減量可) を Day -5 から経口投与した。

有効性について、急性 GVHD 発現状況は 6/25 例 (Grade I/II 及び Grade III/IV が各 3 例) であった。Day 100 までに 10 例が死亡し、生存していた 15 例中 2 例で慢性 GVHD を発現した。追跡観察期間の中央値は 162 日 (範囲 : 17~854 日) であり、死亡までの期間の中央値は 84 日であった。

安全性について、感染性合併症により 4 例、移植関連毒性により 3 例が死亡した。

## 小児

11) Osunkwo I, et al. A pilot study of tacrolimus and mycophenolate mofetil graft-versus-host disease prophylaxis in childhood and adolescent allogeneic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2004; 10: 246-58.<sup>13)</sup>

0.5~21 歳 (中央値 7 歳) の同種造血幹細胞移植患者 34 例 (悪性疾患 22 例、非悪性疾患 12 例) において、MMF+TAC の急性 GVHD の予防効果を評価した。34 例に 37 回の移植が行われ、幹細胞のソースは臍帯血 22 例 (血縁 21 例、非血縁 1 例)、血縁骨髓 6 例、血縁末梢血幹細胞 9 例であった。骨髓破壊的前処置が 57%、非破壊的前処置が 43% であった。MMF は 30 mg/kg/日 (分 2) を Day 1~28 に経口又は静脈内投与した。TAC は Day -1 又は Day 0 から 0.03 mg/kg/日の静脈内投与又は 0.12 mg/kg/日の経口投与を開始し、その後は血中濃度により用量調整し、Day 60 まで投与した。

有効性について、Grade II~IV の急性 GVHD の発現割合は 45.4%、慢性 GVHD の発現割合は 38.1% であった。

安全性について、移植 37 回中 16 回で日和見感染が認められた。また、Grade 2/3 の粘膜炎が 16 例、Grade 3 及び 4 の高カリウム血症、低カリウム血症及び低マグネシウム血症がそれぞれ 18、12 及び 4 例、Grade 3 及び 4 の神経毒性が 3 例、Grade 3 及び 4 の腎毒性が 4 例、Grade 3 の肺毒性が 1 例で認められた。

12) Styczynski J, et al. A pilot study of reduced toxicity conditioning with BU, fludarabine and alemtuzumab before the allogeneic hematopoietic SCT in children and adolescents. Bone Marrow Transplant. 2011; 46: 790-9.<sup>14)</sup>

2~20 歳 (中央値 16 歳) の骨髓破壊的前処置 (ブスルファン-フルダラビン-アレムツズマブ (遺伝子組換え)) を用いた同種造血幹細胞移植患者 12 例 (悪性疾患 7 例、非悪性疾患 5 例) の結果を評価した。幹細胞のソースは非血縁臍帯血 2 例、非血縁骨髓 1 例、末梢血幹細胞 9 例 (血縁 2 例、非血縁 7 例) であった。GVHD の予防のため、MMF と TAC を併用し、MMF は 15~30 mg/kg/日 (分 2~4) を Day 1~30 (悪性疾患) 又は Day 1~180 (非悪性疾患) に経口又は静脈内投与した。TAC は Day -1 又は Day 0 から 0.03 mg/kg/日の静脈内投与又は 0.12 mg/kg/日の経口投与を開始し、その後は血中濃度により用量調整し、Day 60 (悪性疾患) 又は Day 180 (非悪性疾患) まで投与した。

有効性について、Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 41.6%

及び 25% であり、慢性 GVHD の発現割合は 9% であった。3 年生存割合は 91.7% であった。

安全性について、Grade 4 の非血液学的毒性（肝毒性）が 1 例で認められた。Grade 3 及び 4 の菌血症・敗血症は合計で 13 件認められたが、適切な抗菌薬治療によりいずれも回復した。

- 13) Militano O, et al. Mycophenolate mofetil administered every 8 hours in combination with tacrolimus is efficacious in the prophylaxis of acute graft versus host disease in childhood, adolescent, and young adult allogeneic stem cell transplantation recipients. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: e27091.<sup>15)</sup>

0.1~23 歳（中央値 12.5 歳）の同種造血細胞移植患者 35 例に対し、GVHD の予防として TAC 併用下で MMF を 8 時間毎に投与した際の有効性を検討した。TAC（0.03~0.04 mg/kg/日の静脈内投与、又は 0.12~0.16 mg/kg/日の分 2~3 の経口投与）とともに、Day 1 から MMF の 900 mg/m<sup>2</sup> 又は 15 mg/kg（18 歳以上又は体重 70 kg 以上）（いずれも最大 1.5 g）の 8 時間毎の静脈内又は経口投与を開始した。急性 GVHD が発現しなかった場合は、MMF の投与を Day 30 又は Day 60 に中止した。

有効性について、Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 22.8% 及び 5.7% であった。全身型及び限局型の慢性 GVHD の発現割合はそれぞれ 22.6% 及び 12.2% であった。1 年生存割合は 82% であった。

安全性に係る記載はない。

#### <国内における報告>

- 14) Nakane T, et al. Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. *Int J Hematol*. 2017; 105: 485-96.<sup>16)</sup>

日本人の血縁者間同種移植患者（28~62 歳）20 例（MRD 群）及び非血縁者間同種移植患者 31 例（27~65 歳）（URD 群）を対象とした多施設共同試験により、MMF の GVHD の予防効果を評価した。MRD 群では、MMF 1.5 g/日（分 3）及び CsA を、URD 群では MMF 3.0 g/日（分 3）及び TAC を投与した。URD 群では MMF の開始用量は体重に応じて減量した。両群ともに MMF の経口投与を移植 4~6 時間後に開始し、Day 30~40 に減量を開始し、Day 100 まで投与した。MRD 群では、CsA の静脈内投与を Day -1 に 3.0 mg/kg/日で開始し、血中濃度に応じて用量調整した。Day 60 から減量を開始し、Day 150 まで投与した。URD 群では、TAC の静脈内投与を Day -1 に 0.03 mg/kg/日で開始し、血中濃度に応じて用量調整した。Day 100 から減量を開始し、Day 180 まで投与した。

有効性について、主要評価項目である Day 100 までの Grade II~IV の急性 GVHD 発現割合は、MRD 群 45.0%、URD 群 25.8% であった。

安全性について、口腔粘膜炎は Grade 3 が MRD 群 10%（2/20 例）、URD 群 13%（4/31 例）に認められたが、Grade 4 は認められなかった。ミコフェノール酸（MPA）の血中濃度が高い患者では急性 GVHD の発現割合が低い傾向であった。

- 15) Takami A, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2006; 83: 80-5.<sup>17)</sup>

治療抵抗性の急性及び慢性 GVHD 患者 11 例（それぞれ 6 例及び 5 例）を対象とした単施設試験が実施された。MMF は、体重 50 kg 未満で 1,000 mg/日から開始された 1 例を除き、1,500 mg/日で開始された。併用薬として CsA 及びステロイド（2 例）、TAC 及びステロイド（6 例）、又はステロイドのみ（3 例）が使用された。

有効性について、急性 GVHD の 4 例（67%）と慢性 GVHD の 5 例（100%）で GVHD の改善が認められた。10 例（91%）でステロイドが減量可能であった。

安全性について、有害事象として感染症（36%）、下痢（27%）、好中球減少症（18%）が認められた。Grade 4 の好中球減少症により 1 例が MMF の投与を中止した。

- 16) Sugita J, et al. HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide after busulfan-containing reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21: 1646-52.<sup>18)</sup>

骨髄非破壊的前処置を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植後に、GVHD 予防としてシクロホスファミドに続き、MMF 及び TAC を併用投与する多施設共同試験を実施した。31 例（21～65 歳）が登録された。

有効性について、主要評価項目である 100 日までの非再発死亡割合は 19%であった。

安全性について、死亡の原因は、再発 9 例、類洞閉塞症候群、感染、多臓器不全各 2 例、急性呼吸窮迫症候群 1 例であった。

- 17) Uchida N, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation.* 2011; 92: 366-71.<sup>19)</sup>

臍帯血移植患者 29 例（52～70 歳）を対象に、前向き単施設試験により TAC と MMF の併用による GVHD の予防効果を評価し、その結果を同一施設のデータベースから抽出した TAC 単剤を GVHD の予防目的で投与した 29 例（56～69 歳）と matched pair 解析により比較した。MMF は 15 mg/kg を 1 日 2 回 12 時間毎に投与した。

有効性について、MMF の併用により移植 60 日までの生着割合の改善（90% vs 69%）、重症の生着反応の減少（16% vs 52%）、30 日以内の非再発死亡の減少（0% vs 21%）が認められた。急性及び慢性 GVHD の発現割合、生存割合、無増悪生存割合には群間で明らかな差は認められなかった。

安全性について、TAC 及び MMF 併用例における死亡の原因は、再発／疾患進行 11 例、GVHD 5 例、特発性肺炎症候群 4 例であった。

- 18) Terakura S, et al. GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood

transplantation in adults with acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 1261-7.<sup>20)</sup>

一般社団法人日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラム (TRUMP) データベースを用い、2000年から2012年に急性リンパ性白血病 (ALL) 及び急性骨髄性白血病 (AML) に対する減量強度前処置を用いた臍帯血移植患者 748 例を対象に、カルシニューリン阻害剤併用下で、MMF (302 例 (CsA 併用 134 例、TAC 併用 168 例)、20~82 歳) と MTX (446 例 (CsA 併用 164 例、TAC 併用 282 例)、17~73 歳) の GVHD 予防効果を比較する後ろ向き研究が実施された。MMF 投与例では、好中球数の回復 (500 / $\mu$ L 以上) 及び血小板数の回復 (50,000 / $\mu$ L 以上) が MTX 投与例より良好であった (好中球数 : relative risk [RR]=1.55、血小板数 : RR=1.34)。多変量解析では、MMF 投与例における Grade II~IV 並びに III 及び IV の急性 GVHD 発現リスクは MTX 投与例と比べ高かった (Grade II~IV : RR=1.75、Grade III 及び IV : RR=1.97、P=0.004)。全身型慢性 GVHD 発現リスクについては MMF 投与例と MTX 投与例とで明らかな差は認められなかった (RR=1.21)。原疾患再発リスクについて、AML では MMF 投与例で MTX 投与例より低かった (RR=0.69)。

19) Terakura S, et al. Exploratory research for optimal GvHD prophylaxis after single unit CBT in adults: short-term methotrexate reduced the incidence of severe GvHD more than mycophenolate mofetil. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 423-30.<sup>21)</sup>

一般社団法人日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラム (TRUMP) データベースを用い、2000年から2012年に急性白血病に対する骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植患者 1,516 例を対象に、MMF+TAC (138 例、16~60 歳)、MTX+TAC (554 例、16~60 歳) 及び CsA+MTX (824 例、16~60 歳) の GVHD 予防効果を比較する後ろ向き研究が実施された。多変量解析では、MMF+TAC の Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD 発現リスクは他の薬剤併用例より高かった (Grade II~IV : MMF+TAC/CsA+MTX、RR=1.57、MTX+TAC/CsA+MTX、RR=0.62、Grade III/IV : MMF+TAC/CSA+MTX、RR=1.90、MTX+TAC/CSA+MTX、RR=0.64)。一方、MMF+TAC の原疾患再発リスクは他の薬剤併用例より低かった (MMF+TAC/CSA+MTX、RR=0.68、MTX+TAC/CSA+MTX、RR=1.10、)。MMF+TAC の全死亡リスクは他の薬剤併用例より低かった (MMF+TAC/CSA+MTX、RR=0.71、MTX+TAC/CSA+MTX、RR=0.90)。全死亡リスクについて、標準リスクの白血病では各薬剤併用例の間で明らかな差は認められなかったが、高リスクの白血病では MMF+TAC で低かった。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Kharfan-Dabaja M, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 25: CD010280.<sup>22)</sup>

同種造血細胞移植後の GVHD の予防のために用いた MMF と MTX の有効性を比較するため、Cochran と MEDLINE のデータベースを用いて 2014 年 3 月までの文献を検索した。また、Novartis 社や Roche 社等のデータベースも検索した。解析には、3 つの無作為化比較試験の 174 例が含まれた。2 試験では CsA が併用されており、1 試験では TAC が併用されていたが、併用薬剤 (CsA 又は TAC) により結果に違いは認められなかった。MMF と MTX との間で、急性 GVHD の発現割合、生存割合、好中球回復までの期間、原疾患の再発割合、非再発死亡割合、慢性 GVHD の発現割合に明らかな差はなかった。エビデンスレベルが高くないことに留意する必要があるが、MMF は MTX と比べ、血小板回復が早く、重症の口腔粘膜炎、中心静脈栄養を要する例及び疼痛治療薬を要する例が少なかった。

2) Murata M. Prophylactic and therapeutic treatment of graft-versus-host disease in Japan. *Int J Hematol.* 2015; 101: 467-86.<sup>23)</sup>

日本で実施された急性及び慢性 GVHD の予防及び治療に関する試験の総説。

GVHD の予防について、米国の 2 つの無作為化比較試験から、MMF 又は MTX を CsA 又は TAC と併用した場合に、急性又は慢性 GVHD の減少割合及び生存割合について、MMF は MTX に対して優位性はないと結論付けられた。しかしながら、MTX に替えて MMF を使用することにより、口腔咽頭粘膜炎の発生割合及び重症度が低下する利点がある。国内では、MMF の前向き試験は実施されていない。3 つの後ろ向き研究から、GVHD の予防として、CsA 又は TAC と併用した際の MMF の安全性及び有効性が示唆されている。

日本における全国的調査では、移植前に GVHD の予防として MMF を投与された患者は、血縁ドナーからの移植例が 157 例及び非血縁ドナーからの移植例 440 例が確認され、MMF は現在、日本で広く使用されていることが示唆された。

GVHD の治療について、急性/慢性 GVHD の二次治療に MMF を用いた国内の前向き又は後ろ向き研究が複数報告されている。

3) Ram R, et al. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease--systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2014; 38: 352-60.<sup>24)</sup>

GVHD の予防としての MMF と MTX を比較する網羅的レビュー及びメタ・アナリシスを行った。11 試験が対象となり、3 試験が無作為化比較試験であった。Grade II~IV の急性 GVHD の発現割合は MMF 投与例と MTX 投与例で同程度であり、Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合は MMF 投与例で高かった。MMF 投与例では、粘膜炎の発現割合は低く、生着までの期間は短かった。解析した他の移植に関するアウトカムはいずれも同程度であった。以上より、MTX と比べ、MMF は急性 GVHD の重症度の増加と関連した。RCT の試験数が少ないため、これらの結果の頑健性は限定される。

(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) Thomas' hematopoietic cell transplantation, 5th edition. Wiley-Blackwell.<sup>25)</sup>

MMF は、GVHD の予防、特に骨髄非破壊的前処置を用いた移植においては第一選択として用いられる旨が記載されている。

2) Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 7th Edition. Saunders.<sup>26)</sup>

GVHD に対して通常の治療で反応が得られない場合は、ミコフェノール酸が試みられる旨が記載されている。

3) Nelson textbook of pediatrics 18th edition. Saunders.<sup>27)</sup>

移植後の GVHD の標準的な予防法として、免疫抑制剤 (CsA 又は TAC、両薬剤のいずれかと MTX、プレドニゾン、抗 T 細胞抗体、MMF、他の免疫抑制剤との併用) が主に使用される旨が記載されている。

#### (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) Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice, 2014.<sup>1)</sup>

CsA+MMF は骨髄非破壊的前処置を用いた移植及び臍帯血移植において GVHD の予防として標準的治療である。

用法・用量は、30 mg/kg/日を2回に分けて経口投与する。移植1日後から投与を開始し、安全性に応じて用量調整する。投与期間は、血縁者間移植では1カ月、非血縁者間又は HLA 不一致ドナーからの移植では3カ月とする。

また、急性及び慢性 GVHD の二次治療として確立したものが無いものの、広く用いられる薬剤の一つとして MMF が記載されている。

2) Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease, 2012.<sup>2)</sup>

MMF は慢性 GVHD の三次治療として挙げられ、一次治療としては使用すべきではない旨が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

3) 造血細胞移植ガイドライン GVHD (2018年4月、第4版)<sup>28)</sup>

MMF に関する記載を以下に示す。

#### VI. GVHD の予防

3) CsA/TAC+mycophenolate mofetil (MMF)

HLA 一致血縁者間 BMT に対する GVHD 予防法として CsA+MTX (5mg/m<sup>2</sup> 3回投与) と CsA+MMF (1.5 g/day) のランダム化比較試験において、急性 GVHD の発症頻度には差はな

いものの、後者において粘膜障害の軽減と早い好中球生着がみられている。PBSCT 例に限った TAC+MTX と TAC+MMF (30 mg/kg/day) のランダム化比較試験では、II-IV 度急性 GVHD の頻度は同等であった。この試験では MMF は 240 日間投与され、その後 360 日で終了する長期投与法がとられたにもかかわらず、サブセット解析の結果、非血縁者間移植における III-IV 度急性 GVHD の頻度は MMF 群で有意に高く、非血縁者間 PBSCT では MMF の使用は推奨されない。一方、MMF は保険適応ではないものの<sup>注)</sup>、重度の口内炎が少なく、血小板生着遅延のリスクが MTX より低いため、わが国でも臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植、感染合併例、口内炎リスクの高い例での医学的必要性から幅広く使用されている。国内で行われた多施設共同前方視的 Phase II 試験では、TAC+MMF (3 g/day) 予防により非血縁 BMT 後の急性 GVHD は抑制され (grade II-IV 25.8%)、3 年非再発死亡率は 6.5% であった。一方、CsA+MMF (1.5 g/day) 予防を用いた血縁者間移植後の急性 GVHD は、grade II-IV が 45.0% で、特に MMF の代謝産物である MPA 血中濃度が低い例で GVHD 発症頻度が高かった。CsA+MMF は CsA+ステロイドに比べ慢性 GVHD の頻度が低い可能性が示唆されているが、CsA+MTX との有意な差は認めていない。欧米では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植の大多数で MMF による GVHD 予防が行われている。また最近の EBMT-ELN のガイドラインでは、ミニ移植における標準的 GVHD 予防法として CsA+MMF が推奨されており、臍帯血移植における GVHD 予防法として CsA+MMF が推奨されている。MMF の投与量は米国における第 I/II 相試験において検討されているが、血中濃度の変動が大きいため、血中濃度の targeting も検討されている。骨髄非破壊的移植で用いた場合、慢性 GVHD の頻度が高くなる可能性も示唆されている。

## VII. 急性 GVHD の治療

### 1. 一次治療

#### 1.4 治療薬剤

##### 1.4.1 ステロイドの初期投与量 :

(略)

一方、治療成績の向上を目指して、Etanercept、MMF、Denileukin、Pentostatin のいずれかを追加するランダム化第 II 相試験が行われ、MMF+ステロイド併用療法の有用性が示唆されたため、MMF+PSL とプラセボ+PSL を比較する二重盲検無作為化の第 III 相比較試験が行われたが、無 GVHD 生存の改善は認められなかった。以上より現時点で急性 GVHD に対する一次治療はステロイド単剤である。

### 2. 二次治療

2.3 治療法 : 以下に具体的な二次治療を示すが、海外においても比較試験によってその有用性が示されているものではなく、多くはわが国では保険適応外<sup>注)</sup>である。Center for International Blood and Marrow Transplant Research (以下、「CIBMTR」) のアンケート調査によれば、ATG、MMF、抗 TNF 製剤、ステロイドパルス、抗 CD25 抗体などがよく使用されている。英国のガ

イドラインでは、ATG、MMF、抗 TNF 製剤、体外循環光療法 (Extracorporeal photopheresis: ECP) が二次治療の選択肢として、MTX、間葉系幹細胞 (MSC) が三次治療として挙げられている。シアトルの Deeg は、皮膚 GVHD の二次治療として ATG、Campath、抗 CD25 抗体、ECP、MMF などを、肝 GVHD に ATG、抗 CD25 抗体、ECP などを、腸管 GVHD に BDP、ATG、抗 TNF 製剤、MSC などを挙げている。

### 2.3.7 MMF (保険適応外) <sup>注)</sup>

ステロイド抵抗性の急性 GVHD に有効であったとの少数例での報告がある。血中濃度の変動が大きく、血球減少、消化管毒性、日和見感染症の増加に対する注意が必要である。

## VIII. 慢性 GVHD の治療

### 5. 二次治療

5.1 二次治療 : 以下に具体的な二次治療を示すが、標準的な治療法は確立されていない。日本で保険適応のある薬剤は限られる。欧米では、MMF、シロリムス、ECP、リツキシマブ、ペントスタチン、ステロイドパルス療法などが使用され、各種薬剤の第 2 相試験の結果によると約 40%以上に有効であるが、明らかに優れている治療法は確立されていない。

(中略)

2008 年の CIBMTR のアンケート調査によれば、二次治療の約 50%で MMF が使用されていた (略)

## 資料 4. 免疫抑制剤の使用法

### 7. MMF (保険適応外) <sup>注)</sup>

MMF は、MTX と異なり骨髄抑制が少なく、カルシニューリン阻害剤と異なり血管内皮細胞障害が少なく、制御性 T 細胞温存作用もある。MPA のプロドラッグで、血液、消化管粘膜、肝臓などで MPA に加水分解され、T および B 細胞内のイノシン 1 リン酸脱水素酵素を特異的に阻害して、活性化リンパ球の DNA 合成を阻害し細胞増殖を抑制する。

1) 用法・用量 : 副作用として可逆性の消化管、骨髄毒性がみられる。血中濃度モニタリングの重要性も示唆されている。用法・用量としては、1 日量として 1,000~3,000 mg の 2 分割 (12 時間毎) あるいは 3 分割 (8 時間毎) 投与が一般的である。シアトルでの GVHD 予防における第 I 相試験では、1 回量 15 mg/kg を 12 時間毎、8 時間毎、6 時間毎の投与が比較され、安全性と有効性の観点から 15 mg/kg を 8 時間毎の投与が第 II 相試験の用量として採用された。一方、Cleveland clinic で実施された CsA+MMF と CsA+MTX との無作為化比較試験では、1 回量 500 mg の 8 時間毎投与が用いられた。急性 GVHD の治療として使用される場合には副作用の頻度が高いため、1 日量として 1 g など、やや少量から投与する方法も報告されている。

2) 併用注意 : マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤は MMF の吸収を阻害する可能性がある。アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビルと MMF は尿細管での分泌が競合

するため、両者の血中濃度が上昇する可能性がある。

3) 有用性

① GVHD 予防

骨髄移植を対象とした無作為化比較試験において CsA+MMF 群では CsA+MTX 群に比較して、重症口内炎の発症が低頻度 (21% vs 65%) で、好中球生着がすみやかであった (11 日 vs 18 日)。急性、慢性 GVHD の頻度には差がみられなかった。また、シアトルでの主に PBSCT 例を対象とした CsA + MMF の第 I/II 相試験でも、CsA+MTX と同等の GVHD 予防効果がみられている。

② Primary treatment : ドイツのグループにおける使用経験が報告されているが、I 度～IV 度急性 GVHD に対して 26/36 に有効とされている。

③ Secondary treatment : 少数例での使用経験の結果が報告されている。

④ 慢性 GVHD : ステロイド抵抗性の慢性 GVHD に対する少数例での使用経験の結果が報告されている。

注) MMF は 2019 年 2 月に保険償還の対象となった。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内開発なし

(2) 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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での GVHD 患者を対象とした臨床試験成績が報告されている。また、一般社団法人日本造血細胞移植学会が実施した MMF の国内使用実態調査結果は、以下のとおりである。

1) Iida M, et al. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. Clin Transplant. 2014; 28: 980-9. <sup>29)</sup>

1999 年から 2011 年に施行された非血縁者間移植後に MMF が投与された患者を対象とした国内多施設後ろ向き調査が行われた。年齢は 16～74 歳 (中央値 51 歳) であった。MMF の投与目的は、GVHD の予防 440 例、急性 GVHD の治療 230 例、慢性 GVHD の治療 84 例であった。

MMF の投与量は 250～3,000 mg/日と広範囲であるが、GVHD の予防としては 1,500 mg/日、GVHD の治療としては 1,000 mg/日が最も多かった。用法・用量別では、500 mg を 1 日 2 回 (21.8%)、1,000 mg を 1 日 2 回 (16.0%)、750 mg を 1 日 2 回 (15.6%) の順に多かった。

GVHD の予防のために併用された免疫抑制剤は CsA (178 例)、TAC (152 例)、TAC + 短

期間の MTX (44 例)、TAC + ステロイド (31 例) であり、MMF の単剤使用例は 11 例 (2.5%) のみであった。

GVHD の予防を目的に MMF を投与した症例での Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 38.3% 及び 14.3% であり、投与量や移植ソースによる発現状況に明らかな差は認められなかった。GVHD の治療を目的に MMF を投与した症例において、急性及び慢性 GVHD が改善した割合はともに 69.1% であった。

有害事象として、感染症が 75 例、下痢が 50 例に認められ、これらの事象の発現割合は投与量の増加に伴い増加した。

2) Iida M, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol.* 2011; 93: 523-31.<sup>30)</sup>

1999 年から 2008 年に施行された血縁者間移植後に MMF が投与された患者の国内多施設後ろ向き調査が行われた。年齢は 12~70 歳 (中央値 41 歳) であった。MMF の投与目的は、GVHD の予防 157 例、急性 GVHD の治療 94 例、慢性 GVHD の治療 50 例であった。

MMF の投与量は 250~3,000 mg/日と広範囲であるが、用法・用量別では、500 mg を 1 日 2 回 (20.9%)、250 mg を 1 日 3 回 (17.9%)、1,000 mg を 1 日 2 回 (15.0%) の順に多かった。

MMF の単剤使用例は 12 例 (4%) のみであり、CsA、TAC やステロイド等と併用されていた。

GVHD の予防を目的に MMF を投与した症例での Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 29.7% 及び 20.0% であった。GVHD の治療を目的に MMF を投与した症例では急性及び慢性 GVHD が改善した割合はそれぞれ 57.0% 及び 52.0% であった。

主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 10.0%、感染症 8.6%、血小板減少 8.3% であった。

3) Kawashima N, et al. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol.* 2019; 109: 491-8.<sup>31)</sup>

1995 年から 2011 年に施行された同種造血幹細胞移植後に MMF が投与された小児患者の国内多施設後ろ向き調査が行われた。ドナーは主に非血縁者及び不適合血縁者であった。年齢は 0~15 歳 (中央値 8 歳) であった。MMF の投与目的は、GVHD の予防 35 例、急性 GVHD の治療 62 例、慢性 GVHD の治療 44 例であった。

身長及び体重の記録が確認された 103 例において、MMF の開始用量の中央値は 532 mg/m<sup>2</sup>/日 (範囲: 190~1,600 mg/m<sup>2</sup>/日) であり、投与目的別の投与量の中央値は、GVHD 予防 539 mg/m<sup>2</sup>/日、急性 GVHD 治療 707 mg/m<sup>2</sup>/日、慢性 GVHD 治療 681 mg/m<sup>2</sup>/日であった。用法は、1 日 2 回投与 114 例、1 日 3 回投与 26 例、1 日 1 回投与 1 例であった。

GVHD の予防を目的に MMF を投与した 35 例での Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 29% 及び 8.6% であった。16% の患者が慢性 GVHD (限局型 4 例、

全身型 1 例) を発現した。急性 GVHD の治療を目的に MMF を投与した 62 例では、61% の患者で GVHD の Grade が低下した。慢性 GVHD の治療を目的に MMF を投与した 44 例では、36% の患者で症状が改善した。61% の患者は併用した免疫抑制剤を減量又は中止した。

主な有害事象は、好中球減少症 (4.3%)、感染症 (3.5%)、血小板減少症 (2.1%)、骨髄抑制 (2.1%) 及び下痢 (1.4%) であった。Grade 3 以上の副作用は 14 例 (10%) に認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現により、2 例が MMF を減量した。感染症により 2 例が死亡した。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外で実施された無作為化比較試験において、MMF は MTX と同様に GVHD の予防効果を有することが示されており、診療ガイドラインにおいて、GVHD の予防に対して MMF の経口投与は標準的療法に位置付けられている。また、急性/慢性 GVHD の治療に対しても二次治療の選択肢の一つとして記載されている。

成人の造血幹細胞移植患者を対象とした国内臨床試験において、MMF の経口投与による GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する有用性が報告されている。

成人及び小児の国内使用実態調査において、GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する MMF の使用実態が確認されている。国内の診療ガイドライン (造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版) において、GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する選択肢の一つとして MMF の経口投与について記載されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (以下、「検討会議」) は、成人及び小児の GVHD に対する MMF の有効性は期待できると考える。

### (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外臨床試験において、MMF 投与例で認められた有害事象は、粘膜炎、感染症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、肝毒性、腎毒性、悪心・嘔吐等であった。国内臨床試験において、MMF 投与例で認められた有害事象は、口腔粘膜炎、感染症、下痢、好中球減少症等であった (「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表文献としての報告状況」の項参照)。

国内使用実態調査において、MMF 投与例で認められた有害事象は、感染症、下痢、好中球減少症、血小板減少症、骨髄抑制等であった (「6. (2) 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について」の項参照)。

検討会議は、以下のように考える。

上記の成人及び小児の GVHD に対する MMF の安全性に関する内容は、MMF の既承認の効能・効果において添付文書で既に注意喚起されており、新たに問題となるような有害事象は認められていないことを確認した。したがって、GVHD に対して MMF を使用する場合には、既承認の効能・効果に対して行われている注意喚起に準じて使用することが妥当と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の教科書及び診療ガイドライン、公表文献等から、MMF の GVHD に対する有効性が認められている（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

安全性について、国内外の公表文献等で認められた有害事象は、MMF の既承認の効能・効果において既知の事象であり、MMF の現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、成人及び小児の GVHD に対する MMF の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【効能・効果】（下線部追記）

##### ○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）

##### ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植

##### ○ループス腎炎

##### ○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

#### 【設定の妥当性について】

国内外の教科書及び診療ガイドライン、公表文献の記載内容等を踏まえて、本薬の GVHD に対する有用性は医学薬学上公知であることから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、「造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」を効能・

効果として設定することは妥当と判断した。

## (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが妥当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

### 【用法・用量】(下線部追記)

#### 〈腎移植〉

##### ○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回 1,500 mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

##### ○腎移植における拒絶反応の抑制

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 1,000 mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 3,000 mg を上限とする。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600 mg/m<sup>2</sup> を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 2,000 mg を上限とする。

#### 〈心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制〉

通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回 500～1,500 mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

#### 〈ループス腎炎〉

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 250～1,000 mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 3,000 mg を上限とする。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 150～600 mg/m<sup>2</sup> を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 2,000 mg を上限とする。

#### 〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 250～1,500 mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。



なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 3,000 mg を上限とし、1日 3回食後経口投与することもできる。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600 mg/m<sup>2</sup>を1日 2回 12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 2,000 mg を上限とする。

#### 【設定の妥当性について】

##### 成人

1日投与量について、海外臨床試験では 1,500～3,000 mg や 30 mg/kg と設定されている試験が多かった。また、海外の診療ガイドラインでは MMF の 1日投与量は 30 mg/kg と記載されている。また、本邦における使用実態調査の結果、1日投与量は 250～3,000 mg の範囲であった。

用法について、海外の診療ガイドラインでは 30 mg/kg/日を分2投与することが推奨されている。また、米国で実施された臨床試験において、15 mg/kg の 1日 2回（12時間毎）、1日 3回（8時間毎）及び 1日 4回（6時間毎）投与が検討され、以降は 15 mg/kg の 1日 3回（8時間毎）投与が選択された。さらに、本邦の使用実態調査では、分2投与以外に、分3投与も一定数行われていることが確認された。

また、既承認の効能・効果における成人用量は 1回 250～1,500 mg、上限は 1日 3,000 mg であり、用法は「1日 2回 12時間毎に食後経口投与」とされている。

以上を踏まえ、検討会議は、成人の用法・用量を「通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1回 250～1,500 mg を 1日 2回 12時間毎に食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 3,000 mg を上限とし、1日 3回食後経口投与することもできる。」と設定することが妥当と考える。

##### 小児

1日投与量について、海外臨床試験では 15～45 mg/kg と設定されている試験が多かった。また、海外の診療ガイドラインでは GVHD 予防に用いる MMF の 1日投与量は 30 mg/kg と記載されている。例として、標準的体型の 6歳児（体重 20 kg、身長 114 cm、体表面積 0.8 m<sup>2</sup>）では、海外の診療ガイドラインの 1日投与量 30 mg/kg は体表面積当たりでは 750 mg/m<sup>2</sup>に相当する。本邦の使用実態調査では、開始用量は 190～1600 mg/m<sup>2</sup>の範囲であり、予防を目的とした投与では 300～600 mg/m<sup>2</sup>、治療を目的とした投与では 600～900 mg/m<sup>2</sup>が多かった。300 mg/m<sup>2</sup>未満での投与例は非常に稀であった。

用法について、本邦の使用実態調査では、1日 2回投与が多かった。

また、既承認の効能・効果における小児用量は 1回 150～600 mg/m<sup>2</sup>、上限は 1日 2,000 mg であり、用法は「1日 2回 12時間毎に食後経口投与」とされている。

以上を踏まえ、検討会議は、小児の用法・用量を「通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1回 300～600 mg/m<sup>2</sup>を 1日 2回 12時間毎に食後経口投与する。なお、年齢、症状に

より適宜増減するが、1日 2,000 mg を上限とする。」と設定することが妥当と考える。

#### 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

#### 10. 備考

なし

#### 11. 参考文献一覧

- 1) Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice, 2014
- 2) Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease, 2012
- 3) Bolwell B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004; 34: 621-5.
- 4) Perkins J, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 937-47.
- 5) Bolaños-Meade J, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 080. Blood. 2014; 124: 3221-7.
- 6) Hamilton BK, et al. Long-term follow-up of a prospective randomized trial comparing CYA and MTX with CYA and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative sibling donor hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 1578-80.
- 7) Martin PJ, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic

- graft-versus-host disease. *Blood*. 2009; 113: 5074-82.
- 8) Kiehl MG, et al. Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in stem cell transplant recipients. *Transplant Proc*. 2002; 34: 2922-4.
  - 9) Nash RA, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11: 495-505.
  - 10) Pérez-Simón JA, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation from unrelated donors: evaluation of mycophenolate mofetil plus cyclosporin A as graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14: 664-71.
  - 11) Kasper C, et al. Combined standard graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis with mycophenolate mofetil (MMF) in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33: 65-9.
  - 12) Grosskreutz C, et al. Low-dose total body irradiation, fludarabine, and antithymocyte globulin conditioning for nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9: 453-9.
  - 13) Osunkwo I, et al. A pilot study of tacrolimus and mycophenolate mofetil graft-versus-host disease prophylaxis in childhood and adolescent allogeneic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004; 10: 246-58.
  - 14) Styczynski J, et al. A pilot study of reduced toxicity conditioning with BU, fludarabine and alemtuzumab before the allogeneic hematopoietic SCT in children and adolescents. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46: 790-9.
  - 15) Militano O, et al. Mycophenolate mofetil administered every 8 hours in combination with tacrolimus is efficacious in the prophylaxis of acute graft versus host disease in childhood, adolescent, and young adult allogeneic stem cell transplantation recipients. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: e27091.
  - 16) Nakane T, et al. Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. *Int J Hematol*. 2017; 105: 485-96.
  - 17) Takami A, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2006; 83: 80-5.
  - 18) Sugita J, et al. HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide after busulfan-containing reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 1646-52.
  - 19) Uchida N, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation*. 2011; 92: 366-71.

- 20) Terakura S, et al. GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 1261-7.
- 21) Terakura S, et al. Exploratory research for optimal GvHD prophylaxis after single unit CBT in adults: short-term methotrexate reduced the incidence of severe GvHD more than mycophenolate mofetil. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 423-30.
- 22) Kharfan-Dabaja M, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 25: CD010280.
- 23) Murata M. Prophylactic and therapeutic treatment of graft-versus-host disease in Japan. *Int J Hematol.* 2015; 101: 467-86.
- 24) Ram R, et al. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease--systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2014; 38: 352-60.
- 25) Thomas' hematopoietic cell transplantation, 5th edition. Wiley-Blackwell.
- 26) Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 7th Edition. Saunders.
- 27) Nelson textbook of pediatrics 18th edition. Saunders.
- 28) 造血細胞移植ガイドライン GVHD (2018年4月、第4版)
- 29) Iida M, et al. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. *Clin Transplant.* 2014; 28: 980-9.
- 30) Iida M, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol.* 2011; 93: 523-31.
- 31) Kawashima N, et al. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol.* 2019; 109: 491-8.

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
 公知申請への該当性に係る報告書（案）  
 ブスルファン  
 新用法・用量の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ブスルファン																								
	販売名：ブスルフェクス点滴静注用 60 mg																								
	会社名：大塚製薬株式会社																								
要望者名	日本小児血液・がん学会																								
要望内容	効能・効果																								
	用法・用量	<p><u>下線部追加</u></p> <p><u>(1日4回投与)</u></p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして以下の体重別の投与量を生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>本剤投与量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9 kg 未満</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>9 kg 以上 16 kg 未満</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>16 kg 以上 23 kg 以下</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>23 kg 超 34 kg 以下</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>34 kg 超</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>(1日1回投与)</u></p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして以下の体重別の投与量を生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して3時間かけて点滴静注する。本剤は24時間毎に1日1回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>本剤投与量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9 kg 未満</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>9 kg 以上 16 kg 未満</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>16 kg 以上 23 kg 以下</td> <td>4.4</td> </tr> <tr> <td>23 kg 超 34 kg 以下</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>34 kg 超</td> <td>3.2</td> </tr> </tbody> </table>	実体重	本剤投与量 (mg/kg)	9 kg 未満	1.0	9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	23 kg 超 34 kg 以下	0.95	34 kg 超	0.8	実体重	本剤投与量 (mg/kg)	9 kg 未満	4.0	9 kg 以上 16 kg 未満	4.8	16 kg 以上 23 kg 以下	4.4	23 kg 超 34 kg 以下	3.8	34 kg 超
実体重	本剤投与量 (mg/kg)																								
9 kg 未満	1.0																								
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2																								
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1																								
23 kg 超 34 kg 以下	0.95																								
34 kg 超	0.8																								
実体重	本剤投与量 (mg/kg)																								
9 kg 未満	4.0																								
9 kg 以上 16 kg 未満	4.8																								
16 kg 以上 23 kg 以下	4.4																								
23 kg 超 34 kg 以下	3.8																								
34 kg 超	3.2																								
	効能・効果及び																								

	用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>同種造血幹細胞移植の施行対象となる疾患、並びにユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、同種造血幹細胞移植及び自家造血幹細胞移植の前治療としてのブスルファンの1日1回投与の用法・用量は欧米等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。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>
---

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	本要望の用法・用量については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2020年10月13日現在）
備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	本要望の用法・用量については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2020年10月13日現在）
備考	
3) 独国	

効能・効果																			
用法・用量																			
承認年月（または独 国における開発の有 無）	本要望の用法・用量については、承認されていない〔開発を行って いない〕（2020年10月13日現在）																		
備考																			
4) 仏国																			
効能・効果																			
用法・用量																			
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	本要望の用法・用量については、承認されていない〔開発を行って いない〕（2020年10月13日現在）																		
備考																			
5) 加国																			
効能・効果																			
用法・用量																			
承認年月（または加 国における開発の有 無）	本要望の用法・用量については、承認されていない〔開発を行って いない〕（2020年10月13日現在）																		
備考																			
6) 豪州 <sup>1)</sup>																			
効能・効果	造血幹細胞移植の前治療として、シクロホスファミド、メルファラ ン又はフルダラビンを併用して使用する。																		
用法・用量	<p>[用量]</p> <p>成人における骨髄破壊的造血幹細胞移植の前治療の推奨用量は 3.2 mg/kg/日×4日間（合計 12.8 mg/kg）である。</p> <p>0～17 歳の小児における骨髄破壊的造血幹細胞移植の前治療の推奨 用量は患者体重により下記のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="504 1601 1378 1830"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)</th> <th>合計ブスルフェクス用量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9 kg未満</td> <td>4.0</td> <td>16.0</td> </tr> <tr> <td>9 kg以上16 kg未満</td> <td>4.8</td> <td>19.2</td> </tr> <tr> <td>16 kg以上23 kg以下</td> <td>4.4</td> <td>17.6</td> </tr> <tr> <td>23 kg超34 kg以下</td> <td>3.8</td> <td>15.2</td> </tr> <tr> <td>34 kg超</td> <td>3.2</td> <td>12.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>ブスルフェクスの1日あたりの投与量を、<u>3時間かけて1日1回、4 日間連日投与する</u>。それ以外に1日あたりの投与量を分割して投与 することも可能であり、2～3時間かけて12時間ごとに計8回、又</p>	実体重	ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)	合計ブスルフェクス用量 (mg/kg)	9 kg未満	4.0	16.0	9 kg以上16 kg未満	4.8	19.2	16 kg以上23 kg以下	4.4	17.6	23 kg超34 kg以下	3.8	15.2	34 kg超	3.2	12.8
実体重	ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)	合計ブスルフェクス用量 (mg/kg)																	
9 kg未満	4.0	16.0																	
9 kg以上16 kg未満	4.8	19.2																	
16 kg以上23 kg以下	4.4	17.6																	
23 kg超34 kg以下	3.8	15.2																	
34 kg超	3.2	12.8																	

<p>は6時間ごとに計16回投与することもできる。</p> <p>非骨髄破壊的な前治療レジメン（強度減弱レジメン）においては、ブスルフェクスの用量又は日数を減らして投与する。臨床試験で非骨髄破壊的な前治療では、合計ブスルフェクス投与用量は0.8～6.4 mg/kgであり、2～4日間かけて投与された。</p> <p>シクロホスファミド又はメルファランを併用する場合、これら化学療法剤の投与は、ブスルフェクスの最終投与後、少なくとも24時間は開始すべきではない。</p> <p>〔投与方法〕</p> <p>ブスルフェクスは投与前に希釈しなければならない。ブスルファンとして約0.5 mg/mLの最終濃度に調製すべきである。ブスルフェクスは中心静脈カテーテルを留置して投与すること。</p> <p>ブスルフェクスは急速静脈内投与、ボラス投与、又は末梢静脈からの投与は行わないこと。</p> <p>すべての患者に対して、高用量のブスルファン投与に伴い報告されている痙攣を予防するため、あらかじめ抗痙攣薬の使用を考慮する等の適切な措置を講ずること。ブスルフェクスの投与前12時間から最終投与後24時間まで抗痙攣薬の投与が推奨される。臨床試験（成人）では全例であらかじめフェニトインが投与されており、ベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬の投与実績はなかった。臨床試験（小児）ではあらかじめフェニトイン又はベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬が投与された。</p> <p>制吐剤は、ブスルフェクスの初回投与前から投与開始し、投与中も医療機関の規定に従い、一定のスケジュールで継続投与すべきである。</p> <p>治療薬物モニタリング</p> <p>ブスルフェクスの初回投与後の治療薬物モニタリングと用量調節が推奨される。期待される目標曝露量（AUC）を達成するための、その後の用量調節の計算式は、以下のとおり。</p> $\text{調節された投与量 (mg)} = \frac{\text{実投与量 (mg)} \times \text{目標 AUC (}\mu\text{Mol-minute)}}{\text{実際の AUC (}\mu\text{Mol-minute)}}$ <p>例えば、患者がブスルファン 50 mg を投与され、その際の AUC が 800 <math>\mu\text{Mol-minute}</math> で、目標 AUC が 1125 <math>\mu\text{Mol-minute}</math> であった場合の投与量（mg）：</p>
---



	<p>投与量 (mg) = <math>\frac{50 \text{ mg} \times 1125 \text{ } \mu\text{Mol-minute}}{800 \text{ } \mu\text{Mol-minute}} = 70 \text{ mg}</math></p> <p>正確な AUC 測定を保証するため、投与終了時の最初の検体と投与終了後 1、2 及び 4 時間の最低 4 回の血液検体を採取すべきである。          注入する薬剤の混入を避けるため、ブスルファンの血液検体採取は二管式中心静脈のラインの片方から（適切にフラッシュした後）採取するか、又は末梢静脈のラインから採取されるべきである。</p> <p><b>【肥満患者】</b></p> <p><u>成人</u>          肥満患者では、調節された理想体重（AIBW）に基づく投与を考慮すべきである。</p> <p>理想体重（IBW）は以下の通り計算する。          男性の IBW (kg) = <math>50 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)</math>          女性の IBW (kg) = <math>45 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)</math></p> <p>調節された理想体重（AIBW）は以下の通り計算する。  <math>AIBW = IBW + 0.25 \times (\text{実体重} - IBW)</math></p> <p>新生児、小児及び青年  <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) &gt; 30</b> である肥満の小児および青年における本剤の投与経験はない。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	2008 年 7 月
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。なお、移植施行日を day 0 として記載する。

<海外における試験>

小児を対象とした臨床試験

1) Bartelink I. H., et al., Once-Daily Intravenous Busulfan with Therapeutic Drug Monitoring Compared to Conventional Oral Busulfan Improves Survival and Engraftment in Children Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation, Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 88-98.<sup>2)</sup>

自家造血幹細胞移植（以下、「HSCT」）施行時1～16歳（中央値：5歳）の悪性血液疾患患者21例（急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）9例、骨髄異形成症候群（以下、「MDS」）9例、Anaplastic Lymphoma 1例、急性骨髄性白血病（以下、「AML」）2例）及び非悪性血液疾患患者39例（免疫不全14例（血球貪食性リンパ組織球症（以下、「HLH」）4例を含む）、先天性代謝異常症18例、ファンコニー貧血4例、サラセミア1例、Glanzmann 1例）を対象に、HSCTの前治療として、他の抗悪性腫瘍薬との併用で、ブスルファン（以下、「本薬」）1日1回静脈内投与（30例）又は本薬経口投与（30例）を行ったときの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、静脈内投与群には、本薬初期用量120 mg/m<sup>2</sup>（1歳以上）又は80 mg/m<sup>2</sup>（1歳未満）を1日1回、4日間3時間かけて静脈内投与し、1日目標薬物濃度時間曲線下面積（以下、「AUC」）は17,500 µg・h/L（4,263 µmol・min/L）（ファンコニー貧血に対しては30,000 µg・h/L）とされた。経口投与群には、本薬1 mg/kgを1日4回、4日間連日経口投与した。本薬に加えて、MDS及び乳児ALLを含む骨髄球性悪性腫瘍にはシクロホスファミド水和物（以下、「CY」）及びメルファラン（以下、「MeI」）、非悪性疾患にはCYと場合によってはフルダラビンリン酸エステル（以下、「Flu」）、HLH及び3歳未満のALLにはCY及びエトポシド、ファンコニー貧血には減量したCY（積算量40 mg/kg）が投与され、非血縁ドナーの場合には、ウサギ抗胸腺細胞免疫グロブリン抗体（以下、「ATG」）又はアレムツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「アレムツズマブ」）が投与された。

有効性について、静脈内投与群及び経口投与群において、無イベント生存率はそれぞれ83及び30%、全生存率はそれぞれ83及び53%であり、いずれも静脈内投与群が有意に高かった。ドナー細胞の生着率はそれぞれ100及び83%であった。静脈内投与群では、2カ月後に2例が混合キメラとなり生着不全/再発が認められた。経口投与群では、10例で生着不全が認められ、1例は生着前に死亡した。

安全性について、死亡は静脈内投与群に6例（1例は再移植後の死亡）（多臓器不全3例、再発1例、EBウイルス関連移植後リンパ増殖疾患1例、急性移植片対宿主病（以下、「GVHD」）1例）、経口投与群に14例（5例は再移植後の死亡）（多臓器不全4例、GVHD 3例、再発・疾患進行2例、急性心臓障害2例、ウイルス性疾患2例、特発性肺炎症候群1例）認められた。肝静脈閉塞性疾患（以下、「VOD」）が静脈内投与群では11例（37%）、経口投与群では4例（13%）認められたものの、デフィプロタイドの治療により治癒した。GVHDについては両群で有意な差は認められなかった。

2) Marta Gonzalez-Vicent., et al., Once-daily Intravenous Busulfan for 47 Pediatric Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34: 180-3.<sup>3)</sup>

1～22歳（中央値：4歳）の悪性腫瘍患者47例（神経芽腫13例、ユーイング肉腫12例、髓芽腫12例、非ホジキンリンパ腫（以下、「NHL」）9例、ウイルス腫瘍1例）を対象に、HSCTの前治療として、他の抗悪性腫瘍薬及び本薬1日1回静脈内投与を行ったときの薬物動態（以下、「PK」）、有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬を体重により4 mg/kg（体重<9kg）、4.8 mg/kg（9～16kg）、4.4 mg/kg（16～23kg）、3.8 mg/kg（23～34kg）又は3.2 mg/kg（>34kg）を1日1回、4日間3時間かけて静脈内投与することとされた。前治療の併用薬として、髓芽腫以外の固形腫瘍はMel 140 mg/m<sup>2</sup>/dayを1日間、髓芽腫はチオテパ5 mg/kg/dayを2日間、血液悪性腫瘍はCY 60 mg/kg/dayを2日間投与することとされた。

有効性について、全例で生着が認められ、好中球（3日連続 $0.5 \times 10^9$ /L以上）及び血小板数（3日間血小板輸血なしで $20 \times 10^9$ /L）の回復までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ11日（8～16日）及び12日（7～135日）であった。18カ月時点の無病生存率は全体で70±8%、NHL 100%、神経芽細胞腫61±16%、髓芽腫82±12%及びユーイング肉腫54±17%であった。

安全性について、嘔吐10例、下痢16例、Grade 3又は4の粘膜炎16例、軽度の類洞閉塞症候群（以下、「SOS」）1例、重症感染2例が認められたものの、痙攣及び重症の神経学的合併症は認められなかった。追跡期間中央値18カ月における移植関連死亡率は0%であった。

3) Kletzel M., et al., Pharmacokinetics of a Test Dose of Intravenous Busulfan Guide Dose Modifications to Achieve an Optimal Area Under the Curve of a Single Daily Dose of Intravenous Busulfan in Children Undergoing a Reduced-Intensity Conditioning Regimen with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 472-9.<sup>4)</sup>

0.1～16歳の悪性疾患患者16例（ALL 4例、NHL 2例、乳児ALL 1例、乳児白血病1例、非リンパ性白血病1例、神経芽腫3例、慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）3例、横紋筋肉腫/MDS 1例）及び非悪性疾患患者14例（重症複合免疫不全症（SCID）5例、再生不良性貧血2例、高IgM症候群1例、Gaucher病1例、X連鎖リンパ球増殖性疾患1例、Wiskott-Aldrich症候群1例、Krabbe病1例、Kostmann症候群1例、家族性血球貪食性リンパ組織球症1例）を対象に、骨髄非破壊的HSCTの前治療として本薬、Flu及びATGを投与した際の本薬のPK、有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬3.2 mg/kg（テスト投与としてday -10に本薬0.8 mg/kgを2時間かけて静脈内投与し、PKに基づいてAUCが3,200～4,800  $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ となるように調整）を1日

1 回、day -5 から 2 日間連日 3 時間かけて静脈内投与、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/day を day -10 から 6 日間静脈内投与及びウサギ ATG 2 mg/kg/day 又はウマ ATG 40 mg/kg/day を day -4 から 4 日間静脈内投与することとされた。

PK について、本薬テスト投与時の AUC 中央値は 953 μM・min であり、1 日 1 回静脈内投与時の AUC 中央値は 3,798 μM・min であった。PK に基づいた用量調整を 20 例に実施し、12 例が増量、8 例が減量した。

有効性について、移植後ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) による骨髓球及び T 細胞のキメリズムによる生着確認において、22 例 (70%) の患者が移植後平均 24.5 日 (範囲：14～61 日) 以内に、完全ドナーキメリズムを達成した。観察期間中央値 18 カ月において 21 例 (67%) が生存し、19 例が完全寛解を保っている。

安全性について、軽微から中等度の悪心及び嘔吐が 15 例 (50%) に認められた。VOD 及び痙攣は認められなかった。急性 GVHD は 11 例 (Grade 1/2：10 例、Grade 3：1 例) に認められた。死亡は 8 例 (移植関連死亡 1 例、感染症 2 例、疾患進行 5 例) であった。

4) Lee W J., et al., Highly Variable Pharmacokinetics of Once-Daily Intravenous Busulfan When Combined with Fludarabine in Pediatric Patients: Phase I Clinical Study for Determination of Optimal Once-Daily Busulfan Dose Using Pharmacokinetic Modeling. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 944-50.<sup>5)</sup>

0.9～18.1 歳 (中央値：9.3 歳) の造血器腫瘍患者 21 例 (AML 13 例、ALL 7 例、MDS 1 例) 及びその他の疾患の患者 3 例 (副腎白質ジストロフィー 1 例、Wiskott-Aldrich 症候群 1 例、Krabbe 病 1 例) を対象に、HSCT の前治療として本薬及び Flu の併用が含まれるレジメンを投与したときの PK、有効性及び安全性を検討する第 I 相試験が実施された。

用法・用量は、HSCT の前治療として本薬 80 mg/m<sup>2</sup> (1 歳未満) 又は 120 mg/m<sup>2</sup> (1 歳以上) を 1 日 1 回、day -6 から 4 日間 3 時間かけて静脈内投与及び Flu 40 mg/m<sup>2</sup>/day を day -8 から 6 日間静脈内投与することとされた。ALL 患者は本薬及び Flu に加えてエトポシド 20 mg/kg/day を day -4 から 3 日間静脈内投与することとされた。なお、本薬の 2～4 日目の投与量は治療薬物モニタリング (以下、「TDM」) に基づいて調整することとされ、目標 AUC は、当初 18,125～20,000 μg・h/L/day (13 例：Group 1) に設定されたものの、毒性が高頻度に観察されたため、18,000～19,000 μg・h/L/day (11 例：Group 2) に変更された。

PK について、本薬 (120 mg/m<sup>2</sup>) 投与 1 日目の AUC は 12,079～31,660 μg・h/L (中央値：16,824 μg・h/L、%変動係数：26.5%)、クリアランスは 1.74～6.94 mL/min/kg (中央値：4.03 mL/min/kg) であった。TDM を連日実施した 20 例では、実際の AUC は目標 AUC の 73～146%を示し、各患者の本薬クリアランスの%変動係数は 7.7～38.7%であった。

有効性について、総 AUC が低値 (<74,000 μg・h/L) であった 3 例 (臍帯血移植 1 例、T 細胞除去移植 2 例) では生着不全が認められた。

安全性について、治療関連死亡が 4 例 (アデノウイルス肺炎 1 例、感染を伴う急性 GVHD 1 例、感染を伴う慢性 GVHD 2 例) 認められた。総 AUC が高値 (79,469 及び 81,367 μg・h/L)

であった2例ではVODが認められた。総AUCが77,000  $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ 以上及びGroup 1ではGrade 3/4の肝毒性が多く認められた。急性GVHD及び慢性GVHDの発現は総AUCによって差異は認められなかった。

5) Zwaveling J., et al., Once-daily intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Anticancer Drugs*. 2006; 17: 1099-105.<sup>6)</sup>

0.5～16歳の血液悪性疾患患者9例（MDS 7例、若年性骨髄単球性白血病2例）及び非悪性疾患患者9例（免疫不全5例、サラセミア2例、白質ジストロフィー1例、鎌状赤血球症1例）を対象に、骨髄破壊的HSCTの前治療として他の抗悪性腫瘍薬と本薬1日1回静脈内投与を行ったときのPK、有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬を初回80  $\text{mg/m}^2$ 、2回目からAUC 3,800  $\pm$  190  $\mu\text{mol/L} \cdot \text{min}$ となるように1日1回、4日間3時間かけて静脈内投与することとされた。前治療併用薬としてCY 200  $\text{mg/kg}$ 、Flu 150  $\text{mg/m}^2$ 又はCY 120  $\text{mg/kg}$ +Mel 140  $\text{mg/m}^2$ に加え13例でATG又はアレムツズマブが用いられた。

PKについて、本薬80  $\text{mg/m}^2$ の投与後のAUCの中央値は2,616  $\mu\text{mol/L} \cdot \text{min}$ であった。目標AUCに達するように増量した用量の中央値は114  $\text{mg/m}^2$ であり、1例で減量が行われた。

有効性について、生着（末梢血のキメリズムが95%以上ドナー）は14/18例（78%）に認められた。再発は2例（死亡1例、追加治療1例）に認められた。観察期間中央値1.6年（範囲：1～2.2年）において14例が生存中で、無病生存率は66%（12/18例）であった。

安全性について、VODが1例に認められ、本患者は多臓器不全を伴う敗血症、Grade 3のGVHD及び中等度のVODにより移植後14日目に死亡した。初回のCY投与後にGrade 4の肝酵素上昇（ALT 5,000 IU/l及びAST 8,400 IU/l）が1例に認められた。Grade 3及び4の急性GVHDが1例に認められた。白質ジストロフィーの患者で本薬投与完了後1日目に痙攣が認められた。本薬投与から1週間以上経過後に、高血圧及びビシクロスポリンに関連する脳症が2例に認められた。Grade 3又は4の粘膜炎が3例に認められ、移植期間中に8例で経静脈栄養投与が実施された。

6) Ward J., et al. Single Daily Busulfan Dosing for Infants with Nonmalignant Diseases Undergoing Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 1612-21.<sup>7)</sup>

日齢20～351日（中央値：176日）の非悪性疾患患者33例（重症複合免疫不全17例、Wiscott-Aldrich症候群4例、主要組織適合複合体クラスII欠損3例、Gaucher病、Krabbe病、Omenn症候群、NOMO症候群、大理石病、細網系異形成、IPEX（Immune dysregulation、Polyendocrinopathy、Enteropathy、X-linked）症候群、IPEX様症候群及びムコ多糖症I型各1例）を対象に、骨髄非破壊的移植の前治療として本薬を1日1回静脈内投与並びにFlu及

び ATG を投与したときの、PK、有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.8mg を 1 回 day -10 に試験的に静脈内投与を行い、day -5 及び-4 に AUC 4,000  $\mu\text{M}\cdot\text{min}/\text{day}$  (第 1 群 12 例) 又は 5,000  $\mu\text{M}\cdot\text{min}/\text{day}$  (第 2 群 21 例) となるように本薬の用量を調整して 1 日 1 回 3 時間かけて静脈内投与することとされた。移植前治療の併用薬として、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/day を day -10 から～-5 及び ATG 2 mg/kg/day を day -4～-1 に投与することとされ、第 2 群の臍帯血移植を受けた 4 例では Flu 及び ATG に加えてチオテパ 5 mg/kg が移植前 5 日目に投与された。

PK について、平均クリアランスは  $3.67 \pm 1.03 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$  で、調整された用量を 1 日 1 回の頻度で初回投与した後の平均 AUC は第 1 群では  $3,951 \pm 1,239 \mu\text{M}\cdot\text{min}/\text{day}$ 、第 2 群では  $4,884 \pm 766 \mu\text{M}\cdot\text{min}/\text{day}$  であった。

有効性について、初期の生着不全は 4 名、後期の生着不全は 3 例に認められ、そのほとんどは第 1 群の患者であった。生着した患者 28 例のうち 16 例で完全ドナー型キメリズムに、9 例が安定した混合キメリズムを達成した。移植から 6 年後の全生存率は全体で 76.5%、第 1 群で 59.5%、第 2 群で 85.4% であった。

安全性について、day 14 にシクロスポリンによると思われる瘻癰が 1 例認められた。いずれの群でも本薬に起因する SOS や瘻癰は認められなかった。移植関連死亡が 1 例に認められた。死亡の主要原因は、第 1 群は 1 次生着不全 (3 例)、第 2 群は原疾患に関連する合併症 (2 例) であった。ロジスティック回帰分析では、臍帯血移植を用いた場合又は 2 日間の本薬の総曝露量が 4,000  $\mu\text{M}\cdot\text{min}/\text{day}$  を下回った場合に生着不全のリスクが有意に増加することが示された。

#### 小児が含まれる臨床試験

7) Ryu SG, et al. Randomized Comparison of Four-Times-Daily versus Once-Daily Intravenous Busulfan in Conditioning Therapy for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2007; 13: 1095-105.<sup>8)</sup>

15 歳以上の造血器腫瘍患者 60 例 (AML 35 例、ALL 6 例、CML 8 例、MDS 8 例、その他 3 例) を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療として本薬を 1 日 4 回又は 1 日 1 回静脈内投与した時の PK、有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化試験が実施された。

用法・用量は、本薬は 1 日 4 回投与 (BU4 群) 又は 1 日 1 回投与 (BU1 群) することとされ、CY 又は Flu 及び ATG を併用投与することとされた。本薬と CY との併用レジメンでは、本薬は 4 日間 (day -7～-4)、CY (60 mg/kg) は 2 日間 (day -3 及び-2) 投与され、本薬と Flu 及び ATG との併用レジメンでは、本薬は 2 日間 (day -7 及び-6)、Flu (30 mg/kg) は 6 日間 (day -7～-2)、ATG は、ドナー及びヒト白血球型抗原 (HLA) 一致度により、day -4 からウサギ ATG では 1.5 又は 3.0 mg/kg を 3 又は 4 日間、ウマ ATG では 7.5 又は 15 mg/kg を 3 又は 4 日間投与された。また、BU4 及び BU1 群における本薬の 1 日あたりの用法・用

量は以下のとおりであった。

(BU4 群：30 例) 本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回、2 時間以上かけて 6 時間ごとに静脈内投与。

(BU1 群：30 例) 本薬 3.2 mg/kg を 1 日 1 回、3 時間以上かけて静脈内投与。

PK について、BU4 群及び BU1 群において、消失半減期はそれぞれ  $2.75 \pm 0.22$  及び  $2.83 \pm 0.21$  時間、AUC (24 時間) はそれぞれ  $6,058.0 \pm 1,091.9$  及び  $6,475.5 \pm 1,099.4 \mu\text{M} \cdot \text{min}/\text{day}$ 、クリアランスはそれぞれ  $2.05 \pm 0.36$  及び  $1.90 \pm 0.31 \mu\text{L}/\text{min}/\text{kg}$  であった。

全体集団における有効性について、BU4 群及び BU1 群において、好中球の生着率はそれぞれ 96.7% (29/30 例) 及び 100% (30/30 例) に認められ、生着までの期間はいずれも 14 日間であった。血小板 2 万/ $\mu\text{L}$  以上への到達率はそれぞれ 86.7% (26/30 例) 及び 86.7% (26/30 例) に認められ、到達までの期間はそれぞれ 26.5 及び 25.5 日間であった。再発以外の 2 年死亡率はそれぞれ 20.8 及び 13.3% であった。

全体集団における安全性について、死亡に至った有害事象として BU4 群で GVHD 3 例、感染症 2 例、出血及び肝不全各 1 例、BU1 群で急性 GVHD 3 例、移植不全 2 例が認められた。Grade 3 以上の急性 GVHD は各群 3 例に認められた。また、VOD は BU4 群 3 例 (10.0%)、BU1 群 5 例 (16.7%) に認められた。移植 100 日以内にいずれかの群で 10% 以上に認められた、Grade 3 以上の有害事象の発現例数及び発現率は表 1 のとおりであった。

表 1 Grade 3 以上の有害事象の発現例数及び発現率

	例数 (%)	
	BU4 群 30 例	BU1 群 30 例
AST 増加	8 (26.7)	5 (16.7)
ALT 増加	12 (40.0)	12 (40.0)
ビリルビン増加	3 (10.0)	5 (16.7)
aPTT 延長	3 (10.0)	1 (3.3)
播種性血管内凝固症候群	7 (23.3)	6 (20.0)
口内炎	4 (13.3)	6 (20.0)
悪心又は嘔吐	9 (30.0)	0
下痢	0	4 (13.3)
消化管出血	2 (6.7)	5 (16.7)
高血糖	13 (43.3)	10 (33.3)
低リン血症	14 (46.7)	10 (33.3)
低ナトリウム血症	14 (46.7)	9 (30.0)
低カリウム血症	13 (43.3)	15 (50.0)
意識低下	3 (10.0)	1 (3.3)
発熱性好中球減少症	14 (46.7)	13 (43.3)
好中球減少を伴う感染症	18 (60.0)	16 (53.3)
好中球減少を伴わない感染症	23 (76.7)	22 (73.3)
その他の感染症	17 (56.7)	17 (56.7)

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

8) Pasquini MC, et al. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Regimens Prior to Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1424-30.<sup>9)</sup>

骨髄系造血器腫瘍患者 1,013 例 (AML 692 例、CML 106 例、MDS 215 例、その他) (0～

61 歳) を対象として、同種骨髄移植前治療として CY 又は Flu 併用で、本薬 1 日 4 回投与又は 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性を検討した試験が実施された。本試験では、450 以上の移植施設が参加している集積データを利用した。

用法・用量は以下のとおりであった。

(BuCy Q6 群：495 例 (20 歳未満の患者：123 例) ) 本薬を 1 日 4 回静脈内投与。併用薬は CY。

(BuFlu Q6 群：91 例 (20 歳未満の患者：10 例) ) 本薬を 1 日 4 回静脈内投与。併用薬は Flu。

(BuCy Q24 群：96 例 (20 歳未満の患者：7 例) ) 本薬を 1 日 1 回静脈内投与。併用薬は CY。

(BuFlu Q24 群：331 例 (20 歳未満の患者：12 例) ) 本薬を 1 日 1 回静脈内投与。併用薬は Flu。

全体集団における有効性について、1 年移植関連死亡率は 12～16%、3 年再発率は 32～36% 及び 3 年生存率は 51～58% であった。

全体集団における安全性について、VOD、特発性肺炎及びてんかん発作の発現率に明確な群間差は認められなかった。BuCy Q6 群、BuFlu Q6 群、BuCy Q24 群及び BuFlu Q24 群において、Grade 3 以上の急性 GVHD はそれぞれ 16、20、30 及び 17% に認められた。

9) Andersson BS, et al. Once Daily i.v. Busulfan and Fludarabine (i.v. Bu-Flu) Compares Favorably with i.v. Busulfan and Cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as Pretransplant Conditioning Therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 672-84.<sup>10)</sup>

13 歳以上の造血器腫瘍患者 215 例 (AML、MDS) を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療として、本薬 1 日 1 回投与を併用して、CY を Flu に変更することによる有効性及び安全性を検討することを目的とした試験が実施された。

用法・用量は、本薬と CY を併用投与 (BU/Cy2 群) 又は本薬と Flu を併用投与 (Bu/Flu 群) することとされた。具体的な用法・用量は以下のとおりであった。

(Bu/Cy2 群：67 例) 本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回、4 日間 (day -7～-4) 2 時間以上かけて静脈内投与、CY 60 mg/kg/day を 2 日間 (day -3 及び-2) 投与。

(Bu/Flu 群：148 例) 本薬 130 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回、4 日間 (day -6～-3) 3 時間以上かけて静脈内投与、Flu 40 mg/m<sup>2</sup>/day を 4 日間 (day -6～-3) 投与。

全体集団における有効性について、Bu/Cy2 及び Bu/Flu 群において、無イベント生存期間 (中央値) はそれぞれ 8.4 及び 19.1 カ月であった。

全体集団における安全性について、中止又は死亡に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象に関する記載は確認できなかった。

10) Russell JA, et al. Once-Daily Intravenous Busulfan Given with Fludarabine as Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Study of Pharmacokinetics and Early Clinical Outcomes. *Biol*



Blood Marrow Transplant. 2002; 8: 468-76.<sup>11)</sup>

15歳以上の造血器腫瘍患者70例（CML16例、AML39例、MDS1例、慢性リンパ性白血病8例、NHL4例、その他2例）を対象に、同種造血幹細胞移植時の前治療として、Fluを併用して、本薬を1日1回静脈内投与した時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬3.2mg/kgを1日1回、4日間（day -5～-2）3時間かけて静脈内投与しFlu 50 mg/m<sup>2</sup>/dayを5日間（day -6～-2）併用投与することとされた。

全体集団における有効性について、生着率は97.1%（68/70例）であり、好中球及び血小板生着までの期間（中央値）はそれぞれ18及び19日であった。低リスク患者（完全寛解のAML患者及び慢性期のCML患者）、高リスクAML患者及び他の活動性悪性腫瘍患者において、2年再発率はそれぞれ21、66及び18%、2年無病生存率はそれぞれ74、26及び65%、2年生存率はそれぞれ88、37及び71%であった。上記の各患者群における移植関連死亡率は移植後100日時点で5%、2年時点で10%であり、ドナーによる有意差は認められなかった。

全体集団における安全性について、VODは認められなかった。Grade 3以上の急性GVHDは3%の患者に認められた。死亡に至った有害事象として、心筋梗塞、不明、生着不全、サイトメガロウイルス、肺塞栓症及び遅発性生着不全各1例が認められた。

11) Russell JA, et al. The Addition of 400 cGY Total Body Irradiation to a Regimen Incorporating Once-Daily Intravenous Busulfan, Fludarabine, and Antithymocyte Globulin Reduces Relapse without Affecting Nonrelapse Mortality in Acute Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 509-14.<sup>12)</sup>

16歳以上のAML患者179例を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療として本薬1日1回投与、Flu及びATGに加えて全身照射（以下、「TBI」）を併用した場合のTBIの併用の有無による有効性及び安全性を比較検討した後方視的研究が実施された。

用法・用量は以下のとおりであった。

（非TBI群：90例）本薬3.2mg/kgを1日1回、4日間（day -5～-2）静脈内投与、Flu 50 mg/m<sup>2</sup>/dayを5日間（day -6～-2）、ウサギATG総投与量4.5 mg/kgを3日間に分割して投与。

（TBI群：89例）非TBI群のレジメンに加え、TBI 200 cGyを1日2回、1日間（day -1又は0）照射。

全体集団における有効性について、非TBI群及びTBI群において、顆粒球の生着率はそれぞれ97.8%（88/90例）及び98.9%（88/89例）であり、顆粒球生着までの期間（中央値）はそれぞれ19及び15日であった。また、血小板の生着率はそれぞれ92.2%（83/90例）及び96.7%（86/89例）であり、生着までの期間（中央値）はそれぞれ19及び19日であった両群の3年NRMに明確な差異は認められなかったものの（ハザード比（以下、「HR」）

[95%信頼区間（以下、「CI」）] 1.12 [0.48, 2.60]、p=0.796）、TBI群では再発が有意

に減少した（HR [95%CI] 0.29 [0.15, 0.54]、 $p=0.0001$ ）。TBI 群は非 TBI 群よりも全生存期間（HR [95%CI] : 0.50 [0.3, 0.84]、 $p=0.009$ ）及び無病生存期間（HR [95%CI] : 0.43 [0.26, 0.72]、 $p=0.001$ ）が良好であった。

全体集団における安全性について、移植後 100 日以内に死亡に至った有害事象として、非 TBI 群で GVHD 2 例、突然死、VOD 及び溶血性尿毒症症候群各 1 例、TBI 群で敗血症、心不全、脳炎、成人呼吸器症候群及びパラインフルエンザ各 1 例が認められた。Grade 3 以上の急性 GVHD は非 TBI 群 8%、TBI 群 9%に認められた。

<日本における臨床試験等>

上記の臨床試験以外に、国内では、造血器悪性腫瘍患者に対して本薬の 1 日 1 回投与が行われた報告が複数確認された<sup>13)~14)</sup>。なお、当該報告において 1 日 1 回投与で新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

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

該当なし

(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) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: stem cell transplantation, 4th ed. (Wiley-Blackwell, 2009, USA)<sup>15)</sup>

本薬の静注製剤は、利便性が良く、PK において経口製剤と比較して個体差が少ないことが示唆されている。経口では 1 日 4 回投与である一方、本薬の静注製剤では、1 日 1 回 3 時間以上かけての投与や 1 日 2 回投与も可能である (10) の公表論文を引用)。

2) Rodriguez TE. Chapter 88 - Neurologic complications of bone marrow transplantation. Handb Clin Neurol. 2014; 121: 1295-304.<sup>16)</sup>

本薬は、従来 6 時間ごとに合計 16 回投与されていた。静注製剤は 1 日 1 回又は 2 回の投与も可能とされており、利便性が高い。

3) Phosphoramidate Mustards - Advances in Research and Application: 2012 Edition (Scholarly Brief, 2012, USA)<sup>17)</sup>

本薬の 1 日 1 回投与は、同種造血幹細胞移植の前治療として、忍容性が高く、効果的である。

4) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th Edition (Elsevier Health Sciences, 2012, Netherlands)<sup>18)</sup>

成人において、従来は本薬 0.8 mg/kg が 1 日 4 回投与されてきたものの、本薬 3.2 mg/kg

の1日1回投与への置き換えが提案されている。また、小児においても1日1回投与が可能である(1)の公表論文を引用)。

5) Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer (Springer-Verlag, 2014, Germany)<sup>19)</sup>

近年、経口製剤から静注製剤への置き換えが進んでおり、(中略)静注製剤は1日1回投与への変更も可能である。

6) The BMT Data Book: Including Cellular Therapy, 3rd edition (Cambridge University Press 2013, England)<sup>20)</sup>

用法・用量：本薬 130 mg/kg を3時間以上かけて1日1回、4日間静脈内投与。

<日本における教科書等>

なし。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

以下のガイドライン等において、成人又は小児の別についての記載は認められなかった。

<海外におけるガイドライン等>

1) The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (European School of Haematology, 2012, France)<sup>21)</sup>

以下の記載があり、本薬の点滴静注用製剤(以下、「本剤」)の1日1回投与が可能とされている。

静脈製剤の利点：1. 投与方法が簡便であり、催吐性が小さく、1日1回投与が可能である。  
2. PKが予測可能である。3. 肝毒性が少ない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 造血細胞移植学会ガイドライン 第2巻 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (医薬ジャーナル社, 2014)<sup>22)</sup>

下表のとおり本剤の前治療レジメンが示され、「わが国の添付文書では、静注 Bu は1回 0.8 mg/kg を2時間かけて点滴静注し、6時間ごとに1日4回投与すると規定されているが、海外では既に1日1回投与が認められている。」との記載がある。

表2 移植前処置のスケジュール

	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
骨髄破壊的前処置(以下、「MAC」)										移植
BU+CY 本剤 3.2 mg/kg/day CY 60 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓		↓	↓		
Flu+Bu4 Flu 30 mg/kg/day 本剤 3.2 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓	↓	↓			

	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
骨髄非破壊的前処置（以下、「RIC」）										移植
Flu+Bu2 Flu 30 mg/kg/day 本剤 3.2 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓	↓	↓			

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

なし

(2) 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について

使用実態調査

日本小児血液・がん学会により実施された小児に対する本剤 1 日 1 回投与に関する国内使用実態調査（以下、「本調査」）の結果は以下のとおりであった。<sup>23)</sup>

回収結果

202 施設に一次調査票を送付し、95 施設（47.0%）から回答を得た。6 施設に本薬 1 日 1 回投与の経験があり、これらすべての施設から、総計 35 症例分の二次調査票が回収された。

症例の内訳

1. 投与時年齢疾患；0～16.2 歳（中央値 4 歳）
2. 投与時体重；6.2～62.5 kg（中央値 13.9 kg）
3. 疾患；造血器腫瘍：16 例（MDS 3 例、AML 3 例、ALL 8 例、CML 1 例、その他 1 例）、固形腫瘍：15 例（神経芽腫 8 例、脳腫瘍 5 例、その他 2 例）、非悪性疾患：4 例（サラセミア 3 例、先天性赤芽球癆 1 例）
4. 移植前治療；MAC：30、RIC：5
5. 本薬 1 回投与量/投与日数；体重あたりの 1 回投与量は表 3 のとおりであった。26/35 例（74.3%）において、添付文書上の 1 回投与量を 4 倍した用量が用いられており、投与日数は 2 日間（9 例）、4 日間（25 例）及び 12 日間（1 例）であった。

表 3 体重あたりの 1 回投与量

体重	添付文書上の 1 回投与量 (mg/kg)	1 日の投与量 (mg/kg) (使用人数 (例))
9 kg 未満	1	3.0 (1)、4.0 (4)
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	2.7 (1)、3.2 (1)、3.5 (1)、4.8 (12)
16 kg 以上 23 kg 未満	1.1	3.6 (1)、4.4 (3)
23 kg 以上 34 kg 未満	0.95	3.2 (1)、3.8 (3)、4.4 (1)
34 kg 超	0.8	1.6 (1)、3.2 (4)、4.9 (1)

6. 併用薬剤・放射線（使用した延べ人数）；

MAC：全身放射線照射 6 例、Mel 17 例、Flu 5 例、クロファラビン 7 例、ATG 10 例

RIC：Flu 4 例、ATG 2 例

7. Test PK\*及びTDMの実施例数；8 例（23.5%）及び6 例（17.6%）

\*：事前に本薬をテスト投与し、得られたPKに基づいてAUCが一定の範囲の値となるように投与量を調整

移植結果

1. 生着；評価可能な29例において移植後8～41日（中央値16日）に好中球の生着が得られた。5例では評価不能と報告された。
2. 移植合併症；間質性肺炎、SOS、閉塞性細気管支炎/器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、けいれんがそれぞれ1例（2.9%）に認められた。その他、Grade 3以上の合併症として、急性心不全（Grade 5、2.9%）、粘膜障害23例（67.6%）、発熱性好中球減少症28例（80%）、肺炎1例（2.9%）、膀胱炎1例（2.9%）、トランスアミナーゼ上昇1例（2.9%）、下痢1例（2.9%）が認められた。
3. 転帰：全症例における1年全生存率 [95%CI]（%）は86.9 [74.9, 98.9]であった。前治療にMACが用いられた29例における1年全生存率 [95%CI]（%）は84.9 [71.2, 98.6]であった。

間質性肺炎を発症した症例は移植後5カ月に担がん死亡した。SOS、閉塞性細気管支炎/器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、けいれんを発症した症例は移植後14、7、12カ月時点でいずれも無病生存中であった。治療関連死は1例であり、死亡原因は急性心不全（移植後0カ月）と報告された。非再発死亡率は2.9%であった。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

小児に対する本剤の1日1回投与に関して、国内外の臨床試験における本剤の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

<海外における臨床試験>

2008年のBartelink I. H, et al.の報告<sup>2)</sup>では、HSCT施行時1～16歳（中央値：5歳）の患者が組み入れられ、静脈内投与群及び経口投与群において、無イベント生存率はそれぞれ83及び30%、全生存率はそれぞれ83及び53%であり、いずれも静脈内投与群が有意に高かった。ドナー細胞の生着率はそれぞれ100及び83%であった。静脈内投与群では、2カ月後に2例が混合キメラとなり生着不全/再発を認めた。経口投与群では、10例で生着不全を認め、1例は生着前に死亡した。

2012年のMarta Gonzalez-Vicent, et al.の報告<sup>3)</sup>では、1～22歳（中央値：4歳）の患者が組み入れられ、全例で生着が認められ、好中球（3日連続 $0.5 \times 10^9 / L$ 以上）及び血小板数

(3日間血小板輸血なしで  $20 \times 10^9/L$ ) の回復までの期間の中央値(範囲)は、それぞれ11日(8~16日)及び12日(7~135日)であった。18カ月時点の無病生存率は全体で  $70 \pm 8\%$ 、NHL 100%、神経芽細胞腫  $61 \pm 16\%$ 、髄芽腫  $82 \pm 12\%$  及びユーイング肉腫  $54 \pm 17\%$  であった。なお、当該報告では、要望内容と同一の用法・用量が用いられた。

上記以外の試験として、対象患者に小児が含まれる本剤1日1回投与の臨床試験が9報<sup>4)~12)</sup>報告されており、生着、再発率、生存率等の有効性に関する結果が報告されている。

小児に対して要望内容と同じ用法・用量が豪州で承認されており、また、国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、海外臨床試験成績に基づき、本剤は1日1回投与が可能である旨が記載されている。

本邦では、使用実態調査の結果、要望内容と同じ用法・用量の使用が広い年齢層(0~16.2歳)の小児患者で確認され、当該患者において生着等が確認された。

また、小児患者における本剤のPKについて、情報が少ないことから評価には限界があるものの、以下の①及び②を考慮すると、当該PKに明確な国内外差は生じていないと考える。

- ① 成人に対してブスルファンを1日4回投与した場合のPKに明確な国内外差は認められていないと考えること(平成18年4月13日付け審査報告書 ブスルフェクス点滴静注用60mg)。
- ② 本剤の製造販売後に得られた、日本人の小児患者に対する本剤1日4回投与時のPKの結果(平成30年11月1日付け再審査報告書 ブスルフェクス点滴静注用60mg)と外国人の小児患者に本剤1日4回投与した海外臨床試験のPKの結果(平成18年8月15日付け審査報告書 ブスルフェクス点滴静注用60mg)との間で、明確な国内外差は認められていないと考えること。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、本邦の臨床使用実態、国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、小児に対して要望された用法・用量における本剤の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

小児に対する本剤の1日1回投与に関して、国内外の臨床試験における本剤の安全性の概略は以下のとおりである(「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況(経緯)及び使用実態について」の項参照)。

<海外における臨床試験>

VOD又はSOS(以下、「VOD/SOS」)について、2008年のBartelink I. H, et al.の報告<sup>2)</sup>では、HSCT施行時1~16歳(中央値:5歳)の患者が組み入れられ、静脈内投与群では11例(37%)、経口投与群では4例(13%)認められたものの、デフィプロタイトの治療によ

り治癒した。それ以外の臨床試験における VOD/SOS の発現率は 0～16.7%であった。

VOD/SOS 以外の安全性に係る結果は、以下のとおりであった。

2008 年の Bartelink I. H, et al.の報告<sup>2)</sup>では、HSCT 施行時 1～16 歳（中央値：5 歳）の患者が組み入れられ、死亡は静脈内投与群に 6 例（1 例は再移植後の死亡）（多臓器不全 3 例、再発 1 例、EB ウイルス関連移植後リンパ増殖疾患 1 例、GVHD 1 例）、経口投与群に 14 例（5 例は再移植後の死亡）（多臓器不全 4 例、GVHD 3 例、再発・疾患進行 2 例、急性心臓障害 2 例、ウイルス性疾患 2 例、特発性肺炎症候群 1 例）認められた。2012 年の Marta Gonzalez-Vicent, et al.の報告<sup>3)</sup>では、1～22 歳（中央値：4 歳）の患者が組み入れられ、嘔吐 10 例、下痢 16 例、Grade 3 又は 4 の粘膜炎 16 例、重症感染 2 例が認められたが、痙攣及び重症の神経学的合併症は認められなかった。追跡期間中央値 18 カ月における移植関連死亡率は 0%であった。

対象患者に小児が含まれるその他の海外臨床試験において、本剤 1 日 1 回投与の際に認められた主な Grade 3 以上の有害事象は、いずれも本邦の添付文書で既に記載されている事象と同様又はその他の要因（移植、併用薬等）に関連して認められる事象と考えられた。

国内の臨床使用実態調査の結果、要望された用法・用量での小児に対する本剤の 1 日 1 回投与例が確認され、新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

小児を対象とした海外の公表論文において、小児に対する本剤の 1 日 1 回投与で新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

また、少数例での報告が多く評価には限界があるものの、対象患者に小児が含まれる本剤 1 日 1 回投与の海外臨床試験での VOD の発現率は 0～37%、国内の使用実態調査結果での VOD/SOS の発現率は 2.9%（1/35 例）であり、本剤 1 日 4 回投与と比較して 1 日 1 回投与で VOD/SOS の発現率が明確に異なる傾向は認められなかった。

国内の臨床使用実態調査では、要望された用法・用量である小児に対する本剤の 1 日 1 回投与での投与例が確認され、新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

対象患者に小児が含まれる海外臨床研究による治療成績並びに本邦における小児の臨床使用実態より、本剤 1 日 1 回投与による主な有害事象は、いずれも本剤の添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であること等から、小児における本剤 1 日 1 回投与による有害事象は管理可能と考える。また、本邦では、成人に対する 1 日 1 回投与及び 1 日 4 回投与並びに小児に対する 1 日 4 回投与の用法・用量が承認されており、本剤による主な有害事象、当該有害事象の管理等、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、小児に対して要望さ

れた本剤 1 日 1 回投与の用法・用量は忍容可能と判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

小児に対して要望されている用法・用量が豪州で承認されていること、並びに公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況等から、当該用法・用量の一定の有効性は期待できると判断した（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

小児における本剤 1 日 1 回投与について、①対象患者に小児が含まれる海外臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本邦での添付文書で既に注意喚起されている事象であること、②既承認の用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の小児患者に対して、要望された本剤 1 日 1 回投与の用法・用量は忍容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、要望された小児に対する本剤 1 日 1 回投与の用法・用量の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

**【効能・効果】**

1. 同種造血幹細胞移植の前治療
2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療

効能・効果については、既承認の内容から変更はない。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

**【用法・用量】**（下線部が 1 日 1 回投与に係る追記に相当）

〈同種造血幹細胞移植の前治療、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療〉

他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人には A 法又は B 法、小児には C 法又は D 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。



〈悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療〉

他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人には A 法又は B 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

成人	A 法：ブスルファンとして 1 回 0.8 mg/kg を 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。		
	B 法：ブスルファンとして 1 回 3.2 mg/kg を 3 時間かけて点滴静注する。本剤は 1 日 1 回、4 日間投与する。		
小児	C 法：ブスルファンとして以下の体重別の投与量を 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。		
	D 法：ブスルファンとして以下の体重別の投与量を 3 時間かけて点滴静注する。本剤は 1 日 1 回、4 日間投与する。		
	実体重	本剤投与量 (mg/kg)	
		C 法	D 法
	9 kg 未満	1.0	4.0
	9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	4.8
	16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	4.4
23 kg 超 34 kg 以下	0.95	3.8	
34 kg 超	0.8	3.2	

【用法・用量の設定の妥当性について】

要望されている用法・用量は豪州で承認されていること等から、当該用法・用量の有用性は医学薬学上公知であると考えられる（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。したがって、豪州で承認され、海外の公表論文等で報告されている上記の用法・用量を設定することが適切と判断した。

なお、以下の点等を考慮すると、小児に対する 1 日 1 回投与についても、既承認の成人に対する 1 日 1 回投与並びに成人及び小児に対する 1 日 4 回投与と同様に、TDM の実施を必須としないことは許容可能と考える。

- 本邦における使用実態調査結果について、2 歳以下の患者においても必ずしも TDM が実施されていないこと。また、TDM 又は test PK 実施の有無で安全性に明確な差異は認められていないと考えること。
- 本邦のすべての医療機関で TDM を実施することは困難と考えられ、既承認の用法・用量では、添付文書において TDM に関する注意喚起は記載されていないこと。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、小児に対する本剤の1日1回投与における一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量における1日あたりの投与量は既承認の用法・用量と同一であり、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 豪州添付文書
- 2) Bartelink I. H., et al., Once-Daily Intravenous Busulfan with Therapeutic Drug Monitoring Compared to Conventional Oral Busulfan Improves Survival and Engraftment in Children Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 88-98.
- 3) Marta Gonzalez-Vicent., et al., Once-daily Intravenous Busulfan for 47 Pediatric Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34: 180-3.
- 4) Kletzel M., et al., Pharmacokinetics of a Test Dose of Intravenous Busulfan Guide Dose Modifications to Achieve an Optimal Area Under the Curve of a Single Daily Dose of Intravenous Busulfan in Children Undergoing a Reduced-Intensity Conditioning Regimen with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 472-9.
- 5) Lee W J., et al., Highly Variable Pharmacokinetics of Once-Daily Intravenous Busulfan When Combined with Fludarabine in Pediatric Patients: Phase I Clinical Study for Determination of Optimal Once-Daily Busulfan Dose Using Pharmacokinetic Modeling. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 944-50.

- 6) Zwaveling J., et al., Once-daily intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Anticancer Drugs*. 2006; 17: 1099-105.
- 7) Ward J., et al. Single Daily Busulfan Dosing for Infants with Nonmalignant Diseases Undergoing Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 1612-21.
- 8) Ryu SG, et al. Randomized Comparison of Four-Times-Daily versus Once-Daily Intravenous Busulfan in Conditioning Therapy for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13: 1095-105.
- 9) Pasquini MC, et al. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Regimens Prior to Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 1424-30.
- 10) Andersson BS, et al. Once Daily i.v. Busulfan and Fludarabine (i.v. Bu-Flu) Compares Favorably with i.v. Busulfan and Cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as Pretransplant Conditioning Therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14: 672-84.
- 11) Russell JA, et al. Once-Daily Intravenous Busulfan Given with Fludarabine as Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Study of Pharmacokinetics and Early Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002; 8: 468-76.
- 12) Russell JA, et al. The Addition of 400 cGY Total Body Irradiation to a Regimen Incorporating Once-Daily Intravenous Busulfan, Fludarabine, and Antithymocyte Globulin Reduces Relapse without Affecting Nonrelapse Mortality in Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16: 509-14.
- 13) Aoki Y, et al., Haploidentical Bone Marrow Transplantation With Clofarabine and Busulfan Conditioning for a Child With Multiple Recurrent Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38: e39-41.
- 14) Takagi M, et al., HLA haploidentical hematopoietic cell transplantation using clofarabine and busulfan for refractory pediatric hematological malignancy. *Int J Hematol*. 2017;105:686-91.
- 15) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: stem cell transplantation, 4th ed. (Wiley-Blackwell, 2009, USA)
- 16) Rodriguez TE. Chapter 88 - Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Handb Clin Neurol*. 2014; 121: 1295-304.
- 17) Phosphoramidate Mustards - Advances in Research and Application: 2012 Edition (Scholarly Brief, 2012, USA)
- 18) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th Edition (Elsevier Health Sciences, 2012, Netherlands)
- 19) Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer (Springer-Verlag, 2014, Germany)
- 20) The BMT Data Book: Including Cellular Therapy, 3rd edition (Cambridge University Press 2013, England)

- 21) The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (European School of Haematology, 2012, France)
- 22) 造血細胞移植学会ガイドライン 第2巻 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (医薬ジャーナル社, 2014)
- 23) 小児造血細胞移植患者における静注用ブスルファンの1日1回法による使用実態の調査報告書 (日本小児血液・がん学会保険診療委員会、2019)

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
 公知申請への該当性に係る報告書（案）  
 ニトロプルシドナトリウム水和物  
 うっ血性心不全の治療（小児）

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ニトロプルシドナトリウム水和物	
	販売名：ニトプロ®持続静注液 6 mg、ニトプロ®持続静注液 30 mg	
	会社名：丸石製薬株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会・日本小児麻酔学会	
要望内容	効能・効果	うっ血性心不全の治療（小児）
	用法・用量	<p>通常、成人には1分間に体重1kg当たりニトロプルシドナトリウムとして効能・効果ごとに下記に基づき投与する。なお、最高投与速度は3 µg/kg/分を限度とする。また、開始投与速度は年齢、症状により適宜減量する。</p> <p><u>うっ血性心不全の治療</u></p> <p><u>小児</u></p> <p><u>0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。通常、3.0 µg/kg/分以下の投与速度で目的とする血行動態が得られ、それを維持することができる。</u></p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	なし
備考	<p>要望学会からは、国内使用実態調査の結果を踏まえ再検討した結果、以下の用法・用量が要望されている。</p> <p>通常、成人には1分間に体重1kg当たりニトロプルシドナトリウムとして効能・効果ごとに下記に基づき投与する。なお、最高投与速度は3 µg/kg/分を限度とする。また、開始投与速度は年齢、症状により適宜減量する。</p> <p><u>うっ血性心不全の治療</u></p> <p><u>小児</u></p> <p><u>0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速</u></p>	

	度を調節する。過量投与に注意して必要最小限の投与に留め、原則として、 <u>3.0 µg/kg/分以下の投与速度で投与する。症状増悪時に限り、一時的に 3 µg/kg/分を超える投与速度で投与できるが、必要最小限の投与に留めること(ただし、上限は 10 µg/kg/分とする)。</u>
--	---

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性	<p>新生児、小児におけるうっ血性心不全の原因は主として先天性疾患に基づく血行動態異常であり、重症例では急激な血圧上昇や血行動態異常を呈し生命に重大な影響を及ぼすことから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。</p>
(2) 医療上の有用性についての該当性	<p>ニトロプルシドナトリウム水和物（以下、「本薬」）は、米国、豪州において急性のうっ血性心不全に係る小児の用法・用量が承認されており、また国内外の代表的な教科書及びガイドラインにおいて小児の急性のうっ血性心不全に使用する薬剤として記載されていることから、「ウ 欧米等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」に該当すると判断した。</p>

## 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：NITROPRESS® (Hospira, Inc.) <sup>1)</sup>	
効能・効果	急性うっ血性心不全の治療
用法・用量	<p>成人及び小児における平均有効投与速度は約 3 µg/kg/min であるが、一部の患者ではこの投与速度で NITROPRESS を投与されると危険なレベルの血圧低下が起こることがある。そのため、ニトロプルシドナトリウムの投与は非常に低速 (0.3 µg/kg/min) で始められるべきであり、目的とする効果が得られるまで又は推奨最高投与速度 (10 µg/kg/min) に到達するまで数分おきに漸増すること。</p> <p>ニトロプルシドナトリウムの降圧作用は発現・消失ともに非常に迅速であるため、投与速度の小さな変化が血圧の大幅かつ望ましくない変化につながる場合がある。ニトロプルシドナトリウムは重力及び機械式クランプによってのみ調節投与され、通常の静脈注射を行うべきではない。輸液ポンプ（できれば用量設定できるポンプ）が使用されるべきである。</p>

	<p>ニトロプルシドナトリウムは本質的に無制限の血圧低下を引き起こす可能性があるため、この薬を投与されている患者の血圧は、絶えず自動血圧計あるいは（できれば）動脈内圧力センサーのいずれかを使用して、連続的に監視する必要がある。特に高齢の患者では、薬の降圧作用がより強く表れる恐れがあるため、特別の注意が払われるべきである。</p> <p>ニトロプルシドナトリウムを急性うっ血性心不全の治療に使用する場合、侵襲的な血行動態モニタリングと同時に尿量を観察し、投与速度の調節を行う必要がある。ニトロプルシドナトリウムは以下のいずれかの状態に該当するまで投与速度を増加させることができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心拍出量がそれ以上増加しない場合</li> <li>・ 全身の血圧がさらに低下することで、主要臓器の灌流を危険にさらす場合</li> <li>・ 推奨最高投与速度に到達した場合</li> </ul> <p>特定の血行動態の目標値は臨床症状に一致しているが、必要以上の低血圧及び低灌流によって心拍出量及び左室充満圧の改善を図るべきでない。</p> <p>後述の表は成人・小児両方の体重に対応した推奨開始速度及び最高速度（それぞれ 0.3 µg/kg/min 及び 10 µg/kg/min）における投与速度を示している。表中の投与速度のうちの一部は非常に遅い又は速く、非実用的である。使用する濃度が選択されている場合には、これらの実用性を考慮するべきである。患者に投与している濃度を変更する場合には、投与ラインは変更前の濃度であることに注意すること。</p> <p>開始速度（0.3 µg/kg/min）及び最高速度（10 µg/kg/min）における 投与速度（mL/hr）</p> <table border="1" data-bbox="520 1480 1355 1917"> <thead> <tr> <th rowspan="2">濃度 患者の体重</th> <th colspan="2">200 µg/mL</th> <th colspan="2">100 µg/mL</th> <th colspan="2">50 µg/mL</th> </tr> <tr> <th>開始</th> <th>最高</th> <th>開始</th> <th>最高</th> <th>開始</th> <th>最高</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>kg</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>10</td><td>1</td><td>30</td><td>2</td><td>60</td><td>4</td><td>120</td></tr> <tr><td>20</td><td>2</td><td>60</td><td>4</td><td>120</td><td>7</td><td>240</td></tr> <tr><td>30</td><td>3</td><td>90</td><td>5</td><td>180</td><td>11</td><td>360</td></tr> <tr><td>40</td><td>4</td><td>120</td><td>7</td><td>240</td><td>14</td><td>480</td></tr> <tr><td>50</td><td>5</td><td>150</td><td>9</td><td>300</td><td>18</td><td>600</td></tr> <tr><td>60</td><td>5</td><td>180</td><td>11</td><td>360</td><td>22</td><td>720</td></tr> <tr><td>70</td><td>6</td><td>210</td><td>13</td><td>420</td><td>25</td><td>840</td></tr> <tr><td>80</td><td>7</td><td>240</td><td>14</td><td>480</td><td>29</td><td>960</td></tr> <tr><td>90</td><td>8</td><td>270</td><td>16</td><td>540</td><td>32</td><td>1080</td></tr> <tr><td>100</td><td>9</td><td>300</td><td>18</td><td>600</td><td>36</td><td>1200</td></tr> </tbody> </table>	濃度 患者の体重	200 µg/mL		100 µg/mL		50 µg/mL		開始	最高	開始	最高	開始	最高	kg							10	1	30	2	60	4	120	20	2	60	4	120	7	240	30	3	90	5	180	11	360	40	4	120	7	240	14	480	50	5	150	9	300	18	600	60	5	180	11	360	22	720	70	6	210	13	420	25	840	80	7	240	14	480	29	960	90	8	270	16	540	32	1080	100	9	300	18	600	36	1200
濃度 患者の体重	200 µg/mL		100 µg/mL		50 µg/mL																																																																																						
	開始	最高	開始	最高	開始	最高																																																																																					
kg																																																																																											
10	1	30	2	60	4	120																																																																																					
20	2	60	4	120	7	240																																																																																					
30	3	90	5	180	11	360																																																																																					
40	4	120	7	240	14	480																																																																																					
50	5	150	9	300	18	600																																																																																					
60	5	180	11	360	22	720																																																																																					
70	6	210	13	420	25	840																																																																																					
80	7	240	14	480	29	960																																																																																					
90	8	270	16	540	32	1080																																																																																					
100	9	300	18	600	36	1200																																																																																					
承認年月（または米国における開発の有無）	1988年8月																																																																																										

備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020年10月30日現在）。
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020年10月30日現在）。
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020年10月30日現在）。
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020年10月30日現在）。
6) 豪州：DBL <sup>®</sup> （Hospira Australia Pty Ltd） <sup>2)</sup>	
効能・効果	心拍出量の増強及び心筋酸素消費量低下のための心不全の短期的な治療 患者は、経口療法をできるだけ早く開始されるべきである。
用法・用量	成人及び小児におけるニトロプルシドナトリウムの平均有効投与速度は約 3 µg/kg/min であるが、一部の患者ではこの投与速度でも危険な低血圧に至ることがある。ニトロプルシドナトリウムの投与はごく低速（0.3 µg/kg/min）から開始し、目標とする効果がみられる又は推奨最高投与速度（10 µg/kg/min）に到達するまで数分ごとに漸増す



	<p>る。</p> <p>ニトロプルシドナトリウムの降圧作用は発現・消失ともに非常に迅速であるため、投与速度の少しの変化が血圧の大幅かつ望ましくない変化につながる場合がある。必ず輸液ポンプ、できれば用量調節のできるポンプを使うべきである。</p> <p>ニトロプルシドナトリウムは本質的に無制限の血圧低下を引き起こすことがあるため、本剤を投与されている患者の血圧は絶えず持続血圧計又は（できれば）動脈内血圧センサー等で継続的に監視しなければならない。特に高齢者は本剤の降圧作用が強く見られることがあるため特別の注意が必要である。</p> <p>後述の表は成人・小児両方の様々な体重に対応した推奨開始速度及び最高速度（それぞれ 0.3 µg/kg/min 及び 10 µg/kg/min）における投与速度を示している。表中の投与速度のうちの一部は非常に遅い又は速く、非実用的である。使用する濃度が選択されている場合には、これらの実用性を考慮するべきである。患者に投与している濃度を変更する場合には、投与ラインは変更前の濃度であることに注意すること。</p> <p>開始速度（0.3 µg/kg/min）及び最高速度（10 µg/kg/min）における 投与速度（mL/hr）</p> <table border="1" data-bbox="544 1131 1331 1599"> <thead> <tr> <th>容量</th> <th colspan="2">500 mL</th> <th colspan="2">1000 mL</th> </tr> <tr> <th>ニトロプルシドナトリウム量</th> <th colspan="2">50 mg</th> <th colspan="2">50 mg</th> </tr> <tr> <th>濃度</th> <th colspan="2">100 µg/mL</th> <th colspan="2">50 µg/mL</th> </tr> <tr> <th>患者体重 (kg)</th> <th>開始</th> <th>最高</th> <th>開始</th> <th>最高</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>10</td><td>2</td><td>60</td><td>4</td><td>120</td></tr> <tr><td>20</td><td>4</td><td>120</td><td>7</td><td>240</td></tr> <tr><td>30</td><td>5</td><td>180</td><td>11</td><td>360</td></tr> <tr><td>40</td><td>7</td><td>240</td><td>14</td><td>480</td></tr> <tr><td>50</td><td>9</td><td>300</td><td>18</td><td>600</td></tr> <tr><td>60</td><td>11</td><td>360</td><td>22</td><td>720</td></tr> <tr><td>70</td><td>13</td><td>420</td><td>25</td><td>840</td></tr> <tr><td>80</td><td>14</td><td>480</td><td>29</td><td>960</td></tr> <tr><td>90</td><td>16</td><td>540</td><td>32</td><td>1080</td></tr> <tr><td>100</td><td>18</td><td>600</td><td>36</td><td>1200</td></tr> </tbody> </table> <p>【小児】</p> <p>ニトロプルシドナトリウムは小児においても安全に使用でき、成人の推奨用量 µg/kg 換算表と同様の計算で得られた用量で降圧効果が得られる。</p>	容量	500 mL		1000 mL		ニトロプルシドナトリウム量	50 mg		50 mg		濃度	100 µg/mL		50 µg/mL		患者体重 (kg)	開始	最高	開始	最高	10	2	60	4	120	20	4	120	7	240	30	5	180	11	360	40	7	240	14	480	50	9	300	18	600	60	11	360	22	720	70	13	420	25	840	80	14	480	29	960	90	16	540	32	1080	100	18	600	36	1200
容量	500 mL		1000 mL																																																																				
ニトロプルシドナトリウム量	50 mg		50 mg																																																																				
濃度	100 µg/mL		50 µg/mL																																																																				
患者体重 (kg)	開始	最高	開始	最高																																																																			
10	2	60	4	120																																																																			
20	4	120	7	240																																																																			
30	5	180	11	360																																																																			
40	7	240	14	480																																																																			
50	9	300	18	600																																																																			
60	11	360	22	720																																																																			
70	13	420	25	840																																																																			
80	14	480	29	960																																																																			
90	16	540	32	1080																																																																			
100	18	600	36	1200																																																																			
承認年月（または豪州における開発の有無）	1988年3月																																																																						

備考	2020年10月30日現在、DBL®（Hospira Australia Pty Ltd）は販売されていないが、2020年2月に Sodium Nitroprusside Medsurge（Micro Labs Pty Ltd） <sup>3)</sup> が、DBL®と同一の効能・効果、用法・用量で承認されている。
----	---

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について、企業が実施した海外臨床試験はない。

#### 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

##### 1) Vasodilator therapy for congestive heart failure. (J Pediatr 1980; 96: 623-9.)<sup>4)</sup>

生後6カ月～28歳の他の標準的な治療に応答しない末期うっ血性心不全患者（6例）及び心原性ショック（1例）の患者を対象に本薬又は経口プラゾシンの治療効果を検討する非盲検非対照試験が実施された。

組み入れられた7例のうち6例に対して、本薬は0.5 µg/kg/minで開始され、平均動脈圧の5～10 mmHg低下又は臨床的な改善が得られるまで段階的に増量された。

本薬は1.1～3.5 µg/kg/minの範囲（平均2.3 µg/kg/min）で20～216時間（平均76時間）かけて投与された。

有効性について、本薬投与により6例中4例は、うっ血性心不全の症状が改善し、本薬による治療を終了し、経口プラゾシンによる治療に移行した。一方、6例中2例は、本薬に反応せず死亡した。

安全性について、6例中5例において、24時間間隔で本薬投与後最大72時間までチオシアン酸塩濃度を測定したところ、チオシアン酸塩濃度は0.60～1.89 mg/dL（平均：0.98 mg/dL）であり、毒性域（5～10 mg/dL）を超えなかった。

##### 2) Vasodilator therapy in children: acute and chronic effects in children with left ventricular dysfunction or mitral regurgitation. (Pediatrics 1984; 73: 43-51.)<sup>5)</sup>

0.2～14.5歳の重度左室機能不全又は僧帽弁閉鎖不全の患者（13例）を対象に、本薬による血管拡張療法の急性及び慢性作用を評価する後向き研究が実施された。

心室充満圧の高い7例に対して本薬は2.0 µg/kg/minで持続投与された。なお、プラゾシン（0.05～0.10 mg/kg、1日4回）、ヒドララジン（0.25～0.5 mg/kg、1日4回）、及びカプトプリル（37.5 mg、1日3回）が、それぞれ4例、2例及び1例で併用されていた。

有効性について、本薬投与前及び投与後の心係数、1回拍出係数、肺動脈楔入圧並びに全身血管抵抗（平均値±標準誤差）は、それぞれ2.66±0.24 L/min/m<sup>2</sup>及び3.10±0.40 L/min/m<sup>2</sup>、

24.3±3.5 mL/m<sup>2</sup> 及び 25.4±5.3 mL/m<sup>2</sup>、18.5±1.9 mmHg 及び 17.8±1.8 mmHg、並びに 25.5±2.7 Wood units 及び 18.1±4.1 Wood units であり、すべての症例で本薬投与前と比較して本薬投与後に血行動態の改善がみられた。

安全性について、記載なし。

3) Use of sodium nitroprusside in neonates: efficacy and safety. (J Pediatr 1985; 106: 102-10.)<sup>6)</sup>

生後 0～28 日のショックの患者 (28 例)、生後 0～4 日の肺高血圧症の患者 (15 例)、生後 0～5 日の呼吸窮迫症候群の患者 (11 例)、及び生後 0～8 日の全身性高血圧 (3 例)・肺形成不全 (2 例) の患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

本薬は、0.1 µg/kg/min で開始され、治療効果又は副作用が認められるか、担当医によって治療が失敗したと判断されるまで、2 倍への増量が繰り返された。なお、0.1 µg/kg/min では治療効果及び副作用のいずれもみられなかったため、試験途中で本薬の開始投与速度は 0.25～0.5 µg/kg/min に変更された。

本薬はショック、肺高血圧症、呼吸窮迫症候群及び全身性高血圧・肺形成不全の患者において、それぞれ 2.0 [0.5-6.0]、1.8 [0.4-6.0]、1.4 [0.2-5.0] 及び 1.7 [0.7-3.4] µg/kg/min (中央値 [最小-最大]、以下同様) で、8 [0.1-79]、19 [2-126]、28 [2-97] 及び 10 [1-82] 時間かけて投与された。

有効性について、本薬投与による 20 bpm 以上の心拍数増加が 9 例で確認された。生存率はショック、肺高血圧症、呼吸窮迫症候群及び全身性高血圧・肺形成不全別に、それぞれ 32%、47%、82%及び 40%であった。

安全性について、血圧低下 (2 例)、心拍数増加 (9 例) 及び代謝性アシドーシス (1 例) が発現した。本薬 0.5～6 µg/kg/min (平均 3.6 µg/kg/min) の範囲で 8～97 時間 (平均 44.1 時間) 投与された 8 例において、血液中シアン化物及び血清中チオシアン酸塩は、毒性域<sup>1)</sup>には達しなかった。

4) Comparison of effects of prostaglandin E<sub>1</sub> and nitroprusside on pulmonary vascular resistance in children after open-heart surgery. (Ann Thorac Surg 1981; 32: 563-70.)<sup>7)</sup>

生後 3 カ月～16 歳の心臓手術を受けた後に肺血管抵抗が上昇した患者 (26 例) を対象に、プロスタグランジン E<sub>1</sub> (以下、「PGE<sub>1</sub>」) と本薬の有効性を比較する非盲検試験が実施された。

PGE<sub>1</sub> は 0.1 µg/kg/min で開始され、1.0 µg/kg/min を最高投与速度として目標血行動態変化 (平均肺動脈圧 (以下、「PAP」) 又は平均全身動脈圧 (以下、「SAP」) の減少率が 10%以上) が得られるまで投与速度を調節しながら投与された。また、PGE<sub>1</sub> の投与終了 30～45 分後、本薬は 1 µg/kg/min で開始され、投与速度の上限は設定せず、目標血行動態変化が得られるまで投与速度を調節しながら投与された。

<sup>1)</sup>毒性域の範囲について、当該文献中に記載はないが、一般的に 5～10 mg/dL とされている<sup>16)</sup>。

PGE<sub>1</sub>は0.22 [0.1-1.0] µg/kg/min、本薬は2.7 [0.59-8.7] µg/kg/min (中央値 [最小-最大])で投与された。

有効性について、本薬が投与された14例について、PGE<sub>1</sub>又は本薬の投与直前をベースラインとした場合の投与終了時におけるSAP、PAP、右心房圧(以下、「RAP」)、左心房圧(以下、「LAP」)、心拍数、全身末梢血管抵抗係数(以下、「SVRI」)、肺血管抵抗係数(以下、「PVRI」)及び心係数(以下、「CI」)の変化量は表1のとおりであった。

表1 PGE<sub>1</sub>及び本薬投与時の各ベースラインからの血行動態変化量

	PGE <sub>1</sub>	本薬
SAP (mmHg)	-13±6.7**	-11±7.2**
PAP (mmHg)	-3±8.1	-6±4.7**
RAP (mmHg)	-1±2.4	-2±2.2*
LAP (mmHg)	-1±3.4	-3±2.9**
心拍数 (bpm)	6±11.1	8±7.2**
SVRI	-6±7.4*	-5±3.8**
PVRI	-1±3.7	-1±1.6*
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	5±0.75*	0.2±0.33*

平均値±標準偏差、\* : p<0.05、\*\* : p<0.02 (PGE<sub>1</sub>及び本薬投与時の投与前からの変化量の比較)

安全性について、本薬を投与された14例に有害事象は認められなかった。

5) The hemodynamic response to dopamine and nitroprusside following right atrium-plumony artery bypass (Fontan procedure) . (Ann Thorac Surg 1982; 34: 51-7.)<sup>8)</sup>

8~23歳の右心房-肺動脈バイパス手術(フォンタン手術)を受けた患者(9例)を対象に、本薬及びドパミン投与による血行動態への効果を検討する非盲検非対照試験が実施された。

9例の患者に対し、ドパミンを7.5 µg/kg/minまで増量し、増量20分後に血行動態を測定した。ドパミンを漸減して投与終了後に本薬を1.0 µg/kg/minで開始し、5.0 µg/kg/minに達する又は平均血圧が約70 mmHgに低下するまで増量し、増量20分後に血行動態を測定した。その後、本薬を1.0 µg/kg/minまで漸減し、ドパミン7.5 µg/kg/minを併用し、ドパミン併用から20分後に血行動態を測定した。

9例の患者の原疾患は、単心室症(4例)、三尖弁閉鎖症(4例)、右胸心を伴う両大血管右室起始症(1例)であった。

各症例における本薬の最高投与速度は、5.0 µg/kg/min(5例)、4.0 µg/kg/min(3例)、1.04 µg/kg/min(1例)であった。

有効性について、9例の患者に各薬剤を投与したときの血行動態パラメータの結果は表2のとおりであった。

表2 ドパミン、本薬、本薬及びドパミン併用時(各薬剤増量又は併用20分後)の血行動態パラメータ

血行動態 パラメータ	ベースライン <sup>a</sup>	ドパミン	本薬	本薬及びドパミン併用
RAP (mmHg)	21±4	21±3	15±3***	19±3*
LAP (mmHg)	12±5	10±5*	9±4*	10±5*
MBP <sup>b</sup> (mmHg)	89±12	96±11	76±12***	84±13
心拍数 (beats/min)	91±18	118±35*	95±20	120±36**
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	1.98±0.86	2.75±1.05***	2.57±0.78***	2.74±0.84***
SVI (ml/beat/m <sup>2</sup> )	22±5	25±10	27±9*	25±10
SVRI (dynes sec cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	3174±1413	2478±985	2058±687**	2058±663*
PARI <sup>c</sup> (dynes sec cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	375±230	273±165*	169±132**	279±163*

平均値±標準偏差

a : 術後早期の血行動態パラメータとされた。

b : 平均血圧

c : 肺細動脈抵抗係数

\* : p<0.05 (ベースラインとの比較)、\*\* : p<0.01 (ベースラインとの比較)、\*\*\* : p<0.001 (ベースラインとの比較)

安全性について、記載なし。

<日本における臨床試験等>

1) Acute hemodynamic effects of nitroprusside in children with isolated mitral regurgitation. (Am J Cardiol, 1985; 56: 351-5.)<sup>9)</sup>

3~10歳の先天性僧帽弁逆流症の小児患者(12例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

試験組入れ時までジギトキシン又は利尿剤による治療を受けていた患者をI群、投薬治療を受けていなかった患者をII群とし、本薬2µg/kg/minが静脈内に持続投与された。

有効性について、本薬投与前後の血行動態が評価され、結果は表3のとおりであった。

表3 : 各投与群における血行動態の推移

	I群 (5例)				II群 (7例)			
	投与前	投与後	変化率	p	投与前	投与後	変化率	p
心拍数	97±13	106±20	9	NS	95±11	116±17	22	<0.05
RAP	6±1	3±1	-50	<0.001	4±1	1±1	-75	<0.001
PCW	14±3	7±3	-50	<0.01	9±2	4±1	-56	<0.001
LVEDP	14±5	9±4	-36	NS	8±3	4±2	-50	<0.05
PAP	27±9	20±9	-26	NS	16±4	11±3	-31	<0.05
MAP	86±6	73±10	-15	<0.05	89±11	76±11	-15	<0.05
PVR	4.4±2.3	2.4±1.6	-45	NS	2.5±1.0	1.5±0.5	-40	<0.05
SVR	25±6	15±5	-40	<0.05	25±2	15±3	-40	<0.001
PAV	107±15	149±27	39	<0.05	94±19	115±25	22	NS
FSVI	34±6	47±11	38	<0.05	36±7	45±8	25	<0.05
FCI	3.3±0.5	4.9±0.9	48	<0.01	3.3±0.3	5.2±0.8	58	<0.001

平均値±標準偏差

安全性について、記載なし。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Treatment of congestive heart failure by altering loading conditions of the heart. (J Pediatr 1985; 106: 697-706.)<sup>10)</sup>

うっ血性心不全治療に関する総説であり、本薬による治療方法について以下のとおり記載されている。

- ・ 小児においては重症動脈性高血圧の治療に使用され、近年では心臓血管手術を受けた乳児や小児に使用されている。心臓血管手術後、本薬の投与は通常 0.5 µg/kg/min で開始され、平均動脈圧が 10～25%低下するまで、又は末梢灌流が改善した兆候がみられるまで調節される。
- ・ 本薬は肺及び全身の血管抵抗を低下させるため、うっ血性心臓病変が安静時の肺血管抵抗の増加を伴う肺高血圧又は術後の PaO<sub>2</sub> 及び pH 低下、PaCO<sub>2</sub> 上昇に反応した肺高血圧をもたらすような患者において特に有用である。
- ・ 本薬を安全に使用するには、患者のモニターが必要であり、継続した血圧及び心拍数測定が望ましい。
- ・ 本薬は赤血球中でシアンメトヘモグロビン及び遊離シアンに変換され、遊離シアンは肝臓でチオシアン酸塩に変換される。過度なチオシアン酸塩濃度は疲労、嘔気、食欲不振、失見当識、異常行動をもたらす。チオシアン酸塩は血漿中濃度約 5～10 mg/dL で毒性を発現し、20 mg/dL で死と関連する。チオシアン酸塩による毒性が疑われた場合、特に血清中濃度が約 20 mg/dL であったときは数時間の血液透析で通常十分である。
- ・ 肝機能障害がある場合、シアン化物からチオシアン酸塩への急速な変換が阻害され、シアン化物の毒性が発現する可能性がある（シアン化物濃度 >200 µg/dL）ことから、本薬による長期間又は早い投与速度 (>5 µg/kg/min) での治療は避けなければならない。
- ・ シアン化物による毒性が疑われた場合、本薬の投与は中止されるべきである。投与中止のみでは改善しない場合、血中濃度及び患者状態を繰り返しモニタリングしながら、通常 20%チオ硫酸ナトリウム (10 mg/kg/min で 15 分間) で治療される。

2) Congestive heart failure in childhood and adolescence: recognition and management. (Am Heart J 1983; 105: 471-80.)<sup>11)</sup>

小児期及び青年期におけるうっ血性心不全の管理に関する総説であり、うっ血性心不全に対する本薬の投与について以下のとおり記載されている。

- ・ 緊急に後負荷の軽減が必要である場合、本薬を含む血管拡張薬を静脈内投与する。

- ・ 本薬は静脈における血管容量を拡張させることで前負荷を減少させる作用がある。
  - ・ 0.5～8 µg/kg/min で投与される。
- 3) Sodium-nitroprusside-induced cyanide toxicity in pediatric patients. (Expert Opin Drug Saf 2009; 8: 599-602.)<sup>12)</sup>
- 新生児から小児における本薬の安全性について評価したところ、以下のとおりであったことが記載されている。
- ・ 肝及び腎機能不全のないうっ血性心不全を有する小児及び乳児 (22 例) を対象に、本薬の投与速度を平均 1.27 µg/kg/min (最高 3.1 µg/kg/min) で平均 34 時間 (最大 73 時間) 投与した際の安全性について、すべての患者でシアン化物量が中毒量<sup>1)</sup>には到達せず、シアン化物中毒の兆候や症状は認められなかった。
  - ・ ショック又は持続性肺高血圧症の新生児 (58 例) を対象に、本薬を 0.5～6 µg/kg/min で投与した際の安全性について、血中のシアン化物やチオシアン酸塩の検出が可能であった 8 例において、シアン化物及びチオシアン酸塩量は中毒量には到達しなかった。
  - ・ 同所性心臓移植後にカルボキシヘモグロビン値の上昇が認められた小児患者 (4 例) を対象に、本薬を 7～16 µg/kg/min で投与した際の安全性について、シアン化物やチオシアン酸塩量の増加は認められなかった。
  - ・ シアン化物中毒のリスクファクターとしては①本薬の高速での投与、②本薬投与時間の長期化、③腎機能の低下した患者が挙げられる。また、薬物相互作用や若年者も、本薬によるシアン化物中毒のリスクファクターの可能性のある因子とされている。
  - ・ 小児の患者でシアン化物量とシアン化物中毒の兆候や症状には関連性がないとの報告があることから、シアン化物量のモニタリングの必要性については議論の余地がある。

### (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) Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents 9<sup>th</sup> ed.<sup>13)</sup>

小児における拡張型うっ血性心筋症の治療として、利尿薬と血管拡張薬が第一選択薬とされる。

2) メルクマニュアル<sup>14)</sup>

先天性心血管異常の新生児期又は乳児期における重度の急性心不全に対する本薬の投与について、以下の投与速度が記載されている。

- ・ 本薬 0.5～3.0 µg/kg/min を静脈内投与

<日本における教科書等>

1) 内科医・小児科研修医のための小児救急治療ガイドライン 改訂第4版<sup>15)</sup>

心肺蘇生薬とその薬物療法、循環作動薬を中心とした集中治療薬とその薬物療法についてまとめられた表に、本薬について以下の記載がなされている。

- ・ 本薬の適応は体血管抵抗上昇を伴う心原性ショックである。0.1～1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で開始し、効果が得られるまで最高 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  まで増量することができる。

#### (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) Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children. (Am Heart J 1987; 113: 994-1005.)<sup>16)</sup>

新生児及び小児のうっ血性心不全に対する薬物療法について以下の記載がある。

- ・ 本薬の開始投与速度は通常 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  であり、10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  まで増量できる。一般的に 1～3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で十分な効果が得られることが知られている。
- ・ 本薬の重篤な毒性は 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  での投与から発現することが知られている。高リスクの患者においては、常に赤血球シアン化物濃度又は血清中チオシアン濃度を測定しながら使用することが重要である。なお、毒性所見はそれぞれ 50～100 nmol/mL 及び 5～10 mg/dL の濃度であらわれる。

2) Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. (Can J Cardiol 2013; 29: 1535-52.)<sup>17)</sup>

小児における心不全の診断及び治療に関するガイドラインであり、以下の記載がある。

- ・ 本薬は急性心不全小児患者の心係数を改善する。
- ・ 本薬の持続投与（72 時間を超える）時にチオシアン毒性に関連する腎不全の恐れがある。
- ・ 本薬は血圧上昇を伴う血管収縮性心不全における短期間調節投与での第一選択である。
- ・ 投与速度は 0.5～4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で、最高投与速度の平均値は小児で 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、新生児で 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版）<sup>18)</sup>

小児の心不全に対する薬物療法について、以下の記載がある。

- ・ 本薬は短時間作用型の強力な血管拡張薬で動脈・静脈ともに拡張させる。
- ・ 本薬を長期使用する場合、特に肝腎機能が低下している又は低心拍出による肝灌流が低下している患者でシアン中毒が起りやすいため、注意が必要である。

2) 小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版、日本小児循環器学会）<sup>19)</sup>



心不全治療薬としての本薬の投与について、以下のように記載されている。

- ・ 心筋虚血における、前負荷（静脈還流量）・後負荷の減少、冠血流の増加を目的とした硝酸薬（本薬を含む）の使用が推奨されている（Class II）。
- ・ 本薬は動静脈とも同等に拡張させ、静脈還流の減少から心臓への前負荷が減少し、心臓の仕事量が減り心筋での酸素需要が減少する。また、冠動脈の血流量が増加し、心筋への酸素供給を増加する。
- ・ 小児では、左右短絡性先天性心疾患において肺体血流比を変えずに心室充満圧を低下させることが知られている。
- ・ 一般的な用法・用量として 0.5～4 µg/kg/min。
- ・ 特徴的な有害反応として、低血圧、頭痛、シアン中毒（96 時間以上の投与、4.0 µg/kg/min 以上の投与では注意）。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

### （2）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について

<日本における臨床使用実態>

1) ニトロプルシドナトリウムの小児における「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」及び「高血圧性緊急症」での使用実態調査<sup>20)</sup>

本要望にあたり、本邦での小児に対する本薬の使用実態調査（以下、「国内使用実態調査」）が日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会により実施された。

#### 【方法】

調査実施期間は 2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日、調査実施施設は日本小児循環器学会又は日本小児麻酔学会の評議員が所属する施設のうち、2014 年～2017 年の 4 年間本薬の購入実績のある施設とされ、調査対象は急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）又は高血圧性緊急症の治療のために本薬が投与された 15 歳未満の患者とされた。

#### 【結果】

本調査には 110 施設が参加し、回答が得られた 192 例全例が調査対象とされた。

調査対象例数のうち、急性心不全（高血圧性緊急症の併発含む）181 例の患者背景、本薬の投与状況並びに本薬の有効性及び安全性は、以下のとおりであった。

性別は男性 100 例（55.2%）、女性 81 例（44.8%）であり、投与開始時及び調査期間中の年齢はそれぞれ生後 4 週間未満が 17 例（9.4%）、生後 4 週～1 歳未満が 89 例（49.2%）、1 歳～7 歳未満が 61 例（33.7%）、7 歳～15 歳未満が 14 例（7.7%）であった。主たる罹患疾患（複数回答可）で多かったのは、心臓中隔の先天奇形 83 例（45.9%）、大型動脈・大型静脈の先天奇形 65 例（35.9%）であった。また、高血圧性緊急症の併発例は、32 例（17.7%）

であった。

本薬の投与速度は表 4 のとおりであり、開始投与速度、主たる維持投与速度、及び最高投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ  $1.04 \pm 1.019 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、 $1.70 \pm 1.065 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  及び  $2.44 \pm 1.525 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  であった。また、本薬の投与期間は表 5 のとおりであった。

表 4 本薬の開始投与速度、主たる維持投与速度、最高投与速度

投与速度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	開始投与速度		主たる維持投与速度		最高投与速度	
	例数 (例)	割合 (%)	例数 (例)	割合 (%)	例数 (例)	割合 (%)
<0.3	15	8.3	5	2.8	2	1.1
0.3~0.49	19	10.5	5	2.8	2	1.1
0.5	46	25.4	15	8.3	6	3.3
0.51~0.99	16	8.8	13	7.2	9	5.0
1.0	48	26.5	39	21.5	21	11.6
1.1~1.9	10	5.5	25	13.8	35	19.3
2.0	9	5.0	34	18.8	20	11.0
2.1~2.9	5	2.8	15	8.3	22	12.2
3.0	5	2.8	16	8.8	21	11.6
3.1~3.9	1	0.6	4	2.2	12	6.6
4.0~4.9	2	1.1	9	5.0	13	7.2
5.0~5.9	4	2.2	0	0.0	12	6.6
6.0~6.9	1	0.6	1	0.6	4	2.2
7.0~7.9	0	0	0	0	0	0
8.0~8.9	0	0	0	0	1	0.6
9.0~9.9	0	0	0	0	1	0.6
10	0	0	0	0	0	0

表 5 本薬の投与日数の分布

投与日数	例数 (例)	割合 (%)
1 日	39	21.5
2 日	43	23.8
3 日	25	13.8
4 日	18	9.9
5 日	15	8.3
6 日	10	5.5
7 日	5	2.8
8 日	6	3.3
9 日	7	3.9
10 日	2	1.1
11 日	2	1.1
13 日	2	1.1
14 日	2	1.1
15 日	1	0.6
18 日	1	0.6
19 日	1	0.6
20 日	1	0.6
28 日	1	0.6

本薬の有効性について、医師による「改善」、「不変」、「悪化」及び「不明」の 4 段階で評価され、症状の「改善」が 172 例 (95.0%)、「不変」が 7 例 (3.9%)、「悪化」が 0 例 (0.0%)、「不明」が 2 例 (1.1%) であった。

本薬の安全性について、本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係を否定できない有害事象はなかった。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本薬は、米国及び豪州において急性心不全に対する小児の用法・用量が承認されている。国内外で小児の急性心不全患者を対象とした本薬の無作為化二重盲験比較試験は行われていないが、外国人小児の急性心不全患者を対象とした非盲検非対照試験や後向き研究で本薬投与前と比較して投与後に血行動態や全身状態の改善が確認され、日本人小児の急性心不全患者を対象とした臨床研究においても本薬投与前と比較して投与後に血行動態の改善が確認された (5. (1) 参照)。また、これらの試験成績に基づいて作成された海外のガイドラインや教科書、及び国内ガイドラインでも本薬は小児における急性心不全の治療選択肢の一つと位置付けられている (5. (3)、(4) 参照)。

加えて、国内使用実態調査においても、本薬投与により、ほとんどの症例で急性心不全の症状が改善されたことが報告されている (6. (2) 参照)。

以上の海外の承認内容、国内外の臨床試験の成績、国内外のガイドライン及び教科書の記載並びに国内使用実態調査の結果を踏まえ、検討会議は、日本人小児の急性心不全患者での本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

### (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の臨床試験で認められた有害事象はほとんどが既承認の効能・効果で本薬を使用した際にも発現することが知られている血圧低下、心拍数増加といった有害事象であった。また、国内使用実態調査では、本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

加えて、製造販売業者が収集した国内外の副作用情報 (15 歳以下の患者) のうち、既知の副作用として、過度の低血圧 (3 件)、心室性期外収縮 (1 件) 及び頻脈 (1 件) が、未知の副作用として、一酸化炭素ヘモグロビン血症 (4 件)、臨床検査値異常 (2 件) 及び中毒性表皮壊死融解症 (以下、「TEN」) (1 件) が報告された。転帰は、死亡が 1 例 (一酸化炭素ヘモグロビン血症)、未記載が 1 例 (TEN) であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

死亡例も含め一酸化炭素ヘモグロビン血症 4 件が報告された文献<sup>21)</sup>では、本薬が投与された 9 例のうち、一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認められなかった 5 例における本薬の投与速度は 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下であったが、一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認めら

れた4例における本薬の投与速度はそれぞれ6.5、7、8及び16 µg/kg/minであったことを踏まえると、一酸化炭素ヘモグロビン血症は本薬の投与速度が早い場合に生じる可能性があると考えられる。しかしながら、死亡例については、心臓移植術後の体外式膜型人工肺（ECMO）管理下の症例であり、一酸化炭素ヘモグロビン濃度は本薬2 µg/kg/minでは正常値であったものの16 µg/kg/minで上昇したが、術後16時間後に脳死判定され呼吸管理が中止されたことにより死亡しており、一酸化炭素ヘモグロビン濃度上昇により死亡したのかは不明であったこと、及び他の3例については、本薬投与中止24時間後には一酸化炭素ヘモグロビン濃度は正常値まで回復していることを踏まえると、早い投与速度での投与を行う場合には、適切な検査の実施と異常が認められた場合の本薬投与中止が必要と考えられる。なお、TENに関しては詳細が不明であり、本薬との因果関係は明確ではない。

そのほか、本薬に特徴的な副作用であるシアン中毒について、小児に本薬を投与した文献に基づくシアン中毒に関する総説では、シアン中毒は認められなかったとされており（5.（2）参照）、国内外の臨床試験や国内使用実態調査及び国内外の小児の副作用報告においてもシアン中毒に関する有害事象又は副作用が報告されていないことを踏まえると、成人と比べて小児への投与によって懸念が高まるものではなく、成人と同様のモニタリングを行うことにより、管理が可能な毒性と考える。

以上より、小児の急性心不全の患者への本薬の投与によって、シアン中毒、一酸化炭素ヘモグロビン血症に加え、本薬の薬理作用の延長である血圧低下や心拍数増加が生じる可能性がある。しかしながら、既知の事象であるシアン中毒はこれまでと同様のモニタリングで管理可能と考えること、一酸化炭素ヘモグロビン血症は基本的には本薬中止により速やかに回復することから適切なモニタリングと異常時の迅速な対応で管理可能と考えること、血圧低下や心拍数増加は本薬が緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に熟知した医師が連続的に循環動態を観察しながら投与される薬剤であることを踏まえると、検討会議は、日本人小児の急性心不全患者に本薬を投与する際に発現する副作用は、臨床使用において管理可能なものと判断する。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、米国及び豪州において「急性心不全」に係る効能・効果で、小児に対する用法・用量が承認されている。また、国内外臨床試験成績より、本薬を投与したときの有効性及び安全性が示唆されている。加えて、これらの報告をもとに国内外の小児に対する代表的な教科書及びガイドラインで小児の急性心不全における治療選択肢の一つと位置付けられており（5.（1）、（3）、（4）参照）、国内使用実態調査において、本薬の要望内容の投与速度を含んだ投与速度で臨床上問題なく使用されている実態が確認されている（6.（2）参照）。

したがって、日本人小児における急性心不全への本薬の有効性は示されており（7.（1）参照）、安全性については、本薬投与によって、シアン中毒、一酸化炭素ヘモグロビン血症、血圧低下、心拍数増加といった副作用が生じる可能性があるものの、本薬は緊急時に適切

な対応がとれる施設において循環器や救急医療に熟知した医師が連続的に循環動態や他の検査項目を観察しながら投与される薬剤であることを踏まえると、日本人小児の急性心不全患者に本薬を投与する際に発現する副作用は、臨床使用において管理可能なものとする（7. (2) 参照）。

以上より、検討会議は、日本人小児の急性心不全患者に対する本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

小児の急性心不全患者における本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であることから（7. (3) 参照）、急性心不全に係る効能・効果を設定することが妥当と考える。日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された効能・効果は「小児におけるうっ血性心不全の治療」であるが、「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 3 月 29 日付け薬食審査発 0329 第 18 号）において、基本的に「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」又は「慢性心不全」を効能・効果とするとされていること、類薬であるニトログリセリン静注薬において「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」とされていること等を踏まえると、「うっ血性心不全」ではなく、「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」と表記することが適切であると考えられる。

また、効能・効果には疾患名を表記することが適切であることから、検討会議は、効能・効果を「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」とし、小児に対する用法・用量を、用法・用量の項に記載することが適切と判断した。

### (2) 用法・用量について

#### 1) 開始投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された本薬の開始投与速度は  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  である。

米国及び豪州で承認されている開始投与速度は  $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  であり、米国及び豪州の添付文書には本薬の安全性管理の観点から低速から投与を開始すべきであると記載されている。

複数の海外臨床試験における開始投与速度は  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ <sup>4)</sup>、 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ <sup>7), 8)</sup>、 $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ <sup>6)</sup> であり、これらの報告を根拠とした米国ガイドラインでは、本薬の開始投与速度として、通常  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  が推奨され<sup>16)</sup>、加国ガイドラインでは、推奨されている速度範囲の下限値は  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ <sup>17)</sup> とされている。また、海外教科書においても、記載された速度範囲の内、最低投与速度は  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  と記載されている<sup>14)</sup>。本邦において、教科書では本薬の開始投与速度は  $0.1 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  と記載されている<sup>15)</sup> が、ガイドラインで

は速度範囲のうち最低投与速度は 0.5 µg/kg/min と記載されている<sup>19)</sup>。

国内使用実態調査では 1.0 µg/kg/min 又は 0.5 µg/kg/min で投与された患者の割合は、それぞれ 26.5% (48/181 例)、25.4% (46/181 例) とほぼ同程度で、他の投与速度と比較して高かったが、0.5 µg/kg/min 未満で投与された患者も一定程度認められた (表 4 参照)。

以上の国内外臨床試験、国内外ガイドライン及び国内使用実態調査の結果から、本薬の通常開始投与速度は、要望内容のとおり、0.5 µg/kg/min とした上で、海外承認内容及び国内使用実態調査で 0.5 µg/kg/min 未満で投与された症例がいたことも踏まえ、「年齢、症状により適宜減量する」とすることが妥当と考える。

## 2) 維持投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された本薬の維持投与速度は 3.0 µg/kg/min 以下である。

米国及び豪州で承認されている用法・用量では「平均有効投与速度は約 3.0 µg/kg/min」とされており、海外ガイドラインにおいては「一般的に 1~3 µg/kg/min で十分な効果が得られる」と記載されている。また、国内外臨床試験において、有効性が得られたとされる投与速度が確認できる報告においては、そのほとんどが 3 µg/kg/min 以下の投与速度で有効性が得られたことが示されている。加えて、国内使用実態調査において、主たる維持投与速度が 3.0 µg/kg/min 以下とされた患者の割合は 92.7% (178/192 例) であったこと、及び既承認の成人の用法・用量における投与の目安となる維持投与速度の記載方法を踏まえると、本薬の維持投与速度の目安として「通常、3.0 µg/kg/分以下の投与速度で目的とする血行動態が得られ、それを維持できる」と記載することが妥当と考える。

## 3) 最高投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された本薬の最高投与速度 (国内使用実態調査の結果を踏まえ再提示されたもの) は、米国及び豪州における小児を含めた急性心不全の承認用法・用量での最高投与速度と同じ 10 µg/kg/min とされている。海外における臨床試験結果を根拠とする国外ガイドラインにおいて、小児の急性心不全の治療における本薬の最高投与速度は 10 µg/kg/min<sup>16), 17)</sup> である旨、又は小児においては最高投与速度として 10 µg/kg/min まで増量できる旨記載されている。また、国内使用実態調査における最高投与速度は表 4 のとおりであり、本邦の承認用法・用量である 3 µg/kg/min を超えた症例は 23.8% (43/181 例) を占めており、効果の増強を期待して国内の教科書に記載されている 8 µg/kg/min を超える投与速度での投与が必要であった症例も、少数ではあるものの認められ、本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係を否定できない有害事象が認められていない。以上の実態に加え、本薬は、緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に十分な知識及び経験のある医師の下で、連続的に循環動態を観察しながら、その状態に応じて徐々に増量される薬剤であることも踏まえると、最高投与速度を海外の承認投与速度と同じ 10 µg/kg/min と設定することは可能と考える。なお、日本小児

循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された用法・用量の内容（国内使用実態調査の結果を踏まえ再提示されたもの）、本薬を一時的に高い投与速度で投与することが必要とされる場合があるものの、基本的に  $3\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下で循環動態の管理が可能であること及び米国添付文書において最高投与速度で 10 分を超えて投与しない旨の注意喚起がなされていることを踏まえ、 $3\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  を超える投与速度での投与は必要最小限に留め、長時間維持しないよう注意喚起する必要があると考える。

以上を踏まえ、検討会議は、以下のような用法・用量が妥当であると判断した。

通常、小児には 1 分間に体重 1 kg 当たりニトロプルシドナトリウム水和物として  $0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。通常、 $3.0\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  以下の投与速度で目的とする血行動態が得られ、それを維持することができる。最高投与速度は  $10\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  を限度とする。また、開始投与速度は年齢、症状により適宜減量する。

#### 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

本薬は、緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に十分な知識及び経験のある医師の下で、連続的に循環動態を観察しながら、その状態に応じて用量調節する等の適切な安全管理の下で使用すべきであることを適切に注意喚起する必要がある。

また、一酸化炭素ヘモグロビン血症が報告された文献<sup>21)</sup>において、本薬の投与速度が  $4\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下であった症例で一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認められなかった一方、本薬の投与速度が 6.5、7、8 及び  $16\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  のときに一酸化炭素ヘモグロビン血症の発現が報告されていることを踏まえると、本薬を早い速度で投与したときに一酸化炭素ヘモグロビン血症が発現する可能性があることから、投与速度に応じた適切な検査の実施と異常が認められた場合の速やかな本薬の投与中止等の適切な処置の実施について、適切に注意喚起する必要があると考える (7. (2) 参照)。

## 10. 備考

なし。

## 11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 : NITROPRESS® (Hospira, Inc.)
- 2) 豪州添付文書 : DBL® (Hospira Australia Pty Ltd)
- 3) 豪州添付文書 : Sodium Nitroprusside Medsurge (Micro Labs Pty Ltd)
- 4) Dillon TR, et al. Vasodilator therapy for congestive heart failure. J Pediatr. 1980; 96: 623-9.
- 5) Beekman RH, et al. Vasodilator therapy in children: acute and chronic effects in children with left ventricular dysfunction or mitral regurgitation. Pediatrics. 1984; 73: 43-51.
- 6) Benitz WE, et al. Use of sodium nitroprusside in neonates: efficacy and safety. J Pediatr. 1985; 106: 102-10.
- 7) Rubis LJ, et al. Comparison of effects of prostaglandin E1 and nitroprusside on pulmonary vascular resistance in children after open-heart surgery. Ann Thorac Surg. 1981; 32: 563-70.
- 8) Williams DB, et al. The hemodynamic response to dopamine and nitroprusside following right atrium-plumony artery bypass (Fontan procedure). Ann Thorac Surg. 1982; 34: 51-7.
- 9) Nakano H, Ueda K, Saito A. Acute hemodynamic effects of nitroprusside in children with isolated mitral regurgitation. Am J Cardiol. 1985; 56: 351-5.
- 10) Friedman WF, George BL. Treatment of congestive heart failure by altering loading conditions of the heart. J Pediatr. 1985; 106: 697-706.
- 11) Artman M, Parrish MD, Graham TP Jr. Congestive heart failure in childhood and adolescence: recognition and management. Am Heart J. 1983; 105: 471-80.
- 12) Thomas C, Svehla L, Moffett BS. Sodium-nitroprusside-induced cyanide toxicity in pediatric patients. Expert Opin Drug Saf. 2009; 8: 599-602.
- 13) Allen HD, et al. Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents. 9th ed. 2016. 1283-95
- 14) メルクマニュアル <http://merckmanual.jp/mmpej/sec07/ch071/ch071c.html?qt> (最終確認日 : 2020年10月9日)
- 15) 市川光太郎. 内科医・小児科研修医のための小児救急治療ガイドライン. 改訂第4版. 診断と治療社; 2019. 518-19
- 16) Artman M, Graham TP Jr. Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children. Am Heart J. 1987; 113: 994-1005.
- 17) Children's Heart Failure Study Group. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. Can J Cardiol. 2013; 29: 1535-52.



- 18) 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版）[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018\\_Yasukochi.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_Yasukochi.pdf)（最終確認日：2020 年 10 月 9 日）
- 19) 日本小児循環器学会 小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版） *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 2015 ; 31: S2.1-S2.36.
- 20) 日本小児循環器学会, 日本小児麻酔学会. ニトロプルシドナトリウムの小児における「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」及び「高血圧性緊急症」での使用実態調査報告書. 平成 31 年 3 月 20 日
- 21) Jesús López-Herce, et al. Elevated carboxyhemoglobin associated with sodium nitroprusside treatment. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 1235-8.



医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会  
議公知申請への該当性に係る報告書（案）  
ニトロプルシドナトリウム水和物  
高血圧性緊急症の治療（小児）

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ニトロプルシドナトリウム水和物	
	販売名：ニトロプロ持続静注液 6 mg、ニトロプロ持続静注液 30 mg	
	会社名：丸石製薬株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会・日本小児麻酔学会	
要望内容	効能・効果	高血圧性緊急症の治療（小児）
	用法・用量	<p>通常、成人には1分間に体重1kg当たりニトロプルシドナトリウムとして効能・効果ごとに下記に基づき投与する。なお、最高投与速度は3 µg/kg/分を限度とする。また、開始投与速度は年齢、症状により適宜減量する。</p> <p><u>高血圧性緊急症の治療</u></p> <p><u>小児</u></p> <p><u>0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。通常、3.0 µg/kg/分以下の投与速度で目的とする血行動態が得られ、それを維持することができる。</u></p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	<p>要望学会からは、国内使用実態調査の結果を踏まえ再検討した結果、以下の用法・用量が要望されている。</p> <p>通常、成人には1分間に体重1kg当たりニトロプルシドナトリウムとして効能・効果ごとに下記に基づき投与する。なお、最高投与速度は3 µg/kg/分を限度とする。また、開始投与速度は年齢、症状により適宜減量する。</p> <p><u>高血圧性緊急症の治療</u></p> <p><u>小児</u></p>	

	<p>0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。過量投与に注意して必要最小限の投与に留め、原則として、3.0 µg/kg/分以下の投与速度で投与する。症状増悪時に限り、一時的に3 µg/kg/分を超える投与速度で投与できるが、必要最小限の投与に留めること(ただし、上限は10 µg/kg/分とする)。</p>
--	---

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p>	<p>高血圧性緊急症は、標的器官（主に脳、心血管系、及び腎臓）への障害の徴候を示す重症高血圧であり、標的器官障害には、高血圧性脳症、肺水腫を伴う急性左室不全、心筋虚血、急性大動脈解離、腎不全がある。これらの障害は急速に進行し、重症例では急激な血圧上昇や血行動態異常を呈する致死的な疾患であることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。</p>
<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p>	<p>ニトロプルシドナトリウム水和物（以下、「本薬」）は、米国、加国及び豪州において高血圧性緊急症に係る小児の用法・用量が承認されており、また国内外の代表的な教科書及びガイドラインにおいて小児の高血圧性緊急症の標準的療法に使用すべき薬剤と位置付けられていることから、「ウ 欧米等において標準的療法に位置付けられており、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」に該当すると判断した。</p>

## 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 : NITROPRESS® (Hospira, Inc.) <sup>1)</sup>	
<p>効能・効果</p>	<p>高血圧クライゼ患者の速やかな降圧 ニトロプルシドナトリウムの治療期間を最小限にするため、長時間作用型降圧剤を同時投与すべきである。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>成人及び小児における平均有効投与速度は約 3 µg/kg/min であるが、一部の患者ではこの投与速度で NITROPRESS を投与されると危険なレベルの血圧低下が起こることがある。そのため、ニトロプルシドナトリウムの投与は非常に低速 (0.3 µg/kg/min) で始められるべきであり、目的とする効果が得られるまで又は推奨最高投与速度 (10 µg/kg/min) に到達するまで数分おきに漸増すること。</p>

	<p>ニトロプルシドナトリウムの降圧作用は発現・消失ともに非常に迅速であるため、投与速度の小さな変化が血圧の大幅かつ望ましくない変化につながる場合がある。ニトロプルシドナトリウムは重力及び機械式クランプによってのみ調節投与され、通常の静脈注射を行うべきではない。輸液ポンプ（できれば用量設定できるポンプ）が使用されるべきである。</p> <p>ニトロプルシドナトリウムは本質的に無制限の血圧低下を引き起こす可能性があるため、この薬を投与されている患者の血圧は、絶えず自動血圧計あるいは（できれば）動脈内圧力センサーのいずれかを使用して、連続的に監視する必要がある。特に高齢の患者では、薬の降圧作用がより強く表れる恐れがあるため、特別の注意が払われるべきである。</p> <p>後述の表は成人・小児両方の体重に対応した推奨開始投与速度及び最高投与速度（それぞれ 0.3 µg/kg/min 及び 10 µg/kg/min）を示している。表中の投与速度のうちの一部は非常に遅い又は速く、非実用的である。使用する濃度が選択されている場合には、これらの実用性を考慮すべきである。患者に投与している濃度を変更する場合には、投与ラインは変更前の濃度であることに注意すること。</p> <p>開始速度（0.3 µg/kg/min）及び最高速度（10 µg/kg/min）における 投与速度（mL/hr）</p> <table border="1" data-bbox="555 1193 1321 1608"> <thead> <tr> <th rowspan="2">濃度 患者の体重</th> <th colspan="2">200 µg/mL</th> <th colspan="2">100 µg/mL</th> <th colspan="2">50 µg/mL</th> </tr> <tr> <th>開始</th> <th>最高</th> <th>開始</th> <th>最高</th> <th>開始</th> <th>最高</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>kg</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>10</td><td>1</td><td>30</td><td>2</td><td>60</td><td>4</td><td>120</td></tr> <tr><td>20</td><td>2</td><td>60</td><td>4</td><td>120</td><td>7</td><td>240</td></tr> <tr><td>30</td><td>3</td><td>90</td><td>5</td><td>180</td><td>11</td><td>360</td></tr> <tr><td>40</td><td>4</td><td>120</td><td>7</td><td>240</td><td>14</td><td>480</td></tr> <tr><td>50</td><td>5</td><td>150</td><td>9</td><td>300</td><td>18</td><td>600</td></tr> <tr><td>60</td><td>5</td><td>180</td><td>11</td><td>360</td><td>22</td><td>720</td></tr> <tr><td>70</td><td>6</td><td>210</td><td>13</td><td>420</td><td>25</td><td>840</td></tr> <tr><td>80</td><td>7</td><td>240</td><td>14</td><td>480</td><td>29</td><td>960</td></tr> <tr><td>90</td><td>8</td><td>270</td><td>16</td><td>540</td><td>32</td><td>1080</td></tr> <tr><td>100</td><td>9</td><td>300</td><td>18</td><td>600</td><td>36</td><td>1200</td></tr> </tbody> </table>	濃度 患者の体重	200 µg/mL		100 µg/mL		50 µg/mL		開始	最高	開始	最高	開始	最高	kg							10	1	30	2	60	4	120	20	2	60	4	120	7	240	30	3	90	5	180	11	360	40	4	120	7	240	14	480	50	5	150	9	300	18	600	60	5	180	11	360	22	720	70	6	210	13	420	25	840	80	7	240	14	480	29	960	90	8	270	16	540	32	1080	100	9	300	18	600	36	1200
濃度 患者の体重	200 µg/mL		100 µg/mL		50 µg/mL																																																																																						
	開始	最高	開始	最高	開始	最高																																																																																					
kg																																																																																											
10	1	30	2	60	4	120																																																																																					
20	2	60	4	120	7	240																																																																																					
30	3	90	5	180	11	360																																																																																					
40	4	120	7	240	14	480																																																																																					
50	5	150	9	300	18	600																																																																																					
60	5	180	11	360	22	720																																																																																					
70	6	210	13	420	25	840																																																																																					
80	7	240	14	480	29	960																																																																																					
90	8	270	16	540	32	1080																																																																																					
100	9	300	18	600	36	1200																																																																																					
承認年月（または米国における開発の有無）	1988年8月																																																																																										
備考																																																																																											
2) 英国																																																																																											
効能・効果																																																																																											
用法・用量																																																																																											

承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020年10月30日現在）。
3）独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020年10月30日現在）。
4）仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2020年10月30日現在）。
5）加国：Nipride®（Pfizer Canada Inc.） <sup>2)</sup>	
効能・効果	標準的治療法に抵抗性の急性高血圧症
用法・用量	<p><b>【推奨用量と用量調整】</b></p> <p>投与量：平均 3.0 µg/kg/min、範囲 0.5-8.0 µg/kg/min</p> <p>降圧薬を服用していない患者では、成人と小児の両方の Nipride® の平均投与量は 3 µg/kg/min（0.5~8 µg/kg/min の範囲）である。通常、3 µg/kg/min で、血圧は治療前の拡張期レベルよりも約 30~40%低下し、維持される。</p> <p>降圧薬を併用している高血圧患者では、より少量の投与が必要である。</p> <p>チオシアン酸塩濃度が過剰となることを避け、急激な血圧低下を防ぐため、8 µg/kg/min を超える投与速度を使用することはめったにない。この速度で 10 分以内に十分な血圧低下が得られない場合は、Nipride® の投与を中止する必要がある。</p> <p>Nipride® の投与量は患者によりかなり異なるため、個々の患者に合わせて用量設定する必要がある。低用量（0.5 µg/kg/min）から開始し、希望する血圧低下が得られるまで段階的に（例：5 分ごとに 0.2 µg/kg/min の増加）調整する必要がある。分毎の血圧の継続的な慎重なモニタリングが必要である。血圧をスムーズにコントロールし、極</p>

	<p>端な低血圧や高血圧を防ぐために、投与速度の調整が必要な場合がある。</p> <p>通常、血圧はすぐに、又は少なくとも数分以内に下がり始める。急激に血圧が下がらないようにし、収縮期血圧が 60 mmHg 以下にならないようにすることが推奨されている。急激な血圧の低下は、嘔吐、筋肉の痙攣、発汗、焦燥感を引き起こす可能性がある。これらの症状は、投与速度を遅くするか、一時的に止めると速やかに治まる。</p> <p>高血圧症の緊急時には、経口降圧薬のみで安全に治療できるようになるまで、Nipride®の点滴を続けることがある。</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	2011 年 5 月 17 日
備考	
6) 豪州：DBL® (Hospira Australia Pty Ltd) <sup>3)</sup>	
効能・効果	<p>高血圧クリーゼ患者の速やかな降圧</p> <p>高血圧クリーゼがニトロプルシドナトリウムによってコントロールされている間に、経口降圧剤の併用を開始すべきである。</p>
用法・用量	<p>成人及び小児におけるニトロプルシドナトリウムの平均有効投与速度は約 3 µg/kg/min であるが、一部の患者ではこの投与速度でも危険な低血圧に至ることがある。ニトロプルシドナトリウムの投与はごく低速 (0.3 µg/kg/min) から開始し、目標とする効果がみられる又は推奨最高投与速度 (10 µg/kg/min) に到達するまで数分ごとに漸増する。</p> <p>ニトロプルシドナトリウムの降圧作用は発現・消失ともに非常に迅速であるため、投与速度の少しの変化が血圧の大幅かつ望ましくない変化につながる場合がある。必ず輸液ポンプ、できれば用量調節のできるポンプを使うべきである。</p> <p>ニトロプルシドナトリウムは本質的に無制限の血圧低下を引き起こすことがあるため、本剤を投与されている患者の血圧は絶えず持続血圧計又は（できれば）動脈内血圧センサー等で継続的に監視しなければならない。特に高齢者は本剤の降圧作用が強く見られることがあるため特別の注意が必要である。</p> <p>後述の表は成人・小児両方の様々な体重に対応した推奨開始投与速度及び最高投与速度（それぞれ 0.3 µg/kg/min 及び 10 µg/kg/min）を示している。表中の投与速度のうちの一部は非常に遅い又は速く、非実用的である。使用する濃度が選択されている場合にはこれらの実用性を考慮すべきである。患者に投与している濃度を変更する場合には、投与ラインは変更前の濃度であることに注意すること。</p>

	<p>開始速度（0.3 μg/kg/min）及び最高速度（10 μg/kg/min）における 投与速度（mL/hr）</p> <table border="1"> <tr> <td>容量</td> <td colspan="2">500 mL</td> <td colspan="2">1000 mL</td> </tr> <tr> <td>ニトロプルシドナトリウム量</td> <td colspan="2">50 mg</td> <td colspan="2">50 mg</td> </tr> <tr> <td>濃度</td> <td colspan="2">100 μg/mL</td> <td colspan="2">50 μg/mL</td> </tr> <tr> <td>患者体重（kg）</td> <td>開始</td> <td>最高</td> <td>開始</td> <td>最高</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>2</td> <td>60</td> <td>4</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>4</td> <td>120</td> <td>7</td> <td>240</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>5</td> <td>180</td> <td>11</td> <td>360</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>7</td> <td>240</td> <td>14</td> <td>480</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>9</td> <td>300</td> <td>18</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>11</td> <td>360</td> <td>22</td> <td>720</td> </tr> <tr> <td>70</td> <td>13</td> <td>420</td> <td>25</td> <td>840</td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>14</td> <td>480</td> <td>29</td> <td>960</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>16</td> <td>540</td> <td>32</td> <td>1080</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>18</td> <td>600</td> <td>36</td> <td>1200</td> </tr> </table> <p>【小児】 ニトロプルシドナトリウムは小児においても安全に使用でき、成人の推奨用量（μg/kg 換算表）と同様の計算で得られた用量で降圧効果が得られる。</p>					容量	500 mL		1000 mL		ニトロプルシドナトリウム量	50 mg		50 mg		濃度	100 μg/mL		50 μg/mL		患者体重（kg）	開始	最高	開始	最高	10	2	60	4	120	20	4	120	7	240	30	5	180	11	360	40	7	240	14	480	50	9	300	18	600	60	11	360	22	720	70	13	420	25	840	80	14	480	29	960	90	16	540	32	1080	100	18	600	36	1200
容量	500 mL		1000 mL																																																																								
ニトロプルシドナトリウム量	50 mg		50 mg																																																																								
濃度	100 μg/mL		50 μg/mL																																																																								
患者体重（kg）	開始	最高	開始	最高																																																																							
10	2	60	4	120																																																																							
20	4	120	7	240																																																																							
30	5	180	11	360																																																																							
40	7	240	14	480																																																																							
50	9	300	18	600																																																																							
60	11	360	22	720																																																																							
70	13	420	25	840																																																																							
80	14	480	29	960																																																																							
90	16	540	32	1080																																																																							
100	18	600	36	1200																																																																							
承認年月（または豪州における開発の有無）	1988年3月																																																																										
備考	2020年10月30日現在、DBL <sup>®</sup> （Hospira Australia Pty Ltd）は販売されていないが、2020年2月に Sodium Nitroprusside Medsurge（Micro Labs Pty Ltd） <sup>4)</sup> が、DBL <sup>®</sup> と同一の効能・効果、用法・用量に承認されている。																																																																										

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Sodium nitroprusside for hypertensive emergencies in children. (Turk J Pediatr 1986; 28: 97-103.)<sup>5)</sup>

6～14歳の難治性動脈性高血圧症患者9例を対象に、本薬の有効性を検討する非対照試験が実施された。



本薬の開始投与速度は 2 µg/kg/min とされ、9 例中 7 例は 2 µg/kg/min で維持されたが、9 例中 2 例は血压管理のために 3 µg/kg/min を要した。本薬の投与期間は、12～48 時間（平均 22.6 時間）であった。

有効性について、本薬投与前、5、10、15 及び 30 分後の収縮期血压（以下、「SBP」）/拡張期血压（以下、「DBP」）（平均値±標準偏差）は、それぞれ 191.5±29.4/140.2±22.8、163±19.3/117.3±16.9、140.4±12.8/100.5±12.6、138.4±10.7/90±13.5 及び 130.4±8.3/90±8 mmHg であり、全ての被験者において投与 5 分後から SBP/DBP の低下が認められ、投与 5 分後以降も本薬の投与期間中は投与前の SBP/DBP と比較して低かった。また、心拍数（平均値±標準偏差）は投与前の 101±9 回/分から投与期間中に 85±13 回/分まで低下したが、呼吸数（平均値±標準偏差）は投与前（24±3 回/分）と投与期間中（22±2 回/分）で差は認められなかった。

安全性について、本試験期間中に副作用は認められなかった。

2) Sodium nitroprusside treatment of severe arterial hypertension in children. (J Pediatr 1975; 87: 799-802.)<sup>6)</sup>

7～17 歳で SBP が 140～210 mmHg、DBP が 110～160 mmHg の動脈性高血圧性クリーゼ患者 20 例を対象に、本薬の有効性を検討する非対照試験が実施された。

本薬は 2.0 µg/kg/min から開始され、DBP が 70～90 mmHg となるよう投与速度が調節された。

目標範囲内に DBP が管理されたときの本薬の投与速度は、0.5～3.5 µg/kg/min（平均値 1.4 µg/kg/min）であり、本薬の投与期間は、8～240 時間であった。

有効性について、本薬投与前後の SBP 及び DBP の変化量（平均値（範囲））は、それぞれ -47（-30～-80）及び -49（-30～-70）mmHg であり、全ての被験者において DBP は管理目標である 70～90 mmHg の範囲まで低下した。また、本薬投与中に心拍数及び呼吸数の顕著な変化は認められなかった。20 例中 16 例の患者では、投与 24～48 時間後に神経学的症状の改善も確認できたが、20 例中 4 例では神経学的症状の改善が見られず、そのうち 1 例は脳症が改善せず、脳出血により死亡した。

安全性について、記載なし。

<日本における臨床試験等>

なし。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) The emergency management of severe hypertension. (Pediatr Nephrol 2000; 14: 422-7.)<sup>7)</sup>

小児における重篤な高血圧症の特徴及び治療に関する総説であり、本薬については以下の記載がなされている。

- ・ 本薬は半減期が短く、静脈投与可能な薬剤であるため、重篤な高血圧の血圧管理に安全に利用可能な治療薬として使用されている。通常、小児における高血圧症に使用される本薬の投与速度は、0.5～8 µg/kg/min である。
- ・ 本薬を用いる際には、血中のシアン化物又は血漿中のシアン酸を注意深くモニターする必要があるが、より鋭敏かつ測定が簡便な毒性の指標として、乳酸/ピルビン酸比も提唱されている。一方、シアン酸濃度が上昇する可能性があるのは、本薬が数日以上投与される場合や腎不全を有する患者に本薬を投与する場合であり、このような状況以外でシアン酸濃度が上昇することは稀である。

2) Hypertensive emergencies. (Lancet 2000; 356: 411-7.)<sup>8)</sup>

高血圧性緊急症の薬物療法に関する総説であり、以下の記載がなされている。

- ・ 一般的には、非経口療法として、本薬、β遮断薬、ラベタロール又はカルシウムチャネル拮抗薬が使用され、脳症を伴う場合には抗痙攣薬が使用される。
- ・ 本薬は安全に使用できる短時間作用型の血管拡張薬であり、低血圧が生じる可能性があるため、本薬を投与する際は動脈内血圧のモニタリングをしながら静脈内注射により投与する必要がある。
- ・ 本薬は、高血圧性脳症を含む高血圧性緊急症の治療として一般的に推奨されており、本薬の投与速度は 0.25～10 µg/kg/min である。

3) Sodium-nitroprusside-induced cyanide toxicity in pediatric patients. (Expert Opin Drug Saf. 2009; 8: 599-602.)<sup>9)</sup>

新生児から小児における本薬の安全性について評価したところ、以下のとおりであったことが記載されている。

- ・ 肝及び腎機能不全のないうっ血性心不全を有する小児及び乳児（22例）を対象に、本薬の投与速度を平均 1.27 µg/kg/min（最高 3.1 µg/kg/min）で平均 34 時間（最大 73 時間）投与した際の安全性について、すべての患者でシアン化物量が中毒量<sup>1)</sup>には到達せず、シアン化物中毒の兆候や症状は認められなかった。
- ・ ショック又は持続性肺高血圧症の新生児（58例）を対象に、本薬を 0.5～6 µg/kg/min で投与した際の安全性について、血中のシアン化物やチオシアン酸塩の検出が可能であった 8 例において、シアン化物及びチオシアン酸塩量は中毒量には到達しなかった。
- ・ 同所性心臓移植後にカルボキシヘモグロビン値の上昇が認められた小児患者（4例）を対象に、本薬を 7～16 µg/kg/min で投与した際の安全性について、シアン化物やチオシアン酸塩量の増加は認められなかった。

<sup>1)</sup>毒性域の範囲について、当該文献中に記載はないが、一般的に 5～10 mg/dL とされている<sup>18)</sup>。

- ・ シアン化物中毒のリスクファクターとしては①本薬の高速での投与、②本薬投与時間の長期化、③腎機能の低下した患者が挙げられる。また、薬物相互作用や若年者も、本薬によるシアン化物中毒のリスクファクターの可能性のある因子とされている。
- ・ 小児の患者でシアン化物量とシアン化物中毒の兆候や症状には関連性がないとの報告があることから、シアン化物量のモニタリングの必要性については議論の余地がある。

### (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) Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents 9<sup>th</sup> ed. <sup>10)</sup>

小児における重症高血圧症で使用される降圧剤として、本薬 0.53~10 µg/kg/min での持続静注が推奨されている。

2) NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS 21<sup>st</sup> ed. <sup>11)</sup>

小児における高血圧性緊急症に対する薬物治療として、本薬 0.5~10 µg/kg/min での静脈内投与が推奨されている。

<日本における教科書等>

1) 臨床発達心臓病学 <sup>12)</sup>

高血圧性緊急症に対する薬物療法について、以下の記載がされている。

- ・ 高血圧性緊急症に対する治療薬として、ジアゾキシド、ヒドララジン及び本薬が選択される。
- ・ 薬物療法を開始するにあたり、ジアゾキシドを 5 mg/kg (最大 300 mg) 静注し、1 時間後にフロセミドを追加する。血圧が降圧しない場合、ジアゾキシドを再度追加し、効果がなければ本薬を 1 µg/kg/min で投与することが推奨されている。
- ・ 高血圧性緊急症で使用される薬剤の推奨投与速度として、本薬は 1~8 µg/kg/min を持続点滴することとされている。

### (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) The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. (Pediatrics.2004; 114: 555-76) <sup>13)</sup>

1~17 歳の小児の重症高血圧管理について、以下の記載がある。

- ・ 重症高血圧管理において、本薬 0.53~10 µg/kg/min での持続投与が推奨されている。
- ・ 72 時間以上の投与又は腎不全患者においてはシアンレベルをモニタリングし、シアン中毒が起こった場合にはチオ硫酸ナトリウムを併用する。

2) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. (J Hypertens.2016; 34: 1887-920) <sup>14)</sup>

高血圧性緊急症の治療法について、以下の記載がある。

- ・ 小児における高血圧性緊急症は、静注薬剤での治療が推奨されており、合併症の発現リスクを考慮すると、急速投与よりも持続投与のほうが安全である。
- ・ 本薬及びラベタロールは小児における高血圧性緊急症に対して最も一般的に使用される薬剤である。
- ・ 高血圧性緊急症の血圧管理で使用される本薬の推奨投与速度は 0.5～8 µg/kg/min の持続投与である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン (2018年改訂版) <sup>15)</sup>

重症高血圧の治療法について、以下の記載がある。

- ・ 重症高血圧は、ステージⅡ以上の高血圧であり、かつ急激な上昇により症状を呈しているものを指す。中でも生命の危険が伴う高血圧は、重篤な臓器障害をきたすため、より早期の介入が必要である。そのうち、高血圧性緊急症は急性の臓器障害を伴い重篤な症状をきたす疾患であり、臓器障害を防ぐための速やかな降圧が必要である。
- ・ 本薬は短時間作用型で、動脈、静脈ともに拡張作用を持つ。投与速度は 0.53～10 µg/kg/min で使用され、0.2 µg/kg/min ずつ増量する。3 µg/kg/min 以下で持続する。
- ・ 高血圧性緊急症の血圧管理において、本薬を 72 時間以上長期使用する場合、又は肝及び腎機能障害患者に使用する場合、シアンの上昇に注意する必要がある、シアン中毒の症状が現れた場合にはチオ硫酸塩を併用する必要がある。
- ・ また、本薬を 2 µg/kg/min 以上で投与する場合、総投与量が 500 µg/kg 以上になると体内において解毒処理能力を超えてシアンが生成されるため、注意する必要がある。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

### (2) 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について

<日本における臨床使用実態>

1) ニトロプルシドナトリウムの小児における「急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)」及び「高血圧性緊急症」での使用実態調査 <sup>16)</sup>

本要望にあたり、本邦での小児に対する本薬の使用実態調査(以下、「国内使用実態調査」)が日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会により実施された。

【方法】

調査実施期間は 2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日、調査実施施設は日本小児循環器学会又は日本小児麻酔学会の評議員が所属する施設のうち、2014 年～2017 年の 4 年間本薬の購入実績のある施設とされ、調査対象は急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）又は高血圧性緊急症の治療のために本薬が投与された 15 歳未満の患者とされた。

【結果】

本調査には 110 施設が参加し、回答が得られた 192 例全例が調査対象とされた。

調査対象例数のうち、高血圧性緊急症（急性心不全を併発する患者を含む）43 例の患者背景、本薬の投与状況並びに本薬の有効性及び安全性は、以下のとおりであった。

性別は男性 20 例（46.5%）、女性 23 例（53.5%）であり、投与開始時及び調査期間中の年齢はそれぞれ生後 4 週未満が 6 例（14.0%）、生後 4 週～1 歳未満が 21 例（48.8%）、1 歳～7 歳未満が 9 例（20.9%）、7 歳～15 歳未満が 7 例（16.3%）であった。主たる罹患疾患（複数回答可）で多かったのは、大型動脈・大型静脈の先天奇形が 16 例（37.2%）、先天奇形以外の心疾患が 13 例（30.2%）であった。投与時期は術後が 34 例（79.1%）と最も多く、術中が 16 例（37.2%）、術前が 1 例（2.3%）であった。また、急性心不全の併発例は、32 例（74.4%）であった。

本薬の投与速度は表 1 のとおりであり、開始投与速度、主たる維持投与速度、及び最高投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ  $1.18 \pm 1.263 \mu\text{g/kg/min}$ 、 $2.15 \pm 1.349 \mu\text{g/kg/min}$  及び  $3.41 \pm 2.278 \mu\text{g/kg/min}$  であった。また、本薬の投与期間は表 2 のとおりであった。

表 1 本薬の開始投与速度、主たる維持投与速度、最高投与速度

投与速度 ( $\mu\text{g/kg/min}$ )	開始投与速度		主たる維持投与速度		最高投与速度	
	例数 (例)	割合 (%)	例数 (例)	割合 (%)	例数 (例)	割合 (%)
<0.3	4	9.3	2	4.7	0	0.0
0.3～0.49	2	4.7	0	0.0	1	2.3
0.5	11	25.6	3	7.0	0	0.0
0.51～0.99	6	14.0	3	7.0	2	4.7
1.0	9	20.9	4	9.3	3	7.0
1.1～1.9	2	4.7	7	16.3	6	14.0
2.0	3	7.0	2	4.7	2	4.7
2.1～2.9	0	0.0	7	16.3	6	14.0
3.0	4	9.3	8	18.6	3	7.0
3.1～3.9	0	0.0	3	7.0	6	14.0
4.0～4.9	0	0.0	3	7.0	3	7.0
5.0～5.9	1	2.3	0	0.0	6	14.0
6.0～6.9	1	2.3	1	2.3	2	4.7
7.0～7.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
8.0～8.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
9.0～9.9	0	0.0	0	0.0	2	4.7
10	0	0.0	0	0.0	1	2.3

表 2 本薬の投与日数の分布

投与日数	例数 (例)	割合 (%)
1 日	9	20.9
2 日	7	16.3

3日	8	18.6
4日	4	9.3
5日	4	9.3
6日	3	7.0
7日	1	2.3
8日	1	2.3
9日	2	4.7
10日	2	4.7
11日	1	2.3
13日	1	2.3

本薬の有効性について、医師による「改善」、「不変」、「悪化」及び「不明」の4段階で評価され、全例（43例）で症状の「改善」が認められた。

本薬の安全性について、本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係を否定できない有害事象はなかった。

## 7. 公知申請の妥当性について

### （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本薬は、米国、加国及び豪州において高血圧性緊急症に対する小児の用法・用量が承認されている。国内外で小児の高血圧性緊急症患者を対象とした本薬の無作為化二重盲検試験は行われていないが、外国人小児の高血圧性緊急症患者を対象とした臨床試験において、本薬投与前と比較して本薬投与後に降圧が示された（5.（1）参照）。また、国内外のガイドライン及び教科書でも小児における高血圧性緊急症の治療選択肢の一つと本薬が位置付けられている（5.（3）、（4）参照）。加えて、国内使用実態調査では、本薬が投与された全ての症例で高血圧性緊急症が改善していた（6.（2）参照）。

以上の海外の承認内容、小児の高血圧性緊急症患者を対象とした海外臨床試験の成績、国内外ガイドライン及び教科書の記載並びに国内使用実態調査の結果を踏まえ、検討会議は、日本人小児の高血圧性緊急症患者での本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

### （2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外の臨床試験において副作用は認められておらず、国内使用実態調査では本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。また、製造販売業者が収集した国内外の副作用報告（15歳以下の患者）のうち、既知の副作用として、過度の低血圧（3件）、心室性期外収縮（1件）及び頻脈（1件）が、未知の副作用として、一酸化炭素ヘモグロビン血症（4件）、臨床検査値異常（2件）及び中毒性表皮壊死融解症（以下、「TEN」）（1件）が報告された。転帰は、死亡が1例（一酸化炭素ヘモグロビン血症）、未記載が1例（TEN）であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

死亡例も含め一酸化炭素ヘモグロビン血症 4 件が報告された文献<sup>17)</sup>では、本薬が投与された 9 例のうち、一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認められなかった 5 例における本薬の投与速度は 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下であったが、一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認められた 4 例における本薬の投与速度はそれぞれ 6.5、7、8、16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  であったことを踏まえると、一酸化炭素ヘモグロビン血症は本薬の投与速度が早い場合に生じる可能性があると考えられる。しかしながら、死亡例については、心臓移植術後の体外式膜型人工肺 (ECMO) 管理下の症例であり、一酸化炭素ヘモグロビン濃度は本薬 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  では正常値であったものの 16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で上昇したが、術後 16 時間後に脳死判定され呼吸管理が中止されたことにより死亡しており、一酸化炭素ヘモグロビン濃度上昇により死亡したのかは不明であったこと、及び他の 3 例については、本薬投与中止 24 時間後には一酸化炭素ヘモグロビン濃度は正常値まで回復していることを踏まえると、早い投与速度での投与を行う場合には、適切な検査の実施と異常が認められた場合の本薬投与中止が必要と考える。なお、TEN に関しては詳細が不明であり、本薬との因果関係は明確ではない。

そのほか、本薬の特徴的な副作用であるシアン中毒について、小児に本薬を投与した文献に基づくシアン中毒に関する総説では、シアン中毒は認められなかったとされており (5 (2) 参照)、海外臨床試験や国内使用実態調査及び国内外の小児の副作用報告においてもシアン中毒に関する有害事象又は副作用が報告されていないことを踏まえると、成人と比べて小児への投与によって懸念が高まるものではなく、成人と同様のモニタリングを行うことにより、管理が可能な毒性と考える。

以上より、小児の高血圧性緊急症患者への本薬の投与によって、シアン中毒、一酸化炭素ヘモグロビン血症に加え、本薬の薬理作用の延長である血圧低下や心拍数増加が生じる可能性がある。しかしながら、既知の事象であるシアン中毒はこれまでと同様のモニタリングにおいて管理可能と考えること、一酸化炭素ヘモグロビン血症は基本的には本薬投与中止により回復することから適切なモニタリングと異常時の迅速な対応で管理可能と考えること、血圧低下や心拍数増加は本薬が緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に熟知した医師が連続的に循環動態を観察しながら投与される薬剤であることを踏まえると、検討会議は、日本人小児の高血圧性緊急症患者に本薬を投与する際に発現する副作用は、臨床使用において管理可能なものと判断する。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、米国及び豪州において「高血圧クレーゼ患者の速やかな降圧」の効能・効果、加国において「標準的治療法に抵抗性の急性高血圧症」で、小児に対する用法・用量が承認されている。また、外国人小児の高血圧性緊急症患者を対象とした臨床試験において、本薬を投与したときの有効性及び安全性が示唆されている (5. (1) 参照)。加えて、国内外のガイドライン及び教科書では本薬が小児における高血圧性緊急症の治療選択肢の一つとして位置付けられており (5. (3)、(4) 参照)、国内使用実態調査において、本薬の要望内容の投与速度を含んだ投与速度で臨床上問題なく使用されている実態が確認されている (6. (2) 参照)。

したがって、日本人小児における高血圧性緊急症への本薬の有効性は示されており（7.（1）参照）、安全性については、本薬投与によって、シアン中毒、一酸化炭素ヘモグロビン血症、血圧低下、心拍数増加といった副作用が生じる可能性があるものの、本薬は緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に熟知した医師が連続的に循環動態や他の検査項目を観察しながら投与される薬剤であることを踏まえると、日本人小児の高血圧性緊急症患者に本薬を投与する際に発現する副作用は、臨床使用において管理可能なものとする（7.（2）参照）。

以上より、検討会議は、日本人小児の高血圧性緊急症患者への本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### （1）効能・効果について

小児の高血圧性緊急症患者における本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であることから（7.（3）参照）、高血圧性緊急症に係る効能・効果を設定することが妥当と考える。日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された効能・効果は「小児における高血圧性緊急症の治療」であるが、効能・効果には疾患名を表記することが適切であることから、効能・効果は「高血圧性緊急症」とし、小児に対する用法・用量を、用法・用量の項に記載することが適切と判断した。

### （2）用法・用量について

#### 1) 開始投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された開始投与速度は 0.5 µg/kg/min である。

米国及び豪州で承認されている開始投与速度は 0.3 µg/kg/min であり、米国及び豪州の添付文書には本薬の安全性管理の観点から低速で投与を開始するべきであると記載されている。加国においては、添付文書に記載された投与速度の範囲のうち、最低投与速度は 0.5 µg/kg/min とされており、個々の患者に合わせてより低速から投与を開始する必要があると記載されている。海外の教科書やガイドラインに記載された速度範囲における最低投与速度は 0.5 又は 0.53 µg/kg/min である<sup>10) ,11) ,13)</sup>。また、国内ガイドラインにおいても、記載された速度範囲のうち、最低投与速度は 0.53 µg/kg/min である<sup>15)</sup>。加えて、国内使用実態調査では開始投与速度が 0.5 µg/kg/min とされた患者の割合は 25.6% (11/43 例)、また 1.0、0.51～0.99 µg/kg/min とされた患者の割合はそれぞれ 20.9% (9/43 例)、14.0% (6/43 例) であったが、0.5 µg/kg/min 未満とされた患者も一定程度認められた。



以上の国内外ガイドライン及び国内使用実態調査の結果から、本薬の通常開始投与速度は、要望内容のとおり、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  とした上で、海外承認内容及び国内使用実態調査で  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  未満で投与された症例がいたことも踏まえ、「年齢、症状により適宜減量する」とすることが妥当と考える。

## 2) 維持投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された本薬の維持投与速度は  $3.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下である。

米国及び豪州で承認されている用法・用量では「平均有効投与速度は約  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 」、加国で承認されている用法・用量では「平均投与速度は  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 」とされており、国内ガイドラインにおいては「 $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下で持続する」と記載されている。また、海外臨床試験において、有効性が得られたとされる投与速度は  $2\sim 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ <sup>5)</sup>、 $0.5\sim 3.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ( $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  を超える投与速度が投与された症例は 20 例中 1 例)<sup>6)</sup> であり、ほとんどの症例で  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下の投与速度で有効性が得られたことが示されている。加えて、国内使用実態調査において、主たる維持投与速度が  $3.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下とされていた患者の割合が 83.7% (36/43 例) であったこと、及び既承認の成人の用法・用量における投与の目安とある維持投与速度の記載方法を踏まえると、本薬の維持投与速度の目安として「通常、 $3.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下の投与速度で目的とする血行動態が得られ、それを維持できる」と記載することが妥当と考える。

## 3) 最高投与速度について

日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された本薬の最高投与速度（国内使用実態調査の結果を踏まえ再提示されたもの）は、米国及び豪州における小児を含めた高血圧クリーゼの承認用法・用量での最高投与速度と同じ  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  とされている。加国においては、添付文書に記載された投与速度の範囲のうち、最高投与速度は  $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  とされており、国内外のガイドライン及び教科書に記載された速度範囲における最高投与速度は 8 又は  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  である<sup>10), 11), 12), 13), 14), 15)</sup>。また、国内使用実態調査における最高投与速度は表 1 のとおりであり、本邦の既承認用法・用量における最高投与速度  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  を超えた症例は 46.5% (20/43 例) を占めており、効果の増強を期待して、海外で承認された最高投与速度である  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  までの投与が必要であった症例も、少数ではあるものの認められ、本薬の減量や投与中止が必要となるような因果関係を否定できない有害事象は認められていない。以上の実態に加え、本薬は、緊急時に適切な対応がとれる施設において、循環器や救急医療に十分な知識及び経験のある医師の下で、連続的に循環動態を観察しながら、その状態に応じて徐々に増量される薬剤であることも踏まえると、最高投与速度を海外の承認用量と同じ  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  と設定することは可能と考える。なお、日本小児循環器学会及び日本小児麻酔学会から要望された用法・用量の内容（国内使用実態調査

の結果を踏まえ再提示されたもの)、本薬を一時的に高い投与速度で投与することが必要とされる場合があるものの、基本的に 3 µg/kg/min 以下で循環動態の管理が可能であること及び米国及び加国添付文書において最高投与速度で 10 分を超えて投与しない旨の注意喚起がなされていることを踏まえ、3 µg/kg/min を超える投与速度での投与は必要最小限に留め、長時間維持しないよう注意喚起する必要があると考える。

以上を踏まえ、検討会議は、以下のような用法・用量が妥当であると判断した。

通常、小児には 1 分間に体重 1 kg 当たりニトロプルシドナトリウム水和物として 0.5 µg/kg/分の投与速度で投与を開始し、過度の血圧低下に注意しながら徐々に増量して目的とする血行動態を得るまで循環動態をモニターしながら投与速度を調節する。通常、3.0 µg/kg/分以下の投与速度で目的とする血行動態が得られ、それを維持することができる。最高投与速度は 10 µg/kg/分を限度とする。また、開始投与速度は年齢、症状により適宜減量する。

#### 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

本薬は、緊急時に適切な対応がとれる施設において循環器や救急医療に十分な知識及び経験のある医師の下で、連続的に循環動態を観察しながら、その状態に応じて用量調節する等の適切な安全管理の下で使用すべきであることを適切に注意喚起する必要がある。

また、一酸化炭素ヘモグロビン血症が報告された文献<sup>17)</sup>において、本薬の投与速度が 4 µg/kg/min 以下であった症例で一酸化炭素ヘモグロビン濃度の上昇が認められなかった一方、本薬の投与速度が 6.5、7、8 及び 16 µg/kg/min のときに一酸化炭素ヘモグロビン血症の発現が報告されていることを踏まえると、本薬を早い速度で投与したときに一酸化炭素ヘモグロビン血症が発現する可能性があることから、投与速度に応じた適切な検査の実施と異常が認められた場合の速やかな本薬の投与中止等の適切な処置の実施について、適切に注意喚起する必要があると考える(7.(2)参照)。

#### 10. 備考

なし。

### 1 1. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 : NITROPRESS® (Hospira, Inc.)
- 2) 加国添付文書 : Nipride® (Pfizer Canada Inc.)
- 3) 豪州添付文書 : DBL® (Hospira Australia Pty Ltd)
- 4) 豪州添付文書 : Sodium Nitroprusside Medsurge (Micro Labs Pty Ltd)
- 5) Çağlar MK, et al. Sodium nitroprusside for hypertensive emergencies in children. Turk J Pediatr. 1986; 28: 97-103.
- 6) Gordillo-Paniagua G, et al. Sodium nitroprusside treatment of severe arterial hypertension in children. J Pediatr. 1975 ; 87: 799-802.
- 7) Adelman RD, et al. The emergency management of severe hypertension. Pediatr Nephrol. 2000; 14: 422-7.
- 8) Vaughan CJ, Dalanty N. Hypertensive emergencies. Lancet. 2000; 356: 411-7.
- 9) Thomas C, et al. Sodium-nitroprusside-induced cyanide toxicity in pediatric patients. Expert Opin Drug Saf. 2009; 8: 599-602.
- 10) Allen HD, et al. Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents. 9th ed. 2016. 1633-67.
- 11) Kliegman RM, et al. Nelson Textbook of pediatrics. 21st ed. 2020. 2490-9.
- 12) 高尾篤良, 門間和夫, 中澤誠, 中西敏雄, 臨床発達心臓病学. 中外医学社; 2001. 804-16.
- 13) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents., The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004; 114 Suppl 4: 555-76.
- 14) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. 2016; 34: 1887-920.
- 15) 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン(2018年改訂版) [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018\\_Yasukochi.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_Yasukochi.pdf) (最終確認日 : 2020年10月9日)
- 16) 日本小児循環器学会, 日本小児麻酔学会. ニトロプルシドナトリウムの小児における「急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)」及び「高血圧性緊急症」での使用実態調査報告書. 平成31年3月20日.
- 17) Jesús López-Herce, et al. Elevated carboxyhemoglobin associated with sodium nitroprusside treatment. Intensive Care Med. 2005; 31: 1235-8.
- 18) Artman M, et al. Congestive heart failure in childhood and adolescence: recognition and management. Am Heart J. 1987; 113: 994-1005.



## 企業から提出された開発工程表について

### 開発工程表の提出状況について

- 企業に対し開発要請を行っている要望（第Ⅰ回要望 183 件\*、第Ⅱ回要望 93 件、第Ⅲ回要望 44 件及び第Ⅳ回要望 40 件）について、現在開発を実施しているすべての開発要請先の企業より 2020 年 11 月 16 日現在の状況を踏まえた開発工程表が提出された。  
※本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第 34 回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととしたペグアスパラガーゼを含む。
- 提出された開発工程表の現状については資料 5 - 2「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅰ回要望)」、資料 5 - 3「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)」、資料 5 - 4「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)」及び資料 5 - 5「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)」参照。

### 開発工程表の評価基準について

- 開発要請を受けた企業が適切な開発計画を立てているか又は開発計画に従って適切に開発を行っているか評価を行う。
- 承認済みの医薬品については、その旨報告を行い、以降の評価を行わない。
- 「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の条件として、開発要請を受けた品目について「半年以内の公知申請」または「一年以内の治験の着手」を求めていることから、以下の基準に基づいて、各開発計画又は実際の開発の状況について評価を行う。

#### 開発工程表の評価基準等

(1) 第Ⅰ回要望分開発要請品目（開発要請時：2010 年 5 月、2010 年 12 月、2011 年 5 月、2018 年 3 月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別

に評価を行う。

(2) 第Ⅱ回要望分開発要請品目（開発要請時：2012年4月、2013年1月、2013年7月、2014年11月、2017年3月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(3) 第Ⅲ回要望分開発要請品目（開発要請時：2014年8月、2014年11月、2015年5月、2015年8月、2015年11月、2016年2月、2016年6月、2016年8月、2016年11月、2017年3月、2017年8月、2018年3月、2018年8月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたもの及び公知申請予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(4) 第Ⅳ回要望分開発要請品目(開発要請時:2016年8月、2017年6月、2017年8月、2018年1月、2018年3月、2018年8月、2018年11月、2019年2月、2019年6月、2019年9月、2020年3月、2020年6月、2020年10月)

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。





資料 5-2

企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)(令和2年11月16日現在)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1回開発要請分 <sup>※1</sup> (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 <sup>※2</sup> (2018年3月)	計
承認済み	102	72	5	0	179
承認申請済み	1	0	0	0	1
治験計画届提出済み	1	0	0	1	2
公知申請予定	0	0	0	0	0
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	1	1
合計	104	72	5	2	183

※1要望番号176(デキサメタゾン)については2010年10月に開発要請

※2本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第34回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととされたペグアスパラガーゼを含む。

開発要請取り下げ	3	3	0	0	6
----------	---	---	---	---	---

## 2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

### a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
承認済み	102	72	5	0	179
承認申請済み	1	0	0	0	1
治験計画届提出済み	1	0	0	1	2

### b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	1	1

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
3	3	0	0	6

### 3. 各医薬品の開発工程表の概要

#### a-0. 承認済みのもの（179件）

##### <第1回開発要請分（102件）>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
350	セルジーン	レナリドミド	レブラミドカプセル	5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	2010年8月	
27	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン錠	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動	2010年9月	
202	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	2010年10月	
269	ファイザー	プレガバリン	リリカカプセル	末梢性神経障害性疼痛	2010年10月	
190	サノフィ	ドセタキセル	タキソテール点滴静注用	頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌の用法用量の1回最高用量を75mg/m <sup>2</sup> へ増大	2010年11月	
15	日本新薬	アザシチジン	ビダーザ注射用	骨髄異形成症候群	2011年1月	
96	ヤンセンファーマ	ガラントミン臭化水素酸塩	レミニール錠	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
319	第一三共	メマンチン塩酸塩	メモリー錠	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
95	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2011年2月	○
122	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○
137	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年2月	○
138	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年2月	○
140	塩野義製薬	シクロホスファミド静注剤	注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年2月	○
212	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
357	エーザイ	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	小児における維持投与量(mg/kg/日)の目安を以下に示す。 12カ月未満:0.16mg/kg/日 1歳以上15歳未満:0.04~0.10mg/kg/日 (下線部追加)	2011年2月	○
77 a	大塚製薬	レボカルニチン塩化物	エルカルチン錠	カルニチン欠乏症	2011年3月	○
255	日本化薬	ビンブラスチン硫酸塩	エクザール注射用	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ランゲルハンス細胞組織球症	2011年3月	○
238	アボットジャパン	パンクレリパーゼ	リパクレオン顆粒、リパクレオンカプセル	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充	2011年4月	
341	ノバルティス ファーマ	リバスタチミン	イクセロンパッチ	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年4月	
2	富士フイルムRIファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン(123I)注射液	ミオMIBG-I 123注射液	腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断 褐色細胞腫	2011年5月	○
16	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
16	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
17	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月	○
17	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月	○
60	科研製薬	エタンプトール塩酸塩	エプトール錠	<適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症> マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
60	サンド	エタンプトール塩酸塩	エサンプトール錠	<適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症> マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
244	田辺三菱製薬	ビソプロロールフマル酸塩	メインテート錠	次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	2011年5月	○
282	エーザイ	ベラパミル塩酸塩	ワソラン静注、ワソラン錠	頻脈性不整脈(発作性上室性頻拍、心房細動・粗動)の小児用法・用量の追加	2011年5月	○
304	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	ネフローゼ症候群	2011年5月	○
342	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	〈適応菌種〉 本剤に感性的マイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
342	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	〈適応菌種〉 本剤に感性的マイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
343	武田薬品工業	リユープロレリン酢酸塩	リユープリン注射用	通常、4週に1回リユープロレリン酢酸塩として30μg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180μg/kgまで増量できる。 (下線部追加)	2011年5月	○
363	日本血液製剤機構	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「日本血液製剤機構」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
363	日本製薬	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチャク」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
69	ノボ ノルディスク ファーマ	エプトコグ アルファ(活性型) (遺伝子組換え)	注射用ノボセブン ノボセブンHI静注用	血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	2011年6月	○
231	協和発酵キリン	バルプロ酸ナトリウム	デパケン錠、デパケンR錠、デパケン細粒、デパケンシロップ	片頭痛発作の発症抑制	2011年6月	○
76	中外製薬	エルロチニブ塩酸塩	タルセバ錠	治癒切除不能な肺癌	2011年7月	
89	ファイザー	ガバペンチン	ガバペン錠	通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量について、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。 (下線部追加)	2011年7月	
286	ノーベルファーマ	ホスフェニトインナトリウム水和物	ホストイン静注	・てんかん重積状態 ・脳外科手術又は意識障害(頭部外傷後等)のてんかん発作の発現抑制 ・フェニトインの経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法	2011年7月	
291	MSD	ポリノスタット	ゾリンザカプセル	皮膚T細胞リンパ腫	2011年7月	
11	日本メジフィジックス	ペンテ酸カルシウム三ナトリウム	ジトリペンタートカル静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月	
13	日本メジフィジックス	ペンテ酸亜鉛三ナトリウム	アエントリペンタート静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月	
266	アストラゼネカ	フルベストラント	フェソロデックス筋注用	閉経後乳癌	2011年9月	
278	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	手術不能又は再発乳癌	2011年9月	



要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
87	ノバルティス ファーマ	カナキヌマブ	イラリス皮下注用	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	2011年9月	
264.2	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカンカプセル、ジフルカン静注液	小児の用法・用量の追加 小児用懸濁剤の剤形追加	2011年11月	○
20	グラクソ・スミスクライン	アトバコン	サムチレール内用懸濁液	ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発生抑制	2012年1月	
55	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	脳神経外科手術時における脳血管の造影(赤外線照射時の蛍光測定による)	2012年2月	○
201	中外製薬	ドルナーゼ アルファ	プルモザイル	嚢胞性線維症における肺機能の改善	2012年3月	
293 a	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ミグルスタット	プレーザカプセル	ニーマン・ピック病C型	2012年3月	
315	塩野義製薬	メロニダゾール内服剤、経腔剤	フラジール内服錠 フラジール腔錠	〈適応菌種〉本剤に感性のガードネラ・バジナリス、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、ペプトストレプトコッカス属、モビルンカス属 〈適応症〉細菌性腔症	2012年3月	○
132	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル	らい性結節性紅斑	2012年5月	
246	ジェンザイム・ジャパン	ヒトチロトロピンアルファ(遺伝子組換え)	タイロゲン筋注用	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助	2012年5月	
318	サンノーバ	メナテトレノン	ケイツー・シロップ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防	2012年5月	○
33	ファイザー	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 ノルバスクOD錠	小児への投与 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○
33	大日本住友製薬	アムロジピン ベシル酸塩	アムロジン錠、アムロジンOD錠	小児の場合 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
64	MSD	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠	<p>高血圧症：  <u>通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u>  (下線部追加)</p>	2012年6月	○
331	アストラゼネカ	リシノプリル	ゼストリル錠	<p>高血圧症  通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。<u>通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u>  (下線部追加)</p>	2012年6月	○
331	塩野義製薬	リシノプリル	ロンゲス錠	<p>高血圧症  通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。<u>通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u>  (下線部追加)</p>	2012年6月	○
23	日本イーライリリー	アトモキセチン	ストラテラカプセル	<p>注意欠陥／多動性障害(AD/HD)  <u>18歳以上の患者</u>  通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで維持する。  <u>ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。</u>  <u>なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。</u>  (下線部追加)</p>	2012年8月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
230	ノバルティス ファーマ	バルサルタン	ディオバン錠	高血圧症 通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。 (下線部追加)	2012年8月	○
313	塩野義製薬	メロニダゾール内服剤	フラジール内服錠	2. 嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 ＜適応症＞ 深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、肺炎、肺膿瘍、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍 3. 感染性腸炎 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル ＜適応症＞ 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む) 6. アメーバ赤痢 7. ランブル鞭毛虫感染症 (下線部追加)	2012年8月	○
104	ノーベルファーマ	カルムスチン脳内留置用製剤	ギリアデル	悪性神経膠腫	2012年9月	
156	Meiji Seikaファルマ	スチリペントール	ディアコミット	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法	2012年9月	
195	ノバルティス ファーマ	トブラマイシン	トービー吸入液	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状改善 吸入用製剤の剤形追加	2012年9月	
9	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症 (下線部追加)	2012年11月	
77	b 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン内用液	液剤の剤形追加	2012年12月	
77	c 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン静注	静注用製剤の剤形追加	2012年12月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
180	フェリング・ファーマ	デスマプレシン酢酸塩経口剤	ミニリンメルトOD錠	経口剤の剤形追加	2012年12月	
348 a	ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	原発性低リン血症性くる病	2012年12月	
159 a	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法との併用)	2012年12月	
159 b	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対する白金製剤を含む化学療法との併用)	2012年12月	
348 b	ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	ファンコニ症候群	2012年12月	
348 c	ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	低リン血症	2012年12月	
273	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	片頭痛における頭痛発作の予防	2013年2月	○
5	ノーベルファーマ	アミノレブリン酸塩酸塩	アラベル内用剤	悪性神経腫瘍の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	2013年3月	
6	日本新薬	アカンプロサートカルシウム	レグテクト錠	アルコール依存症患者における断酒維持の補助	2013年3月	
349	エーザイ	ルフィナミド	イノベロン錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないレノックス・ガストー症候群(4歳以上)における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	2013年3月	
199	日本新薬	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛 (下線部追加)	2013年6月	
352 a	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケブラ錠 イーケブラドライシロップ	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法(4歳児以上の小児への適応追加)	錠 2013年5月 DS 2013年6月	
12	日本メジフィジックス	イオフルパン(1231)	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ ・パーキンソン症候群	2013年9月	
171	ノーベルファーマ	タルク	ユニタルク	悪性胸水の再貯留抑制	2013年9月	
372	CSLベーリング	人免疫グロブリンG	ハイゼントラ皮下注	無ガンマグロブリン血症又は低ガンマグロブリン血症	2013年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
193	協和発酵キリン	トピラマート	トピナ錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法(2-16歳の小児における部分発作に対する用法・用量の追加)	2013年11月	
176	日医工	デキサメタゾン	デカドロン錠	抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐) (4mg剤の剤形追加)	2014年2月	
94	日本ベーリンガー・インゲルハイム	カフェインクエン酸塩	レスピア静注・経口服液	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)	2014年3月	
203	持田製薬	トレプロスチニル	トレプロスト注射液	肺動脈性肺高血圧(WHO機能分類クラス II、III及びIV)	2014年3月	
205	バイオジェン・アイデック・ジャパン	ナタリズマブ	タイサブリ点滴静注	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	2014年3月	
374	サノフィ	4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体)	メナクトラ筋注	髄膜炎菌(血清型A、C、Y及びW-135)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防	2014年7月	
142	マイラン製薬	システアミン酒石酸塩	ニシスタゴンカプセル	腎性シスチン症	2014年7月	
289	ファイザー	ポリコナゾール	ブイフェンド静注用、ブイフェンド錠	<p>&lt;小児用法・用量の追加&gt;  **小児(2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満)  ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する(最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する)。  ただし、1回350mg1日2回を上限とする。</p> <p>**小児(12歳以上で体重50kg以上)  ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg1日2回まで増量できる。</p> <p>&lt;剤形の追加&gt;  ブイフェンドライシロップ2800mg</p>	2014年9月	
26	シャイアー	アナグレリド塩酸塩	アグリリンカプセル	本態性血小板血症	2014年9月	
157	ノーベルファーマ	ストレプトゾシン	ザノサー点滴静注用	膵・消化管神経内分泌腫瘍	2014年9月	
53	MSD	ペグインターフェロン $\alpha$ -2b	ペグイントロン	悪性黒色腫における術後補助療法	2015年5月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
292	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド	マントル細胞リンパ腫	2015年6月	
50	バイエル薬品	イロプロスト	ベンテイビス吸入液	成人における肺動脈性肺高血圧症(NYHA機能分類Ⅲ又はⅣ)	2015年9月	
105	テバ・ファーマスーティカル(武田薬品工業が承認取得)	グラチラマー酢酸塩	コパキソン皮下注	多発性硬化症の再発予防	2015年9月	
51	マリノックロットジャパン(富士フィルムRIファーマが承認取得)	インジウム(111In)ペンテトレオチド	オクトレオスキャン	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断	2015年9月	
352 b	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケブラ錠	6歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法	2016年2月	
81	ノバルティス ファーマ(ノーベルファーマが承認取得)	オクスカルバゼピン	オクノベル錠 オクノベル懸濁液	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児の部分発作の併用療法	2016年7月	
70	ファイザー	エプレレノン	セララ錠	慢性心不全	2016年12月	
200	日本臓器製薬	トラマドール塩酸塩	ツートラム錠50mg、 ツートラム錠100mg、 ツートラム錠150mg	経口徐放剤の剤形追加 慢性疼痛の効能追加	2020年9月	

<第2回開発要請分(72件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
126	ジェンザイム・ジャパン	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	腎移植後の急性拒絶反応の治療	2011年4月	
285	アストラゼネカ	ホスカルネットナトリウム	点滴静注用ホスカビル注	造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症	2011年5月	
139	塩野義製薬	シクロホスファミド	エンドキサン錠	ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)	2011年9月	○
250	日本血液製剤機構	ヒト免疫グロブリン	献血ヴェノグロブリンIH5%静注	全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)	2011年9月	
295	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル	腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児用法・用量の追加	2011年9月	○
196	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法	2011年11月	○
197	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加	2011年11月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
82	ノバルティス ファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチンLAR筋注用	消化管神経内分泌腫瘍	2011年11月	○
301	ノバルティス ファーマ	メチラポン	メトピロンカプセル	クッシング症候群	2011年11月	○
264.1	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカン静注液、ジフルカンカプセル	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	2011年11月	○
100	ブリistol・マイヤーズ	カルボプラチン	パラプラチン注射液	乳癌	2011年11月	○
107	中外製薬	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル錠 カイトリル細粒 カイトリル注 カイトリル点滴静注 バッグ	放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2011年12月	○
161	サノフィ	セフォタキシムナトリウム	クラフォラン注射用	通常小児には、セフォタキシムとして1日50~100mg(力価)/kgを3~4回に分けて静脈内に注射する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2~4回に分割投与する。また小児では150mg(力価)/kgまで増量し、3~4回に分割投与する。なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)/kgまで増量できる。 (下線部追加)	2011年12月	○
34	アステラス製薬	アモキシシリン	サワシリン細粒	小児:アモキシシリン水和物として、通常1日20~40mg(力価)/kgを3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年2月	○
34	協和発酵キリン	アモキシシリン	パセトシン細粒	小児:アモキシシリン水和物として、通常1日20~40mg(力価)/kgを3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年2月	○
47	ノバルティス ファーマ	イマチニブメシル酸	グリベック錠	FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	2012年2月	○
62	日本化薬	エトポシド	ラステットSカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
62	ブリistol・マイヤーズ	エトポシド	ベプシドカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
143	ブリistol・マイヤーズ	シスプラチン	プリプラチン注	胆道癌	2012年2月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
143	日本化薬	シスプラチン	ランダ注	胆道癌	2012年2月	○
276	Meiji Seikaファルマ	ベンジルペニシリンカリウム	注射用ペニシリンGカリウム	<適応菌種>梅毒トレポネーマ <適応症>梅毒	2012年2月	○
46	塩野義製薬	イホスファミド	注射用イホマイド	悪性リンパ腫	2012年3月	○
218	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	血管肉腫	2012年3月	○
219	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する食道癌	2012年3月	○
220	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	2012年3月	○
221	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	進行又は再発の子宮頸癌	2012年3月	○
222	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加	2012年3月	○
43	Meiji Seikaファルマ	アンピシリンナトリウム	ビクシリン注射用	小児 アンピシリンとして、通常、小児には1日100～200mg(力価)/kgを3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日400mg(力価)/kgまでとする。  新生児 アンピシリンとして、通常、新生児には1日50～200mg(力価)/kgを2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。	2012年5月	○
112 b	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞) (下線部追加)	2012年8月	
125	中外製薬	スルファメキサゾール・トリメプリム配合剤	バクトラミン錠、バクトラミン配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
125	塩野義製薬	スルファメキサゾール・トリメプリム配合剤	バクタ配合錠、バクタ配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
112 a	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	2012年9月	



要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
340	ファイザー	リネゾリド	ザイボックス錠、ザイボックス注射液	通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに経口投与する。通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10 mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600 mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年11月	○
22	グラクソ・スミスクライン	アトバコン・塩酸プログアニル配合剤	マラロン配合錠	マラリアの治療及び予防	2012年12月	
237	ファイザー	パロモマイシン	アメパロモカプセル	腸管アメーバ症	2012年12月	
265	日本メジフィジックス	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物	ラディオガルダーゼカプセル	タリウム及びタリウム化合物による中毒の治療	2012年12月	
305	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	眩急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック) 眩腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 眩受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善 眩ネフローゼ症候群 眩多発性硬化症の急性増悪 (下線部追加)	2013年3月	○
376	化学及血清療法研究所	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	エイムゲン	A型肝炎の予防 (16歳未満への適応拡大)	2013年3月	
19.1	テルモ	アセトアミノフェン	アセリオ静注	1. 軽度から中等度の疼痛、2. 中等度から重度の疼痛(オピオイドと併用)、3. 解熱。 ただし、疼痛または高熱に迅速に対応する必要がある場合、および/または他の投与経路が適切でない場合等、静脈内投与経路による投与が臨床的に適切な場合に限る。	2013年6月 (新生児の用法用量の追加については検討中)	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
229	アッヴィ	パリビズマブ(遺伝子組換え)	シナジス筋注用	下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RSウイルス感染流行初期において ・在胎期間28週以下の早産で、12か月齢以下の新生児および乳児 ・在胎期間29週～35週の早産で、6か月齢以下の新生児および乳児 ・過去6か月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24か月齢以下の新生児、乳児および幼児 ・24か月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児 ・24か月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児 ・24か月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児 (下線部追加)	2013年8月	
124	MSD	ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン注	最大投与量の変更	2013年9月	
12.2	日本メジフィジックス	イオフルパン(123I)	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィー ・レビー小体型認知症	2010年9月	
277	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	卵巣癌	2013年11月	
114	アルフレッサ ファーマ	クロミプラミン	アナフラニール錠	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作	2013年11月	○
148	協和発酵キリン	シナカルセット塩酸塩	レグパラ錠	下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	2014年2月	
239	塩野義製薬	バンコマイシン	塩酸バンコマイシン点滴静注用	<適応菌種>メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性腸球菌 <適応症>グラム陽性球菌による血流感染(中心静脈カテーテル感染を含む)、好中球減少時の発熱、ペニシリンアレルギーの代替薬	2014年5月	○
329	グラクソ・スミスクライン	ラモトリギン	ラミクタール錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単剤療法、成人における強直間代発作に対する単剤療法 小児における定型欠伸に対する単剤療法	成人:2014年8月 小児:2015年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
308	大日本住友製薬	メホルミン塩酸塩	メグルコ錠	<効能・効果>2型糖尿病の小児適応の追加 <用法・用量>10歳以上の小児には1日500mgより開始し、維持量は通常1日500m~1500mg、1日最高投与量は2,000mgまでとする	2014年8月	
228	グラクソ・スミスクライン	バラシクロビル	バルトレックス錠、 バルトレックス顆粒	単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、帯状疱疹、生殖器ヘルペスの再発抑制の小児適応	2014年11月	
314.2	ガルデルマ	メロニダゾール	ロゼックスゲル	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減	2014年12月	
251	富山化学工業	ピペラシリンナトリウム	ペントシリン注射用、ペ ントシリン静注用	最大4gを6時間ごとに1日4回投与の用法・用量変更	2015年3月	
78	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注 液	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2015年3月	○
186	塩野義製薬	デュロキセチン	サインバルタカプセル	線維筋痛症に伴う疼痛	2015年5月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
8	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	斜視	2015年6月	
168	大鵬薬品工業	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤	ゾシン静注用	発熱性好中球減少症	2015年6月	
250.2	サノフィ	ヒドロキシクロロキン	プラケニル錠	皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス	2015年7月	
353	第一三共	レボフロキサシン	クラビット錠、クラビット細粒	多剤耐性結核	2015年8月	
57	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	ベーチェット病の特殊型(腸管型、神経型、血管型)	2015年8月	
151	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症(複雑性膀胱炎、腎盂腎炎)及び嚢胞性線維症	2015年9月	
152	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	最大投与量の変更	2015年9月	
328 a	ノバルティス ファーマ	ラパチニブ	タイケルブ錠	乳癌に対するホルモン剤併用療法(トラスツズマブ併用療法は開発方針について検討中)	2015年11月	
213	日本化薬	ノギテカン	ハイカムチン	進行・再発子宮頸癌	2015年11月	
56	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病	2015年12月	
336	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植	2016年2月	
332	ヤンセン ファーマ	リスペリドン	リスパダール錠、OD錠、細粒、内用液	自閉症障害における易刺激性	2016年2月	
243	サノフィ	ビガバトリン	サブリル散分包	點頭てんかん	2016年3月	
260	アストラゼネカ(ゼリア新薬工業が承認取得)	ブデソニド	ゼンタコートカプセル	経口剤の剤形追加、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病	2016年9月	
283 b	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシン静注用	慢性リンパ性白血病	2016年8月	
75	大原薬品工業	クリサントスパーゼ	アーウィナーゼ筋注用	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫 ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。	2016年12月	
262	アステラス製薬	クエチアピンプマル酸塩	ビプレッソ徐放錠	双極性障害におけるうつ症状の改善	2017年7月	
355	ファイザー	ロラゼパム	ロラピタ静注 2mg	静注剤の剤形追加、てんかん重積状態	2018年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
80	塩野義製薬	オキシドン塩酸塩	オキシコンチンTR錠、 オキノーム散	中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛	2020年10月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
------	-----	-----	-----	------	-----------	------

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
274.1	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	<p>期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合</p> <p>成人 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>小児 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5~2mg/kgを、低用量から開始し、1日3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。 (下線部追加)</p>	2012年5月	○
362	協和発酵キリン	アルテプラゼ(遺伝子組換え)	アクチバシン注	<p>虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)</p>	2012年12月	○
362	田辺三菱製薬	アルテプラゼ(遺伝子組換え)	グルトバ注	<p>虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)</p>	2012年12月	○
268	アッヴィ	フルボキサミンマレイン酸塩	ルボックス錠	小児における強迫性障害	2017年7月	
268	Meiji Seikaファルマ	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール錠	小児における強迫性障害	2017年7月	

<第4回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの (1件)

＜第1回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
182	エーザイ	デニロイキン ジフチトクス(遺伝子組換え)(JAN) denileukin diftitox (INN)	レミトロ点滴静注用300μg	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫	

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(0件)＞

a-2. 治験計画届提出済みのもの(2件)

＜第1回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
173	サノフィ	チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン	Typhim Vi	腸チフスの感染予防	承認申請準備中

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	特記事項
※	協和キリン株式会社 日本セルヴィエ株式会社	ペグアスパラガーゼ	販売名未定	急性リンパ性白血病	

※本品目は、未承認薬検討会議以前のスキームにおいて医療上の必要性が高いとされた品目であるが、第34回検討会議の議論を踏まえ開発要請をおこなったもの。



b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

g. その他(1件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
1	BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社	Amifampridine (INN)	販売名未定	Lambert-Eaton筋無力症候群に よる筋力低下の改善		開発計画の検討中

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(6件)

＜第1回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
189	ヤンセンファーマ	ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤	ドキシル	多発性骨髄腫	第19回 (平成26年4月22日)	開発企業は国内第I相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
293 b	アクテリオンファーマ シューティカルズジャパン	ミグルスタット	Zavesca	ゴーシェ病 I 型	第23回 (平成27年4月22日)	要望者から、当該疾患領域の治療薬について、昨今の開発状況等を踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。
176	セルジーン	デキサメタゾン	レナデックス錠 4mg	抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	第29回 (平成28年11月16日)	要望者から、他企業より同一有効成分含有医薬品が開発されたことを踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。

＜第2回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
178	ヤンセンファーマ	デシタビン	DACOGEN	骨髄異形成症候群	第12回 (平成24年7月30日)	開発企業は国内第I/II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
283 c	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシン静注用	多発性骨髄腫	第19回 (平成26年4月22日)	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
35	大鵬薬品工業	パクリタキセル注射剤(アルブミン懸濁型)	アブラキサン点滴静注用	乳癌に対する4週間1サイクル投与(3週間隔週投与、1週間休薬)の用法・用量の追加	第32回 (平成29年8月23日)	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果を踏まえ、要望者から要望の取り下げる届出があり、要望の取り下げが了承された。

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(0件)＞





## 資料 5-3

### 企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)(令和2年11月16日現在)

#### 1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
承認済み	64	11	5	3	0	83
承認申請済み	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	2	2
公知申請予定	5	2	0	0	0	7
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0
その他	0	1	0	0	0	1
合計	69	14	5	3	2	93

開発要請取り下げ	5	0	0	0	0	5
----------	---	---	---	---	---	---

## 2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

### a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
承認済み	64	11	5	3	0	83
承認申請済み	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	2	2

### b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの。

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
5	2	0	0	0	7

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	0	0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
0	1	0	0	0	1

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	計
5	0	0	0	0	5

### 3. 各医薬品の開発工程表の概要

#### a-0. 承認済みのもの（83件）

#### <第1回開発要請分(64件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-109	ファイザー	スニチニブリンゴ酸塩	スーテントカプセル	脳神経内分泌腫瘍	2012年8月	
II-10	協和発酵キリン	L-アスパラギナーゼ	ロイナーゼ注射用	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む) 悪性リンパ腫 (筋肉内投与)通常、1日1回体表面積1m2あたり 10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m2あたり 25000K.U.を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者 の状態により適宜減する。 (下線部追加)	2013年2月	○
II-77	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	再発・難治性悪性リンパ腫	2013年2月	○
II-150	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍)	2013年2月	○
II-37	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-37	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-58	ノバルティスファーマ (グラクソ・スミスクラインより承継)	オファツムマブ(遺伝子組換え)	アーゼラ点滴静注液	再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病 (未治療の慢性リンパ性白血病に対しては医療上の 必要性の再検討について、WG検討中。)	2013年3月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-96	ノバルティスファーマ	シクロスポリン	ネオーラルカプセル、 ネオーラル内用液	ベーチェット病(眼症状のある場合)、及びその他の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る) (下線部追加)	2013年3月	○
II-98	塩野義製薬	シクロホスファミド水和物	注射用エンドキサン	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-116	協和発酵キリン	ダカルバジン	ダカルバジン注用	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-176	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	本態性血小板血症	2013年3月	○
II-177	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	真性多血症	2013年3月	○
II-186	日本化薬	ビンクリスチン硫酸塩	オンコビン注射用	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-273	東亜薬品工業	硫酸マグネシウム	静注用マグネゾール、 マグセント注	重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療	2013年3月	○
II-51	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)	ノボセブンHI静注用	<効能・効果> 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制 <用法・用量> 軽度から中等度の出血に対して、270 μg/kgを単回投与する。	2013年5月	○
II-21	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン注	電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止	2013年5月	
II-210	中外製薬	ベバシズマブ	アバステン	悪性神経膠腫	2013年6月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-262	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	ウエゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	2013年6月	○
II-263	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人)	2013年6月	○
II-264	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児)	2013年6月	○
II-141	中外製薬	トラズツマブ(遺伝子組み換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加	2013年6月	○
II-148	日本化薬	ノゲテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	小児悪性固形腫瘍	2013年6月	○
II-195	塩野義製薬	プレドニゾン	プレドニン錠	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2013年9月	○
II-172	CSL ベーリング	人血液凝固第XIII因子	フィブロガミンP静注用	後天性血液凝固第XIII因子欠乏症による出血傾向	2013年9月	○
II-253	ゲルベ・ジャパン	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	リピオドール	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療	2013年9月	○
II-242	ヤンセンファーマ	メチルフェニデート塩酸塩	コンサータ錠	成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)	2013年12月	
II-36	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	膵癌	2013年12月	
II-36	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	膵癌	2013年12月	
II-55	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注	膵癌	2013年12月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-194	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注	膀胱癌	2013年12月	
II-281	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン	膀胱癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	2013年12月	
II-196	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	
II-196	武田バイオ開発センター (武田薬品工業が承認取得)	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	
II-197	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	
II-197	武田バイオ開発センター (武田薬品工業が承認取得)	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	
II-44	久光製薬	エストラジオール	エストラーナテープ	性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療 (低用量製剤の追加についても承認済)	2014年2月	○
II-279	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	過多月経	2014年6月	○
II-277	ノバルティスファーマ	レボドパ/カルビドパ/エンタカポン(配合剤)	スタレボ配合錠L	パーキンソン病(レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動(wearing-off)が認められる場合)	2014年7月	
II-62	サノフィ	カバジタキセル	ジェブタナ点滴静注	前立腺癌	2014年7月	
II-78	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	



要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-79	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-80	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-81	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-82	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-83	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-84	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-85	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	膵臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-86	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-124	協和発酵キリン	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)	ネスブ注射液	骨髄異形成症候群に伴う貧血	2014年12月	
II-276	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単独療法	2015年2月	
II-268	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	CD20陽性の低悪性度又は濾胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に関する維持療法の用法・用量の追加(下記) 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m <sup>2</sup> を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。	2015年5月	
II-32	プリストル・マイヤーズ	イピリムマブ	ヤーボイ点滴静注液	悪性黒色腫	2015年7月	
II-220	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防	2015年8月	
II-30	エア・ウォーター	一酸化窒素	アインフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(小児)	2015年8月	
II-31	エア・ウォーター	一酸化窒素	アインフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(成人)	2015年8月	
II-219	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	小児の肺動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラス3及び4に限る)	2015年9月	
II-189	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア(成人)	2016年3月	
II-190	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア(小児)	2016年3月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-254	ユーシービージャパン	ラコサミド	ビムパット	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法	2016年7月	
II-283	ヤンセンファーマ	レミフェンタニル塩酸塩	アルチバ静注用	全身麻酔の維持における鎮痛(小児)	2016年8月	
II-25	大塚製薬	アリピプラゾール	エビリファイ錠	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性	2016年9月	
II-200	CSL ベーリング	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	ケイセントラ静注用	ビタミンK拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制	2017年3月	
II-20	プリストル・マイヤーズ スクイブ	アバタセプト	オレンシア点滴静注用	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)	2018年2月	
II-266	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	CD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白血病	2019年3月	

### <第2回開発要請分(11件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-107	MeijiSeikaファルマ	ストレプトマイシン	ストレプトマイシン	<適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症> マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2014年2月	○
II-73	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシンS注射液	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎	2014年2月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-163	ノバルティスファーマ	パミドロン酸二ナトリウム	アレディア点滴静注	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 2. 乳癌の溶骨性骨転移(化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること) 3. <u>骨形成不全症</u> (下線部の追加)	2014年5月	○
II-88	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患	2014年8月	○
II-203	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル	<効能・効果> 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 <当該効能・効果に関連する使用上の注意> ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄による低酸素発作を起こす患者に投与すること。	2014年11月	○
II-278	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	月経困難症	2014年11月	○
II-178	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	高用量の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-179	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	小児の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-231	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル	ループス腎炎	2016年5月	○
II-168	田辺三菱	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防	2018年8月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-69	武田テバ薬品株式会社	カンデサルタン シレキセチル	プロプレス錠	小児高血圧症	2019年5月	○

**<第3回開発要請分(5件)>**

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-290	MSD	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	ヘプタボックス-Ⅱ	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果) 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、 <u>生後12時間以内を目安に皮下</u> に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。 (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)	2014年3月	○
II-290	化学及血清療法研究所	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	ビームゲン	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果) 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、 <u>生後12時間以内を目安に皮下</u> に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。 (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)	2014年3月	○
II-87	日本製薬	抗HBs人免疫グロブリン	乾燥HBグロブリン筋注用「ニチヤク」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。 <u>なお、生後12時間以内が望ましい。</u> また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-87	日本血液製剤機構	抗HBs人免疫グロブリン	ヘブスブリン筋注用 抗HBs人免疫グロブリン筋注「日赤」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。 <u>なお、生後12時間以内が望ましい。</u> また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-87	化学及血清療法研究所	抗HBs人免疫グロブリン	ヘパトセーラ	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。 <u>なお、生後12時間以内が望ましい。</u> また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○

### <第4回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み(承認月)	公知申請
II-270	アストラゼネカ	リドカイン塩酸塩	キシロカイン注ポリアンプ	上肢手術における局所(区域)静脈内麻酔	2015年12月	○
II-22	日医工	アミトリプチリン塩酸塩	トリプタノール錠	末梢神経障害性疼痛	2016年2月	○
II-110	サノフィ	スピラマイシン	スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」	先天性トキソプラズマ症の発症抑制	2018年7月	

### <第5回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの（0件）

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>



a-2. 治験計画届提出済みのもの(2件)

＜第1回開発要請分(0件)＞

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

＜第4回開発要請分(0件)＞

＜第5回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
II-215	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン	現在検討中	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(成人)	承認申請準備中
II-216	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン	現在検討中	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(小児)	承認申請準備中

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(7件)

<第1回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-17	第一三共	アドレナリン	ポスミン注	・0.01%注射液の剤型追加 ・心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	2021年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2021年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	肺結核及びその他の結核症(小児に関する要望)	2021年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2021年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2021年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第2回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-72	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-223	ファイザー	ホリナートカルシウム	ロイコボリン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

g. その他(1件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-183	グラクソ・スミスクライ ン	ピリメタミン	Daraprim	トキソプラズマ脳症を含む重症ト キソプラズマ症の治療および再 発予防	—	平成29年8月、海外で治験届を提出

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>



## h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(5件)

### <第1回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
II-274	グラクソ・スミスクライン	レチガビン	未定	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する併用療法	第21回 (平成26年10月10日)	開発企業が第I相試験に着手したが、海外の副作用の発生状況等により試験が中止されたこと、海外で厳しい使用制限がかけられたこと等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-91	フレゼニウスカービジャパン	魚油由来 $\omega$ 3系静注用脂肪製剤	オメガベン	腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善	第26回 (平成28年2月3日)	海外において腸管不全の適応に対する承認はなく、ガイドラインの記載もないため、第II回要望における検討会議の検討対象外であったことから、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-67	KMバイオロジクス株式会社	乾燥濃縮人アンチロビンIII	アンスロビンP	後天性アンチロビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療	第36回 (平成30年10月17日)	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-67	CSL ベーリング	乾燥濃縮人アンチロビンIII	アンスロビンP	後天性アンチロビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療	第36回 (平成30年10月17日)	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-127	ニプロESファーマ株式会社	チオペンタールナトリウム	ラボナール注射用	頭蓋内圧亢進症	第37回 (平成31年2月7日)	要望者において、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえた検討が行われた結果、要望者より開発要望が取り下げられた

### <第2回開発要請分(0件)>

### <第3回開発要請分(0件)>

### <第4回開発要請分(0件)>

### <第5回開発要請分(0件)>



## 資料 5-4

### 企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)(令和2年11月16日現在)

#### 1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	計
承認済み	26	3	1	0	30
承認申請済み	3	0	0	0	3
治験計画届提出済み	1	0	2	0	3
公知申請予定	5	0	0	0	5
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0
その他	2	0	0	1	3
合計	37	3	3	1	44

開発要請取り下げ	7	0	0	0	7
----------	---	---	---	---	---

開発要請時期:2014年8月(第1回)、2014年11月(第2回)、2015年5月(第3回)、2015年8月(第4回)、2015年11月(第5回)、2016年2月(第6回)、2016年6月(第7回)、2016年8月(第8回)、2016年11月(第9回)、2017年3月(第10回)、2017年8月(第11回)、2018年3月(第12回)、2018年8月(第13回)

## 2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

### a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

	第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	計
承認済み	26	3	1	0	30
承認申請済み	3	0	0	0	3
治験計画届提出済み	1	0	2	0	3

### b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	計
0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	計
0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	計
0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	計
5	0	0	0	5

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	計
0	0	0	0	0

g. その他

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	計
2	0	0	1	3

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	計
7	0	0	0	7

### 3. 各医薬品の開発工程表の概要

#### a-0. 承認済みのもの(30件)

##### ＜第1回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-13	ノバルティス ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア(成人)	2016年12月	
Ⅲ-①-14	ノバルティス ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア(小児)	2016年12月	

##### ＜第2回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-44	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	胃癌に対する1週間間隔投与の用法・用量の追加	2015年9月	○

##### ＜第3回開発要請分(7件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-34	高田製薬	コルヒチン	コルヒチン錠「タカタ」	家族性地中海熱	2016年9月	○
Ⅲ-①-54	田辺三菱製薬	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制(成人)	2016年8月	○
Ⅲ-①-21	中外製薬	オセルタミビルリン酸塩	タミフルドライシロップ	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症(新生児、乳児)	2017年3月	○
Ⅲ-①-69	EAファーマ	ポリエチレングリコール	モビコール配合内用剤	慢性便秘症	2018年9月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-18	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁	2019年12月	
Ⅲ-①-19	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	2019年12月	
Ⅲ-①-41	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)における低ナトリウム血症の改善	2020年6月	



要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
------	-----	-----	-----	------	------	------

＜第4回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請												
Ⅲ-①-26	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	直腸癌における補助化学療法	2016年8月	○												
Ⅲ-①-61	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	<p>【用法・用量】他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人にはA法又はB法、小児にはC法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>成人</p> <p>A法：ブスルファンとして1回 0.8mg/kgを2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。</p> <p>B法：ブスルファンとして1回 3.2 mg/kgを3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1回、4日間投与する。</p> <p>C法：ブスルファンとして以下の体重別の投与量を2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。</p> <table border="0"> <tr> <td>実体重</td> <td>本剤投与量 [mg/kg]</td> </tr> <tr> <td>9kg未満</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>9kg以上16kg未満</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>16kg以上23kg以下</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>23kg超34kg以下</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>34kg超</td> <td>0.8</td> </tr> </table>	実体重	本剤投与量 [mg/kg]	9kg未満	1.0	9kg以上16kg未満	1.2	16kg以上23kg以下	1.1	23kg超34kg以下	0.95	34kg超	0.8	2018年9月	○
実体重	本剤投与量 [mg/kg]																	
9kg未満	1.0																	
9kg以上16kg未満	1.2																	
16kg以上23kg以下	1.1																	
23kg超34kg以下	0.95																	
34kg超	0.8																	

＜第6回開発要請分(8件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-13	CSL ベーリング	乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター	ベリナートP静注用500	侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	2017年3月	○
Ⅲ-①-74	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	慢性特発性血小板減少性紫斑病	2017年6月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-24	第一三共	アセチルコリン塩化物	オビソート注射用	冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対し、診断を確定するために施行する冠攣縮薬物誘発負荷試験時の冠動脈内投与	2017年8月	○
Ⅲ-①-22.1 Ⅲ-①-22.2	日本イーライリリー	オランザピン	ジプレキサ錠、ジプレキサ細粒、ジプレキサザイデリス錠	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2017年12月	○
Ⅲ-③-25	共和薬品工業株式会社	ドブタミン塩酸塩	ドブトレックス注射液 ドブトレックスキット点滴静注用	当該薬剤を投与することにより、心臓の交感神経を刺激し、心筋収縮力を高め、潜在的な循環動態異常を顕在化させる	2018年9月	○
Ⅲ-③-10	アスペンジャパン	アザチオプリン	イムラン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-③-10	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-④-3	武田薬品工業	ミダゾラム	ブコラム口腔用液 2.5mg/5mg/7.5mg/10mg	(効能・効果) てんかん重積状態  (用法・用量) ミダゾラムとして、生後3ヵ月以上1歳未満には2.5mg(生後6ヵ月以下は医療機関内での投与に限定)、1歳以上5歳未満には5mg、5歳以上10歳未満には7.5mg、10歳以上18歳未満には10mgを口腔内(歯茎と頬の間)に緩徐に注入する。なお、必要に応じて、1回投与量を半量に分割して口腔内の左右に注入することもできる。	2020年9月	-

### <第7回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-1.1 Ⅲ-③-1.2	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用	原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫	2018年3月	○
Ⅲ-③-11 Ⅲ-③-26	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	血管及び組織の血流評価	2018年7月	○

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-80	あすか製薬	レボチロキシナトリウム	チラーヂンS静注液200 $\mu$ g	粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症	2020年1月	

**<第8回開発要請分(1件)>**

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-④-4	ギリアド・サイエンシズ	ソホスブビル	ソバルディ錠	次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 <u>1.セログループ2(ジェノタイプ2)の患者</u> <u>2.セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者</u> (下線部が今回追加部分)	2017年3月	

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
------	-----	-----	-----	------	------	------

**<第9回開発要請分(1件)>**

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-④-19	日本メジフィジックス	フルデオキシグルコース(18F)	FDGスキャン注	大型血管炎の診断における炎症部位の可視化	2018年2月	○

**<第10回開発要請分(1件)>**

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-54 Ⅲ-④-22	MSD株式会社	テモゾロミド	テモダールカプセル テモダール点滴静注用	再発・難治性ユーイング肉腫	2019年2月	○

**<第11回開発要請分(3件)>**

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-7	株式会社ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mg エルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mg	小腸癌	2018年9月	○
Ⅲ-③-8	協和発酵キリン株式会社	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注1000mg	小腸癌	2018年9月	○
Ⅲ-④-1	ファイザー株式会社	レボホリナートカルシウム	アイソボリン点滴静注用25 mg アイソボリン点滴静注用100 mg	小腸癌	2018年9月	○

**<第12回開発要請分(1件)>**

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-12	ファイザー株式会社	メトレキサート	リウマトレックスカプセル2mg	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	2019年3月	○

**<第13回開発要請分(0件)>**

a-1. 承認申請済みのもの(3件)

<第1回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅲ-①-11	武田薬品工業	テデュグルチド(遺伝子組換え)	未定	短腸症候群	

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅲ-①-76.1 Ⅲ-①-76.2	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	未治療のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫治療に用いる場合の希釈調製濃度を海外の希釈調製濃度と統一し(用法・用量の変更)、90分間点滴静注に関する用法・用量に関連する使用上の注意を追加。	

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅲ-①-72 Ⅲ-①-72.2 Ⅲ-①-72.3	帝人ファーマ	ランレオチド酢酸塩	ソマチュリン皮下注	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-④-21	武田薬品工業	recombinant human parathyroid hormone	未定	副甲状腺機能低下症	

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-②-6.7	全薬工業株式会社	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療	
Ⅲ-②-8.9	全薬工業株式会社	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	

<第13回開発要請分(0件)>



b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

- <第1回開発要請分(0件)>
- <第2回開発要請分(0件)>
- <第3回開発要請分(0件)>
- <第4回開発要請分(0件)>
- <第5回開発要請分(0件)>
- <第6回開発要請分(0件)>
- <第7回開発要請分(0件)>
- <第8回開発要請分(0件)>
- <第9回開発要請分(0件)>
- <第10回開発要請分(0件)>
- <第11回開発要請分(0件)>
- <第12回開発要請分(0件)>
- <第13回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(5件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
III-①-42	丸石製薬	ニトロプルシドナトリウム水和物	ニトロプロ持続静注液	うっ血性心不全の治療(小児)	2021年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
III-①-43	丸石製薬	ニトロプルシドナトリウム水和物	ニトロプロ持続静注液	高血圧性緊急症の治療(小児)	2021年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
III-①-60	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	小児の用法用量に関して1日1回投与の追加	2021年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
III-②-2	日本新薬	三酸化ヒ素	トリセノックス注	未治療の急性前骨髄球性白血病	2021年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
------	-----	-----	-----	------	-----------------	------	---------

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-④-20	中外製薬株式会社	ペバシズマブ(遺伝子組換え)	アバチン点滴静注用	卵巣癌(1回10mg/kg(体重)を2週間間隔で投与する用法用量の追加)	2021年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

g. その他(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-③-23	日本歯科薬品	メピバカイン塩酸塩	スキヤンドネストカートリッジ	歯科領域における伝達麻酔	使用実態調査結果提出

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-①-78	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	既存治療で効果不十分なループス腎炎	追加使用実態調査実施中

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-③-19	サノフィ株式会社	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発・難治性小児急性骨髄性白血病に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	使用実態調査実施中

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(7件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-①-3	アツヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(成人)	第25回 (平成27年10月14日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-4	アツヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(小児)	第25回 (平成27年10月14日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-3	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(成人)	第27回 (平成28年5月18日)	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-4	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(小児)	第27回 (平成28年5月18日)	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-12	デンツプライシロナ	アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩	未定	歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔	第32回 (平成29年8月23日)	本邦における当該製品の他社における開発状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。

<第4回開発要請分(0件)>



＜第5回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-②-10	セルジーン	レナリドミド水和物	レブラミドカプセル	再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫	第39回 (令和元年8月26日)	当該疾患に関する現在の治療環境等を考慮して改めて検討を行った結果、要望者より、開発要望が取り下げられた。

＜第6回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-②-3.1 Ⅲ-②-3.2	ムンディファーマ	Cytarabine liposomal	DepoCyt	悪性リンパ腫に伴う髄膜播種	第29回 (平成28年11月16日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。

＜第7回開発要請分(0件)＞

＜第8回開発要請分(0件)＞

＜第9回開発要請分(0件)＞

＜第10回開発要請分(0件)＞

＜第11回開発要請分(0件)＞

＜第12回開発要請分(0件)＞

＜第13回開発要請分(0件)＞



## 資料 5-5

企業から提出された開発工程表の概要等(第IV回要望)(令和2年11月16日現在)

(単位:件)

	第1～5回開発要請分 (2016～2017年度分)	第6～8回開発要請分 (2018年度分)	第9～11回開発要請分 (2019年度分)	第12回開発要請分 (2020年6月)	第13回開発要請分 (2020年10月)	計
承認済み	5	3	0	0	0	8
承認申請済み	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	2	1	2	0	0	5
公知申請予定	3	5	6	1	9	24
その他	0	0	2	0	1	3
合計	10	9	10	1	10	40
開発要請取り下げ	0	0	0	0	0	0

a-0. 承認済みのもの（8件）

＜第1回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-18	MSD株式会社	リバビリン	レベトールカプセル	ソホスブビルとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 (2)セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	
IV-18	中外製薬株式会社	リバビリン	コペガス錠	ソホスブビルとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 (2)セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IVS-2 IVS-7	大正製薬株式会社	タウリン	タウリン散98%「大正」	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制 ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制	2019年2月	
IV-19	日本新薬株式会社	Defibrotide	デファイテリオ	肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症)	2019年6月	

<第4回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-1	クリニジェン株式会社	ホスカルネットナトリウム水和物	点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL	造血幹細胞移植後ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎	2019年3月	○

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-46	全薬工業株式会社	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg、同500mg	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	2020年2月	○

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-66	大塚製薬株式会社	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用 60mg	悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療	2020年3月	○
IVS-15	ノバルティスファーマ株式会社	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチン皮下注用50 μg、同100 μg	ジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善	2020年8月	○

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(5件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-27	藤本製薬	ケノデオキシコール酸	未定	脳髄黄色腫症	

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-12	マルホ株式会社	メトロニダゾール	ロゼックスゲル0.75%	酒さの炎症性皮膚疹(丘疹・膿疱)及び紅斑	

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-29	ファイザー株式会社	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン	未定	効能・効果:中等症以上の再生不良性貧血 用法・用量:通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン抗体として40 mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。	

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情

IV-44	ファイザー株式会社	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェノトロピンゴークイツク注用12mg, 同5.3mg, ジェノトロピンTC注用12mg, 同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善(成人)	
IV-45	ファイザー株式会社	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェノトロピンゴークイツク注用12mg, 同5.3mg, ジェノトロピンTC注用12mg, 同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善(小児)	

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>



d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(7件)

- <第1回開発要請分(0件)>
- <第2回開発要請分(0件)>
- <第3回開発要請分(0件)>
- <第4回開発要請分(0件)>
- <第5回開発要請分(0件)>
- <第6回開発要請分(0件)>
- <第7回開発要請分(0件)>
- <第8回開発要請分(0件)>
- <第9回開発要請分(0件)>
- <第10回開発要請分(0件)>
- <第11回開発要請分(0件)>
- <第12回開発要請分(0件)>
- <第13回開発要請分(7件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討 状況
IV-63	株式会社ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液50mg・同100mg・同200mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2021年2月	WGで検討中	公知申請の 該当性を検討中
IV-64	協和キリン株式会社	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注1000mg	【効能・効果】治癒切除不能な進行・再発の胃癌 【用法・用量】レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 レボホリナートとして1回200 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を2時間かけて点滴静注する。レボホリナートの点滴静注終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を静注、さらにフルオロウラシルとして2400~3000 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに	2021年4月	WGで検討中	公知申請の 該当性を検討中
IV-65	ファイザー株式会社	レボホリナートカルシウム水和物	アイソボリン点滴静注用25mg、アイソボリン点滴静注用100mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2021年4月	WGで検討中	公知申請の 該当性を検討中
IV-77	ファイザー株式会社	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用40mg、同125mg、同500mg、同1000mg	川崎病の急性期(静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例)	2021年4月	WGで検討中	公知申請の 該当性を検討中

IV-84	ノバルティスファーマ株式会社	エルトロンボパグ オラミン	レボレード錠12.5 mg、 レボレード錠25 mg	慢性特発性血小板減少性紫斑病 (小児)	未定	WGで検討 中	公知申請の 該当性を検 討中
IV-85	協和キリン株式会社	ロミプロスチム(遺伝 子組換え)	ロミプレート皮下注250 μg調製用	【効能・効果】慢性特発性血小板減少性紫斑病(小児に関する要望) 【用法・用量】ロミプロスチム(遺伝子組換え)として、初回投与量1 μg/kgを皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10 μg/kgとする。	2021年3月	WGで検討 中	公知申請の 該当性を検 討中
IV-87	全薬工業株式会社	リツキシマブ(遺伝 子組換え)	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病	2021年4月	WGで検討 中	公知申請の 該当性を検 討中

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(17件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-25	中外製薬株式会社	カペシタビン	ゼローダ錠	膵神経内分泌腫瘍	2021年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-26	MSD株式会社	テモゾロミド	テモダールカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2021年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IVS-8	中外製薬株式会社	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	脳放射線壊死に起因する脳浮腫	2021年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第6回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-48	サノフィ株式会社	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50mg	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	未定	WGで検討中	使用実態調査実施中
IV-50	中外製薬株式会社	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 $\mu$ g, 同注100 $\mu$ g, 同注250 $\mu$ g	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	未定	WGで検討中	使用実態調査実施中
IV-50	協和キリン株式会社	フィルグラスチム(遺伝子組換え)	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	未定	WGで検討中	使用実態調査実施中
IV-53	中外製薬株式会社	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 $\mu$ g, 同注100 $\mu$ g, 同注250 $\mu$ g	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	未定	WGで検討中	使用実態調査実施中
IV-53	協和キリン株式会社	フィルグラスチム(遺伝子組換え)	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	未定	WGで検討中	使用実態調査実施中

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

＜第9回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-30	協和キリン株式会社	マイトマイシンC	マイトマイシン注射液 2 mg マイトマイシン注射液 10 mg	【効能・効果】緑内障、高眼圧症に対する緑内障手術時に使用し、術後合併症である線維芽細胞の増殖を抑制することで、眼圧下降効果を高めて眼圧再上昇による手術不成功を予防し、手術の成功率を改善する。 【用法・用量】線維柱帯切除術(濾過手術)、緑内障治療用インプラントを用いたチューブシャント手術施行時に、各患者に注射用粉末2 mg 1本を蒸留水で上限を0.5 mg/mL (0.05%)とする濃度に希釈し、手術用マイクロスポンジに浸潤させて術野の強膜・結膜などの組織上に数分間接触させ用いる。	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-68	日本イーライリリー株式会社	ゲムシタピン塩酸塩	ジェムザール注射液 200mg、同注射	悪性軟部腫瘍	2021年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-67	サノフィ株式会社	ドセタキセル水和物	タキソテール点滴 静注用80mg タキソテール点滴 静注用20mg ワンタキソテール 点滴静注 20mg/1mL ワンタキソテール 点滴静注	悪性軟部腫瘍	2021年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第10回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-51 IV-52	中外製薬株式会社	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル 250 セルセプト懸濁用 散31.8%	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制	2021年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第11回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
------	-----	-----	-----	------	-----------------	------	---------

IV-59	一般社団法人日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT静注用1g「JB」	産科危機的出血、心臓血管外科手術に伴う後天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の改善	2021年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-71	富士製薬工業株式会社	トレチノイン	ベサノイドカプセル10mg	急性前骨髄球性白血病	2021年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

### <第12回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定(予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-57	太陽ファルマ株式会社	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル注1mg カイトリル注3mg カイトリル点滴静注バッグ3mg/50mL カイトリル点滴静注バッグ3mg/100mL	術後の悪心、嘔吐	2021年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

### <第13回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定(予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-73	丸石製薬株式会社	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療(小児)	2021年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-89	丸石製薬株式会社	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療(成人)	2021年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

g. その他(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-60	ファイザー株式会社	ダニ媒介脳炎ウイルスワクチン(一般名未定)	未定	ダニ媒介脳炎の予防(成人)	治験準備中
IV-61	ファイザー株式会社	ダニ媒介脳炎ウイルスワクチン(一般名未定)	未定	ダニ媒介脳炎の予防(小児)	治験準備中

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(1件)>

IV-2	全薬工業株式会社	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	治験準備中
------	----------	----------------	----------------------------------	-------------------	-------



医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて  
開発企業の募集を行った医薬品のリスト(令和2年11月16日時点)

- 下表の医薬品については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いという評価を得て、開発企業の募集を行った医薬品のリストです。
- 開発企業の募集又は開発要請の取扱いについては、「開発要請先企業の指定の考え方について」(参考資料4-2)に基づいて決定しています。

<第 I 回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	シミックホールディングス(株)(承認後、オーファンパシフィック(株)へ承継)	承認済
2	デクスラゾキサソ	アントラサイクリン系薬剤静脈内投与による血管外漏出	キッセイ薬品工業(株)	承認済
3	ベタイン	ホモシスチン尿症	(株)レクメド	承認済
4	メトロニダゾール	静注剤の剤形追加、嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢	ファイザー(株)	承認済
5	ホメピゾール	エチレングリコール中毒、及びメタノール中毒の治療	武田薬品工業(株)	承認済
6	ニチシノン	チロシン血症 I 型	アステラス製薬(株)	承認済
7	メチレンブルー	薬剤性のメヘモグロビン血症	第一三共(株)	承認済
8	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム塩	注射剤の剤形追加 <適応菌種> 多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、 その他の多剤耐性グラム陰性菌 <適応症> 多剤耐性グラム陰性菌による各種感染症	グラクソ・スミスクライン(株)	承認済
9	プロゲステロン	経腔剤の剤形追加、体外受精-胚移植(IVF-ET)の際の黄体補充	富士製薬工業(株)	承認済
10	亜セレン酸ナトリウム	セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善	藤本製薬(株)	承認済
11	ハイドロモルフォン塩酸塩	癌性疼痛の軽減	第一三共(株) (承認は第一三共プロファーマ(株))	承認済
12	カルグルミック酸	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	(株)ポーラファルマ	承認済
13	プロゲステロン	経口剤の剤形追加、子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法(HRT)の補助	富士製薬工業(株)	承認申請準備中
14	モルヒネ塩酸塩水和物	中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛及び難治性慢性疼痛に対する鎮痛における体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与	武田薬品工業(株) 日本メトロニック(株) ※	承認申請中
15	アルデスロイキン	悪性黒色腫	あり(企業名未公表)	未公表
16	安息香酸ナトリウム・フェニル酪酸ナトリウム配合剤	尿素サイクル異常症患者における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下	武田薬品工業(株)	未公表
17	リロナセプト	12歳以上のクリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome、CAPS)の中の、家族性寒冷蕁麻疹症(familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS)およびMuckle-Wells 症候群(MWS)における炎症症状の軽減	あり(企業名未公表)	未公表
18	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム塩	吸入用製剤の剤形追加、肺嚢胞線維症の気道感染症	あり(企業名未公表)	未公表
19	ナフシリン	ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	あり(企業名未公表)	未公表

※令和2年2月12日開催の第40回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、日本メトロニック社にて医療機器開発として進めることについて了承が得られ、日本メトロニック社により申請済。

<第Ⅱ回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(成人)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
2	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(小児)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
3	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(成人)	(株)三和化学研究所	承認済
4	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(小児)	参天製薬(株)	承認済
5	メチロシン	褐色細胞腫	小野薬品工業(株)	承認済
6	カルグルミック酸	イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症における高アンモニア血症の改善	(株)ポーラファルマ	承認済
7	スルファジアジン	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	ノバルティスファーマ(株)	開発計画検討中
8	ジメチルスルホキシド	間質性膀胱炎	杏林製薬(株)	承認申請中
9	ペガデマーゼ	アデノシン・デアミナーゼ(ADA)欠損症に対する酵素補充療法	帝人ファーマ(株)	承認済
10	イブプロフェン リジン塩	早産児動脈管開存症	千寿製薬(株)	承認済
11	3-ヨードベンジルグアニジン( <sup>131</sup> I)	神経芽腫	富士フイルム富山化学株式会社	開発計画検討中
12	3-ヨードベンジルグアニジン( <sup>131</sup> I)	褐色細胞腫	富士フイルム富山化学株式会社	承認申請準備中
13	3-ヨードベンジルグアニジン( <sup>131</sup> I)	甲状腺髄様癌	富士フイルム富山化学株式会社	開発計画検討中
14 15	チオテパ	下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 悪性リンパ腫(ブスルファンとの併用)	大日本住友製薬(株)	承認済
		下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 小児固形癌(メルファランとの併用)		承認済

<第Ⅲ回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	ヒト合成セクレチン	ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激	あり(企業名未公表) あり(企業名未公表)	未公表 未公表
2	ヒト合成セクレチン	膵外分泌機能検査における膵液分泌刺激	あり(企業名未公表) あり(企業名未公表)	未公表 未公表
3	アナキンラ	クリオピリン関連周期性症候群	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ.) (国内代理人:株式会社IDEC)	治験準備中
4	イベルメクチン	アタマジラム症(小児)	科研製薬株式会社	治験準備中

<第IV回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4(徐放性製剤)	パーキンソン病の治療	大原薬品工業(株)	開発準備中
2	ヘリウム酸素混合ガス	気道狭窄に伴う呼吸不全の改善	エア・ウォーター(株)	治験実施中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	なし	
4	$\beta$ -グルクロニダーゼ	ムコ多糖症Ⅶ型に見られる諸症状の改善	アミカス・セラピューティクス株式会社	治験実施中
5	コール酸	先天性胆汁酸代謝異常症	株式会社レクメド	治験実施中
6	アナキンラ	成人スチル病(成人スティル病)	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ.) (国内代理人:株式会社IDEC)	治験準備中
7	アナキンラ	全身型若年性特発性関節炎	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ.) (国内代理人:株式会社IDEC)	治験準備中
8	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	なし	
9	Angiotensin II	敗血症性ショックや他の血管拡張性ショック患者に対する、血管収縮作用を介した血圧上昇効果	なし	
10	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	なし	

※開発に向けた検討依頼品目について

- 下表の医薬品については、開発企業の募集と併せて、開発に向けた検討依頼先となる企業に対して、その検討を依頼した医薬品のリストです。

<第IV回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	検討依頼先企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4(徐放性製剤)	パーキンソン病の治療	第一三共(株)	検討中
2	Carbidopa/levodopa, 1:4(徐放性製剤)	パーキンソン病の治療	MSD(株)	検討中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	丸石製薬株式会社	検討中
4	ミダゾラム	麻酔前投薬	アルフレッサファーマ株式会社	検討中
5	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	丸石製薬株式会社	公知申請予定
6	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	富士製薬工業株式会社	検討中
7	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	サンド株式会社	検討中
8	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	サンファーマ株式会社	検討中
9	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	マイラン製薬株式会社	検討中
10	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	武田テバファーマ株式会社	検討中



## オフアツムマブの要望について

オフアツムマブの開発に関する要望については、平成 23 年 8 月 2 日から同年 9 月 30 日まで実施した第Ⅱ回開発要望募集に対して要望書が提出され、グラクソ・スミスクライン株式会社（本剤の現製造販売業者はノバルティスファーマ株式会社）に対し、平成 24 年 4 月 6 日に「慢性リンパ性白血病」を効能・効果とする開発要請を行ったところである。このうち、「再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」については、平成 25 年 3 月 25 日に製造販売承認を取得している。

令和元年 8 月 26 日開催の本検討会で報告したとおり、「未治療の慢性リンパ性白血病」を効能・効果とする開発要請については、ノバルティスファーマ株式会社より医療上の必要性の再検討の申し入れがなされ、WG において再検討することとなっている。

今般、本要望について、要望者（一般社団法人グループ・ネクサス・ジャパン）より、下記のとおり要望に関する見解が提出され、受理したので報告します。

### 1. 要望の概要

要望番号	成分名	要望内容	要望者
Ⅱ-58	オフアツムマブ	フルダラビンおよびアテムツズマブが無効の難治性慢性白血病	一般社団法人グループ・ネクサス・ジャパン

### 2. 要望者からの要望に関する申出

当該疾患に関する現在の治療環境等を考慮して改めて検討を行った結果、既に承認されている効能・効果「再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」をもって、要望が満たされたものと判断する。