

第 67 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 8 年 2 月 6 日 (金)  
14:00-16:00  
オンライン会議  
(厚生労働省)

議 事

1. ドラッグ・ロス解消に向けた取組について
2. 要望の医療上の必要性に係る検討状況等について
3. 開発要請を行った要望に係る検討状況等について
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

#### ドラッグ・ロス解消に向けた取組について

- 資料 2-1 ドラッグ・ロス解消に向けた取組の進め方について
- 資料 2-2 ドラッグ・ロス品目に係る検討状況について
- 資料 2-3 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価 代謝・その他 WG
- 資料 2-4 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価 循環器 WG
- 資料 2-5 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価 抗菌・抗炎症 WG
- 資料 2-6 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価 抗がん WG
- 資料 2-7 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価 小児 WG
- 資料 2-8 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価 精神・神経 WG
- 資料 2-9 ドラッグ・ロス品目の対応方針について

#### 専門作業班（WG）の検討状況の概要等

- 資料 3-1 要望の医療上の必要性に係る検討状況等について
- 資料 3-2 開発要請を行った要望に係る検討状況等について

#### 開発要請品目の公知申請への該当性について

- 資料 4 IV-112、140 メトトレキサート

#### 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における進捗について
- 資料 5-3 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 5-4 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 5-5 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 5-6 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

- 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

以上

- ・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

医療上の必要性を評価

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬  
検討会議

WG(分野ごと設置)

【学会、患者団体等】  
未承認薬・適応外薬に係る要望

【関連学会、製薬企業】  
要望に係る見解の提出

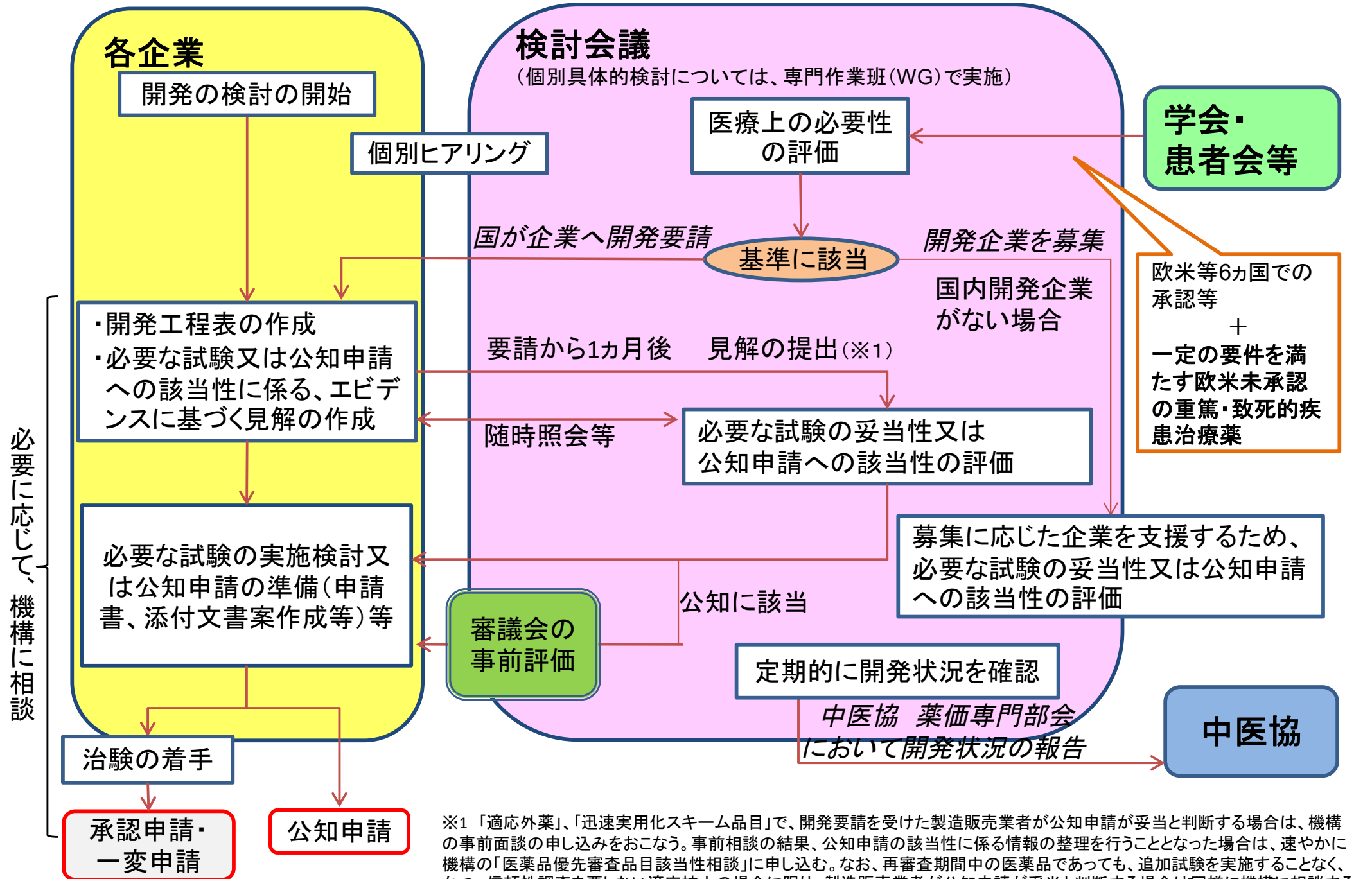
## 【製薬企業】

承認申請に向けた開発の実施

## 【開発支援】

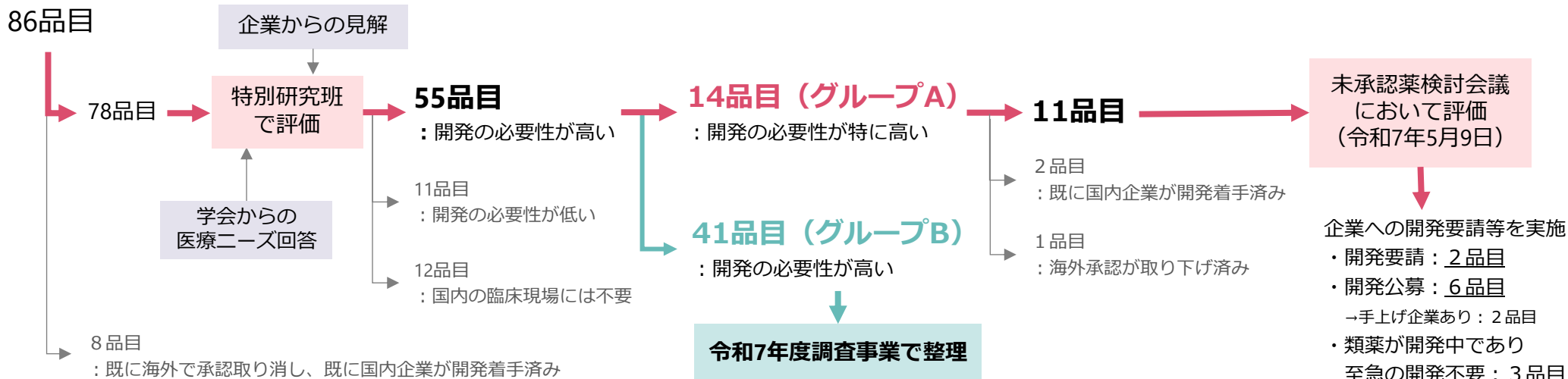
- ・希少疾病用医薬品指定等により開発支援
- ・公知申請への該当性の妥当性を確認
- ・承認申請のために実施が必要な試験の妥当性を確認

# 検討会議における検討の進め方



# ドラッグ・ロス解消に向けた取組の進め方について

- 令和6年度厚生労働科学特別研究事業において、学会からの医療ニーズ、企業からの見解等を踏まえた開発の優先順位を評価。
- 評価の結果、開発の必要性が高い品目は55品目。その内、開発の必要性が特に高いとされたのは14品目（グループA）。
- 令和7年5月9日に開催された未承認薬検討会議において、14品目のうち、既に国内開発済み等の3品目を除いた11品目について、医療上の必要性の評価を実施し、その後、企業への開発要請及び開発公募を実施。
- 上記以外の開発の必要性が高いとされた**41品目（グループB）**については、「未承認薬等迅速解消促進調査事業」において、未承認薬検討会議における評価に必要な情報の整理を実施し、順次、未承認薬検討会議における評価を実施予定。
- 前回の未承認薬検討会議（令和7年12月12日）までに、**7品目の医療上の必要性を評価、8品目の対応方針について報告**



## 令和8年2月6日時点の対応状況

- ・ 開発要請: 2品目
- ・ 開発公募: 1品目
- ・ 医療上の必要性の基準に該当しないと評価: 4品目
- ・ 未承認薬検討会議での評価を実施しないことを報告: 8品目
- 海外承認が取り下げ済み: 1品目
- 既に医療上の必要性を評価済み: 2品目 (開発要請 1品目、開発公募 1品目)
- 利用可能性確保について検討する品目: 2品目
- 特定臨床研究・医師主導治験等の体制を構築する品目: 3品目

# ドラッグロス解消に向けた取組（令和 6 年度～）検討状況

（令和 8 年 2 月 6 日 第 67 回会議）

欧米では承認されているが日本では承認されていない医薬品のうち国内開発未着手品目 ※ 1		86品目				前回からの変動理由 (括弧内は前回会議からの増減)
分類	グループ ※ 2	グループ A 開発の必要性が特に高い	グループ B 開発の必要性が高い	グループ C 開発の必要性が低い グループ D 開発の必要性がない	その他 開発中または 開発予定	
	品目数	14	41	23	8	
検討中	情報整理中	0	8			
今回 検討品目			18			資料 2-3～2-9 のとおり
検討済 ※ 3	医療上の必要性高い	11	5 (+ 3)			前回審議
	うち開発要請	2	3 (+ 2)			
	うち開発公募 ※ 4	6	2 (+ 1)			
	うちその他 ※ 5	3	0			
	医療上の必要性高くない	0	4 (+ 4)			前回審議
対象外	既に開発中	2	0			
	取り下げ等 ※ 6	1	6 (+ 2)			前回審議

※ 1 : 2016-2020年に欧米で承認されたNMEであって、2022年末時点で日本では承認を受けていない品目のうち、2023年3月時点で開発情報のない品目（国内開発未着手品目）

出典：PMDA、FDA、EMA の各公開情報、明日の新薬（株式会社テクノミック）をもとに医薬産業政策研究所にて作成、厚生労働省にて集計

※ 2 : 令和 6 年度厚生労働科学特別研究事業「ドラッグ・ロスの実態調査と解決手段の構築」による情報の整理結果。グループ A 「開発の必要性が特に高い医薬品」、グループ B 「開発の必要性が高い医薬品」、グループ C 「開発の必要性が低い医薬品」、グループ D 「開発の必要性がない医薬品」、その他「既にドラッグ・ロスが解消されている医薬品」に分類。

※ 3 : 既に学会や患者団体等から提出されていた要望、過去に検討会議で検討していた要望を含む

※ 4 : 公募を行った医薬品については資料 6 を参照

※ 5 : 類薬が開発中のため現時点、開発要請・開発公募をしていない品目

※ 6 : 危機対応医薬品等であり、検討会議における評価等は行わないこととした品目を含む



# ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスの実態

（参考）第63回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和7年5月9日）資料2－1 抜粋

- 2023年3月時点において、欧米では承認されているが日本では承認されていない医薬品（未承認薬）は**143品目**。
- 未承認薬143品目中、**国内開発未着手の医薬品は86品目（60.1%）**あり、そもそも承認申請がなされない（＝企業が開発しない）という**ドラッグラグ・ロスが発生している**と指摘されている。
- 国内開発状況が未着手の86品目について傾向を分析したところ、**ベンチャー発の医薬品や、オーファン、小児の割合が比較的大きい**ことが分かった。

## 日欧米のドラッグラグ・ロスの状況

	承認済	未承認合計	未承認の内数（品目数）	
			開発中	未着手
米国	136	7	3	4
欧州	86	57	26	31
日本	0	<b>143</b>	57	<b>86</b> (品目)

内訳

## 日本国内未着手の品目内訳

ベンチャー発	希少疾病用医薬品 (オーファン)	小児用医薬品
<b>56</b> % (48品目)	<b>47</b> % (40品目)	<b>37</b> % (32品目)

※ロス86品目のうち、ベンチャー、オーファン、小児のいずれでもない品目は14品目（16%）

※出典：PMDA、FDA、EMA の各公開情報、明日の新薬（株式会社テクノミック）をもとに医薬産業政策研究所にて作成、厚生労働省にて集計

※1：2016-2020年に欧米で承認されたNMEのうち、2022年末時点で日本では承認を受けていない品目を未承認として集計

※2：2023年3月時点で開発情報のない品目を国内開発の未着手として集計

※3：欧米の承認取得年が設立から30年以内で承認取得前年の売上が5億米ドル未満の開発企業をベンチャーとして集計

※4：欧米にてオーファンドラッグ指定を承認時までに受けた品目をオーファンとして集計

※5：2022年末時点で欧米で小児適応を取得した品目を小児として集計

# ドラッグロス解消に向けた取組について

(参考) 第63回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和7年5月9日）資料2－1 抜粋、一部改変

欧米では承認されているが日本では承認されていない医薬品のうち、**国内開発未着手の医薬品86品目について、学会等からの要望を待つことなく、国が能動的に、未承認薬・適応外薬検討会議における医療上の必要性の評価のために必要な情報の整理を行う**ことで、未承認薬・適応外薬検討会議における評価、開発要請等の加速化を図る。

学会・患者会等からの  
未承認薬・適応外薬の要望

従来のルート



国内開発未着手の医薬品について、国が情報を整理

新規ルート



※令和6年度厚生労働科学特別研究事業「ドラッグ・ロスの実態調査と解決手段の構築」において、医薬品のデータ整理、関連学会へヒアリング調査、市場性調査、開発の優先順位付け等を実施

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（医療上の必要性を判断）

企業に対して開発要請

開発企業を公募



【市場性がない場合】

開発企業の公募を行いつつ、アカデミア主導での開発を支援し、薬事承認申請に活用可能なデータを取得

※上記により企業による開発着手を後押し  
※実施に当たってはAMEDによる開発支援、PMDAのRS戦略相談等も活用

企業による治験の実施等



薬事承認申請



# 「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 ＜代謝・その他 WG＞

## 目 次

＜その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

amisulpride 2

telotristat etiprate 4

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

plecanatide 6

要望番号	R7-8	要望者名	
要望された医薬品	一般名	amisulpride	
	会社名	Acacia Pharma Inc.	
要望内容	効能・効果	術後の悪心・嘔吐の予防・治療	
	用法・用量	予防：麻酔導入時に 5 mg を 1～2 分かけて単回静脈内投与する。 治療：術後の悪心時あるいは嘔吐時に、10 mg を 1～2 分かけて単回静脈内投与する。	
「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"/> その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患            [特記事項]            術後悪心・嘔吐（PONV（postoperative nausea and vomiting））は全身麻酔を受けた成人患者の約 30%、高リスク患者では最大 80% に発生する術後合併症であり、患者の QOL を著しく低下させる要因となる。特に、PONV は術後回復室（PACU）での滞在時間延長、入院期間の延長、再入院のリスク増加などにもつながると考える<sup>1)</sup>。</p> <p>1) Acacia Pharma Announces Successful Completion of BARHEMSYS® Post-approval Requirement Study in Patients with Severe Renal Impairment. [Online] Available from: <a href="https://www.globenewswire.com/news-release/2021/12/13/2350396/0/en/Acacia-Pharma-Announces-Successful-Completion-of-BARHEMSYS-Post-approval-Requirement-StudS-in-Patients-with-Severe-Renal-Impairment.html">https://www.globenewswire.com/news-release/2021/12/13/2350396/0/en/Acacia-Pharma-Announces-Successful-Completion-of-BARHEMSYS-Post-approval-Requirement-StudS-in-Patients-with-Severe-Renal-Impairment.html</a> [cited: 2025 May 28]</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 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            [特記事項]            Amisulpride は、米国の PONV ガイドラインにおいて、PONV の予防と治療に対する推奨薬の 1 つとして記載されている<sup>2)</sup>。本ガイドラインにおいて、PONV の予防はリスクの程度に応じて作用機序の異なる複数の制吐剤を併用すること、及び PONV 予防を受けた患者が PONV を発症した際には、予防的に投与した薬剤とは異なる作用機序の薬剤をレスキュー薬として使用することが推奨されている<sup>2)</sup>。PONV 予防の第 1 選択薬とされているグラニセトロンやオンダンセトロンは 5-HT<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストで</p>	

	<p>あるが、Amisulpride は D2/D3 受容体選択的アンタゴニストであり作用機序が異なるため、作用機序の異なる PONV 治療薬の選択肢を増やすという観点で有用性が期待できると考える。</p> <p>2) Tong J. Gan, Kumar G. Belani, Sergio Bergese, et al., Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. Anesth Analg. 2020 Aug;131(2):411-448. doi: 10.1213/ANE.0000000000004833.</p>
備 考	

要望番号	R7-9	要望者名	
要望された医薬品	一般名	telotristat etiprate	
	会社名	TerSera Therapeutics (米)	
要望内容	効能・効果	ソマトスタチンアナログ (SSA) 療法ではコントロールが不十分なカルチノイド症候群による下痢	
	用法・用量	250 mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。	
「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"/> その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>カルチノイド症候群による下痢は神経内分泌腫瘍に随伴する慢性症状であり、標準治療（ソマトスタチンアナログ (SSA) 製剤）で十分にコントロールできない患者が存在する<sup>1)</sup>。その場合、症状は進行性かつ難治性で、身体的・社会的機能を著しく阻害すると考える。</p> <p>1) Gade AK, Olariu E, Douthit NT. Carcinoid Syndrome: A Review. Cureus. 2020 Mar 5;12(3):e7186. doi: 10.7759/cureus.7186. PMID: 32257725.</p>	
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>カルチノイド症候群に伴う下痢の治療においては、SSA が標準治療に位置づけられているが、SSA 投与にもかかわらず下痢症状が持続する症例が存在することが示されており<sup>1)</sup>、SSA 単独による症状コントロールが不十分な患者が一定割合で存在することが考えられる。Telotristat etiprate は、カルチノイド症候群に伴う下痢が SSA で十分にコントロールできない患者に対して、SSA への上乗せで、プラセボに対する排便回数の有意な減少が報告されており、重篤な有害事象の頻度も限定的である<sup>2)</sup>。米国 National Comprehensive Cancer Network ガイドラインでは、SSA 不応例に対する選択肢として記載されている<sup>3)</sup>。以上を踏まえると、有効性、及び患者の負担軽減の観点から、本剤は医療上の有用性が期待できると判断した。</p>	

	<p>2) Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al., Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. J Clin Oncol. 2017 Jan;35(1):14-23. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2780. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27918724.</p> <p>3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 3.2021. <a href="https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2022/06/NCCN-Neuroendocrine-tumors-2021.pdf">https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2022/06/NCCN-Neuroendocrine-tumors-2021.pdf</a></p>
備 考	

要望番号	R7-10	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	plecanatide	
	会 社 名	Salix Pharmaceuticals	
要 望 内 容	効能・効果	・ 慢性便秘症（CIC）（器質的疾患による便秘を除く） ・ 便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）	
	用法・用量	1 日 1 回、3 mg を経口投与する。	
「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	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 〔特記事項〕 慢性特発性便秘（chronic idiopathic constipation : CIC）および便秘型過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome with constipation : IBS-C）は、生命を直接脅かす疾患ではないものの、いずれも頑固な便秘、腹部膨満感、腹痛などの腹部症状が長期に持続することから、日常生活の制限や精神的苦痛をもたらし、健康関連 QOL（quality of life）を著しく低下させる重篤な機能性消化管障害と位置づけられる <sup>1)</sup> 。特に IBS-C では、便秘症状に加えて強い腹痛や腹部不快感を繰り返すため、CIC よりも QOL 低下が著しいと考える <sup>2)</sup> 。  1) 大久保 秀則, 中島 淳, 6. 難治性便秘, 日本内科学会雑誌, 2013, 102 巻, 1 号, p. 83-89 2) 尾高 健夫, I. 慢性便秘の定義と分類, 日本内科学会雑誌, 2019, 108 巻, 1 号, p. 10-15		
	(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア～ウのいずれの基準にも該当しない 〔特記事項〕 本邦では、便秘症の治療薬として医薬品が複数承認されていることに加え、plecanatide と同じグアニル酸シクラーゼ C 受容体アゴニストであるリナクロチド（linaclotide）が CIC 及び IBS-C を適応症として承認されている。提出された文献はいずれも本剤とプラセボの比較試験に係る報告であり、本剤の有効性・安全性を本邦既承認薬と直接比較した試験ではなく、また、メタアナリシスの結果においても plecanatide の有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れていることを示す知見は得られていな		



	<p>い。また、American Gastroenterological Association と American College of Gastroenterology が定めるガイドラインにおいて、市販薬で効果が不十分な場合に plecanatide と linaclotide の使用が推奨されているが<sup>3)</sup>、plecanatide が linaclotide よりも優先される旨の記載はない。以上を踏まえると、医療上の有用性の基準には該当しないと判断した。</p> <p>3) Chang L, Chey WD, Imdad A, Almario CV, Bharucha AE, Diem S, Greer KB, Hanson B, Harris LA, Ko C, Murad MH, Patel A, Shah ED, Lembo AJ, Sultan S. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. Gastroenterology. 2023 Jun;164(7):1086-1106. doi: 10.1053/j.gastro.2023.03.214. PMID: 37211380; PMCID: PMC10542656.</p>
備 考	

## 「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

##### ＜診断用薬分野＞

##### 【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

macimorelin acetate 2

##### 【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

fluorodopa F18 4

##### ＜生殖器官用薬分野＞

##### 【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

elagolix 6

要望番号	R7-11	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	macimorelin acetate	
	会 社 名	Aeterna Zentaris GmbH（米） Atnahs Pharma UK Limited.（英） Consilient Health Limited（独） ATNAHS PHARMA NETHERLANDS（仏）	
要 望 内 容	効能・効果	成人成長ホルモン分泌不全症の診断	
	用法・用量	少なくとも 8 時間の絶食の後に 0.5 mg/kg を単回経口投与する。	
「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		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 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 〔特記事項〕 成人成長ホルモン分泌不全症は、成人において成長ホルモン（GH）の分泌不全により、生活の質(QOL)の低下と体脂肪増加、筋肉・骨塩量減少などの体組成異常および血中脂質高値などの代謝障害を呈し予後が悪化する病気である。症状として、疲れやすい、スタミナの低下、集中力低下、気力の低下、うつ状態など <sup>1)</sup> が現れ、生活の質が低下することにより日常生活に著しい影響をきたす疾患であり、原因によるが多くの場合 GH 分泌低下は生涯継続する <sup>1)</sup> 。  1) 日本内分泌学会. 成人成長ホルモン(GH)分泌不全症 [Online] Available from: <a href="https://www.j-endo.jp/modules/patient/index.php?content_id=109">https://www.j-endo.jp/modules/patient/index.php?content_id=109</a>	
		(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 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 〔特記事項〕 本邦では、成長ホルモン分泌不全症の診断として、インスリン負荷試験（ITT）やアルギニン試験、グルカゴン負荷試験、GHRP-2（成長ホルモン放出ペプチド-2）負荷試験等の GH 分泌刺激試験が実施され、1 又は 2 種類の試験結果に基づき診断されている。ITT は診断精度が高く成長ホルモン分泌不全症診断のゴールドスタンダードとして確立されているが、重度の低血糖を引き起こ	

	<p>す可能性があることから高齢者や心疾患を持つ患者では禁忌とされている<sup>2)</sup>。また、アルギニン試験とグルカゴン負荷試験は ITT と比較して安全性は優れているものの、いずれも肥満者で偽陽性がでる可能性が指摘されており、グルカゴン試験は検査時間による負担が大きい等の実施上の問題点がある。GHRP-2 負荷試験は macimorelin と機序が類似する診断薬であり、感度、特異度 80-90%とインスリン負荷試験とほぼ同等の診断性能を有し、安全性も優れていることが報告されているが<sup>3,4,5)</sup>、侵襲性のある静脈内投与による負荷試験である。一方で、macimorelin は、AAACE/ACE ガイドラインにおいて、インスリン負荷試験が禁忌、または実施困難な場合の代替試験として推奨されている<sup>2)</sup>。ITT と同等の診断性能を有すると報告されており、他の GH 負荷試験と比較して副作用が少なく忍容性が良好であることに加えて、経口投与のため侵襲性が低く、検査時間が 90 分と既存の診断法よりも短いことから患者や医療機関の負担も少ない。以上を踏まえると、本剤は医療上の有用性が高いと考える。</p> <p>2) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. AAACE 2019 Guidelines Volume 25, Issue 11, p1191-1232 November 2019 [Online] Available from: <a href="https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)35145-4/fulltext">https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)35145-4/fulltext</a></p> <p>3) Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, et al., The arginine and GHRP-2 tests as alternatives to the insulin tolerance test for the diagnosis of adult GH deficiency in Japanese patients: a comparison. Endocr J. 2013;60(1):97-105. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0230. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23079545.</p> <p>4) Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, et al., Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. Endocr Connect. 2023 Jun 12;12(7):e220504. doi: 10.1530/EC-22-0504. PMID: 37052176.</p> <p>5) Chihara K, Shimatsu A, Hizuka N, et al., A simple diagnostic test using GH-releasing peptide-2 in adult GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2007 Jul;157(1):19-27. doi: 10.1530/EJE-07-0066. PMID: 17609397.</p>
備 考	

要望番号	R7-12	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	fluorodopa F18	
	会 社 名	The Feinstein Institutes for Medical Research	
要 望 内 容	効能・効果	線条体のドパミン作動性神経終末を可視化することによるパーキンソン症候群の診断	
	用法・用量	成人の場合、185 MBq（5 mCi）を1分間かけて静脈内投与する。 投与量は、検査の目的および使用する画像診断装置の特性に応じて最小限に抑えること。	
「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		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 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 〔特記事項〕 パーキンソン病（以下、「PD」）は、黒質線条体のドパミン神経細胞が障害されることで生じ、安静時振戦、筋強剛、運動緩慢、姿勢反射障害等の運動症状を呈する神経変性疾患であり、自律神経障害、うつ症状、睡眠障害、認知機能障害等の非運動症状も高頻度で合併する <sup>1)</sup> 。また、PD とは異なる原因で生じるものを含め、PD に類似した運動症状を呈する疾患を総称してパーキンソン症候群（以下、「PS」）という。PS は、病気の進行により日常生活に著しい影響を及ぼすと判断した。。  1) パーキンソン病診療ガイドライン 2018 一般社団法人 日本神経学会; 2018. p2-3 及び p11-7	
		(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア～ウのいずれの基準にも該当しない 〔特記事項〕 fluorodopa F18 を用いた PET 検査は、線条体のドパミン作動性神経終末を可視化する診断法であり、PS の診断において、他の診断検査を補完するものとして使用される。本邦では、類似する診断法としてイオフルパン（ <sup>123</sup> I）を用いた SPECT 検査が実施されている。fluorodopa F18 がドパミン作動性神経のドパミン合成・貯蔵能の情報を提供するのに対して、イオフルパン（ <sup>123</sup> I）はドパミン作動性神経終末に存在するドパミントランスポーターの密度を可視化するという作用機序の違いがあるが、いずれもドパミン作動性神経の変性・脱落を評価し、PS の診断や本態性振戦との鑑別をするために用いられる。fluorodopa F18 を用いた PET 検査は、イオフルパン（ <sup>123</sup> I）を用いた SPECT 検査と比較して、感度・特異度は同程度である一方、空間解像度が優れており定	

	<p>量解析が可能であることが報告されている<sup>2)</sup>が、PS の診断やその結果に基づく治療方針の判断に対する有用性の比較を行った文献は提示されておらず、既存の療法と比べて明らかに優れているとは判断できない。加えて、欧米の診療ガイドライン等において fluorodopa F18 を用いた PET 検査を標準的な診断法として推奨する記載は確認できない。以上を踏まえると、医療上の有用性の基準には該当しないと判断した。</p> <p>2) Stormezand GN, de Meyer E, Koopmans KP, et al., Update on the Role of [18F]FDOPA PET/CT. Semin Nucl Med. 2024 Nov;54(6):845-855. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2024.09.004. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39384519.</p>
備 考	



要望番号	R7-13	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	elagolix	
	会 社 名	AbbVie	
要 望 内 容	効能・効果	子宮内膜症に伴う中等度から重度の疼痛の管理	
	用法・用量	1 日 1 回 150 mg（投与期間は最長 24 か月まで）、または 1 日 2 回 200 mg（投与期間は最長 6 か月まで）	
「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	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 〔特記事項〕 子宮内膜症は、子宮内膜又はその類似組織が子宮腔外に異所性に存在することにより生じ り、主な症状は、月経痛、月経時以外の下腹部痛、腰痛、性交痛等の疼痛であり 2)、患者の生活の質（QOL）や労働生産性を著しく低下させるとされている。放置すれば不妊や持続的な痛みにつながる可能性があり、早期かつ継続的な管理が必要な疾患であると考える。  1) 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第 5 版. 日本産科婦人科学会; 2025 2) 子宮内膜症取扱い規約 第 2 部 診療編. 金原出版; 2021. p20-2		
	(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア～ウのいずれの基準にも該当しない 〔特記事項〕 本邦では、子宮内膜症の治療薬として、GnRH アゴニストや黄体ホルモン製剤等の医薬品が複数承認されていることに加え、elagolix と同投与経路・同作用機序のレルゴリクスも承認されている。提出された文献はいずれも本剤とプラセボの比較試験に係る報告であり、本剤の有効性・安全性を本邦既承認薬と直接比較した試験ではなく、また、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ことを示す知見は得られていない。また、European Society of Human Reproduction and Embryology（ESHRE）が定めるガイドラインにおいて、GnRH アンタゴニストはホルモン治療で効果が不十分だった場合の第二選択薬として推奨されているが 3)、本剤が他の GnRH アンタゴニストよりも優先される旨の記載はないことに加え、本剤と同投与経路・同		

	<p>作用機序のレルゴリクスが本邦で承認されていることを踏まえると、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は判断できない。以上を踏まえると、医療上の有用性の基準には該当しないと判断した。</p> <p>3) Christian B, Attila B, Oskari H, et al,. Endometriosis Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. 2022.</p>
備 考	

# 「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 ＜抗菌・抗炎症 WG＞

## 目 次

### ＜抗炎症分野＞

#### 【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor	2
tezacaftor/ivacaftor	4

### ＜抗菌分野＞

#### 【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

eravacycline dihydrochloride	6
plazomicin sulfate	8

#### 【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

abametapir	10
------------	----

要望番号	R7-14	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor	
	会 社 名	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	
要 望 内 容	効能・効果	嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）遺伝子に少なくとも 1 つの F508del 変異を有する嚢胞性線維症、または臨床および/または in vitro データに基づいて elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor に反応性を示す他の変異を有する嚢胞性線維症	
	用法・用量	朝夕約 12 時間間隔をあけて高脂肪食とともに服用する。 ＜2 歳以上 6 歳未満、体重が 14 kg 未満＞ 朝：ivacaftor 60 mg/ tezacaftor 40 mg/ elexacaftor 80 mg 顆粒を 1 包、夕：ivacaftor 59.5 mg 顆粒を 1 包。 ＜2 歳以上 6 歳未満、体重が 14 kg 以上＞ 朝：ivacaftor 75 mg/ tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100mg 顆粒を 1 包、夕：ivacaftor 75 mg 顆粒を 1 包。 ＜6 歳以上 12 歳未満、体重が 30 kg 未満＞ 朝：ivacaftor 37.5 mg / tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg の配合錠を 2 錠、夕：ivacaftor 75 mg 錠 1 錠。 ＜6 歳以上 12 歳未満、体重が 30 kg 以上＞ 朝：ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50mg / elexacaftor 100 mg の配合錠を 2 錠、夕：ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠。 ＜12 歳以上＞ 朝：ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg の配合錠を 2 錠、夕：ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠。	
「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	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">ア</span> 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） 〔特記事項〕 嚢胞性線維症は、CFTR 遺伝子変異を原因とし、潜性遺伝する。遺伝子変異（バリエント）に基づく CFTR 蛋白の機能異常は、 1) mRNA の転写や安定性の障害、中途に生じた翻訳停止コドンのための CFTR 蛋白の産生障害、2) 翻訳後の CFTR 蛋白成熟過程の異常による細胞膜表面での発現障害、3) ATP 結合とチャネル調整機能の障害、4) クロライド（塩化物）イオン（Cl <sup>-</sup> ）の		

	<p>透過性障害、5) スプライシング異常による正常蛋白の減少に大別される<sup>1)</sup>。症状として、全身の分泌液／粘液（気道内液、腸管内液、膵液等）が著しく粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる症例や、胎便性イレウスをきたし膵臓の萎縮に伴う膵外分泌不全から消化吸収不良を生じ、呼吸器感染の繰り返しを経て呼吸不全となる症例が多い<sup>2)</sup>。2021 年 8 月までに蓄積された 127 症例（男性 62 例、女性 65 例）のデータでは、生存期間の中央値は 24.0 年となっており<sup>2)</sup>、生命に重大な影響のある疾患と考える。</p> <p>1) 竹山宜典, 仁尾正記, et al. 嚢胞性線維症の診療の手引き. 改訂第 2 版. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患 等克服研究事業「難治性膵疾患に関する研究班」2018 年 1 月. Available from: <a href="http://www2.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftebiki.pdf">http://www2.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftebiki.pdf</a></p> <p>2) 難病情報センター：嚢胞性線維症（指定難病 299）. Available from: <a href="https://www.nanbyou.or.jp/entry/4532">https://www.nanbyou.or.jp/entry/4532</a></p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 既存の療法が国内にない 〔特記事項〕</p> <p>本邦における嚢胞性線維症の治療は、去痰薬や抗菌薬による呼吸器感染症の予防や、膵酵素補充療法、高タンパク・高脂肪食による栄養療法など、対症療法が中心であり<sup>1)</sup>、嚢胞性線維症の根本的な治療法はない。elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor は、CFTR 遺伝子に少なくとも 1 つの F508del 変異を有する嚢胞性線維症患者を対象とした CFTR モジュレーターであり、肺機能の改善や呼吸器症状の緩和、生活の質の向上などの臨床的な有効性を示すことが報告されている<sup>3)</sup>。本邦において、F508del 変異を有する嚢胞性線維症患者は極めて稀である一方で、ヨーロッパ由来のアレルを持つ患者から F508del 変異が検出されていることが報告されていることから<sup>4)</sup>、本邦においても本剤の対象となる患者が少数存在すると考えられる。以上により、「既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。</p> <p>3) Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. Pharmaceuticals (Basel). 2023 Mar 8;16(3):410. doi: 10.3390/ph16030410. PMID: 36986509.</p> <p>4) Kozawa Y, Yamamoto A, Nakakuki M, et al., Clinical and genetic features of cystic fibrosis in Japan. J Hum Genet. 2023 Oct;68(10):671-680. doi: 10.1038/s10038-023-01160-2. Epub 2023 May 22. PMID: 37217688.</p>
備 考	

要望番号	R7-15	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	tezacaftor/ivacaftor	
	会 社 名	Vertex Pharmaceuticals Inc. (米) Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited (英、独、仏) Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated (加) Vertex Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd (豪)	
要 望 内 容	効能・効果	嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）遺伝子に F508del 変異のホモ接合体または in vitro データおよび/または臨床的証拠に基づいて tezacaftor ivacaftor に反応する CFTR 遺伝子に少なくとも 1 つの変異を有する嚢胞性線維症	
	用法・用量	朝夕約 12 時間間隔をあけて高脂肪食とともに服用する。 ＜6 歳以上 12 歳未満、体重 30 kg 未満＞ 朝：tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg、夕：ivacaftor 75 mg ＜6 歳以上 12 歳未満、体重 30 kg 以上＞ 朝：tezacaftor 100mg/ ivacaftor 150 mg、夕：ivacaftor 150 mg ＜12 歳以上＞ 朝：tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg、夕：ivacaftor 150 mg	
「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		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） 〔特記事項〕 嚢胞性線維症は、CFTR 遺伝子変異を原因とし、潜性遺伝する。遺伝子変異（バリエーション）に基づく CFTR 蛋白の機能異常は、 1) mRNA の転写や安定性の障害、中途に生じた翻訳停止コドンのための CFTR 蛋白の産生障害、2) 翻訳後の CFTR 蛋白成熟過程の異常による細胞膜表面での発現障害、3) ATP 結合とチャンネル調整機能の障害、4) クロライド（塩化物）イオン（Cl <sup>-</sup> ）の透過性障害、5) スプライシング異常による正常蛋白の減少に大別される <sup>1)</sup> 。症状として、全身の分泌液／粘液（気道内液、腸管	



	<p>内液、膵液等）が著しく粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる症例や、胎便性イレウスをきたし膵臓の萎縮に伴う膵外分泌不全から消化吸収不良を生じ、呼吸器感染の繰り返しを経て呼吸不全となる症例が多い<sup>2)</sup>。2021年8月までに蓄積された127症例（男性62例、女性65例）のデータでは、生存期間の中央値は24.0年となっており<sup>2)</sup>、生命に重大な影響のある疾患と考える。</p> <p>1) 竹山宜典, 仁尾正記, et al. 嚢胞性線維症の診療の手引き. 改訂第2版. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「難治性膵疾患に関する研究班」2018年1月. Available from: <a href="http://www2.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cfdebiki.pdf">http://www2.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cfdebiki.pdf</a></p> <p>2) 難病情報センター：嚢胞性線維症（指定難病299）. Available from: <a href="https://www.nanbyou.or.jp/entry/4532">https://www.nanbyou.or.jp/entry/4532</a></p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> 既存の療法が国内にない 〔特記事項〕</p> <p>本邦における嚢胞性線維症の治療は、去痰薬や抗菌薬による呼吸器感染症の予防や、膵酵素補充療法、高タンパク・高脂肪食による栄養療法など、対症療法が中心であり<sup>1)</sup>、嚢胞性線維症の根本的な治療法はない。tezacaftor/ivacaftorは、CFTR遺伝子のF508del変異ホモ接合体の嚢胞性線維症患者、または <i>in vitro</i> データおよび/または臨床的証拠に基づいて tezacaftor/ivacaftor に反応するCFTR遺伝子の変異を少なくとも一つ有する嚢胞性線維症患者を対象としたCFTRモジュレーターであり、肺機能の改善や肺急性増悪率の低下、生活の質の向上などの臨床的な有効性を示すことが報告されている<sup>3)</sup>。本邦において、F508del変異を有する嚢胞性線維症患者は極めて稀である一方で、ヨーロッパ由来のアレルを持つ患者からF508del変異が検出されていることが報告されていることから<sup>4)</sup>、本邦においても本剤の対象となる患者が少数存在すると考えられる。以上により、「既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。</p> <p>3) Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al., Tezacaftor- Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2013-2023. doi: 10.1056/NEJMoa1709846. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29099344.</p> <p>4) Kozawa Y, Yamamoto A, Nakakuki M, et al., Clinical and genetic features of cystic fibrosis in Japan. J Hum Genet. 2023 Oct;68(10):671-680. doi: 10.1038/s10038-023-01160-2. Epub 2023 May 22. PMID: 37217688.</p>
備 考	

要望番号	R7-16	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	eravacycline dihydrochloride	
	会 社 名	Tetraphase Pharmaceuticals, Inc. PAION Deutschland GmbH	
要 望 内 容	効能・効果	複雑性腹腔内感染症	
	用法・用量	18 歳以上の患者に 1 mg/kg を 12 時間ごとに約 60 分かけて点滴静注する。投与期間は 4～14 日間とする。	
「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"/> 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>腹腔内感染症は重症患者における敗血症の 2 番目に多い原因でもあり、集中治療室（ICU）患者の約 5%が罹患している。ICU 患者における腹腔内感染症による死亡率は 5～50%であり<sup>1)</sup>、腹腔内感染症は生命に重大な影響のある疾患と考える。</p> <p>1) Napolitano LM., Intra-abdominal Infections. Semin Respir Crit Care Med. 2022 Feb;43(1):10-27. doi: 10.1055/s-0041-1741053. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35172355.</p>	
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> 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</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>eravacycline は、MRSA やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌などの多剤耐性株を含む、様々なグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広いスペクトラム活性を示している<sup>2)</sup>。eravacycline は、本邦で腹腔内感染症の治療として用いられているメロペネムとの比較試験において非劣性が認められ<sup>3)</sup>、本邦において腹腔内感染症の多剤耐性菌治療に用いられているチゲサイクリンよりも抗菌活性が高い<sup>2)</sup>。さらに、eravacycline はチゲサイクリンと比較して有害事象に伴う中止が少なく、忍容性が高い<sup>4)</sup>。eravacycline は、米国外科感染症学会の定める腹腔内感染症ガイドラインにおいて、腹腔内感染症の初期治療薬として推奨されている<sup>5)</sup>ことから、欧米等において標準的療法に位置づけられていると判断した。</p> <p>2) LaPlante KL, Dhand A, Wright K, Lauterio M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. Ann Med. 2022</p>	

	<p>Dec;54(1):1686-1700. doi: 10.1080/07853890.2022.2085881. PMID: 35723082.</p> <p>3 ) Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, et al., IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. Clin Infect Dis. 2019 Aug 30;69(6):921-929. doi: 10.1093/cid/ciy1029. PMID: 30561562.</p> <p>4 ) Kong W, Deng T, Li S, et al., Efficacy, safety, and tolerability of antimicrobial agents for complicated intra-abdominal infection: a systematic review and network meta-analysis. BMC Infect Dis. 2023 Apr 21;23(1):256. doi: 10.1186/s12879-023-08209-9. PMID: 37085768.</p> <p>5 ) Huston JM, Barie PS, Dellinger EP, et al; Therapeutics and Guidelines Committee. The Surgical Infection Society Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection: 2024 Update. Surg Infect (Larchmt). 2024 Aug;25(6):419-435. doi: 10.1089/sur.2024.137. Epub 2024 Jul 11. PMID: 38990709.</p>
備 考	

要望番号	R7-17	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	plazomicin sulfate	
	会 社 名	Achaogen, Inc.	
要 望 内 容	効能・効果	複雑性尿路感染症	
	用法・用量	15 mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて静脈内投与する。4～7 日間投与する。	
「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"/> その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>複雑性尿路感染症は基礎疾患症状に加え、膀胱炎、腎盂腎炎の症状がみられる。無症状に近いものから、強い症状を呈するものまで幅広く<sup>1)</sup>、高齢者では重篤化し、敗血症の原因になっている場合もあると考える<sup>2)</sup>。</p> <p>1) 日本臨床検査医学会．尿路感染症．臨床検査のガイドライン 2005/2006．日本臨床検査医学会；2006. p.242 [Online]. Available from:<a href="https://www.jslm.org/books/guideline/05_06/242.pdf">https://www.jslm.org/books/guideline/05_06/242.pdf</a></p> <p>2) 日本緩和医療学会．泌尿器症状の緩和に関するガイドライン．2016 年版．日本緩和医療学会；2016. p. 2 - 6 [Online]. Available from: <a href="https://www.jspm.ne.jp/files/guideline/urology_2016/02_06.pdf">https://www.jspm.ne.jp/files/guideline/urology_2016/02_06.pdf</a></p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>plazomicin sulfate は、多剤耐性（カルバペネム耐性を含む）腸内細菌科細菌に対して殺菌活性を有するアミノグリコシド系抗菌薬である。IDSA が定める複雑性尿路感染症の診療ガイドラインにおいて、本剤を含む新規薬剤は、第 3 世代または第 4 世代セファロスポリン、カルバペネム系、ピペラシリン・タゾバクタム、またはフルオロキノロン系抗菌薬等の第一選択薬を耐性等の理由で使用できない場合の第二選択薬として使用が推奨されており<sup>3)</sup>、欧米等において標準的療法に位置づけられていると考え</p>	

	<p>られる。本邦において、複雑性尿路感染症の原因菌は多剤耐性菌が増加傾向にあり<sup>4)</sup>、本剤は複雑性尿路感染症治療の第二選択薬の選択肢を増やすという観点で医療上の有用性が高いと考えられる。また本邦では、カルバペネム耐性菌等の多剤耐性菌に対する治療薬として、ceftazidime/avibactam や imipenem/cilastatin/relebactam が承認されているが、これらの薬剤は1日に複数回の投与が必要であることに對し、本剤は1日1回の投与であり、利便性の観点でも有用性が期待できると判断した。</p> <p>3) IDSA Complicated Urinary Tract Infections (cUTI): Clinical Guidelines for Treatment and Management. July 17, 2025. Available from: <a href="https://www.idsociety.org/practice-guideline/complicated-urinary-tract-infections/">https://www.idsociety.org/practice-guideline/complicated-urinary-tract-infections/</a>.</p> <p>4) 一般社団法人日本感染症学会, 公益社団法人日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 尿路感染症・男性性器感染症ワーキンググループ. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 ―尿路感染症・男性性器感染症―. 感染症学雑誌 第90巻 第1号 [Online]. Available from: <a href="https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_JAID-JSC_2015_urinary-tract.pdf">https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_JAID-JSC_2015_urinary-tract.pdf</a></p>
備 考	

要望番号	R7-18	要望者名	
要望された医薬品	一般名	abametapir	
	会社名	Dr. Reddy's Laboratories, Inc.	
要望内容	効能・効果	アタマジラミの駆除	
	用法・用量	乾いた髪及び頭皮へ単回塗布（最大1ボトル210 mL 使用可能）し、10 分間放置後洗い流す。	
<p>「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> <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>アタマジラミはヒトの頭部に寄生、頭皮に噛みつき吸血するため、激しい掻痒が生じ<sup>1,2)</sup>、気が立つ、集中力を損なうなど日常生活に影響を与える。さらに、掻痒は睡眠障害や学業への支障を引き起こし、しばしば湿疹や二次感染（膿痂疹など）を合併して追加治療を要することがある。家庭内又は学校や保育施設などの集団生活の場でも感染拡大しやすく、登園・登校に支障をきたすことがあるなど、日常生活に著しい影響を及ぼすと考え。</p> <p>1) 横浜市，“アタマジラミについて”，最終更新日 2024 年 3 月 11 日，[Online] Available from: <a href="https://www.city.yokohama.lg.jp/kurashi/sumai-kurashi/seikatsu/kokyo/gaichu/atamajirami.html">https://www.city.yokohama.lg.jp/kurashi/sumai-kurashi/seikatsu/kokyo/gaichu/atamajirami.html</a></p> <p>2) 高知市，“アタマジラミが発生した場合の対処方法について”，[Online] Available from: <a href="https://www.city.kochi.kochi.jp/soshiki/36/kankyousirami.html">https://www.city.kochi.kochi.jp/soshiki/36/kankyousirami.html</a></p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア～ウのいずれの基準にも該当しない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>本邦ではアタマジラミ症に対する医薬品が複数承認されている。欧米の診療ガイドライン等において本剤に係る記載は確認できず、また、唯一承認されている米国において本剤の販売が停止されていることから、標準的療法に位置づけられているとは考えられない。以上を踏まえると、医療上の有用性についての基準には該当しないと判断した。</p>			
備考	Dr. Reddy's Laboratories, Inc.は、ビジネス上の理由により、米国における本剤の販売を中止している。		



# 「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

## ＜抗がん WG＞

### 目 次

#### ＜抗がん剤分野＞

##### 【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

ripretinib

2

要望番号	R7-19	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	ripretinib	
	会 社 名	Deciphera Pharmaceuticals, LLC (米、英、独、仏) Medison Pharma Canada Inc. (加) Specialised Therapeutics PM Pty Ltd (豪)	
要 望 内 容	効能・効果	イマチニブを含む3種類以上のキナーゼ阻害剤による治療歴のある進行性消化管間質腫瘍 (GIST) の成人患者の治療	
	用法・用量	150 mg を1日1回、経口投与する。	
「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"/> 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>切除不能な消化管間質腫瘍 (以下、「GIST」) の生存期間中央値は3.9年<sup>1)</sup>である等、生命に重大な影響がある疾患と判断した。</p> <p>1) 七島篤志, 赤澤祐子, 石原立, et al., 消化器難治癌シリーズ GIST (消化管間質腫瘍). 一般財団法人日本消化器病学会. 2025 年 4 月. [Online] Available from: <a href="https://www.jsge.or.jp/committees/intractable_cancer/pdf/GIST.pdf">https://www.jsge.or.jp/committees/intractable_cancer/pdf/GIST.pdf</a>.</p>	
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> 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</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>ripretinib は、NCCN ガイドラインにおいて、イマチニブメシル酸塩 (以下、「イマチニブ」)、スニチニブリンゴ酸塩 (以下、「スニチニブ」)、レゴラフェニブ水和物 (以下、「レゴラフェニブ」) 等による治療後に疾患進行が認められた切除不能な GIST に対する四次治療として推奨されている<sup>2)</sup>。本邦では、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療歴のある GIST に対してピミテスピブが承認されている。ピミテスピブは HSP90 を阻害することにより、腫瘍の増殖に関与するタンパクの発現量の減少、アポトーシスの誘導等を介して腫瘍増殖抑制作用を示す一方、ripretinib はチロシンキナーゼを阻害することにより腫瘍増</p>	

	<p>殖抑制作用を示すと考えられている。以上を踏まえると、<b>riporetinib</b> は、欧米等で標準的療法に位置づけられていることに加えて、本邦既承認のピミテスピブと作用機序が異なることから、治療選択肢を多様化するという観点で、国内における有用性が期待できると判断した。</p> <p>2) NCCN Guidelines Version 1. Gastrointestinal Stromal Tumors.2025. [Online] Available from:<a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf</a>.</p>
備 考	

## 「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

### <小児 WG>

#### 目 次

##### <小児分野>

##### 【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

velmanase alfa

2

要望番号	R7-20	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	velmanase alfa	
	会 社 名	Chiesi USA, Inc. (米) Chiesi Limited (英) Chiesi GmbH (独) Chiesi S.A.S. (仏) Chiesi Australia Pty Ltd (豪)	
要 望 内 容	効能・効果	$\alpha$ -マンノシドーシス	
	用法・用量	1 mg/kg を週に 1 回、点滴静注する。	
「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"/> 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>[特記事項]</p> <p>「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診療の手引き」によると<sup>1)</sup>、特に <math>\alpha</math>-マンノシドーシス乳児型 (I 型) において致死性が高く、生後 3 か月～1 歳で発症し、重症例は 3～10 歳までに主に中枢神経系 (CNS) の症状の進行により死亡することが多い。一方、中枢神経症状のない又は軽度の若年成人型 (II 型) が存在し、比較的緩徐に粗な顔貌、筋力低下、肝脾腫、dysostosis multiplex (多発性骨異形成) による関節拘縮が進行し、心臓弁膜症も合併するため、未治療では不可逆的に、歩行不能となり、身の回りの活動 (入浴、着替え、歯磨きなど) も困難になる。未治療患者の死亡年齢の中央値は 45 歳であり、平均は 40.3 ± 13.2 歳 (範囲は 18 歳から 56 歳) と報告されている<sup>2)</sup>。</p> <p>1) 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班編集. ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き, 診断と治療社, 2015.3. Available from: <a href="http://www.japan-lsd-mhlw.jp/doc/lstd_pd_diagnosis-manual.pdf">http://www.japan-lsd-mhlw.jp/doc/lstd_pd_diagnosis-manual.pdf</a></p> <p>2) Guffon N, Burton BK, Ficicioglu C, et al., Monitoring and integrated care coordination of patients with alpha-mannosidosis: A global Delphi consensus study. Mol Genet Metab. 2024 Aug;142(4):108519. doi: 10.1016/j.ymgme.2024.108519. Epub 2024 Jun 23. PMID: 39024860.</p>	

	<p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> 既存の療法が国内にない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>本邦において、<math>\alpha</math>-マンノシドーシスに係る効能・効果で承認された医薬品等はない。非神経学的症状への治療法として、海外で実施された rhLAMAN-07 および rhLAMAN-09 の臨床試験において、長期的な効果が検証されており、本剤の投与群においては、心肺機能を評価する 6 分間歩行試験や 3 分間昇段テストで改善が確認されている<sup>3)</sup>。安全性について、造血幹細胞移植より優位性があると判断した。</p> <p>3) Guffon N, Borgwardt L, Tylki-Szymańska A et al., Extended long-term efficacy and safety of velmanase alfa treatment up to 12 years in patients with alpha-mannosidosis. J Inherit Metab Dis. 2025 Jan;48(1):e12799. doi: 10.1002/jimd.12799. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39381850.</p>
備 考	

## 「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

### ＜精神・神経 WG＞

#### 目 次

##### ＜精神・神経用薬分野＞

##### 【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

deflazacort

2

要望番号	R7-21	要望者名	
要望された医薬品	一般名	deflazacort	
	会社名	Marathon Pharmaceuticals, LLC	
要望内容	効能・効果	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	
	用法・用量	体重 1 kg 当たり 0.9 mg を 1 日 1 回経口投与する。	
「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"/> 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy ; DMD）は、3-4 歳ごろから筋力低下に伴い運動能力が低下し、10 歳前後に歩行不能となる。10 歳前から呼吸不全、心筋症の合併を認めるが、発症時期や進行には個人差がある<sup>1)</sup>。2014 年の報告によると<sup>2)</sup>、2012 年の死亡時平均年齢は 32.4 歳であり、死因の半数は心臓関連死であった。以上より、DMD は生命に重大な影響がある疾患と言える。</p> <p>1) 厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究 H26-神経・筋一般-004 平成 26 年度 委託業務成果報告書（業務項目）筋ジストロフィー指定難病検討資料の作成. Tokyo: 厚生労働科学研究成果データベース.; 1999 Mar 29 Available from:<a href="https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/147111/201446031A/201446031A0003.pdf">https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/147111/201446031A/201446031A0003.pdf</a>.</p> <p>2) Saito T, Tatara K, Kawai M. [Changes in clinical condition and causes of death of inpatients with Duchenne muscular dystrophy in Japan from 1999 to 2012]. Rinsho Shinkeigaku. 2014;54(10):783-90. doi: 10.5692/clinicalneuro.54.783. PMID: 25342011.</p>	
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>本邦では、DMD 治療薬として deflazacort と同種同効薬の prednisolone が承認されている。また、viltolarsen や delandistrogene</p>	



	<p>moxeparvovec も DMD 治療薬として承認（条件及び期限付承認を含む）されているが、viltolarsen はジストロフィン遺伝子のエクソン 53 を標的とするアンチセンス核酸であり、適応患者はエクソン 53 欠損患者に限定され、delandistrogene moxeparvovec は遺伝子治療用製品であり、投与対象はエクソン 8 及び／又はエクソン 9 の一部又は全体の欠失変異を有さず、抗 AAVrh74 抗体が陰性である 3 歳以上 8 歳未満の歩行可能な方に限定されることから、遺伝子変異に依存せず、全ての DMD 患者に使用できる既承認薬は prednisolone に限られる。海外の診療ガイドラインにおいて、deflazacort は、prednisone（または prednisolone）とともに DMD に対する治療選択肢の一つとして推奨されており<sup>3)</sup>、DMD の標準的療法に位置づけられていると考えられる。</p> <p>3) Birnkrant DB, Bushby K, Bann CM, et al., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018 Mar;17(3):251-267. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29395989.</p>
備 考	

以下の品目については、未承認薬検討会議における医療上の必要性の評価を実施するために必要な情報が不足していることから、令和8年度以降の調査事業においても引き続き情報の整理を行い、整理できたものから順次、未承認薬検討会議における評価を実施することとしたい。

## 医療上の必要性の評価を保留にする品目

販売名	成分名（一般名）	効能・効果	備考
VYLEESI	ブレメラノチド酢酸塩	性的欲求低下障害 (HSDD)	本邦において本剤の適応対象となる具体的な患者像について学会に照会する。
ASPARLAS	カラスパルガーゼペゴル	急性リンパ性白血病 (ALL)	本邦既承認薬（オンキヤスパー）に対する本剤の医療上の有用性について学会に照会する。
LUCEMYRA	ロフェキシジン塩酸塩	オピオイド離脱症状緩和薬	本邦において本剤の適応対象となる具体的な患者像について学会に照会する。
EXONDYS 51	エテプリルセン	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	本剤は米国において迅速承認制度の下で承認されており、引き続き臨床上の有用性に関する臨床試験について調査を行う。

# 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

資料3-1

学会や患者団体等から提出された要望のうち、医療上の必要性に係る検討状況

(令和8年2月6日 第67回会議) ※ 要望等の件数は会議1ヶ月前締め

			第Ⅰ～Ⅲ回 要望※1	第Ⅳ回 要望※1	合計	前回からの変動理由 (括弧内は前回会議からの増減)
学会・患者団体等からの要望総数			832件	264件 (+4)	1096件	新規要望を受理(+4件) ※2
 専門WG	検討中		4件	64件 (+4)	68件	新規要望を受理(+4件)
	検討 済	必要性高い	348件	117件	465件	
		必要性高くない	187件	16件	203件	
 本会議	検討 済	必要性高い	348件	117件 (+1)	465件	前回審議(+1件)
		必要性高くない	187件	16件	203件	
対象外	既に開発中		21件	11件	32件	
	取下げ等		272件	56件	328件	

※1 要望受付時期：第Ⅰ回 2009.6.18～8.17、第Ⅱ回 2011.8.2～9.30、第Ⅲ回 2013.8.1～2015.6.30、第Ⅳ回 2015.7.1～随時募集

※2 個々の品目の詳細は別添を参照

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(第Ⅰ～Ⅲ回要望)

別添

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
＜抗菌・抗炎症WG＞									
1	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
2	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。 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。 ※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
3	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。 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。 ※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
4	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。 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。 ※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

未承認薬	0
適応外薬	4
合計	4

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（第Ⅳ回要望）

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
＜代謝・その他WG＞									
1	IV-194	ヒドロキシコバラミン	ビタミンB12反応性メチルマロン酸血症、 cobC異常症における代謝動態の改善	1～14mg/週 筋注または静注	日本先天代謝異常学会	エイワイファーマ株式会社	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中
2	IVS-33	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	未熟児貧血	週1回10μg/kgを皮下投与する	日本新生児成育医学会	協和キリン株式会社	迅速実用化	○	企業見解を確認中
3	IV-223	ヒドロコルチゾン	新生児/乳児期、小児期、青年期(18歳未満)の副腎皮質機能不全患者における補充療法	一日6～20mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を2～3回分割投与。一回量は約0.5～10mg。剤形の組み合わせにより、新生児から思春期までの用量をカバーできる。	日本小児内分泌学会	Eton Pharmaceuticals.	未承認薬	○	要望書の内容について要望者に確認中
＜循環器WG＞									
4	IV-54	アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液	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		今後の方針を検討中
5	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)	月経前不快気分障害(PMDD)	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		今後の方針を検討中
6	IV-103	リバーロキサバン	深部静脈血栓症及び肺血栓塞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塞栓症発症後の初期3週間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		今後の方針を検討中
7	IV-104	アピキサバン	静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制	通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。6ヶ月間の維持療法後は再発と出血のリスクを勘案して5mgまたは2.5mgを1日2回経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、2.5mgを1日2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	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ株式会社	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
8	IV-163	デクスラゾキサン	小児悪性腫瘍患者におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用による心筋症発症抑制および重症化抑制	<p>心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法</p> <p>使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキサンを更に希釈して使用すること。</p> <p>ドキソルビンあるいはエピルビン投与前15分かけてデクスラゾキサンを静脈内注入により投与する。ドキソルビンあるいはエピルビンを以後も投与する場合はデクスラゾキサンの投与も継続する。ただし静注により投与しないこと。</p> <p>デクスラゾキサンのドキソルビンあるいはエピルビンに対する推奨用法用量比率は10:1である(例えば、500mg/m<sup>2</sup> デクスラゾキサン: 50mg/m<sup>2</sup>ドキソルビン、600mg/m<sup>2</sup> デクスラゾキサン: 60mg/m<sup>2</sup>エピルビン)。デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキソルビンあるいはエピルビンを投与する。</p> <p>小児の場合 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療を受ける小児・思春期の心筋症発生抑制および重症化抑制。腫瘍制御を維持するためにドキソルビンあるいはエピルビン等治療を継続する小児がん・肉腫において、ドキソルビンあるいはエピルビン等投与に伴う心筋症の発現率および重症度を低下させる。</p>	一般社団法人 日本腫瘍循環器学会	キッセイ薬品工業株式会社	適応外薬	○	企業見解確認中
9	IV-164	デクスラゾキサン	成人転移性乳癌患者におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心筋症発症抑制	<p>心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法</p> <p>使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキサンを更に希釈して使用すること。</p> <p>ドキソルビンあるいはエピルビン投与前15分かけてデクスラゾキサンを静脈内注入により投与する。ドキソルビンあるいはエピルビンを以後も投与する場合はデクスラゾキサンの投与も継続する。ただし静注により投与しないこと。</p> <p>デクスラゾキサンのドキソルビンあるいはエピルビンに対する推奨用法用量比率は10:1である(例えば、500mg/m<sup>2</sup> デクスラゾキサン: 50mg/m<sup>2</sup>ドキソルビン、600mg/m<sup>2</sup> デクスラゾキサン: 60mg/m<sup>2</sup>エピルビン)。デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキソルビンあるいはエピルビンを投与する。</p> <p>成人の場合: 累積ドキソルビン量300 mg/m<sup>2</sup>あるいは累積エピルビン量540 mg/m<sup>2</sup>腫瘍制御を維持するためにドキソルビンあるいはエピルビン治療を継続する転移性乳がんにおいて、ドキソルビンあるいはエピルビン投与に伴う心筋症の発現率および重症度を低下させる。ドキソルビンあるいはエピルビン開始とともにデクスラゾキサンを使用しないこと。</p>	一般社団法人 日本腫瘍循環器学会	キッセイ薬品工業株式会社	適応外薬		企業見解確認中
10	IV-167	ガルカネズマブ (遺伝子組換え)	群発頭痛発作の発症抑制	300mgを1ヶ月間隔で皮下投与する。	個人	日本イーライリリー株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中
11	IV-170	尿素(13C)	小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの感染診断	通常、 <u>小児・未成年者(青年)</u> には、尿素(13C)として100mg(1錠)を空腹時に経口投与する。	一般社団法人日本ヘリコバクター学会	大塚製薬株式会社	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
12	IV-191	リツキシマブ(遺伝子組換え)	○ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ※リツキシマブ(遺伝子組換え)の効能又は効果として、既に後天性血栓性血小板減少性紫斑病に対する承認が得られているが、効能又は効果に関連する注意において再発又は難治の場合に使用が制限されていることから、当該使用上の注意の改訂を希望する。	〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉 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4回点滴静注する。  〈効能共通〉 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。	一般社団法人 日本血液学会	全薬工業株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
13	IV-198	tenecteplase	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)	体重kg当たりtenecteplase 0.25mgを静脈内ボース投与する。	日本脳卒中学会	Boehringer Ingelheim(欧州、豪州、アジア)	未承認薬		今後の方針を検討中
14	IV-201	無水エタノール	不整脈(心房性および心室性)に対する経皮的エタノール注入療法	目標血管に対し1ccを2分かけて注入する。標的血管によって合計4回までの注入を繰り返す	日本不整脈心電学会	扶桑薬品 ヴィアトリス・ヘルスケア	適応外薬		企業見解を確認中
15	IV-216	マルトール第二鉄	鉄欠乏症を有する肺動脈性肺高血圧症	30mgを1日2回経口投与	NPO法人 PAHの会	Shield Therapeutics plc	未承認薬		今後の方針を検討中
16	IV-221	ヒト合成セクレチン	内視鏡的逆行性胆管膵管造影時に十二指腸主乳頭および副乳頭の確認を容易にするための膵液分泌の刺激	体重1kgあたり0.2μgを1分以上かけて静脈投与する。	日本膵臓学会	ChiRhoClin, Inc.社(米国 Burtonsville)	未承認薬		要望書を確認中
17	IVS-32	アミノレブリン酸塩酸塩	経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化 尿管鏡検査時における上部尿路上皮癌の可視化	＜経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化＞ 通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20mg/kgを、膀胱鏡挿入2～8時間前に、水に溶解して経口投与する。 ＜尿管鏡検査時における上部尿路上皮癌の可視化＞ 通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20mg/kgを、尿管鏡挿入2～8時間前に、水に溶解して経口投与する。	一般社団法人 日本泌尿器科学会、一般社団法人 日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会、泌尿器光力学研究会	SBIファーマ株式会社	迅速実用化		企業見解を確認中
＜精神・神経WG＞									
18	IV-199	Cisatracurium besylate(成人)	気管挿管時の筋弛緩、麻酔時の筋弛緩、ならびに集中治療室における呼吸管理時の筋弛緩	静脈内投与 気管挿管時:0.10～0.15 mg/kg 維持:0.02～0.03 mg/kg(10'25分毎) 持続投与:3 mcg/kg/min(開始時) 1-2 mcg/kg/min(安定時)	公益社団法人 日本麻酔科学会	Abbvie Aspen Kalceks Omega	未承認薬		要望書の内容について要望者に確認中



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
19	IV-200	Cisatracurium besylate (小児)	気管挿管時の筋弛緩、麻酔時の筋弛緩、ならびに集中治療室における呼吸管理時の筋弛緩	静脈内投与 気管挿管時： 【成人】0.10-0.15 mg/kg 【2~12歳】0.10-0.15 mg/kg 【1~23ヶ月】0.15 mg/kg 維持： 【成人】0.02-0.03 mg/kg (10-25分毎) 【2~12歳】0.02 mg/kg 持続投与： 【成人】 3 mcg/kg/min (開始時)、1-2 mcg/kg/min (安定時) 【2~12歳】 3 mcg/kg/min (開始時)、1-2 mcg/kg/min (安定時)	公益社団法人 日本麻酔科学会	Abbvie Aspen Kalceks Omega	未承認薬	○	要望書の内容について要望者に確認中
20	IV-204	プロプラノロール塩酸塩	本態性高血圧症(軽症～中等症) 狭心症 褐色細胞腫手術時 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 片頭痛発作の発症抑制 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 <u>本態性振戦</u>	1.本態性高血圧症(軽症～中等症)に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30～60mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は120mgまで漸増し、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。 2.狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合 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。 3.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 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。 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。効果が不十分な場合には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。 4.片頭痛発作の発症抑制に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20～30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。 5.右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合 通常、乳幼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、症状により適宜増減する。効果が不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができる。 6.本態性振戦に使用する場合 <u>経口、10mg～30mg/日。1日に1～3回に分割投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日投与量として60mgを超えないこと。</u>	日本神経学会	太陽ファルマ株式会社	適応外薬		要望書を確認中
21	IV-215	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)	レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群) 通常成人はレボドパ量として1回量50mg～100mgを必要時に経口投与する。 なお、症状に応じて適宜漸増するが、レボドパの1日総量として200mgを超えないようにすること。	日本神経学会、日本神経治療学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)	太陽ファルマ株式会社	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
22	IV-224	プリミドン	○てんかんのけいれん発作 ○精神運動発作 ○小型(運動)発作 ○本態性振戦	抗てんかん薬として 【成人】 1日1.5g, 2～3回分割経口投与。ただし治療初期3日間は1日0.25gとし、症状の消長を考慮しながら3日毎に0.25gずつ漸増する。  【2歳まで】1日0.25～0.50g 【3～5歳まで】1日0.50～0.75g 【6～15歳まで】0.75～1.00g  小児については0.125 gから始め、3～4日間毎に0.125 gずつ漸増する。  抗振戦薬として 25mg眠前投与より開始し、約3週間かけて150mgまで漸増する。その後症状の消長を考慮し、最大750mgまで増量できる。	個人	日医工株式会社	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															
＜抗菌・抗炎症WG＞																								
23	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															
24	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															
25	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	<p>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。</p> <table><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> <p>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。</p>		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																						
26	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	○	更新情報を要望者に確認中															
27	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	○	更新情報を要望者に確認中															
28	Ⅳ-107	トシリズマブ	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善	通常、成人にはトシリズマブとして1回162mgを1週間隔で皮下注射する。	日本リウマチ学会 日本呼吸器学会	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中															

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
29	IV-182	ヒドロキシクロロキン硫酸塩(成人)	関節リウマチ	通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として200mg又は400mgを1日1回食後に経口投与する。 ただし、1日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。 女性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.85 男性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.9 ・理想体重が31kg以上46kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)を経口投与する。 ・理想体重が46kg以上62kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)と1日1回2錠(400mg)を1日おきに経口投与する。 ・理想体重が62kg以上の場合、1日1回2錠(400mg)を経口投与する	一般社団法人日本リウマチ学会	サノフィ株式会社	適応外薬		検討中
30	IV-184	ヒドロキシクロロキン硫酸塩(小児)	若年性特発性関節炎	通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として200mg又は400mgを1日1回食後に経口投与する。 ただし、1日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。 女性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.85 男性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.9 ・理想体重が31kg以上46kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)を経口投与する。 ・理想体重が46kg以上62kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)と1日1回2錠(400mg)を1日おきに経口投与する。 ・理想体重が62kg以上の場合、1日1回2錠(400mg)を経口投与する。	一般社団法人日本リウマチ学会	サノフィ株式会社	適応外薬	○	検討中
31	IV-187	トシリズマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な(重症型)下記疾患 再発性多発軟骨炎	1回162mgを2週間隔で皮下注射する。さらに効果不十分の場合、1回162mgを1週間隔で皮下注射する。	一般社団法人日本リウマチ学会	中外製薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
32	IV-192	アドレナリン	マムシ抗毒素投与の際のアナフィラキシー予防	成人に対してまむし抗毒素の投与前にアドレナリン1回0.25 - 0.3 mgを皮下注射または筋肉内注射する	日本中毒学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
33	IV-195	ニトロフラントイン	ニトロフラントインに感受性がある、もしくは感受性が強く疑われる原因菌によって引き起こされる急性単純性膀胱炎の治療に適応される。	成人において100mgを1日2回、投与期間は5から7日とする。食事と一緒に服用。	日本感染症学会、日本化学療法学会	Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc.	未承認薬		要望書の内容を要望者に確認中

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
34	IV-196	エルタペネムナ トリウム	1.1 複雑性腹腔内感染症 エルタペネム（一般名：エルタペネムナ トリウム、商品名：INVANZ）は、 Escherichia coli、Clostridium clostridioforme、Eubacterium lentum、 Peptostreptococcus species、 Bacteroides fragilis、Bacteroides distasonis、Bacteroides ovatus、 Bacteroides thetaiotaomicron、または Bacteroides uniformisに起因する複雑性 腹腔内感染症の成人患者および小児患 者（生後3ヵ月以上）の治療に適応され る。 1.2 骨髄炎を伴わない糖尿病性足感染 症を含む複雑性皮膚・皮膚構造感染症 エルタペネムは、骨髄炎を伴わない糖 尿病性足感染症を含む、 Staphylococcus aureus（メチシリン感受 性分離菌のみ）、Streptococcus agalactiae、Streptococcus pyogenes、 Escherichia coli、Klebsiella pneumoniae、 Proteus mirabilis、Bacteroides fragilis、 Peptostreptococcus species、 Porphyromonas asaccharolytica、または Prevotella biviaによる複雑性皮膚・皮膚 構造感染症の成人患者および小児患者 （生後3ヵ月以上）の治療に適応される。 エルタペネムは、骨髄炎を合併した糖尿 病性足感染症では研究されていない〔臨 床試験（14）を参照〕。 1.3 市中肺炎 エルタペネムは、菌血症、インフルエン ザ菌（β-ラクタマーゼ非産生菌のみ）、 モラクセラ・カタラーリスが同時に存在す る場合を含む、肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae）（ペニシリン感受性菌のみ） による市中肺炎の成人患者および小児 患者（生後3ヵ月以上）の治療に適応され る。 1.4 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症 エルタペネムは、大腸菌（菌血症を合 併している場合を含む）または肺炎桿菌 による腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染 症の成人患者および小児患者（生後3ヵ 月以上）の治療に適応される。 1.5 分娩後子宮内臓筋膜炎、敗血症性 流産、婦人科手術後感染症を含む急性 骨盤内感染症 エルタペネムは、Streptococcus agalactiae、Escherichia coli、 Bacteroides fragilis、Porphyromonas asaccharolytica、Peptostreptococcus	2.1 すべての患者への使用説明 静脈内または筋肉内投与の場合 エルタペネムを他の薬剤と混合または混注しないこと。デキストロース （α-D-グルコース）を含む希釈液を使用しないこと。 エルタペネムは、点滴静脈内注射で最長14日間または筋肉内注射で 最長7日間で投与することができる。静脈内投与の場合、エルタペネムは 30分かけて注入する。 筋肉内投与が適切な感染症の治療では、エルタペネムの静脈内投与の 代わりとして筋肉内投与が使用できる。 2.2 治療レジメン 13歳以上 13歳以上の患者におけるエルタペネムの用量は、1日1回1グラム（g）で ある〔臨床薬理（12.3）を参照〕。 生後3ヵ月～12歳 生後3ヵ月から12歳までの患者におけるエルタペネムの用量は、 15mg/kgを1日2回（1g/日を超えない）である。 表1にエルタペネムの治療指針を示す。（表1は要望書参照） 2.3 成人における予防レジメン 表2に成人における予防指針を示す（表2は要望書参照） 2.4 腎機能障害のある患者 エルタペネムは、腎機能障害のある成人患者における感染症の治療に 使用することができる。クレアチニンクリアランスが30mL/分/1.73m2以上 の患者では、投与量の調整は必要ない。クレアチニンクリアランス≤ 30mL/分/1.73m2）および末期腎疾患（クレアチニンクリアランス≤10mL/ 分/1.73m2）の成人患者には、1日500mgを投与する。血液透析前6時間 以内にエルタペネムを投与する場合は、150mgの追加投与が推奨され る。腎機能障害のある小児患者におけるデータはない。 2.5 血液透析中の患者 血液透析を受けている成人患者に対して、エルタペネムを1日推奨用 量である500mgを血液透析前6時間以内に投与する場合、血液透析後に 150mgを追加投与することが推奨される。エルタペネムを血液透析の6時 間以上前に投与する場合は、追加投与は必要ない。腹膜透析または血 液濾過を受けている患者におけるデータはない。血液透析を受けている 小児患者におけるデータはない。 血清クレアチニンデータのみが入手可能な場合、クレアチニンクリアラ ンスの推定には以下の式 が使用できる。血清クレアチニンは腎機能の 定常状態を表すはずである。 男性：（体重（kg）×（140-年齢（歳））/（72）×血清クレアチニン （mg/100mL） 女性：（0.85）×（男性について計算した値） 2.6 肝機能障害のある患者 肝機能障害のある患者では、用量調節の推奨はできない〔特定の人口 における使用（8.7）および臨床薬理学（12.3）を参照〕。 2.7 投与のための調製及び溶解 バイアル 成人および13歳以上の小児患者 静脈内投与の調整： エルタペネムを他の薬剤と混合または混注しないこと。 デキストロース（α-D-グルコース）を含む希釈剤を使用しないこと。 エルタペネムは、必ず投与前に溶解し、更に希釈して使用すること。 1. エルタペネムの1gバイアルを10mLの注射用水、0.9% 塩化ナトリウム注 射液、または注射用静菌水のいずれかで溶解する。注射器には21ゲー	日本感染症学会、日本 化学療法学会	Merck & Co., Inc.	未承認薬	要望書の内容を要 望者に確認中	

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
			<p>species、Prevotella biviaに起因する分娩後子宮内臓筋膜炎、敗血症性流産、婦人科手術後感染症を含む急性骨盤内感染症の成人患者および小児患者（生後3か月以上）の治療に適応される。</p> <p>1.6 待機的大腸手術後の手術部位感染の予防 エルタペネムは、成人において、待機的大腸手術後の手術部位感染の予防に適応される。</p> <p>1.7 使用法 薬剤耐性菌の発生を抑え、エルタペネムや他の抗菌薬の効果を維持するため、エルタペネムは、感受性菌が原因であることが証明されているか、強く疑われる感染症の治療や予防にのみ使用されるべきである。培養や感受性の情報が入手できる場合は、抗菌薬療法の選択や変更の際に考慮すべきである。そのようなデータがない場合、地域の疫学と感受性パターンを経験的治療選択の参考にしてもよい。</p>	<p>シ以下の注射針を用いる。注：針のない静注システムの使用は推奨されない。</p> <p>推奨されない。</p> <p>2. よく振って溶解したバイアル内容物を直ちに0.9%塩化ナトリウム注射液50mLに移す。</p> <p>3. 点滴は、溶解後6時間以内に完了すること。</p> <p>筋肉内投与の調整 エルタペネムは、必ず投与前に溶解して使用すること。</p> <p>1. エルタペネムの1gバイアルを3.2mLの1.0%塩酸リドカイン注射液（エピネフリンを含まない）に溶解する。バイアルをよく振って溶液にする。</p> <p>2. 直ちにバイアルから内容物を抜き取り、大型の筋肉（臀筋や大腿外側など）に深部筋肉内注射する。</p> <p>3. 溶解した筋肉注射液は、調製後1時間以内に使用すること。注：溶解液は静脈内に投与しないこと。</p> <p>生後3か月から12歳までの小児患者 静脈内投与の調整： エルタペネムを他の薬剤と混合または混注しないこと。</p> <p>デキストロース（<math>\alpha</math>-D-グルコース）を含む希釈剤を使用しないこと。</p> <p>エルタペネムは、必ず投与前に溶解し、更に希釈して使用すること。</p> <p>1. エルタペネムの1gバイアルを10mLの注射用水、0.9%塩化ナトリウム注射液、または注射用静菌水のいずれかで溶解する。注射器には21ゲージ以下の注射針を用いる。注：針のない静注システムの使用は推奨されない。</p> <p>2. よく振って溶解し、直ちに15mg/kg体重相当量（1g/日を超えないこと）を抜き取り、0.9%塩化ナトリウム注射液で最終濃度が20mg/mL以下になるように希釈する。使用しなかったエルタペネム溶解液の入ったバイアルは廃棄する。</p> <p>3. 点滴は、溶解後6時間以内に完了すること。</p> <p>筋肉内投与の調整 エルタペネムは、必ず投与前に溶解して使用すること。</p> <p>1. エルタペネムの1gバイアルを3.2mLの1.0%塩酸リドカイン注射液2（エピネフリンを含まない）に溶解する。バイアルをよく振って溶液にする。</p> <p>2. 直ちに15mg/kg体重相当量（1g/日を超えないこと）を抜き取り、大型の筋肉（臀筋や大腿外側など）に深部筋肉内注射する。使用しなかったエルタペネム溶解液の入ったバイアルは廃棄する。</p> <p>3. 溶解した筋肉注射液は、調製後1時間以内に使用すること。注：溶解液は静脈内に投与しないこと。</p> <p>保存方法 希釈液で調製した場合、エルタペネム（注射用エルタペネム）は室温（25℃）で6時間、冷蔵（5℃）で24時間とその後冷蔵から取り出してから4時間以内の使用においては、十分な効力を維持する。エルタペネムの溶液は凍結させないこと。</p> <p>投与前に、エルタペネム（注射用エルタペネム）の添付文書を参照のこと。</p> <p>非経口用医薬品は、溶液や容器が許す限り、使用前に粒子状物質や変色がないか目視で検査すること。エルタペネムの溶液は無色から淡黄色までの範囲である。</p> <p>この範囲内の色の変化は、製品の効力には影響しない。</p>					

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
35	IV-206	サラゾスルファ ピリジン	関節リウマチ 若年性特発性関節炎 6歳以上に限る。	関節リウマチ： 本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること。通常、サラゾスルファピリジンとして成人1日投与量1gを朝食及び夕食後の2回に分割経口投与する。 若年性特発性関節炎： 1日30～50mg/kgを2回に分けて投与する。 胃腸症状の副作用を軽減するため、予定維持量の4分の1から3分の1量で開始し、1か月後に維持量に達するまで毎週増量する。 最大用量は1日1gとする。	一般社団法人日本リウ マチ学会	あゆみ製薬株式会社	適応外薬	○	企業見解を確認中
36	IV-214	スルファメトキサ ゾール・トリメプ リム	〈適応菌種〉スルファメトキサゾール/トリ メトリムに感性の腸球菌属、大腸菌、 赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロ バクター属、クレブシエラ属、エンテロバ クター属、プロテウス属、モルガネラ・モ ルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、イ ンフルエンザ菌 〈適応症〉肺炎、慢性呼吸器病変の二次 感染、膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、 腸チフス、パラチフス ニューモシスチス肺炎の治療及び発症 抑制 〈適応菌種〉ニューモシスチス・イロペ チー 〈適応症〉ニューモシスチス肺炎、ニュー モシスチス肺炎の発症抑制  ※複雑性膀胱炎→膀胱炎への変更	一般感染症 通常、成人には1日量4錠(顆粒の場合は4g、ミニ配合錠の場合は16錠)を 2回に分割し、経口投与する。ただし、年齢、症状に応じて適宜増減す る。 ニューモシスチス肺炎の治療 通常、成人には1日量9～12錠(顆粒の場合は9～12g、ミニ配合錠の場合 は36～48錠)を3～4回に分割し、経口投与する。小児にはトリメトリムと して1日量15～20mg/kgを3～4回に分割して、経口投与する。ただし、年 齢、症状に応じて適宜増減する。 ニューモシスチス肺炎の発症抑制 通常、成人には1日1回1～2錠(顆粒の場合は1～2g、ミニ配合錠の場合 は4～8錠)を連日又は週3日経口投与する。小児にはトリメトリムとして 1日量4～8mg/kgを2回に分割し、連日又は週3日経口投与する。	一般社団法人日本感染 症学会	①塩野義製薬株式会社 ②鶴原製薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
37	IV-225	アシクロビル	ヘルペスウイルスの再発抑制。 新生児ヘルペスウイルス感染症および 乳児期早期ヘルペスウイルス脳炎罹患 後における、神経学的予後の改善ならび に脳炎・単純疱疹の再発予防。	アシクロビルとして300mg/m <sup>2</sup> /回 1日3回経口投与	日本小児感染症学会	グラクソ・スミスクライン株 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
38	IV-226	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤	<p>■ 気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入<math>\beta</math>2刺激剤の併用が必要な場合、および気管支喘息の発作発現時の症状の緩解)</p> <p>■ 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入<math>\beta</math>2刺激剤の併用が必要な場合)</p>	<p>■ 気管支喘息 通常、成人には、維持療法として1回1吸入(ブデソニドとして160<math>\mu</math>g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5<math>\mu</math>g)を1日2回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての1日の最高量は1回4吸入1日2回(合計8吸入:ブデソニドとして1280<math>\mu</math>g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36<math>\mu</math>g)までとする。 発作発現時に本剤の頓用吸入を行う場合には、維持療法として本剤を使用しているか否かにかかわらず、まず1吸入する。数分経過後でも発作が持続する場合には、さらに追加で1吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1回の発作発現につき、最大6吸入までとする。症状が毎日ある場合や呼吸機能が低下している場合には、維持療法を開始することを推奨する。 本剤の1日の最高量(維持療法を行っている場合には、維持療法と頓用吸入を合計した量)は、通常8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入(ブデソニドとして1920<math>\mu</math>g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54<math>\mu</math>g)まで増量可能である。</p> <p>■ 慢性閉塞性肺疾患 通常、成人には、1回2吸入(ブデソニドとして320<math>\mu</math>g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9<math>\mu</math>g)を1日2回吸入投与する。</p>	一般社団法人 日本呼吸器学会、一般社団法人 日本アレルギー学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬		要望書を確認中
39	IVS-31	ジクロフェナクナトリウム	カペシタビン誘発性手足症候群の予防	適量を1日2回手足に塗布する。	一般社団法人 日本癌治療学会	祐徳薬品工業株式会社、日本臓器製薬株式会社、帝國製薬株式会社	迅速実用化		要望書を確認中
40	IVS-34	ルキシリチニブリン酸塩(成人)	慢性活動性EBウイルス病(慢性活動性EBウイルス感染症、CAEBV)の疾患活動性(炎症症状)の抑制	本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量はルキシリチニブリン酸塩として1回5mg～20mgの範囲とし血小板数により適宜増減する。	日本血液学会	ノバルティスファーマ株式会社	迅速実用化		企業見解待ち
41	IVS-35	ルキシリチニブリン酸塩(小児)	慢性活動性EBウイルス病(慢性活動性EBウイルス感染症、CAEBV)の疾患活動性(炎症症状)の抑制	<p>13歳以上には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量はルキシリチニブリン酸塩として1回5mg～20mgの範囲とし血小板数により適宜増減する。</p> <p>12歳は10 mg/回 1日2回 6歳以上12歳未満は 5mg/回 1日2回 6歳未満は4mg/m<sup>2</sup>/回 1日2回とする。</p> <p>28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。また、2歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量の適切性について、臨床試験で十分な検討は行われていない。</p>	日本血液学会	ノバルティスファーマ株式会社	迅速実用化	○	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
＜抗がんWG＞									
42	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		要望書の内容について要望者に確認中
43	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		要望書の内容について要望者に確認中
44	IV-138	エトポシド	自己造血幹細胞移植の前治療	(成人) 自己造血幹細胞移植前治療として、1日200mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	適応外薬		要望書を確認中
45	IV-139	エトポシド	造血幹細胞移植の前治療	(小児) 同種造血幹細胞移植前治療として、標準体重30kg未満: 1日60 mg/kg、標準体重30kg以上: 1日1800 mg/m <sup>2</sup> (最大3000 mg) を点滴静注し、1日間投与する。 自己造血幹細胞移植前治療として、1日200～338 mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、4日間投与する。疾患、併用薬及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	適応外薬	○	要望書を確認中
46	IV-146	メルファラン(成人)	同種造血幹細胞移植の前治療	(成人) 同種造血幹細胞移植前治療として、メルファランとして1日1回70mg/m <sup>2</sup> を2日間投与(メルファラン2日間総量140mg/m <sup>2</sup> )する。 なお、メルファラン総量及び1日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	アスベンジャパン株式会社	適応外薬		要望書を確認中
47	IV-147	メルファラン(小児)	造血幹細胞移植の前治療	小児 メルファランとして1日1回70mg/m <sup>2</sup> を3日間投与(メルファラン3日間総量210mg/m <sup>2</sup> )する。 なお、メルファラン総量及び1日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	アスベンジャパン株式会社	適応外薬	○	要望書を確認中
48	IV-210	カボザンチニブリンゴ酸塩	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 治癒切除不能な神経内分泌腫瘍	通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本癌治療学会、日本神経内分泌腫瘍研究会、日本膀胱学会、日本臨床腫瘍学会、パンキャンジャパン	武田薬品工業株式会社	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中
49	IV-211	ベグインターフェロンアルファ-2a	本態性血小板血症	週1回、皮下に投与する。	骨髄増殖性腫瘍患者・家族会(MPN-JAPAN)	中外製薬	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中
50	IV-212	ベグインターフェロンアルファ-2a	真性多血症	週1回、皮下に投与する。	骨髄増殖性腫瘍患者・家族会(MPN-JAPAN)	中外製薬	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中



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
51	IV-217	メルファラン(成人)	自己造血幹細胞移植の前治療	(成人)自己造血幹細胞移植前治療として、1日140mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、1日投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	サンドファーマ株式会社	適応外薬		要望書を確認中
52	IV-218	オキサリプラチン	○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○結腸癌における術後補助療法 ○治癒切除不能な膵癌 ○胃癌 ○小腸癌 ○ <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌</u>	治癒切除不能な膵癌、 <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌</u> にはオキサリプラチンとして85mg/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。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本胆道学会	高田製薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
53	IV-219	フルオロウラシル	○レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、 <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌</u>	レボホリナートとして1回200mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する(胆道癌では175mg/m <sup>2</sup> とする)。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。なお、病期、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。	日本胆道学会	協和キリン株式会社	適応外薬		要望書を確認中
54	IV-220	レボホリナートカルシウム水和物	○レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌、 <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強</u>	レボホリナートとして1回200mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する(胆道癌では175mg/m <sup>2</sup> とする)。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。 <u>なお、病期、年齢、患者の状態などにより適宜減量・削除する。</u>	日本胆道学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
55	IVS-30	ニムスチン塩酸塩	脳腫瘍	用法:convection-enhanced delivery (CED)を用いた腫瘍内局所投与(脳内留置カテーテルからの低流量持続投与) 用量:ニムスチン塩酸塩0.75 mg/mLを数本のカテーテルから TENT 上病変(大脳)は合計20mL投与、TENT 下病変(脳幹・小脳)は合計7mL投与	日本脳神経外科学会・日本脳腫瘍学会	アルフレッサファーマ株式会社	迅速実用化	○	企業見解を確認中
56	IVS-36	無水エタノール	膵神経内分泌腫瘍に対して超音波内視鏡ガイド下に吸引生検針を用いて穿刺し、腫瘍内にエタノールを注入することで凝固壊死を引き起こし、腫瘍制御を行う。ホルモン産制性腫瘍では、注入によりホルモン分泌能を抑制させる。	患者当たり1日注入量は最大2.0mL以内を原則とする。総注入量が1日最大注入量を超える場合、数日に分けて治療を行うが、初回注入後の臨床経過を十分に観察した上で、週2回の注入手技を限度とする。	日本膵臓学会	扶桑工業株式会社	迅速実用化		企業見解を確認中

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
57	IVS-37	エトボシド	同種造血幹細胞移植の前治療	(成人)同種造血幹細胞移植前治療として、1日15mg/kgを点滴静注し、2日間投与する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	迅速実用化		要望書を確認中
58	IVS-38	エトボシド	自己造血幹細胞移植の前治療	(成人)自己造血幹細胞移植前治療として、1日500mg/m2を点滴静注し、3日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	迅速実用化		要望書を確認中
＜生物WG＞									
59	IV-188	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	(成人)0.5mLを0ヶ月と6か月の二回筋肉注射。二回目が6ヶ月より前になってしまった場合、二回目から少なくとも4か月経ってから三回目を投与。	日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、日本血液学会	Pfizer Inc.	未承認薬		要望書を確認中
60	IV-193	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	(成人)0.5mL 筋肉注射 1ヶ月以上の間隔をあけて二回投与	日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、日本血液学会	GlaxoSmithKline	未承認薬		要望書を確認中
61	IV-207	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	(小児)初回：0.5mL 筋注。2～5ヶ月は3回、それぞれ一ヶ月以上あけて投与。6ヶ月～10歳は2回、2ヶ月以上あけて投与。11歳以上は2回、1ヶ月以上あけて投与。 ブースター：初回ワクチン完了1年後と、その後2～3年ごと	日本小児感染症学会、日本小児科学会	GlaxoSmithKline	未承認薬	○	要望書を確認中
62	IV-208	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	(小児)初回：1回0.5mLを6か月間隔で二回筋注。あるいは、1回0.5mLを3回（2回目は1回目から1ヶ月以上あけて、3回目は2回目から4ヶ月以上あけて）筋注。 ブースター：初回ワクチン完了1年後と、その後2～3年ごと	日本小児感染症学会、日本小児科学会	Pfizer Inc.	未承認薬	○	要望書を確認中
63	IV-209	Meningococcal Groups A, B, C, W, and Y Vaccine	血清群A、B、C、W、Y群髄膜炎菌の予防	(小児)初回：1回0.5mLを0か月と6か月の二回筋注。 ブースター：接種しても良い。ペンブラヤはトルメンバとMen-ACWYを同時に打つ代替になるのみである点に留意	日本小児感染症学会、日本小児科学会	Pfizer Inc.	未承認薬	○	要望書を確認中
64	IV-213	Meningococcal Groups A, B, C, W, and Y Vaccine	血清群A、B、C、W、Y群髄膜炎菌の予防	(成人)初回：1回0.5mLを0か月と6か月の二回筋注。 ブースター：接種しても良い。ペンブラヤはトルメンバとMen-ACWYを同時に打つ代替になるのみである点に留意	日本神経学会、日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本血液学会	Pfizer Inc.	未承認薬		要望書を確認中
							未承認薬 適応外薬 迅速実用化		14 41 9
							合計		64

# 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

資料3-2

医療上の必要性が高いと判断された要望のうち、企業に開発要請を行った要望に係る検討状況

(令和8年2月6日 第67回会議) ※ 要望等の件数は会議1ヶ月前締め

			第Ⅰ～Ⅲ回 要望※ <sup>1</sup>	第Ⅳ回 要望※ <sup>1</sup>	合計	前回からの変動理由 (括弧内は前回会議からの増減)
開発要請した要望総数※ <sup>2</sup>			302件	101件 (+1)	403件	前回会議で評価後に開発要請 (+1件)
 専門WG 	検討中		7件	29件 (-1)	36件※ <sup>3</sup>	前回会議で評価後に開発要請 (+1件)、専門WGで検討終了 (-2件)
	検討済	公知申請が妥当	128件	58件 (+2)	186件	代謝・その他WGで評価 (+2件) → 本日の会議で審議
		その他 (治験実施等)	167件	14件	181件	
本会議	検討済	公知申請が妥当	128件	56件 (+4)	184件	前回審議 (+4件)

※<sup>1</sup> 要望受付時期：第Ⅰ回 2009.6.18～8.17、第Ⅱ回 2011.8.2～9.30、第Ⅲ回 2013.8.1～2015.6.30、第Ⅳ回 2015.7.1～随時募集

※<sup>2</sup> このほか、医療上の必要性が高いと判断された要望であっても、国内に開発要請する相手企業が存在しないため開発企業を公募した場合（公募を行った医薬品については資料6を参照）や、要望が取り下げられた場合がある。要望総数には、公募後に開発要請したものを含む。

※<sup>3</sup> 個々の品目の詳細は別添を参照

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(第Ⅰ～Ⅲ回要望)

別添

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
＜循環器WG＞									
1	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
＜抗菌・抗炎症WG＞									
2	Ⅱ-45	エタンブトール塩酸塩	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。	リファンピシンとの併用剤 企業見解確認中
3	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
4	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
5	Ⅱ-272.1	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	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。	企業見解確認中
	日本感染症学会								
＜抗がんWG＞									
6	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。	使用実態調査依頼中
7	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(パーキットリンパ腫、前駆Bリンパ球性リンパ腫を含む)	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

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	7
合計	7

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(第Ⅳ回要望)

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
＜代謝・その他WG＞									
1	IV-185	エポエチンベータペゴル(遺伝子組換え)	生後3か月以上の小児における腎性貧血	日本小児腎臓病学会	中外製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中(公知申請の該当性に係る情報の整理中)
＜循環器WG＞									
2	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	日本小児外科学会	フレゼニウスカービジャパン株式会社	未承認薬	○	医師主導治験の結果を評価後に再検討。	企業の再検討結果待ち
3	IV-177	フルデオキシグルコース(18F)	不明熱の原因部位の可視化(38℃以上の発熱が3週間以上続き、一連の診療でも発熱の原因部位が不明な場合に利用)	日本核医学会、日本臨床検査医学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会	日本メジフィジックス株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	WG準備中
＜精神・神経WG＞									
4	IV-157	レベチラセタム	てんかん重積	日本小児神経学会、日本てんかん学会、日本てんかん協会	ユーシービージャパン株式会社	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
5	IVS-8	ペバシズマブ(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
＜抗菌・抗炎症WG＞									
6	IV-189	コルヒチン	ベーチェット病	厚生労働科学研究 補助金(難治性疾 患政策研究事業) ベーチェット病に関 する調査研究班、 日本ベーチェット病 学会	高田製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	学会にて使用実態調査の実施を検討中
7	IV-202	プレトマニド	＜適応菌種＞ 多剤耐性結核菌 ＜適応症＞ 多剤耐性肺結核	日本結核・非結核 性抗酸菌症学会	ヴィアトリス製薬合同 会社	未承認薬		申請方法について検討中。	国内に必要な追加データ(PK等)につい て、企業側で検討中。
8	IV-205	サリルマブ(遺伝子組換え)	リウマチ性多発筋痛症:副腎皮質ステロイ ドの効果が不十分であるか不耐用である もの	一般社団法人日本 リウマチ学会	サノフィ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中(公知申請の該当性に係 る情報の整理について事前面談予定)
＜抗がんWG＞									
9	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 バンキャンジャパン	チェブラファーマ株式 会社 中外製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	要望者にて追加調査を実施中
10	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 バンキャンジャパン	MSD株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	要望者にて追加調査を実施中
11	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)	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		公知申請を希望する。	学会にて調査の実施を検討中
12	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。	Ⅲ-②-2の調査結果待ち
13	IV-75	イマチニブメシル酸塩	隆起性皮膚線維肉腫	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		公知申請を希望する。	企業見解確認中
14	IV-92	オキサリプラチン	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	日本リンパ網内系 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
15	IV-106	レゴラフェニブ水和物	転移・再発・難治性骨肉腫	日本サルコーマ治 療研究学会	バイエル薬品	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査の実施を検討中
16	IV-111	レゴラフェニブ水和物	転移・再発・難治性骨肉腫	小児血液・がん学 会	バイエル薬品	適応外薬	○	公知申請を希望する。	使用実態調査の実施を検討中

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
17	IV-137	テモゾロミド	再発・難治性神経芽腫	日本小児血液・がん学会	大原薬品工業株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中(企業からの追加情報待ち)
18	IV-158	テモゾロミド	悪性下垂体腺腫(下垂体癌と難治性下垂体腺腫*) *標準治療(外科手術, 薬物治療, 放射線治療)に抵抗性で再発を繰り返す下垂体腺腫	日本間脳下垂体腫瘍学会	大原薬品工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
19	IV-159	ドセタキセル水和物	乳癌 (用量の追加)	一般社団法人 日本乳癌学会	サノフィ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
20	IV-160	メトトレキサート	中枢神経系原発リンパ腫	日本リンパ網内系学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	IV-39の結果待ち
21	IV-161	シタラビン	中枢神経系原発リンパ腫	日本リンパ網内系学会	日本新薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	IV-39の結果待ち
22	IV-162	リツキシマブ	中枢神経系原発リンパ腫	日本リンパ網内系学会	全薬工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	IV-39の結果待ち
23	IV-171	オキサリプラチン	膵癌	日本膵臓学会	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
24	IV-172	イリノテカン塩酸塩水和物	膵癌	日本膵臓学会	株式会社ヤクルト本社 アルフレッサファーマ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
25	IV-173	フルオロウラシル	膵癌	日本膵臓学会	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
26	IV-174	レボホリナートカルシウム水和物	膵癌	日本膵臓学会	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
27	IV-190	ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)	がん化学療法後に増悪した絨毛性腫瘍 (絨毛癌*、PSTT、ETT) *臨床的絨毛癌、high-risk GTN を含む	日本産科婦人科学 会/日本婦人科腫 瘍学会/日本絨毛 性疾患研究会	MSD株式会社	適応外薬		申請方法について検討中。	企業見解の提出待ち
28	IV-197	イリノテカン塩酸塩水和物	再発・難治性神経芽腫	日本小児血液・がん学会	アルフレッサ 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
29	IVS-25	メルファラン	網膜芽細胞腫	小児血液・がん学会	サンドファーマ株式会社	迅速実用化	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中(企業からの追加情報待ち)

注)提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	2
適応外薬	25
迅速実用化	2
合計	29



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）  
メトトレキサート  
同種造血細胞移植時の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：メトトレキサート	
	販売名：注射用メソトレキセート 5 mg、同 50 mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会	
要望内容	効能・効果	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制
	用法・用量	メトトレキサートとして、15 mg/m <sup>2</sup> を移植後 1 日目に、10 mg/m <sup>2</sup> を移植後 3 日目、6 日目、11 日目に静脈内に投与する。メトトレキサートによる毒性、HLA 適合度、移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。
	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

第 52 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 4 年 8 月 31 日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

3. 公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、公知申請の妥当性について下記のとおり説明している。

- 有効性について、別紙 1 の企業見解 p.24～25 及び別紙 2 の企業見解 p.26 に記載のとおり、国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献等から、造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に対するメトトレキサート（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。
- 安全性について、別紙 1 の企業見解 p.25 及び別紙 2 の企業見解 p.26 に記載のとおり、国内外の文献において報告された有害事象は既知の副作用として国内外のガイドライン等において報告されており、造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制を目的とした使用において新たな安全性上の懸念はないと考える。
- 以上より、造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に対する本薬の有用性は医学

薬学上公知である。

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、造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

#### 4. 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、以下のように設定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】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

造血幹細胞移植時の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、診療ガイドライン、公表文献等の記載内容等を踏まえて、造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に対する本薬の有用性は医学薬学上公知であると考え（「3. 公知申請の妥当性について」の項参照）

##### （２）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定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。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

メトトレキサートとして、15 mg/m<sup>2</sup>を移植後1日目に、10 mg/m<sup>2</sup>を移植後3日目、6日目、11日目に静脈内に投与する。患者の状態に応じて適宜減量する。

【用法・用量に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に本剤を使用する際の本剤の投与量や免疫抑制剤との併用については診療ガイドライン等の最新の情報を参照すること。

【設定の妥当性について】

本薬とカルシニューリン阻害剤等の免疫抑制剤との併用においては、国内外のガイドラインで移植後1日目に15 mg/m<sup>2</sup>、移植3、6及び11日目に10 mg/m<sup>2</sup>（日本造血・免疫細胞療学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD（第6版）2025における原法、以下、「原法」）<sup>1</sup>の投与が本薬の用法・用量として推奨されており、患者の状態に応じて11日目の投与を省略した用法・用量や各投与日の投与量を減量した用法・用量も示されている。本邦で行

われた使用実態調査において原法を使用した患者の割合は成人では 7.3% (529/7,236 例) であったものの、報告された用法・用量(移植 1 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>並びに 3 及び 6 日目に 7 mg/m<sup>2</sup>を投与 (3,173 例、43.9%)、移植 1 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>並びに 3、6 及び 11 日目に 7 mg/m<sup>2</sup>を投与 (1,352 例、18.7%)、移植 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>並びに 3 及び 6 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>を投与 (1,147 例、15.9%)) は、いずれも原法を基に一部を変更(省略・減量)した用法・用量であった。また、小児では原法の使用割合が最も高く 52.6% (546/1,038 例)、次いで投与量の減量や移植後 11 日目の投与を省略した用法・用量(移植 1 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>並びに 3 及び 6 日目に 7 mg/m<sup>2</sup>を投与 (227 例、21.9%)) が多く使用されていた<sup>2</sup>。以上より、使用実態調査からは、成人では原法を使用した患者の割合は低かったものの、小児では原法の使用割合が最も高かったこと、国内診療ガイドラインでは原法が推奨されており、その他の用法・用量は患者の状態に応じた投与方法として記載されていること等を踏まえると、本薬の用法・用量は原法から患者の状態に応じて適宜減量と設定することが適切と判断した。

また、減量の方法や他の免疫抑制剤との併用については適切な診療ガイドラインを参照して決定することが適切と考えたため、用法・用量に関連する注意に設定することが妥当と判断した。

## 5. 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

## 6. 備考

なし

## 7. 参考文献一覧

1. 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025.
2. 日本造血細胞移植データセンター/日本造血・免疫細胞療法学会. 日本における造血細胞移植/細胞治療. 2024 年度全国調査報告書. 「同種移植時の GVHD 抑制を目的としたメトトレキサートの使用実態調査」集計結果. Available from: <https://www.jdchct.or.jp/data/report/2024/>. Accessed: 09 Apr 2025.

別紙 1 (IV-112) 開発要請に対する企業見解

別紙 2 (IV-140) 開発要請に対する企業見解

別添 第 52 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (令和 4 年 8 月 31 日)

資料 3-1 (抄)

## 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企業見解

## メトトレキサート

## 同種造血細胞移植時の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：メトトレキサート	
	販売名：注射用メソトレキセート 5mg / 注射用メソトレキセート 50mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会	
要望内容	効能・効果	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制
	用法・用量	メトトレキサートとして、15 mg/m <sup>2</sup> を移植後 1 日目に、10 mg/m <sup>2</sup> を移植後 3 日目、6 日目、11 日目に静脈内に投与する。メトトレキサートによる毒性、HLA 適合度、移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。
	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

## (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、重篤性は「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。

## (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、メトトレキサート（以下、「MTX」）の欧米等 6 カ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「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（Bone Marrow Transplant 2014; 49: 168-73）において、MTX とシクロスポリンの併用は GVHD の標準的予防法とされており、MTX とタクロリムスの併用についても効果は同等と考えられると記載されていること。
- ② 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、MTX

とカルシニューリン阻害薬（シクロスポリンまたはタクロリムス）の併用は GVHD の標準的予防法とされていること。
③ 国内外の臨床試験等から、GVHD に対する MTX の有用性が報告されていること。

### 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	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	
2) 英国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	
3) 独国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	
4) 仏国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	

5) 加国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	
6) 豪州	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
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	UpToDate: Prevention of graft-versus-host disease. [参考文献 1]
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>MTX と CSP の併用</p> <p>短期間の MTX 静脈内投与（移植後の 1 日目, 3 日目, 6 日目, 11 日目に投与）と, 6 ヶ月間の CSP の漸減投与を組み合わせる。臨床試験では, CSP と MTX の併用療法を受けた患者の生存率が, いずれかの薬剤の単独療法に比べて高いことが実証されている。</p> <p>MTX とタクロリムス (TAC) の併用</p> <p>臨床試験や後ろ向き研究では, MTX と TAC の併用は, 急性 GVHD の予防において MTX と CSP の併用と少なくとも同等の効果があることが示唆されているが, 患者の生存率や再発率には差が見られない。</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	初回投与は 15 mg/m <sup>2</sup> を 1 日目に投与し, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m <sup>2</sup> を追加投与する。ただし, WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は, 11 日目の投与は行わない。薬剤はボラス静注で投与される。
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	米国血液学会 (ASH) および米国移植・細胞治療学会 (ASBMT &

	CIBMTR) では GVHD 予防に関するガイドラインを出しておらず、UpToDate の記載はガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。
2) 英国	
ガイドライン名	<p>Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. [参考文献 3]</p> <p>Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 4]</p> <p>Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 5]</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>標準的な予防法は CSP + MTX の短期コースである。TAC + MTX は同等と考えられるが、欧州での経験は限られており、推奨するには不十分である。TAC + MTX を使用する施設は、施設内ガイドラインを作成し、それに従うべきである。</p> <p>参考文献 4, p159, Table 1 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまたは非血縁ドナーの同種移植を受ける患者は、カルシニューリン阻害剤と代謝拮抗剤 [MTX またはミコフェノール酸モフェチル (MMF)] を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 単独よりも急性 GVHD を減少させたことが示されている[参考文献 2]。</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>初回投与は 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup> を投与。その後、3 日目、6 日目、11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> を追加投与する。ただし、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11 日目の投与は行わない。薬剤はボーラス静脈内注射で投与される。</p> <p>参考文献 4, p161, Table 2</p> <p>MTX はボーラス静脈内注射で投与される。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、初回の MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup> を投与</p>



	<p>するが、強度減弱前処置を用いた移植ではより低用量の MTX を投与することも報告されている。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、移植後 3 日目と 6 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> を 2 回追加投与するが、移植後 11 日目に追加投与することも可能である。強度減弱前処置を用いた移植では、通常、移植後 3 日目と 6 日目に低用量を投与する。</p>
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	Recommendation でありガイドラインではないが、欧州造血細胞移植グループ (EBMT) は他にガイドラインを出しておらず、ガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。
3) 独国	
ガイドライン名	<p>Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. [参考文献 3]</p> <p>Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 4]</p> <p>Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 5]</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>標準的な予防法は CSP + MTX の短期コースである。TAC + MTX は同等と考えられるが、欧州での経験は限られており、推奨するには不十分である。TAC + MTX を使用する施設は、施設内ガイドラインを作成し、それに従うべきである。</p> <p>参考文献 4, p159, Table 1 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまたは非血縁ドナーの同種移植を受ける患者は、カルシニューリン阻害剤と代謝拮抗剤 (MTX または MMF) を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 単独よりも急性 GVHD を減少させたことが示されている [参考文献 2]。</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>初回投与は 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup> を投与。その後、3 日目、6 日目、11</p>

連のある記載箇所)	<p>日目に 10 mg/m<sup>2</sup>を追加投与する。ただし、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11 日目の投与は行わない。薬剤はボラス静脈内注射で投与される。</p> <p>参考文献 4, p161, Table 2</p> <p>MTX はボラス静脈内注射で投与される。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、初回の MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>を投与するが、強度減弱前処置を用いた移植ではより低用量の MTX を投与することも報告されている。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、移植後 3 日目と 6 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>を 2 回追加投与するが、移植後 11 日目に追加投与することも可能である。強度減弱前処置を用いた移植では、通常、移植後 3 日目と 6 日目に低用量を投与する。</p>
ガイドラインの根拠論文	Storb R,et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	EBMT としての報告であり英国と同様
4) 仏国	
ガイドライン名	<p>Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. [参考文献 3]</p> <p>Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 4]</p> <p>Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 5]</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>標準的な予防法は CSP + MTX の短期コースである。TAC + MTX は同等と考えられるが、欧州での経験は限られており、推奨するには不十分である。TAC + MTX を使用する施設は、施設内ガイドラインを作成し、それに従うべきである。</p> <p>参考文献 4, p159, Table 1 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまたは非血縁ドナーの同種移植を受ける患者は、カルシニューリン阻害剤と代謝拮抗剤 (MTX または</p>

	MMF) を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 単独よりも急性 GVHD を減少させたことが示されている[参考文献 2]。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>初回投与は 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup> を投与。その後, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> を追加投与する。ただし, WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は, 11 日目の投与は行わない。薬剤はボラス静脈内注射で投与される。</p> <p>参考文献 4, p161, Table 2</p> <p>MTX はボラス静脈内注射で投与される。骨髄破壊的前処置を用いた移植では, 初回の MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup> を投与するが, 強度減弱前処置を用いた移植ではより低用量の MTX を投与することも報告されている。骨髄破壊的前処置を用いた移植では, 移植後 3 日目と 6 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> を 2 回追加投与するが, 移植後 11 日目に追加投与することも可能である。強度減弱前処置を用いた移植では, 通常, 移植後 3 日目と 6 日目に低用量を投与する。</p>
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	EBMT としての報告であり英国と同様
5) 加国	
ガイドライン名	なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量	

(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

## 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

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等＞

MTX の GVHD 予防における報告状況を調べるために、PubMed において methotrexate AND ("graft-versus-host disease" OR gvhd) で文献を検索したところ 1,720 件が該当した (2022 年 9 月 30 日現在)。そのうち、無作為化比較試験は 116 件であった。近年の報告の多くはカルシニューリン阻害剤と MTX の併用を対照群とし、新規 GVHD 予防薬の有効性を検討することを目的とした試験であった。MTX 単独あるいは MTX とカルシニューリン阻害剤による GVHD 予防効果を検討した報告を以下に記載する。

＜海外における臨床試験等＞

## 1) Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]

第一寛解期の急性非リンパ芽球性白血病または慢性期の慢性骨髄性白血病患者 93 例 (年齢中央値 : 30 歳, 18 歳未満 : 7 例, 18~29 歳 : 39 例, 30~48 歳 : 47 例) を対象として, HLA 適合同胞間骨髄移植を行った。移植後の GVHD 予防効果を評価するために, MTX と CSP の併用群 (n = 43) または CSP 単独群 (n = 50) に無作為に割り付け, 比較した。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> であった。MTX と CSP の併用群 (33%) では, CSP 単独群 (54%) と比較して, グレード II~IV の急性 GVHD の累積発生率の有意な減少がみられた (p = 0.014)。MTX と CSP の併用群ではグレード IV の急性 GVHD が発生しなかったのに対し, CSP 単独群では 7 例に認められた。論文執筆時点で MTX と CSP の併用群のうち 35 例が, CSP 単独群の 31 例が, 4 ヶ月~2 年 (中央値 : 15 ヶ月) 生存している。生命保険数理法を用いた 1.5 年時点での生存率は, それぞれ 80% と 55% であった (p = 0.042)。MTX と CSP の併用は, 白血病の骨髄移植後の急性 GVHD 予防において CSP 単独よりも優れており, 長期生存に有益な効果をもたらす可能性があると結論付けた。

## 2) Irle C, et al. Leuk Res 1985;9(10):1255-61. [参考文献 6]

HLA 適合同胞間骨髓移植を受けた白血病患者 56 例を対象に、GVHD 予防として、30 例の患者を MTX 投与群に、26 例の患者を CSP 投与群に無作為割付けを行った。MTX 投与群の年齢中央値は 35 歳 (30~45 歳)、MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>、3、6、11、18、25、39、53、67、81、95 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> であった。移植後 100 日目までの重症急性 GVHD の発生率は MTX 群で 71%、CSP 群で 45% であった ( $p < 0.05$ )。再発率は MTX 群で 37%、CSP 群で 70% であった ( $p < 0.05$ )。移植関連死亡は MTX 群で多く、白血病による死亡は CSP 群で多かったが、長期無病生存率は同程度であった。

## 3) Storb R, et al. Blood 1985;66(3):698-702. [参考文献 7]

慢性骨髄性白血病患者 48 例を対象に、HLA 適合同胞間骨髓移植を行い、GVHD の予防として、MTX (n=23) または CSP (n=25) を投与する群に無作為割付けを行った。MTX 投与群の年齢中央値は 27 歳 (11~47 歳)、MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>、3、6、11、18、25、39、53、67、81、95 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> であった。3 年生存率は CSP 群、MTX 群でそれぞれ 62% と 66% ( $p = 0.60$ )、グレード II~IV の急性 GVHD 発生率はそれぞれ 42% と 46% ( $p = 0.70$ )、慢性 GVHD 発生率は 50% と 63% ( $p = 0.44$ )、移植関連死亡は 30% と 24% ( $p = 0.51$ ) であり、いずれも有意差を認めなかった。

## 4) Ringdén O, et al. Bone Marrow Transplant 1986;1(1):41-51. [参考文献 8]

HLA 適合骨髓移植を行った血液悪性腫瘍患者を対象に、GVHD 予防として CSP (n=30) または MTX (n=29) に無作為に割り付けた。MTX 投与群の年齢中央値は 18 歳 (1~43 歳)、MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>、3、6、11、18、25、39、53、67、81、95 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> であった。全急性 GVHD は、CSP 群に多く見られた ( $p = 0.001$ )。グレード II~IV の急性 GVHD は、MTX 群では 22% であったのに対し、CSP 群では 40% に認められた (有意差なし)。成人患者では、グレード II~IV の GVHD は、MTX 群と比較して CSP 群でわずかに多かった ( $p < 0.05$ )。慢性 GVHD は CSP 群で 30%、MTX 群で 39% であった。3 年生存率は、CSP 群で 58%、MTX 群で 69% であった。

## 5) Storb R, et al. Blood 1986;68(1):119-25. [参考文献 9]

重症再生不良性貧血に対して HLA 適合同種骨髓移植を施行した 46 例を対象に、GVHD 予防として MTX と CSP の併用療法 (n=22) と MTX 単独療法 (n=24) の効果を比較する前向き無作為化試験を行った。MTX と CSP の併用群の年齢中央値は 23 歳 (第一四分位数 14、第三四分位数 34)、MTX 単独群の年齢中央値は 22.5 歳 (第一四分位数 18.5、第三四分位数 27.5) であった。MTX の投与量は、CSP との併用群では移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>、3 日目、6 日目、11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>、MTX 単独群では移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>、3、6、11、18 日目、以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m<sup>2</sup> であった。グレード II~IV の急性 GVHD の累積発生率は、MTX と CSP を併用した患者では、MTX 単独の患者に比べて有意に減少した

(18% vs. 53%,  $p = 0.012$ )。MTX 単独を投与された 3 例の患者ではグレード III, 6 例の患者ではグレード IV の急性 GVHD を発症したが, MTX と CSP を投与された患者では発症しなかった。MTX と CSP が投与された患者と, MTX 単独が投与された患者の 2 年生存率はそれぞれ 82%と 60%であった ( $p = 0.062$ )。MTX と CSP の併用により, 重症再生不良性貧血のために移植を受けた患者の急性 GVHD の発生率と重症度が有意に低下し, その結果, 生存率が向上したと結論付けた。MTX 単独投与患者 1 名において GVHD に関連しない間質性肺炎による死亡が報告された。

6) Storb R, et al. Blood 1988;71(2):293-8. [参考文献 10]

第一寛解期の急性非リンパ芽球性白血病 ( $n = 75$ ), 慢性期または移行期の慢性骨髄性白血病 ( $n = 48$ ), 非寛解期の白血病 ( $n = 56$ ) の患者 179 例に HLA 適合骨髄移植を行い, GVHD 予防のために MTX を投与する群と CSP を投与する群に無作為化比較試験を行った。MTX 投与群の年齢中央値は, 第一寛解期の急性非リンパ芽球性白血病患者 28 歳 (14~47 歳), 慢性期または移行期の慢性骨髄性白血病患者 27 歳 (11~47 歳), 非寛解期の白血病患者 35 歳 (30~45 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ , 3, 6, 11 日目, 以後週 1 回 102 日目まで  $10 \text{ mg/m}^2$  であった。CSP を投与された患者の 40%, MTX を投与された患者の 55%が急性 GVHD を発症した ( $p = 0.13$ )。慢性 GVHD の発生率は, それぞれ 42%と 48%であった ( $p = 0.67$ )。CSP 投与患者の 22%, MTX 投与患者の 30%が原因を問わない間質性肺炎を発症し ( $p = 0.25$ ), サイトメガロウイルス肺炎の発症率はそれぞれ 18%と 20%であった ( $p = 0.41$ )。白血病再発の全体的な発生率は, CSP 治療を受けた患者では 31%, MTX 治療を受けた患者では 36%であった ( $p = 0.75$ )。CSP 投与患者と MTX 投与患者の生存率は同程度であり, CSP と MTX は同等であると結論付けた。

7) Bäckman L, et al. Bone Marrow Transplant 1988;3(5):463-71. [参考文献 11]

造血器悪性腫瘍に対して HLA 適合骨髄移植を行った患者を対象に, GVHD 予防として CSP ( $n = 30$ ) または MTX ( $n = 29$ ) に無作為に割り付けた。MTX 投与群の年齢中央値は 18 歳 (1~43 歳), MTX の投与量は移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ , 3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  であった。急性 GVHD, 慢性 GVHD の発生率に有意差はなかった。また, サイトメガロウイルス感染やその他の晩期感染症の全体的な発生率も両群で同じであった。CSP 群の 4 年後の再発率は 42%であり, MTX 群の再発率 10%と比較して有意に高かった ( $p = 0.03$ )。5 年生存率は CSP 患者で 53%, MTX 患者で 57%であった (有意差なし)。

8) Sullivan KM, et al. N Engl J Med 1989;320(13):828-34. [参考文献 12]

骨髄移植を受けた血液悪性腫瘍の患者を対象に, GVHD の予防法を 3 群に割り付け, 無作為化比較試験を行った。第 I 群 ( $n = 44$ ) は移植後 102 日間, 標準コースの MTX を投与し, 第 II 群 ( $n = 40$ ) は短縮コース (11 日間) の MTX を投与し, 第 III 群 ( $n = 25$ ) は標準コー

スの MTX に加えて骨髄ドナーから採取したバフィーコート細胞を投与した。第 I 群の年齢中央値は 19 歳 (1~29 歳), 第 II 群の年齢中央値は 18 歳 (1~29 歳), 第 III 群の年齢中央値は 19 歳 (5~29 歳) であった。第 I 群・第 III 群の MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m<sup>2</sup>, 第 II 群の MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> であった。グレード II~IV の GVHD の発生頻度は, 第 I 群で 25%, 第 II 群で 59%, 第 III 群で 82% であった ( $p = 0.0001$ )。一方, 慢性 GVHD の発生率は有意な差はなく (それぞれ 33%, 51%, 44%), 5 年間の再発率も有意な差は認められなかった (それぞれ 38%, 45%, 33%)。非再発死亡率は, 第 I 群で 34%, 第 II 群で 45%, 第 III 群で 64% (第 I 群 vs. 第 III 群,  $p = 0.024$ ) であり, これらの死亡原因は主に GVHD の経過に伴う感染症によるものであった。無病生存率は第 I 群 41%, 第 II 群 30%, 第 III 群 24% であった (統計的な有意な差はなし)。結論として, MTX の予防投与を短縮することやドナーのバフィーコート細胞を注入することは, 急性 GVHD の発生率とそれに関連する死亡率を増加させ, 慢性 GVHD の発生率や悪性疾患の再発には影響しないと考えられた。

9) Storb R, et al. Blood 1989;73(6):1729-34. [参考文献 13]

第一寛解期の急性非リンパ性白血病患者 ( $n = 38$ ) または慢性骨髄性白血病患者 ( $n = 55$ ) に HLA 適合同胞間骨髄移植を施行し, 移植後の急性 GVHD の予防を評価するため, MTX と CSP の併用 ( $n = 43$ ) または CSP 単独 ( $n = 50$ ) のいずれかに無作為に割り付けた。MTX と CSP の併用群には 18 歳未満が 1 例, 18~29 歳が 9 例, 30~48 歳が 7 例, CSP 単独には 18 歳未満が 4 例, 18~29 歳が 10 例, 30~48 歳が 7 例登録された。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> であった。MTX と CSP の併用群では, 急性 GVHD の発生率と重症度を有意に低下させ, 早期生存率を改善した。慢性 GVHD の発生率は両群で同じであった (26% vs. 24%)。3 年無病生存率は MTX と CSP の併用群でわずかに向上したが (65% vs. 54%), この効果は慢性骨髄性白血病の患者に限られていた (73% vs. 54%)。

10) Storb R, et al. Br J Haematol 1989;72(4):567-72. [参考文献 14]

再生不良性貧血の 46 例に HLA 適合骨髄移植を行い, GVHD 予防を評価するために, MTX と CSP の併用群 ( $n = 22$ ) と MTX 単独群 ( $n = 24$ ) に無作為に割り付けた。MTX と CSP の併用群の年齢中央値は 23 歳 (5~42 歳), MTX 単独群の年齢中央値は 22.5 歳 (14~38 歳) であった。MTX の投与量は, MTX 単独群では移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目, 18 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m<sup>2</sup>, CSP との併用群では移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> が投与された。MTX と CSP 併用群では, 急性 GVHD の発生率と重症度を有意に低下させ, 早期生存率を改善した。早期および後期の移植片拒絶の発生率には, 2 群間で有意な差はなかった (10% vs. 4%)。慢性 GVHD の発生率は有意差を認めなかった (58% vs. 36%,  $p = 0.18$ )。

## 1 1) Mrsić M, et al. Bone Marrow Transplant 1990;6(2):137-41. [参考文献 15]

白血病患者 76 例（急性骨髄性白血病 30 例，急性リンパ性白血病 24 例，慢性骨髄性白血病 22 例）を，GVHD 予防のために CSP 単独投与（ $n=39$ ）または CSP と MTX の併用投与（ $n=37$ ）に無作為に割り付けた。CSP と MTX の併用投与群の年齢中央値は 27 歳（5～43 歳），MTX の投与量は移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ ，3 日目，6 日目，11 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  であった。中等度から重度の急性 GVHD の発生率は，CSP + MTX 併用群に比べて CSP 単独群で有意に高かった（51% vs. 25%， $p < 0.02$ ）。慢性 GVHD の発生率には有意な差は認められなかった。生存率は，CSP + MTX 併用群（ $63 \pm 16\%$ ）が CSP 単独群（ $42 \pm 18\%$ ）に比べて有意に良好であった。無白血病生存率は，CSP + MTX 併用群で良好な傾向が見られた（ $55 \pm 17\%$  vs.  $32 \pm 16\%$ ）。

## 1 2) Chao NJ, et al. N Engl J Med 1993;329(17):1225-30. [参考文献 16]

同種骨髄移植を施行した 150 例の血液悪性疾患患者を対象に，GVHD 予防として，CSP，MTX，prednisone の 3 剤併用，または CSP，prednisone による 2 剤併用を無作為に割り付けた。MTX を含む 3 剤併用群の年齢中央値は 28 歳（2～48 歳），MTX を含まない 2 剤併用群の年齢中央値は 32 歳（1～50 歳）であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ ，3 日目，6 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  であった。MTX を含む 3 剤併用群では，グレード II～IV の急性 GVHD の発生率が，MTX を含まない 2 剤併用群よりも有意に低かった（9% vs. 23%， $p = 0.02$ ）。多変量回帰分析では，急性 GVHD のリスク上昇は，血清クレアチニン濃度の上昇（ $p = 0.006$ ）および MTX を含まない 2 剤併用による GVHD 予防法（ $p = 0.02$ ）と関連することが示された。3 年無病生存率は，2 群間で有意な差はなかった（3 剤併用群 64% vs. 2 剤併用群 59%， $p = 0.57$ ）。CSP，MTX，prednisone の 3 剤併用は，MTX を含まない CSP と prednisone の 2 剤併用療法よりも，グレード II～IV の急性 GVHD の予防に有効であった。

## 1 3) Atkinson K, et al. Aust N Z J Med 1988;18(4):594-9. [参考文献 17]

第一寛解期の急性白血病患者に対する HLA 適合同胞間骨髄移植後の免疫抑制療法として CSP（ $n=18$ ）と MTX（ $n=16$ ）を比較した前向き無作為化試験を行った。CSP 群の年齢中央値は 23 歳（9～37 歳），MTX 群の年齢中央値は 27 歳（16～37 歳）であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ ，3 日目，6 日目，11 日目，以後 102 日目まで週 1 回  $10 \text{ mg/m}^2$  であった。CSP 群では，MTX 群よりも生着が早く，中咽頭粘膜炎が少なく，高室素血症および拡張期高血圧が多かった。生命保険数理法を用いた 4 年生存率は，MTX 群で 69%，CSP 群で 43% であった（有意差なし， $p = 0.7$ ）。移植時からの継続的な無病 4 年生存率は，それぞれ 69% と 38% であった（有意差なし， $p = 0.09$ ）。急性または慢性 GVHD の発生率または重症度に差はなかったが，白血病の再発率は CSP 群（36%）に比べて MTX 群（0%）で有意に低かった（ $p = 0.02$ ）。



## 1 4) Biggs JC, et al. Transplant Proc 1986;18(2):253-5. [参考文献 18]

急性非リンパ芽球性白血病または第一寛解期にある急性白血病患者（10～36 歳）に対し、HLA 適合同胞間骨髓移植を行った後、GVHD 予防として MTX 群（n = 16）、CSP 群（n = 20）に無作為に割り付けた。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>、3 日目、6 日目、11 日目、以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m<sup>2</sup>であった。生着までの時間は CSP 群で有意に短く、中等度から重度の粘膜炎を有する期間は MTX 群で有意に長かった。さらに、発熱期間も MTX 群で長かった。これらの結果にもかかわらず、平均入院日数に両群間で差は認められなかった。グレード I の急性 GVHD は両群の多くで認められ、グレード II～IV は、MTX 群の 19%および CSP 群の 45%で認められた。致命的な急性 GVHD も、MTX 群で 6%、CSP 群で 20%と、CSP 群でより多くみられたが、有意な差は認められなかった。

## 1 5) Lee KH, et al. Bone Marrow Transplant 2004;34(7):627-36. [参考文献 19]

HLA 適合同胞間骨髓移植後の CSP とともに投与される MTX の役割を定義するため、造血器悪性腫瘍患者 80 例を CSP 群（n = 40）または CSP + MTX 群（n = 40）に無作為に割り付けた。CSP 群の年齢平均値は 32 歳（15～49 歳）、CSP + MTX 群の年齢平均値は 35 歳（15～48 歳）であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>、3 日目、6 日目、11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>であった。移植関連の死亡率は両群で低く、CSP 群で 13%、CSP + MTX 群で 11%であった（p = 0.94）。CSP 群の 17 例（43%）および CSP + MTX 群の 10 例（25%）で骨髓移植の 9～55 日後に急性 GVHD を発症した（p = 0.06）。各治療群の 8 例（20%）でグレード II～III の急性 GVHD を発症した（p = 0.89）が、両群ともグレード IV の急性 GVHD は発症しなかった。骨髓移植後の急性 GVHD 発症までの日数の中央値は、CSP 群で 15 日（範囲：9～52 日）、CSP + MTX 群で 37.5 日（範囲：13～55 日）であり、CSP 群で有意に短かった（p = 0.04）。慢性 GVHD の発症頻度は CSP + MTX 群（32%）と比較して CSP 群（56%）で有意に高かった（p = 0.05）。急性白血病および骨髓異形成症候群患者において、追跡期間〔中央値 22.1 ヶ月（5.1～47.8 ヶ月）〕後、CSP 群の 30 例中 3 例、CSP + MTX 群の 28 例中 10 例に再発がみられた（p = 0.01）。全生存期間は CSP 群で有意に長かった（p = 0.02）。GVHD 治療に関連する毒性としては、CSP 群の患者の多くがグレード I～II の口腔粘膜炎を発症したのに対し、CS+MTX 群の患者の多くはグレード III～IV の粘膜炎を発症した（P = 0.001）。

## &lt;日本における臨床試験等&gt;

## 1) Morishima Y, et al. Blood 1989;74(6):2252-6. [参考文献 20]

HLA 適合同胞間骨髓移植を施行した日本人 120 例を対象とし、MTX 単独、CSP 単独、MTX と CSP の併用による GVHD 予防効果を後ろ向きに比較した。MTX 単独群には 3～9 歳が 7 例、10～45 歳が 37 例、CSP 単独には 3～9 歳が 2 例、10～45 歳が 35 例、MTX と CSP の併用群には 3～9 歳が 10 例、10～45 歳が 29 例含まれていた。MTX の投与量は、MTX 単独群では移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>、3 日目、7 日目、11 日目、以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m<sup>2</sup>であった。CSP との併用群では移植後 1 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>、3 日目、7 日目、11 日目に 6 mg/m<sup>2</sup>

であった。MTX と CSP の併用投与を受けた 39 例のうち、グレード II の急性 GVHD を発症したのは 2 例 (5%) のみで、グレード III～IV の急性 GVHD を発症した患者はいなかった。一方、MTX の単独投与を受けた 44 例のうち 13 例 (30%)、CSP の単独投与を受けた 37 例のうち 10 例 (27%) がグレード II～IV の急性 GVHD を発症した。多変量解析では、MTX と CSP 併用による GVHD 予防において、グレード II～IV の急性 GVHD の発生率が有意に低かった。

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

1) Holtan SG, et al. Optimizing Donor Choice and GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. J Clin Oncol 2021;39(5):373-85. [参考文献 21]

Holtan et al. は総説において下記の記載をして GVHD 予防において MTX が標準的位置付けであることを述べている。

より効果的な GVHD 予防が可能になったのは、1986 年に Storb et al. が行った無作為化試験から、CSP と MTX を併用することで、グレード II～IV の急性 GVHD の発生率は CSP 単独と比較し有意に低く (33% vs. 54%)、2 年生存率も CSP と MTX の併用で 80%、CSP 単独では 55% であった[参考文献 2]。CSP と MTX の併用は、HLA や抗ウイルス剤の改良と並んで、治療手段としての造血幹細胞移植が世界的に拡大した原因となる主要な進歩であることは間違いない。

1990 年代後半から 2000 年代前半にかけて、標準的な CSP と MTX を改良するための複数の臨床試験が行われたが、これはフィルグラスチムにより動員された末梢血幹細胞が骨髄に代わって使用され始めた時期であった。HLA 適合同胞間移植と非血縁者間移植を対象とした最初の大規模研究では、CSP より強力なカルシニューリン阻害剤である TAC と MTX の併用と、CSP と MTX の併用とを比較した[参考文献 22]。2 つの第 3 相無作為化試験では、TAC は CSP と比較して、急性 GVHD の減少が認められたものの、慢性 GVHD、再発、全生存率には差がなかった[参考文献 23, 24]。いずれのカルシニューリン阻害剤も引き続き使用されている。

MTX の使用は、生着の遅れや粘膜炎を伴うことがあり、代替の GVHD 予防薬が臨床的に注目されている。MMF は、毒性を抑えた代替薬として広く使用されているが、大規模な検討では MTX よりも有効性が向上したとは言えない。8,142 例の患者を対象に、骨髄破壊の前処置において CSP または TAC と、MTX または MMF の併用を比較した解析では、TAC と MTX の併用療法が最も良好な臨床結果をもたらした[参考文献 25]。一方、CSP と MMF の併用療法は、グレード III～IV の急性 GVHD および非再発死亡のリスクを著しく増加させた[参考文献 25]。強度減弱前処置では、1,564 例の成人を対象とした後ろ向き解析により、CSP と MMF の併用療法は、TAC と MTX の併用療法に比べて、急性 GVHD の転帰が悪くなることが明らかになった[参考文献 26]。シロリムスもまた、MTX の代替として試験されており、シロリムスは粘膜炎のリスクを低減させるものの、肝中心静脈閉塞症や微小血管

症などの血管内皮障害のリスクを高めている[参考文献 27]。多くの臨床試験が行われたが、30 年以上にわたり、カルシニューリン阻害剤と MTX の併用が主流となっている。

2) Bensinger W, et al. Bone Marrow Transplant 2006;38(8):539-46. [参考文献 28]

Bensinger et al. は、同種末梢血幹細胞移植と骨髄移植を比較した 9 つの無作為化試験から得られたデータを用いたメタ・アナリシスを行い、CSP を含む GVHD 予防のためのレジメンの一部として MTX を 3 回投与した場合（移植後 1, 3, 6 日目）と 4 回投与した場合（移植後 1, 3, 6, 11 日目）を比較した。573 例の患者を対象とした 6 つの試験では MTX が 4 回投与され、534 例の患者を対象とした 3 つの試験では MTX が 3 回投与された。MTX を 4 回投与した場合、骨髄に比べて末梢血幹細胞を移植された患者の死亡オッズ比は 0.67 (CI: [0.52, 0.88]) ( $p = 0.0036$ ) となり、統計的に有意な生存率の向上が認められたが、3 回投与では統計的な有意差は認められなかった。MTX 4 回投与では、再発率は骨髄移植群で 36.6%であったのに対し、末梢血幹細胞移植群では 19.2%であった ( $p = 0.0015$ )。MTX 3 回投与での再発率は、末梢血幹細胞移植、骨髄移植ともに 26%であった。4 回の MTX 投与により、骨髄移植を受けた患者の免疫抑制効果が高まり、その結果、抗白血病効果が低下したという仮説がたてられ、末梢血幹細胞移植では 4 回の MTX 投与が優れている可能性が示唆された。

3) Ram R, et al. Bone Marrow Transplant 2009;43(8):643-53. [参考文献 29]

急性 GVHD に対する様々な予防レジメンの潜在的な延命効果を評価するために、同種造血幹細胞移植を受けた血液疾患患者を含む無作為比較試験の系統的レビューとメタ・アナリシスを実施した。一般的な GVHD 予防レジメンであると考えられるカルシニューリン阻害剤と MTX 併用の有無、MTX-TAC と MTX-CSP、およびステロイド併用の有無を比較した試験を選択した。最長のフォローアップ時点での全死因死亡率 (ACM)、急性 GVHD、慢性 GVHD、移植関連死、再発率、およびレジメン固有の有害事象について評価した。MTX-CSP と CSP 単独 (4 試験) では、ACM に統計的に有意な差は認められなかったが [相対リスク (RR) [95%信頼区間 (CI)] = 0.84 (0.61, 1.14)]、急性 GVHD の発症において MTX-CSP で有意な減少がみられた [RR (95% CI) = 0.52 (0.39, 0.7)]。MTX-CSP と MTX-TAC の比較 (3 試験) では ACM に差は認められなかったが、急性 GVHD [RR (95% CI) = 0.62 (0.52, 0.75)] および重度の急性 GVHD [RR (95% CI) = 0.67 (0.47, 0.95)] の減少において、MTX-TAC は、MTX-CSP よりも優れていた。ステロイドの追加は結果に影響を与えなかった (4 試験)。著者らは、MTX-TAC は急性 GVHD の減少に関して優れている可能性があるが、MTX-CSP と MTX-TAC はどちらも GVHD 予防の代替として受け入れられると結論付けた。

4) Kharfan-Dabaja MA, et al. Bone Marrow Transplant 2022 ;57(1):65-71. [参考文献 30]

一般的な GVHD 予防療法は、カルシニューリン阻害剤と MTX の併用である。粘膜炎および臓器毒性が発現した場合、さらなる臓器損傷を抑制するために、11 日目の MTX 投与を

行わない場合も少なくない。これまでに公表されているデータからは相反する結果が示されており、同種造血幹細胞移植のアウトカムに対する潜在的な影響は不明である。したがって、利用可能な文献の系統的レビュー／メタ・アナリシスを実施し、11 日目に MTX 投与を行わなかった場合の同種造血幹細胞移植レシピエントへの影響を評価した。データは、ベネフィット [全生存期間 (OS), 無増悪生存期間 (PFS)] およびリスク [急性および慢性 GVHD, 非再発死亡率 (NRM), および再発] に関して抽出した。OS は 11 日目に MTX の投与を受けた患者で有意に優れていた [ハザード比 (HR) (95% CI) = 1.21 (1.02, 1.43),  $p = 0.03$ ]. PFS [HR (95% CI) = 0.96 (0.60, 1.52),  $p = 0.85$ ], 急性 GVHD [HR (95% CI) = 1.03 (0.35, 2.98),  $p = 0.96$ ], 慢性 GVHD [HR (95% CI) = 0.83 (0.44, 1.57),  $p = 0.57$ ], NRM [HR (95% CI) = 0.86 (0.67, 1.11),  $p = 0.25$ ] および再発率 [HR (95% CI) = 0.97 (0.75, 1.26),  $p = 0.83$ ] では、両群間に有意差は認められなかった。著者らは、11 日目の MTX 投与の省略の重要性をより明確にするには、大規模な前向き多施設共同研究が必要であると結論付けている。

### (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) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 110: Hematopoietic Cell Transplantation. [参考文献 31]

Currently, the standard approach to GVHD prevention is the administration of a calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus) combined with an antimetabolite (methotrexate or mycophenolate mofetil) following transplantation.

和訳：現在、GVHD 予防のための標準的なアプローチは、移植後にカルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) と代謝拮抗剤 (MTX または MMF) を併用することである。

2) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 5th Edition, p995. [参考文献 32]

The use of MTX following allogeneic BMT has been exclusively with the IV formulation. The drug doses administered have been relatively small, given the inability to dose escalate MTX significantly. Initial studies in Seattle tested MTX as a single agent on a weekly basis up to day +100 but, because of the toxicity of weekly administration of MTX, the dose was changed to four doses and combined with CSP. MTX, when used with CSP or tacrolimus, generally is injected IV on days 1, 3, 6, and 11 following BMT. This schema is currently the most commonly utilized prophylaxis regimen.

和訳：同種骨髄移植後の MTX の使用は、主に静注製剤で行われてきた。MTX の投与量を大幅に増やすことができないため、投与量は比較的少量であった。シアトルで行われた初期の研究では、MTX を単剤で週 1 回、100 日目まで投与したが、週 1 回の投与では毒性が強いため、4 回に変更し、CSP と併用した。MTX を CSP や TAC と併用する場合、一般的には骨髄移植後の 1 日目、3 日目、6 日目、11 日目に静脈内注射を行う。この方法は、現在

最も一般的に使用されている GVHD 予防法である。

3) Williams Hematology, 9th Edition, p371. [参考文献 33]

On the basis of randomized clinical trials published in the 1980s, the most commonly used regimen in myeloablative allogeneic HCT is the combination of a calcineurin inhibitor (CSP or tacrolimus) with a short course of MTX, generally given on days +1, +3, +6, and +11 after allotransplantation.

和訳 : 1980 年代に発表された無作為化試験に基づき、骨髄破壊的前処置を伴う同種移植で最もよく使用されているレジメンは、カルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) と短期の MTX の併用で、通常、同種移植後 1 日目、3 日目、6 日目、11 日目に投与される。

4) Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition, p2230. [参考文献 34]

The most commonly used pharmacologic regimens to prevent GVHD include a combination of MTX and a calcineurin inhibitor (cyclosporin [CSA] or tacrolimus). In randomized controlled studies, the combination of tacrolimus and MTX was associated with lower incidence of GVHD compared to CSA and MTX but there was no difference in chronic GVHD or survival between the two groups. MTX delays but does not prevent engraftment and may worsen the mucositis associated with MAC regimens.

和訳 : GVHD を予防するための最も一般的な薬理学的レジメンには、MTX とカルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) の併用がある。無作為化比較試験では、TAC と MTX の併用は、CSP と MTX の併用に比べて GVHD の発生率が低かったものの、慢性 GVHD や生存率には両群間で差はなかった。MTX は、生着を遅らせるが生着を妨げることはなく、骨髄破壊的前処置に伴う粘膜炎を悪化させる可能性がある。

<日本における教科書等>

1) 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂 3 版 神田善伸編, p465. [参考文献 35]

成人における標準的予防法は、短期 MTX とカルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) の併用療法である。

2) GVHD (移植片対宿主病) の基礎と臨床 豊嶋崇徳編, p208-11. [参考文献 36]

#### 1. 標準的予防法

現在の標準的な GVHD 予防法は、カルシニューリン阻害剤である CSP または TAC と MTX の 2 剤併用療法である。

#### 3. MTX の投与量

原法は  $15 \text{ mg/m}^2$  (1 日目) および  $10 \text{ mg/m}^2$  (3 日目, 6 日目, 11 日目) である。粘膜障害の軽減および早期の造血回復のため、11 日目の省略や各投与量の減量が行われている。わが国の HLA 適合同胞間移植で、11 日目の MTX を省略して  $10 \text{ mg/m}^2$  (1 日目) および  $7 \text{ mg/m}^2$

(3日目, 6日目)とした短期 MTX 法での良好な成績が報告され, 広く実施されている。ほかにも HLA 適合同胞間移植において, 11 日目の MTX の省略によって急性 GVHD が増加しないとする報告がある。一方, 11 日目の MTX の省略によって急性 GVHD が増加するとの報告や末梢血幹細胞移植と骨髄移植を比較した 9 つのランダム化比較試験のメタ解析で, 末梢血幹細胞移植における 11 日目の MTX の投与の意義が示されたことから, 非血縁者間移植や HLA 不適合移植, 末梢血幹細胞移植では 11 日目の MTX が重要である可能性がある。日本人で 3 回投与と 4 回投与は比較検討されていないが, 非血縁者間移植や HLA 不適合移植では 4 回投与法を考慮する。

#### (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) UpToDate: Prevention of graft-versus-host disease. [参考文献 1]

##### MTX と CSP の併用

短期間の MTX 静脈内投与 (移植後の 1 日目, 3 日目, 6 日目, 11 日目に投与) と, 6 ヶ月間の CSP の漸減投与を組み合わせる。臨床試験では, CSP と MTX の併用療法を受けた患者の生存率が, いずれかの薬剤の単独療法に比べて高いことが実証されている。

##### MTX と TAC の併用

臨床試験や後ろ向き研究では, MTX と TAC の併用は, 急性 GVHD の予防において MTX と CSP の併用と少なくとも同等の効果があることが示唆されているが, 患者の生存率や再発率には差が見られない。

初回投与は  $15 \text{ mg/m}^2$  を 1 日目に投与し, 3 日目, 6 日目, 11 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  を追加投与する。ただし, WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は, 11 日目の投与は行わない。薬剤はボラス静注で投与される。

2) Ruutu T, et al. Bone Marrow Transplant 2014;49(2):168-73. [参考文献 3]

##### p170, Table 1

標準的な予防法は CSP + MTX の短期コースである。TAC + MTX は同等と考えられるが, 欧州での経験は限られており, 推奨するには不十分である。TAC + MTX を使用する施設は, 施設内ガイドラインを作成し, それに従うべきである。

##### p170, Table 1

初回投与は 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$  を投与。その後, 3 日目, 6 日目, 11 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  を追加投与する。ただし, WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は, 11 日目の投与は行わない。薬剤はボラス静脈内注射で投与される。

3) Penack O, et al. Lancet Haematol 2020;7(2):e157-67. [参考文献 4]

p159

カルシニューリン阻害剤である CSP と TAC による予防は、GVHD においてほぼ同等である。これは、TAC (MTX との併用) と CSP (MTX との併用) で GVHD 発生率と生存率が同程度であることを示した無作為化試験と複数の後ろ向き比較試験から得られた確かなエビデンスに基づいて推奨している。しかし、タスクフォースとパネリストは、欧州では歴史的に CSP の使用頻度が高く、現在 TAC を使用している施設の割合が少ないことを認めている。

高いレベルのエビデンスに基づき、パネリストは、同種移植の前に骨髄破壊的前処置を受けた患者に対して、GVHD を回避または軽減するために MTX とカルシニューリン阻害剤の併用を推奨した。メタ・アナリシスや後ろ向き研究では、MTX とカルシニューリン阻害剤による治療と比較して、MMF とカルシニューリン阻害剤による予防を行った場合、グレード III～IV の GVHD の発生率が高いことが報告されている。MTX とカルシニューリン阻害剤を含むレジメンで予防した場合、MMF とカルシニューリン阻害剤のレジメンと比較して、グレード II～IV の GVHD および生存期間が同等であることは注目すべきである。対照的に、強度減弱前処置または骨髄非破壊的前処置における MMF と MTX の比較に関する推奨のエビデンスレベルは低い。この設定では、MMF と MTX の比較エビデンスは存在しない。しかし、一般的な慣行によれば、パネルは骨髄非破壊的前処置および強度減弱前処置を受ける患者に MMF のレジメンを推奨している。

4) Penack O, et al. Lancet Haematol 2024;11(2):e147-59. [参考文献 5]

p149

GVHD の予防を目的とした MTX の使用について、以前のガイドライン<sup>4</sup>から推奨事項に更新の必要はない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025 [参考文献 37]

p16. VI. GVHD 予防 1. 予防法のプロトコール

現時点での標準的予防法は、Calcineurin inhibitor (CNI) である cyclosporin (CsA) あるいは tacrolimus (TAC) と methotrexate (MTX) の 2 剤併用療法である。

p16. VI. GVHD 予防 1. 予防法のプロトコール 1) CsA + MTX

これまでに行われたランダム化比較試験の結果から、本法は MTX 単独や CsA 単独療法に比較し、急性 GVHD の予防効果に優れ、腫瘍性、非腫瘍性疾患ともに国際的に成人 HLA 適合同胞間移植の標準的 GVHD 予防法とされている。投与法・投与量は EBMT の調査結果が示すように多種多様である。

p16. (2) MTX

原法は 15 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 10 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11) である。わが国の HLA 適合同胞間移植では, day 11 の MTX を省略して 10 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 7 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6) とした減量短期 MTX 法も原法との比較はなされていないものの広く実施されている。最近では 5 mg/m<sup>2</sup> (day 1, 3, 6) の minidose MTX 法も用いられる。欧米では, day 11 の MTX の省略によって急性 GVHD が増加する, あるいは増加しないという報告がある。一方, PBSCT (末梢血幹細胞移植) と BMT (骨髄移植) の 9 つのランダム比較試験のメタ・アナリシスでは, 3 回投与では BMT より PBSCT の成績が不良であったのに対し, 4 回投与では PBSCT 群の生存率が高く, PBSCT における 4 回投与の意義が示唆された。日本人では 3 回投与と 4 回投与は比較検討されていないが, HLA 不適合移植では 4 回投与法を考慮することは妥当である。

p21. VI. GVHD 予防 3. 臍帯血移植における GVHD 予防

臍帯血移植においても, 一般的には CsA あるいは TAC と短期 MTX あるいは MMF との併用が行われている。CsA 単独投与の場合は移植後早期合併症が多く発現し, MTX や MMF を併用することで生着前免疫反応の減少, 移植後早期の非再発死亡率を減少させる可能性が示されている。CNI + MTX に比べ CNI + MMF の方が, 粘膜障害は少なく, 生着も早い。ため, 本邦を含め国際的に臍帯血移植で幅広く使用されている。CNI と併用する MTX の用量についてもレジストリデータを用いた検討がされ, 急性骨髄性白血病 (AML) に対する臍帯血移植において, MTX15-10-10 (15 mg/m<sup>2</sup>: day 1, 10 mg/m<sup>2</sup>: day 3, 6), 10-7-7, 5-5-5 で比較した結果, CNI に TAC を併用した群において MTX の減量は有意差をもって grade II-IV の急性 GVHD 発症率を増加した。

p21. VI. GVHD 予防 4. 再生不良性貧血における GVHD 予防

HLA 一致同胞間骨髄移植における CsA + MTX と CSP 単剤とのランダム化比較試験の結果, GVHD の発症率は変わらなかったものの, 前者において生存率の向上が認められた。CsA + MTX 群と MTX 単独群との比較試験でも, 前者において急性 GVHD の低下と生存率の向上がみられた。以上から CsA + MTX が標準的とされてきたが, TAC + MTX や MMF も用いられている。

p40. 資料 3. GVHD 予防プロトコール

## 1. CsA + MTX

MTX : 15-10 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)	day 1
10-7 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)	day 3, 6, (11)

CsA : 3 mg/kg (d.i.v) 2 分割または持続投与	day -1 ~
5-6 mg/kg (p.o.) 2 分割投与	day -1 ~

day 50 以降, 週に 5% ずつ減量, GVHD が発症していなければ 6 ヶ月で中止。



## 2. MTX 单独

MTX : 15 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)	day 1
10 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)	day 3, 6, 11
	and weekly, until day 102

### 3. TAC + MTX

MTX : 15-10 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)	day 1
10-7 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)	day 3, 6, (11)
TAC : 0.02-0.03 mg/kg (cont. i.v.)	day -1～
0.15 mg/kg (p.o.)	経口投与可能になった時点より day 50 まで
以降, 週に 5%ずつ減量し,	慢性 GVHD が発症していなければ 6 ヶ月で中止。

p41. 資料 4. 免疫抑制剤の使用法 1. MTX

### 1) 用法・用量

- ① 15 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 10 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11) が原法。
  - ② 10 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 7 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11) あるいは day 11 投与を省略する方法も HLA 適合同胞間移植時は採用されている。5 mg/m<sup>2</sup> の少量投与も行われている。
  - ③ 以下の場合には MTX の投与の減量・中止を考慮する。  
腎障害、肝障害、重症口内炎、胸水、腹水、体重増加
  - ④ 急性 GVHD や慢性 GVHD の 2 次治療として、MTX 3~10 mg/m<sup>2</sup> の週 1 回投与も報告されている。
- 2) 副作用：口内炎、肝障害、骨髄抑制など。大量 MTX 使用時に用いられる Folic acid が造血幹細胞移植での MTX の副作用軽減に有効とする報告もあるが、保険適用外である。

## 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っていない。

(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

- 1) Kanda J, Biol. Blood Marrow Transplant 2016;22:744-51. [参考文献 38]  
Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) のデータベースおよび日本の移植登録一元管理プログラム登録データベースから得られたデータに基づいて、HLA 適合同胞から初回の同種骨髄移植または末梢血幹細胞移植を受けた北米の白人 (n = 1,300) および日本人患者 (n = 1,352) を対象とした後ろ向き研究を行った。日本人患者では重度の急性 GVHD のリスクが低く、その結果、非再発性死亡率のリスクも低かった。

日本人の GVHD 予防は 95%がカルシニューリン阻害剤と MTX の併用を用いていた。このことから HLA 適合同胞間移植においてカルシニューリン阻害剤と MTX の併用は本邦において標準的に行われている GVHD 予防法であるといえる。

2) Terakura S, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(4):330-8. [参考文献 39]

日本の移植登録一元管理プログラム登録データベースから得られたデータに基づいて HLA 8/8 適合非血縁者間骨髄移植 (n = 1,001), HLA 7/8 アレル適合非血縁者骨髄移植 (n = 656), 臍帯血移植 (n = 815) の移植成績を後ろ向きに比較し、重度の急性 GVHD と非再発死亡は、HLA 7/8 アレル適合非血縁者骨髄移植では有意に高く、広範な慢性 GVHD の発生率は、臍帯血移植で有意に低かった。GVHD 予防は HLA 8/8 適合非血縁者間骨髄移植の 96%, HLA 7/8 アレル適合非血縁者骨髄移植の 95%, 臍帯血移植の 84%がカルシニューリン阻害剤と MTX の併用を用いていた。このことから HLA 適合同胞間移植以外においてもカルシニューリン阻害剤と MTX の併用は本邦において標準的に行われている GVHD 予防法であるといえる。

3) Gondo H, et al. Bone Marrow Transplant 1993;12(5):437-41. [参考文献 40]

中等度から重度の急性 GVHD 予防における CSP の有効性を評価するために、HLA 適合同胞間骨髄移植を施行した白血病または骨髄異形成症候群の患者 25 例に、CSP + メチルプレドニゾロン (mPSL) または CSP + MTX のいずれかの免疫抑制療法を実施し、急性 GVHD の発生率と重症度を比較した。CSP + mPSL 群の年齢中央値は 32 歳 (16 ~ 42 歳), CSP + MTX 群の年齢中央値は 34 歳 (17 ~ 46 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 7 mg/m<sup>2</sup> であった。CSP + mPSL 群におけるグレード I ~ IV の急性 GVHD の発生率は 64% (7/11 例), CSP + MTX 群では 50% (7/14 例) であった。CSP + mPSL 群の 11 例中 5 例は、中等度から重度 (グレード II ~ IV) の急性 GVHD を発症し、3 例が致命的であった。CSP + MTX 群では、中等度から重度の急性 GVHD を発症しなかった。生着は CSP + MTX 群よりも CSP + mPSL 群の方が早かった。骨髄移植直後に観察された高血圧、肝毒性および腎毒性の発現率は両群間で同様であった。口腔粘膜炎の重症度に有意な差はなかったが、中等度の頻度は CSP + mPSL 群 (11 例中 4 例) よりも CSP + MTX 群 (14 例中 10 例) で高かった。

4) Narimatsu H, et al. Bone Marrow Transplant 2007;39(1):31-9. [参考文献 41]

短期 MTX を使用した集中的 GVHD 予防が、臍帯血移植の予後に影響を与えるかを逆及的に調査した。臍帯血移植後の免疫反応は、時間経過に従って、生着前免疫反応 (PIR), 生着症候群 (ES), または急性 GVHD に分類された。2001 年 3 月 ~ 2005 年 11 月の間に、8 つの移植センターで 77 例が臍帯血移植を受けた。年齢の中央値は 48 歳 (範囲 : 18 ~ 69 歳) であった。移植前処置レジメンは、骨髄破壊的 (n = 31) または強度減弱 (n = 46) であった。急性 GVHD 予防には、CSP 単独 (n = 23), TAC 単独 (n = 12), CSP + 短期 MTX (n = 17),

TAC + 短期 MTX (n = 23), または CSP + mPSL (n = 2) で行われた。CSP + 短期 MTX 群では, 移植後 1 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目に 7 mg/m<sup>2</sup> の用量で MTX が投与され, TAC + 短期 MTX 群のうち 7 例では移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>, 15 例では移植後 1 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 7 日目に 7 mg/m<sup>2</sup>, 1 例では移植後 1 日目に 6 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目に 4 mg/m<sup>2</sup> の用量で MTX が投与された。PIR, ES およびグレード II~IV の GVHD の累積発生率は, それぞれ 36%, 12%, および 23%であった。短期 MTX は, 多変量解析において, 臍帯血移植後の免疫反応に有意な好ましい効果を発揮した [HR (95% CI) = 0.55 (0.31, 0.98), p = 0.04]。180 日時点の短期 MTX の有無による患者の全生存率は, それぞれ 59% (95% CI : 42%, 73%) および 16% (95% CI : 6.6%, 30%) であった (p = 0.0001)。

5) Terakura S, et al. Int J Hematol 2021;113(6):840-50. [参考文献 42]

日本の移植登録一元管理プログラム登録データベースから得られたデータに基づいて, 臍帯血移植における MTX の投与量と生着, GVHD の発生率および生存率との関連を検討することを目的とした後ろ向き解析が行われた。臍帯血移植を受けた 16 歳以上の急性骨髄性白血病患者のうち, GVHD 予防として CSP あるいは TAC と MTX あるいは MMF の併用が行われた 888 例について解析された。併用された MTX の投与量は, 15 mg/m<sup>2</sup> (移植後 1 日目) および 10 mg/m<sup>2</sup> (3 日目, 6 日目) (MTX<sub>15-10-10</sub> 群) が 415 例, 10 mg/m<sup>2</sup> (移植後 1 日目) および 7 mg/m<sup>2</sup> (3 日目, 6 日目) (MTX<sub>10-7-7</sub> 群) が 294 例, 5 mg/m<sup>2</sup> (移植後 1 日目, 3 日目, 6 日目) (MTX<sub>5-5-5</sub> 群) が 71 例であった。

好中球および血小板の生着は, MTX<sub>15-10-10</sub> 群を基準とした多変量解析において MTX<sub>10-7-7</sub> 群で有意に低く (それぞれ [RR (95% CI) = 0.82 (0.70, 0.96), p = 0.012], [RR (95% CI) = 0.76 (0.63, 0.91), p = 0.003]), MMF 群との比較では統計的に有意な差はなかった (それぞれ [RR (95% CI) = 1.04 (0.82, 1.32), p = 0.74], [RR (95% CI) = 0.84 (0.65, 1.08), p = 0.17])。また, 各 MTX 群および MMF 群と CSP または TAC の組み合わせにおいて, 差は認められなかった。グレード II~IV の急性 GVHD のリスクは, CSP 群と比較して TAC 群で有意に低く [RR (95% CI) = 0.53 (0.41, 0.68), p < 0.001], 移植後 100 日目の累積発生率はそれぞれ 43.9%, 32.6%であった。さらに, 各組み合わせにおける移植後 100 日目の GVHD 累積発生率は, CSP+MTX<sub>15-10-10</sub> 群で 47.6%, CSP+MTX<sub>10-7-7</sub> 群で 38.4%, CSP+MTX<sub>5-5-5</sub> 群で 25.0%, CSP+MMF 群で 25.0%であり, TAC+MTX<sub>15-10-10</sub> 群で 20.3%, TAC+MTX<sub>10-7-7</sub> 群で 29.9%, TAC+MTX<sub>5-5-5</sub> 群で 34.5%, TAC+MMF 群で 56.8%であった。生存率は, 各群間に有意な差は認められなかった。中枢神経系の合併症は, CSP 群と TAC 群との間に有意な差は認められなかったが, 各 MTX 群および MMF 群間で有意差が認められた (MTX<sub>15-10-10</sub> 群 2.2%, MTX<sub>10-7-7</sub> 群 4.1%, MTX<sub>5-5-5</sub> 群 4.2%, MMF 群 8.4%, p=0.026)。

著者らは, 推奨される GVHD 予防レジメンは CSP と MTX<sub>15-10-10</sub> または TAC と MMF の組み合わせであると結論付けている。

6) 同種造血細胞移植時の GVHD の抑制を目的とした MTX の用法・用量を評価する使用

## 実態調査 [参考文献 43]

本調査では、全国調査データベースを用いて、本邦における成人（15 歳以上）および小児（15 歳未満）の同種造血細胞移植後の GVHD 予防のための MTX レジメンを記述することを目的とした。全国調査に登録された初回同種移植のうち、2019 年から 2022 年に移植が行われ、GVHD 予防を目的とした薬を使用した 12,782 例を対象とした。

移植時年齢が 15 歳以上であった 11,577 例中 11,531 例（99.6%）に GVHD 予防薬が投与され、そのうち 7,236 例（62.8%）に MTX が投与された。7,236 例中 1,638 例（22.6%）が CSP, 5,473 例（75.6%）が TAC, 38 例（0.5%）がその他の薬剤を MTX と併用していた。GVHD 予防薬が MTX のみの投与例は 87 例（1.2%）であった。血縁者間骨髄移植および血縁者間末梢血移植では CSP との併用割合が比較的高く、非血縁者間骨髄移植、非血縁者間末梢血移植および非血縁者間さい帯血移植では TAC との併用割合が比較的高かった。

MTX の主なレジメン（10%以上）はレジメン 3 [10 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 7 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6)] (3,173 例, 43.9%), レジメン 4 [10 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 7 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11)] (1,352 例, 18.7%) およびレジメン 1 [15 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 10 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6)] (1,147 例, 15.9%) であった。原法であるレジメン 2 [15 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 10 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11)] は 529 例（7.3%）であった。血縁者間骨髄移植、血縁者間末梢血移植、非血縁者間骨髄移植、非血縁者間末梢血移植、非血縁者間さい帯血移植のいずれにおいてもレジメン 3 の割合が最も高かった。

## 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

MTX は国内外いずれにおいても同種造血細胞移植時の GVHD の予防の治療薬としては承認されていないものの、国内外の教科書<sup>31,32,33,34,35,36</sup>、ガイドライン<sup>1,3,4,5,37</sup>で、GVHD の予防としてカルシニューリン阻害剤（CSP または TAC）と MTX（短期投与）の併用が推奨されている。

CSP 承認以前は、MTX 単独投与は GVHD の予防法として標準的なものであったが、海外では 1980 年代に CSP 単独投与を MTX 単独投与（移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> または移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11 日目、以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m<sup>2</sup>）と比較する無作為化試験が多く報告されている。その後、CSP と MTX の短期投与（移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>）の併用が行われるようになり、CSP 単独投与群との比較で GVHD 予防の効果が報告されている<sup>2,15,19</sup>。また、他のカルシニューリン阻害剤として TAC を MTX（短期投与）併用下で CSP と比較する第 3 相無作為化試験が実施され、急性 GVHD の減少が認められたものの、慢性 GVHD、再発、全生存率には差がなかったことが報告されている<sup>23,24</sup>。

これらの無作為化試験は骨髄移植を受けた患者を対象としているが、メタ・アナリシスの

報告においては、末梢血幹細胞移植、造血細胞移植を受けた患者を対象としたレビューも行われている<sup>28,30</sup>。

日本においては、無作為化試験の報告はなかったものの、骨髄移植または臍帯血移植を受けた患者を対象として、移植登録一元管理プログラム登録データベースを用いた研究<sup>37,39,42</sup>や後ろ向き研究<sup>20,40,41</sup>で MTX とカルシニューリン阻害剤の使用実態やその有効性を示唆する報告がある。加えて、造血細胞移植時の GVHD 予防に関する MTX の用法・用量、併用薬の使用実態調査<sup>43</sup>が報告されており、MTX とカルシニューリン阻害剤の併用療法が標準的に行われていると考えられる。

以上のとおり、国内外の教科書、ガイドライン等の記載状況、文献報告、使用実態調査等から、同種造血細胞移植時の GVHD の予防において、MTX とカルシニューリン阻害剤の併用は標準的かつ有効な治療法であると考ええる。

## (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

国内外の文献において、他の GVHD 予防治療と比較して中等度の口腔粘膜炎の頻度が高い<sup>40</sup>、GVHD に関連しない間質性肺炎による死亡が認められた<sup>9</sup>等の報告があったが、感染症、間質性肺炎等の発現頻度については対照群と大きな違いがなかったとの報告<sup>10</sup>もみられた。国内外のガイドライン、教科書等においては、MTX の使用による生着の遅れや粘膜炎<sup>21</sup>・口内炎、肝障害、骨髄抑制<sup>37</sup>等が副作用として挙げられている。

MTX の静脈内投与は、白血病、乳がん、尿路上皮癌を適応としてすでに長い使用経験があり、添付文書において重要な基本的注意として上記疾患についても注意喚起がなされており、GVHD の予防を目的とした使用において、新たな安全性上の懸念はないと考える。

## (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記(1)および(2)を踏まえ、GVHD の予防において MTX の有効性や安全性は、医学薬学上公知であると考ええる。したがって、これらのエビデンスを用いることで、追加の臨床試験等を実施することなく、公知申請を行うことが妥当であると判断した。

## 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

MTX は国内外いずれにおいても同種造血細胞移植時の GVHD の予防の治療薬としては承認されていないものの、国内外の教科書<sup>31,32,33,34,35,36</sup>、ガイドライン<sup>1,3,4,5,37</sup>で、GVHD の予防としてカルシニューリン阻害剤(CSP または TAC)と MTX (短期投与)の併用が推奨されている。

無作為化試験として、CSP と MTX の短期投与(移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>)の併用群と CSP 単独投与群との比較で GVHD 予防の効果が報告されている

<sup>2,15,19</sup>。また、他のカルシニューリン阻害剤として TAC を MTX (短期投与) 併用下で CSP と比較する第 3 相無作為化試験が実施され、急性 GVHD の減少が認められたものの、慢性 GVHD、再発、全生存率には差がなかったことが報告されている<sup>23,24</sup>。

これらの無作為化試験は骨髄移植を受けた患者を対象としているが、メタ・アナリシスの報告においては、末梢血幹細胞移植、造血細胞移植を受けた患者を対象としたレビューも行われている<sup>28,30</sup>。

日本においては、無作為化試験の報告はなかったものの、骨髄移植または臍帯血移植を受けた患者を対象として、移植登録一元管理プログラム登録データベースを用いた研究<sup>37,38,39,42</sup>、後ろ向き研究<sup>20,40,41</sup> および使用実態調査<sup>43</sup> が報告されており、MTX とカルシニューリン阻害剤の併用療法が標準的に行われていると考えられる。副作用として口内炎、肝障害、骨髄抑制等があるが<sup>37</sup>、既に添付文書において注意喚起されており新たな安全性の懸念はないと考える。

以上のことから、要望されている効能・効果は妥当であると判断した。

#### 【効能・効果】

造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制

## (2) 用法・用量について

本剤とカルシニューリン阻害剤との併用においては、国内外のガイドラインで移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ 、3、6、11 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  (日本造血・免疫細胞療学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025 [参考文献 37]における原法) の投与が MTX の用法・用量として推奨されている。骨髄移植患者を対象とした無作為化試験においても、CSP または TAC との併用時は多くがこの用法・用量で検討されていた。ただし、米国および欧州のガイドラインでは、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11 日目の投与は行わないとされている。日本のガイドラインにおいては、11 日目の投与の省略、1 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$ 、3、6 日目に  $7 \text{ mg/m}^2$  を投与する方法、1、3、6 日目に  $5 \text{ mg/m}^2$  を投与する方法も用いられている旨の記載がある<sup>37</sup>。また、移植登録一元管理プログラム登録データベースを用いた研究<sup>42</sup>、後ろ向き研究<sup>40,41</sup> で、11 日目の投与の省略、減量の検討が報告されている。本邦で実施された同種造血細胞移植時の GVHD の抑制を目的とした本剤の用法・用量を評価する使用実態調査<sup>43</sup>において、本剤の原法を使用した割合は 7.3%にとどまり、投与量の減量や移植後 11 日目の投与を省略する等の複数のレジメンが本邦で多く使用されている実態が明らかとなった。しかしながら、報告された主なレジメン [ $10 \text{ mg/m}^2$  (day 1) および  $7 \text{ mg/m}^2$  (day 3, 6) (3,173 例, 43.9%),  $10 \text{ mg/m}^2$  (day 1) および  $7 \text{ mg/m}^2$  (day 3, 6, 11) (1,352 例, 18.7%),  $15 \text{ mg/m}^2$  (day 1) および  $10 \text{ mg/m}^2$  (day 3, 6) (1,147 例, 15.9%)] は、原法を基に一部を変更 (減量) したレジメンであり、本調査に加えて国内のガイドライン

の記載および臨床試験成績の報告等も踏まえ、用法・用量および用法及び用量に関連する注意を以下のとおり設定することが妥当と考える。

【用法・用量】

メトトレキサートとして、15 mg/m<sup>2</sup>を移植後1日目に、10 mg/m<sup>2</sup>を移植後3日目、6日目、11日目に静脈内に投与する。患者の状態に応じて適宜減量する。

用法及び用量に関連する注意

造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に本剤を使用する際の本剤の投与量や免疫抑制剤との併用については診療ガイドライン等の最新の情報を参照すること。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容(注意喚起等)の異同について

海外で承認されていないため、該当しない。

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

改訂が必要な箇所はないと考える。

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

6(2)のとおり、同種造血細胞移植時のGVHDの抑制を目的とした本剤の用法・用量を評価する使用実態調査が実施されており、不足している点はないと考える。

(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

該当しない。

(3) その他、製造販売後における留意点について

該当しない。

10. 備考

特になし

## 1 1. 参考文献一覧

1. Zeiser R. Prevention of graft-versus-host disease. UpToDate. 2022.
2. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med 1986;314(12):729-35.
3. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant 2014;49(2):168-73.
4. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol 2020;7(2):e157-67.
5. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol 2024;11(2):e147-59.
6. Irle C, Deeg HJ, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for leukemia following fractionated total body irradiation. A comparative trial of methotrexate and cyclosporine. Leuk Res 1985;9(10):1255-61.
7. Storb R, Deeg HJ, Thomas ED, et al. Marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia: a controlled trial of cyclosporine versus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease. Blood 1985;66(3):698-702.
8. Ringdén O, Bäckman L, Lönnqvist B, et al. A randomized trial comparing use of cyclosporin and methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in bone marrow transplant recipients with haematological malignancies. Bone Marrow Transplant 1986;1(1):41-51.
9. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. Blood 1986;68(1):119-25.
10. Storb R, Deeg HJ, Fisher L, et al. Cyclosporine v methotrexate for graft-v-host disease prevention in patients given marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of three controlled trials. Blood 1988;71(2):293-8.
11. Bäckman L, Ringdén O, Tollemar J, et al. An increased risk of relapse in cyclosporin-treated compared with methotrexate-treated patients: long-term follow-up of a randomized trial. Bone Marrow Transplant 1988;3(5):463-71.
12. Sullivan KM, Storb R, Buckner CD, et al. Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. N Engl J Med 1989;320(13):828-34.
13. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for



- prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989;73(6):1729-34.
14. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. Graft-versus-host disease prevention by methotrexate combined with cyclosporin compared to methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anaemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Br J Haematol* 1989;72(4):567-72.
  15. Mksić M, Labar B, Bogdanić V, et al. Combination of cyclosporin and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990;6(2):137-41.
  16. Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC, et al. Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1993;329(17):1225-30.
  17. Atkinson K, Biggs JC, Concannon A, et al. A prospective randomised trial of cyclosporin versus methotrexate after HLA-identical sibling marrow transplantation for patients with acute leukemia in first remission: analysis 2.5 years after last patient entry. *Aust N Z J Med* 1988;18(4):594-9.
  18. Biggs JC, Atkinson K, Gillett E, et al. A randomized prospective trial comparing cyclosporine and methotrexate given for prophylaxis of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1986;18(2):253-5.
  19. Lee KH, Choi SJ, Lee JH, et al. Cyclosporine alone vs cyclosporine plus methotrexate for post-transplant immunosuppression after HLA-identical sibling bone marrow transplantation: a randomized prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(7):627-36.
  20. Morishima Y, Morishita Y, Tanimoto M, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease by the administration of methotrexate and cyclosporine in Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation from human leukocyte antigen compatible siblings; possible role of genetic homogeneity. The Nagoya Bone Marrow Transplantation Group. *Blood* 1989;74(6):2252-6.
  21. Holtan SG, Versluis J, Weisdorf DJ, et al. Optimizing Donor Choice and GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2021;39(5):373-85.
  22. Galvin F, Freeman GJ, Razi-Wolf Z, et al. Effects of cyclosporin A, FK 506, and mycalamide A on the activation of murine CD4<sup>+</sup> T cells by the murine B7 antigen. *Eur J Immunol* 1993;23(1):283-6.
  23. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92(7):2303-14.
  24. Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow

- transplantation from unrelated donors. Blood 2000;96(6):2062-8.
25. Hamilton BK, Liu Y, Hemmer MT, et al. Inferior Outcomes with Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25(9):1744-55.
  26. Chhabra S, Liu Y, Hemmer MT, et al. Comparative Analysis of Calcineurin Inhibitor-Based Methotrexate and Mycophenolate Mofetil-Containing Regimens for Prevention of Graft-versus-Host Disease after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25(1):73-85.
  27. Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. Blood 2014;124(8):1372-7.
  28. Bensinger W, Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Individual patient data meta-analysis of allogeneic peripheral blood stem cell transplant vs bone marrow transplant in the management of hematological malignancies: indirect assessment of the effect of day 11 methotrexate administration. Bone Marrow Transplant 2006;38(8):539-46.
  29. Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, et al. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant 2009;43(8):643-53.
  30. Kharfan-Dabaja MA, Reljic T, Kumar A, et al. Omission of day +11 methotrexate dose and allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: results of a systematic review/meta-analysis. Bone Marrow Transplant 2022;57(1):65-71.
  31. Appelbaum FR. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 110: Hematopoietic Cell Transplantation. McGraw-Hill, 2021.
  32. Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 5th Ed. Wiley Blackwell;2016.
  33. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al, Williams Hematology. 9th ed. McGraw-Hill;2016.
  34. Greer JP, Arber DA, Glader BE, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 14th ed. Wolters Kluwer, 2019.
  35. 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂 3 版 神田善伸編, p465.
  36. GVHD (移植片対宿主病) の基礎と臨床 豊嶋崇徳編, p208-11.
  37. 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025.
  38. Kanda J, Brazauskas R, Hu Z-H, et al. Graft-versus-Host Disease after HLA-Matched Sibling Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of North American Caucasian and Japanese Populations. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(4):744-51.
  39. Terakura S, Atsuta Y, Tsukada N, et al. Comparison of Outcomes of 8/8 and 7/8 Allele-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(2):330-8.
  40. Gondo H, Harada M, Taniguchi S, et al. Cyclosporine combined with methylprednisolone or

methotrexate in prophylaxis of moderate to severe acute graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 1993;12(5):437-41.

41. Narimatsu H, Terakura S, Matsuo K, et al. Short-term methotrexate could reduce early immune reactions and improve outcomes in umbilical cord blood transplantation for adults. Bone Marrow Transplant 2007;39(1):31-9.
42. Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, et al. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia. Int J Hematol 2021;113(6):840-50.
43. 日本造血細胞移植データセンター/日本造血・免疫細胞療法学会. 日本における造血細胞移植/細胞治療. 2024 年度全国調査報告書. 「同種移植時の GVHD 抑制を目的としたメトトレキサートの使用実態調査」集計結果. Available from: <https://www.jdchct.or.jp/data/report/2024/>. Accessed: 09 Apr 2025.

## 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企業見解

## メトトレキサート

## 同種造血細胞移植時の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：メトトレキサート	
	販売名：注射用メソトレキセート 5mg / 注射用メソトレキセート 50mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会	
要望内容	効能・効果	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制
	用法・用量	メトトレキサートとして、15 mg/m <sup>2</sup> を移植後 1 日目に、10 mg/m <sup>2</sup> を移植後 3 日目、6 日目、11 日目に静脈内に投与する。メトトレキサートによる毒性、HLA 適合度、移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考	小児に関する要望である	

## 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、重篤性は「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。

## (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、メトトレキサート（以下、「MTX」）の欧米等 6 ヶ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「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（Bone Marrow Transplant 2014; 49: 168-73）において、MTX とシクロスポリンの併用は GVHD の標準的予防法とされており、MTX とタクロリムスの併用についても効果は同等と考えられると記載されていること。
- ② 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、MTX

とカルシニューリン阻害薬（シクロスポリンまたはタクロリムス）の併用は GVHD の標準的予防法とされていること。
③ 国内外の臨床試験等から、GVHD に対する MTX の有用性が報告されていること。

### 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	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	
2) 英国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	
3) 独国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	
4) 仏国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	

5) 加国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	
6) 豪州	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
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	UpToDate: Prevention of graft-versus-host disease. [参考文献 1]
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>MTX と CSP の併用</p> <p>短期間の MTX 静脈内投与（移植後の 1 日目, 3 日目, 6 日目, 11 日目に投与）と, 6 ヶ月間の CSP の漸減投与を組み合わせる。臨床試験では, CSP と MTX の併用療法を受けた患者の生存率が, いずれかの薬剤の単独療法に比べて高いことが実証されている。</p> <p>MTX とタクロリムス (TAC) の併用</p> <p>臨床試験や後ろ向き研究では, MTX と TAC の併用は, 急性 GVHD の予防において MTX と CSP の併用と少なくとも同等の効果があることが示唆されているが, 患者の生存率や再発率には差が見られない。</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	初回投与は 15 mg/m <sup>2</sup> を 1 日目に投与し, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m <sup>2</sup> を追加投与する。ただし, WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は, 11 日目の投与は行わない。薬剤はボラス静注で投与される。
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	米国血液学会 (ASH) および米国移植・細胞治療学会 (ASBMT &

	CIBMTR) では GVHD 予防に関するガイドラインを出しておらず、UpToDate の記載はガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。
2) 英国	
ガイドライン名	<p>Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. [参考文献 3]</p> <p>Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 4]</p> <p>Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 5]</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>標準的な予防法は CSP + MTX の短期コースである。TAC + MTX は同等と考えられるが、欧州での経験は限られており、推奨するには不十分である。TAC + MTX を使用する施設は、施設内ガイドラインを作成し、それに従うべきである。</p> <p>参考文献 4, p159, Table 1 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまたは非血縁ドナーの同種移植を受ける患者は、カルシニューリン阻害剤と代謝拮抗剤 [MTX またはミコフェノール酸モフェチル (MMF)] を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 単独よりも急性 GVHD を減少させたことが示されている[参考文献 2]。</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>初回投与は 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup> を投与。その後、3 日目、6 日目、11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> を追加投与する。ただし、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11 日目の投与は行わない。薬剤はボーラス静脈内注射で投与される。</p> <p>参考文献 4, p161, Table 2</p> <p>MTX はボーラス静脈内注射で投与される。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、初回の MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup> を投与</p>

	<p>するが、強度減弱前処置を用いた移植ではより低用量の MTX を投与することも報告されている。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、移植後 3 日目と 6 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> を 2 回追加投与するが、移植後 11 日目に追加投与することも可能である。強度減弱前処置を用いた移植では、通常、移植後 3 日目と 6 日目に低用量を投与する。</p>
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	Recommendation でありガイドラインではないが、欧州造血細胞移植グループ (EBMT) は他にガイドラインを出しておらず、ガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。
3) 独国	
ガイドライン名	<p>Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. [参考文献 3]</p> <p>Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 4]</p> <p>Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 5]</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>標準的な予防法は CSP + MTX の短期コースである。TAC + MTX は同等と考えられるが、欧州での経験は限られており、推奨するには不十分である。TAC + MTX を使用する施設は、施設内ガイドラインを作成し、それに従うべきである。</p> <p>参考文献 4, p159, Table 1 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまたは非血縁ドナーの同種移植を受ける患者は、カルシニューリン阻害剤と代謝拮抗剤 (MTX または MMF) を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 単独よりも急性 GVHD を減少させたことが示されている[参考文献 2]。</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>初回投与は 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup> を投与。その後、3 日目、6 日目、11</p>



連のある記載箇所)	<p>日目に 10 mg/m<sup>2</sup>を追加投与する。ただし、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11 日目の投与は行わない。薬剤はボラス静脈内注射で投与される。</p> <p>参考文献 4, p161, Table 2</p> <p>MTX はボラス静脈内注射で投与される。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、初回の MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>を投与するが、強度減弱前処置を用いた移植ではより低用量の MTX を投与することも報告されている。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、移植後 3 日目と 6 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>を 2 回追加投与するが、移植後 11 日目に追加投与することも可能である。強度減弱前処置を用いた移植では、通常、移植後 3 日目と 6 日目に低用量を投与する。</p>
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	EBMT としての報告であり英国と同様
4) 仏国	
ガイドライン名	<p>Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. [参考文献 3]</p> <p>Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 4]</p> <p>Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 5]</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>標準的な予防法は CSP + MTX の短期コースである。TAC + MTX は同等と考えられるが、欧州での経験は限られており、推奨するには不十分である。TAC + MTX を使用する施設は、施設内ガイドラインを作成し、それに従うべきである。</p> <p>参考文献 4, p159, Table 1 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまたは非血縁ドナーの同種移植を受ける患者は、カルシニューリン阻害剤と代謝拮抗剤 (MTX または</p>

	MMF) を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 単独よりも急性 GVHD を減少させたことが示されている[参考文献 2]。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	参考文献 3, p170, Table 1 初回投与は 1 日目に 15 mg/m <sup>2</sup> を投与。その後, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m <sup>2</sup> を追加投与する。ただし, WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は, 11 日目の投与は行わない。薬剤はボラス静脈内注射で投与される。  参考文献 4, p161, Table 2 MTX はボラス静脈内注射で投与される。骨髄破壊的前処置を用いた移植では, 初回の MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m <sup>2</sup> を投与するが, 強度減弱前処置を用いた移植ではより低用量の MTX を投与することも報告されている。骨髄破壊的前処置を用いた移植では, 移植後 3 日目と 6 日目に 10 mg/m <sup>2</sup> を 2 回追加投与するが, 移植後 11 日目に追加投与することも可能である。強度減弱前処置を用いた移植では, 通常, 移植後 3 日目と 6 日目に低用量を投与する。
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	EBMT としての報告であり英国と同様
5) 加国	
ガイドライン名	なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量	

(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

#### 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

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等＞

MTX の GVHD 予防における報告状況を調べるために、PubMed において methotrexate AND ("graft-versus-host disease" OR gvhd) で文献を検索したところ 1,720 件が該当した（2022 年 9 月 30 日現在）。そのうち、無作為化比較試験は 116 件であった。近年の報告の多くはカルシニューリン阻害剤と MTX の併用を対照群とし、新規 GVHD 予防薬の有効性を検討することを目的とした試験であった。MTX 単独あるいは MTX とカルシニューリン阻害剤による GVHD 予防効果を検討した報告を以下に記載する。

＜海外における臨床試験等＞

##### 1) Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]

第一寛解期の急性非リンパ芽球性白血病または慢性期の慢性骨髄性白血病患者 93 例（年齢中央値：30 歳，18 歳未満：7 例，18～29 歳：39 例，30～48 歳：47 例）を対象として，HLA 適合同胞間骨髄移植を行った。移植後の GVHD 予防効果を評価するために，MTX と CSP の併用群（n = 43）または CSP 単独群（n = 50）に無作為に割り付け，比較した。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>，3 日目，6 日目，11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> であった。MTX と CSP の併用群（33%）では，CSP 単独群（54%）と比較して，グレード II～IV の急性 GVHD の累積発生率の有意な減少がみられた（p = 0.014）。MTX と CSP の併用群ではグレード IV の急性 GVHD が発生しなかったのに対し，CSP 単独群では 7 例に認められた。論文執筆時点で MTX と CSP の併用群のうち 35 例が，CSP 単独群の 31 例が，4 ヶ月～2 年（中央値：15 ヶ月）生存している。生命保険数理法を用いた 1.5 年時点での生存率は，それぞれ 80% と 55% であった（p = 0.042）。MTX と CSP の併用は，白血病の骨髄移植後の急性 GVHD 予防において CSP 単独よりも優れており，長期生存に有益な効果をもたらす可能性があると結論付けた。

## 2) Storb R, et al. Blood 1985;66(3):698-702. [参考文献 6]

慢性骨髄性白血病患者 48 例を対象に, HLA 適合同胞間骨髓移植を行い, GVHD の予防として, MTX (n=23) または CSP (n=25) を投与する群に無作為割付けを行った。MTX 投与群の年齢中央値は 27 歳 (11~47 歳), MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>であった。3 年生存率は CSP 群, MTX 群でそれぞれ 62%と 66% (p=0.60), グレード II~IV の急性 GVHD 発生率はそれぞれ 42%と 46% (p=0.70), 慢性 GVHD 発生率は 50%と 63% (p=0.44), 移植関連死亡は 30%と 24% (p=0.51) であり, いずれも有意差を認めなかった。

## 3) Ringdén O, et al. Bone Marrow Transplant 1986;1(1):41-51. [参考文献 7]

HLA 適合骨髄移植を行った血液悪性腫瘍患者を対象に, GVHD 予防として CSP (n=30) または MTX (n=29) に無作為に割り付けた。MTX 投与群の年齢中央値は 18 歳 (1~43 歳), MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>であった。全急性 GVHD は, CSP 群に多く見られた (p=0.001)。グレード II~IV の急性 GVHD は, MTX 群では 22%であったのに対し, CSP 群では 40%に認められた (有意差なし)。成人患者では, グレード II~IV の GVHD は, MTX 群と比較して CSP 群でわずかに多かった (p<0.05)。小児患者 (17 歳以下) ではグレード II~IV の GVHD は MTX 群では 29%, CSP 群では 33%に認められ, 差はなかった (p=0.6)。慢性 GVHD は CSP 群で 30%, MTX 群で 39%であった。3 年生存率は, CSP 群で 58%, MTX 群で 69%であった。

## 4) Storb R, et al. Blood 1986;68(1):119-25. [参考文献 8]

重症再生不良性貧血に対して HLA 適合同種骨髄移植を施行した 46 例を対象に, GVHD 予防として MTX と CSP の併用療法 (n=22) と MTX 単独療法 (n=24) の効果を比較する前向き無作為化試験を行った。MTX と CSP の併用群の年齢中央値は 23 歳 (第一四分位数 14, 第三四分位数 34), MTX 単独群の年齢中央値は 22.5 歳 (第一四分位数 18.5, 第三四分位数 27.5) であった。MTX の投与量は, CSP との併用群では移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>, MTX 単独群では移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11, 18 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m<sup>2</sup>であった。グレード II~IV の急性 GVHD の累積発生率は, MTX と CSP を併用した患者では, MTX 単独の患者に比べて有意に減少した (18% vs. 53%, p=0.012)。MTX 単独を投与された 3 例の患者ではグレード III, 6 例の患者ではグレード IV の急性 GVHD を発症したが, MTX と CSP を投与された患者では発症しなかった。MTX と CSP が投与された患者と, MTX 単独が投与された患者の 2 年生存率はそれぞれ 82%と 60%であった (p=0.062)。MTX と CSP の併用により, 重症再生不良性貧血のために移植を受けた患者の急性 GVHD の発生率と重症度が有意に低下し, その結果, 生存率が向上したと結論付けた。MTX 単独投与患者 1 名において GVHD に関連しない間質性肺炎による死亡が報告された。

## 5) Storb R, et al. Blood 1988;71(2):293-8. [参考文献 9]

第一寛解期の急性非リンパ芽球性白血病 (n = 75), 慢性期または移行期の慢性骨髄性白血病 (n = 48), 非寛解期の白血病 (n = 56) の患者 179 例に HLA 適合骨髄移植を行い, GVHD 予防のために MTX を投与する群と CSP を投与する群に無作為化比較試験を行った。MTX 投与群の年齢中央値は, 第一寛解期の急性非リンパ芽球性白血病患者 28 歳 (14~47 歳), 慢性期または移行期の慢性骨髄性白血病患者 27 歳 (11~47 歳), 非寛解期の白血病患者 35 歳 (30~45 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m<sup>2</sup> であった。CSP を投与された患者の 40%, MTX を投与された患者の 55%が急性 GVHD を発症した (p = 0.13)。慢性 GVHD の発生率は, それぞれ 42%と 48%であった (p = 0.67)。CSP 投与患者の 22%, MTX 投与患者の 30%が原因を問わない間質性肺炎を発症し (p = 0.25), サイトメガロウイルス肺炎の発症率はそれぞれ 18%と 20%であった (p = 0.41)。白血病再発の全体的な発生率は, CSP 治療を受けた患者では 31%, MTX 治療を受けた患者では 36%であった (p = 0.75)。CSP 投与患者と MTX 投与患者の生存率は同程度であり, CSP と MTX は同等であると結論付けた。

## 6) Bäckman L, et al. Bone Marrow Transplant 1988;3(5):463-71. [参考文献 10]

造血器悪性腫瘍に対して HLA 適合骨髄移植を行った患者を対象に, GVHD 予防として CSP (n = 30) または MTX (n = 29) に無作為に割り付けた。MTX 投与群の年齢中央値は 18 歳 (1~43 歳), MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> であった。急性 GVHD, 慢性 GVHD の発生率に有意差はなかった。また, サイトメガロウイルス感染やその他の晩期感染症の全体的な発生率も両群で同じであった。CSP 群の 4 年後の再発率は 42%であり, MTX 群の再発率 10%と比較して有意に高かった (p = 0.03)。5 年生存率は CSP 患者で 53%, MTX 患者で 57%であった (有意差なし)。

## 7) Sullivan KM, et al. N Engl J Med 1989;320(13):828-34. [参考文献 11]

骨髄移植を受けた血液悪性腫瘍の患者を対象に, GVHD の予防法を 3 群に割り付け, 無作為化比較試験を行った。第 I 群 (n = 44) は移植後 102 日間, 標準コースの MTX を投与し, 第 II 群 (n = 40) は短縮コース (11 日間) の MTX を投与し, 第 III 群 (n = 25) は標準コースの MTX に加えて骨髄ドナーから採取したバフィーコート細胞を投与した。第 I 群の年齢中央値は 19 歳 (1~29 歳), 第 II 群の年齢中央値は 18 歳 (1~29 歳), 第 III 群の年齢中央値は 19 歳 (5~29 歳) であった。第 I 群・第 III 群の MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m<sup>2</sup>, 第 II 群の MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> であった。グレード II~IV の GVHD の発生頻度は, 第 I 群で 25%, 第 II 群で 59%, 第 III 群で 82%であった (p = 0.0001)。一方, 慢性 GVHD の発生率は有意な差はなく (それぞれ 33%, 51%, 44%), 5 年間の再発

率も有意な差は認められなかった (それぞれ 38%, 45%, 33%)。非再発死亡率は、第 I 群で 34%, 第 II 群で 45%, 第 III 群で 64% (第 I 群 vs. 第 III 群,  $p = 0.024$ ) であり, これらの死亡原因は主に GVHD の経過に伴う感染症によるものであった。無病生存率は第 I 群 41%, 第 II 群 30%, 第 III 群 24% であった (統計的な有意な差はなし)。結論として, MTX の予防投与を短縮することやドナーのバフィーコート細胞を注入することは, 急性 GVHD の発生率とそれに関連する死亡率を増加させ, 慢性 GVHD の発生率や悪性疾患の再発には影響しないと考えられた。

8) Storb R, et al. Blood 1989;73(6):1729-34. [参考文献 12]

第一寛解期の急性非リンパ性白血病患者 ( $n = 38$ ) または慢性骨髄性白血病患者 ( $n = 55$ ) に HLA 適合同胞間骨髄移植を施行し, 移植後の急性 GVHD の予防を評価するため, MTX と CSP の併用 ( $n = 43$ ) または CSP 単独 ( $n = 50$ ) のいずれかに無作為に割り付けた。MTX と CSP の併用群には 18 歳未満が 1 例, 18~29 歳が 9 例, 30~48 歳が 7 例, CSP 単独には 18 歳未満が 4 例, 18~29 歳が 10 例, 30~48 歳が 7 例登録された。MTX の投与量は移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ , 3 日目, 6 日目, 11 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  であった。MTX と CSP の併用群では, 急性 GVHD の発生率と重症度を有意に低下させ, 早期生存率を改善した。慢性 GVHD の発生率は両群で同じであった ( $26\% \text{ vs. } 24\%$ )。3 年無病生存率は MTX と CSP の併用群でわずかに向上したが ( $65\% \text{ vs. } 54\%$ ), この効果は慢性骨髄性白血病の患者に限られていた ( $73\% \text{ vs. } 54\%$ )。

9) Storb R, et al. Br J Haematol 1989;72(4):567-72. [参考文献 13]

再生不良性貧血の 46 例に HLA 適合骨髄移植を行い, GVHD 予防を評価するために, MTX と CSP の併用群 ( $n = 22$ ) と MTX 単独群 ( $n = 24$ ) に無作為に割り付けた。MTX と CSP の併用群の年齢中央値は 23 歳 (5~42 歳), MTX 単独群の年齢中央値は 22.5 歳 (14~38 歳) であった。MTX の投与量は, MTX 単独群では移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ , 3 日目, 6 日目, 11 日目, 18 日目, 以後週 1 回 102 日目まで  $10 \text{ mg/m}^2$ , CSP との併用群では移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ , 3 日目, 6 日目, 11 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  が投与された。MTX と CSP 併用群では, 急性 GVHD の発生率と重症度を有意に低下させ, 早期生存率を改善した。早期および後期の移植片拒絶の発生率には, 2 群間で有意な差はなかった ( $10\% \text{ vs. } 4\%$ )。慢性 GVHD の発生率は有意差を認めなかった ( $58\% \text{ vs. } 36\%$ ,  $p = 0.18$ )。

10) Msić M, et al. Bone Marrow Transplant 1990;6(2):137-41. [参考文献 14]

白血病患者 76 例 (急性骨髄性白血病 30 例, 急性リンパ性白血病 24 例, 慢性骨髄性白血病 22 例) を, GVHD 予防のために CSP 単独投与 ( $n = 39$ ) または CSP と MTX の併用投与 ( $n = 37$ ) に無作為に割り付けた。CSP と MTX の併用投与群の年齢中央値は 27 歳 (5~43 歳), MTX の投与量は移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ , 3 日目, 6 日目, 11 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  であった。中等度から重度の急性 GVHD の発生率は, CSP + MTX 併用群に比べて CSP 単独群で

有意に高かった (51% vs. 25%,  $p < 0.02$ )。慢性 GVHD の発生率には有意な差は認められなかった。生存率は, CSP + MTX 併用群 ( $63 \pm 16\%$ ) が CSP 単独群 ( $42 \pm 18\%$ ) に比べて有意に良好であった。無白血病生存率は, CSP + MTX 併用群で良好な傾向が見られた ( $55 \pm 17\%$  vs.  $32 \pm 16\%$ )。

1 1) Chao NJ, et al. N Engl J Med 1993;329(17):1225-30. [参考文献 15]

同種骨髄移植を施行した 150 例の血液悪性疾患患者を対象に, GVHD 予防として, CSP, MTX, prednisone の 3 剤併用, または CSP, prednisone による 2 剤併用を無作為に割り付けた。MTX を含む 3 剤併用群の年齢中央値は 28 歳 (2~48 歳), MTX を含まない 2 剤併用群の年齢中央値は 32 歳 (1~50 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ , 3 日目, 6 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  であった。MTX を含む 3 剤併用群では, グレード II~IV の急性 GVHD の発生率が, MTX を含まない 2 剤併用群よりも有意に低かった (9% vs. 23%,  $p = 0.02$ )。多変量回帰分析では, 急性 GVHD のリスク上昇は, 血清クレアチニン濃度の上昇 ( $p = 0.006$ ) および MTX を含まない 2 剤併用による GVHD 予防法 ( $p = 0.02$ ) と関連することが示された。3 年無病生存率は, 2 群間で有意な差はなかった (3 剤併用群 64% vs. 2 剤併用群 59%,  $p = 0.57$ )。CSP, MTX, prednisone の 3 剤併用は, MTX を含まない CSP と prednisone の 2 剤併用療法よりも, グレード II~IV の急性 GVHD の予防に有効であった。

1 2) Atkinson K, et al. Aust N Z J Med 1988;18(4):594-9. [参考文献 16]

第一寛解期の急性白血病患者に対する HLA 適合同胞間骨髄移植後の免疫抑制療法として CSP ( $n = 18$ ) と MTX ( $n = 16$ ) を比較した前向き無作為化試験を行った。CSP 群の年齢中央値は 23 歳 (9~37 歳), MTX 群の年齢中央値は 27 歳 (16~37 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ , 3 日目, 6 日目, 11 日目, 以後 102 日目まで週 1 回  $10 \text{ mg/m}^2$  であった。CSP 群では, MTX 群よりも生着が早く, 中咽頭粘膜炎が少なく, 高室素血症および拡張期高血圧が多かった。生命保険数理法を用いた 4 年生存率は, MTX 群で 69%, CSP 群で 43% であった (有意差なし,  $p = 0.7$ )。移植時からの継続的な無病 4 年生存率は, それぞれ 69% と 38% であった (有意差なし,  $p = 0.09$ )。急性または慢性 GVHD の発生率または重症度に差はなかったが, 白血病の再発率は CSP 群 (36%) に比べて MTX 群 (0%) で有意に低かった ( $p = 0.02$ )。

1 3) Biggs JC, et al. Transplant Proc 1986;18(2):253-5. [参考文献 17]

急性非リンパ芽球性白血病または第一寛解期にある急性白血病患者 (10~36 歳) に対し, HLA 適合同胞間骨髄移植を行った後, GVHD 予防として MTX 群 ( $n = 16$ ), CSP 群 ( $n = 20$ ) に無作為に割り付けた。MTX の投与量は移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ , 3 日目, 6 日目, 11 日目, 以後 102 日目まで週 1 回  $10 \text{ mg/m}^2$  であった。生着までの時間は CSP 群で有意に短く, 中等度から重度の粘膜炎を有する期間は MTX 群で有意に長かった。さらに, 発熱期間も MTX 群で長かった。これらの結果にもかかわらず, 平均入院日数に両群間で差は認められ

なかった。グレード I の急性 GVHD は両群の多くで認められ、グレード II～IV は、MTX 群の 19% および CSP 群の 45% で認められた。致命的な急性 GVHD も、MTX 群で 6%, CSP 群で 20% と、CSP 群でより多くみられたが、有意な差は認められなかった。

1 4) Lee KH, et al. Bone Marrow Transplant 2004;34(7):627-36. [参考文献 18]

HLA 適合同胞間骨髄移植後の CSP とともに投与される MTX の役割を定義するため、造血器悪性腫瘍患者 80 例を CSP 群 (n=40) または CSP+MTX 群 (n=40) に無作為に割り付けた。CSP 群の年齢平均値は 32 歳 (15～49 歳), CSP+MTX 群の年齢平均値は 35 歳 (15～48 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> であった。移植関連の死亡率は両群で低く, CSP 群で 13%, CSP+MTX 群で 11% であった (p=0.94)。CSP 群の 17 例 (43%) および CSP+MTX 群の 10 例 (25%) で骨髄移植の 9～55 日後に急性 GVHD を発症した (p=0.06)。各治療群の 8 例 (20%) でグレード II～III の急性 GVHD を発症した (p=0.89) が, 両群ともグレード IV の急性 GVHD は発症しなかった。骨髄移植後の急性 GVHD 発症までの日数の中央値は, CSP 群で 15 日 (範囲: 9～52 日), CSP+MTX 群で 37.5 日 (範囲: 13～55 日) であり, CSP 群で有意に短かった (p=0.04)。慢性 GVHD の発症頻度は CSP+MTX 群 (32%) と比較して CSP 群 (56%) で有意に高かった (p=0.05)。急性白血病および骨髄異形成症候群患者において, 追跡期間 [中央値 22.1 カ月 (5.1～47.8 カ月)] 後, CSP 群の 30 例中 3 例, CSP+MTX 群の 28 例中 10 例に再発がみられた (p=0.01)。全生存期間は CSP 群で有意に長かった (p=0.02)。GVHD 治療に関連する毒性としては, CSP 群の患者の多くがグレード I～II の口腔粘膜炎を発症したのに対し, CSP+MTX 群の患者の多くはグレード III～IV の粘膜炎を発症した (P=0.001)。

<日本における臨床試験等>

1) Morishima Y, et al. Blood 1989;74(6):2252-6. [参考文献 19]

HLA 適合同胞間骨髄移植を施行した日本人 120 例を対象とし, MTX 単独, CSP 単独, MTX と CSP の併用による GVHD 予防効果を後ろ向きに比較した。MTX 単独群には 3～9 歳が 7 例, 10～45 歳が 37 例, CSP 単独には 3～9 歳が 2 例, 10～45 歳が 35 例, MTX と CSP の併用群には 3～9 歳が 10 例, 10～45 歳が 29 例含まれていた。MTX の投与量は, MTX 単独群では移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 7 日目, 11 日目, 以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m<sup>2</sup> であった。CSP との併用群では移植後 1 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 7 日目, 11 日目に 6 mg/m<sup>2</sup> であった。MTX と CSP の併用投与を受けた 39 例のうち, グレード II の急性 GVHD を発症したのは 2 例 (5%) のみで, グレード III～IV の急性 GVHD を発症した患者はいなかった。一方, MTX の単独投与を受けた 44 例のうち 13 例 (30%), CSP の単独投与を受けた 37 例のうち 10 例 (27%) がグレード II～IV の急性 GVHD を発症した。多変量解析では, MTX と CSP 併用による GVHD 予防において, グレード II～IV の急性 GVHD の発生率が有意に低かった。



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

1) Holtan SG, et al. Optimizing Donor Choice and GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. J Clin Oncol 2021;39(5):373-85. [参考文献 20]

Holtan et al.は総説において下記の記載をして GVHD 予防において MTX が標準的位置付けであることを述べている。

より効果的な GVHD 予防が可能になったのは、1986 年に Storb et al.が行った無作為化試験から、CSP と MTX を併用することで、グレード II～IV の急性 GVHD の発生率は CSP 単独と比較し有意に低く (33% vs. 54%), 2 年生存率も CSP と MTX の併用で 80%, CSP 単独では 55%であった[参考文献 2]。CSP と MTX の併用は、HLA や抗ウイルス剤の改良と並んで、治療手段としての造血幹細胞移植が世界的に拡大した原因となる主要な進歩であることは間違いない。

1990 年代後半から 2000 年代前半にかけて、標準的な CSP と MTX を改良するための複数の臨床試験が行われたが、これはフィルグラスチムにより動員された末梢血幹細胞が骨髄に代わって使用され始めた時期であった。HLA 適合同胞間移植と非血縁者間移植を対象とした最初の大規模研究では、CSP より強力なカルシニューリン阻害剤である TAC と MTX の併用と、CSP と MTX の併用とを比較した[参考文献 21]。2 つの第 3 相無作為化試験では、TAC は CSP と比較して、急性 GVHD の減少が認められたものの、慢性 GVHD, 再発, 全生存率には差がなかった[参考文献 22, 23]。いずれのカルシニューリン阻害剤も引き続き使用されている。

MTX の使用は、生着の遅れや粘膜炎を伴うことがあり、代替の GVHD 予防薬が臨床的に注目されている。MMF は、毒性を抑えた代替薬として広く使用されているが、大規模な検討では MTX よりも有効性が向上したとは言えない。8,142 例の患者を対象に、骨髄破壊的前処置において CSP または TAC と、MTX または MMF の併用を比較した解析では、TAC と MTX の併用療法が最も良好な臨床結果をもたらした[参考文献 24]。一方、CSP と MMF の併用療法は、グレード III～IV の急性 GVHD および非再発死亡のリスクを著しく増加させた[参考文献 24]。強度減弱前処置では、1,564 例の成人を対象とした後ろ向き解析により、CSP と MMF の併用療法は、TAC と MTX の併用療法に比べて、急性 GVHD の転帰が悪くなることが明らかになった[参考文献 25]。シロリムスもまた、MTX の代替として試験されており、シロリムスは粘膜炎のリスクを低減させるものの、肝中心静脈閉塞症や微小血管症などの血管内皮障害のリスクを高めている[参考文献 26]。多くの臨床試験が行われたが、30 年以上にわたり、カルシニューリン阻害剤と MTX の併用が主流となっている。

2) Bensinger W, et al. Bone Marrow Transplant 2006;38(8):539-46. [参考文献 27]

Bensinger et al.は、同種末梢血幹細胞移植と骨髄移植を比較した 9 つの無作為化試験から得られたデータを用いたメタ・アナリシスを行い、CSP を含む GVHD 予防のためのレジメンの一部として MTX を 3 回投与した場合 (移植後 1, 3, 6 日目) と 4 回投与した場合 (移植

後 1, 3, 6, 11 日目) を比較した。573 例の患者を対象とした 6 つの試験では MTX が 4 回投与され、534 例の患者を対象とした 3 つの試験では MTX が 3 回投与された。MTX を 4 回投与した場合、骨髓に比べて末梢血幹細胞を移植された患者の死亡オッズ比は 0.67 (CI: [0.52, 0.88]) ( $p = 0.0036$ ) となり、統計的に有意な生存率の向上が認められたが、3 回投与では統計的な有意差は認められなかった。MTX 4 回投与では、再発率は骨髓移植群で 36.6%であったのに対し、末梢血幹細胞移植群では 19.2%であった ( $p = 0.0015$ )。MTX 3 回投与での再発率は、末梢血幹細胞移植、骨髓移植ともに 26%であった。4 回の MTX 投与により、骨髓移植を受けた患者の免疫抑制効果が高まり、その結果、抗白血病効果が低下したという仮説がたてられ、末梢血幹細胞移植では 4 回の MTX 投与が優れている可能性が示唆された。

3) Ram R, et al. Bone Marrow Transplant 2009;43(8):643-53. [参考文献 28]

急性 GVHD に対する様々な予防レジメンの潜在的な延命効果を評価するために、同種造血幹細胞移植を受けた血液疾患患者を含む無作為比較試験の系統的レビューとメタ・アナリシスを実施した。一般的な GVHD 予防レジメンであると考えられるカルシニューリン阻害剤と MTX 併用の有無、MTX-TAC と MTX-CSP、およびステロイド併用の有無を比較した試験を選択した。最長のフォローアップ時点での全死因死亡率 (ACM)、急性 GVHD、慢性 GVHD、移植関連死、再発率、およびレジメン固有の有害事象について評価した。MTX-CSP と CSP 単独 (4 試験) では、ACM に統計的に有意な差は認められなかったが [相対リスク (RR) [95%信頼区間 (CI)] = 0.84 (0.61, 1.14)]、急性 GVHD の発症において MTX-CSP で有意な減少がみられた [RR (95% CI) = 0.52 (0.39, 0.7)]。MTX-CSP と MTX-TAC の比較 (3 試験) では ACM に差は認められなかったが、急性 GVHD [RR (95% CI) = 0.62 (0.52, 0.75)] および重度の急性 GVHD [RR (95% CI) = 0.67 (0.47, 0.95)] の減少において、MTX-TAC は、MTX-CSP よりも優れていた。ステロイドの追加は結果に影響を与えなかった (4 試験)。著者らは、MTX-TAC は急性 GVHD の減少に関して優れている可能性があるが、MTX-CSP と MTX-TAC はどちらも GVHD 予防の代替として受け入れられると結論付けた。

4) Kharfan-Dabaja MA, et al. Bone Marrow Transplant 2022;57(1):65-71. [参考文献 29]

一般的な GVHD 予防療法は、カルシニューリン阻害剤と MTX の併用である。粘膜炎および臓器毒性が発現した場合、さらなる臓器損傷を抑制するために、11 日目の MTX 投与を行わない場合も少なくない。これまでに公表されているデータからは相反する結果が示されており、同種造血幹細胞移植のアウトカムに対する潜在的な影響は不明である。したがって、利用可能な文献の系統的レビュー／メタ・アナリシスを実施し、11 日目に MTX 投与を行わなかった場合の同種造血幹細胞移植レシピエントへの影響を評価した。データは、ベネフィット [全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS)] およびリスク [急性および慢性 GVHD、非再発死亡率 (NRM)、および再発] に関して抽出した。OS は 11 日目に MTX の投与を受けた患者で有意に優れていた [ハザード比 (HR) (95% CI) = 1.21 (1.02, 1.43)],

p = 0.03]。PFS [HR (95% CI) = 0.96 (0.60, 1.52), p = 0.85], 急性 GVHD [HR (95% CI) = 1.03 (0.35, 2.98), p = 0.96], 慢性 GVHD [HR (95% CI) = 0.83 (0.44, 1.57), p = 0.57], NRM [HR (95% CI) = 0.86 (0.67, 1.11), p = 0.25] および再発率 [HR (95% CI) = 0.97 (0.75, 1.26), p = 0.83] では, 両群間に有意差は認められなかった。著者らは, 11 日目の MTX 投与の省略の重要性をより明確にするには, 大規模な前向き多施設共同研究が必要であると結論付けている。

### (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) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 110: Hematopoietic Cell Transplantation. [参考文献 30]

Currently, the standard approach to GVHD prevention is the administration of a calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus) combined with an antimetabolite (methotrexate or mycophenolate mofetil) following transplantation.

和訳：現在, GVHD 予防のための標準的なアプローチは, 移植後にカルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) と代謝拮抗剤 (MTX または MMF) を併用することである。

2) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 5th Edition, p995. [参考文献 31]

The use of MTX following allogeneic BMT has been exclusively with the IV formulation. The drug doses administered have been relatively small, given the inability to dose escalate MTX significantly. Initial studies in Seattle tested MTX as a single agent on a weekly basis up to day +100 but, because of the toxicity of weekly administration of MTX, the dose was changed to four doses and combined with CSP. MTX, when used with CSP or tacrolimus, generally is injected IV on days 1, 3, 6, and 11 following BMT. This schema is currently the most commonly utilized prophylaxis regimen.

和訳：同種骨髄移植後の MTX の使用は, 主に静注製剤で行われてきた。MTX の投与量を大幅に増やすことができないため, 投与量は比較的少量であった。シアトルで行われた初期の研究では, MTX を単剤で週 1 回, 100 日目まで投与したが, 週 1 回の投与では毒性が強いため, 4 回に変更し, CSP と併用した。MTX を CSP や TAC と併用する場合, 一般的には骨髄移植後の 1 日目, 3 日目, 6 日目, 11 日目に静脈内注射を行う。この方法は, 現在最も一般的に使用されている GVHD 予防法である。

3) Williams Hematology, 9th Edition, p371. [参考文献 32]

On the basis of randomized clinical trials published in the 1980s, the most commonly used regimen in myeloablative allogeneic HCT is the combination of a calcineurin inhibitor (CSP or tacrolimus) with a short course of MTX, generally given on days +1, +3, +6, and +11 after allotransplantation.

和訳：1980 年代に発表された無作為化試験に基づき, 骨髄破壊的前処置を伴う同種移植で

最もよく使用されているレジメンは、カルシニューリン阻害剤（CSP または TAC）と短期の MTX の併用で、通常、同種移植後 1 日目、3 日目、6 日目、11 日目に投与される。

4) Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition, p2230. [参考文献 33]

The most commonly used pharmacologic regimens to prevent GVHD include a combination of MTX and a calcineurin inhibitor (cyclosporin [CSA] or tacrolimus). In randomized controlled studies, the combination of tacrolimus and MTX was associated with lower incidence of GVHD compared to CSA and MTX but there was no difference in chronic GVHD or survival between the two groups. MTX delays but does not prevent engraftment and may worsen the mucositis associated with MAC regimens.

和訳 : GVHD を予防するための最も一般的な薬理学的レジメンには、MTX とカルシニューリン阻害剤（CSP または TAC）の併用がある。無作為化比較試験では、TAC と MTX の併用は、CSP と MTX の併用に比べて GVHD の発生率が低かったものの、慢性 GVHD や生存率には両群間で差はなかった。MTX は、生着を遅らせるが生着を妨げることはなく、骨髄破壊の前処置に伴う粘膜炎を悪化させる可能性がある。

<日本における教科書等>

1) 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂 3 版 神田善伸編, p465. [参考文献 34]

成人における標準的予防法は、短期 MTX とカルシニューリン阻害剤（CSP または TAC）の併用療法である。

2) GVHD（移植片対宿主病）の基礎と臨床 豊嶋崇徳編, p208-11. [参考文献 35]

### 1. 標準的予防法

現在の標準的な GVHD 予防法は、カルシニューリン阻害剤である CSP または TAC と MTX の 2 剤併用療法である。

### 3. MTX の投与量

原法は  $15 \text{ mg/m}^2$  (1 日目) および  $10 \text{ mg/m}^2$  (3 日目, 6 日目, 11 日目) である。粘膜障害の軽減および早期の造血回復のため、11 日目の省略や各投与量の減量が行われている。わが国の HLA 適合同胞間移植で、11 日目の MTX を省略して  $10 \text{ mg/m}^2$  (1 日目) および  $7 \text{ mg/m}^2$  (3 日目, 6 日目) とした短期 MTX 法での良好な成績が報告され、広く実施されている。ほかにも HLA 適合同胞間移植において、11 日目の MTX の省略によって急性 GVHD が増加しないとする報告がある。一方、11 日目の MTX の省略によって急性 GVHD が増加するとの報告や末梢血幹細胞移植と骨髄移植を比較した 9 つのランダム化比較試験のメタ解析で、末梢血幹細胞移植における 11 日目の MTX の投与の意義が示されたことから、非血縁者間移植や HLA 不適合移植、末梢血幹細胞移植では 11 日目の MTX が重要である可能性がある。日本人で 3 回投与と 4 回投与は比較検討されていないが、非血縁者間移植や HLA

不適合移植では4回投与法を考慮する。

#### (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) UpToDate: Prevention of graft-versus-host disease. [参考文献 1]

##### MTX と CSP の併用

短期間の MTX 静脈内投与（移植後の1日目、3日目、6日目、11日目に投与）と、6ヵ月間の CSP の漸減投与を組み合わせる。臨床試験では、CSP と MTX の併用療法を受けた患者の生存率が、いずれかの薬剤の単独療法に比べて高いことが実証されている。

##### MTX と TAC の併用

臨床試験や後ろ向き研究では、MTX と TAC の併用は、急性 GVHD の予防において MTX と CSP の併用と少なくとも同等の効果があることが示唆されているが、患者の生存率や再発率には差が見られない。

初回投与は  $15 \text{ mg/m}^2$  を1日目に投与し、3日目、6日目、11日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  を追加投与する。ただし、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11日目の投与は行わない。薬剤はボラス静注で投与される。

2) Ruutu T, et al. Bone Marrow Transplant. 2014;49(2):168-73. [参考文献 3]

##### p170, Table 1

標準的な予防法は CSP + MTX の短期コースである。TAC + MTX は同等と考えられるが、欧州での経験は限られており、推奨するには不十分である。TAC + MTX を使用する施設は、施設内ガイドラインを作成し、それに従うべきである。

##### p170, Table 1

初回投与は1日目に  $15 \text{ mg/m}^2$  を投与。その後、3日目、6日目、11日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  を追加投与する。ただし、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11日目の投与は行わない。薬剤はボラス静脈内注射で投与される。

3) Penack O, et al. Lancet Haematol 2020;7(2):e157-67. [参考文献 4]

##### p159

カルシニューリン阻害剤である CSP と TAC による予防は、GVHD においてほぼ同等である。これは、TAC (MTX との併用) と CSP (MTX との併用) で GVHD 発生率と生存率が同程度であることを示した無作為化試験と複数の後ろ向き比較試験から得られた確かなエビデンスに基づいて推奨している。しかし、タスクフォースとパネリストは、欧州では歴史的に CSP の使用頻度が高く、現在 TAC を使用している施設の割合が少ないことを認めている。

高いレベルのエビデンスに基づき、パネリストは、同種移植の前に骨髄破壊的前処置を受けた患者に対して、GVHD を回避または軽減するために MTX とカルシニューリン阻害剤の併用を推奨した。メタ・アナリシスや後ろ向き研究では、MTX とカルシニューリン阻害剤による治療と比較して、MMF とカルシニューリン阻害剤による予防を行った場合、グレード III～IV の GVHD の発生率が高いことが報告されている。MTX とカルシニューリン阻害剤を含むレジメンで予防した場合、MMF とカルシニューリン阻害剤のレジメンと比較して、グレード II～IV の GVHD および生存期間が同等であることは注目すべきである。対照的に、強度減弱前処置または骨髄非破壊的前処置における MMF と MTX の比較に関する推奨のエビデンスレベルは低い。この設定では、MMF と MTX の比較エビデンスは存在しない。しかし、一般的な慣行によれば、パネルは骨髄非破壊的前処置および強度減弱前処置を受ける患者に MMF のレジメンを推奨している。

4) Penack O, et al. Lancet Haematol 2024;11(2):e147-59. [参考文献 5]

#### p149

GVHD の予防を目的とした MTX の使用について、以前のガイドライン<sup>4</sup>から推奨事項に更新の必要はない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025 [参考文献 36]

#### p16. VI. GVHD 予防 1. 予防法のプロトコール

現時点での標準的予防法は、Calcineurin inhibitor (CNI) である cyclosporin (CsA) あるいは tacrolimus (TAC) と methotrexate (MTX) の 2 剤併用療法である。

#### p16. VI. GVHD 予防 1. 予防法のプロトコール 1) CsA + MTX

これまでに行われたランダム化比較試験の結果から、本法は MTX 単独や CsA 単独療法に比較し、急性 GVHD の予防効果に優れ、腫瘍性、非腫瘍性疾患ともに国際的に成人 HLA 適合同胞間移植の標準的 GVHD 予防法とされている。小児非腫瘍性疾患においても CsA + MTX が推奨される。一方、小児腫瘍性疾患では、CsA や MTX の単独投与もコンセンサスが得られている。投与方法・投与量は EBMT の調査結果が示すように多種多様である。

#### p16. (2) MTX

原法は 15 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 10 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11) である。わが国の HLA 適合同胞間移植では、day 11 の MTX を省略して 10 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 7 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6) とした減量短期 MTX 法も原法との比較はなされていないものの広く実施されている。最近では 5 mg/m<sup>2</sup> (day 1, 3, 6) の minidose MTX 法も用いられる。欧米では、day 11 の MTX の省略によって急性 GVHD が増加する、あるいは増加しないという報告がある。一方、PBSCT

(末梢血幹細胞移植)と BMT (骨髄移植) の 9 つのランダム比較試験のメタ・アナリシスでは, 3 回投与では BMT より PBSCT の成績が不良であったのに対し, 4 回投与では PBSCT 群の生存率が高く, PBSCT における 4 回投与の意義が示唆された。日本人では 3 回投与と 4 回投与は比較検討されていないが, HLA 不適合移植では 4 回投与法を考慮することは妥当である。

#### p21. VI. GVHD 予防 3. 臍帯血移植における GVHD 予防

臍帯血移植においても, 一般的には CsA あるいは TAC と短期 MTX あるいは MMF との併用が行われている。CsA 単独投与の場合は移植後早期合併症が多く発現し, MTX や MMF を併用することで生着前免疫反応の減少, 移植後早期の非再発死亡率を減少させる可能性が示されている。CNI + MTX に比べ CNI + MMF の方が, 粘膜障害は少なく, 生着も早い。ため, 本邦を含め国際的に臍帯血移植で幅広く使用されている。CNI と併用する MTX の用量についてもレジストリデータを用いた検討がされ, 急性骨髄性白血病 (AML) に対する臍帯血移植において, MTX15-10-10 (15 mg/m<sup>2</sup>: day 1, 10 mg/m<sup>2</sup>: day 3, 6), 10-7-7, 5-5-5 で比較した結果, CNI に TAC を併用した群において MTX の減量は有意差をもって grade II-IV の急性 GVHD 発症率を増加した。

#### p21. VI. GVHD 予防 4. 再生不良性貧血における GVHD 予防

HLA 一致同胞間骨髄移植における CsA + MTX と CSP 単剤とのランダム化比較試験の結果, GVHD の発症率は変わらなかったものの, 前者において生存率の向上が認められた。CsA + MTX 群と MTX 単独群との比較試験でも, 前者において急性 GVHD の低下と生存率の向上がみられた。以上から CsA + MTX が標準的とされてきたが, TAC + MTX や MMF も用いられている。

#### p40. 資料 3. GVHD 予防プロトコール

##### 1. CsA + MTX

MTX : 15-10 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)	day 1
10-7 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)	day 3, 6, (11)
CsA : 3 mg/kg (d.i.v) 2 分割または持続投与	day -1 ~
5-6 mg/kg (p.o.) 2 分割投与	day -1 ~

day 50 以降, 週に 5% ずつ減量, GVHD が発症していなければ 6 ヶ月で中止。

##### 2. MTX 単独

MTX : 15 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)	day 1
10 mg/m <sup>2</sup> (i.v.)	day 3, 6, 11
	and weekly, until day 102

## 3. TAC + MTX

MTX : 15-10 mg/m<sup>2</sup> (i.v.)                      day 1  
           10-7 mg/m<sup>2</sup> (i.v.)                      day 3, 6, (11)  
 TAC : 0.02-0.03 mg/kg (cont. i.v.)    day -1～  
           0.15 mg/kg (p.o.)                      経口投与可能になった時点より day 50 まで  
           以降, 週に 5% ずつ減量し, 慢性 GVHD が発症していなければ 6 ヶ月で中止。

## p41. 資料 4. 免疫抑制剤の使用法 1. MTX

## 1) 用法・用量

- ① 15 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 10 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11) が原法。
- ② 10 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 7 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11) あるいは day 11 投与を省略する方法も HLA 適合同胞間移植時は採用されている。5 mg/m<sup>2</sup> の少量投与も行われている。
- ③ 以下の場合には MTX の投与の減量・中止を考慮する。  
         腎障害, 肝障害, 重症口内炎, 胸水, 腹水, 体重増加
- ④ 急性 GVHD や慢性 GVHD の 2 次治療として, MTX 3～10 mg/m<sup>2</sup> の週 1 回投与も報告されている。

2) 副作用 : 口内炎, 肝障害, 骨髄抑制など。大量 MTX 使用時に用いられる Folic acid が造血幹細胞移植での MTX の副作用軽減に有効とする報告もあるが, 保険適用外である。

## 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っていない。

## (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

1) Kanda J, Biol. Blood Marrow Transplant 2016;22:744-51. [参考文献 37]  
 Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) のデータベースおよび日本の移植登録一元管理プログラム登録データベースから得られたデータに基づいて, HLA 適合同胞から初回の同種骨髄移植または末梢血幹細胞移植を受けた北米の白人 (n = 1,300) および日本人患者 (n = 1,352) を対象とした後ろ向き研究を行った。日本人患者では重度の急性 GVHD のリスクが低く, その結果, 非再発性死亡率のリスクも低かった。日本人の GVHD 予防は 95% がカルシニューリン阻害剤と MTX の併用を用いていた。このことから HLA 適合同胞間移植においてカルシニューリン阻害剤と MTX の併用は本邦において標準的に行われている GVHD 予防法であるといえる。

2) Terakura S, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(4):330-8. [参考文献 38]  
 日本の移植登録一元管理プログラム登録データベースから得られたデータに基づいて HLA



8/8 適合非血縁者間骨髄移植 (n = 1,001), HLA 7/8 アレル適合非血縁者骨髄移植 (n = 656), 臍帯血移植 (n = 815) の移植成績を後ろ向きに比較し, 重度の急性 GVHD と非再発死亡は, HLA 7/8 アレル適合非血縁者骨髄移植では有意に高く, 広範な慢性 GVHD の発生率は, 臍帯血移植で有意に低かった。GVHD 予防は HLA 8/8 適合非血縁者間骨髄移植の 96%, HLA 7/8 アレル適合非血縁者骨髄移植の 95%, 臍帯血移植の 84% がカルシニューリン阻害剤と MTX の併用を用いていた。このことから HLA 適合同胞間移植以外においてもカルシニューリン阻害剤と MTX の併用は本邦において標準的に行われている GVHD 予防法であるといえる。

3) Tomizawa D, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(9):1515-22. [参考文献 39]

日本の移植登録一元管理プログラム登録データベースから得られたデータに基づいて思春期・若年成人と小児の急性骨髄性白血病患者における造血幹細胞移植の成績を比較することを目的とした後ろ向き解析が行われた。1990 年から 2013 年までに同種造血幹細胞移植 (血縁または非血縁ドナーからの骨髄移植または末梢血幹細胞移植) を受けた新規急性骨髄性白血病患者 2,973 例において, GVHD 予防として, 小児 (0~14 歳, 1,123 例) では 73.3% でカルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) と MTX の併用が, 思春期・若年成人 (15~29 歳, 1,850 例) では 88.9% でカルシニューリン阻害剤と MTX の併用が行われていた。このことから小児および思春期・若年成人においても, カルシニューリン阻害剤と MTX の併用が本邦において標準的に行われている GVHD 予防法であるといえる。思春期・若年成人および小児における治療関連死の死因において, 両群間に有意差はなかった。治療関連死の 3 大原因は, 両群とも感染症, 臓器不全, 間質性肺炎であった。

4) Kawahara Y, et al. Bone Marrow Transplant 2021;56(2):357-67. [参考文献 40]

日本の移植登録一元管理プログラム登録データベースから得られたデータに基づいて小児と思春期世代の急性リンパ性白血病に対する臍帯血移植の予後因子を検討することを目的とした後ろ向き解析が行われた。骨髄破壊的前処置で臍帯血移植を受けた 475 例の小児および思春期世代の急性リンパ性白血病患者において, 年齢中央値は 6 歳 (0~19 歳), GVHD 予防として 82.9% でカルシニューリン阻害剤と MTX の併用が行われていた。このことから小児の臍帯血移植においても, カルシニューリン阻害剤と MTX の併用が本邦において標準的に行われている GVHD 予防法であるといえる。

5) Matsuyama T, et al. Bone Marrow Transplant 1998;22(1):21-6. [参考文献 41]

9 ヶ月~15 歳 (中央値 8.5 歳) の白血病の小児患者 30 例 (急性骨髄性白血病 20 例, 急性リンパ性白血病 8 例, 慢性骨髄性白血病 2 例) に HLA 適合骨髄移植を実施した。GVHD 予防は HLA 適合同胞ドナーによる移植を受けた 27 例で MTX 単独, HLA 適合血縁ドナーによる移植を受けた 3 例で短期 MTX + CSP で行われた。MTX の投与量は, MTX 単独群では移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目, 以後 60 日目まで週 1 回 10 mg/m<sup>2</sup> であ

り、短期 MTX + CSP 群では移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> であった。生着はすべての患者で達成され、毒性は軽度または中等度であった。MTX 単独群のうち 6 例が急性 GVHD を発症し、4 例はグレード I, 2 例はグレード II であった。MTX 単独群の 8 例で慢性 GVHD を発症した。短期 MTX + CSP 群では急性および慢性 GVHD を発症しなかった。

6) Hamazaki T, et al. Rinsho Ketsueki 2000;41(5):430-6. [参考文献 42]

HLA 適合非血縁者間骨髄移植を受けた 48 例に対し、TAC 単独投与、TAC + mPSL 併用投与、TAC + mPSL + MTX の 3 剤併用投与を受けた 3 群を比較することにより、GVHD 予防に対する TAC の有効性および毒性を遡及的に分析した。年齢中央値は TAC 単独群で 9 歳 (2~15 歳)、TAC + mPSL 群で 9 歳 (1~19 歳)、TAC + mPSL + MTX 群で 11 歳 (4~12 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目, 3 日目, 6 日目に 7.5 mg/m<sup>2</sup> であった。グレード III~IV の急性 GVHD は、TAC 単独群の 10 例中 5 例、TAC + mPSL 群の 30 例中 11 例で発現した。これらの群では、重度の急性 GVHD は、移植後早期に TAC 投与を中止した患者、および HLA 遺伝子型不一致のドナーから骨髄移植を受けた患者でよくみられた。TAC の早期中止は、主に重度の腎毒性によるものであった。腎毒性の発生率は、高用量の TAC とメルファランを含む移植前処置を受けた患者で高かった (80% および 50%)。TAC + mPSL + MTX 群の 8 例では、HLA 遺伝子型不一致のドナーから骨髄移植を受けた 5 例が含まれていたにもかかわらず、グレード III~IV の急性 GVHD を発症しなかった。非血縁者間骨髄移植患者では、重度の腎毒性を回避するために TAC の初期投与量の調整が不可欠であると考えられ、MTX と TAC の組み合わせは重度の急性 GVHD の予防に有用である。

7) Koga Y, et al. Bone Marrow Transplant 2003;32(2):171-6. [参考文献 43]

骨髄移植を受けた血液悪性腫瘍の小児患者 62 例 (年齢中央値 : 8 歳) を対象に、MTX 単独、CSP 単独による GVHD 予防効果を後ろ向きに比較した (MTX 単独群 : 30 例, CSP 単独群 : 32 例)。MTX 単独群の年齢中央値は 8 歳 (1~15 歳)、CSP 単独群の年齢中央値は 8 歳 (2~18 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3 日目, 6 日目, 11 日目, 以後 100 日目まで週 1 回 10 mg/m<sup>2</sup> であった。MTX 単独群の 29.6%, CSP 単独群の 40.6% に急性 GVHD (グレード II~IV) が発症したが、統計的に有意な差は認められなかった ( $p = 0.294$ )。慢性 GVHD の発生率にも有意な差は認められなかった [それぞれ 19%, 20% ( $p = 0.999$ )]。再発率および無症候生存率も同様であった。

8) Terakura S, et al. Int J Hematol 2021;113(6):840-50. [参考文献 44]

日本の移植登録一元管理プログラム登録データベースから得られたデータに基づいて、臍帯血移植における MTX の投与量と生着、GVHD の発生率および生存率との関連を検討することを目的とした後ろ向き解析が行われた。臍帯血移植を受けた 16 歳以上の急性骨髄性

白血病患者のうち、GVHD 予防として CSP あるいは TAC と MTX あるいは MMF の併用が行われた 888 例について解析された。併用された MTX の投与量は、15 mg/m<sup>2</sup> (移植後 1 日目) および 10 mg/m<sup>2</sup> (3 日目, 6 日目) (MTX<sub>15-10-10</sub> 群) が 415 例, 10 mg/m<sup>2</sup> (移植後 1 日目) および 7 mg/m<sup>2</sup> (3 日目, 6 日目) (MTX<sub>10-7-7</sub> 群) が 294 例, 5 mg/m<sup>2</sup> (移植後 1 日目, 3 日目, 6 日目) (MTX<sub>5-5-5</sub> 群) が 71 例であった。

好中球および血小板の生着は、MTX<sub>15-10-10</sub> 群を基準とした多変量解析において MTX<sub>10-7-7</sub> 群で有意に低く (それぞれ [RR (95% CI) = 0.82 (0.70, 0.96), p = 0.012], [RR (95% CI) = 0.76 (0.63, 0.91), p = 0.003]), MMF 群との比較では統計的に有意な差はなかった (それぞれ [RR (95% CI) = 1.04 (0.82, 1.32), p = 0.74], [RR (95% CI) = 0.84 (0.65, 1.08), p = 0.17])。また、各 MTX 群および MMF 群と CSP または TAC の組み合わせにおいて、差は認められなかった。グレード II~IV の急性 GVHD のリスクは、CSP 群と比較して TAC 群で有意に低く [RR (95% CI) = 0.53 (0.41, 0.68), p < 0.001], 移植後 100 日目の累積発生率はそれぞれ 43.9%, 32.6%であった。さらに、各組み合わせにおける移植後 100 日目の GVHD 累積発生率は、CSP+MTX<sub>15-10-10</sub> 群で 47.6%, CSP+MTX<sub>10-7-7</sub> 群で 38.4%, CSP+MTX<sub>5-5-5</sub> 群で 25.0%, CSP+MMF 群で 25.0%であり、TAC+MTX<sub>15-10-10</sub> 群で 20.3%, TAC+MTX<sub>10-7-7</sub> 群で 29.9%, TAC+MTX<sub>5-5-5</sub> 群で 34.5%, TAC+MMF 群で 56.8%であった。生存率は、各群間に有意な差は認められなかった。中枢神経系の合併症は、CSP 群と TAC 群との間に有意な差は認められなかったが、各 MTX 群および MMF 群間で有意差が認められた (MTX<sub>15-10-10</sub> 群 2.2%, MTX<sub>10-7-7</sub> 群 4.1%, MTX<sub>5-5-5</sub> 群 4.2%, MMF 群 8.4%, p=0.026)。

著者らは、推奨される GVHD 予防レジメンは CSP と MTX<sub>15-10-10</sub> または TAC と MMF の組み合わせであると結論付けている。

#### 9) 同種造血細胞移植時の GVHD の抑制を目的とした MTX の用法・用量を評価する使用実態調査 [参考文献 45]

本調査では、全国調査データベースを用いて、本邦における成人 (15 歳以上) および小児 (15 歳未満) の同種造血細胞移植後の GVHD 予防のための MTX レジメンを記述することを目的とした。全国調査に登録された初回同種移植のうち、2019 年から 2022 年に移植が行われ、GVHD 予防を目的とした薬を使用した 12,782 例を対象とした。

移植時年齢が 0~14 歳であった 1,205 例中 1,191 例 (98.8%) に GVHD 予防薬が投与され、そのうち 1,038 例 (87.2%) に MTX が投与された。1,038 例中 149 例 (14.4%) が CSP, 850 例 (81.9%) が TAC, 6 例 (0.6%) がその他の薬剤を MTX と併用していた。GVHD 予防薬が MTX のみの投与例は 33 例 (3.2%) であった。血縁者間骨髄移植では CSP との併用割合が比較的高く、血縁者間末梢血移植、非血縁者間骨髄移植、非血縁者間末梢血移植および非血縁者間さい帯血移植では TAC との併用割合が比較的高かった。

MTX の主なレジメン (10%以上) は原法であるレジメン 2 [15 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 10 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6, 11)] (546 例, 52.6%), レジメン 3 [10 mg/m<sup>2</sup> (day 1) および 7 mg/m<sup>2</sup> (day 3, 6)] (227 例, 21.9%) およびその他のレジメン (126 例, 12.1%) であった。血縁者間骨髄

移植，血縁者間末梢血移植，非血縁者間骨髓移植および非血縁者間末梢血移植では原法であるレジメン 2 の割合が最も高く，非血縁者間さい帯血移植ではレジメン 3 の割合が最も高かった。

## 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

MTX は国内外いずれにおいても同種造血細胞移植時の GVHD の予防の治療薬としては承認されていないものの，国内外の教科書<sup>30,31,32,33,34,35</sup>，ガイドライン<sup>1,3,4,5,36</sup>で，GVHD の予防としてカルシニューリン阻害剤（CSP または TAC）と MTX（短期投与）の併用が推奨されている。

CSP 承認以前は，MTX 単独投与は GVHD の予防法として標準的なものであったが，海外では 1980 年代に CSP 単独投与を MTX 単独投与（移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>，3，6，11，18，25，39，53，67，81，95 日目に 10 mg/m<sup>2</sup> または移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>，3，6，11 日目，以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m<sup>2</sup>）と比較する無作為化試験が多く報告されている。その後，CSP と MTX の短期投与（移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>，3，6，11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>）の併用が行われるようになり，CSP 単独投与群との比較で GVHD 予防の効果が報告されている<sup>2,14,18</sup>。また，他のカルシニューリン阻害剤として TAC を MTX（短期投与）併用下で CSP と比較する第 3 相無作為化試験が実施され，急性 GVHD の減少が認められたものの，慢性 GVHD，再発，全生存率には差がなかったことが報告されている<sup>22,23</sup>。

これらの無作為化試験は骨髓移植を受けた患者を対象としているが，メタ・アナリシスの報告においては，末梢血幹細胞移植，造血細胞移植を受けた患者を対象としたレビューも行われている<sup>27,29</sup>。

小児のみを対象とした無作為化試験は報告されていないが，上記試験の多くは 18 歳未満の患者が組み入れられ，成人とともに評価されている。

日本においても，小児を対象とした無作為化試験の報告はなかったものの，骨髓移植または臍帯血移植を受けた小児または青年患者を対象とした研究報告<sup>39,40,41,42,43</sup>で MTX とカルシニューリン阻害剤の使用実態やその有効性を示唆する報告がある。加えて，造血細胞移植時の GVHD 予防に関する MTX の用法・用量，併用薬の使用実態調査<sup>45</sup>の報告もあり，小児または青少年においても MTX とカルシニューリン阻害剤の併用療法が標準的に行われていると考えられる。

以上のとおり，国内外の教科書，ガイドライン等の記載状況，文献報告，使用実態調査等から，小児における同種造血細胞移植時の GVHD の予防において，MTX とカルシニューリン阻害剤の併用は標準的かつ有効な治療法であると考ええる。

(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

国内外の文献において、他の GVHD 予防治療と比較して口腔粘膜炎の重症度が高い<sup>18</sup>、GVHD に関連しない間質性肺炎による死亡が認められた<sup>8</sup>等の報告があったが、感染症、間質性肺炎等の発現頻度については対照群と大きな違いがなかった<sup>9</sup>との報告もみられた。国内外のガイドライン、教科書等においては、MTX の使用による生着の遅れや粘膜炎<sup>20</sup>・口内炎、肝障害、骨髄抑制<sup>36</sup>等が副作用として挙げられている。

MTX の静脈内投与は、白血病、乳がん、尿路上皮癌を適応としてすでに長い使用経験があり、添付文書において重要な基本的注意として上記疾患についても注意喚起がなされており、GVHD の予防を目的とした使用において、新たな安全性上の懸念はないと考える。7.

(1) で述べたとおり、これまでに報告されている無作為化試験、後ろ向き研究、データベース研究では小児患者も含めて評価されている報告も多いが、小児特有の安全性の懸念は指摘されていない。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記 (1) および (2) を踏まえ、小児患者における GVHD の予防において MTX の有効性や安全性は、医学薬学上公知であると考ええる。したがって、これらのエビデンスを用いることで、追加の臨床試験等を実施することなく、公知申請を行うことが妥当であると判断した。

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

MTX は国内外いずれにおいても同種造血細胞移植時の GVHD の予防の治療薬としては承認されていないものの、国内外の教科書<sup>30,31,32,33,34,35</sup>、ガイドライン<sup>1,3,4,5,36</sup>で、GVHD の予防としてカルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) と MTX (短期投与) の併用が推奨されている。

無作為化試験として、CSP と MTX の短期投与 (移植後 1 日目に 15 mg/m<sup>2</sup>, 3, 6, 11 日目に 10 mg/m<sup>2</sup>) の併用群と CSP 単独投与群との比較で GVHD 予防の効果が報告されている<sup>2,14,18</sup>。また、他のカルシニューリン阻害剤として TAC を MTX (短期投与) 併用下で CSP と比較する第 3 相無作為化試験が実施され、急性 GVHD の減少が認められたものの、慢性 GVHD, 再発, 全生存率には差がなかったことが報告されている<sup>22,23</sup>。

これらの無作為化試験は骨髄移植を受けた患者を対象としているが、メタ・アナリシスの報告においては、末梢血幹細胞移植、造血細胞移植を受けた患者を対象としたレビューも行われている<sup>27,29</sup>。

小児のみを対象とした無作為化試験は報告されていないが、上記の試験の多くは 18 歳未満の患者が組み入れられ、成人とともに評価されている。

日本においては、無作為化試験の報告はなかったものの、骨髄移植または臍帯血移植を受けた患者を対象として、移植登録一元管理プログラム登録データベースを用いた研究<sup>37,38,44</sup>、後ろ向き研究<sup>19,39,40</sup>が報告されている。小児または青少年を対象とした研究<sup>39,40,41,42,43</sup>および使用実態調査<sup>45</sup>の報告もあり、小児または青少年においても MTX とカルシニューリン阻害剤の併用療法が標準的に行われていると考えられる。副作用として口内炎、肝障害、骨髄抑制等があるが<sup>36</sup>、既に添付文書において注意喚起されており新たな安全性の懸念はないと考える。

以上のことから、要望されている効能・効果は妥当であると判断した。

#### 【効能・効果】

造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制

#### (2) 用法・用量について

本剤とカルシニューリン阻害剤との併用においては、国内外のガイドラインで移植後 1 日目に  $15 \text{ mg/m}^2$ 、3、6、11 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$  (日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025 [参考文献 36]における原法) の投与が MTX の用法・用量として推奨されている。骨髄移植患者を対象とした無作為化試験においても、CSP または TAC との併用時は多くがこの用法・用量で検討されていた。ただし、米国および欧州のガイドラインでは、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11 日目の投与は行わないとされている。日本のガイドラインにおいては、11 日目の投与の省略、1 日目に  $10 \text{ mg/m}^2$ 、3、6 日目に  $7 \text{ mg/m}^2$  を投与する方法、1、3、6 日目に  $5 \text{ mg/m}^2$  を投与する方法も用いられている旨の記載がある<sup>36</sup>。また、移植登録一元管理プログラム登録データベースを用いた研究<sup>41</sup>、後ろ向き研究<sup>39,40</sup>で、11 日目の投与の省略、減量の検討が報告されている。本邦で実施された同種造血細胞移植時の GVHD の抑制を目的とした本剤の用法・用量を評価する使用実態調査<sup>45</sup>において、本剤の原法の使用割合が最も高かった一方で、投与量の減量や移植後 11 日目の投与を省略するレジメン [ $10 \text{ mg/m}^2$  (day 1) および  $7 \text{ mg/m}^2$  (day 3, 6) (227 例, 21.9%)] が本邦で多く使用されている実態が明らかとなった。しかしながら、本レジメンは、原法を基に一部を変更 (減量) したレジメンであり、本調査に加えて国内のガイドラインの記載および臨床試験成績の報告等も踏まえ、用法・用量および用法及び用量に関連する注意を以下のとおり設定することが妥当と考える。

#### 【用法・用量】

メトトレキサートとして、 $15 \text{ mg/m}^2$  を移植後 1 日目に、 $10 \text{ mg/m}^2$  を移植後 3 日目、6 日目、11 日目に静脈内に投与する。患者の状態に応じて適宜減量する。

用法及び用量に関連する注意

造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に本剤を使用する際の本剤の投与量や免疫抑制剤との併用については診療ガイドライン等の最新の情報を参照すること。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容(注意喚起等)の異同について

海外で承認されていないため、該当しない。

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

改訂が必要な箇所はないと考える。

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

6(2)のとおり、同種造血細胞移植時のGVHDの抑制を目的とした本剤の用法・用量を評価する使用実態調査が実施されており、不足している点はないと考える。

(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

該当しない。

(3) その他、製造販売後における留意点について

該当しない。

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

1. Zeiser R. Prevention of graft-versus-host disease. UpToDate. 2022
2. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med 1986;314(12):729-35.
3. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant 2014;49(2):168-73.

4. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020;7(2):e157-67.
5. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2024;11(2):e147-59.
6. Storb R, Deeg HJ, Thomas ED, et al. Marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia: a controlled trial of cyclosporine versus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 1985;66(3):698-702.
7. Ringdén O, Bäckman L, Lönnqvist B, et al. A randomized trial comparing use of cyclosporin and methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in bone marrow transplant recipients with haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1986;1(1):41-51.
8. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986;68(1):119-25.
9. Storb R, Deeg HJ, Fisher L, et al. Cyclosporine v methotrexate for graft-v-host disease prevention in patients given marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of three controlled trials. *Blood* 1988;71(2):293-8.
10. Bäckman L, Ringdén O, Tollemar J, et al. An increased risk of relapse in cyclosporin-treated compared with methotrexate-treated patients: long-term follow-up of a randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 1988;3(5):463-71.
11. Sullivan KM, Storb R, Buckner CD, et al. Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *N Engl J Med* 1989;320(13):828-34.
12. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989;73(6):1729-34.
13. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. Graft-versus-host disease prevention by methotrexate combined with cyclosporin compared to methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anaemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Br J Haematol* 1989;72(4):567-72.
14. Mksić M, Labar B, Bogdanić V, et al. Combination of cyclosporin and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990;6(2):137-41.
15. Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC, et al. Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1993;329(17):1225-30.



16. Atkinson K, Biggs JC, Concannon A, et al. A prospective randomised trial of cyclosporin versus methotrexate after HLA-identical sibling marrow transplantation for patients with acute leukemia in first remission: analysis 2.5 years after last patient entry. *Aust N Z J Med* 1988;18(4):594-9.
17. Biggs JC, Atkinson K, Gillett E, et al. A randomized prospective trial comparing cyclosporine and methotrexate given for prophylaxis of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1986;18(2):253-5.
18. Lee KH, Choi SJ, Lee JH, et al. Cyclosporine alone vs cyclosporine plus methotrexate for post-transplant immunosuppression after HLA-identical sibling bone marrow transplantation: a randomized prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(7):627-36.
19. Morishima Y, Morishita Y, Tanimoto M, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease by the administration of methotrexate and cyclosporine in Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation from human leukocyte antigen compatible siblings; possible role of genetic homogeneity. The Nagoya Bone Marrow Transplantation Group. *Blood* 1989;74(6):2252-6.
20. Holtan SG, Versluis J, Weisdorf DJ, et al. Optimizing Donor Choice and GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2021;39(5):373-85.
21. Galvin F, Freeman GJ, Razi-Wolf Z, et al. Effects of cyclosporin A, FK 506, and mycalamide A on the activation of murine CD4+ T cells by the murine B7 antigen. *Eur J Immunol* 1993;23(1):283-6.
22. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92(7):2303-14.
23. Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000;96(6):2062-8.
24. Hamilton BK, Liu Y, Hemmer MT, et al. Inferior Outcomes with Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(9):1744-55.
25. Chhabra S, Liu Y, Hemmer MT, et al. Comparative Analysis of Calcineurin Inhibitor-Based Methotrexate and Mycophenolate Mofetil-Containing Regimens for Prevention of Graft-versus-Host Disease after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(1):73-85.
26. Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood* 2014;124(8):1372-7.
27. Bensinger W, Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Individual patient data meta-analysis of

- allogeneic peripheral blood stem cell transplant vs bone marrow transplant in the management of hematological malignancies: indirect assessment of the effect of day 11 methotrexate administration. Bone Marrow Transplant 2006;38(8):539-46.
28. Ram R, Gaftor-Gvili A, Yeshurun M, et al. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant 2009;43(8):643-53.
  29. Kharfan-Dabaja MA, Reljic T, Kumar A, et al. Omission of day +11 methotrexate dose and allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: results of a systematic review/meta-analysis. Bone Marrow Transplant 2022;57(1):65-71.
  30. Appelbaum FR. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 110: Hematopoietic Cell Transplantation. McGraw-Hill, 2021.
  31. Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Stem Cell Transplantation. 5th Ed, Wiley Blackwell; 2016.
  32. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al. Williams Hematology. 9th ed. McGraw-Hill;2016.
  33. Greer JP, Arber DA, Glader BE, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 14th ed. Wolters Kluwer, 2019.
  34. 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂 3 版 神田善伸編, p465.
  35. GVHD (移植片対宿主病) の基礎と臨床 豊嶋崇徳編, p208-11.
  36. 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025.
  37. Kanda J, Brazauskas R, Hu Z-H, et al. Graft-versus-Host Disease after HLA-Matched Sibling Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of North American Caucasian and Japanese Populations. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(4):744-51.
  38. Terakura S, Atsuta Y, Tsukada N, et al. Comparison of Outcomes of 8/8 and 7/8 Allele-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia. Biol. Blood Marrow Transplant 2016;22(2):330-8.
  39. Tomizawa D, Tanaka S, Kondo T, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adolescents and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(9):1515-22.
  40. Kawahara Y, Morimoto A, Inagaki J, et al. Unrelated cord blood transplantation with myeloablative conditioning for pediatric acute lymphoblastic leukemia in remission: prognostic factors. Bone Marrow Transplant 2021;56(2):357-67.
  41. Matsuyama T, Kojima S, Kato K. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood leukemia following a busulfan and melphalan preparative regimen. Bone Marrow Transplant 1998;22(1):21-6.
  42. Hamazaki T, Yagi K, Inoue M, et al. [Prophylaxis with FK-506 for graft-versus-host disease after transplantation of bone marrow from unrelated donors] [Japanese]. Rinsho Ketsueki 2000;41(5):430-6.

43. Koga Y, Nagatoshi Y, Kawano Y, et al. Methotrexate vs Cyclosporin A as a single agent for graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematological malignancies undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings: a single-center analysis in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(2):171-6.
44. Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, et al. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2021;113(6):840-50.
45. 日本造血細胞移植データセンター/日本造血・免疫細胞療学会. 日本における造血細胞移植/細胞治療. 2024 年度全国調査報告書. 「同種移植時の GVHD 抑制を目的としたメトトレキサートの使用実態調査」集計結果. Available from: <https://www.jdchct.or.jp/data/report/2024/>. Accessed: 09 Apr 2025.

要望番号	IV-112,140	要望者名	一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会
要望された医薬品	一般名	メトトレキサート	
	会社名	ファイザー株式会社	
要望内容	効能・効果	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	
	用法・用量	メトトレキサートとして、15 mg/m <sup>2</sup> を移植後 1 日目に、10 mg/m <sup>2</sup> を移植後 3 日目、6 日目、11 日目に静脈内に投与する。メトトレキサートによる毒性、HLA 適合度、移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。	
「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 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">ア</span></p> <p>〔特記事項〕</p> <p>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、重篤性は「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> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">ウ</span></p> <p>〔特記事項〕</p> <p>要望された適応について、メトトレキサート（以下、「MTX」）の欧米等 6 カ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「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> <p>① 海外の診療ガイドライン（Bone Marrow Transplant 2014; 49: 168-73）において、MTX とシクロスポリンの併用は GVHD の標準的予防法とされており、MTX とタクロリムスの併用についても効果は同等と考えられると記載されていること。</p> <p>② 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、MTX とカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン又はタクロリムス）の併用は GVHD の標準的予防法とされていること。</p> <p>③ 国内外の臨床試験等から、GVHD に対する MTX の有用性が報告されていること。</p>		
備考	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）では、要望用法・用量の他に、減量短期 MTX 法：10 mg/m <sup>2</sup> （Day 1）及び 7 mg/m <sup>2</sup> （Day 3, 6）、minidose MTX 法：5 mg/m <sup>2</sup> （Day 1, 3, 6）も用いられている旨の記載がある。MTX の用法・用量や併用薬が把握できる使用実態調査を実施し、当該調査結果を踏まえて用法・用量を検討することが適切と考える。		

## 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

- 現在開発を実施している開発要請先の企業より、2026 年 1 月 16 日時点の状況を踏まえた開発工程表が提出された（第Ⅰ回要望分開発要請 183 件<sup>※1</sup>、第Ⅱ回要望分開発要請 94 件、第Ⅲ回要望分開発要請 48 件、第Ⅳ回要望分開発要請 112 件）。
- ※1 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 5-3「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 5-4「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 5-5「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 5-6「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)」を参照のこと。

### 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、2022年1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、2022年1月、2022年9月、2023年9月、2024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、2021年1月、2021年4月、2021年7月、2021年8月、2021年9月、2021年10月、2022年1月、2022年3月、2022年6月、2022年9月、2023年1月、2023年6月、2023年9月、2024年4月、2024年7月、2024年10、11月、2025年2月、2025年4月、2025年5月、2025年12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。

## 企業から提出された開発工程表における進捗について

(2026 年 1 月 16 日時点)

資料 5－3 から 5－6 について、前回会議からの進捗は以下のとおり。

## 1. 開発要請の件数

前回会議からの進捗は以下のとおり。

要望回数	件数の変化（件）	備考
第Ⅳ回	111→112	2025 年 12 月 IV-205 サリルマブ（遺伝子組換え）
ドラッグ・ロス解消に向けた取組	0→2	2025 年 12 月 R7-1 fluoroestradiol F18 R7-5 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ※開発工程表提出前



## 2. 開発工程表における進捗

前回会議からの進捗は以下のとおり。

### (1) 第Ⅰ回要望

前回資料からの変更なし。

### (2) 第Ⅱ回要望

前回資料からの変更なし。

### (3) 第Ⅲ回要望

承認済み品目が、1件増え、43件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅲ-④-12	ファイザー	メトロニダゾール	アネメトロ点滴静注液 500mg	嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢 (小児の用量の追加)	承認申請済み →承認済み (2025年11月)

### (4) 第Ⅳ回要望

承認申請済み品目が、1件増え、10件

公知申請予定品目が、1件増え、31件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅳ-83	サノフィ	アレムツズマブ (遺伝子組換え)	マブキャンパス点滴静注 30mg	T細胞性前リンパ球性白血病	公知申請予定 →承認申請済み (2025年11月)
Ⅳ-205	サノフィ	サリルマブ(遺伝子組換え)	ケブザラ皮下注 200mg シリンジ、ケブザラ皮下注 200mg オートインジェクター	リウマチ性多発筋痛症：副腎皮質ステロイドの効果が不十分であるか不耐容であるもの	開発要請発出に伴い、公知申請予定として追加

# 資料5－3

## 企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)(2026年1月16日時点)

### 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	104	72	5	2	183
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0
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	0	0
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

### 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

(単位: 件)

	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	104	72	5	2	183
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0

### 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

(単位:件)

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

(単位:件)

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	0	0

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(183件)

<第1回開発要請分(104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	トルババタン	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	メマリー錠	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	○
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	リバスチグミン	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	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	〈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	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	〈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	○
244	田辺三菱製薬	ピ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	リファンピシカプセル「サ ンド」	〈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	○
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	○
343	武田薬品工業	リュープロレリン酢酸塩	リュープリン注射用	通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30 $\mu$ g/kgを皮下に投与する。 <u>なお、症状に応じて180 <math>\mu</math> g/kgまで増量できる。</u> (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	○
69	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)	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	治癒切除不能な膵癌	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。 <u>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。</u> (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	ペンテト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	ペンテト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	
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	ブレーザカプセル	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	○
64	MSD	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠	高血圧症： 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。 <u>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)	2012年6月	○
331	アストラゼネカ	リシノプリル	ゼストリル錠	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)	2012年6月	○
331	塩野義製薬	リシノプリル	ロンゲス錠	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)	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	注意欠陥／多動性障害(AD/HD) 18歳以上の患者 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。 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。 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。 (下線部追加)	2012年8月	
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、ボルフィロモナス属、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、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、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	
180	フェリング・ファーマ	デスモ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coni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	アミノレプリン酸塩酸塩	アラベル内用剤	悪性神経腫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	イーケプラ錠 イーケプラドライシロップ	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(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 ・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	
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	＜小児用法・用量の追加＞ **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。 **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。 ＜剤形の追加＞ ブイフェンドドライシロップ2800mg	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α-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	
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prost	ベンティビス吸入液	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	マリンクロットジャパン(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	イーケプラ錠	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	

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	2021年3月	
173	サノフィ	精製Vi多糖体腸チフスワクチン	タイフィム ブイアイ注シリンジ	腸チフスの予防	2024年6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	○
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	メチラボン	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	ブリストル・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。 <u>なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)／kg まで増量できる。</u> (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、 <u>1日量として最大90mg(力価)／kgを超えないこと。</u> (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、 <u>1日量として最大90mg(力価)／kgを超えないこと。</u> (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-PDGFRα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	ラストット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	ブリストル・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	ブリストル・マイヤーズ	シスプラチン	ブリプラチン注	胆道癌	2012年2月	○
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	ブリストル・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	再発又は遠隔転移を有する食道癌	2012年3月	○
220	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	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	2012年3月	○
221	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	進行又は再発の子宮頸癌	2012年3月	○
222	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	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	スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤	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	スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤	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	
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)	
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ヵ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ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児 ・24ヵ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ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児 ・24ヵ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ستن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	シナカルセト塩酸塩	レグバラ錠	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ウゼ陰性ブドウ球菌、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	
308	大日本住友製薬	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠	＜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、带状疱疹、性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	エルブラット点滴静注液	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	
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	点頭てんかん	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	クエチアピンフマル酸塩	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	
80	塩野義製薬	オキシコドン塩酸塩	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	

<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	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 <u>成人</u> 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。 <u>小児</u> 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。効果が不十分な場合には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)	2012年5月	○
362	協和発酵キリン	アルテプラーゼ(遺伝子組換え)	アクチバシン注	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)	2012年12月	○
362	田辺三菱製薬	アルテプラーゼ(遺伝子組換え)	グルトバ注	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)	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(2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
※	協和キリン 日本セルヴィエ	ベグアスパラガーゼ	オンキヤスパー点滴静注用 3750 単位	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	2023年6月	
1	ダイドーファーマ	アミファンブリジンリン酸塩	ファダブス錠10mg	ランバート・イートン筋無力症候群による筋力低下の改善	2024年9月	

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)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(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)>



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(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)>

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5-4

### 企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)(2026年1月16日時点)

#### 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)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	64	11	5	3	2	1	86
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0
公知申請予定	5	2	0	0	0	0	7
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	1	0	0	0	0	1
合計	69	14	5	3	2	1	94

開発要請取り下げ	5	0	0	0	0	1	6
----------	---	---	---	---	---	---	---



## 2. 開発工程表の詳細な分類

### 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

(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)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	64	11	5	3	2	1	86
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0

### 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)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	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)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	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)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	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)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
5	2	0	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)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	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)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	1	0	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)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
5	0	0	0	0	1	6

### 3. 各医薬品の開発工程表の概要

#### a-0. 承認済みのもの(86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	膵神経内分泌腫瘍	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1m <sup>2</sup> あたり 10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m <sup>2</sup> 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)	オフアツムマブ(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	2013年3月	
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	ピ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	アバスチン	悪性神経膠腫	2013年6月	
II-262	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	ウェゲナ肉芽腫症、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	ノギテカン塩酸塩	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	エルブラット点滴静注	膵癌	2013年12月	
II-194	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注	膵癌	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	膵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	
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	
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	ブリistol・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	アイノフロー吸入用	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	アイノフロー吸入用	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	
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	ブリistol・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	○
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. 骨形成不全症（下線部の追加）	2014年5月	○
II-88	ファイザー	メチルプレドニゾロ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	○
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)	ヘプタバックス-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、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。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、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。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。なお、生後12時間以内が望ましい。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	○
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。なお、生後12時間以内が望ましい。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	○
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。なお、生後12時間以内が望ましい。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ブ	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(2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-215	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60万単位シリンジ、同 240万単位シリンジ	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)	2021年9月	
II-216	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60万単位シリンジ、同 240万単位シリンジ	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)	2021年9月	

### ＜第6回開発要請分(1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-5	PDRファーマ	3-ヨードベンジル グアニジン( <sup>131</sup> I)	ライアットMIBG-I131静注	MIBG集積陽性の神経芽腫	2025年9月	○

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)>



a-2. 治験計画届提出済みのもの(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)>

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)>

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)>

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)>

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	ボスミン注	・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	未定	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	2026年6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)	2026年6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	2026年6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	2026年6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)>

<第6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)>

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)>

<第6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（6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相治験に着手したが、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ー ジャパン	魚油由来ω3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	乾燥濃縮人アンチトロピンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロピ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	乾燥濃縮人アンチトロピンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロピ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	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）＞

＜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
II-7	PDRファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン（ <sup>131</sup> I）	ライアットMIBG-I131 静注	甲状腺髄様癌	第52回 （令和4年8月31日）	開発要請時から医療環境の変化があったこと等を踏まえ、開発要請先企業より医療上の必要性の再検討の依頼がなされ、本会議において、再検討を行った結果、要請の取り下げが了承された。



企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)(2026年1月16日時点)

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1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
承認済み	38	3	1	0	0	0	1	43
承認申請済み	0	0	0	0	2	0	0	2
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0	0
公知申請予定	1	0	0	0	0	1	0	2
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	1	0	0	0	1
合計	39	3	1	1	2	1	1	48

開発要請取り下げ	8	0	0	0	0	0	0	8
----------	---	---	---	---	---	---	---	---

2. 開発工程表の詳細な分類

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

(単位:件)

	第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
承認済み	38	3	1	0	0	0	1	43
承認申請済み	0	0	0	0	2	0	0	2
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0	0

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1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	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1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	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

(単位:件)

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	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1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
1	0	0	0	0	1	0	2

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	0	0	0	0	0	0

g. その他

(単位:件)

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	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1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
8	0	0	0	0	0	0	8

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(43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	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	
Ⅲ-①-11	武田薬品工業	テデュグルチド(遺伝子組換え)	レベスティブ皮下注用3.8mg	短腸症候群	2021年6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	○
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	

＜第4回開発要請分(6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	【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。 成人 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。 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。 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。 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	○
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。	2020年12月	
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6mg ニトロプロ持続静注液30mg	急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)	2021年8月	○
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6mg ニトロプロ持続静注液30mg	高血圧性緊急症	2021年8月	○
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8月	○

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(9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-インアクチペーター	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	○
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	ジブレキサ錠、ジブレキサ細粒、ジブレキサザイデイス錠	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 ヶ月以上1 歳未満には2.5 mg(生後6 ヶ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5 mg、5 歳以上10 歳未満には7.5 mg、10 歳以上18 歳未満には10 mg 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	-
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 3%	歯科領域における伝達麻酔	2022年12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	○
Ⅲ-①-80	あすか製薬	レボチロキシナトリウム	チラーゼンS静注液200 μ 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 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	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	○
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	2020年12月	-
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 10mg/mL	既存治療で効果不十分なループス腎炎	2023年8月	○

<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	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-54 Ⅲ-④-22	MSD	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	○
Ⅲ-④-20	中外製薬	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	アバスチン点滴静注用	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)	2022年6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	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	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	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(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-③-12	ファイザー	メトトレキサート	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	○
Ⅲ-②-6,7	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	腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療	2023年12月	
Ⅲ-②-8,9	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	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	2023年12月	

<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	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-19	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発又は難治性の下記疾患 急性骨髄性白血病 (下線部が今回追加部分)	2022年6月	○

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17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-④-12	ファイザー株式会社	メトロニダゾール	アネメトロ点滴静注液500mg	嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢 (小児の用量の追加)	2025年11月	○

a-1. 承認申請済みのもの(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(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)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15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
Ⅲ-①-49	ノバルティスファーマ	バシリキシマブ(遺伝子組換え)	シムレクト静注用20 mg	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	○
Ⅲ-①-50	ノバルティスファーマ	バシリキシマブ(遺伝子組換え)	シムレクト小児用静注用10 mg	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	○

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>



a-2. 治験計画届提出済みのもの(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)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17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)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17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)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17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)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17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(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(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	三酸化二ヒ素	トリセノックス点滴静注12mg	未治療の急性前骨髄球性白血病	2027年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<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(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)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16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-①-73	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	小児のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(パーキットリンパ腫、前駆Bリンパ球性リンパ腫を含む)	2026年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第17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)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17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(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)>

<第14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-②-1	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ(遺伝子組替え)	キネレット皮下注100 mg シリ ンジ(予定)	クリオピリン関連周期性症候群	開発計画検討中

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17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（8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(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-④-21	武田薬品工業	recombinant human parathyroid hormone	未定	副甲状腺機能低下症	第57回 (令和5年11月29日)	開発要請先企業における製造状況、国内における類似薬の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)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>



## 企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)(2026年1月16日時点)

## 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 (2016～2019年分)	第11～24回開発要請分 (2020～2022年分)	第25～30回開発要請分 (2023～2024年分)	第31回開発要請分 (2025年2月)	第32回開発要請分 (2025年4月)	第33回開発要請分 (2025年5月)	第34回開発要請分 (2025年12月)	計
承認済み	22	39	4	0	0	0	0	65
承認申請済み	0	4	6	0	0	0	0	10
治験計画届提出済み	0	2	1	0	0	0	0	3
公知申請予定	3	3	17	2	2	3	1	31
その他	0	0	1	0	0	2	0	3
合計	25	48	29	2	2	5	1	112

開発要請取り下げ	2	1	0	0	0	0	0	3
----------	---	---	---	---	---	---	---	---

a-0. 承認済みのもの(65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	リバビリン	レベートルカプセル	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	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(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-27	藤本製薬	ケノデオキシコール酸	フジケノン粒状錠125	脳腱黄色腫症	2025年9月	

<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	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	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(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-1	クリニジェン	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	○
IV-12	マルホ	メトロニダゾール	ロゼックスゲル0.75%	酒さ	2022年5月	○

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(6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	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキシサン点滴静注100mg、同500mg	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	2020年2月	○
IV-48	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発又は難治性の下記疾患 急性骨髄性白血病 (下線部が今回追加部分)	2022年6月	○
IV-50	中外製薬	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 μg、同注100 μg、同注250 μg	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	2022年6月	○
IV-50	協和キリン	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)	2022年6月	○
IV-53	中外製薬	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 μg、同注100 μg、同注250 μg	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	2022年6月	○
IV-53	協和キリン	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)	2022年6月	○

<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	承認年月	公知申請
IV-29	ファイザー	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン	アトガム点滴静注液	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。	2023年3月	

<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	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	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチン皮下注用50 $\mu$ g, 同100 $\mu$ g	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(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-30	協和キリン	マイトマイシンC	マイトマイシン眼科外用液用2mg	緑内障観血的手術における補助	2022年12月	○

<第10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	承認年月	公知申請
IV-51 IV-52	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6月	○
IV-44	ファイザー	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェノトロピンゴークイック注用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)	2023年12月	
IV-45	ファイザー	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェノトロピンゴークイック注用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)	2023年12月	
IV-60	ファイザー	組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン	タイコバック水性懸濁筋注0.5mL	ダニ媒介脳炎の予防	2024年3月	
IV-61	ファイザー	組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン	タイコバック小児用水性懸濁筋注0.25mL	ダニ媒介脳炎の予防	2024年3月	

<第11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-59a	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」	産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	2022年3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
IV-57	太陽ファルマ	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	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)	2022年2月	○

<第13回開発要請分(9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-73	丸石製薬	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」	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)(小児)	2022年2月	○
IV-89	丸石製薬	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」	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)(成人)	2022年2月	○
IV-63	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	2023年3月	○
IV-64	協和キリン	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/m2(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/m2(体表面積)を静注、さらにフルオロウラシルとして2400～3000 mg/m2(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。	2023年3月	○
IV-65	ファイザー	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	2023年3月	○
IV-77	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・メドロール静注用40mg、同125mg、同500mg、同1000mg	川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)	2023年9月	○
IV-85	協和キリン	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。	2024年11月	○
IV-84	ノバルティスファーマ	エルトロンボバグ 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)	2024年11月	○
IV-87	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	小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病	2024年11月	○

<第14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-82	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25mg	肝外胆管(肝門部領域胆管と遠位胆管)の描出	2023年9月	○

<第15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-43	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒20%・同50% カロナール錠200・同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 関節リウマチ	2023年2月	○
IV-55	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒20%・同50% カロナール錠200・同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 術後疼痛	2023年2月	○

<第16回開発要請分(0件)>

<第17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-74	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ点滴静注500 mg	てんかん重積状態	2022年12月	○

<第18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-5	丸石製薬	ミダゾラム	ドルミカムシロップ2mg/mL	麻酔前投薬	2025年9月	

## <第19回開発要請分(14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-123	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年8月	○
IV-123	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年8月	○
IV-123	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ注射用5千単位、 同1万単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年8月	○
IV-124	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	2022年8月	○
IV-124	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	2022年8月	○
IV-124	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ注射用5千単位、 同1万単位	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	2022年8月	○
IV-125	あすか製薬	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注用75単位「あすか」 HMG注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年8月	○
IV-125	フェリング・ファーマ	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注射用75IU「フェリング」、 HMG注射用150IU「フェリング」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年8月	○
IV-125	富士製薬工業	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注射用75単位「F」 HMG注射用150単位「F」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年8月	○
IV-126	あすか製薬	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	uFSH注用75単位「あすか」 uFSH注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年9月	○
IV-126	富士製薬工業	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	フォリルモンP注75 フォリルモンP注150	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年9月	○
IV-128	ファイザー	ナファレリン酢酸塩水和物	ナサニール点鼻液0.2%	生殖補助医療における早発排卵の防止	2022年8月	○
IV-129	クリニジェン	ブセレリン酢酸塩	スプレキュア点鼻液0.15%	生殖補助医療における早発排卵の防止	2022年8月	○
IV-134	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマーラ錠2.5mg	多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発	2022年9月	○

## <第20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
IV-127	日本化薬	セトロレリクス酢酸塩	セトロタイド注射用0.25mg	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止	2022年9月	○
IV-130	富士製薬工業	クロミフェンクエン酸塩	クロミッド錠50mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年9月	○
IV-131	マイランEPD	ジドロゲステロン	デュファストン錠5mg	生殖補助医療における黄体補充	2022年9月	○
IV-132	住友ファーマ	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg ／メトグルコ錠500mg	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	2022年9月	○
IV-133	住友ファーマ	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg ／メトグルコ錠500mg	多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	2022年9月	○
IV-135	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマーラ錠2.5mg	原因不明不妊における排卵誘発	2022年9月	○
IV-136	ファイザー	カベルゴリン	カバサル錠0.25mg	生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制	2022年9月	○

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23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-97	クリニジェン	カルボプラチン	パラプラチン注射液50 mg、同150 mg、同450 mg	子宮体癌	2024年6月	○

<第24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-94 IV-141	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100 mg 注射用エンドキサン500 mg	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制	2024年2月	○

<第25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-40	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 250 セルセプト懸濁用散 31.8%	強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善	2024年6月	○

<第26回開発要請分(0件)>

<第27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
IV-70	ギリアド・サイエンシズ	エムトリシタビン200 mg及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg(テノホビル ジソプロキシルとして245 mg)	ツルバダ配合錠	HIV-1感染症の曝露前予防	2024年8月	○
IV-155	アッヴィ合同会社	アダリムマブ(遺伝子組換え)	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の効能追加	2025年2月	○
IVS-27	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250 セルセプト懸濁用散31.8%	難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法	2025年9月	○

<第28回開発要請分(0件)>

<第29回開発要請分(0件)>

<第30回開発要請分(0件)>

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

<第34回開発要請分(0件)>



a-1. 承認申請済みのもの(10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(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-59b	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」	心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	○

<第13回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21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
IV-80	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ(遺伝子組換え)	キネレット皮下注100 mg シリンジ(予定)	成人スチル病	
IV-81	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ(遺伝子組換え)	キネレット皮下注100 mg シリンジ(予定)	全身型若年性特発性関節炎	

<第22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
IVS-18	サンファーマ	イソトレチノイン (isotretinoin, 13-cis-retinoic acid)	未定	高リスク神経芽腫の維持療法	

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>

<第26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
IVS-21	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25mg	リンパ管、リンパ節のリンパ流状態観察(赤外線照射時の蛍光測定による)	○

<第27回開発要請分(0件)>

<第28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
IV-168 IV-169	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	広義の自己免疫性溶血性貧血(温式、冷式を含む)	○
IV-117	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25mg	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮体がん	○
IV-118	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25mg	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮頸がん	○

<第29回開発要請分(0件)>

<第30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
IV-83	サノフィ	アレムツズマブ(遺伝子組換え)	マブキャンパス点滴静注30mg	T細胞性前リンパ球性白血病	○
IV-179	ノバルティスファーマ	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	メキニスト錠0.5mg, 同錠2mg	がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巢癌	○

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

<第34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(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(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-2	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	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	

<第14回開発要請分(0件)>

<第15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-62	日本メダック	ロムスチン(CCNU)	未定	神経膠腫	

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>

<第26回開発要請分(0件)>

<第27回開発要請分(0件)>

<第28回開発要請分(0件)>

<第29回開発要請分(0件)>

<第30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-183	ノーベルファーマ	Naxitamab-gqgk [Naxitamab、ナキシタマブ]	DANYELZA	再発/難治性高リスク神経芽腫	

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

<第34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(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(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)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>

<第26回開発要請分(0件)>

<第27回開発要請分(0件)>

<第28回開発要請分(0件)>

<第29回開発要請分(0件)>

<第30回開発要請分(0件)>

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

<第34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)
IV-205	サノフィ株式会社	サリルマブ(遺伝子組換え)	ケブザラ皮下注200mgシリンジ、ケブザラ皮下注200mgオートインジェクター	リウマチ性多発筋痛症:副腎皮質ステロイドの効果が不十分であるか不耐容であるもの	2026年8月

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(30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	チェブラファーム 中外製薬	カベシタビン	ゼローダ錠	膵神経内分泌腫瘍	2026年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-26	大原薬品工業	テモゾロミド	テモダールカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2026年12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	ペバシズマブ(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	2027年9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(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(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-71	チェブラファーム株式会社	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	2026年12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(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16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-39	住友ファーマ	チオテパ	リサイオ点滴静注液100 mg	中枢神経系原発リンパ腫	2026年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24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-112 IV-140	ファイザー	メトレキサート	注射用メトレキサート5mg / 注射用メトレキサート50mg	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	2026年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第25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-160	ファイザー	メトレキサート	メソトレキセート点滴静注液 200mg／メソトレキセート点 滴静注液1000mg	中枢神経系原発リンパ腫	2026年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-161	日本新薬	シタラビン	キロサイドN注 400mg、 キロサイドN注1g	中枢神経系原発リンパ腫	2026年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-162	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	中枢神経系原発リンパ腫に対するMATRixレジ メン	2026年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-106	バイエル薬品	レゴラフェニブ水和物	スチバーガ錠40mg	再発・難治性骨肉腫	2026年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-111	バイエル薬品	レゴラフェニブ水和物	スチバーガ錠40mg	再発・難治性骨肉腫	2026年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第26回開発要請分(0件)＞

＜第27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-157	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケブラ点滴静注500 mg	てんかん重積状態 (小児用量の追加)	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第28回開発要請分(0件)＞

＜第29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-75	ノバルティスファーマ	イマチニブメシル酸塩	グリベック錠100mg	隆起性皮膚線維肉腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-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200mg ジェムザール注射用1g	①局所進行上咽頭癌における化学放射線療法 の導入療法 ②再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第30回開発要請分(9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-92	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	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2026年4月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-137	大原薬品工業	テモゾロミド	テモダールカプセル20 mg テモダールカプセル100 mg テモダール点滴静注用100 mg	再発・難治性神経芽腫	2026年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-158	大原薬品工業	テモゾロミド	テモダールカプセル20 mg テモダールカプセル100 mg テモダール点滴静注用100 mg	悪性下垂体腺腫(下垂体癌と難治性下垂体腺 腫*) *標準治療(外科手術、薬物治療、放射線治 療)に抵抗性で再発を繰り返す下垂体腺腫	2026年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-159	サノフィ	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80mg/4mL	乳癌	2026年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-171	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	膵癌	2026年4月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-172	アルフレッサ ファーマ ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和 物	トポテシン点滴静注40mg、同 100mg	膵癌	2026年4月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-173	協和キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注 1000mg	膵癌	2026年4月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-174	ファイザー	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	膵癌	2026年4月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IVS-25	サンドファーマ	メルファラン	-	網膜芽細胞腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第31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-177	日本メジフィジックス	フルデオキシグルコース( <sup>18</sup> F)	FDGスキャン注	不明熱の原因部位の可視化 (38℃以上の発熱が3週間以上続き、一連の診療でも発熱の原因部位が不明な場合に利用)	2026年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-185	中外製薬	エボエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)	ミルセラ注シリンジ 12.5 µg, 同 25 µg, 同 50 µg, 同 75 µg, 同 100 µg, 同 150 µg, 同 200 µg, 同 250 µg	生後3か月以上の小児における腎性貧血	2026年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第32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-144	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	同種造血幹細胞移植の前治療	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-145	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	同種造血幹細胞移植の前治療(小児)	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第33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-189	高田製薬株式会社	コルヒチン	コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」	ペーチェット病	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-197	アルフレッサファーマ株式会社	イリノテカン塩酸塩水和物	トボテシン点滴静注 40mg,100mg	再発・難治性神経芽腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-203	バイエル薬品株式会社	モキシフロキサシン塩酸塩	アベロックス錠 400mg	適応菌種:モキシフロキサシン塩酸塩に感性の多剤耐性結核菌 適応症:多剤耐性肺結核	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第34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(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)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>



＜第26回開発要請分(0件)＞

＜第27回開発要請分(0件)＞

＜第28回開発要請分(0件)＞

＜第29回開発要請分(0件)＞

＜第30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-190	MSD	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	キイトルーダ®点滴静注100mg	がん化学療法後に増悪した絨毛性腫瘍(絨毛癌*、PSTT、ETT) * 臨床的絨毛癌、high-risk GINを含む	海外臨床試験の結果を利用した申請を検討予定

＜第31回開発要請分(0件)＞

＜第32回開発要請分(0件)＞

＜第33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-72	フレゼニウスカービジャパン株式会社	魚油由来静脈注射用脂肪乳剤(精製魚油エマルジョン)	Omegaven	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給	東北大学による医師主導試験の結果を評価した後に再検討を行う。
IV-202	ヴィアトリス製薬合同会社	プレトマニド	Preatomanid, DOVPRELA	適応菌種: 多剤耐性結核菌 適応症: 多剤耐性肺結核	治験を実施することなく海外試験データ等に基づく承認申請の受け入れについて対面助言を行った上で承認申請することを検討中

＜第34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(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(2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
IV-67	サノフィ	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80mg/4mL	進行悪性軟部肉腫	第52回 (令和4年8月31日)	要望の効能効果を適切にして再提出を希望するため、要望者より開発要望が取り下げられた
IV-68	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200mg、同注射用1g	進行悪性軟部肉腫	第52回 (令和4年8月31日)	要望の効能効果を適切にして再提出を希望するため、要望者より開発要望が取り下げられた

＜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)＞

＜第14回開発要請分(0件)＞

＜第15回開発要請分(0件)＞

＜第16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
IV-69	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル25、 サレドカプセル50、 サレドカプセル100	未治療多発性骨髄腫	第53回 (令和4年12月21日)	本邦における下記に適応外薬の治療体系や医療環境に変更が生じたため、要望者より開発要望が取り下げられた

＜第17回開発要請分(0件)＞

＜第18回開発要請分(0件)＞

＜第19回開発要請分(0件)＞

＜第20回開発要請分(0件)＞

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>

<第26回開発要請分(0件)>

<第27回開発要請分(0件)>

<第28回開発要請分(0件)>

<第29回開発要請分(0件)>

<第30回開発要請分(0件)>

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

<第34回開発要請分(0件)>

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(2026年1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)	承認済
2	デクスラゾキサン	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)	承認済
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) 日本メドトロニック(株) <sup>※</sup>	承認済
15	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、腭嚢胞線維症の気道感染症	なし	
16	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	なし	

※ 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、日本メド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、日本メドトロニック社により申請され、承認済み。

＜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)	承認済
9	ペガデマージェ	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)	褐色細胞腫	富士フイルム富山化学(株)	承認済
12	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
13		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	なし	
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	なし	
3	イベルメクチン	アタマジラム症(小児)	科研製薬(株)	承認申請準備中

＜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)	治験実施中
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	丸石製薬(株)	承認済
4	β-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)	承認済
5	コール酸	先天性胆汁酸代謝異常症	(株)レクメド	承認済
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	丸石製薬(株)	承認済
7	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	
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)	承認申請済み
9	Doxylamine succinate／Pyridoxine hydrochloride	妊娠時の悪心・嘔吐	持田製薬(株)	治験準備中
10	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	東洋製薬化成(株)	治験実施中

＜ドラッグ・ロス解消に向けた取組＞

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	artesunate	成人および小児の重症マラリアの治療	J-ENTRY Consortium	未公表
2	lefamulin acetate	細菌性の市中肺炎（CABP）の治療	なし	
3	omadacycline tosylate	細菌性肺炎、急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症	なし	
4	obiltoxaximab	吸入炭疽の治療と予防	J-ENTRY Consortium	未公表
5	avapritinib	成人の切除不能または転移性の消化管間質腫瘍（GIST）で、血小板由来増殖因子受容体 $\alpha$ （PDGFRA）エクソン18に特定の変異（D842V）を有する症例	なし	
6	air polymer-type A	不妊症または不妊症が疑われる女性の卵管開存性を評価するための子宮卵管超音波検査における造影	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	大原薬品工業（株）	治験実施中
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）	承認済
4	ミダゾラム	麻酔前投薬	アルフレッサファーマ（株）	※1
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）	承認済
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）	※1
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）	※1
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）	承認申請済み
9	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社	検討中
10	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	サンドファーマ（株）	検討中
11	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	帝國製薬（株）	検討中

※1 丸石製薬（株）が同要望に対する製造販売承認を取得したため、本検討会議のスキームに則った開発は不要。



## 「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

厚生労働省医政局研究開発政策課  
厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

**1. 目的**

- 国内では承認されていない医薬品や適応（以下「未承認薬・適応外薬」という。）について、
    - ① 欧米での承認実績や論文等で公表された優れた試験成績等のエビデンスに基づいて医療上の必要性を評価するとともに、
    - ② 公知申請への該当性及び承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること、
    - ③ また、これまでに得られている治験薬のエビデンスに基づき、既存の治療薬がない及び対象とする疾患の重篤性の観点から、人道的見地から実施される治験への該当性について確認すること、
    - ④ 特定の用途における医療上のニーズが著しく充足されていないこと及びその用途の使用価値を評価すること
- 等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促進するとともに、新薬の開発を阻害することなく、新たな革新的な新薬による治療機会の改善に資することを目的とする。

**2. 検討事項**

- (1) 医療上の必要性
  - ・ 生命に重大な影響がある疾患である等、適応疾患が重篤であること
  - ・ 当該疾患に係る既存の療法が国内にない等、医療上の有用性があることのいずれにも該当するか否かを検討する。
- (2) 公知申請への該当性及び追加実施が必要な試験  
医療上の必要性が高いと評価された未承認薬・適応外薬について、公知申請への該当性及び承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認する。
- (3) 人道的見地から実施される治験への制度該当性の確認  
新たに開始の要望がある人道的見地から実施される治験について、その制度該当性基準である生命に重大な影響がある重篤な疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない未承認又は適応外の治療薬であることへの該当性を確認する。
- (4) 特定用途医薬品への該当性  
開発が要望又は提案された特定用途医薬品の候補となる医薬品について、特定用途医薬品の指定基準への該当性を評価する。
- (5) その他  
製薬企業が開発を行う医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬について、定期的に関進捗状況を確認する。  
その他、必要な事項の検討を行う。

**3. 構成員**

- 検討会議は、薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者で構成し、各疾患領域に対応する。
- 検討会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。

**4. 運営**

- 検討会議は、年4回を目途に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。
- 検討会議は、知的財産権等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成・公表する。
- 検討会議は、検討事項について具体的な調査を行うため、各疾患領域に係る専門家からなる専

門作業班会議を開催することができる。

#### 5. 庶務

- 検討会議の庶務は医薬局医薬品審査管理課が行い、医政局研究開発政策課及び保険局医療課がこれに協力する。



## 「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

## ○座長

五十嵐	隆	国立成育医療研究センター	理事長
伊藤	美千穂	国立医薬品食品衛生研究所	生薬部 部長
岩田	敏	熊本大学	特任教授
大江	裕一郎	医療法人財団慈生会野村病院	
北風	政史	医療法人錦秀会 阪和病院・阪和記念病院	統括院長・総長
○康	勝好	埼玉県立小児医療センター	副病院長
崔	吉道	金沢大学附属病院	教授・薬剤部長
志賀	剛	東京慈恵会医科大学	臨床薬理学 教授
田村	研治	島根大学医学部附属病院	腫瘍内科 / 先端がん治療センター 教授
田村	直人	順天堂大学	膠原病内科 主任教授
戸高	浩司	九州大学病院	ARO 次世代医療センター センター長・教授
中村	秀文	国立研究開発法人国立成育医療研究センター	研究開発監理部 開発企画主幹
平林	容子	国立医薬品食品衛生研究所	安全性生物試験研究センター センター長
松本	哲哉	国際医療福祉大学	医学部感染症学講座 主任教授
宮川	政昭	日本医師会	常任理事
村島	温子	妊娠と薬情報研究会	理事長
柳原	克紀	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	病態解析・診断学（臨床検査医学） 教授
山口	拓洋	東北大学大学院医学系研究科	医学統計学分野 教授
横谷	進	福島県立医科大学	放射線医学県民健康管理センター 特任教授
渡邊	衡一郎	杏林大学医学部	精神神経科学教室 教授

（※他の専門分野は、必要に応じて適宜参考人として出席を要請。）

## 第 67 回検討会議 参考人

花岡	英紀	千葉大学医学部附属病院	臨床試験部 部長・教授
安河内	聡	慈泉会相澤病院	エコーセンター長兼循環器内科顧問
勝野	雅央	名古屋大学大学院医学系研究科	脳神経病態制御学講座 神経内科学 教授
宮崎	義継	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所 副所長 病原体ゲノム解析

		研究センター・センター長・真菌部・部長 併任
米盛	勸	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科 科長
森川	和彦	東京都立病院機構 研究推進センター 担当課長／東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター センター長

# 専門作業班(WG)の設置について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

検討指示

検討案の上程

## 専門作業班(WG)

7つの班で、品目毎の個別具体的検討

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

小児  
WG

※ 小児WGは、分野横断的に対応

各WGに5～10名程度の専門家を配置

＜検討事項＞

○医療上の必要性

○公知申請への該当性

○承認申請のために追加で実施が必要な追加試験 等

企業見解  
文献報告  
海外規制情報  
等

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」  
専門作業班(WG)メンバー

OWG座長

WG名	氏名	所属
代謝・その他WG	○花岡 英紀	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授
	小早川 雅男	福島県立医科大学 医療研究推進センター 教授
	岩部 真人	日本医科大学大学院医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野 大学院教授
	大門 貴志	兵庫医科大学 医学部医学科/大学院医学研究科 生物統計学 教授
	鈴木 亮	東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学分野 主任教授
	軒原 浩	国立健康危機管理研究機構 国立国際医療センター 呼吸器内科 医長
循環器WG	○安河内 聰	慈恵会相澤病院 エコーセンター長兼循環器内科顧問
	海野 信也	北里大学名誉教授
	真田 昌爾	神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター長／教授
	大門 貴志	兵庫医科大学 医学部医学科/大学院医学研究科 生物統計学 教授
	橋詰 淳	名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 教授
	星出 聡	名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学 教授(兼任)
精神・神経WG	○勝野 雅央	自治医科大学内科学講座循環器内科学部門・臨床研究センター 教授
	稲垣 中	沖縄大学健康栄養学部管理栄養学科 教授
	稲田 健	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座 神経内科学 教授
	尾方 克久	青山学院大学 保健管理センター 所長 兼 教育人間科学部 教授
	小杉 志都子	北里大学医学部精神科学 教授
	許斐 健二	国立病院機構東埼玉病院 院長
抗がんWG	○宮崎 義継	慶應義塾大学医学部 麻酔学教室 准教授
	井上 彰	慶應義塾大学医学部 臨床研究推進センター 教授
	川畑 仁人	国立大学法人東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部 准教授
	小早川 雅男	兵庫医科大学 医学部医学科/大学院医学研究科 生物統計学 教授
	齋藤 好信	福岡国際医療福祉大学 視能訓練学科 教授
	手良向 聡	福岡国際医療福祉大学 視能訓練学科 教授
抗がんWG	○米盛 勸	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 副所長 病原体ゲノム解析研究センター・センター長・真菌部・部長 併任
	平瀬 主税	東北大学大学院医学系研究科 緩和医療学分野 教授
	大庭 幸治	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 主任教授
	柴田 大朗	福島県立医科大学 医療研究推進センター 教授
	鈴木 賢一	日本医科大学武蔵小杉病院 呼吸器内科 部長
	富澤 大輔	京都府立医科大学 大学院医学研究科 生物統計学 教授
生物WG	○中川 雅生	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授
	土田 尚	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 附属病院臨床研究センター 教授 / センター長
	石川 洋一	大阪大学大学院 医学系研究科 皮膚科学 教授
	林 邦彦	東京慈恵会医科大学 内科学講座 感染症内科 教授
		国立病院機構名古屋医療センター 感染症内科 エイズ総合診療部長
		国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科 科長
小児WG	○森川 和彦	近畿大学病院 臨床研究センター 准教授
	中川 雅生	東京大学大学院情報学環 教授
	土田 尚	国立がん研究センター 研究支援センター センター長／生物統計部長
	石川 洋一	東京薬科大学薬学部 臨床薬理学教室 教授
	小村 誠	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 小児がんセンター 血液腫瘍科 診療部長
	庄司 健介	長野県厚生農業協同組合連合会 佐久総合病院 佐久医療センター 腫瘍内科 部長
小児WG	○森川 和彦	医療法人啓信会 京都きづ川病院 病院顧問
	中川 雅生	国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部 部長
	土田 尚	明治薬科大学 特任教授
	石川 洋一	順天堂大学 健康データサイエンス研究科 特任教授
	小村 誠	東京都立病院機構 研究推進センター 担当課長／東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター センター長
	庄司 健介	医療法人啓信会 京都きづ川病院 病院顧問
小児WG	○森川 和彦	国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部 部長
	中川 雅生	明治薬科大学 特任教授
	土田 尚	独立行政法人国立病院機構 渋川医療センター 薬剤部長
	石川 洋一	国立成育医療研究センター病院 教育研修センター センター長／小児内科系専門診療部感染症科 医長
	小村 誠	国立成育医療研究センター病院 薬剤部 薬歴管理主任
	庄司 健介	順天堂大学 健康データサイエンス研究科 特任教授

※上記は、各WGのコアとなるメンバーであり、必要に応じて、随時、追加して協力依頼を行うものとする。

## 医療上の必要性の評価の基準について

医療上の必要性の評価の基準について、下記のとおり分類している。

(1) 適応疾病の重篤性

- 重篤性あり {
- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
  - 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
  - エ 該当しない

(2) 医療上の有用性

- 有用性あり {
- 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
  - エ 該当しない

※1 ア、イ、ウのうち複数に該当すると考えられる場合には、もっとも適切と判断されるものにあてはめることとした。

※2 (1)(2)の両方について、ア、イ又はウと評価された場合には、「医療上の必要性の基準に該当」とし、国が企業に開発要請又は開発企業の募集を行う。

※3 一定の要件をみたす国内外未承認薬については、(2)の代わりに以下のア～エで評価するものとする。

(2) 医療上の有用性

- 有用性あり {
- 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
  - ウ —
  - エ 該当しない

## 開発要請先企業の指定の考え方について

## ＜共通ルール＞

- 既の開発を行っている企業があれば、当該企業の開発を見守ることとして、要望は処理済み or 対象外とする。
- 開発要請する企業が存在しない場合は、開発企業を公募する。
- 開発企業を公募している品目について、新たに要請先となり得る企業が確認された場合、その時点で開発企業が決まっていなかった場合には、当該企業に対して開発要請する。

## 1. 未承認薬

要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

該当する企業が複数存在する場合、要請先の優先順位は①＝②とする

- ① 海外で先発医薬品として承認を取得している企業の日本法人企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業<sup>(注1)</sup>

---

(注1)「わが国での開発権を有することが確認された企業」とは、日本法人企業を想定しているが、要望に対する開発権を保有する企業が海外企業であって、その日本法人企業が存在する場合、当該日本法人企業も含む。

## 2. 適応外薬

要望された品目と既承認薬の関係を（１）～（３）に分類

既承認薬が複数存在する場合、上位（（１）＞（２）＞（３）、１＞２、ただし①＝②）に該当するものから優先的に要請

### （１）投与経路、剤形いずれも同じ場合 （注２）

要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

### （２）投与経路は同じだが、剤形が異なる場合

１．要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① 海外で先発医薬品として承認を取得している企業の日本法人企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

２．１．以外の場合であって、要望された品目と剤形違いの既承認薬について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

### （３）投与経路が異なる場合

１．要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① 海外で先発医薬品として承認を取得している企業の日本法人企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

２．１．以外の場合であって、要望された品目と同一の有効成分を含有する医薬品が日本で承認されており、当該医薬品について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

---

（注２）要望された品目が、既承認薬の規格違いの製剤開発である場合、企業側の負担も考慮し、効能・効果の追加等、臨床試験が必要となる品目よりも優先的に要請する。

### 3. 未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

要望された品目の投与経路、効能・効果、用法・用量、剤形等は国内外未承認であることを前提とし、要望された品目と同一の有効成分を含有する既承認薬（国内外は問わない）との関係を（１）～（３）に分類

既承認薬が複数存在する場合、上位（（１）＞（２）＞（３）、１＞２、ただし①＝②）に該当するものから優先的に適用

#### （１）投与経路、剤形いずれも同じ場合

1. 要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

2. 1. 以外の場合であって、要望された品目と同じ投与経路及び同じ剤形の製剤について海外で承認を取得しており、要望された品目について、わが国での開発権を有することが確認された企業の日本法人企業に対して要請

#### （２）投与経路は同じだが、剤形が異なる場合

1. 要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

- ① 要望された品目と剤形違いの既承認薬について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

2. 1. 以外の場合であって、要望された品目と剤形違いの製剤について海外で承認を取得しており、要望された品目について、わが国での開発権を有することが確認された企業の日本法人企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

#### （３）投与経路が異なる場合

1. 要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対す



る検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請)

- ① 要望された品目と同一の有効成分を含有する既承認薬について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

2. 1. 以外の場合であって、要望された品目と同一の有効成分を含有する製剤について海外で承認を取得しており、要望された品目について、わが国での開発権を有することが確認された企業の日本法人企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請)

## 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

人道的見地から実施される治験の制度該当性について、確認要望があった場合には、下記のとおり分類する。

### ＜制度該当性基準＞

生命に重大な影響がある重篤な疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない未承認又は適応外の治療薬であること。

#### （１）適応疾病の重篤性（承認まで待てない）

<u>重篤・緊急性あり</u>	ア	生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
	イ	－
	ウ	－
	エ	該当しない

#### （２）医療上の有用性（既存の有効な治療法がない）

<u>有用性・必要性あり</u>	ア	既存の治療法に有効なものが存在しない
	イ	－
	ウ	－
	エ	該当しない

（１）（２）の両方について、アと評価された場合には、「人道的見地から実施される治験の制度該当性基準に該当」とし、厚生労働省は、主たる治験の治験実施者（いわゆる医師主導治験にあつては当該治験を自ら実施する者と当該治験の治験薬を提供している者）に対して、人道的見地から実施される治験の実施の検討を要請する。

### ＜留意点＞

注１）人道的見地から実施される治験は、以下の理由等により、実施できない場合も想定され得る。

- ① 既存の治療法に有効なものが存在する、あるいは生命に重大な影響がある重篤な疾患ではない【制度該当性事由】
- ② 治験薬の供給に余裕がないこと等【絶対事由】
- ③ 主たる治験の組入れ期間中である等の理由で主たる治験の実施に悪影響を与えるおそれがあること【時期的事由】
- ④ 患者の病状に鑑みて、明らかにリスクが高いことから、安全性の観点から拡大治験への参加が勧められないこと等【個別事由】

注２）本検討会議においては、制度該当性事由（制度該当性事由を含む複数の事由の場合も含む。）により人道的見地から実施される治験の実施ができないと治験実施者から回答をうけた主治医及び患者が、第三者の観点から、制度該当性について確認することを要望する場合に、該当性の評価を実施する。

## 特定用途医薬品への該当性の基準について

特定用途医薬品に係る開発の要望があった場合には、要望された医薬品を下記のとおり分類する。

## 1. 小児の疾病の診断、治療又は予防を用途とするもの

## ア 対象とする用途に関して開発を行う必要があること

- ① 用法又は用量の変更
- ② 剤形の追加

## イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと

- ① 既存の治療法、予防法又は診断法がないもの（既存の治療法、予防法又は診断法が医薬品を用いるもののみの場合であって、治療法、予防法又は診断法に用いる医薬品として対象とする小児に対する用法及び用量が設定された医薬品がない場合を含む）
- ② 小児にとっての有効性、安全性若しくは肉体的・精神的な患者又は介護者負担の観点から、既存の治療法等より医療上の有用性の高い治療法、予防法又は診断法が必要とされているもの

## ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 適応疾患が重篤である、又は重篤な疾患に対して支持的に用いるもの
- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

## 2. 薬剤耐性を有する病原体による疾病の診断、治療又は予防を用途とするもの

## 2-1. 薬剤耐性を有する病原体を対象とした薬剤の場合

## ア 対象となる用途に用いるために開発を行う必要があるもの

- ① 効能又は効果の変更
- ② 用法又は用量の変更

イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 現在主として用いられている薬剤に耐性を有する（又は有することとなる可能性がある）病原体を対象とするものであること
- ② 当該主として用いられている薬剤以外に対象とする病原体による疾患に対して承認された医薬品がないこと

ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 対象とする薬剤耐性を有する病原体の感染力、当該病原体による疾患の重篤性等の総合的な観点から、医薬品の必要性が高いこと
- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

## 2-2. 薬剤耐性を有する病原体の発生を抑制するための薬剤の場合

ア 対象となる用途に用いるために開発を行う必要があるもの

- ① 用法及び用量の変更
- ② 効能又は効果の変更

イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと

- ① 既承認の用法及び用量で使用する、対象となる疾患の原因となる病原体に対して薬剤耐性を生じさせることとなるおそれがあること
- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているにもかかわらず、対象とする疾患に対する効能又は効果を有していないこと

ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 薬剤耐性を有する病原体が発生した場合に想定される当該病原体の感染力、当該病原体による疾患の重篤性等の総合的

な観点から、医薬品の必要性が高いこと

- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

※ 特定用途医薬品への該当性の評価結果は、要望された医薬品の製造販売業者へ通知される。

参考資料 7

執行部に所属している学会について

令和8年2月6日現在

氏 名	学 会
五十嵐 隆	なし
伊藤 美千穂	日本東洋医学会、日本生薬学会、日本食品化学学会
岩田 敏	日本臨床腸内微生物学会、日本マイコプラズマ学会、 辨野腸内フローラ研究所、日本感染症医薬品協会、日本ワクチンアクション、TDM品質管理機構
大江 裕一郎	なし
北風 政史	なし
康 勝好	なし
崔 吉道	日本医療薬学会、日本病院薬剤師会、薬剤師認定制度認証機構
志賀 剛	日本臨床薬理学会、日本TDM学会、日本不整脈心電学会
田村 研治	日本臨床腫瘍学会、日本腫瘍循環器学会
田村 直人	日本脊椎関節炎学会、日本リウマチ学会、日本臨床免疫学会
戸高 浩司	ARO協議会
中村 秀文	日本小児臨床薬理学会
平林 容子	日本食品衛生学会、日本核酸医薬学会
松本 哲哉	日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会
宮川 政昭	なし
村島 温子	日本母性内科学会
柳原 克紀	日本環境感染学会、日本臨床微生物学会、日本DDS学会、日本嫌気性菌感染症学会、 日本臨床検査医学会、日本感染症学会、日本医療検査科学会、日本化学療法学会
山口 拓洋	日本臨床試験学会、日本臨床腫瘍薬学会
横谷 進	なし
渡邊 衡一郎	日本うつ病学会、日本臨床神経精神薬理学会、日本社会精神医学会、日本不安症学会、日本 産業精神保健学会、日本ストレス学会、日本女性心身医学会、東京精神医学会