

第 68 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 5 月 25 日(月)
15:00-17:00
オンライン会議
(AP 虎ノ門)

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. 要望品目の医療上の必要性について
5. 開発要請品目の公知申請への該当性について
6. 企業から提出された開発工程表等について
7. 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 循環器 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 精神・神経 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

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

要望品目の医療上の必要性について

資料 4-1 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 4-2 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

開発要請品目の公知申請への該当性について

資料 5-1 IV-177 フルデオキシグルコース（¹⁸F）

資料 5-2 III-①-73 リツキシマブ

資料 5-3 IV-158 テモゾロミド

資料 5-4 IV-159 ドセタキセル

開発要請・開発企業の募集を行った品目の進捗状況

資料 6-1 企業から提出された開発工程表について

資料 6-2 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 6-3 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 6-4 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 6-5 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 6-6 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 6-7 企業から提出された開発工程表の概要等（ドラッグ・ロス解消に向けた取組）

資料 7 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

- ・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

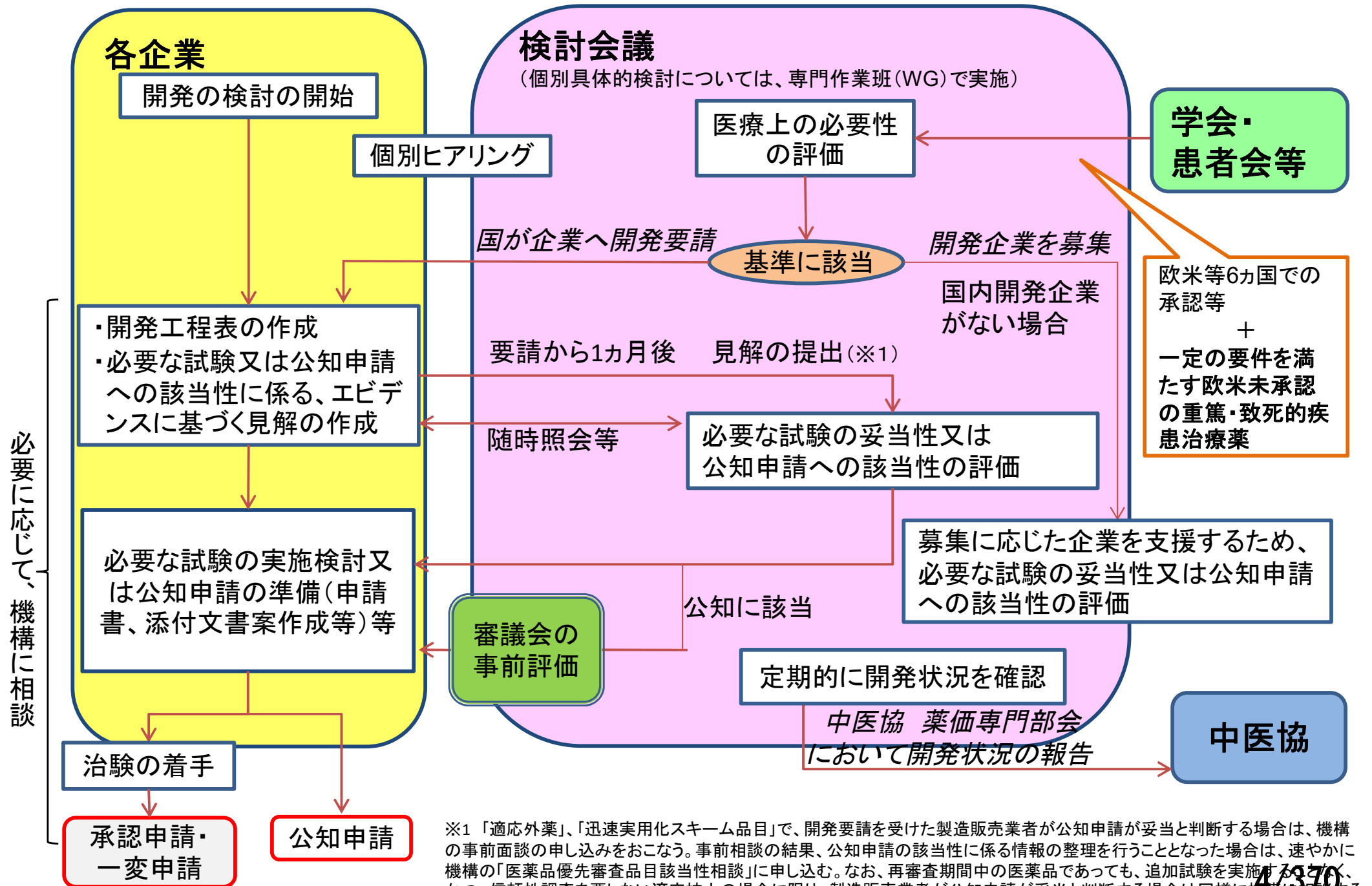
【製薬企業】

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



※1 「適応外薬」、「迅速実用化スキーム品目」で、開発要請を受けた製造販売業者が公知申請が妥当と判断する場合は、機構の事前面談の申し込みをおこなう。事前相談の結果、公知申請の該当性に係る情報の整理を行うこととなった場合は、速やかに機構の「医薬品優先審査品目該当性相談」に申し込む。なお、再審査期間中の医薬品であっても、追加試験を実施するべく、かつ、信頼性調査を要しない適応拡大の場合に限り、製造販売業者が公知申請が妥当と判断する場合は同様に機構に相談する。

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 - 1

ドラッグ・ロス（※）の調査については、令和6年度の厚労科研事業に引き続き、令和7年度未承認薬等迅速解消促進調査事業を行い、特定の期間に欧米で承認された医薬品のうち、特定の時点での国内開発未着手の医薬品の品目数を調査し、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において導入の必要性を評価している。

（※）欧米で承認されている医薬品が、日本国内では開発着手されていない状態



令和 8 年 4 月 6 日

【照会先】

医政局研究開発政策課治験推進室

室長 荒木 康弘（内線 4161）

室長補佐 陣内 凱（内線 4165）

（代表電話）03(5253)1111

（直通電話）03(3595)2430

報道関係者 各位

令和 7 年度未承認薬等迅速解消促進調査事業
「ドラッグ・ロスの解消に向けた実態の把握及び情報の整理
に関する調査事業」の整理結果を公表します

厚生労働省では、令和 7 年度未承認薬等迅速解消促進調査事業「ドラッグ・ロスの解消に向けた実態の把握及び情報の整理に関する調査事業」（受託者：株式会社三菱総合研究所）において、2021 年 1 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日の間に欧米で承認された医薬品のうち、2025 年 3 月 31 日時点で国内開発未着手の医薬品についての調査を行い、情報を整理しましたので、その結果を公表いたします。

本調査により確認された国内開発未着手の医薬品は 28 品目あり、これらの開発の優先順位について、学会からの医療ニーズや企業からの見解等を反映し、

- ① 5 品目について「開発の必要性が特に高い」（グループ A）
- ② 1 品目について「開発の必要性が高い」（グループ B 1）

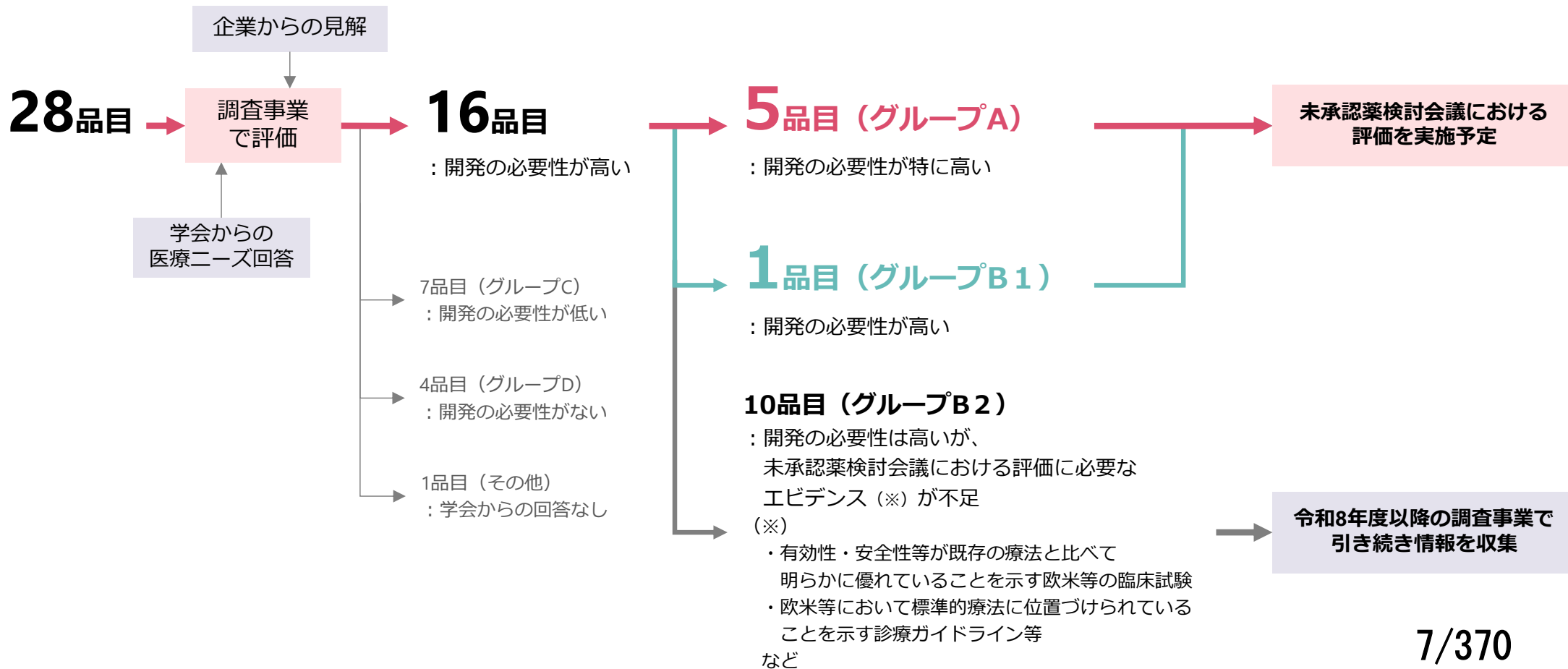
との整理結果となりました。

この 6 品目について、今後、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「未承認薬検討会議」という。）において、医療上の必要性の評価を実施する予定です。未承認薬検討会議において、医療上の必要性が高いと評価された品目については、国内企業への開発要請等を行い、現在生じているドラッグ・ロスの解消に取り組んでまいります。

整理結果の詳細は別添資料をご参照ください。

令和7年度未承認薬等迅速解消促進調査事業の整理結果について

- 令和7年度未承認薬等迅速解消促進調査事業において、2021年1月1日から2023年3月31日の間に欧米で承認された医薬品のうち、2025年3月31日時点で国内開発未着手の医薬品を調査した結果、**28品目**が該当。
- この28品目を対象として、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整理。
- 整理の結果、28品目のうち、**開発の必要性が特に高い**とされたのが**5品目（グループA）**、**開発の必要性が高い**とされたのが**1品目（グループB1）**。
- この6品目について、今後、未承認薬検討会議における医療上の必要性の評価を経て、企業への開発要請及び開発公募を実施予定。



- 令和7年度未承認薬等迅速解消促進調査事業「ドラッグ・ロスの解消に向けた実態の把握及び情報の整理に関する調査事業」におけるドラッグ・ロス品目の整理結果は下記のとおり。

グループA「開発の必要性が特に高い医薬品」：5品目

(国内で類薬が承認されていない、標準的治療法がない疾患に対する医薬品、又は類薬が承認されている場合は類薬の中でも臨床的な重要性の観点で最も優れる医薬品など、可及的速やかに開発を行うべき医薬品)

品目番号	販売名	成分名（一般名）	効能・効果
1	PYLARIFY	ピフルフォラスタット (¹⁸ F)	PETによる前立腺がん放射性診断薬
2	ZTALMY	ガナキソロン	CDKL5欠損症に伴う発作
3	VIVJOA	オテセコナゾール	外陰膺カンジダ症（RVVC）の再発
4	REZZAYO	レザフンギン	カンジダ血症 侵襲性カンジダ症
5	KIMMTRAK	テベンタフスブ	ブドウ膜黒色腫

グループB1「開発の必要性が高い医薬品」：1品目

(臨床的な重要性の観点で最も優れる医薬品ではないが選択肢として有用性が期待できる医薬品など、開発を行うべき医薬品)

品目番号	販売名	成分名（一般名）	効能・効果
6	NULIBRY	フォスデノプテリン	A型モリブデン補酵素欠乏（MoCD）

グループ B 2 「開発の必要性は高いが、未承認薬検討会議における評価に必要なエビデンスが不足している医薬品」：10 品目

(開発を行うことが期待される医薬品だが、既存の療法と比べて医療上有用であることや、欧米等において一般的に使用されていることが確認できない医薬品)

品目番号	販売名	成分名（一般名）	効能・効果
7	AMONDYS 45	カシメルセン	エクソン 45 スキップ治療に適合する DMD 遺伝子の変異が確認されたデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）
8	AZSTARYS	セルデクスメチルフェニデート/ デキストロメチルフェニデート	注意欠陥多動性障害（ADHD）
9	FOTIVDA	チボザニブ	再発性または難治性の進行性腎細胞がん（RCC）
10	QELBREE	ビロキサジン	注意欠陥多動性障害（ADHD）
11	LYBALVI	オランザピン/サミドルファン	統合失調症 双極性障害 I 型
12	BREXAFEMME	イブレクサファンゲルプ	外陰膣カンジダ症（VVC）
13	XENOVUE	過分極キセノン（ ¹²⁹ Xe）	肺換気評価のための MRI の高偏極造影剤
14	ZAVZPRET	ザベゲパント	片頭痛
15	NEXPOVIO	セリネクソル	多発性骨髄腫
16	DROVELIS	エストロロール/ドロスピレノン	避妊

グループC「開発の必要性が低い医薬品」：7品目

(国内に同程度又はより高い有用性を有する類薬が存在する医薬品など、開発の必要性は低い医薬品)

品目番号	販売名	成分名（一般名）	効能・効果
17	COSELA	トリラシクリブ	化学療法誘発性骨髄抑制の軽減
18	CYTALUX	パフォラシアニン	卵巣癌における術中悪性病変の同定補助の光学的イメージング剤
19	ROLVEDON	エフラペグラスチム	発熱性好中球減少により発症する感染症の発生率の低下
20	BRIUMVI	ウブリツキシマブ	多発性硬化症（MS）
21	SKYCLARYS	オマベロキシロン	フリードライヒ運動失調症
22	PEPAXTI	メルファランフルフェナミド	再発・難治性の多発性骨髄腫
23	PONVORY	ポネシモド	多発性硬化症（MS）

グループD「開発の必要性がない医薬品」：4品目

(国内に患者が存在しない又は国内に複数の類薬が存在する医薬品など、国内への導入は不要な医薬品)

品目番号	販売名	成分名（一般名）	効能・効果
24	FEXINIDAZOLE	フェキシニダゾール	Trypanosoma brucei gambiense を原因とするアフリカ睡眠病
25	BRENZAVVY	ベキサグリフロジン	2型糖尿病
26	ORSERDU	エラセストラント	ER 陽性、HER2 陰性、ESR1 変異型進行性または転移性乳がん
27	GAVRETO	プラルセチニブ	RET 融合陽性非小細胞肺癌（NSCLC）

その他「学会に対する医療ニーズ調査の回答がなかった医薬品」：1品目

品目番号	販売名	成分名（一般名）	効能・効果
28	Daxxify	ダキシボツリヌス毒素 A	眉間しわ

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 5 月 25 日 第 68 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	0			
	今回検討品目		8			資料2-3～2-5のとおり
検討済 ※ 3	医療上の必要性高い	11	15 (+10)			前回審議
	うち開発要請	2	5 (+2)			
	うち開発公募 ※ 4	6	10 (+8)			
	うちその他 ※ 5	3	0			
	医療上の必要性高くない	0	8 (+4)			前回審議
対象外	既に開発中	2	0			
	取り下げ等 ※ 6	1	10 (+4)			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 7 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	143	57	86 (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
56 % (48品目)	47 % (40品目)	37 % (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

13/370

「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

＜生殖器官用薬分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

segesterone acetate and ethinyl estradiol vaginal system 2

要望番号	R8-1	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	segesterone acetate and ethinyl estradiol vaginal system	
	会 社 名	Population Council, Inc. (米) Duchesnay Inc. (加)	
要 望 内 容	効能・効果	避妊	
	用法・用量	腔内に本剤を1個挿入する。21日間（3週間）留置し、その後1週間は取り出し休薬する。本剤1個で1年間の避妊を可能とする。	
「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		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☒ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 〔特記事項〕 避妊に失敗し、予期せぬ妊娠をすることで、女性の身体には、妊娠継続や人工妊娠中絶手術に伴うリスクが生じる。人工妊娠中絶は、生殖能力に影響を与える可能性もある。このことより、望まない妊娠は身体的及び精神的に大きな影響を及ぼすと考えられることから、日常生活に著しい影響を及ぼすものと判断した。	
		(2) 医療上の有用性についての該当性 ☒ 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〕 本剤は黄体ホルモン様物質とエストロゲンからなる複合ホルモンを含有する自己挿入型の腔内リング製剤であり、21日間装着、7日間休薬を1サイクルとして1年間使用可能な避妊薬である。CDCが定めるガイドラインにおいて、本剤は複合ホルモン避妊薬の一つとして記載されている¹⁾。本邦においては、低用量経口避妊薬（OC）および子宮内避妊具、バリア法（コンドーム）に分類される避妊法が利用可能であるが、長期間安定した避妊効果を有しつつ、患者自身で管理可能な可逆的長期避妊法の選択肢は限定的である。本邦では未承認の腔内リング製剤を開発することは、既存の避妊手段では十分に満たされない、望まない妊娠や妊娠にともなう様々なリスク回避を望む女性の医療ニーズに対応する新たな選択肢として導入意義がある。本剤は海外で承認	

	され（米国では 2018 年）、使用実績も広範な使用実績があり有効性と安全性についてのエビデンスの蓄積もある。患者本人による自己着脱が可能で通院が不要と服薬アドヒアランスもよいとされており、身体的な負担を望まない女性にも本剤が優先して推奨されることが考えられる。以上より、国内外の医療環境の違いなどを踏まえても、国内における医療上の必要性、有用性、安全性が期待できると判断した。 1) Nguyen AT, Curtis KM, Tepper NK, et al., U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. MMWR Recomm Rep. 2024 Aug 8;73(4):1-126. doi: 10.15585/mmwr.rr7304a1. PMID: 39106314.
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】

solriamfetol	2
pimavanserin tartrate	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】

lumateperone	6
deutetrabenazine	7

要望番号	R8-2	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	solriamfetol	
	会 社 名	Axsome Malta	
要 望 内 容	効能・効果	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気	
	用法・用量	通常、成人において 1 日 1 回、起床時に経口投与する。睡眠を妨げる可能性があるため、就寝予定時刻から 9 時間以内の投与は避ける。 ナルコレプシーに対する開始用量：75 mg 投与量は最低 3 日間の投与の後増量を可能とする。最高用量は 1 日 1 回 150 mg 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		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☒ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 〔特記事項〕 ナルコレプシー、特に情動脱力発作を有するナルコレプシーでは、治療を適切に行ったとしても眠気水準を正常範囲まで低減することは困難であり、眠気による社会生活への不利益（仕事、学業の能率低下、運転等の危険性など）を最低限にとどめることが治療の目標となる。りことから、日常生活に著しい影響を及ぼすと判断した。 1) 日本睡眠学会 「ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン項目（目次）」 https://jssr.jp/files/guideline/narcolepsy.pdf (2) 医療上の有用性についての該当性 ☒ 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〕 solriamfetol は、米国睡眠学会が定めるガイドラインにおいて、本邦既承認薬である modafinil や現在開発中の pitolisant と並び、成人のナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気の治療薬として強く推奨されている²⁾。solriamfetol と modafinil の有効性・安全性を直接比較した臨床試験に関する報告は確認されていないが、ネットワークメタ解析の結果、modafinil を含む他の治療薬と比較して solriamfetol が最も眠気に関する指標の改善度が大きいことが報告されている^{3,4)}。加えて、modafinil がドパミン再取り込	

	み阻害薬であるのに対し、solriamfetol はドパミン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり作用機序が異なることから、solriamfetol は modafinil 不応患者に対する新たな選択肢になり得ると考えられ、国内外の医療環境の違いを踏まえても国内における有用性が期待できると判断した。 2) Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Auger RR, Rowley JA, Hashmi SD, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2021;17(9):1881-1893. doi:10.5664/jcsm.9328. 3) Ronnebaum S, Bron M, Patel D .et al., Indirect treatment comparison of solriamfetol, modafinil, and armodafinil for excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: J Clin Sleep Med. 2021 Dec 1;17(12):2543-2555. doi: 10.5664/jcsm.9610.PMID: 34402784 . 4) Wang Y, Zhang W, Ye H, et al., Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: Indirect treatment comparison of wake-promoting agents in patients adherent/nonadherent to primary OSA therapy. Sleep Med Rev. 2024 Dec;78:101997. doi: 10.1016/j.smrv.2024.101997. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39243682.
備 考	

要望番号	R8-3	要望者名	
要望された医薬品	一般名	pimavanserin tartrate	
	会社名	Acadia Pharmaceuticals Inc.	
要望内容	効能・効果	パーキンソン病に伴う幻覚および妄想	
	用法・用量	1日1回 34mg 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 ☒ 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進行性の疾患^{1),2)}である。 パーキンソン病に伴う幻覚や妄想は、パーキンソン病の病態そのものに関連する内因（中枢神経系の変性・脱落）を背景に、外因（薬物）や促進因子（身体・心理・環境要因：発熱、脱水、入院、転居など）と共に出現する¹⁾。幻覚や妄想の改善には、まず原因である促進因子の是正、薬物の見直しにより改善を図る¹⁾が、パーキンソン病の病態そのものに関連する内因（中枢神経系の変性・脱落）は、進行性・不可逆性であり¹⁾、それに伴う幻覚や妄想は日常生活に著しい影響を及ぼすと判断した。 1) 日本神経学会, “パーキンソン病診療ガイドライン 2018”, ガイドライン. [Online]. Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson_2018.html [Accessed: 2026 January 13]. 2) 難病情報センター, “概要・診断基準等（厚生労働省作成）”, パーキンソン病（指定難病 6）. [Online]. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/314 [Accessed: 2026 January 13].	
		(2) 医療上の有用性についての該当性 ☒ 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〕 本邦において、パーキンソン病に伴う幻覚および妄想の治療薬として承認されている医薬品はないが、日本神経学会が定めるガイドラインにおいて、クロザピン及びクエチアピンの使用等に関する記載がある¹⁾。International Parkinson and Movement Disorder Society のレビューにおいて、クロザピンは「Clinically useful」と推奨されているが、無顆粒球症という重篤な合併症を生ずる可能性があり、厳格なモニタリングが必要とされる³⁾。一方で、Pimavanserin tartrate は本レビューにおいて「Clinically useful」と推奨されており、また、安全性に関する懸念は認められていない³⁾。以上を踏まえると、本剤は医療上の有用性が期待できると判断した。 3) The collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. Mov Disord. 2019 Feb;34(2):180-198. doi: 10.1002/mds.27602. Epub 2019 Jan 17. Erratum in: Mov Disord. 2019 May;34(5):765. doi: 10.1002/mds.27684. PMID: 30653247.
備 考	

要望番号	R8-4	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	lumateperone	
	会 社 名	Intra-Cellular Therapies, Inc.	
要 望 内 容	効能・効果	成人における統合失調症	
	用法・用量	成人に対して 1 日 1 回 42mg 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 ☒ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 〔特記事項〕 統合失調症は思考、知覚、感情に広範な障害を呈し、社会生活や就労に深刻な影響を及ぼす。また、自殺リスクも一般人口の約 12 倍とされており ¹⁾ 、日常生活に著しい影響を及ぼすと判断した。 1) Rina Dutta, Robin M. Murray, Matthew Hotopf, et al.Reassessing the Long-term Risk of Suicide After a First Episode of Psychosis [Online]. Available from: https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/reassessing-the-long-term-risk-of-suicide-after-a-first-episode-o [cited 2025 Jun 9].	
		(2) 医療上の有用性についての該当性 ☐ ア～ウのいずれの基準にも該当しない 〔特記事項〕 本邦では、統合失調症治療の選択肢として、セロトニン・ドパミン拮抗薬（SDA）やドパミン受容体部分作動薬（DSS）等の医薬品が複数承認されている。提出された文献は本剤とプラセボ及びリスペリドンの比較試験に係る報告であり、本剤はリスペリドンと比較して代謝異常や錐体外路症状、プロラクチンの上昇等の副作用の発生率が低いことが示されているものの、統合失調症の急性症状の改善度は同程度であり、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本剤に係る記載は確認できず、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。	
備	考		

要望番号	R8-5	要望者名	
要望された医薬品	一般名	deutetrabenazine	
	会社名	Teva Pharmaceuticals USA, Inc.	
要望内容	効能・効果	・ハンチントン病による舞踏運動 ・遅発性ジスキネジア	
	用法・用量	開始用量として1日1回6mgを食後に経口投与する。 1週間ごとに1日6mgずつ最大推奨用量の48mgまで増量することができる。なお、1日総投与量が12mg以上 の場合は2回に分けて投与する。	
「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 ☒ 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〕 ハンチントン病は、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）型式を示す遺伝性の神経変性疾患であり、疾患進行は緩徐であるものの¹⁾、根治的治療法は存在しない疾患である²⁾。ハンチントン病の症状としては、手先が不規則に勝手に動く、首を動かす、顔をしかめる、舌打ち等の運動に関する症状から、舞踏運動と呼ばれ、自分の意思とは無関係に顔面・四肢の動きが生じることから、日常生活に著しい影響を与えると判断した¹⁾。 遅発性ジスキネジアは、ドパミン受容体遮断薬（神経遮断薬とも呼ばれる）によって引き起こされる、様々な症状を示す遅発性医原性運動障害の総称である³⁾。遅発性ジスキネジアの症状は、繰り返し唇をすぼめる・舌を左右に動かす・口をもぐもぐさせる・口を突き出す・歯を食いしばるなどの顔・顔の筋肉で起こる不随意運動が主であるが、上下肢に症状が広がる事がある⁴⁾だけでなく、原因となる薬剤を中止したとしても多くの患者で数年に渡り症状が継続³⁾すること、また、原因薬剤を中止したとしても必ずしも寛解するとは限らない³⁾ことから、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であるといえる。 1) 難病情報センター. ハンチントン病（指定難病8）. 公益財団法人難病医学研究財団. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/175（病気の解説） https://www.nanbyou.or.jp/entry/318（概要・診断基準等）. [accessed: 2026 January 13]. 2) 厚生労働省 社会・援護局 障害保健福祉部 精神・障害保健課. 精神保健医療福祉の現状等について .Available from:	

	https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001374464.pdf. [accessed: 2026 January 13]. 3) Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2013 Jul 12;3:tre-03-161-4138-1. doi: 10.7916/D88P5Z71. PMID: 23858394; PMCID: PMC3709416. 4) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル ジスキネジア. 平成 21 年 5 月. Available from: https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c21.pdf. [accessed: 2026 January 13]. (2) 医療上の有用性についての該当性 ☐ ア～ウのいずれの基準にも該当しない 〔特記事項〕 本邦では、ハンチントン病に伴う舞踏運動の治療の選択肢として Tetrabenazine が、遅発性ジスキネジアの治療の選択肢として Valbenazine が承認されている。提出された文献はいずれも Deutetrabenazine とプラセボの比較試験に係る報告であり、Deutetrabenazine 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、遅発性ジスキネジアについては、American Psychiatric Association が定めるガイドラインにおいて、小胞モノアミントランスポーター2 (VMAT2) 阻害薬の 1 つとして Deutetrabenazine が記載されているが⁹⁾、Deutetrabenazine が他の VMAT2 阻害薬より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。 5) The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Third Edition. Available from: https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890424841 [accessed: 2026 January 13].
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】

sarecycline 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】

lifitegrast 4

＜抗菌分野＞

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

secnidazole 6

要望番号	R8-6	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	sarecycline	
	会 社 名	Allergan USA, Inc.	
要 望 内 容	効能・効果	ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）	
	用法・用量	1 日 1 回以下の用量を経口投与する。 ・体重が 33-54 kg の場合、60 mg ・体重が 55-84 kg の場合、100 mg ・体重が 85-136 kg の場合、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 ☒ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 〔特記事項〕 尋常性ざ瘡は、生命に重大な影響を及ぼす疾患ではないものの、軽症の症状でも瘢痕を残しうる疾患であり、ざ瘡患者の生活の質（quality of life : QOL）が低下することから¹⁾、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。 1) 山崎研志，赤松浩彦，大森遼子，et al., 尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン. 日本皮膚科学会 .2023.[Online] Available from: https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/zasou2023.pdf. (2) 医療上の有用性についての該当性 ☒ 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〕 日本皮膚科学会が定めるガイドラインでは、ざ瘡の炎症に対して内服抗菌薬を使用することが強く推奨されているが、耐性菌の出現を防ぐため長期間の使用は控えた方がよいことが記載されている¹⁾。また、本ガイドラインで推奨されている本邦既承認の内服抗菌薬はいずれも広域スペクトルを有するため、耐性菌の誘導が懸念される。一方、Sarecycline は、狭域スペクトルの抗菌薬であることから、耐性菌の誘導リスクが低い点で、本邦既承認薬と比較して医療上の有用性がある。また、Sarecycline はテト			

	ラサイクリン系抗菌薬であるが、Doxycycline や Minocycline などの従来のテトラサイクリン系抗菌薬で認められる副作用の発生率が低いことが、システマティック・レビューにより示唆されている²⁾。加えて、American Academy of Dermatology が定めるガイドラインにおいて、推奨薬の1つとして記載されている³⁾。以上を踏まえると、「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。 2) Armstrong AW, Hekmatjah J, Kircik LH. Oral Tetracyclines and Acne: A Systematic Review for Dermatologists. J Drugs Dermatol. 2020 Nov 1;19(11):s6-s13. PMID: 33196746. 3) Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, et al., Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2024 May;90(5):1006.e1-1006.e30. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.017. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38300170.
備 考	

要望番号	R8-7	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	lifitegrast	
	会 社 名	Bausch & Lomb Americas Inc. (米国) Bausch + Lomb Corporation (加国)	
要 望 内 容	効能・効果	ドライアイ	
	用法・用量	1日2回、両眼に1滴ずつ点眼する。 点眼の間隔は約12時間あけること。	
「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 ☒ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 〔特記事項〕 ドライアイは、慢性的な眼の不快感を引き起こし、生活の質を長期にわたって損なう疾患である¹⁾。昨今、PCやスマートフォン等の長時間使用によりドライアイ患者は増加傾向にある²⁾。 ドライアイ患者には、人工涙液による治療では効果不十分な患者も存在し、シェーグレン症候群やスティーヴンス・ジョンソン症候群等の病気により、外分泌腺が破壊され、涙がほとんど出なくなることで引き起こされる重篤なドライアイもある^{2,3)}ことから、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患と判断した。 1) 公益社団法人日本眼科医会, “ドライアイに悩む方へー生活の注意と治療の目安ー”, Available from: https://www.gankaikai.or.jp/health/52/index.html, [accessed: 2025 Jul 30]. 2) ドライアイ研究会, “ドライアイの原因”, Available from: https://dryeye.ne.jp/for-general/dryeye-summary/dryeye-cause/, [accessed: 2025 Jul 30]. 3) 順天堂大学医学部附属順天堂医院, “シェーグレン症候群”, Available from: https://hosp.juntendo.ac.jp/clinic/departament/collagen/disease/disease03.html, [accessed: 2025 Jul 30]. (2) 医療上の有用性についての該当性 ☐ ア～ウのいずれの基準にも該当しない 〔特記事項〕	

	提出された文献はいずれも lifitegrast とプラセボの比較試験に係る報告であり、lifitegrast の有効性・安全性を本邦既承認の副腎皮質ステロイド点眼と非ステロイド性抗炎症薬点眼と直接比較した試験ではなく、lifitegrast の有効性・安全性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、lifitegrast は米国のガイドラインにおいて、人工涙液で改善しない場合の次の治療選択肢として推奨されているが⁴⁾、日本と米国ではドライアイの治療アルゴリズムが異なり、抗炎症薬の臨床的位置づけが異なることに加えて、日本で利用可能なムチン／水分分泌促進点眼剤やムチン産生促進剤が米国では承認されていないことから、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考えられない。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。 4) National Eye Institute, “Dry Eye” Last updated: August 6, 2025 Available from: https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/dry-eye , [accessed: 2025 Sep 4].
備 考	

要望番号	R8-8	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	secnidazole	
	会 社 名	Evofem Bioscience,Inc.（米） SUBSTIPHARM（仏）	
要 望 内 容	効能・効果	・細菌性膣炎 ・トリコモナス症	
	用法・用量	1回2gを単回経口投与	
「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 ☒ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 〔特記事項〕 細菌性膣炎およびトリコモナス症は、膣からの異常な分泌物の発生やかゆみ、排尿時に痛みを伴う疾患である ¹⁾ 。再発を繰り返す難治症例も少なくない ²⁾ 。また、治療介入しなければ著しく生活の質をおとす疾患であり、周産期も含めて適切な治療が必要であることから、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。 1) “Bacterial vaginosis”，WORLD HEALTH ORGANIZATION, [Online]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/bacterial-vaginosis [Accessed 2025 Jun 27]. 2) “膣トリコモナス症”，一般社団法人日本性感染症学会, [Online]. Available from: https://jssti.jp/pdf/guideline2008/02-7.pdf [Accessed 2025 Jun 27].	
		(2) 医療上の有用性についての該当性 ☐ ア～ウのいずれの基準にも該当しない 〔特記事項〕 本邦では、細菌性膣炎治療の選択肢として Metronidazole が、トリコモナス症治療の選択肢として Metronidazole と Tinidazole が承認されている。提出された文献はいずれも Secnidazole とプラセボの比較試験に係る報告であり、Secnidazole 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、Centers for Disease Control and Prevention や World Health Organization が定めるガイドラインにおい	

	て、Secnidazole は、推奨レジメンである Metronidazole や Tinidazole を使用できない場合や服薬遵守が懸念される場合の代替レジメンとして推奨されているが^{3,4)}、Secnidazole が Metronidazole や Tinidazole 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ついて、ア～ウのいずれにも該当しないと判断した。 3) “ Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021”, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, [Online]. Available from: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf [Accessed 2025 Jun 27]. 4) “Recommendations for the treatment of Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium, Candida albicans, bacterial vaginosis and human papillomavirus (anogenital warts)”, WORLD HEALTH ORGANIZATION, [Online]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378215/97892400963eng.pdf?sequence=1 [Accessed 2025 Jun 27].
備 考	

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5月25日 第68回会議) ※ 要望等の件数は会議1.5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	275件 (+11)	1107件	新規要望を受理 (+11件) ※2
 専門WG	検討中		4件	63件 (-1)	67件	新規要望を受理 (+11件)、専門WGで検討終了 (-6件)、開発中 (-3件)、取下げ (-3件)
	検討済	必要性高い	348件	123件 (+6)	471件	循環器WGで評価 (+3件)、抗菌・抗炎症WGで評価 (+3件) →本日の会議で審議
		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	465件	
		必要性高くない	187件	16件	203件	
対象外	既に開発中		21件	14件 (+3)	35件	開発中 (+3件)
	取下げ等		272件	59件 (+3)	331件	取下げ (+3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	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 ² (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
3	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	日本新生児育成医学会	協和キリン株式会社	迅速実用化	○	企業見解を確認中
＜循環器WG＞									
4	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		次回親会議で報告予定
5	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
6	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istol・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
7	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、小児・未成年者(青年)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
8	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/m2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
9	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
10	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
11	IV-227	①ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン ②乾燥スルホ化人免疫グロブリン ③乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン ④pH4処理酸性人免疫グロブリン	免疫性血小板減少症(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)	1日200～400mg/kg、5日間、又は1g/kg単回(必要時は1 g/kgを追加投与)	日本小児血液・がん学会	①一般社団法人日本血液製剤機構 ②KMバイオロジクス株式会社 ③④武田薬品工業株式会社	適応外薬	○	要望書を確認中
12	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		対応を検討中

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
＜精神・神経WG＞									
13	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
14	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
15	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 本態性振戦	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	日本神経学会	太陽ファルマ株式会社	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
				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 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。					
16	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		企業見解を確認中
17	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		学会見解を確認中
＜抗菌・抗炎症WG＞									
18	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

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-4	アモキシシリン	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部が要望内容	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。15-30kg未満は50mg/kg/日、30-40kg未満は1500mg/日、40kg以上は成人量と同様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	協和発酵キリン株式会社 アステラス製薬株式会社 武田薬品工業株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中															
20	Ⅳ-42	エソメプラゾール	下記における小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	エソメプラゾール、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1日量を1日2回で1週間経口投与する。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を下表の1日量を1日2回で1日2回1週間経口投与する。 <table><tr><td></td><td>15-30kg未満</td><td>30-40kg未満</td></tr><tr><td>エソメプラゾール</td><td>10mg/日</td><td>20mg/日</td></tr><tr><td>AMPC</td><td>50mg/kg/日</td><td>1500mg/日</td></tr><tr><td>CAM</td><td>15mg/kg/日</td><td>15mg/kg/日</td></tr><tr><td>MNZ</td><td>500mg/日 (25kg以上)</td><td>500mg/日</td></tr></table> 40kg以上に関しては、成人用量に準じる。通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、小児(12歳以上)にはアモキシシリン水和物として1回50mg/kg(力価)、メトロニダゾールとして1回250mg(力価)、及びエソメプラゾールとして1回10mg(15-30kg未満)または20mg(30-40kg未満)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。		15-30kg未満	30-40kg未満	エソメプラゾール	10mg/日	20mg/日	AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日	CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日	MNZ	500mg/日 (25kg以上)	500mg/日	日本ヘリコバクター学会 日本小児栄養消化器肝臓学会 日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
	15-30kg未満	30-40kg未満																						
エソメプラゾール	10mg/日	20mg/日																						
AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日																						
CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日																						
MNZ	500mg/日 (25kg以上)	500mg/日																						
21	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															
22	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															
23	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		更新情報を要望者に確認中															

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
24	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
25	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
26	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
27	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か月以上)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	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か月～12歳 生後3か月から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	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
			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か月以上)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か月以上)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か月以上)の治療に適応される。 1.5 分娩後子宮内膜筋層炎、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 species, Prevotella biviaに起因する分娩後子宮内膜筋層炎、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。 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。 1.7 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に際して考慮すべきである。そのよ	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$\leq$30mL/分/1.73m²および末期腎疾患(クレアチニンクリアランス$\leq$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) $\times$ (140-年齢(歳)) / (72) $\times$ 血清クレアチニン(mg/100mL)) 女性: (0.85) $\times$ (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. $\square$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。 2. $\square$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。 3. $\square$庫滴は、溶解後6時間以内に完了すること。 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。 1. $\square$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。 2. $\square$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。 3. $\square$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。 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。 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。					

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
			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。	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。 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。 3. ☐ 点滴は、溶解後6時間以内に完了すること。 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。 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(エビ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。 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(腎筋や大腿外側など)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。 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。 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。 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。					
28	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 ² /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
29	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	■ 気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β2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) ■ 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動型吸入β2刺激剤の併用が必要な場合)	■ 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160μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5μg)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1280μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36μg)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。数分経過して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1920μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54μg)まで増量可能である。 ■ 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320μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9μg)を1日2回吸入投与する。	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
30	IV-228	スルファメトキサ ゾール・トリメプ リム	○尿路感染症の発症抑制 <適応菌種> スルファメトキサゾール／トリメプリムに感性的腸球菌属、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、プロピデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌 <適応症> 尿路感染症の発症抑制	通常、小児には以下の1日量を連日経口投与する。 配合錠 1日量と回数／小児／トリメプリムとして2mg/kgを1回 ミニ配合錠 1日量と回数／小児／トリメプリムとして2mg/kgを1回 配合顆粒 1日量と回数／小児／トリメプリムとして2mg/kgを1回	日本小児感染症学会	①塩野義製薬 ②太陽ファルマ ③鶴原製薬	適応外薬	○	要望書を確認中
31	IV-229	スルファメトキサ ゾール・トリメプ リム	○一般感染症 <適応菌種> スルファメトキサゾール／トリメプリムに感性的百日咳菌 <適応症> 百日咳	通常、以下の1日量を2回に分割し、経口投与する。 配合錠 1日量／小児／トリメプリムとして8mg/kg ミニ配合錠 1日量／小児／トリメプリムとして8mg/kg 配合顆粒 1日量／小児／トリメプリムとして8mg/kg	日本小児感染症学会	①塩野義製薬 ②太陽ファルマ ③鶴原製薬	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
32	IV-230	スルファメトキサ ゾール・トリメプ リム	○皮膚軟部組織感染症 ＜適応菌種＞ スルファメトキサゾール／トリメプリムに 感性的のブドウ球菌属 ＜適応症＞ 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症	通常、以下の1日量を2回に分割し、経口投与する。 配合錠 1日量／小児／トリメプリムとして8mg/kg ミニ配合錠 1日量／小児／トリメプリムとして8mg/kg 配合顆粒 1日量／小児／トリメプリムとして8mg/kg	日本小児感染症学会	①塩野義製薬 ②太陽ファルマ ③鶴原製薬	適応外薬	○	要望書を確認中
33	IV-231	スルファメトキサ ゾール・トリメプ リム	○一般感染症 ＜適応菌種＞ スルファメトキサゾール／トリメプリムに 感性的の百日咳菌 ＜適応症＞	通常、トリメプリムとして1日量8mg/kgを2回に分け、1～2時間かけて点 滴静注する。	日本小児感染症学会	太陽ファルマ	適応外薬	○	要望書を確認中
34	IV-234	イソニアジド	＜適応菌種＞本剤に感受性の結核菌 ＜適応症＞肺結核およびその他の結核症	通常、成人は1日量200～500mg(4～10mg/kg)を1～3回に分けて毎日又 は週2日経口投与する。必要な場合には1日量を成人は1gまで、13歳未 満は20mg/kgまで増量してもよい。 小児には1回10～20mg/kg、1日1回毎日服用(1日最大量は300mgを超え ない)。年齢、症状により適宜増減する。なお、他の抗結核薬との併用が 望ましい。投与開始時期や投与期間、併用薬等について国内外の各種 ガイドライン等を参考にすること。	日本小児呼吸器学会	アルフレッサファーマ株式 会社	適応外薬	○	要望書を確認中
35	IV-235	ピラジナミド	＜適応菌種＞本剤に感受性の結核菌 ＜適応症＞肺結核およびその他の結核症	通常、成人は1日量1.5～2.0gを1～3回に分けて経口投与する。小児には 1回25mg/kg、1日1回毎日服用(1日最大量は1500mgを超えない)。 年齢、症状により適宜増減する。なお、他の抗結核薬と併用すること。投 与開始時期や投与期間、併用薬等について国内外の各種ガイドライン 等を参考にすること。	日本小児呼吸器学会	アルフレッサファーマ株式 会社	適応外薬	○	要望書を確認中
36	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
37	IVS-34	ルキシロチニブリ 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。用量はルキシロチニブ 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	IVS-35	ルキシロチニブリン酸塩(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	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。用量はルキシロ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。 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/m2/回 1日2回とする。 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。	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	○	企業見解を確認中
＜抗がんWG＞									
39	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/m2とビンブラスチン硫酸塩6mg/m2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
40	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/m2とビンブラスチン硫酸塩6mg/m2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
41	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/m2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
42	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/m2 (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/m2 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
43	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/m2を2日間投与(メルファラン2日間総量140mg/m2)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	アスペンジャパン株式会社	適応外薬		要望書を確認中
44	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/m2を3日間投与(メルファラン3日間総量210mg/m2)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	アスペンジャパン株式会社	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
45	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、日本脾臓学会、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		企業見解の提出待 ち
46	IV-211	ペグインターフェ ロンアルファー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		学会見解を確認中
47	IV-212	ペグインターフェ ロンアルファー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		学会見解を確認中
48	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/m2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
49	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 ○がん化学療法後に増悪した治癒切 除不能な胆道癌	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</u> には オキサリプラチンとして85mg/m2(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
50	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/m2(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/m2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/m2(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/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。 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

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-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、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	レボホリナートとして1回200mg/m ² (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 ² 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 ² (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 ² (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。 なお、病期、年齢、患者の状態などにより適宜減量・削除する。	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
52	IV-232	カペシタビン	術前化学療法後に病理学的完全奏効(pCR)が得られなかったトリプルネガティブ早期乳癌に対する術後補助療法	通常、成人にはカペシタビンとして1回 1,250~mg/m ² (体表面積あたり)を1日2回朝夕食後に14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を計6~8サイクル繰り返す。	一般社団法人BC TUBE	チェブラファーム株式会社	適応外薬		学会見解の提出待ち
53	IV-233	トラメチニブ	BRAF V600E変異陰性の組織球性悪性腫瘍	通常、成人にはトラメチニブとして2mgを1日1回、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。	一般社団法人 日本血液学会	ノバルティスファーマー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
54	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
55	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
56	IVS-37	エトポシド	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
57	IVS-38	エトポシド	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/m ² 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

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
<生物WG>									
58	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
59	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
60	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
61	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
62	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
63	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		11 43 9
							合計		63

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5月25日 第68回会議) ※ 要望等の件数は会議1.5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)
開発要請した要望総数※2			302件	101件	403件	
 専門WG 	検討中		6件 (-1)	25件 (-4)	31件※3	専門WGで検討終了(-4件)、通常申請予定(-1件)
	検討済	公知申請が妥当	129件 (+1)	61件 (+3)	190件	抗がんWGで評価(+3件)、循環器WGで評価(+1件) → 本日の会議で審議
		その他 (治験実施等)	167件	15件 (+1)	182件	通常申請予定(+1件)
本会議	検討済	公知申請が妥当	128件	58件 (+2)	186件	前回審議(+2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 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7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。

※3 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) ^注	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	○		企業見解の再提出を依頼中
＜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	サント株式会社 科研製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	リファンピシンの併用剤 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 サント株式会社	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

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	6
合計	6

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) ^注	検討状況等
<代謝・その他WG>									
1	Ⅳ-185	エポエチンベータベゴル(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
<精神・神経WG>									
3	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
4	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
<抗菌・抗炎症WG>									
5	Ⅳ-189	コルヒチン	ペーチェット病	厚生労働科学研究補助金(難治性疾患政策研究事業)ペーチェット病に関する調査研究班、日本ペーチェット病学会	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
6	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。	国内で必要な追加データ(PK等)について、企業側で検討中。

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) ^注	検討状況等
＜抗がんWG＞									
7	IV-25	カベシタビン	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	チエ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
8	IV-26	テモゾロミド	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	MSD株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	要望者にて追加調査を実施中
9	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。	企業見解確認中(公知申請の該当性に係る情報の整理中)
10	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
11	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
12	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
13	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。	使用実態調査結果を確認中
14	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。	使用実態調査結果を確認中
15	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
16	IV-160	メトレキサート	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。	企業見解確認中(公知申請の該当性に係る情報の整理中)
17	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。	企業見解確認中(公知申請の該当性に係る情報の整理の整理について事前面談予定)
18	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。	企業見解確認中(公知申請の該当性に係る情報の整理中)
19	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
20	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

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) ^注	検討状況等
21	IV-173	フルオロウラシル	膀胱癌	日本膀胱学会	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
22	IV-174	レボホリナートカルシウム水和物	膀胱癌	日本膀胱学会	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
23	IV-190	ペムブロリズマブ(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
24	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(公知申請の該当性に係る情報の整理中)
25	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	21
迅速実用化	2
合計	25

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価

<循環器 WG>

目 次

<循環器器官用薬分野>

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

デクスラゾキサン（要望番号；IV-163） 1

デクスラゾキサン（要望番号；IV-164） 3

本邦における未承認薬

Tenecteplase（要望番号；IV-198） 5

要望番号	IV-163	要 望 者 名	一般社団法人 日本腫瘍循環器学会
要望された医薬品	一 般 名	デクスラゾキサン	
	会 社 名	キッセイ薬品工業株式会社	
要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	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	
	用 法 ・ 用 量	<u>小児の場合</u> ドキソルビシンまたはドキソルビシン相当量での予定累積投与量が 250 mg/m ² 以上となるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療を受ける小児・思春期の患者に、心筋症発生抑制および重症化抑制のため、毎回のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与前に 15 分かけてデクスラゾキサンを静脈内注射により投与する。 デクスラゾキサンのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤に対する推奨投与量は 10 : 1 ^{*)} である（例えば、ドキソルビシン 50 mg/m ² に対してデクスラゾキサン 500 mg/m ² ）。デクスラゾキサン投与後、30 分以内にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を投与する。 *) デクスラゾキサンの投与量 (mg/m ²) は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の 10 倍量	
「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 ア 〔特記事項〕 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与による心筋障害は、累積投与量に依存して発現頻度が高くなり、心機能低下、心不全等を引き起こし、致命的な転帰に至る場合がある ^{1) 2)} ことから、「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。 1) Therapy-Related Cardiac Risk in Childhood Cancer Survivors: An Analysis of the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2019; 37: 1090-101 2) Cardiotoxicity of anticancer treatments. Nat Rev Cardiol 2015; 12: 547-58		
	(2) 医療上の有用性についての該当性 ア 〔特記事項〕 デクスラゾキサン（以下、「本薬」）は、米国、英国、独国、仏国及び加国において、成人に対して、ドキソルビシン相当量として累積 300 mg/m ² を超えて継続的な投与が必要な、遠隔転移を有する乳癌患者に対する心毒性の予防に係る効能・効果で承認されている。小児に対して、欧米等 6 カ国において要望効能・効果での承認はないものの、海外診療ガイドライン ^{3) 4) 5)} で、高用量の		

	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を投与される悪性腫瘍患者に対する心毒性の予防を目的として、本薬の投与が推奨されている。同様に、本邦では小児に対して要望効能・効果で承認されている医薬品はないことから、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。 3) Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020; 31: 171-90 4) European standard clinical practice recommendations for children and adolescents with primary and recurrent osteosarcoma. EJC Paediatr Oncol 2023; 2: 100029 5) Primary cardioprotection with dexrazoxane in patients with childhood cancer who are expected to receive anthracyclines: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Child Adolesc Health 2022; 6: 885-94
備 考	

要望番号	IV-164	要 望 者 名	一般社団法人 日本腫瘍循環器学会
要望された医薬品	一 般 名	デクスラゾキサン	
	会 社 名	キッセイ薬品工業株式会社	
要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	成人転移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使用による心筋症の発症抑制および重症化抑制	
	用 法 ・ 用 量	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。 ドキソルビシンあるいはエピルビシン投与前に 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。ドキソルビシンあるいはエピルビシ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。ただし急速静注により投与しないこと。 デクスラゾキサンのドキソルビシンあるいはエピルビシンに対する推奨用法用量比率は 10:1^{*)} である（例えば、500 mg/m²デクスラゾキサン：50 mg/m²ドキソルビシン、600 mg/m²デクスラゾキサン：60 mg/m²エピルビシン）。 デクスラゾキサン注入終了後、30 分以内にドキソルビシンあるいはエピルビシンを投与する。 ^{*)} デクスラゾキサンの投与量（mg/m²）は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の 10 倍量 <u>成人の場合</u> 累積ドキソルビシン量 300 mg/m²あるいは累積エピルビシン量 540 mg/m²腫瘍制御を維持するためにドキソルビシンあるいはエピルビシン治療を継続する転移性乳がんにおいて、ドキソルビシンあるいはエピルビシ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。ドキソルビシンあるいはエピルビシン開始とともにデクスラゾキサンを使用しないこと。	
「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 ア 〔特記事項〕 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与による心筋障害は、累積投与量に依存して発現頻度が高くなり、心機能低下、心不全等を引き起こし、致死的な転帰に至る場合があること¹⁾から、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。 1) Cardiotoxicity of anticancer treatments. Nat Rev Cardiol 2015; 12: 547-58		

	(2) 医療上の有用性についての該当性 ア 〔特記事項〕 デクスラゾキサンは、米国、英国、独国、仏国及び加国において、成人に対して、ドキソルビシン相当量として累積 300 mg/m² を超えて継続的な投与が必要な、遠隔転移を有する乳癌患者に対する心毒性の予防に係る効能・効果で承認されている。一方、本邦では要望効能・効果で承認されている医薬品はないことから、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。
備 考	

要望番号	IV-198	要 望 者 名	日本脳卒中学会
要望された医薬品	一 般 名	Tenecteplase	
	会 社 名	Genentech（米国）、Boehringer Ingelheim（欧州、豪州、日本を除くアジア）（国内開発法人未定）	
要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症 4.5 時間以内）	
	用法・用量	体重 kg あたり Tenecteplase 0.25 mg を静脈内ボラス投与する	
「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 ☒ イ 〔特記事項〕 虚血性脳血管障害は、その約 4 割に重度の後遺症（modified Rankin Scale 4 以上）が認められる ¹⁾ とされていることから、「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」に該当すると判断した。 1) 日本脳卒中データバンク 2021 中山書店; 2021. p20-7		
	(2) 医療上の有用性についての該当性 ☒ ウ 〔特記事項〕 Tenecteplase（以下、「本薬」）は、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州において、急性虚血性脳卒中に対する血栓溶解療法に係る効能・効果で承認されており、欧米の診療ガイドライン ^{2) 3)} では、発症 4.5 時間以内の急性虚血性脳血管障害に対する薬剤として推奨されている。本邦の診療ガイドライン ⁴⁾ では、発症 4.5 時間以内の急性虚血性脳血管障害に対する薬剤として本薬と同一作用機序を有するアルテプラゼが推奨されているが、当該薬剤は約 1 時間かけて静脈投与を行う必要がある。本薬はアルテプラゼと比較して半減期が長く、単回ボラス投与が可能であることから、極めて短時間に脳血管内治療を含む高度な医療を集約的に行わなければならない急性期脳卒中の診療現場における有用性は高い。加えて、アルテプラゼは急性虚血性脳血管障害に対し本邦で唯一承認された血栓溶解薬であり、供給不足に陥った場合の影響は大きいと考えられることから、本薬の代替薬としての意義も大きいと考える。欧米の診療ガイドライン ^{2) 3)} では、本薬とアルテプラゼが同様に推奨されていることを踏まえると、国内においても本薬の有用性が期待できると考える。 以上より、「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。 2) European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J 2023; 8: 8-54		

	3) 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2026; doi: 10.1161/STR.0000000000000513 4) 脳卒中治療ガイドライン 2021 [改訂 2025]
備 考	

資料 4-2

「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】

本邦における適応外薬

ニトロフランチン（要望番号；Ⅳ-195） 1

サラゾスルファピリジン（要望番号；Ⅳ-206） 3

スルファメトキサゾール・トリメトプリム（要望番号；Ⅳ-214） 5

要望番号	IV-195	要 望 者 名	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
要望された医薬品	一 般 名	ニトロフラントイン	
	会 社 名	Alvogen, Inc.等（米） Mercury Pharmaceuticals Ltd 等（英） AMDIPHARM LIMITED（独） TEVA SANTE 等（仏） Auro Pharma Canada Inc 等（加） Emcure Pharmaceuticals Pty Ltd 等（豪）	
要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	適応菌種：大腸菌または <i>Staphylococcus saprophyticus</i> の感受性株 適応症：合併症のない急性膀胱炎	
	用 法 ・ 用 量	成人において 100mg を 1 日 2 回、食事と一緒に服用し、投与期間は 5 日間から 7 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		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☒ [特記事項] 本要望は、本邦未承認品目であるニトロフラントインについて、大腸菌又は <i>Staphylococcus saprophyticus</i> の感受性株を起因菌とする合併症のない急性膀胱炎（単純性膀胱炎）を適応症とする効能・効果を要望するものである。単純性膀胱炎は、頻尿、残尿感、排尿痛等の症状を呈し、患者の QOL を損なう疾患である。適切な抗菌薬治療が行われない場合には症状の遷延や再発を来し、重症化した場合は、腎盂腎炎や敗血症を発症することもある（N Engl J Med 2012; 366: 1028-37）。したがって、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。 (2) 医療上の有用性についての該当性 ☒ [特記事項] 単純性膀胱炎に対して、本邦ではキノロン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬等が主に使用されている（JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023、日本感染症学会・日本化学療法学会; 2023）。近年、キノロン系抗菌薬に耐性を示す菌株や ESBL 産生株の増加傾向が報告されてお	

	り（J Infect Chemother 2021; 27: 1169-80）、単純性膀胱炎に対する新たな治療選択肢が求められている。ニトロフランチンは、尿を介した膀胱への移行性が高く、広い抗菌スペクトルを有する抗菌薬であり、欧米等において、単純性膀胱炎に対する経験的治療の第一選択薬群の一つとして推奨されている（Clin Infect Dis 2011; 52: e103-20）。本邦においても単純性膀胱炎に対する治療選択肢の一つとして、抗菌薬適正使用の観点から有用な薬剤であると考えられる。以上より、「ウ：欧米において標準的療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。
備 考	

要望番号	IV-206	要 望 者 名	一般社団法人 日本小児リウマチ学会
要望された医薬品	一 般 名	サラゾスルファピリジン	
	会 社 名	あゆみ製薬株式会社	
要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」患者で、 ①メトトレキサートが不応もしくは投与困難な患者 ②付着部関連関節炎を合併する関節炎に限定し NSAIDs 不応の場合にメトトレキサート投与前でも投与可能とする	
	用 法 ・ 用 量	1 日 30～50 mg/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 1 g 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		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☒ イ 〔特記事項〕 若年性特発性関節炎（以下、「JIA」）は、16 歳未満に発症し 6 週間以上持続する原因不明の慢性関節炎であり、指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号、告示番号 107）である。高熱、紅斑、関節痛等を主徴とする全身型と関節痛、関節腫脹等を主徴とする関節型に大別され、関節型 JIA においては不可逆的な関節破壊が生じ、日常生活に著しい影響を及ぼす。したがって、「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」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 ☒ ウ 〔特記事項〕 本要望品目（腸溶錠）は、米国、独国及び仏国において、関節型 JIA に対して承認されている。本要望品目は、米国のガイドライン ¹⁾ において、メトトレキサート（以下、「MTX」）で効果不十分な場合に治療の選択肢となり得るとされているほか、付着部関連関節炎に対して MTX と同列に使用可能とされている。また、独国の添付文書においては、非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）	

¹⁾ Arthritis Care Res 2019; 71: 717-34、Arthritis Care Res 2022; 74: 521-37

	で効果不十分な場合に本要望品目が適応とされている。JIA の診断に際しては、国内外ともに国際リウマチ学会の分類基準 ²⁾ が用いられており ³⁾ 、治療に際しては、国内外のいずれにおいても NSAIDs 及び MTX が中心とされている ^{1,3)} ことから、国内外における診断方法及び治療方針の実態に相違はない。したがって、「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。
備 考	

²⁾ J Rheumatol 2004; 31: 390-2

³⁾ 若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-2025 日本リウマチ学会 編

要望番号	IV-214	要望者名	一般社団法人日本感染症学会
要望された医薬品	一般名	スルファメトキサゾール・トリメトプリム	
	会社名	鶴原製薬株式会社、シオノギファーマ株式会社、太陽ファルマ株式会社	
要望内容	効能・効果	膀胱炎に対する治療	
	用法・用量	通常、成人には1日量4錠を2回に分割し、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 ☒ [特記事項] 本邦において、スルファメトキサゾール・トリメトプリムは、現時点では膀胱炎のうち複雑性膀胱炎のみが適応症とされている。本要望は、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの適応症として、複雑性膀胱炎に加えて単純性膀胱炎も含む膀胱炎を適応症とすることを要望するものである。単純性膀胱炎は、頻尿、残尿感、排尿痛等の症状を呈し、患者のQOLを損なう疾患である。適切な抗菌薬治療が行われない場合には症状の遷延や再発を来し、重症化した場合は、腎盂腎炎や敗血症を発症することもある（N Engl J Med 2012; 366: 1028-37）。したがって、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。	
		(2) 医療上の有用性についての該当性 ☒ [特記事項] 単純性膀胱炎に対して、本邦ではキノロン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬等が主に使用されている（JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023、日本感染症学会・日本化学療法学会; 2023）。近年、キノロン系抗菌薬に耐性を示す菌株やESBL産生株の増加傾向が報告されており（J Infect Chemother 2021; 27: 1169-80）、単純性膀胱炎に対する新たな治療選択肢が求められている。スルファメトキサゾール・トリメトプリムは米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州いずれにおいても単純性膀胱炎に対して承認されており、欧米等において、単純性膀胱炎に対する標準治療薬の一つとして位置付けられている（Clin Infect Dis 2011; 52: e103-20、EAU Guidelines on Urological Infections (2026), European Association of Urology）。本邦においても、スルファメトキサゾール・トリメトプリムは単純性膀胱炎に対する治療選択肢の一つとして、抗菌薬適正使用の観点から有用な薬剤であると考えられる。以上より、「ウ：欧米において標準的療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判	

	断した。
備 考	

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
フルデオキシグルコース（ ^{18}F ）
不明熱の原因部位の可視化

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：フルデオキシグルコース（ ^{18}F ）	
	販売名：FDG スキャン注 [®]	
	会社名：日本メジフィジックス株式会社	
要望者名	日本核医学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会、日本臨床検査医学会	
要望内容	効能・効果	不明熱の原因部位の可視化 (38°C 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)
	用法・用量	通常、成人にはFDG スキャン注 [®] 1 バイアル（検定日時において185 MBq）を静脈内に投与し撮像する。投与量（放射能）は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74 MBq、最大 370 MBq までとする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	なし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 61 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 1 月 30 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、有効性及び安全性について下記のとおり説明している。

- 有効性について、国内外の公表文献、教科書及び診療ガイドライン、並びに国内の臨床使用実態から、不明熱の原因疾患の診断における病変の可視化に対するフルデオキシグルコース（ ^{18}F ）（以下、「本薬」）の有効性は期待できる（別紙の企業見解 p44～52 等）。
- 安全性について、不明熱の原因疾患の診断における病変の可視化に係る本薬の用法・

用量は既承認の用法・用量と同一であり、国内外での不明熱患者に対する本薬の使用において安全性の懸念は認められていない（別紙の企業見解 p52）

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、別紙の企業見解に記載された本薬の有効性及び安全性を踏まえると、不明熱の原因疾患の診断における病変の可視化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。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

不明熱の原因疾患の診断における病変の可視化

【設定の妥当性について】

以下の点を踏まえ、当該効能・効果を設定することが妥当と判断する。

- 欧州の承認効能・効果は「原発不明熱における病原学的診断の指針となる異常な病巣の局在診断」とされており（別紙の企業見解 p3）、国内診療ガイドライン¹⁾において、本薬は不明熱の原因疾患を診断する目的で使用する旨記載されていること。
- 不明熱の定義²⁾を踏まえると、要望効能・効果における「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」の記載について、効能・効果に含める必要はないと考えること。
- 国内外の公表文献、教科書及び診療ガイドライン、並びに国内の臨床使用実態（別紙の企業見解 p44～52 等）から、当該効能・効果に対する本薬の有用性が認められていること。

（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。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

通常、成人には本剤 1 バイアルを静脈内に投与し撮像する。投与量（放射能）は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74 MBq、最大 370 MBq までとする。

¹⁾ 臨床検査のガイドライン JSLM2021 一般社団法人日本臨床検査医学会; 2021. p121-6

²⁾ 不明熱は、舌下温で 38.3℃（腋窩温では 38.0℃に相当）以上の発熱が 3 週間以上続き、病院での 1 週間以上の入院精査でも診断がつかないものとされている（臨床検査のガイドライン JSLM2021 一般社団法人日本臨床検査医学会; 2021. p121-6）

【設定の妥当性について】

以下の点を踏まえ、当該用法・用量を設定することが妥当と判断する。

- 欧州の承認用量は体重 70 kg の場合 100～400 MBq（体重、撮像機器、撮像モードにより調整）であり（別紙の企業見解 p4）、海外診療ガイドライン³⁾における炎症性疾患及び感染症における推奨用量は欧州では 2.5～5.0 MBq/kg（体重 70 kg の場合 175～350 MBq）とされている（別紙の企業見解 p41～42）。本邦における患者の体重は 30～70 kg 程度であることが想定される⁴⁾ことを踏まえると、要望用量（74～370 MBq）は海外での承認用量又は推奨用量と概ね同様の範囲と考えられること。
- 国内の不明熱患者を対象とした臨床試験及び後向き調査研究において、それぞれ 2～5 MBq/kg（実投与量は 240～265 MBq）及び 250～370MBq での本薬の使用実績が報告されていること（別紙の企業見解 p33～35）。
- 不明熱の主要な原因疾患は、感染症、悪性腫瘍、非感染性炎症性疾患（膠原病等）であり、不明熱の原因疾患の診断における本薬の使用目的は、腫瘍や炎症部位の局在を評価することにある（別紙の企業見解 p53）ため、既承認の悪性腫瘍や炎症性疾患の診断に係る用量（74～370 MBq）と同一の用量を設定することは妥当と考えられること。

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する。

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

なし

（３）その他、製造販売後における留意点について

なし

6. 備考

なし

³⁾ EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infection. J Nucl Med. 2013;54(4):647-58.

⁴⁾ 「¹⁸F-FDG を用いた全身 PET 撮像のための標準的プロトコール公開版第 4 版」（日本核医学会・PET 核医学委員会）に記載されている体重の範囲（30～70 kg）を参照した。

7. 参考文献一覧

（添付資料）

別紙（IV-177）開発要請に対する企業見解

別添 第 61 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 1 月 30 日）資料 3-2（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
フルデオキシグルコース (^{18}F)
不明熱の原因部位の可視化

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：フルデオキシグルコース (^{18}F) (以下、「FDG」)	
	販売名：FDG スキャン注	
	会社名：日本メジフィジックス株式会社	
要望者名	日本核医学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会、日本臨床検査医学会	
要望内容	効能・効果	不明熱の原因部位の可視化 (38°C 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)
	用法・用量	通常、成人には FDG スキャン注 1 バイアル (検定日時において 185MBq) を静脈内に投与し撮像する。投与量 (放射能) は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74MBq 、最大 370MBq までとする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)	
備考	不明熱の主な原因である感染症、非感染性炎症性疾患 (膠原病など) 及び悪性腫瘍などの疾患群に対する診療ガイドラインや治療法は確立しているものの、不明熱では原因の同定に至らない状態にある。不明熱の継続は、日常生活に著しい影響を及ぼすだけでなく、恒久的な障害の発生や致死性の疾患が背景にある重篤な状態である。そのため、学会からは、不明熱の原因疾患を速やかに診断し、的確な治療を可能な限り早期に開始する必要があるとの理由で、本要望が出されており、本要望の対象は当社及び PDR ファーマ株式会社であった。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 61 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 1 月 30 日) において、資料 3-2「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>のとおりに評価された。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（2025年3月現在） 欧米等6カ国のうち、2カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。
2) 英国：	
① Fludeoxyglucose (^{18}F) 185 MBq/ml, Solution for Injection (Alliance Medical Radiopharmacy Ltd) ¹⁾	
② ERtracER Solution for Injection (Curium Pharma Ireland Ltd) ²⁾	
③ MetaTrace FDG Solution for injection (Siemens Healthcare Limited) ³⁾	
効能・効果	（効能・効果の一部を抜粋） ① 腫瘍 腫瘍学的診断を受けた患者において、特定の器官／組織のグルコース取込みが増加した機能や疾患を描出する。 適応について、以下に詳細を示す。 診断： ・孤立性肺小結節の鑑別 ・頸部リンパ節腫脹、肝転移又は骨転移等を明らかにし、原発不明癌を検出する ・脾腫瘍の鑑別 病期診断： ・頭頸部癌（ガイド下生検の一助としての使用を含む） ・原発性肺癌 ・局所進行乳癌 ・食道癌 ・脾癌 ・大腸癌（特に再発の再病期診断） ・悪性リンパ腫 ・初回診断時に Breslow が 1.5mm を超える又はリンパ節転移が認められる悪性黒色腫 治療効果のモニタリング：

	・悪性リンパ腫 ・頭頸部癌 合理的に再発が疑われる以下の検出： ・悪性度の高い（グレードⅢ又はⅣ）神経膠腫 ・頭頸部癌 ・甲状腺癌（非髄様癌）（血清中サイログロブリン値上昇がみられる、及び放射性ヨウ素による全身シンチグラフィの結果が陰性） ・原発性肺癌 ・乳癌 ・膀胱癌 ・大腸癌 ・卵巣癌 ・悪性リンパ腫 ・悪性黒色腫 感染症／炎症性疾患 異常に活性化した白血球が存在する組織又は構造物。 感染症／炎症性疾患の適応について、以下に詳細を示す。 原発不明熱における病原学的診断の指針となる異常な病巣の局在診断 以下の感染症の診断： ・骨及び／又は隣接臓器における慢性感染症の疑い：骨髄炎、脊椎炎、椎間板炎、又は骨炎（金属製インプラントを有する場合を含む） ・足の Charcot’s neuroarthropathy、骨髄炎及び／又は軟部組織感染症が疑われる糖尿病患者 ・人工股関節の疼痛 ・人工血管 ・エイズ患者における発熱 ・菌血症又は心内膜炎を有する患者における敗血症性転移巣の検出 以下の疾患における炎症の拡がり診断： ・サルコイドーシス ・炎症性腸疾患 ・大血管の血管炎 治療のフォローアップ 切除不能な多包性エキノコックス症の治療中及び治療中止後

	における活動性の病巣の検索 ② ①と同じ ③ ①と同じ																																																						
用法・用量	① 用量 成人及び高齢者 体重 70kg の成人に対し、推奨用量 100～400MBq を静脈内投与する（用量は体重、カメラのタイプ、撮像モードにより調節すること）。 腎機能及び肝機能障害 腎機能及び肝機能障害を有する患者では放射線への曝露が増加する可能性があるため、慎重に考慮すること。 用量範囲及び用量調節を検討した広範な試験は実施されていない。 腎機能障害患者におけるフルデオキシグルコース（¹⁸F）の薬物動態は明確になっていない。 小児 小児及び若年層の患者への使用は、臨床的必要性及びこの患者群におけるリスク／ベネフィット評価に基づき慎重に考慮すること。 小児及び若年層の患者についての投与放射エネルギーは、欧州核医学会の paediatric dosage card で推奨される方法（基本の放射エネルギーに、下表に示した体重別の係数を掛けて算出する）により算出可能である。 投与放射エネルギー [MBq]＝基本の放射エネルギー×係数 2D 撮像及び 3D 撮像の基本の放射エネルギーは、それぞれ 25.9MBq 及び 14.0MBq（小児における推奨）。 <table><tr><td>体重 [kg]</td><td>係数</td><td>体重 [kg]</td><td>係数</td><td>体重 [kg]</td><td>係数</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>22</td><td>5.29</td><td>42</td><td>9.14</td></tr><tr><td>4</td><td>1.14</td><td>24</td><td>5.71</td><td>44</td><td>9.57</td></tr><tr><td>6</td><td>1.71</td><td>26</td><td>6.14</td><td>46</td><td>10.00</td></tr><tr><td>8</td><td>2.14</td><td>28</td><td>6.43</td><td>48</td><td>1.29</td></tr><tr><td>10</td><td>2.71</td><td>30</td><td>6.86</td><td>50</td><td>10.71</td></tr><tr><td>12</td><td>3.14</td><td>32</td><td>7.29</td><td>52-54</td><td>11.29</td></tr><tr><td>14</td><td>3.57</td><td>34</td><td>7.72</td><td>56-58</td><td>12.0</td></tr><tr><td>16</td><td>4.00</td><td>36</td><td>8.00</td><td>60-62</td><td>12.71</td></tr></table>	体重 [kg]	係数	体重 [kg]	係数	体重 [kg]	係数	3	1	22	5.29	42	9.14	4	1.14	24	5.71	44	9.57	6	1.71	26	6.14	46	10.00	8	2.14	28	6.43	48	1.29	10	2.71	30	6.86	50	10.71	12	3.14	32	7.29	52-54	11.29	14	3.57	34	7.72	56-58	12.0	16	4.00	36	8.00	60-62	12.71
体重 [kg]	係数	体重 [kg]	係数	体重 [kg]	係数																																																		
3	1	22	5.29	42	9.14																																																		
4	1.14	24	5.71	44	9.57																																																		
6	1.71	26	6.14	46	10.00																																																		
8	2.14	28	6.43	48	1.29																																																		
10	2.71	30	6.86	50	10.71																																																		
12	3.14	32	7.29	52-54	11.29																																																		
14	3.57	34	7.72	56-58	12.0																																																		
16	4.00	36	8.00	60-62	12.71																																																		

	<table><tr><td>18</td><td>4.43</td><td>38</td><td>8.43</td><td>64-66</td><td>13.43</td></tr><tr><td>20</td><td>4.86</td><td>40</td><td>8.86</td><td>68</td><td>14.00</td></tr></table>	18	4.43	38	8.43	64-66	13.43	20	4.86	40	8.86	68	14.00
	18	4.43	38	8.43	64-66	13.43							
	20	4.86	40	8.86	68	14.00							
	用法												
	本剤は、静脈内投与する。												
	本剤は、複数回投与用である。												
	投与直前に、フルデオキシグルコース（ ¹⁸ F）の放射能をアクティビメーターで測定すること。												
	局所の血管外漏出による被曝及び画像のアーチファクトを避けるため、本剤は静脈内投与すること。												
	撮像												
	通常、本剤投与の 45～60 分後に放射スキャンを開始する。計数統計に十分な放射能が残存している場合、fludeoxyglucose (¹⁸ F)-PET は投与後 2～3 時間まで可能であり、結果としてバックグラウンド放射能が低減される。												
必要に応じて、fludeoxyglucose (¹⁸ F)-PET を短期間の間に再度実施してもよい。													
② ①と同じ													
③ ①と同じ													
承認年月（または英国における開発の有無）	① 2016 年 10 月 ② 不明 ③ 2012 年 3 月												
備考	欧米等 6 カ国のうち、2 カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。												
3）独国：GLUSCAN® 600 MBq/ml Injektionslösung（Advanced Accelerator Applications） ⁴⁾													
効能・効果	英国の①と同じ												
用法・用量	英国の①と同じ												
承認年月（または独国における開発の有無）	2017 年 2 月												
備考	欧米等 6 カ国のうち、2 カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。												
4）仏国：													

① GLUSCAN 600 MBq/mL, solution injectable (ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS MOLECULAR IMAGING FRANCE SAS) 5)	
② FLUDESIOXYGLUCOSE (^{18}F) CURIUM 185 MBq/mL solution injectable (CURIUM INTERNATIONAL) 6)	
効能・効果	① 英国の①と同じ ② 英国の①と同じ
用法・用量	① 英国の①と同じ ② 英国の①と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	① 2010 年 10 月 ② 2002 年 12 月
備考	欧米等 6 カ国のうち、2 カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（2025 年 3 月現在） 欧米等 6 カ国のうち、2 カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（2025 年 3 月現在） 欧米等 6 カ国のうち、2 カ国以上（英国、独国及び仏国）で要望内容が承認されている。

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	

効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	
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	
3) 独国	
ガイドライン名	
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	

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

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業で実施した海外臨床試験なし。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<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>

1) 米国の国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) の U.S. National Library of Medicine のデータベース PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を用いて検索した（検索時期：2025 年 3 月 9 日）。

- ・ 検索式 : (("fever of unknown origin") AND ("fluorodeoxyglucose positron emission tomography"))
- ・ Filter : Human
- ・ publication date : From 2022/1/1 to 2025/2/28

検索の結果から得られた 12 報の文献のうち、総説及び症例報告を除く FDG PET の感度及び特異度が記載されている海外の論文 1 報⁷⁾ を選出した。

2) 関連学会からあげられた未承認薬・適応外薬の要望では、下記の検索式を用いて PubMed 検索が 2021 年～2022 年にかけて複数回行われた。その結果、約 100 件の文献が抽出された。抽出された文献に対して検討が行われ、更に、各文献の参考文献に掲載されている関連文献の中から、不明熱の原因疾患の特定が試みられている又は FDG PET の診断能が評価されている 30 報^{8) - 37)} が抽出された。当社は、FDG PET を用いて不明熱の熱源部位が検出され原因疾患に関する手掛かりが得られることにより、原因疾患の特定及び適切な治療につながることは有用であり、不明熱の原因疾患の特定が試みられた患者に対する FDG PET の診断能が評価された文献を用いることで不明熱の原因疾患を考慮した FDG PET の診断能の評価が可能になると考え、関連学会により抽出された 30 報を選出した。

Search: (("fever of unknown origin") AND ("fluorodeoxyglucose positron emission tomography")) AND (("2000"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))

なお、上記 1) 及び 2) で選出した海外の文献 31 報のうち、海外で FDG が承認された際の根拠となった文献の有無について、英国での承認状況は Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (<https://products.mhra.gov.uk/>)、独国及び仏国での承認状況は European Medicines Agency (<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>) の検索ページをそれぞれ用いて調査した結果、該当する文献を確認できなかった（検索時期：2025 年 6 月 4 日）。また、これら 31 報のうち 9 報^{8), 10), 11), 13) - 15), 17), 22), 37)} は、EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infection（以下、E/S ガイドライン）³⁸⁾ の記載の根拠となった文献である。

<海外における臨床試験等>

1) Betraains A, Boeckxstaens L, Moreel L, Wright W, Blockmans D, Laere K, et al. Higher diagnostic yield of ¹⁸F-FDG PET in inflammation of unknown origin compared to fever of unknown origin. Eur

J Intern Med. 2023;110:71-6.⁷⁾

【目的】 不明熱と原因不明の炎症患者間の FDG PET の診断的寄与の違いを検討する

【研究デザイン】 単施設、後ろ向き、実施期間：2000 年 1 月～2019 年 12 月

【対象患者】

・ 不明熱患者：3 週間以上の罹病期間があり、38.3℃以上の発熱が 3 回以上あり、施設の標準的な検査で原因が不明な患者

・ 例数：349 例（平均 55±18 歳、女性 145 例）

・ 最終診断の方法：血清学的検査、組織学的検査、又は組織標本

・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 12%（42/349 例）、悪性腫瘍 15%（53/349 例）、非感染性炎症性疾患 25%（86/349 例）、その他疾患 10%（36/349 例）及び原因不明 38%（132/349 例）

【FDG PET】

・ 投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、血糖値が 140mg/dL 未満であることを確認した後、静脈内投与

・ 撮像方法：本剤投与 45 分から 60 分後に撮像開始

・ 読影・解析方法：2 名の著者が再評価

・ 真のスタンダード（Standard of truth. 以下、SOT）の設定：最終診断において不明熱の要因となる熱源部位を確認し、熱源部位が特定された場合に SOT 陽性と判断された

・ 判定方法（真陽性の定義）：特定された熱源部位に FDG PET で異常集積が見られた場合に真陽性とされた

・ 判定方法（偽陰性の定義）：特定された熱源部位に FDG PET で異常集積が見られなかった場合に偽陰性とされた

・ 判定方法（真陰性の定義）：熱源部位が特定されず FDG PET で異常集積が見られなかった場合に真陰性とされた

・ 判定方法（偽陽性の定義）：熱源部位が特定されず FDG PET で異常集積が見られた場合に偽陽性とされた。なお、特定された熱源部位に FDG PET で異常集積が見られなかったものの、それ以外の不明熱の要因とは関連しない部位に異常集積が見られた場合は偽陽性とされた（以降において、上記の SOT の設定及び判定方法をまとめて判定方法 A とする。）

【結果】

・ 不明熱患者における FDG PET の感度及び特異度は、92%（95%CI：87～96%）及び 38%（95%CI：31～45%）であった

・ FDG PET が不明熱患者の最終診断に寄与したのは 73 例であり、感染症 19%（14/73 例）、非感染性炎症性疾患 32%（23/73 例）、悪性腫瘍 36%（26/73 例）及びその他疾患 14%（10/73 例）であった

・ FDG PET の最終診断への寄与率は 21%

【安全性】：記載なし

2) Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. Eur J Nucl Med. 2000;27(11):1617-25.⁸⁾

【目的】 FDG PET の有用性を Ga SPECT と比較検討する

【研究デザイン】 単施設、前向き、実施期間：1999 年 2 月～2000 年 3 月

【対象患者】

- ・ 不明熱患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間継続し、1 週間の検査で原因が不明な患者
- ・ 例数：20 例（18～67〔中央値 51〕歳）
- ・ 最終診断の方法：全ての臨床情報及び 1～6 箇月の臨床経過
- ・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 40%（8/20 例）、自己免疫疾患 25%（5/20 例）、腫瘍 10%（2/20 例）、その他疾患 15%（3/20 例）及び原因不明 10%（2/20 例）

【FDG PET】

- ・ 投与方法：PET 撮像前に前日夜から絶食し、血糖値が 100mg/dL 以下であることを確認した後、296MBq を投与
- ・ 撮像方法：Ga SPECT の 1～2 日前後に実施、FDG の投与後 60 分後から撮像開始、PET 検査にはコインシデンスカメラを装着した SPECT カメラを使用
- ・ 読影・解析方法：2 名の診断医の合意に基づいて異常集積箇所を特定、読影に際して他の診断機器の情報は利用しなかった
- ・ SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【比較対象 ; Ga SPECT】

- ・ 投与方法：患者 18 例に 185MBq を投与
- ・ 撮像方法：⁶⁷Ga citrate 投与 48～72 時間後に撮像
- ・ 読影・解析方法：2 名の診断医の合意に基づいて異常集積箇所を特定、読影に際して他の診断機器の情報は利用しなかった

【結果】

- ・ 20 例のうち 11 例（55%）で FDG PET は陽性所見となり最終診断に寄与
- ・ FDG PET の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 84%、86%、92%及び 75%
- ・ FDG PET 及び Ga SPECT 共に実施された 18 例に対する FDG PET の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 81%、86%、90%及び 75%
- ・ Ga SPECT の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は 67%、78%、75%及び 70%
- ・ FDG PET による診断率は 55%

【安全性】：記載なし

3) Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki K H. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun. 2001;22(7):779-83.⁹⁾

【目的】 記載なし

【研究デザイン】 単施設、実施期間：1998 年 2 月～2000 年 3 月

【対象患者】

- ・ 不明熱患者：記載なし
- ・ 例数：16 例（17～78〔平均 42〕歳、女性 7 例）
- ・ 最終診断の方法：FDG PET 後の生検及び臨床経過
- ・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 25%（4/16 例）、自己免疫疾患 50%（8/16 例）、悪性腫瘍 6%（1/16 例）及び原因不明 19%（3/16 例）

【FDG PET】

- ・ 投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、400MBq を投与
- ・ 撮像方法：本剤投与 60 分後から撮像開始
- ・ 読影・解析方法：画像読影は 2 名の専門医が独立して実施、生理的分布で説明できない FDG 集積を病的と判断
- ・ SOT の設定及び判定方法：不明

【結果】

- ・ 16 例中 12 例（75%）で FDG の異常集積を確認
- ・ FDG の異常集積を確認した 12 例中 11 例が最終診断に関連した集積と判断された
- ・ 16 例中 4 例（25%）は FDG PET で集積が認められず、うち 2 例はリウマチ熱、他の 2 例は臨床検査値又は他の画像診断によっても FDG PET 施行後 3 箇月においても熱源は不明

【安全性】：記載なし

4) Kjaer A, Lebech AM, Eigved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31(5):622-6.¹⁰⁾

【目的】現代の不明熱の基準を厳密に満たす不明熱患者集団において、FDG PET と ¹¹¹In-白血球シンチグラフィの診断的価値を同じ患者で比較する

【研究デザイン】 単施設、前向き、実施期間：2001 年 3 月～2003 年 6 月

【対象患者】

- ・ 不明熱患者：38.3℃を超える発熱が少なくとも 3 週間に複数回出現し、1 週間以上の検査で原因が不明な患者
- ・ 例数：19 例（平均 49〔27-82〕歳、女性 7 例）
- ・ 最終診断の方法：手術、生検又は他の画像診断
- ・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症又は炎症性の病巣 37%（7/19 例）、自己免疫疾患 16%（3/19 例）、悪性腫瘍 5%（1/19 例）、その他疾患 5%（1/19 例）及び原因不明 37%（7/19 例）

【FDG PET】

- ・ 投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、400MBq を静脈内投与
- ・ 撮像方法：本剤投与 1 時間後に撮像開始

- ・読影・解析方法：2名の読影医が臨床情報を盲検下で実施
- ・SOTの設定及び判定方法：判定方法Aであった
- 【比較対象；¹¹¹In-白血球シンチグラフィ】
- ・投与方法：施設の手順に従って作製された¹¹¹In標識した白血球を静脈内投与
- ・撮像方法：¹¹¹In標識した白血球投与20～24時間後にガンマカメラを用いて全身撮像
- ・読影・解析方法：2名の読影医が臨床情報を盲検下で実施

【結果】

- ・FDG PETの感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ50% (95%CI: 16～84%)、46% (95%CI: 34～62%)、30% (95%CI: 10～51%) 及び67% (95%CI: 44～90%)
- ・¹¹¹In-白血球シンチグラフィの感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ71% (95%CI: 37～85%)、92% (95%CI: 71～100%)、85% (95%CI: 43～99%) 及び85% (95%CI: 66～92%)
- ・最終診断不明の7例は経過観察中に回復した

【安全性】：記載なし

5) Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31(1):29-37.¹¹⁾

【目的】不明熱、限局性感染症又は炎症が疑われる患者の評価におけるFDG PETの役割を評価する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：1999年1月～2002年12月

【対象患者】

- ・不明熱患者：38.3℃を超える発熱が3週間継続し、1週間以上の検査又は来院検査で原因が不明な患者
- ・例数：35例（18～82〔中央値51〕歳、女性20例）
- ・最終診断の方法：血液又は組織の培養検査、生検、手術、剖検（FDGによるPETの結果にのみに基づいた最終診断は不可）、最終診断が不可能な場合には、臨床経過、血液学検査、既存の核医学診断に基づき「可能性が高い診断」とした
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症17%（6/35例）、非感染性炎症疾患17%（6/35例）、悪性腫瘍11%（4/35例）、その他疾患9%（3/35例）及び原因不明46%（16/35例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET撮像前に6時間以上絶食し、FDG 200～220MBq及びフロセミド10～15mgを静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与60分後に撮像
- ・読影・解析方法：2名の読影医が盲検下で実施、FDGの局所的な異常集積が認められた場合に合意に基づき異常集積と判定
- ・SOTの設定及び判定方法：判定方法Aであった

【結果】

- ・不明熱患者 35 例中 19 例（54％）で原因疾患が確定した
- ・感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 93％、90％、87％及び 95％
- ・FDG PET による診断率は 37％

【安全性】：記載なし

6) Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. Eur J Intern Med. 2004;15(3):151-6.^{1 2)}

【目的】古典的不明熱患者に対する FDG PET の意義を検証する、及び FDG PET が特に有用性を示したサブグループ患者群における臨床上の指標や炎症パラメータを探索する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間：1999 年 1 月～2001 年 12 月

【対象患者】

- ・不明熱患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、3 日間の入院検査又は 3 回の来院検査で原因が不明な患者
- ・例数：74 例（中央値 56〔四分位範囲 34～68〕歳、女性 34 例）
- ・最終診断の方法：記載なし
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 9％（7/74 例）、非感染性炎症疾患 16％（12/74 例）、悪性腫瘍 5％（4/74 例）、その他疾患 22％（16/74 例）及び原因不明 47％（35/74 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、体重に応じて 6.5MBq/kg を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後から約 90 分間撮像
- ・読影・解析方法：FDG の局所的な異常集積が認められた場合に異常集積と判定した
- ・SOT の設定及び判定方法：不明

【結果】

- ・不明熱患者 74 例中 39 例（53％）で原因疾患が確定した
- ・FDG PET の真陽性は 19 例

【安全性】：記載なし

7) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff ASM, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34(5):694-703.^{1 3)}

【目的】不明熱患者の一般集団における診断プロトコールの一部として FDG PET の使用を検証する

【研究デザイン】多施設、前向き、実施期間：2003 年 12 月～2005 年 7 月

【対象患者】

- ・不明熱患者：発熱が 3 週間を超えて持続、少なくとも 2 回の体温測定で 38.3℃以上となり、

問診、身体検査及び血沈検査、生化学検査、血算検査等で原因が不明な患者

- ・例数：70 例（平均 53〔26～87〕歳、女性 38 例）
- ・最終診断の方法：生検、血清学的検査、培養検査及び各疾患の一般的な臨床基準
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 17%（12/70 例）、非感染性炎症疾患 23%（16/70 例）、腫瘍 7%（5/70 例）、その他疾患（高トリグリセリド血症及び薬剤熱）3%（2/70 例）及び原因不明 50%（35/70 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、FDG 200～220MBq 及びフロセミド 10～15mg を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 1 時間後に撮像した
- ・読影・解析方法：画像読影は 2 名の核医学読影医が独立して行い、他の診断検査結果や最終診断を参照せずに FDG の異常集積を特定した
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

- ・感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 88%、77%、70%及び 92%
- ・FDG PET による診断率は 33%

【安全性】：記載なし

8) Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2008;49(12):1980-5.¹⁴⁾

【目的】不明熱の解明に対する FDG PET/CT の役割を評価する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間：記載なし

【対象患者】

- ・不明熱患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて持続し、1 週間の入院検査で原因が不明な患者
- ・例数：48 例（24～82 歳、女性 23 例）
- ・最終診断の方法：生検、微生物学的検査、血清学的検査及び診断基準
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 19%（9/48 例）、自己免疫性疾患 33%（16/48 例）、悪性腫瘍 6%（3/48 例）、その他疾患 1 例 2%（1/48 例）及び原因不明 40%（19/48 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 4～6 時間絶食し、血糖値を測定した後、296～444MBq を投与
- ・撮像方法：本剤投与 90 分後に撮像
- ・読影・解析方法：画像読影は非盲検下で実施、FDG の異常集積箇所を 1 箇所又は複数箇所特定した
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

- ・感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 100%、81%、81%及び 100%

- ・本研究で 46% の患者は FDG PET/CT によって発熱の基礎疾患に対して特定が可能であった
- ・ FDG PET/CT による診断率は 46%
- ・ FDG PET/CT が陰性の場合、71% で発熱が自然軽快した

【安全性】：記載なし

9) Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. Clin Nucl Med. 2009;34(12):862-8.¹⁵⁾

【目的】不明熱の診断に対する FDG PET/CT の診断に対する寄与について検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2005 年 6 月～2008 年 10 月

【対象患者】

- ・不明熱患者：記載なし
- ・例数：68 例（23～91 歳、女性 35 例）
- ・最終診断の方法：生検、微生物学的検査、血清学的検査、臨床経過、追加の画像検査又は診断基準を基にして行った（後ろ向きに聞き取り調査）
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 37%（25/68 例）、自己免疫性疾患 21%（14/68 例）、悪性腫瘍 3%（2/68 例）、その他の疾患 4%（3/68 例）及び原因不明 35%（24/68 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間絶食し、血糖値を測定した後、体重に応じて 4MBq/kg（最大 333MBq）を投与
- ・撮像方法：本剤投与 90 分後に Optiray 300 120mL の投与下での CT 撮像、これに続けて撮像した、PET/CT の撮像時間は約 30 分
- ・読影・解析方法：PET 画像は核医学部門で、CT 画像は放射線部で同日中に非盲検下（患者の病歴及び他の画像検査結果の参照可）で実施、PET/CT 融合画像の評価は核医学部門で実施した；生理的な集積と対応しない、FDG の限局性又はびまん性の集積箇所を異常集積として特定
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

- ・68 例中 41 例（60%）について最終診断を行い、発熱源である基礎疾患が示唆された
- ・41 例中 38 例（93%）で発熱源が真陽性、内訳は限局性感染症 25 例、炎症 11 例、良性腫瘍 1 例、すい臓移植拒否反応 1 例
- ・陰性的中率は 100%
- ・感度及び特異度の記載なし
- ・FDG PET/CT による診断率は 60%
- ・FDG PET/CT が陰性の場合、78% で発熱が自然軽快した

【安全性】：記載なし

10) Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilio J, Pasquali J-L, Pflumio F, et al. Value of

(18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. Int J Clin Pract. 2010;64(1):55-60.^{1 6)}

【目的】原因不明の長期にわたる発熱性症候群又は炎症性症候群の診断への FDG PET/CT の寄与を評価する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2005 年 1 月～2006 年 7 月

【対象患者】

・不明熱患者：38.3℃を超える発熱性疾患が 3 週間以上続き、1 週間の入院検査又は来院検査で原因が不明な患者

・例数：不明熱又は原因不明の遷延性炎症性症候群（UPIS）患者の合計として 14 例（25～74〔53±16〕歳、女性 7 例）、うち 10 例が不明熱、4 例が UPIS

・最終診断の方法：主治医の診断

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 29%（4/14 例）、非感染性炎症性疾患 36%（5/14 例）、悪性腫瘍 7%（1/14 例）、及び原因不明 29%（4/14 例）

【FDG PET】

・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、血糖値が 7.2mmol/L 以下であることを確認した後、体重に応じて 5.5MBq/kg を投与

・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET/CT 撮像

・読影・解析方法：生理的集積部位外での局所的な集積が認められた場合を異常集積とした、異常結果が最終診断につながる場合には有用、それ以外の全ての症例では非寄与（無用）とした

・SOT の設定及び判定方法：不明

【結果】

・57.1%（8/14 例）の患者で FDG は異常集積を示した

・FDG PET/CT は 7/14 例で最終診断に有用であった

・FDG PET/CT による診断率は 50%

【安全性】：記載なし

1 1) Ferda J, Ferdová E, Záhlava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: A value of 18F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. Eur J Radiol. 2010;73(3):518-25.^{1 7)}

【目的】FDG PET/CT を施行し、その所見に関して他の検査所見と比較する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間：記載なし

【対象患者】

・不明熱患者：記載なし

・例数：48 例（15～89〔平均 54.7〕歳、女性 24 例）

・最終診断の方法：免疫学的検査、微生物学的検査、生検又は剖検

・患者集団の構成（最終診断の結果）：細菌性感染症 41%（18/44 例）、自己免疫による炎症

20% (9/44 例)、非感染性肉芽腫症 9% (4/44 例)、悪性腫瘍 18% (8/44 例) 及び免疫疾患 11% (5/44 例)

【FDG PET】

- ・投与方法 : PET 撮像前に血糖値を測定した後、体重に応じて 6MBq/kg を投与 (70kg 以上の患者は補正あり)
- ・撮像方法 : 本剤投与 60 分後で PET/CT を実施
- ・読影・解析方法 : 記載なし
- ・SOT の設定及び判定方法 : 不明

【結果】

- ・感度及び特異度は、それぞれ 97% (43/44 例) 及び 75% (3/4 例)
- ・48 例中 44 例で、FDG PET/CT 及び施行された他の検査によって不明熱の病因が特定された
- ・FDG PET/CT による診断率は 92%

【安全性】 : 記載なし

1 2) Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, Ferhanoglu B. Diagnostic contribution of (18)F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. Int J Infect Dis. 2014;19:53-8.¹⁸⁾

【目的】 不明熱の基礎疾患の特定に対する FDG PET/CT の寄与について検討する

【研究デザイン】 単施設、後ろ向き、実施期間 : 2008 年～2012 年

【対象患者】

- ・不明熱患者 : 38.3℃を超える発熱が継続して又は断続的に 3 週間以上継続し、1 週間の入院検査で原因が不明な患者
- ・例数 : 不明熱 50 例のうち、FDG PET/CT を実施した 25 例 (16～88 歳、女性 14 例)
- ・最終診断の方法 : 病理学的検査、微生物学的検査、血清学的検査、臨床経過及び画像検査による追跡 (12 箇月)
- ・患者集団の構成 (最終診断の結果) : 膠原病 40% (10/25 例)、感染症 32% (8/25 例)、腫瘍 12% (3/25 例) 及び原因不明 16% (4/25 例)

【FDG PET】

- ・投与方法 : 330MBq (290～370MBq) を静脈内投与
- ・撮像方法 : 本剤投与 60 分後に撮像
- ・読影・解析方法 : FDG の集積が周囲よりも高く、生理的集積ではないと判断された場合に異常集積とした、FDG PET/CT により、不明熱の原因が検証され FDG 陽性病巣が判明できたものを真陽性とした
- ・SOT の設定及び判定方法 : 判定方法 A であった

【結果】

- ・25 例中 21 例が解析対象となった
- ・感度、特異度及び正診率は、それぞれ 93.8% (15/16 例)、80% (4/5 例) 及び 90.5%
- ・FDG PET/CT による診断率は 60%

【安全性】：記載なし

1 3) Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kang MW. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. Intern Med J. 2012;42(7):834-7.^{1 9)}

【目的】記載なし

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 1 月～2010 年 12 月

【対象患者】

- ・不明熱患者：Durack and Street の古典的不明熱の基準を満たす患者
- ・例数：不明熱患者 109 例（平均 47.6±19.6 歳、女性 53 例）のうち FDG PET/CT が施行された 48 例（44%）
- ・最終診断の方法：放射線検査、血清学的検査、微生物学的検査、及び病理学的検査
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 25%（12/48 例）、悪性腫瘍 13%（6/48 例）、炎症性疾患 17%（8/48 例）、その他疾患 31%（15/48 例）及び原因不明 15%（7/48 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：記載なし
- ・撮像方法：記載なし
- ・読影・解析方法：画像読影は、2 名の核医学診断医により行った
- ・SOT の設定及び判定方法：不明

【結果】

- ・48 例中 41 例（85.4%）は FDG が異常集積とされ、25 例（52.1%）では診断において有用と判断された
- ・FDG PET/CT は 65.8%（27/41 例）で不明熱の最終診断に貢献した
- ・FDG PET/CT による診断率は 66%

【安全性】：記載なし

1 4) Robine A, Hot A, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P. Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. Presse Med. 2014;43(9):e233-40.^{2 0)}

【目的】診断と予後等について検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2002 年 1 月～2012 年 10 月

【対象患者】

- ・不明熱患者：Durack and Street の基準（38.3℃を超える発熱；3 週間を超える発熱の持続；3 回の外来受診又は 3 日間の入院の評価）を満たす患者
- ・例数：103 例（19～84 [平均 53.4] 歳、女性 49 例）のうち、FDG PET を実施した 48 例
- ・最終診断の方法：全著者によって承認された場合、又は一般的に認められた基準を満たした場合に、追跡調査中又は退院時に確定された。最終診断は FDG PET のみに基づかなかった
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 6%（3/48 例）、非感染性炎症性疾患 31%（15/48 例）、悪性腫瘍 4%（2/48 例）、その他疾患 2%（1/48 例）及び原因不明 56%（27/48 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：記載なし
- ・撮像方法：記載なし
- ・読影・解析方法：記載なし
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【比較対象 ; PCR 検査】

- ・細菌やウイルスの分子生物学的（PCR）検査を実施し、陽性であれば寄与・陰性であれば非寄与とした
- ・28 例の患者で 41 回の検査を行った

【結果】

- ・FDG PET が最終診断に寄与したのは 10 例（21％）であった
- ・PCR 検査が最終診断に寄与したのは 1 例であった

【安全性】：記載なし

1 5) Manohar K, Mittal BR, Jain S, Sharma A, Kalra N, Bhattacharya A, et al. F-18 FDG-PET/CT in evaluation of patients with fever of unknown origin. Jpn J Radiol. 2013;31(5):320-7.²¹⁾

【目的】FDG PET/CT の診断上の有用性について検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：記載なし

【対象患者】

- ・不明熱患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間以上持続する、又は 2 回以上の出現が見られ、1 週間の入院検査で原因が不明な患者
- ・例数：103 例
- ・最終診断の方法：診断基準、生検、吸引細胞診、ウイルス検査、膿瘍ドレナージ及び 6 箇月間の臨床所見又は画像診断
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：69 例（67％）の内訳は、感染症 45％（31/69 例）、悪性腫瘍 32％（22/69 例）、炎症性疾患 19％（13/69 例）及びその他疾患 4％（3/69 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間絶食し、370～444MBq を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後から PET/CT 撮像
- ・読影・解析方法：2 名の核医学診断医によって実施、FDG の生理学的分布又は CT で証明されたような変性変化と一致しない位置での縦隔背景上の FDG 取り込みの焦点を、不明熱の原因に対する疑わしい焦点とした
- ・SOT の設定：SOT は FDG PET の最終診断への寄与の有無とされ、寄与した場合に SOT 陽性と判断された
- ・判定方法（真陽性の定義）：FDG PET で異常集積が見られ、最終診断における不明熱の原因疾患の特定に寄与した場合に真陽性とされた
- ・判定方法（偽陽性の定義）：FDG PET で異常集積が見られたが、その結果が最終診断にお

ける不明熱の原因疾患の特定に寄与しなかった場合に偽陽性とされた

- ・判定方法（真陰性の定義）：FDG PET で異常集積が見られず、最終診断で不明熱の原因疾患が特定されなかった場合に真陰性とされた

- ・判定方法（偽陰性の定義）FDG PET で異常集積が検出されなかったにもかかわらず、最終診断で不明熱の原因疾患が特定された場合に偽陰性とされた。また、FDG PET で異常集積が検出されず、最終診断において局所的な病変の特定が困難な全身性疾患が特定された場合は偽陰性とされた

（以降において、上記の SOT の設定及び判定方法をまとめて判定方法 B とする。）

【結果】

- ・FDG PET/CT での FDG の異常集積は 63/103 例（61.2%）で認められ、最終診断に関する当該検査の寄与は 62/63 例（98.4%）

- ・40 例（38.8%）では FDG の集積がなく（陰性）、原因疾患の最終診断が得られたのは 7/40 例（17.5%）

- ・FDG PET/CT での感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率はそれぞれ 90.0%、97.0%、98.4% 及び 82.5%

- ・CT のみで評価した場合の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率はそれぞれ 43.5%、67.6%、73.2% 及び 37.1%

- ・FDG PET/CT 及び CT 検査の正診度は、92.2% 及び 51.5%（ $p=0.003$ ）

【安全性】：記載なし

1 6) Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng GP, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. Eur J Intern Med. 2011;22(1):112-6.^{2 2)}

【目的】不明熱の診断における第 2 水準での検査としての FDG PET の有用性を検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 7 月～2009 年 2 月

【対象患者】

- ・不明熱患者：古典的不明熱に該当する患者

- ・例数：48 例（平均 57〔24～82〕歳、女性 14 例）

- ・最終診断の方法：全ての検査所見や生検、手術、剖検、血清検査

- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 42%（15/36 例）、悪性腫瘍 33%（12/36 例）及び炎症性疾患 25%（9/36 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、体重に応じて 5.5～7.4MBq/kg を静脈内投与

- ・撮像方法：本剤投与約 60 分後に PET/CT 撮像

- ・読影・解析方法：画像読影は 2 名の核医学診断医で実施、少なくとも一部位が周囲よりも高い FDG 集積を示す部位がある場合を陽性、FDG 集積がない場合を陰性とした

- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 B であった

【結果】

- ・ FDG の異常集積を示した 32 例では的確に発熱源を特定することができ（真陽性）、FDG の集積がなく診断不能だった 4 例は真陰性と判定された
- ・ 感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 89%（32/36 例）、33%（4/12 例）、80%（32/40 例）及び 50%（4/8 例）
- ・ FDG PET/CT による診断率は 67%
- ・ 最終診断不明の 12 名のうち 6 名は自然軽快した

【安全性】：記載なし

1 7) Hung BT, Wang PW, Su YJ, Huang WC, Chang YH, Huang SH, et al. The efficacy of 18F-FDG PET/CT and 67Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. Int J Infect Dis. 2017;62:10-7.^{2 3)}

【目的】 不明熱診断における FDG PET/CT と Ga SPECT の有効性について比較する

【研究デザイン】 単施設、前向き、実施期間：2013 年 1 月～2016 年 5 月

【対象患者】

- ・ 不明熱患者：古典的不明熱に該当する、又は Durack and Street が改訂した不明熱の定義（38.3℃ を超える発熱；3 週間を超える発熱の持続；3 回の外来受診又は 3 日間の入院の評価）を満たす患者
- ・ 例数：FDG PET/CT と Ga SPECT を施行した 68 例（58±20 歳、女性 33 例）
- ・ 最終診断の方法：退院時の最終診断及び 6 箇月間の経過観察
- ・ 患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 50%（23/46 例）、悪性腫瘍 22%（10/46 例）、炎症性疾患 24%（11/46 例）及びその他の疾患 4%（2/46 例）

【FDG PET】

- ・ 投与方法：PET 撮像前に血糖値が 150mg/dL 未満であることを確認した後、370MBq を投与
- ・ 撮像方法：本剤投与 60 分後に撮像
- ・ 読影・解析方法：画像読影は臨床情報が開示された上で、2 名の学会認定核医学専門医が独立して評価（FDG PET/CT で周辺より高く、生理的集積ではないと判断された場合に FDG の異常集積と評価）、画像所見の臨床的貢献性は 3 名の医師で確認（画像診断結果を最終診断と比較して「寄与した」又は「寄与しなかった」に分類し、統計学的検定で評価）
- ・ SOT の設定及び判定方法：判定方法 B であった

【比較対象 ; Ga SPECT】

- ・ 投与方法：111MBq を静脈内投与
- ・ 撮像方法：⁶⁷Ga citrate 投与 48 及び 72 時間後に撮像
- ・ 読影・解析方法：画像読影は臨床情報が開示された上で、2 名の学会認定核医学専門医が独立して評価
- ・ 特記事項：48 時間後の撮像で腸内の ⁶⁷Ga の集積により画像読影が困難であった患者に対しては 72 時間後の撮像前日の夕方に腸管への前処置を実施

【結果】

- ・ FDG PET/CT の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率及び正診度は、それぞれ 79% (62.8～89.2% : 33/42 例)、56% (30.6～79.2% : 9/16 例)、83% (66.6～92.1% : 33/40 例)、50% (27.8～73.2% : 9/18 例) 及び 72% (59.2～83.0% : 42/58 例)
- ・ Ga SPECT の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率及び正診度は、それぞれ 45% (30.2～61.2%)、81% (53.7～95.0%)、86% (64.0～96.4%)、36% (21.3～53.8%) 及び 55% (35.2～65.5%)
- ・ 不明熱診断に対する臨床的寄与度は、FDG PET/CT で 72%、Ga SPECT で 55%

【安全性】：記載なし

1 8) Kei PL, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. Nucl Med Commun. 2010;31(9):788-92.^{2 4)}

【目的】 不明熱患者の診断における FDG PET/CT の価値を評価する

【研究デザイン】 単施設、後ろ向き、実施期間：2003 年 12 月～2008 年 4 月

【対象患者】

- ・ FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間以上継続し、3 日間の入院検査又は 2 週間の来院検査で診断が確定していない患者
- ・ 例数：12 例 (13～75 [中央値 45] 歳、女性 5 例)
- ・ 最終診断の方法：血液培養、組織培養、生検、手術、臨床経過、血清学的検査及び従来の放射学的検査
- ・ 患者集団の構成 (最終診断の結果)：感染症 33% (4/12 例)、腫瘍 16.7% (2/12 例)、非感染性炎症疾患又は自己免疫疾患 8.3% (1/12 例)、原因不明 41.7% (5/12 例)

【FDG PET】

- ・ 投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、370～400MBq を静脈内投与
- ・ 撮像方法：本剤投与 60～90 分後に PET 撮像
- ・ 読影・解析方法：FDG の生理集積以外の集積があった場合に異常集積とした
- ・ SOT の設定及び判定方法：判定方法 B であった

【結果】

- ・ FDG PET/CT の感度及び特異度は、それぞれ 71.4% (5/7 例)、60% (3/5 例)
- ・ 41.6% (5/12 例) の患者で FDG PET/CT で局所的な異常集積を認め、最終診断を示す検査として「有用」とみなされた。また、16.7% (2/12 例) の患者ではスキャンに異常が生じ、最終診断を示す検査として「有用でない」とみなされた
- ・ 感染症と診断された 4 例中 2 例は血清学的検査陽性 (類鼻疽/Melioidosis とデング熱) であったが、FDG PET/CT では陰性であった
- ・ 他の 1 例では、FDG PET/CT 所見が陽性で、腎盂腎炎と一致する CT 所見があったが、尿培養検査は陰性であった

【安全性】：記載なし

1 9) Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, Avni T, Paul M, Leibovici L, et al. [18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. QJM. 2015;108(4):289-98.^{2 5)}

【目的】不明熱患者の診断法としての FDG PET/CT の役割を評価し、予測因子の検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2008 年 1 月～2012 年 12 月

【対象患者】

・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、1 週間の入院検査又は来院検査で原因が不明な患者

・例数：112 例

・最終診断の方法：2 名の内科専門医による、少なくとも 6 箇月以上経過した時点での臨床結果、細菌学的結果、画像診断結果及び病理診断結果

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染性疾患 59%（49 例）、非感染性炎症性疾患 20%（17 例）、悪性腫瘍 18%（15 例）及びその他疾患 2%（2 例）

最終診断に至らなかった患者が 21%（23 例）、発熱及び未診断での死亡が 5%（6 例）

【FDG PET】

・投与方法：体重により調整し、370～666MBq を静脈内投与。また、CT 造影剤として、希釈ヨウ素造影剤 800～1000mL を経口投与

・撮像方法：記載なし

・読影・解析方法：放射線医学及び核医学の専門家によって評価された

・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

・FDG PET/CT の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 72.2%（52/72 例）、57.5%（23/40 例）、75.3%（52/69 例）及び 53.5%（23/43 例）

・临床上、有用で診断に寄与したのは 66%（74 例）で、診断への陽性所見による寄与が 46%、陰性による寄与が 20.5%であった

【安全性】：記載なし

2 0) Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(8):1727-33.^{2 6)}

【目的】不明熱診断のために実施する一連の検査における FDG PET/CT の診断上の価値及び FDG PET/CT が有用となる予測因子を検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 1 月～2009 年 5 月

【対象患者】

・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間以上持続する、又は 2 回以上の出現が見られ、病歴、標準的な身体検査、及び必須検査を行っても、原因が不明な患者

・例数：79 例（54.0±16.2 歳、女性 43 例）

・最終診断の方法：少なくとも 1 年以上の経過観察（生化学的検査、免疫学的検査、微生物学的検査及び生検）

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 38%（23/61 例）、炎症性疾患 33%（20/61 例）、悪性腫瘍 20%（12/61 例）及びその他疾患 10%（6/61 例）

【FDG PET】

・投与方法：PET 撮像前に 6 時間絶食し、血糖値が 11mmol/L 未満であることを確認した後、5MBq/kg を静脈内投与

・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像

・読影・解析方法：FDG の異常な局所集積が生理集積以外にある場合を陽性とした

・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

・FDG PET/CT により 73.8%（45/61 例）で不明熱の病因を特定できた

・FDG PET/CT の感度及び特異度は、それぞれ 98%及び 87%であった。リンパ節肥大、貧血及び CRP 増加は FDG の高集積に対する予測因子であった

【安全性】：記載なし

2 1) Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [18F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. Radiol Med. 2011;116(5):809-20.^{2 7)}

【目的】古典的 FUO 患者における PET/CT の有用性を明らかにする

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 3 月～2009 年 7 月

【対象患者】

・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて継続した患者

・例数：24 例（56.5±19.1 歳、女性 16 例）

・最終診断の方法：6 箇月以上の経過観察

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染性疾患 6/17 例、自己免疫疾患 2/17 例、悪性腫瘍 3/17 例、血管炎 5/17 例及び胆道微小結石症 1/17 例

【FDG PET】

・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、血糖値が 160mg/dL 未満であることを確認した後、222～370MBq を静脈内投与

・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像

・読影・解析方法：7 年間の経験を有する放射線科医 2 名の協議により評価

・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

・FDG PET/CT の診断率は 46%（11/24 例）であった

・FDG PET/CT で陰性と診断された 11 例中 10 例では臨床症状の悪化はみられなかった

【安全性】：記載なし

2 2) Blockmans D, Knockaert D, Maes A, Caestecker JD, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. Clin Infect Dis. 2001;32(2):191-6.^{2 8)}

【目的】 不明熱患者における第 2 段階の検査としての FDG PET の役割を評価する

【研究デザイン】 単施設、前向き、実施期間：1996 年 3 月～1998 年 10 月

【対象患者】

・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、3 日間の入院検査後も原因が不明な患者

・例数：58 例

・最終診断の方法：記載なし

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 26%（10/38 例）、炎症性疾患 45%（17/38 例）、悪性腫瘍 16%（6/38 例）及びその他の疾患 13%（5/38 例）

【FDG PET】

・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、6.5MBq/kg を静脈内投与

・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像

・読影・解析方法：2～3 名で独立して読影。限局性の異常集積が生理集積以外にある場合を陽性とした

・SOT の設定及び判定方法：不明

【比較対象 ; Ga SPECT】

・投与方法：75MBq を静脈内投与

・撮像方法：⁶⁷Ga citrate 投与 72 時間後に撮像

・読影・解析方法：2～3 名で独立して読影。異常な局所集積が生理集積以外にある場合を陽性とした

【結果】

・FDG PET は、41%（24 例）は診断に有用であり、38%（22 例）は診断に有用ではなかった

・FDG PET 及び Ga SPECT の両検査を行った 69%（40 例）に関して、両検査で正常であったのは、それぞれ 23%（9 例）及び 33%（13 例）で、診断に有用と判断されたものは、それぞれ 35%（14 例）及び 25%（10 例）

・診断に寄与しなかったものは両検査ともに 43%（17 例）

【安全性】：記載なし

2 3) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore). 2007;86(1):26-38.^{2 9)}

【目的】 診断プロトコルの有用性を検討する

【研究デザイン】多施設、前向き、実施期間：2003 年 12 月～2005 年 7 月

【対象患者】

- ・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間以上持続する、又は 2 回以上の出現が見られ、病歴、標準的な身体検査、及び必須検査を行っても原因が不明な患者
- ・例数：73 例（26～87〔平均 54〕歳、女性 40 例、大学病院 40 例及び市中病院 33 例）
- ・最終診断の方法：担当医と論文筆頭著者で決定することとし、培養、血液学的検査、病理学的検査、国際的な疾患診断基準及び臨床経過によって判断
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 33%（12/36 例）、炎症性疾患 44%（16/36 例）、腫瘍 14%（5/36 例）及びその他の疾患 8%（3/36 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：記載なし
- ・撮像方法：記載なし
- ・読影・解析方法：記載なし
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

- ・FDG PET の感度及び特異度は 92%（95%CI：74～99）及び 78%（95%CI：63～89）
- ・FDG PET は、33%（23/70 例）は最終診断に有用であったが、14%（10/70 例）は偽陽性であった
- ・最終診断がつかなかった 37 例のうち、16 例は自然軽快した

【安全性】：記載なし

2 4) Pereira AMV, Husmann L, Sah BR, Battegay E, Franzen D. Determinants of diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun. 2016;37(1):57-65.³⁰⁾

【目的】不明熱患者における FDG PET/CT の診断能を明らかにする

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2006 年 1 月～2012 年 6 月

【対象患者】

- ・FUO 患者：38.3℃以上の発熱が少なくとも 2 回出現、38.3℃以上の発熱が 3 週間以上持続、又は少なくとも 3 週間に複数回の発熱の出現が認められた患者
- ・例数：76 例（47～67〔中央値 60〕歳、女性 23 例）
- ・最終診断の方法：疑わしい診断と最終的な診断は、研究とは無関係の治療医によって行われた
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 35%（16/46 例）、悪性腫瘍 37%（17/46 例）、炎症性疾患 20%（9/46 例）及びその他の疾患 9%（4/46 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：4 時間以上の絶食及び投与 4 時間前のインスリン注射を禁止とした。血糖値が非糖尿病患者は 8mmol/L 未満、糖尿病患者では 12mmol/L 未満であることを条件とし、体重

に応じて 5MBq/kg にて静脈内投与後

- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像
- ・読影・解析方法：画像読影は、臨床経過や他の画像検査等の結果を参照し、核医学医が実施した
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

- ・FDG PET/CT は、73.7%の患者 (56/76 例) で特徴的な集積の上昇を認め、症例の 56.6% (43/76 例) で不明熱の原因の確認につながった
- ・FDG PET/CT の感度及び特異度は、それぞれ 77%及び 31%であった
- ・感度は、悪性腫瘍疑い患者で最も高かった (感度：100%、95%CI：79～100%)

【安全性】：記載なし

2 5) Ergül N, Halac M, Cermik TF, Ozaras R, Sager S, Onsel C, et al. The Diagnostic Role of FDG PET/CT in Patients with Fever of Unknown Origin. Mol Imaging Radionucl Ther. 2011;20(1):19-25.³¹⁾

【目的】不明熱の病因を特定することに対する FDG PET/CT の役割について検討する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：記載なし

【対象患者】

- ・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、臨床検査から 1 週間経過しても原因が不明な患者
- ・例数：24 例 (5～77 [中央値 52] 歳、女性 6 例)
- ・最終診断の方法：疾患の予後を 3 箇月間追跡し、局所的で詳細な画像検査、生検、侵襲的検査、異常所見の観察により判断したほか、再評価や臨床検査も実施
- ・患者集団の構成 (最終診断の結果)：悪性腫瘍 38% (5/13 例)、感染症 23% (3/13 例)、炎症性疾患 23% (3/13 例) 及びその他の疾患 15% (2/13 例)

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 4 時間以上絶食し、血糖値が 150mg/dL 未満であることを確認した後、296～703MBq を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後から PET 撮像
- ・読影・解析方法：核医学医によって視覚的及び半定量的に判断
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

- ・24 例中 19 例 (79.2%) で FDG の陽性結果 (局所的な異常集積) が得られた
- ・19 例中 12 例 (63.2%) で最終診断に有用ではあったが、そのうち 5 例では悪性腫瘍が不明熱の基礎疾患として診断されていた
- ・FDG PET/CT の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ、92.3% (12/13 例)、45.4% (5/11 例)、63.1% (12/19 例) 及び 100% (5/5 例)

【安全性】：記載なし

2 6) García-Vicente AM, Tello-Galán MJ, Amo-Salas M, Ros-Izquierdo J, Jiménez-Londoño GA, Salas BLR, et al. Do clinical and laboratory variables have any impact on the diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin? Ann Nucl Med. 2018;32(2):123-31.³⁾

2)

【目的】FDG PET/CT による長期発熱の原因の決定における臨床的特徴と臨床検査結果の影響を評価する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 1 月～2015 年 1 月

【対象患者】

- ・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が数回ある、発熱が 3 週間以上持続する、及び 1 週間の入院検査を行っても原因が不明な患者

- ・例数：67 例（平均 52.6±21.5 歳、女性 38 例）

- ・最終診断の方法：退院時又は臨床経過中の生検、微生物学的検査、画像検査、若しくは 12 箇月以上の臨床経過追跡

- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：病因ごとに 3 種（group1：感染症又は腫瘍、group2：血管炎、自己免疫疾患又は非感染性炎症性疾患、group3：診断不能の発熱又は持続熱）に分類し、group1、group2 及び group3 で、それぞれ 25 例、20 例及び 22 例であった

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、血糖値が 160mg/ml 未満を確認した後、370MBq を静脈内投与

- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像

- ・読影・解析方法：2 名の核医学医

- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

- ・FDG PET/CT を実施した 67 例中 52 例で陽性と判定された。そのうち 35 例で発熱源の特定に有用であり、group1 及び group2 で特に有用であった

- ・FDG PET/CT の感度、特異度及び正診度は、それぞれ、84%、31%及び 61%であった

- ・FDG PET/CT による診断率は 52%であった

- ・FDG PET/CT の結果、陰性と判定された 13 例のうち 10 例では症状の悪化がなかった

【安全性】：記載なし

2 7) Rosenbaum J, Basu S, Beckerman S, Werner T, Torigian DA, Alavi A. Evaluation of diagnostic performance of 18F-FDG-PET compared to CT in detecting potential causes of fever of unknown origin in an academic centre. Hell J Nucl Med. 2011;14(3):255-9.^{3 3)}

【目的】不明熱の潜在的な病因の診断に関して FDG PET の役割について CT と比較する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2005 年～2011 年

【対象患者】

- ・FUO 患者：38.3℃を超える発熱が 3 週間以上持続し、1 週間の入院検査を行っても原因が不明な患者
- ・例数：24 例（17～80〔平均 49.5〕歳、女性 8 例）
- ・最終診断の方法：状況に応じて病理組織学的検査、培養、関連する臨床検査値、又は連続画像検査によって決定されたが、最終的には主治医の臨床ノートを参照
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 47.8%（11/23 例）、非感染性炎症疾患 34.8%（8/23 例）及び悪性腫瘍 17.4%（4/23 例）であった

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 4 時間以上絶食し、血糖値が 150mg/dL 未満となった後、2.52MBq/kg を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像
- ・読影・解析方法：3 名の核医学医が評価
- ・SOT の設定及び判定方法：不明

【結果】

- ・FDG PET のみ実施した患者で、5/6 例は FDG 集積が陽性
- ・当該検査と CT の両検査が実施された 18 例では、当該検査陽性は 18 例、CT 検査陽性は 7 例のみ
- ・FDG PET の感度及び特異度は、いずれも 100%（23/23 例及び 1/1 例）

【安全性】：記載なし

28) Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K. Superiority of 18F-FDG PET compared to 111In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. J Infect. 2012;65(1):71-9.³⁴⁾

【目的】不明熱の原因解明における FDG PET 及び ¹¹¹In-白血球シンチグラフィの正診率を比較する

【研究デザイン】単施設、前向き試験、実施期間：2007 年 10 月～2010 年 3 月

【対象患者】

- ・FUO 患者：不明熱の検査のために入院し、¹¹¹In-白血球シンチグラフィを予定する患者
- ・例数：23 例（33～83 歳、女性 6 例）
- ・最終診断の方法：生検、微生物学的検査、臨床及び画像追跡
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 40%（6/15 例）、非感染性炎症性疾患 53%（8/15 例）及び悪性腫瘍 7%（1/15 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 4 時間以上絶食し、血糖値を確認した後、370MBq を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像
- ・読影・解析方法：記載なし

- ・ SOT の設定及び判定方法 : 判定方法 A であった

【比較対象 ; ^{111}In -白血球シンチグラフィ】

- ・ 投与方法 : 採取した自己白血球細胞を ^{111}In 標識後 2 時間以内に、16MBq を静脈内投与
- ・ 撮像方法 : ^{111}In 標識した白血球投与 4 時間後及び 24 時間後以降に、SPECT 撮像
- ・ 読影・解析方法 : 記載なし

【結果】

- ・ FDG PET では 61% (14/23 例)、 ^{111}In -白血球シンチグラフィでは 13% (3/23 例) の患者に異常集積が認められた
- ・ ^{111}In -白血球シンチグラフィで陽性となった 3 例は、FDG PET でも陽性となり、最終的に感染症と診断された
- ・ FDG PET のみ陽性となった患者の最終診断結果は、感染症 (3 例)、血管炎 (3 例)、クローン病 (1 例)、非ホジキンリンパ腫 (1 例) 及び慢性精巣上体炎 (1 例) であった
- ・ FDG PET の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ、86%、78%、86% 及び 78% であった。 ^{111}In -白血球シンチグラフィでは、それぞれ 20%、100%、100% 及び 40% であった

【安全性】: 記載なし

29) Singh N, Kumar R, Malhotra A, Bhalla AS, Kumar U, Sood R. Diagnostic utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in pyrexia of unknown origin. Indian J Nucl Med. 2015;30(3):204-12.³⁵⁾

【目的】原因不明の発熱を有する患者における FDG PET/CT の診断的有用性を評価する

【研究デザイン】単施設、前向き、実施期間 : 記載なし

【対象患者】

- ・ FUO 患者 : 腋窩温 38.3°C を超える発熱が 3 週間以上持続し、1 週間の検査で原因が不明な患者
- ・ 例数 : 47 例 (平均 42.7 ± 19.6 歳、女性 16 例)
- ・ 最終診断の方法 : 病歴、臨床所見、検査、および治療への反応を組み合わせた評価
- ・ 患者集団の構成 (最終診断の結果) : 感染症 36% (9/25 例)、炎症性疾患 40% (10/25 例)、悪性腫瘍 20% (5/25 例) 及びその他疾患 4% (1/25 例)

【FDG PET】

- ・ 投与方法 : PET 撮像前に 4 時間絶食し、血糖値が 150mg/dL 未満であること確認した後、 370MBq を静脈内投与
- ・ 撮像方法 : 本剤投与 45~60 分後に PET 撮像
- ・ 読影・解析方法 : 核医学医が実施
- ・ SOT の設定及び判定方法 : 不明

【結果】

- ・ 74.5% (35/47 例) が FDG PET/CT で陽性であったが、最終診断で支持されたのは 38.3% (18/47

例) のみであった

・胸部及び腹部の造影 CT は正常だったが、FDG PET/CT では集積が認められた患者は 6.4% (3 例) のみであった。この 3 例は、いずれも FDG PET/CT により診断に至り、いずれも大動脈炎と診断された

【安全性】：記載なし

3 0) Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. Scand J Infect Dis. 2012;44(1):18-23.^{3 6)}

【目的】不明熱患者の診断における FDG PET/CT の有用性を評価する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2005 年 5 月～2010 年 4 月

【対象患者】

・FUO 患者：腋窩温 38.3℃を超える発熱が複数回あり、3 週間以上持続し、3 日以上検査の後も原因が不明な 15 歳以上の患者

・例数：52 例（中央値 48〔四分位範囲 34～64〕歳、女性 16 例）

・最終診断の方法：臨床経過、血液化学データ、微生物学的及び放射線学的検査の結果

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 32% (10/31 例)、非感染性炎症性疾患 55% (17/31 例) 及び悪性腫瘍 13% (4/31 例)

【FDG PET】

・投与方法：399MBq (304～439MBq) を静脈内投与

・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像

・読影・解析方法：核医学医により診断され放射線科医と共同で実施した

・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

・FDG PET/CT の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 67%、71%、83% 及び 50%であった

・FDG PET/CT による診断率は 45%であった。

・FDG PET/CT が陰性である 10 例のうち最終診断不明の 5 例は自然回復した

【安全性】：記載なし

3 1) Nakayo EMB, Vicente AMG, Castrejón AMS, Narváez JAM, Rubio MPT, García VMP, et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31(4):178-86.^{3 7)}

【目的】不明熱の診断における FDG PET/CT の有効性を検討し、診断アルゴリズムを提案する

【研究デザイン】単施設、後ろ向き、実施期間：2007 年 1 月～2011 年 1 月

【対象患者】

・FUO 患者：腋窩温 38.3℃を超える発熱が 3 週間持続し、3 日間の入院検査又は来院検査の後も原因が不明な患者

・例数：20 例

・最終診断の方法：退院時又は臨床経過観察後に全ての診断技術や解剖病理学的検査を統合して実施

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 27%（3/11 例）、非感染性炎症性疾患 27%（3/11 例）及び悪性腫瘍 46%（5/11 例）

【FDG PET】

・投与方法：記載なし

・撮像方法：記載なし

・読影・解析方法：2 名の核医学医で実施

・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

・FDG PET/CT の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 79%（11/14 例）、83%（5/6 例）、92%（11/12 例）及び 63%（5/8 例）

・FDG PET/CT による診断率は 55%であった

・不明熱の診断アルゴリズムでは、3 層の検査フェーズがあり、FDG PET/CT は 3 段階目に実施される。この場合、FDG PET/CT を実施するまでに係る総費用は患者 1 人あたり約 11,167 ユーロである。しかし、検査フェーズの 2 段階目に FDG PET/CT を実施した場合は総費用として患者 1 人あたり約 5,696 ユーロとなるため、早期に FDG PET を実施することは、患者 1 人あたり約 5,471 ユーロの節約になる可能性があることが明らかとなった

【安全性】：記載なし

<日本における臨床試験等>

1) Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. Ann Nucl Med. 2011;25(5):355-64.³⁹⁾

【目的】不明熱の診断に対する FDG PET の臨床的価値を評価する

【研究デザイン】多施設、後ろ向き、実施期間：2006 年 7 月～2007 年 12 月

【対象患者】

・FUO 患者：38℃を超える発熱が 2 週間以上繰り返し発生し、適切な入院又は外来検査を行っても原因が不明な患者

・例数：81 例

・最終診断の方法：病理学的検査、細菌学的検査、臨床的診断

・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 36%（29/81 例）、自己免疫性疾患 26%（21/81 例）、悪性腫瘍 10%（8/81 例）及びその他疾患 28%（23/81 例）

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 5 時間以上絶食し、250～370MBq を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像
- ・読影・解析方法：各施設の 2 名の核医学医の合意に基づいて実施
- ・SOT の設定及び判定方法：判定方法 A であった

【結果】

- ・FDG PET の感度及び特異度は、それぞれ 81% (42/52 例) 及び 75% (18/24 例) であった

【安全性】：記載なし

2) Kubota K, Tanaka N, Miyata Y, Ohtsu H, Nakahara T, Sakamoto S, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 67Ga-SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan. Ann Nucl Med. 2021;35(1):31-46.⁴⁰⁾ (以下、先進医療研究)

【目的】FDG PET/CT による不明熱の熱源部位の検出感度を Ga SPECT と比較する

【研究デザイン】多施設、前向き、実施期間：2014 年 10 月～2017 年 9 月（症例登録期間）、ICH-GCP 準拠

【対象患者】

- ・FUO 患者：38℃を超える発熱が 2 週間持続し、2 回以上の出現が見られ、胸腹部 CT 検査を含む特定の検査の後にも原因が不明な患者
- ・例数：128 例
- ・最終診断の方法：核医学検査結果を含む全ての臨床情報、臨床経過
- ・患者集団の構成（最終診断の結果）：感染症 34% (31/92 例)、非感染性炎症性疾患 57% (52/92 例)、悪性腫瘍 7% (6/92 例) 及びその他疾患 3% (3/92 例)

【FDG PET】

- ・投与方法：PET 撮像前に 6 時間以上絶食し、血糖値が 200mg/dL を超えないことを確認した後、体重に応じて 2～5MBq/kg を静脈内投与
- ・撮像方法：本剤投与 60 分後に PET 撮像
- ・読影・解析方法：3 名の核医学医が独立して実施

【比較対象 ; Ga SPECT】

- ・投与方法：FDG PET/CT 後 3 日以内に、74～111MBq を投与
- ・撮像方法：⁶⁷Ga citrate 投与 48 時間後又は 72 時間後に SPECT 撮像
- ・読影・解析方法：3 名の核医学医が独立して実施

【SOT の設定及び判定方法】

- ・SOT の設定：最終診断で不明熱の要因となる局所炎症を確認し、局所炎症が特定された場合に SOT 陽性とされた
- ・判定方法（真陽性の定義）：最終診断で最も重要な熱源部位が 1 箇所に特定され、当該部位が FDG PET で陽性であった場合
- ・判定方法（偽陰性の定義）：最終診断で最も重要な熱源部位が 1 箇所に特定され、当該部位が FDG PET で陰性又は部位の詳細まで特定できなかった場合、かつ、以下の 3 点のいずれか

を満たす場合

- 1) FDG PET で当該部位以外に陽性部位がない場合
- 2) FDG PET で当該部位以外に陽性部位があり、全て一連の熱源部位に関連すると判断された場合
- 3) FDG PET で当該部位以外に陽性部位があり、全て一連の熱源部位に関連しないと判断された場合

・判定方法（真陰性の定義）：最終診断で局所炎症でない、又は自然治癒と判断され、かつ FDG PET で陰性であった場合

・判定方法（偽陽性の定義）：最終診断で局所炎症でない、又は自然治癒と判断され、かつ FDG PET で陽性であった場合

【結果】

- ・ FDG PET/CT の感度は 45% で、Ga SPECT の感度 25% を上回った
- ・ FDG PET/CT の特異度は 40% で、Ga SPECT の特異度は 72% であった

【安全性】

- ・ FDG 及び ^{67}Ga citrate 投与により生じた有害事象は無かった

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

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>
米国の国立衛生研究所（National Institutes of Health : NIH）の U.S. National Library of Medicine のデータベース PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を用いて検索した（検索時期：2025 年 3 月 9 日）。

- ・ 検索式 : (("fever of unknown origin") AND ("fluorodeoxyglucose positron emission tomography"))
- ・ Filter : Humans
- ・ publication date : From 2022/1/1 to 2025/2/28

検索の結果から得られた 12 報の文献のうち、総説 3 報及びメタ・アナリシス 1 報を抽出した。抽出した 4 報のうち、成人を対象とした総説 1 報を抽出した。

また、Peer-reviewed journal の総説の検索は下記の検索式を用いて PubMed 検索を 2022 年に行った。その結果、約 40 件の文献が抽出された。抽出された文献に対して検討を行い、FDG PET/CT についての詳細な記載がある 1 文献を抽出した。

Search: (("fever of unknown origin") AND ("review")) AND (("2021"[Date - Publication] : "2022"[Date - Publication]))

メタ・アナリシスの報告の検索は下記の検索式を用いて PubMed 検索を 2021 年～2022 年にかけて複数回に行った。その結果、10 件の文献が抽出された。抽出された文献に対して検討を行い、更に、各文献の参考文献に掲載されている関連文献も含め、当該研究に重要と思われる

る 7 文献を抽出した。

Search: (("fever of unknown origin") AND ("positron emission tomography") AND ("meta - analysis")) AND (("2000"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))

1) Betraains A, Mulders-Manders CM, Aarntzen EH, Vanderschueren S, Rovers CP. Update on imaging in fever and inflammation of unknown origin: focus on infectious disorders. Clin Microbiol Infect. 2024;30(3):288-95.^{4 1)}

不明熱に用いられる画像診断の診断価値を示すため、2023 年 3 月 31 日までの MEDLINE データベースを検索し、関連性の高いメタ・アナリシスや研究をレビューした。

FDG PET/CT を施行された不明熱患者における診断に関する 4 つのメタ・アナリシスを対象とし、合計 2305 人の患者における診断結果の一致率についてまとめた。その結果、陽性一致率は 79%で、陰性一致率は 53%であった。

また、FDG PET/CT を施行された不明熱患者 20 人を対象とした研究において、FDG PET/CT を初期の診断開始から第 2 週目までに実施した場合、患者あたり 5471 ユーロの費用削減が可能になることを推定した。これは、早期に FDG PET/CT を実施することで、不必要な検査の数を減らし診断率を高める可能性があることを示唆している。

2) Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. N Engl J Med. 2022;386(5):463-77.^{4 2)}

原因不明の発熱患者に対する診断及び患者管理アルゴリズムが提案され、発熱源の分類(感染症、炎症等)、特徴として報告されているものについて症例を交えて詳細にレビューした。原因不明熱は、病歴及び身体所見の初期的診断から始まり、診断に至らなければ入院し通常の臨床検査、更に追加検査を実施することになるが、それでも診断に至らない場合には、FDG PET/CT を含めた追加検査を行うことをアルゴリズムで示している。提示している診断手順によって、4 報を参照した。

FDG PET/CT の感度及び特異度は、それぞれ 86~98%及び 52~85%であった。FDG PET/CT による診断率は 50%以上で、CT よりも 30%以上上回った。FDG PET/CT は、自己免疫疾患に比べ、感染症や新生物の診断で優れた成績であった。また、他の核医学診断法である FDG PET、Ga SPECT 又は「¹¹¹In-標識白血球シンチグラフィ」等と比較しても優れていた。さらに、FDG PET/CT で陰性であった例では、発熱が寛解する傾向が高いことを示していた。しかし、FDG PET/CT はコストが高く、実施できる医療施設に限られるといった欠点がある。

3) Kan Y, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. Contribution of 18F-FDG PET/CT in a case-mix of fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a meta-analysis. Acta Radiol. 2019;60(6):716-25.^{4 3)}

38.3℃を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、少なくとも 3 回の診察で診断が不明な不明熱及び炎症部位不明患者における FDG PET/CT の診断能のメタ・アナリシスを行った。

PRISMA ガイドラインに従い、2018 年 3 月に系統的レビューを行った。検索条件に 23 報が

適合し、対象患者数 1,927 例であった。

感度、特異度、陽性尤度比及び陰性尤度比は、それぞれ 0.84 (95%CI : 0.79~0.89)、0.63 (95%CI : 0.49~0.75)、2.3 (95%CI : 1.5~3.4) 及び 0.25 (95%CI : 0.16~0.38)、診断オッズ比は 9 であった。

他の核医学診断法である Ga SPECT 又は「¹¹¹In-標識白血球シンチグラフィ」と比較して、FDG PET/CT はより感度が高く、空間分解能と腫瘍/バックグラウンド比を改善した。

4) Takeuchi M, Nihashi T, Gafter-Gvili A, García-Gómez FJ, Andres E, Blockmans D, et al. Association of 18F-FDG PET or PET/CT results with spontaneous remission in classic fever of unknown origin: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12909.⁴

4)

不明熱患者の予後について、自然治癒した例に対しその因子を特定した報告はほとんどなかった。最近では FDG PET 及び FDG PET/CT を組み合わせた核医学診断法が熱源の探索に有用であることが報告されている。自然治癒した不明熱患者に対して、これらの検査がもたらす成績との関連についてシステムレビューとメタ・アナリシスを行った。

2018 年 6 月 30 日までの PubMed 及び Scopus データベースに収録されており、検索条件として「成人／青年の不明熱患者であり、FDG PET 又は FDG PET/CT を施行し、3 箇月以上追跡された患者 10 例以上が含まれている」報告を抽出した。また、2 名以上の研究者により、QUIPS-2 を用いた評価がなされているデータを用いた。FDG PET によるものが 4 報 (128 例)、FDG PET/CT が 9 報 (418 例) 適合した。

主要評価項目又は副次評価項目として自然治癒が明確であったものはなかった (FDG PET 又は FDG PET/CT の結果と症状の改善には関連性が認められなかった)。全ての研究において、患者は画像診断結果に基づき、その後も診断のための検査を受けていたため、バイアスが高率であると考えられた。FDG PET/CT で陽性患者に比較し、陰性患者は有意に自然治癒する傾向にあった (summary RR=5.6 ; 95%CI : 3.4~9.2 ; P<.001 ; I²=0%)。一方で、FDG PET と自然寛解の間には有意な関連は認めなかった。

FDG PET/CT の結果が陰性となり不明熱と診断されなかった患者は、一連の検査が終わったのち自然寛解する可能性が高いことが限られたデータから示唆される。

5) Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J, The FDG-PET/CT in fever of unknown origin working group. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. *Clin Radiol* 2017;72(9):764-71.^{4 5)}

不明熱の FDG PET 及び FDG PET/CT を用いた診断に関して検討するために、システムレビュー、メタ・アナリシス及びデルファイ法による予測を行った。

MEDLINE、EMBASE、Web of Science、Cochrane Central Register of Controlled Trials のデータベースに収録されている研究について、対象期間を 2000 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 1 日として検索した。標準化された基準に基づき、2 人の著者が PET 画像を独立して評価を行った

報告を抽出した。18 報 (905 例) の研究を採択、集積した成績につきランダム効果モデルを用いて算出した。

FDG PET/CT の診断能は 56% (95%CI : 50~61%、 $I^2=61\%$) であった。新たな検査法として FDG PET/CT の利用が増えていることが認められているが、実用にはバラツキがある。これを不明熱の診断アルゴリズムに加えるエビデンスは不十分である。不明熱の診断に対する前向き研究を含め、研究にパラダイムシフトが必要である。また、多施設共同で実施することが重要であるが、放射線曝露と FDG PET/CT を利用することによる可能な利益対コストのバランスが保たれて完成する。

6) Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, Noel N, Lambotte O, Goujard C, et al. Contribution of 18F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(10):1887-95.^{4 6)}

FDG PET の画像所見を加えることが不明熱診断に寄与するかを評価した。

PubMed/MEDLINE のデータベースに収録されている研究について、対象期間を 2000 年～2015 年 9 月として検索した。「初期診断が不明熱」、「免疫不全又は院内感染ではないこと」、「最終診断が PET に基づいていないこと」、「追跡期間が特定されていること」、「成人」及び「オッズ比 (OR) の算出に用いられているデータを含んでいること」という条件に適合する報告を抽出し、14 報でメタ・アナリシスを行った。

PET 画像所見 (「正常」対「異常」) の層別解析により、最終診断率は、PET 画像所見が「正常」の場合には 36%、「異常」の場合には 83%上昇することが示された (OR=8.94 [95%CI : 4.18~19.12、 $Z=5.65$; $p<0.00001$])。なお、層別化に基づいた感度分析は、事前に特定した「研究デザイン」、「PET (専用機器又はハイブリッド)」、「地域」及び「追跡期間」に従った。本研究のデザインで PET 画像所見が結果に与えた影響は、前向き研究で OR=2.92 (95%CI : 1.00~8.53)、後ろ向き研究で OR=18.57 (95%CI : 7.57~45.59) であった ($p=0.01$) が、「PET」、「地域」、「追跡期間」に影響はなかった。PET 画像所見は不明熱の最終診断率を実質的に上げており、FDG PET は不明熱診断の第一選択検査に含めることを考慮すべきである。

7) Takeuchi M, Issa J, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2016; 57(12):1913-9.^{4 7)}

古典的不明熱患者の熱源を特定するための核医学診断法の評価を行った報告は少なく、これらの検査法の臨床上の役割については明確でない。不明熱患者に対する核医学診断法の検査結果、診断への影響及び実施することのインパクトについて系統的なレビューを行った。

PubMed、Scopus 及び他のデータベースに収録されている研究について、対象期間が 2015 年 10 月 31 日までで検索した。2 名のレビューワーが、診断正診率又は診断に与えたインパクト、並びに核医学診断法として FDG PET、FDG PET/CT、Ga SPECT 及び ^{111}In -標識白血球シンチグラフィに関する研究報告を抽出し、42 報の研究 (2,058 例) を採択した。

各研究は多種に亘り、方法論には限界があったが、核医学診断法が診断に与えた影響は新

生物及び感染症の症例が多い研究ほど、その影響は高かった。成人発症の Still's 病及びリウマチ性多発筋痛症のような非新生物では熱源の特定が難しかった。間接的なエビデンスとして、4 種類の画像検査の中で FDG PET/CT が検査結果及び診断に与えた影響では最も点数が高く、要約感度は 0.86 (95%CI : 0.81~0.90)、特異度は 0.52 (95%CI : 0.36~0.67)、診断への寄与（診断率）は 0.58 (95%CI : 0.51~0.64) であった。FDG PET/CT 及びその検査の実施の判断に与えた影響について、他の 3 つの核医学診断と直接比較をした研究エビデンスは限定的にしかなかった。古典的不明熱患者における熱源の特定に関して、核医学診断法、特に FDG PET/CT は有用であった。

8) Hao R, Yuan L, Kan Y, Li C, Yang J. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. Nucl Med Commun. 2013;34(7):682-8.⁴⁸⁾

不明熱患者の診断に対する FDG PET/CT の診断上の価値について、系統的なレビューと公表されたデータに基づいたメタ・アナリシスを行った。

PubMed/MEDLINE、EMBASE、Scopus データベースに収録されている研究について、対象期間を 2012 年 3 月 31 日までとして検索し、15 報告（595 例）を採択した。不明熱の患者単位での感度を算出した。また、正診率を曲線下面積-受信者動作特性曲線（AUC-ROC characteristic curve）を用いて算出した。

患者単位での FDG PET/CT の感度は 85% (95%CI : 81~88%)、曲線下面積-受信者動作特性曲線による正診率は 0.88 であった。この検査法は不明熱の診断に対して高い正診率を有するが、偽陽性が生じる可能性についても念頭におくべきである。

9) Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, Wang GL, Yanga S, Zhou GJ. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. Eur J Radiol. 2011;80(3):834-44.⁴⁹⁾

通常の検査により原因不明な不明熱に対して、FDG PET 及び FDG PET/CT は信頼性が高い診断方法とされるものの系統的な評価がない。本研究ではこの課題について系統的レビューを行い、感度、特異度、及びサマリー曲線下面積-受信者動作特性曲線 (SROC-AUC characteristic curve) についてメタ・アナリシスを行った。

各研究について方法論上の品質を評価した。また、各研究成績及び内容が異なる場合には、サブグループ解析を行った。対象期間を 1990 年 1 月から 2010 年 3 月までとして検索し、条件に適合した 9 報の研究（388 例）を採択した。

全体的に、これら全ての研究は論理的で、良質であった。FDG PET の感度及び特異度は、それぞれ 0.826 (95%CI : 0.729~0.899) 及び 0.578 (95%CI : 0.488~0.665) であった。また、SROC-AUC characteristic curve は 0.810 であった。これらの研究から得られた成績には不均一性がみられた (QSE=12.40、I²=67.7% ; QSp=35.98、I²=88.9%)。FDG PET/CT では、感度及び特異度は、それぞれ 0.982 (95%CI : 0.936~0.998) 及び 0.859 (95%CI : 0.750~0.934) で、SROC-AUC characteristic curve は 0.947 であった。FDG PET と FDG PET/CT との間には

SROC-AUC characteristic curve 及び Q 係数に統計学的な差はみられなかった ($Z=0.566$, $p>0.05$)。

本研究で取り上げた FDG PET の研究は不均一ではあるものの、診断上、感度が高く、不明熱の原因の検出には有望な手段である。FDG PET は通常の検査で検出できなかった不明熱患者に対する一次診断に加えることを考慮すべきである。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

一重下線：要望内容に関連する箇所

<海外における教科書等>

1) Bleeker-Rovers CP, Mulders-Manders CM, van der Meer JWM., Fever of Unknown Origin. In: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine Twenty-First Edition. New York: McGraw Hill; 2022. p.145-52.⁵⁰⁾

不明熱の診断に関して、以下のように記載されている。

- ・ 不明熱の診断体系では、まず身体診察や病歴聴取を行い、抗菌薬やステロイド治療を中止する。必須検査として、赤血球沈降速度もしくは CRP、血液検査（血小板数、白血球数、白血球分画、クレアチニン、総蛋白、ALP、AST、ALT、LDH、クレアチンキナーゼ、抗核抗体、リウマチ因子）、尿検査、血液培養、尿培養、胸部 X 線写真、腹部超音波検査、ツベルクリン反応検査等があげられる。また薬剤熱を否定するために使用薬剤を中止する。これらの情報をもとに PDCs (potentially diagnostic clues : 潜在的な診断の手がかり) を見つける。しかし、この過程を経ても不明熱の診断に至らない場合、FDG PET/CT が試みられる。
- ・ FDG PET/CT は従来の核医学検査より解像度が高く、慢性感染症に対して高い診断の感度を示し、体幹骨において高い正診率がある。
- ・ FDG の取込みについては、感染症、無菌性炎症や悪性疾患の識別が不可能であるが、これらの疾患は全て不明熱の原因であるために、FDG PET/CT は最終診断に繋がる追加の診断検査（例えば生検に向け）への方向性を決めることに使うことが可能である。
- ・ 近年、不明熱の診断に FDG PET 及び FDG PET/CT が使用された成績に関するコホート研究やメタ・アナリシスが報告されている。これらの研究に関して、対象患者の選択、経過追跡、ゴールドスタンダードの選択という点で非常にばらつきがあるが、両検査法の不明熱診断では感度約 85%、特異度約 50%、総合的診断への寄与は、FDG PET/CT では約 50%、FDG PET では約 40%であった。
- ・ 不明熱患者に対する Ga SPECT の診断率は 21~54%である。また、直接比較ではないが、FDG PET/CT は、FDG PET、Ga SPECT 及び ^{111}In -標識白血球シンチグラフィに比較し、成績が優れていることが示唆された。
- ・ CT や通常用いられているシンチグラフィに比較し、FDG PET/CT は費用が高い検査法ではあるが、不明熱発症の早いステージで使用するにより、早期診断に利用でき、診断のための入院日数の短縮、そして不要な検査の回避により、経費削減が可能とな

る。

<日本における教科書等>

1) 上田剛士. A 主要症候・内科一般. 11 発熱. ジェネラリストのための内科診断リファレンス. 第 2 版. 医学書院 ; 2024:p.65-71.^{5 1)}

不明熱の検査として、FDG PET は炎症の局在をとらえやすく、大動脈炎や人工物感染の診断にも有用だが、利便性・コストの問題があることが記載されている。また、不明熱の画像検査には、胸部 X 線写真、腹部 CT、胸部 CT、ガリウムシンチグラフィ、白血球シンチグラフィ、FDG PET 及び FDG PET/CT があり、それぞれの診断寄与率は 8～11%、17～20%、20～33%、35%、20%、44% 及び 58% であると記載されている。加えて、ガリウムシンチグラフィよりも FDG PET の方が有用で、局所炎症性病変の否定が可能であり、人工物感染、血管炎、悪性リンパ腫が不明熱の原因である場合にこれらの診断に寄与すると記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

一重下線：要望内容に関連する箇所

<海外におけるガイドライン等>

1) Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation and Infection. J Nucl Med 2013 Apr;54(4):647-58.^{3 8)}

以下のように記載されている。

- ・ 炎症と感染症に関して、FDG イメージングは急速に進歩し、有効性に対するエビデンスを利用できるガイドラインはあるが、決定的なものではなかった。本ガイドラインの目的は、炎症と感染症における FDG PET 又は FDG PET/CT の一般的な診断成績を提供することである。
- ・ 規制に関して、欧州医薬品庁（EMA）は FDG についていくつかの適応を承認しているが、米国の FDA は、悪性腫瘍、心臓疾患、てんかん以外の適応を承認していない。
- ・ 1994 年～2011 年 12 月に査読され、科学的に評価された出版物のリストを基に、有効性につき報告記載のあった適応症を下表に列記した。それらを抽出するときに、対象が 10 例超、診断の感度、特異度及び正診率が含まれているものとした。エビデンスに基づいた適応症として不十分な論文ではあっても、集積された正診率（>85%）及び炎症と感染症に対し FDG PET/CT が主な適応であるとの権威による判断があるものは採択した。

疾患	参照論文	感度	特異度	正診率
サルコイドーシス	7 (173 patients)	93.5% (7 papers)	Data not available	95.5% (1 papers)
骨髄炎	8 (287 patients)	94.6% (8 papers)	91.5% (8 papers)	94.5% (6 papers)
強直性脊椎炎	5 (136 patients)	100.0% (5 papers)	89.3% (5 papers)	91.0% (4 papers)
不明熱	15 (758 patients)	90.6% (15 papers)	76.9% (15 papers)	86.4% (10 papers)

血管炎	12 (283 patients)	80.4% (12 papers)	89.3% (12 papers)	85.0% (3 papers)
糖尿病性足病変	5 (220 patients)	70.6% (5 papers)	84.4% (5 papers)	80.0% (5 papers)
人工補綴物	17 (770 patients)	95.0% (17 papers)	98.0% (17 papers)	78.0% (8 papers)
移植血管	5 (189 patients)	88.9% (5 papers)	64.6% (4 papers)	74.5% (4 papers)

- ・ FDG の用法・用量に関して、欧州では 2.5～5.0MBq/kg (175～350MBq)、米国では成人 370～740MBq (10～20 mCi) を静脈内投与する。
- ・ 安全性に係る記載は特にない。

2) EMA ; Guideline on core SmPC and Package Leaflet for fludeoxyglucose (^{18}F), 19 July 2012, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).^{5 2)}

欧州医薬品庁 (EMA) 発の Guideline on core SmPC and Package Leaflet for fludeoxyglucose (^{18}F)に以下のように記載されている。

- ・ 臨床上的の適応として、Fludeoxyglucose (^{18}F) は positron emission tomography (PET) に用いられる。
- ・ 適応症は悪性疾患、心臓疾患、神経疾患 (てんかん) 及び感染症及び炎症性疾患。
- ・ この中で、感染症及び炎症性疾患に関しては、次の適応が明確なものとなっている。
不明熱例における病因診断では、異常病巣の局在の指標

以下感染症の診断

- ・ 骨又は/及び周辺組織の慢性感染症疑い；骨髓炎、脊椎炎、金属性インプラントを含む椎間板炎又は骨炎
- ・ シャルコットの神経関節症を疑う足、軟部組織感染症又は/及び骨髓炎のある糖尿病患者
- ・ 痛みを伴う人工股関節
- ・ 人工血管
- ・ AIDS 患者の発熱

以下の炎症症例における進展の検出

- ・ サルコイドーシス
- ・ 炎症性腸疾患
- ・ 大血管炎を含む血管炎

治療後の追跡

切除不能の肺エキノコックス症患者における治療中及び治療中止後の寄生虫の活動性局在化

<日本におけるガイドライン等>

1) FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2020 (日本核医学会)^{5 3)}

高安動脈炎等の大型血管炎以外の炎症性疾患に関して、以下の記載がある。

- ・ 炎症性疾患は、臨床症状、血液検査、単純 X 線撮影、CT・MRI 所見等により診断さ

れるが、しばしば炎症の部位診断や原因特定が困難な症例がある。核医学診断は、このような場合に非常に有用な診断法のひとつである。

- ・ 炎症・感染症の核医学画像診断は、Ga SPECT、放射能標識白血球シンチグラフィ、FDG PET 等が代表的である。
- ・ 炎症・感染巣では、活性化された炎症性細胞のブドウ糖消費量は非活性化状態の数十倍に増加するときもあり、これが、FDG が炎症組織に高度に集積する機序であると考えられる。ただし、現在、保険適用ではないので、多数症例の臨床研究を行い、臨床的有用性を検討する必要がある。
- ・ 通常の FDG PET の手順に従って、検査を実施し、読影を行う。

2) 臨床検査のガイドライン JSLM2021 (日本臨床検査医学会) ^{5 4)}

不明熱に関して、以下の記載がある。

- ・ 不明熱と診断された場合の診断アプローチは、まずは薬剤熱の鑑別からはじめ、比較的迅速な診断及び治療が必要となる感染症の鑑別を中心に診断を行う。
- ・ その他、超音波検査、生検、上下部消化管検査、FDG PET などが主な検査となる。
- ・ FDG PET は、不明熱の診断において、感度及び特異度ともに良好との報告が数多く出されており、その有用性が期待される。

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、要望内容に関連す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

5 項 (1) に記載のとおり、要望された効能・効果に係る有用性に関する本邦の不明熱患者における本剤の投与実績は既に約 200 例示されている。

要望された効能・効果に係る本邦での臨床使用実態について、国内医学論文情報のインターネット検索サービスである医中誌 Web (<https://login.jamas.or.jp/>) を用いて検索した（検索時期：2025 年 6 月 19 日）。

- ・ 検索式：(不明熱/TH or 不明熱/AL) and ("Fluorodeoxyglucose F18"/TH or FDG/AL)

検索の結果、FDG PET 又は FDG PET/CT による不明熱の熱源部位の検出能が示された本邦での症例報告が複数得られたが、いずれも用法・用量が把握できる情報は記載されていなかった。

日本核医学会と日本アイソトープ協会が 2003 年より毎年実施している PET 検査件数に関するアンケート調査報告によると、2015 年から 2024 年にかけて ^{5 5)} - ^{6 4)}、毎年、調査月の不

明熱に対する検査は30件／月以上であった。2023年及び2024年のPET検査件数に関するアンケート調査報告を基に不明熱患者を対象とした年間のFDG PET検査件数の推定を以下に説明する。

PET検査件数に関するアンケート調査報告第21報（Isotope News 2024年2月号）⁶³⁾及び第22報（Isotope News 2025年2月号）⁶⁴⁾によれば、不明熱診断におけるFDG PET検査の実施件数は、2023年6月に42件（317施設、PET実施総件数49,174件）、2024年6月に45件（322施設、PET実施総件数49,174件）であった。アンケートの回収率（77.8～77.9%）も加味し、不明熱患者に対する年間のFDG PET検査件数は647～694件と推定され、これは年間のPET実施総数の0.085～0.092%に相当する。

また、2016～2017年に本邦における不明熱患者の状況を調査したNaitoらの報告⁶⁵⁾で、不明熱の基準を満たす患者のうち、（保険適用外疾患ではあるが公知に基づき）FDG PETが実施された例は、31.2%であった。

以上より、国内においても10年前から不明熱に対してFDG PET検査が保険診療外で実施されており、最近のPET検査件数に関するアンケート調査報告から不明熱に対しては年間647～694件程度のFDG PET検査の使用実態が既に存在していると考ええる。また、一般的な診療において、不明熱の診断フローの過程で約30%の患者にFDG PET/CTが実施されていると考ええる。

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

国外の公表文献31報のうち感度と特異度が報告された22報について、感度及び特異度はそれぞれ、50～100%及び31～100%の範囲であった。また、Kanらの報告⁴³⁾では、感度、特異度、陽性尤度比及び陰性尤度比は、それぞれ84%、63%、2.3及び0.25と報告されており、Betrainsらの報告⁴¹⁾では、感度及び特異度はそれぞれ79%及び53%と報告されている。これらのことから、不明熱診断におけるFDG PETの有用性が確認されていると考ええる。

国内の公表文献の感度及び特異度はそれぞれ81%及び75%³⁹⁾、45%及び40%⁴⁰⁾と報告されている。国内試験が2報と少ないものの、不明熱の主要な原因疾患は、感染症、膠原病及び悪性腫瘍であることは国内外で同様であるため⁵⁰⁾、⁵¹⁾、国内においても海外と同様な診断能が得られると考える。

海外の公表文献で報告された感度と特異度の範囲が広がった要因について検討した結果を本項で示す。加えて、国内で実施された先進医療研究⁴⁰⁾におけるFDG PETの感度が計画時の見積もり値より低く、対照検査であるGa-SPECTと比較して特異度が低かったことを踏まえても、当該研究から有効性を説明することが可能と考えた理由を本項で示す。

検討結果の詳細は以下に示すが、海外の公表文献に関する検討から、不明熱診断における

FDG PET の有用性が示されたと考える。また、先進医療研究⁴⁰⁾に関する検討から、当該研究の結果を踏まえて FDG PET は既に不明熱の診断に使用されている Ga-SPECT よりも優れた検査であると考えた。

＜海外の公表文献で報告された感度と特異度の範囲が広がった要因について＞

海外の公表文献 31 報で組み入れられた症例の背景疾患は感染症、非感染性炎症性疾患、腫瘍の 3 つに大別され、また、それ以外の疾患、及び経過観察中の自然治癒などにより原因疾患が特定できなかった症例も含まれた。

これらの文献について以下の 7 つの観点で、感度及び特異度のばらつきについて検討した。

- (1) 判定方法の違い（判定方法 A、B 又は不明）
- (2) 症例数
- (3) FDG PET で異常集積を認めなかったが最終診断で全身性疾患が特定された症例の取扱い
- (4) FDG PET で異常集積を認めたが原因疾患を特定できなかった症例の割合
- (5) 最終診断で原因が特定されなかった症例の取扱い
- (6) 組み入れられた症例の原因疾患の分布
- (7) 研究デザイン（前向き研究又は後ろ向き研究）

検討事項（1）における判定方法 A/B の定義は 5 項（1）に示した。判定方法 A では FDG PET 陽性部位と熱源部位が一致していることが真陽性の条件とされたのに対し、判定方法 B では FDG PET 陽性所見が不明熱の原因疾患の特定に寄与したことが真陽性の条件とされた。

検討事項（1）から（6）について、それぞれの文献における情報を表に示す。表では、検討事項（2）「症例数」についてそれぞれの文献で真陽性（TP）、偽陰性（FN）、真陰性（TN）、偽陽性（FP）に分類された症例数をまとめた。また、それぞれの文献が前述の 2 つの判定方法（A 又は B）のいずれかで評価されたかをまとめた。検討事項（3）～（5）については、それぞれ表中（3）～（5）の列にまとめた。加えて、表中に疾患別の症例割合を示した。

文献 番号 ^{a)}	症例数 TP/FN/TN/FP	感度／ 特異度 ^{b)}	判 定 方法 ^{c)}	(3) ^{d)}	(4) ^{e)}	(5) ^{f)}	疾患別の症例割合 ^{g)}				
							I	NI	T	M	U
7	不明	92／38	A	不明	×	×	12	25	15	10	38
8	11／2／6／1	84／86	A	不明	×	×	40	25	10	15	10
10	3／3／6／7	50／46	A	○	○	×	37	16	5	5	37
11	13／1／19／2	93／90	A	○	×	×	17	17	11	9	46
13	23／3／34／10	88／77	A	○	×	×	17	23	7	3	50
14	22／0／21／5	100／81	A	○	×	×	19	33	6	2	40
17	43／1／3／1	97／75	不明	該 当 なし	×	×	38	19	17	19	8
18	15／1／4／1	94／80	A	○	×	○	32	40	12	0	16

21	62/7/33/1	90/97	B	×	×	×	30	13	21	3	33
22	32/4/4/8	89/33	B	×	○	×	31	19	25	0	25
23	33/9/9/7	79/56	B	不明	○	○	40	19	17	3	21
24	5/2/3/2	71/60	B	×	×	×	33	8	17	0	42
25	52/20/23/17	72/58	A	○	×	×	44	15	13	2	26
26	45/1/13/2	98/87	A	不明	×	○	29	25	15	8	23
29	23/2/35/10	92/78	A	不明	×	×	16	22	7	4	51
30	不明	77/31	A	不明	不明	×	21	22	12	5	39
31	12/0/5/7	92/45	A	該 当 なし	○	×	13	13	21	8	46
32	不明	84/31	A	不明	○	×	31	49	6	1	12
33	23/0/1/0	100/100	不明	該 当 なし	×	×	46	33	17	0	4
34	12/2/7/2	86/78	A	×	×	×	26	35	4	0	35
36	10/5/5/2	67/71	A	×	×	×	19	33	8	0	40
37	11/3/5/1	79/83	A	○	×	×	15	15	25	—h)	—h)

a) 文献番号は、11. 参考文献一覧の番号である。

b) 単位 : %

c) 判定方法は前述の上述の A 又は B に分類した。

d) 局所的な熱源が特定できない全身性疾患で、FDG PET が正常の場合に、真陰性と判定された研究を○、偽陰性と判定された研究を×で示した。該当症例のいない場合、「該当なし」と記載した。

e) FDG PET で異常集積を認めたが原因疾患を特定できなかった症例の割合が多かったことが文献内で報告されたものを○、それ以外を×で示した。

f) 最終診断で原因不明とされた症例を除外して解析された研究を○、それ以外を×で示した。

g) 単位 : %、I : 感染症、NI : 非感染性炎症性疾患、T : 腫瘍、M : その他、U : 原因不明。

h) 記載がなかった。

表で示した 22 報それぞれについて、感度及び特異度に影響したと考える 7 つの要因について以下に説明する。

1) 判定方法の違い (判定方法 A、B 又は不明)

判定方法 B は A と異なり、FDG PET の異常集積部位と最終診断で特定された熱源部位が一致することを評価していないと考えられたため、感度と特異度が高い値を示すと考えた。

判定方法 A で評価された研究は 16 報、判定方法 B で評価された研究は 4 報、不明な研究が 2 報であった。判定方法 A の 16 報の感度と特異度はそれぞれ、50~100%及び 31~90%、判定方法 B の 4 報^{2 1) - 2 4)}の感度はそれぞれ、90%、89%、79%、71%で

あり、特異度はそれぞれで 97%、33%、56%、60%であった。判定方法が不明であった 2 報^{17), 33)} の感度はそれぞれ 97%、100%であり、特異度はそれぞれ 75%、100%であった。判定方法 A と B のそれぞれにおいて、得られる感度と特異度は同様の範囲を示したことから、判定方法の相違による感度と特異度への影響はないと考えた。

2) 症例数

感度を構成する真陽性と偽陰性の合計例数が 10 例未満であった研究 2 報の感度はそれぞれ 50%¹⁰⁾、及び 71%²⁴⁾ であり、その他 17 報の感度は 67~100%であった。症例数の少なかった 1 報¹⁰⁾ の感度は、その他 17 報の感度の範囲を下回っていた。当該研究では、症例数の少なさによって感度の結果にばらつきが生じ、低い感度を示したと考えた。特異度を構成する真陰性と偽陽性の合計例数が 10 例未満であった研究は 8 報^{8), 17), 18), 24), 33), 34), 36), 37)} で、特異度は 60~100%であり、それ以外の 11 報は 33~97%であった。特異度に関して症例数の少なさによって、他の研究と大きく異なる結果となった研究はないと考えた。なお、3 報^{7), 30), 32)} については、真陽性、偽陰性、真陰性及び偽陽性それぞれの症例数が不明であった。

3) FDG PET が異常集積を認めなかったが最終診断で全身性疾患が特定された症例の取扱い

成人 Still 病、全身性エリテマトーデス、リウマチ性多発筋痛といった局所的な熱源が特定できない全身性疾患は、FDG PET が正常の場合に、ほとんどの研究で真陰性と判定されたが、5 報で偽陰性と判定された^{21), 22), 24), 34), 36)}。当該症例を真陰性ではなく偽陰性と判定した場合に、感度と特異度が低下すると考えた。この 5 報の感度及び特異度はそれぞれ、67~90%及び 33~97%であった。また、当該症例を真陰性と判定した、又は当該症例が含まれなかった 10 報^{10), 11), 13), 14), 17), 18), 25), 31), 33), 37)} の感度及び特異度はそれぞれ、50~100%及び 45~100%であった。当該症例を偽陰性と判定したことによる感度と特異度に対する影響は明らかではないと考えた。当該症例の取扱いが不明の研究は 7 報であり^{7), 8), 23), 26), 29), 30), 32)}、感度及び特異度はそれぞれ、77~98%及び 31~87%であった。当該症例を偽陰性と判定したことによる感度と特異度に対する影響は明らかではないと考えた。

4) FDG PET で異常集積を認めたが原因を特定できなかった症例の割合

不明熱の最終診断では、FDG PET の結果も踏まえた生検等の追加検査が実施され原因疾患の特定に至るが、主に最終診断までに自然治癒し熱源が消失することによって、最終診断が特定されない症例が存在する。当該症例が多く組み入れられた研究では偽陽性例数が増加し、特異度低下の要因になると考えた。Kjaer らの報告¹⁰⁾ では、偽陽性とされた 7 例のうち 5 例が経過観察中の自然治癒により原因疾患を特定できず、特異度が 46%と報告された。Sheng らの報告²²⁾ では、最終診断が特定できなかった患者では追跡 FDG PET/CT が行われなかったため、十分な検討ができなかったことが偽陽性例の増加につながったと考察された。Hung らの報告²³⁾ では、偽陽性とされた 7 例のうち 4 例が経過観察中の自然治癒により原因疾患を特定できず、特異度が 56%と報

告された。Pereira らの報告³⁰⁾と García-Vicente らの報告³²⁾ではともに特異度が31%と報告されたが、特異度低下の要因として対象集団の不均一性が考察された。Ergül らの報告³¹⁾では、偽陽性とされた7例のうち6例が経過観察中の自然治癒により原因疾患を特定できず、特異度が45%と報告された。これら6報の特異度は31～56%であり、他の研究と比較して低値傾向であった。

5) 最終診断で原因疾患が特定されなかった症例の取扱い

多くの研究では、最終診断で原因疾患が特定されなかった症例は、FDG PET で陽性の場合に偽陽性、陰性の場合に真陰性と判定されるが、当該症例を除外して感度と特異度が算出された研究が存在した。当該症例を除外したことによる感度と特異度への影響を検討した。

3 報^{18), 23), 26)}では、組み入れられた被験者のうち14～23%の被験者が、最終診断が原因不明とされ、感度と特異度の解析から除外された。当該研究で報告された感度と特異度はそれぞれ、79～98%及び56～87%であり、症例除外による感度と特異度に対する影響は明らかではなかった。

6) 組み入れられた症例の原因疾患の分布

疾患別の症例割合にもばらつきが見られたため、感度と特異度に影響を与える可能性についても検討した。

感染症の症例割合別の感度と特異度は下表のとおりであった。

割合	<10%	10%～<20%	20%～<30%	30%～<40%	≥40%
文献数	0	8	3	8	3
感度	—	67～100%	77～98%	50～97%	72～100%
特異度	—	38～90%	31～87%	31～97%	58～100%

非感染性炎症性疾患の症例割合別の感度と特異度は下表のとおりであった。

割合	<10%	10%～<20%	20%～<30%	30%～<40%	≥40%
文献数	1	9	5	5	2
感度	71%	50～93%	84～98%	67～100%	84～94%
特異度	60%	31～97%	38～87%	71～100%	31～80%

腫瘍の症例割合別の感度と特異度は下表のとおりであった。

割合	<10%	10%～<20%	20%～<30%	≥30%
文献数	7	10	5	0
感度	50～100%	71～100%	77～92%	—
特異度	31～81%	38～100%	31～97%	—

その他に分類された症例割合別の感度と特異度は下表のとおりであった。

割合	<5%	5%～<10%	10%～<20%	≥20%
文献数	14	5	2	0
感度	67～100%	50～98%	84～92%	—
特異度	31～100%	31～90%	38～86%	—

原因不明の症例割合別の感度と特異度は下表のとおりであった。

割合	<10%	10%～<20%	20%～<30%	30%～<40%	≥40%
文献数	2	3	3	7	6
感度	97～100%	84～94%	72～98%	50～100%	67～93%
特異度	75～100%	31～86%	33～87%	31～97%	45～90%

感染症、非感染性炎症性疾患、腫瘍、その他、原因不明のいずれの疾患分類についても、研究に含まれた症例の割合と感度又は特異度に明確な相関は見られなかった。

7) 研究デザイン（前向き研究又は後ろ向き研究）

感度と特異度が報告された 22 報について、研究デザイン（前向き試験か後ろ向き試験か）について整理し、感度と特異度に影響を与える可能性についても検討した。前向き試験は 8 報^{8), 10), 13) -14), 17), 23), 29), 34)}、後ろ向き試験は 14 報^{7), 11), 18), 21), 22), 24) -26), 30) -33), 36), 37)}であり、前向き試験の感度と特異度はそれぞれ、50～100%及び 46～86%、後ろ向き試験の感度と特異度はそれぞれ、67～100%及び 31～100%であった。前向き試験と後ろ向き試験の間で、感度と特異度に明確な差異はなく、前向き又は後ろ向きの試験デザインが感度と特異度に与える影響はないと考えた。

以上より、22 報の感度は 50～100%と広い範囲を示したが、50%の感度が報告された 1 報¹⁰⁾は症例数が少なかったことにより、その他の研究と比べて低値を示したと考えた。また、22 報の特異度は 31～100%と広い範囲を示したが、FDG PET で異常集積が見られたものの最終診断によって原因疾患を特定できず偽陽性と判定された症例が多く含まれた 6 報^{10), 22), 23), 30) -32)}で低い特異度（31～56%）を示しており、これが特異度低下の要因と考えた。そのほか、22 報には以下の 5 点についても相違が見られたが、これらが感度と特異度に与える影響は明らかではなかった。

検討事項 1：判定方法の違い（判定方法 A、B 又は不明）

検討事項 3：FDG PET で異常集積を認めなかったが最終診断で全身性疾患と特定された症例の取扱い

検討事項 5：最終診断で原因が特定されなかった症例の取扱い

検討事項 6：組み入れられた症例の原因疾患の分布

検討事項 7：研究デザイン（前向き研究又は後ろ向き研究）

＜先進医療研究⁴⁰⁾の結果から有効性を説明することが可能と考えた理由について＞

先進医療研究⁴⁰⁾と不明熱における FDG PET の感度と特異度が報告された 22 報の SOT 設定と判定方法を比較する。

- SOT の設定

先進医療研究⁴⁰⁾では SOT は最終診断で不明熱の要因となる局所炎症の有無とされ、これは 22 報における判定方法 A と同様であった。

- 判定方法

先進医療研究⁴⁰⁾の判定方法は 5 項 (1) に示したとおり、22 報の判定方法と異なっていた。

先進医療研究⁴⁰⁾で解析された症例を 22 報における判定方法 A によって判定した場合の感度と特異度を整理した。先進医療研究⁴⁰⁾で偽陰性とされた 36 例のうち、最終診断で特定された 1 箇所熱源が FDG PET で陰性だったものの、その他の FDG PET 陽性部位が全て一連の熱源部位に関連するものと判断された、又は関連しないものと判断された症例が、それぞれ 10 例及び 14 例であった。この 10 例は、22 報における判定方法 A では真陽性と判定され、14 例は偽陽性と判定された。それ以外の症例は、先進医療研究と 22 報における判定方法 A での判定に相違はなかった。

22 報では FDG PET の不明熱診断における診断能を評価することが目的とされ、多発病変を示す症例ではいずれかの病変に FDG PET 陽性所見が認められれば真陽性と判定される可能性が考えられた。一方で、先進医療研究⁴⁰⁾は不明熱の熱源部位の検出能に関する感度を FDG PET と Ga-SPECT で比較することが目的とされ、最終診断で熱源部位が複数選択されることによる感度の上昇を防ぐために、最終診断において不明熱の要因として最も重要である熱源部位を 1 箇所選択することとされた。この最終診断方法は、対照検査との性能比較という観点で適切であった。

なお、先進医療研究⁴⁰⁾の偽陰性例のうち 22 報における判定方法 A では真陽性だった 10 例、及び偽陽性だった 14 例それぞれを真陽性及び偽陽性と取扱ったところ、感度と特異度はそれぞれ 77% 及び 26% となった。感度は 22 報で報告された 50~100% の範囲内であり、特異度は報告された 31~100% の範囲外であった。

次に、先進医療研究⁴⁰⁾ FDG PET の感度の結果は計画時の見積もり値より顕著に低かったため、見積もりの妥当性について考察した。見積もりの根拠とされた 3 報^{8), 39), 49)}の感度はそれぞれ、84%、81%、98% と報告されたことから、先進医療研究⁴⁰⁾における FDG PET の感度は 85~95% と見積もられた。Ga-SPECT の感度は既報から 70% と見積もられた。Takeuchi らのメタ解析⁴⁷⁾では、Ga-SPECT は 60% (95%CI : 45~73%) と報告されており、妥当な見積もりと考えた。FDG PET の感度の見積もりの根拠とされた Meller らの報告⁸⁾は、22 報における判定方法 A であり、Kubota らの報告³⁹⁾ 及び Dong らの報告⁴⁹⁾においても同様であると考えた。一方で、最終診断で重要な熱源部位を 1 箇所選択する評価方法がなされた報告はなかった。最終診断で熱源部位を 1 箇所に限定する際に、最終診断の担当医は診断のための組織生検が必要であれば患者の身体状況を踏まえて安全かつ実現可能性の高い部位

を選択した。当該部位は必ずしも FDG 高集積部位と一致せず、画像判定において指摘されなかった症例が存在した。このことは偽陰性の増加及び感度の低下につながるが、計画時点で感度への影響を見積もることは困難であったと考える。また計画時点では感度に与える影響は小さいと想定されたと考えられる。

FDG PET と Ga-SPECT の感度はそれぞれ 45% 及び 25% であり、いずれの検査も計画時の見積もりより低かったが、判定方法の相違が要因であると考えた。この判定方法は、画像検査による熱源部位の検出能の比較という目的において適切な方法であると考ええる。そのような判定に基づき算出された FDG PET の感度は Ga-SPECT の感度より統計学的有意に高かったことから、当該結果は FDG PET が不明熱の熱源部位の特定において Ga-SPECT より優れた検査であることを示すものと考ええる。

FDG PET の特異度は Ga-SPECT より低かった（それぞれ 40%、72%）。Takeuchi らのメタ解析^{4 7)}では、FDG PET と Ga-SPECT の特異度はそれぞれ 52% 及び 63% と報告されており、先進医療研究^{4 0)}の結果と同様に FDG PET の特異度が低い。特異度が低かった結果について、以下の 2 点を踏まえて考察した。

- 不明熱の要因となる熱源が特定されない症例では、その後自然軽快する割合が高いこと^{6 6)}。
- FDG PET と Ga-SPECT の陽性的中率に明らかな差異はなく（それぞれ 67%、71%）、FDG PET が陽性の集団に含まれる偽陽性例の割合に差異はない。

FDG PET は Ga-SPECT より特異度が低かったものの、不明熱における熱源部位を特定できない症例はその後自然軽快する可能性が高いこともあり、最終的に原因特定に至らなかった SOT 陰性例を検査で正しく陰性と評価できる割合である特異度の臨床的意義は乏しい。不明熱の診断においては、熱源部位を特定できることの意義が高く、感度の高い検査であることが重要と考える。また、両検査の陽性的中率が同じであることから FDG PET を行うことによって偽陽性例が増加し、当該症例に不要な検査や治療を行うリスクが増大する可能性は低いと考えられる。これらのことに加えて FDG PET の感度が Ga-SPECT より優れていることも踏まえて、FDG PET は Ga-SPECT と比べて不明熱の診断において臨床的に有用であると考ええる。

不明熱の主な原因疾患は悪性腫瘍や炎症性疾患であり、海外では、5 項 (1) ～ (4) に示した多くの臨床データ、総説、メタ・アナリシスによって不明熱の診断における FDG PET/CT の有用性が確認されている。また、内科学の国際的かつ標準的教科書「HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE」(2022 年)では、不明熱に対する画像診断として、当該検査が確立していることが記載されている。^{5 0)} 加えて、2022 年には、The New England Journal of Medicine (NEJM) に原因不明熱に対する診断及び患者管理のアルゴリズムのレビューが載り、不明熱診断における追加検査として FDG PET/CT が有用であることが示された。^{4 2)}

本邦でも、日本人を対象とした FDG PET 及び FDG PET/CT の臨床データ^{3 9), 4 0)}のエビデンスが蓄積されるとともに、臨床検査のガイドライン JSLM2021^{5 4)}に、不明熱と診断された

場合の診断アプローチにおいて、侵襲の少ない検査後の検査としての有用性が記載されている。

以上より、国内外の臨床データによって FDG PET の有効性が示されていること、国内外の診療ガイドライン及び教科書で標準的検査方法に位置付けられていること等を踏まえ、要望内容に対する本剤の有効性は医学薬学上公知に該当すると考える。

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

５項に示した、海外約 1800 例、本邦約 200 例の不明熱患者等における FDG PET では、安全性の懸念に関して特段報告されていない。

また、要望された用法・用量と同一の用法・用量で、悪性腫瘍、虚血性心疾患、難治性部分てんかん、大型血管炎及び心サルコイドーシスに対する承認を取得しており、国内における使用経験が十分にあることから、安全性を確保することが可能と考える。なお、2005 年の承認以降、2025 年 3 月 31 日の時点の使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、及び副作用・感染症症例報告において不明熱を対象とする本剤の副作用事例はなかった。

以上より、要望内容に関して、本邦における既承認の適応に対する使用と同様に、安全に利用が可能であると考ええる。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

７項（１）に記載のとおり、要望された効能・効果の有用性に係る臨床データは既に得られており、また、先進医療研究^{4 0)}等で得られた臨床データに加えて得られる情報は少ないと考えることから、治験によって新たに得られる情報の寄与は乏しいと考える。

また、７項（２）に記載のとおり、安全性を確保することが可能と考える。

以上より、新たに治験を実施する必要性はなく、医学薬学上、公知と考えることから、公知申請が妥当と考える。

８．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

【予定する効能・効果】

既承認の効能・効果に以下を追記することが適当と考える。

不明熱の原因部位の可視化

【設定の妥当性】

１）欧米等 6 箇国の承認状況

主要 6 箇国のうち、英国、独国及び仏国においては、要望内容の効能・効果と同義の効能・効果^{1) - 6)}が承認されている。

2) 欧米等 6 箇国におけるガイドライン等への記載

欧米では炎症性疾患及び感染症に対する当該検査による診断の有用性を記載した E/S ガイドライン^{3 8)} が作成されており、当該ガイドラインには、不明熱における発熱部位の特定に係る効能・効果として以下のように説明されている。

〈効能・効果〉

原因不明の発熱の評価

これには、真の原因不明の発熱（Durack 及び Street の基準により定義される）、術後発熱及び再発性敗血症、免疫不全（誘発性及び後天性）に関連する原因不明の発熱、好中球減少性発熱、及び単独の急性期炎症マーカー（C 反応性タンパク質及び／又は赤血球沈降速度の持続的上昇）が含まれる。

また、欧州医薬品庁（EMA）発の Core SmPC ガイドライン^{5 2)} に以下のように記載されている。なお、当該ガイドラインは 15 の加盟国が適用対象となっている。

〈効能・効果〉

感染症又は炎症性疾患

感染症又は炎症性疾患では、活性化白血球が異常に多い組織が診断対象となる。

感染症及び炎症性疾患に関しては、次の適応が明確なものとなっている。

原発不明熱における病原学的診断の指針となる異常な病巣の局在診断

以上のとおり、要望された効能・効果は、同義の効能・効果が欧米のガイドラインに記載されていることから、当該効能・効果が未承認である米国においても標準的に使用されている状況であると考えられる。

3) 国内外の公表文献・成書等への記載

7 項（1）及び（2）に記載のとおり、国内外の公表文献・成書等にて、「不明熱における原因部位の可視化」に係る有効性及び安全性が評価されており、国内外で同様であると考えられる。

4) 薬理作用について

本剤は、日本でも一部を除く多くの悪性腫瘍の診断に対する効能、並びに大型血管炎の診断及び心サルコイドーシスが疑われる又は心サルコイドーシス患者における炎症部位の可視化の効能を取得している^{6 7)}。

要望された効能・効果である「不明熱の原因部位の可視化」では、不明熱の主な原因と考えられる、悪性腫瘍、非感染性炎症性疾患（膠原病等）、及び感染症に関して腫瘍や炎症部位を可視化することが目的となる。

Mochizuki らは、炎症病変におけるグルコーストランスポーターのサブタイプを同定し、悪

性腫瘍におけるサブタイプと比較する目的で研究を行った。当該報告によると、悪性腫瘍及び炎症組織ともに、GLUT1 及び GLUT3 が高発現しており、FDG 取込みの亢進がみられる。^{6,8)} 腫瘍細胞及び炎症細胞内に滞留した ^{18}F 由来のポジトロンを核医学検査装置で追跡することにより不明熱の主な原因と考えられる、悪性腫瘍、並びに非感染性炎症性疾患（膠原病等）及び感染症の炎症部位を検出でき、不明熱の原因部位となる熱源の局在を十分に把握しうると考える。

上記 1) ～ 4) を踏まえ、本剤は要望された内容に有用な情報を提供する医薬品と考え、効能・効果として「不明熱の原因部位の可視化」とすることは妥当であると判断した。

（２）用法・用量について

1) 用量について

E/S ガイドライン^{3,8)}に記載されている、不明熱に関する引用文献は欧州からの報告が中心であり、欧州における標準的な投与量は 2.5～5.0MBq/kg（成人の標準体重を 70kg として 175～350MBq）と記載されている。また、欧州医薬品庁（EMA）発の Core SmPC ガイドライン^{5,2)}においても、FDG の悪性腫瘍や心疾患に対する効能又は効果に加えて、感染症又は炎症性疾患に関する「原発不明熱における病原学的診断の指針となる異常な病巣の局在診断」の効能又は効果も記載されており、FDG の成人用量はこれらの体重 70kg に対し 100～400MBq である。海外の公表文献においても、これらのガイドラインに記載されている用量の範囲内での使用実績が報告されている。

国内における用量に関しては、E/S ガイドライン^{3,8)}で記載されている投与量を参考に、体重あたりの用量を 2.5～5.0MBq/kg の範囲として、投与対象となる患者の体重範囲を勘案して設定することは、海外の公表文献において使用実績が報告されていることから妥当だと考える。

国内における患者の体重範囲については、日本核医学会が公開している「 ^{18}F -FDG を用いた全身 PET 撮像のための標準的プロトコル公開版第 4 版」^{6,9)}に記載されている体重の範囲である 30～70kg を参照すると、国内の標準的な用量は 75～350MBq（2.5MBq/kg×30kg～5.0MBq/kg×70kg）となる。

下限用量については、以下のように考える。

5 項（１）及び（２）で提示した公表文献のうち、E/S ガイドライン^{3,8)}で示されている下限用量 2.5MBq/kg 付近で投与された報告例として以下のものがある。

- ・ FDG PET を施行した不明熱患者 24 例を対象にした Rosenbaum らの研究では、2.52MBq/kg の投与量において、FDG PET の感度及び特異度は、いずれも 100%（23/23 例及び 1/1 例）であり、FDG PET による診断率は 96%（23/24 例）であった^{3,3)}
- ・ 先進医療研究「FDG-PET/CT の不明熱診断への応用－ガリウム SPECT との比較研究（略

称：JPET-FUO)」では、2～5MBq/kgの投与量において、ガリウムシンチの感度を上回った⁴⁰⁾

また、「FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2020」⁵³⁾では単位体重あたりの用量範囲として「2D データ収集では3～7MBq/kg, 3D データ収集では2～5MBq/kg」が推奨されている。この場合、2MBq/kgを体重37kgの患者に適応するケースも想定されることから、FDGの申請用量範囲の下限である74MBqでの使用を当該ガイドラインが否定するものではないと考える。

以上より、本剤の申請用量範囲の下限である74MBqにおいても一定の有効性を有するものとする。

上限用量については、以下のように考える。

本邦における報告としては、上限用量としては370MBqが報告されており、FDG PET 及び FDG PET/CT の感度及び特異度は、それぞれ81%及び75%と良好な成績であった。³⁹⁾

当該用量は既承認の用法・用量の範囲内である。当該公表文献において安全性については報告されていなかったものの、要望されている用法・用量と同一の用法・用量で、本剤は悪性腫瘍、虚血性心疾患、難治性部分てんかん、大型血管炎、心サルコイドーシスに対する承認を取得しており、国内における使用経験が十分にあることから、要望の対象疾患において安全性を確保することは可能と考える。

2) 本剤の使用目的によらず既承認の用法・用量と同じにすることの妥当性について

不明熱における本剤の使用目的は、糖代謝の亢進した炎症病巣や腫瘍の局在を全身的に評価することにあるため、本剤の既承認の効能である悪性腫瘍や大型血管炎の診断における画像化の機序及び使用目的と同じである。

E/S ガイドライン³⁸⁾ 及び Core SmPC ガイドライン⁵²⁾では、FDGの用量は使用目的によらず推奨用量が設定されている。本邦の「FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2020」⁵³⁾においても使用目的によらず推奨投与放射エネルギーが示されている。そのため、欧米と同様に、使用目的によって用法・用量を新たに設定する必要はないと考える。

また、本邦における公表文献においても、既承認の用法・用量の範囲内でFDGが使用されており、不明熱における発熱部位の特定について有用であった旨が報告されている。

以上より、欧州における基準や実態をもとに、不明熱に対するFDGの用量設定に対して日欧で用法及び用量に大きな相違はないと考えられる。また、日欧のガイドラインからも使用目的により用法・用量を設定する必要はないと考えられる。加えて、本邦における臨床試験等^{39), 40)}でのFDGの投与実績は240～370MBqであり、既承認の用量のうち74～240MBqでの使用実態は確認できていないものの、不明熱の主な原因疾患である悪性腫瘍及び非感染性炎症性疾患（大型血管炎、心サルコイドーシス）の診断について、74～370MBqでの本剤の使用が本邦で承認されている。これらを鑑み、本邦における既承認の用法・用量で不明熱

の原因部位の可視化に係る有効性が確保できると考え、既承認の用法・用量の内容から変更する必要はないと判断した。

(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

英国、独国及び仏国の添付文書の注意喚起等の内容において、要望内容に関連する記載はなかった。また、要望内容への関連の有無に関わらず、注意喚起等に係る記載内容に国内外で異同はないため、本邦の現行添付文書について、改訂は不要と考える。

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

当社が収集している2005年の承認以降、2025年3月31日時点の使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、及び副作用・感染症症例報告から、本剤の現行添付文書において不足する注意喚起等は確認されておらず、現時点で改訂は必要ないとする。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

3、5及び6項に示した状況を踏まえて、国内外のエビデンス及び臨床使用実態に不足している点はないとする。

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

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) Alliance Medical Radiopharmacy Ltd. Fludeoxyglucose (18F) 185 MBq/ml, Solution for Injection. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2023 Feb.
- 2) Curium Pharma Ireland Ltd. ERtracER Solution for Injection. SUMMARY OF PRODUCT

CHARACTERISTICS. 2022 Jun.

- 3) Siemens Healthcare Limited. MetaTrace FDG Solution for injection. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2022 Sep.
- 4) Advanced Accelerator Applications. GLUSCAN® 600 MBq/ml Injektionslösung. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). 2022 Dec.
- 5) ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS MOLECULAR IMAGING FRANCE SAS. GLUSCAN 600 MBq/mL, solution injectable. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. 2024 Apr.
- 6) CURIUM INTERNATIONAL. FLUDESIOXYGLUCOSE (18F) CURIUM 185 MBq/mL solution injectable. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. 2023 Sep.
- 7) Betraíns A, Boeckxstaens L, Moreel L, Wright W, Blockmans D, Laere K, et al. Higher diagnostic yield of 18F-FDG PET in inflammation of unknown origin compared to fever of unknown origin. Eur J Intern Med. 2023;110:71-6.
- 8) Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. Eur J Nucl Med. 2000;27(11):1617-25.
- 9) Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki K H. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun. 2001;22(7):779-83.
- 1 0) Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31(5):622-6.
- 1 1) Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31(1):29-37.
- 1 2) Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. Eur J Intern Med. 2004;15(3):151-6.
- 1 3) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff ASM, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34(5):694-703.
- 1 4) Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2008;49(12):1980-5.
- 1 5) Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. Clin Nucl Med. 2009;34(12):862-8.
- 1 6) Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilia J, Pasquali J-L, Pflumio F, et al. Value of (18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged

- inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *Int J Clin Pract.* 2010;64(1):55-60.
- 1 7) Ferda J, Ferdová E, Záhla J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: A value of 18F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *Eur J Radiol.* 2010;73(3):518-25.
 - 1 8) Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, Ferhanoglu B. Diagnostic contribution of (18)F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *Int J Infect Dis.* 2014;19:53-8.
 - 1 9) Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kang MW. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Intern Med J.* 2012;42(7):834-7.
 - 2 0) Robine A, Hot A, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P. Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med.* 2014;43(9):e233-40.
 - 2 1) Manohar K, Mittal BR, Jain S, Sharma A, Kalra N, Bhattacharya A, et al. F-18 FDG-PET/CT in evaluation of patients with fever of unknown origin. *Jpn J Radiol.* 2013;31(5):320-7.
 - 2 2) Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng GP, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med.* 2011;22(1):112-6.
 - 2 3) Hung BT, Wang PW, Su YJ, Huang WC, Chang YH, Huang SH, et al. The efficacy of 18F-FDG PET/CT and 67Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Infect Dis.* 2017;62:10-7.
 - 2 4) Kei PL, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. *Nucl Med Commun.* 2010;31(9):788-92.
 - 2 5) Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, Avni T, Paul M, Leibovici L, et al. [18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. *QJM.* 2015;108(4):289-98.
 - 2 6) Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1727-33.
 - 2 7) Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [18F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. *Radiol Med.* 2011;116(5):809-20.
 - 2 8) Blockmans D, Knockaert D, Maes A, Caestecker JD, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2001;32(2):191-6.
 - 2 9) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(1):26-38.
 - 3 0) Pereira AMV, Husmann L, Sah BR, Battegay E, Franzen D. Determinants of diagnostic

- p>performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun. 2016;37(1):57-65.
- 3 1) Ergül N, Halac M, Cermik TF, Ozaras R, Sager S, Onsel C, et al. The Diagnostic Role of FDG PET/CT in Patients with Fever of Unknown Origin. Mol Imaging Radionucl Ther. 2011;20(1):19-25.
 - 3 2) García-Vicente AM, Tello-Galán MJ, Amo-Salas M, Ros-Izquierdo J, Jiménez-Londoño GA, Salas BLR, et al. Do clinical and laboratory variables have any impact on the diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin? Ann Nucl Med. 2018;32(2):123-31.
 - 3 3) Rosenbaum J, Basu S, Beckerman S, Werner T, Torigian DA, Alavi A. Evaluation of diagnostic performance of 18F-FDG-PET compared to CT in detecting potential causes of fever of unknown origin in an academic centre. Hell J Nucl Med. 2011;14(3):255-9.
 - 3 4) Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K. Superiority of 18F-FDG PET compared to 111In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. J Infect. 2012;65(1):71-9.
 - 3 5) Singh N, Kumar R, Malhotra A, Bhalla AS, Kumar U, Sood R. Diagnostic utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in pyrexia of unknown origin. Indian J Nucl Med. 2015;30(3):204-12.
 - 3 6) Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. Scand J Infect Dis. 2012;44(1):18-23.
 - 3 7) Nakayo EMB, Vicente AMG, Castrejón AMS, Narváez JAM, Rubio MPT, García VMP, et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31(4):178-86.
 - 3 8) Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation and Infection. J Nucl Med. 2013;54(4):647-58.
 - 3 9) Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. Ann Nucl Med. 2011;25(5):355-64.
 - 4 0) Kubota K, Tanaka N, Miyata Y, Ohtsu H, Nakahara T, Sakamoto S, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 67Ga-SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan. Ann Nucl Med. 2021;35(1):31-46.
 - 4 1) Betraíns A, Mulders-Manders CM, Aarntzen EH, Vanderschueren S, Rovers CP. Update on imaging in fever and inflammation of unknown origin: focus on infectious disorders. Clin Microbiol Infect. 2024;30(3):288-95.
 - 4 2) Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. N Engl J Med. 2022;386(5):463-77.

- 4 3) Kan Y, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. Contribution of 18F-FDG PET/CT in a case-mix of fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2019;60(6):716-25.
- 4 4) Takeuchi M, Nihashi T, Gaftner-Gvili A, García-Gómez FJ, Andres E, Blockmans D, et al. Association of 18F-FDG PET or PET/CT results with spontaneous remission in classic fever of unknown origin: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(43):e12909.
- 4 5) Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J. FDG-PET/CT in fever of unknown origin working group. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. *Clin Radiol.* 2017;72(9):764-71.
- 4 6) Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, Noel N, Lambotte O, Goujard C, et al. Contribution of 18F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(10):1887-95.
- 4 7) Takeuchi M, Issa J, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis. *J Nucl Med.* 2016;57(12):1913-9.
- 4 8) Hao R, Yuan L, Kan Y, Li C, Yang J. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2013;34(7):682-8.
- 4 9) Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, Wang GL, Yang SY, Zhou GJ. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol.* 2011;80(3):834-44.
- 5 0) Bleeker-Rovers CP, Mulders-Manders CM, van der Meer JWM., Fever of Unknown Origin. In: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine Twenty-First Edition.* New York: McGraw Hill; 2022. p.145-52.
- 5 1) 上田剛士. A 主要症候・内科一般. 11 発熱. ジェネラリストのための内科診断リファレンス. 第2版. 医学書院 ; 2024.p65-71.
- 5 2) European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on core SmPC and Package Leaflet for fludeoxyglucose (18F). 2012.
- 5 3) 日本核医学会. FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2020. 2020.
- 5 4) 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会. 臨床検査のガイドライン JSLM 2021. 2021.
- 5 5) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. *Isotope News.* 2016;743:41-5.
- 5 6) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. *Isotope News.* 2017;749:42-6.
- 5 7) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロ

- ン核医学利用専門委員会．PET 検査件数に関するアンケート調査報告．Isotope News.
2018;755:64-9.
- 5 8) 日本核医学会 PET 核医学委員会，日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロ
ン核医学利用専門委員会．PET 検査件数に関するアンケート調査報告．Isotope News.
2019;761:46-51.
- 5 9) 日本核医学会 PET 核医学委員会，日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロ
ン核医学利用専門委員会．PET 検査件数に関するアンケート調査報告．Isotope News.
2020;767:40-5.
- 6 0) 日本核医学会 PET 核医学委員会，日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロ
ン核医学利用専門委員会．PET 検査件数に関するアンケート調査報告．Isotope News.
2021;773:64-9.
- 6 1) 日本核医学会 PET 核医学委員会，日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロ
ン核医学利用専門委員会．PET 検査件数に関するアンケート調査報告．Isotope News.
2022;779:71-6.
- 6 2) 日本核医学会 PET 核医学委員会，日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロ
ン核医学利用専門委員会．PET 検査件数に関するアンケート調査報告．Isotope News.
2023;785:64-9.
- 6 3) 日本核医学会 PET 核医学委員会，日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロ
ン核医学利用専門委員会．PET 検査件数に関するアンケート調査報告．Isotope News.
2024;791:50-5.
- 6 4) 日本核医学会 PET 核医学委員会，日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロ
ン核医学利用専門委員会．PET 検査件数に関するアンケート調査報告．Isotope News.
2025;797:46-52.
- 6 5) Naito T, Tanei M, Ikeda N, Ishii T, Suzuki T, Morita H, et al. Key diagnostic characteristics
of fever of unknown origin in Japanese patients: a prospective multicentre study. BMJ Open.
2019;9(11):e032059.
- 6 6) Tan Y, Liu X, Shi X. Clinical features and outcomes of patients with fever of unknown
origin: a retrospective study. BMC Infect Dis. 2019;19(1):198.
- 6 7) 日本メジフィジックス株式会社．FDG スキャン注．添付文書第 2 版．2023 年 8 月．
- 6 8) Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype
expressions in experimental tumor and inflammation models. J Nucl Med. 2001;42:1551-5.
- 6 9) 日本核医学会・PET 核医学委員会．¹⁸F-FDG を用いた全身 PET 撮像のための標準的
プロトコール公開版 第 4 版．[Internet]. [cited 2024 May 27]．Available from:
[https://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2023/10/FDGを用いた全身PET撮像のための
標準的プロトコール 第 4 版.pdf](https://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2023/10/FDGを用いた全身PET撮像のための標準的プロトコール第4版.pdf)

第 61 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 1 月 30 日）資料 3-2（抄）

要望番号	IV-177	要 望 者 名	日本核医学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会、日本臨床検査医学会
要望された医薬品	一 般 名	フルデオキシグルコース（ ^{18}F ）	
	会 社 名	日本メジフィジックス株式会社 PDR ファーマ株式会社	
要 望 内 容	効能・効果	不明熱の原因部位の可視化 （ 38°C 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）	
	用法・用量	通常、成人には FDG スキャン注® 1 バイアル（検定日時において 185 MBq ）を静脈内に投与し撮像する。投与量（放射能）は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74 MBq 、最大 370 MBq までとする。	
「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		（1）適応疾病の重篤性についての該当性 ☒ イ 〔特記事項〕 不明熱は、38.3°C以上^{注 1)}の発熱が 3 週間以上持続し、3 回の外来又は 3 日間の入院精査でも原因不明のものと定義される発熱性疾患であり、その原因は主に感染症、膠原病、悪性腫瘍等とされる（臨床検査のガイドライン JSLM2021 一般社団法人日本臨床検査医学会; 2021. p121-126、以下、「本邦ガイドライン」）。不明熱の原因の中には進行が不可逆的な疾患も含まれること、治療がなされない状況で不明熱が継続した場合には、日常生活に著しい影響を及ぼすと考えられることから、「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」に該当すると判断する。 注 1) 舌下温。なお、舌下温の 38.3°Cは、今日の一般的な体温測定法である腋窩温では 38.0°Cに相当する。 （2）医療上の有用性についての該当性 ☒ ウ 〔特記事項〕 本薬は、英国、独国及び仏国において、不明熱の原因の鑑別における異常な病巣の局在診断に係る効能・効果で承認されている。本邦ガイドラインにおいても、本薬を用いた PET が不明熱の主な検査法の一つとして記載されており、国内の公表文献等から、当該目的における本邦での使用実態が確認されている。以上より、「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。	
備	考		

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 リツキシマブ（遺伝子組換え）
 小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
 （バーキットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	日本小児血液・がん学会	
要望内容	効能・効果	小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（バーキットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）
	用法・用量	通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
	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	本要望内容は、要望書提出（2013 年）時点におけるリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の承認内容を踏まえて作成されたが、その後、本薬と多剤併用化学療法である Lymphome Malin de Burkitt レジメンとの併用投与が海外で承認されたことを踏まえ、当該併用投与に限定して開発要請が発出された。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 56 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 5 年 8 月 30 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以下のとおり説明している。

- 有効性について、海外第Ⅲ相試験（別紙の企業見解、p49～50）、特定臨床研究（別紙の企業見解、p58～61）、海外の診療ガイドライン等から、小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「B-NHL」）に対して本薬の有効性は期待できる。
- 安全性について、特定臨床研究（別紙の企業見解、p58～61）において、小児の CD20

陽性の B-NHL に対して本薬を投与した際に認められた主な有害事象は既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- ・ 以上より、小児の CD20 陽性の B-NHL 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、小児の CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

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。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

（既承認の内容から変更なし）

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、小児の CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（３．「公知申請の妥当性について」の項参照）こと、本薬は CD20 陽性の B-NHL に係る効能・効果で既に承認されていることから、効能・効果を変更する必要はないと判断した。

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

通常、~~成人には、~~リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。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 375 mg/m² 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。

（既承認の内容から取消線部削除）

【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）

〈効能共通〉

7.1～7.3 （略）

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 成人に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]

7.8 小児に用いる場合には、本剤の投与間隔、投与時期、併用する他の抗悪性腫瘍剤等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

7.89 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本剤を 90 分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

(既承認の内容から取消線部削除、下線部追加)

【設定の妥当性について】

以下の理由から、上記のとおり設定することが適切と判断した。

- 本報告書に記載した情報に基づき、小児の CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（3.「公知申請の妥当性について」の項参照）こと
- 要望用法・用量は、本薬の既承認の B-NHL に対する成人の用法・用量と 1 回量及び投与間隔、投与回数は同一であること
- 本薬は CD20 陽性の B-NHL に係る効能・効果で既に承認されており効能・効果を変更する必要はないと考えること、既承認の CD20 陽性の B-NHL に対する用法・用量において他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が含まれていることから、小児の CD20 陽性の B-NHL に係る用法・用量を別途設定する必要はないと考えること
- 小児の B-NHL 患者に対して本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用で投与され、本薬の投与間隔、投与時期、併用する他の抗悪性腫瘍剤等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすべきと考えることから、当該内容を用法・用量に関連する注意として設定することが適切であること

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

なし

(添付資料)

別紙 開発要請に対する企業見解

別添 第56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5年8月30日）資料3-2（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
リツキシマブ（遺伝子組換え）
小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
（バーキットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：リツキサン点滴静注 100mg、リツキサン点滴静注 500mg	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	日本小児血液・がん学会	
要望内容	効能・効果	小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（バーキットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）
	用法・用量	通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。 変更前 通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。 （下線部を削除）
	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	本要望内容は、要望書提出（2013 年）時点におけるリツキシマブ（遺伝子組換え）の承認内容を踏まえて作成されたが、その後、本剤と Lymphome Malin de Burkitt（以下、LMB）レジメンとの併用投与が海外で承認されたことを踏まえ、当該併用投与に限定して開発要請が発出された。	

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

B 細胞性非ホジキンリンパ腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると考える。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧州及び米国では、18歳未満の高リスク成熟B細胞性非ホジキンリンパ腫(以下、「B-NHL」)患者等を対象に、多剤併用化学療法(以下、「LMB レジメン」)*に対する本剤の上乗せ投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験(N Engl J Med 2020; 382(23): 2207-2219)¹⁾に基づき、小児 B-NHL に対する本剤と LMB レジメンとの併用投与が承認されている。また、欧米等の診療ガイドラインにおいて、当該試験成績が引用されている。以上より、要望内容のうち本剤と LMB レジメンとの併用投与は、欧米等において標準的治療の一つとして位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、本剤と LMB レジメンとの併用投与について、「ウ」に該当すると考える。

* 若年の未治療 B-NHL 患者を対象とした海外臨床試験(FAB/LMB96 試験、Blood 2007; 109(7): 2773-2780²⁾、Blood 2007; 109(7): 2736-2743³⁾)に基づく化学療法レジメン

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⁴⁾

効能・効果	1 適応症と用法 1.1 非ホジキンリンパ腫 (NHL) リツキサンは、以下の成人患者の治療に使用される。 ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B-NHL に対する単剤療法 ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B-NHL に対する初回化学療法との併用療法、及び、リツキシマブ製剤併用化学療法で完全寛解又は部分寛解した患者に対する単剤維持療法 ・非進行性(含 安定状態)の低悪性度、CD20 陽性、B-NHL に対する初回シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン併用(CVP)化学療法後の単剤療法 ・未治療のびまん性大細胞型、CD20 陽性、B-NHL に対するシクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用(CHOP)化学療法又はアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法との併用療法 リツキサンは以下の6ヵ月齢以上の小児患者の治療に使用される。 ・<u>未治療の進行性、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)、バーキットリンパ腫 (BL)、バーキット様リンパ腫</u>

	<u>(BLL) 又は成熟 B 細胞性急性白血病 (B-AL) に対する化学療法との併用療法</u> 1.2 慢性リンパ性白血病 (CLL) リツキサンは、フルダラビン及びシクロホスファミド (FC) に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性成人 CLL 患者の治療に使用される。 1.3 関節リウマチ (RA) リツキサンは、1 剤以上の TNF 阻害剤の効果が不十分な中等症～重症の活動性の成人関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。 1.4 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ヴェゲナ肉芽腫症) および顕微鏡的多発血管炎 (MPA) リツキサンは、グルココルチコイドとの併用により、成人及び 2 歳以上の小児の多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ヴェゲナ肉芽腫症) 患者及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 患者の治療に使用される。 1.5 尋常性天疱瘡 (PV) リツキサンは、中等症～重症の成人尋常性天疱瘡患者の治療に使用される。 注) 要望内容に係る部分は下線
用法・用量	2 投与量と投与法 2.1 重要な投与の情報 投薬は静脈内投与のみとすること [投与量と投与法 (2.8) 参照]。 静脈内への push や bolus での投与はしないこと。 リツキサンは、重症の infusion-related reaction が発現して死に至る場合もあることから、適切な医学的処置が行える医学専門家のみに よって投与されること [警告及び事前注意 (5.1) 参照]。 各投与時にはプレメディケーションを実施すること [投与量と投与法 (2.8) 参照]。 初回投与前：リツキサンの投与前に、全ての患者に対して HBs 抗原及び抗 HBc 抗体検査により HBV 感染のスクリーニングを実施すること [警告及び事前注意 (5.3) 参照]。初回投与の前に、血小板を含む全血球測定値 (CBC) を得ること。 リツキサン治療中：リンパ系腫瘍患者に対しては、リツキサン単剤治療中は、各リツキサンコースの投与前に白血球分画及び血小板を含む全血球測定値 (CBC) を得ること。リツキサンと化学療法の併

	用療法中は、血球減少症を発症した患者に対しては、1 週間～1 ヶ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得ること [有害事象 (6.1) 参照]。RA、GPA、又は MPA 患者に対しては、リツキサン治療期間中は2～4 ヶ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得ること。最終投与後も、血球減少症が回復するまでは観察を継続すること。 ・初回投与： 標準投与：50 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 <u>成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与：</u> <u>0.5 mg/kg/時（最大 50 mg/時）で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 0.5 mg/kg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。</u> ・2 回目以降の投与： 標準投与：100 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 未治療の成人ろ胞性 NHL 及び DLBCL に対する投与： 第 1 サイクルに Grade 3/4 の infusion-related reaction の発現を認めなかった患者においては、グルココルチコイド含有治療とリツキサンの併用療法において、第 2 サイクルは 90 分投与による投与ができる。 投与開始から最初の 30 分間で総投与量の 20%を投与し、残りの 80%を 60 分間で投与する。第 2 サイクルでの 90 分間投与で忍容性が認められた患者は、以降のサイクル（第 6 又は第 8 サイクルまで）で 90 分間投与を行うことができる。 臨床的に注意を要する心血管系の疾患を合併する患者や、第 2 サイクル施行前の末梢血中リンパ球数が 5,000/mm³以上の患者には、90 分間投与は行わないこと [臨床試験 (14.4) 参照]。 <u>成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与：</u> <u>1 mg/kg/時（最大 50 mg/時）で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 1 mg/kg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。</u> ・ Infusion-related reaction が発現した場合は、投与を中止するか注入速度を緩める [枠囲警告、警告及び事前注意 (5.1) 参照]。症状が

改善したら、投与中止又は減速時の 1/2 の注入速度で投与を続ける。

2.2 非ホジキンリンパ腫（NHL）への推奨投与量

推奨投与量は 375 mg/m^2 で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。

- ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B-NHL に対する投与
1 週間に 1 回で、4 回又は 8 回投与する。
- ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B-NHL に対する再投与
1 週間に 1 回で、4 回投与する。
- ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B-NHL に対する投与
化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。リツキシマブ製剤併用化学療法が奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤を 8 週毎に 12 回投与する。
- ・初回 CVP 療法施行後の非進行性の低悪性度、CD20 陽性、B-NHL に対する投与
CVP 療法を 6～8 サイクル完了した後、6 ヶ月間隔で週 1 回 4 週投与を行い、最大投与回数は 16 回とする。
- ・びまん性大細胞型 B-NHL に対する投与
化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。
- ・6 ヶ月齢以上の未治療成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与
リツキサンは全身性の Lymphome Malin B（LMB）化学療法と併用して投与される。合計 6 回のリツキサン投与が行われ、寛解導入療法コースの COPDAM1 及び COPDAM2 の期間にそれぞれ各 2 回投与され、CYM/CYVE の 2 回の地固めコースのそれぞれに各 1 回投与される（詳細は表 1 参照）。

表 1：成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対するリツキサン投与量

サイクル	治療日	投与詳細
前治療（COP）	リツキサン未投与	—
寛解導入療法コース 1 及び 2 （COPDAM1 及び COPDAM2）	Day -2 1 回目及び 3 回目のリツキサン投与	初回寛解導入療法コース期間中、リツキサン投与前にブレドニゾンを化学療法の一部として投与する。
	Day 1 2 回目及び 4 回目のリツキサン投与	初回のリツキサン投与から 48 時間後にリツキサンを投与する。

地固めコース 1 及び 2 (CYM/CYVE)	Day 1 5 回目及び 6 回目のリツ キサン投与	二
COP = Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisone; COPDAM = Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisolone, Adriamycin (doxorubicin), Methotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

2.3 慢性リンパ性白血病（CLL）への推奨投与量

推奨投与量は、FC 化学療法開始前日に 375 mg/m² を投与し、その後の 2～6 サイクル(28 日毎)では各サイクルの 1 日目に 500 mg/m² を投与する。

2.4 NHL に対する Zevalin[®]療法の前投与で使用する場合の推奨投与量

- ・ Zevalin 療法の前投与で使用する場合は、Zevalin の添付文書に沿って、250 mg/m² を投与する。Zevalin 療法に関しては Zevalin の添付文書の処方情報全文を参照のこと。

2.5 関節リウマチ（RA）に使用する場合の推奨投与量

- ・ 1,000mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与する。
- ・ Infusion -related reaction の発現頻度及び重症度を軽減するために、メチルプレドニゾロン 100mg 又はメチルプレドニゾロン 100mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することが推奨される。
- ・ 再治療は、24 週毎又は臨床評価に基づき行うことができるが、前治療から 16 週間以内に行ってはならない。
- ・ リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。

2.6 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）に使用する場合の推奨投与量

成人の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法

- ・ 活動性 GPA 又は MPA に対し、375 mg/m² を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。
- ・ メチルプレドニゾロン 1,000 mg/day を 1 日～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾンを各施設のクリニカルパスに従って投与する。
この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与中及び 4 週間の寛解導入終了後も継続する。

寛解導入療法で疾病コントロール達成後の成人 GPA/MPA の継続治療

- ・ 500mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 500mg を 6 ヶ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与

	する。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制剤での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサン継続治療を開始することができる。 小児の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法 ・ 375 mg/m²を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。 ・ リツキサン初回投与の前に、メチルプレドニゾロン 30 mg/kg（静注）（但し 1 g/day を超えない）を 1 日 1 回 3 日間投与する。 ・以降のメチルプレドニゾロン（静注）及びステロイド薬（経口）の投与は、各施設のクリニカルパスに従って実施する。 寛解導入療法で疾病コントロール達成後の小児 GPA/MPA の継続治療 ・ 250 mg/m²を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 250 mg/m²を 6 ヶ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与する。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制剤での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサン継続治療を開始することができる。 2.7 尋常性天疱瘡（PV）に使用する場合の推奨投与量 ・ グルココルチコイドの漸減コースとの組み合わせで 1,000mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与する。 ・ 維持療法 12 ヶ月後及びその後 6 ヶ月毎に、又は臨床評価に基づき、500mg を静脈内に投与する。 ・ 再発時の投与 再発時に 1,000mg を静脈内に投与する。臨床評価に基づき、グルココルチコイドの再開又は増量を考慮すること。

	二回目以降の治療は前回の投与から 16 週間後以降に投与する。 2.8 推奨されるプレメディケーション及び予防治療 各サイクルのリツキサン投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分間投与によりリツキサンを投与する成人患者では、リツキサン投与前に化学療法に含まれるグルココルチコイドを投与すること [臨床試験 (14.4) 参照]。 <u>小児の成熟 B-NHL/B-AL に対して、各リツキサン投与の 30～60 分前にアセトアミノフェンと H1 抗ヒスタミン薬 (ジフェンヒドラミン又は同等品) によるプレメディケーションを行うこと。</u> RA、GPA、MPA 及び PV 患者では、メチルプレドニゾロン 100mg (静注) 又はメチルプレドニゾロン 100mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与の 30 分前に静注することが推奨される。 CLL 患者では、治療中及び必要に応じて治療終了 12 ヶ月後まで、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PCP) 及びヘルペスウイルスに対する予防措置を行うこと [警告及び事前注意 (5.6) 参照]。 GPA 及び MPA 患者でも、治療中及びリツキサン最終投与後 6 ヶ月以上のニューモシスチス肺炎 (PCP) に対する予防措置が推奨される。 リツキサン治療中及び治療後の PV 患者に対しては、PCP に対する予防措置を考慮する。 注) 要望内容に係る部分は下線
承認年月 (または米国における開発の有無)	1997 年 11 月 26 日 (初回承認、ろ胞性 NHL) <u>2021 年 12 月 2 日 (小児 B-NHL に対する LMB レジメンとの併用)</u> 注) 要望内容に係る部分は下線
備考	
2) 英国 ⁹⁾	
効能・効果	4.1 適応症 マブセラは、成人患者において、以下の適応症に使用される。 非ホジキンリンパ腫 (NHL) 化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。 寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫成人患者に対する維持療法。 マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以

	上の再発を認めた臨床病期Ⅲ～Ⅳのろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。 CHOP療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法において、CD20陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫成人患者に対する治療。 <u>マブセラと化学療法の併用療法として、未治療の進行性のCD20陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）／バーキット白血病（成熟B細胞性急性白血病）（BAL）又はバーキット様リンパ腫（BLL）の小児（6ヵ月齢以上18歳未満）の患者に対する治療。</u> 慢性リンパ性白血病（CLL） マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／難治性のCLL患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、又はマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。 詳細情報は、5.1を参照。 関節リウマチ マブセラとメトトレキサートの併用で、1剤以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）が効果不十分又は忍容性がない重症活動性の成人関節リウマチに対する治療。 マブセラとメトトレキサートの併用療法により、X線診断所見における関節破壊の進行遅延、及び、身体機能改善が示されている。 多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎 マブセラとグルココルチコイドを併用した、重症活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する治療。 マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重症活動性のGPA（ヴェゲナ肉芽腫症）及びMPAの小児患者（2歳以上18歳未満）に対する寛解導入療法。 尋常性天疱瘡 マブセラは、中等症及び重症の尋常性天疱瘡患者（PV）の治療に使

	用される。 注) 要望内容に係る部分は下線
用法・用量	4.2 投与量及び投与方法 マブセラは、十分な経験を持つ専門医の厳密な管理のもとで、十分な緊急対応ができる医療施設において投与を行う（4.4 を参照）。 プレメディケーション及び予防的治療 全ての適応症 解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬（パラセタモール及びジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを、各マブセラの投与前に必ず行うこと。 <i>NHL</i> 及び <i>CLL</i> 成人の <i>NHL</i> 及び <i>CLL</i> 患者において、マブセラとの併用化学療法にグルココルチコイドが含まれない場合は、グルココルチコイドのプレメディケーションを考慮する。 <u>小児の <i>NHL</i> 患者に対して、マブセラ投与の 30～60 分前に前投薬としてパラセタモール及び H1 抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン又は同等品）の投薬を行うこと。更に、表 1 に従いプレドニゾンの投与を行うこと。</u> <i>CLL</i> 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。リンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超える <i>CLL</i> 患者の場合は、急性の <i>infusion reactions</i> 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率及び重症度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100mg の静脈内投与を行う。 関節リウマチ、<i>GPA</i> 及び <i>MPA</i>、尋常性天疱瘡 関節リウマチ患者、寛解導入療法中の <i>GPA</i> 又は <i>MPA</i>、又は尋常性天疱瘡患者において、<i>infusion-related reaction</i> の発現割合と重症度を軽減させるために、メチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与によるプレメディケーションをマブセラ投与 30 分前に完了すること。 成人の <i>GPA</i> 患者又は <i>MPA</i> 患者において、マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾロン 1000 mg/day を 1～3 日間静脈内投与することを推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾロンの最終投与を行う）。その後、マブセラ治療中及び 4 週間の寛解導入療法後に、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day を投与すること（80 mg/day を超えない

	こと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。 成人及び小児の GPA/MPA 患者又は成人の PV 患者において、マブセラ治療中及び治療後に、地域の臨床診療ガイドラインに沿った適切なニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PJP）の予防が推奨される。 小児の GPA/MPA 患者において、重症血管炎症状の治療のため、初回のマブセラ静脈内投与前にメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/day（1 g/day を超えない）を 3 日間、静脈内投与すること。初回のマブセラ静脈内投与前に投与するメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/day は、更に 3 日間まで追加可能である。 メチルプレドニゾロンの静脈内投与完遂後、小児患者は 1 mg/kg/day（60 mg/day を超えない）の経口プレドニゾロンを内服し、可能な限り臨床的必要性に応じて速やかに漸減する（5.1 参照）。 投与量 処方に従い、患者に投与される剤型（静脈注射又は皮下注射）であるか、医薬品のラベルを確認することが重要である。 治療中の投与量調整 マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。 ろ胞性非ホジキンリンパ腫 併用療法 化学療法との併用により、未治療又は再発／難治性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）/サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。 マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。 維持療法 ・未治療ろ胞性リンパ腫 寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）を 2 ヶ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 2 ヶ月後に開始）、疾患

	の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する（合計12回投与）。 ・再発／難治性ろ胞性リンパ腫 寛解導入療法に効果を示した再発又は難治性のろ胞性リンパ腫患者に対する維持療法でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）を3ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から3ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する（合計8回投与）。 単剤投与 ・再発／難治性ろ胞性リンパ腫 化学療法抵抗性又は化学療法後に2回以上の再発を認めた臨床病期III～IVのろ胞性リンパ腫成人患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法で、推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。 再発又は難治性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、マブセラ単剤による再投与を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。（5.1 参照） 成人のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マブセラはCHOP療法と併用する。マブセラの推奨投与量は375 mg/m²（体表面積）で化学療法による各治療サイクルのday1において、CHOP療法を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与し、これを8サイクル繰り返す。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした治療において、CHOP療法以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。 慢性リンパ性白血病（CLL） 未治療、及び再発／難治性CLL患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第1サイクルではday0に375 mg/m²（体表面積）、第2サイクル以降はday1に500 mg/m²（体表面積）を投与し、合計6サイクル繰り返す。化学療法はマブセラ投与後に施行する。 関節リウマチ マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。

	マブセラ治療コースは、1000mg の静脈内投与 2 回で構成される。マブセラの推奨投与量は 1 回あたり 1000mg の静脈内投与であり、1 回目投与から 2 週間後に 2 回目の静脈内投与を行う。 2 コース目以降の治療の必要性は、前回の治療から 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行うが、それ以外の場合には疾患活動性が再燃するまで再投与を行わない。 これまで得られているデータから、マブセラによる臨床効果は、通常、最初の投与から 16～24 週の間に見ることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。 成人の寛解導入療法 成人の GPA 及び MPA に対する寛解導入療法におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間投与である（合計 4 回投与）。 成人の維持療法 マブセラによる寛解導入後、成人の GPA 及び MPA 患者には最後のマブセラ投与から 16 週間以上後に維持療法を開始すべきである。 他の標準的な免疫抑制剤による寛解導入療法後、マブセラによる維持療法は寛解後 4 週間以内に開始する。 マブセラは 500mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与し、その後、500mg を 6 ヶ月毎に静脈内投与すべきである。寛解に至った（臨床症状や徴候がない）患者も、少なくとも 24 ヶ月間マブセラを投与されるべきである。再発リスクの高い患者に対しては、医師は最高 5 年間まで、マブセラ維持療法の延長を考慮する。 尋常性天疱瘡 マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。

す。

尋常性天疱瘡患者に対するマブセラの推奨投与量は1回当たり1000mgの静脈内投与であり、グルココルチコイドの漸減コースと組み合わせ、2週間間隔で2回静脈内投与を行う。

維持療法

12、18ヵ月に500mgの維持投与を行い、その後は臨床評価に基づき、必要に応じて6ヵ月毎に投与する。

再発の治療

再発時は、1000mgを静脈内投与する。医師は、臨床評価に基づき、グルココルチコイドの投与量の維持又は増量も考慮する。その後の投与は、前回の投与から16週間以上の間隔を空ける。

特別な患者集団への投与

小児

非ホジキンリンパ腫

6ヵ月齢以上18歳未満の小児の未治療進行性CD20陽性DLBCL/BL/BAL/BLL患者において、マブセラは全身性のLymphoma Malin B (LMB) 化学療法と併用して投与すること（表1、2参照）。マブセラの推奨投与量は375 mg/m²（体表面積）で、投与方法は静脈内投与とする。体表面積以外の方法で用量を調整しないこと。

未治療進行性CD20陽性DLBCL/BL/BAL/BLL以外の疾患における、6ヵ月齢以上18歳未満の小児患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。なお、3歳以下の患者に関するデータは限られている。詳細については5.1の項を参照。誕生から6ヵ月齢未満の小児のCD20陽性DLBCL患者に対しては使用しないこと（5.1参照）。

表1 NHL小児患者に対するマブセラ投与量

サイクル	治療日	投与詳細
前治療（COP）	マブセラ未投与	＝
寛解導入療法コース1 （COPDAM1）	Day -2 （COP pre-phaseの6日目 に相当）	初回寛解導入療法コース期間 中、マブセラ投与前にプレドニ ゾンを化学療法コースの一部と して投与する。
	初回マブセラ投与	
	Day 1	初回のマブセラ投与から48時間

		2 回目のマブセラ投与	後にマブセラを投与する。
<u>寛解導入療法コース 2</u> <u>(COPDAM2)</u>	<u>Day -2</u> <u>3 回目のマブセラ投与</u>		<u>2 回目の寛解導入療法コースにおいて、マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。</u>
	<u>Day 1</u> <u>4 回目のマブセラ投与</u>		<u>3 回目のマブセラ投与の 48 時間後にマブセラを投与する。</u>
<u>地固めコース 1</u> <u>(CYM/CYVE)</u>	<u>Day 1</u> <u>5 回目のマブセラ投与</u>		<u>マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。</u>
<u>地固めコース 2</u> <u>(CYM/CYVE)</u>	<u>Day 1</u> <u>6 回目のマブセラ投与</u>		<u>マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。</u>
<u>維持療法コース 1</u> <u>(M1)</u>	<u>地固めコース 2 (CYVE) の Day 25～28</u> <u>マブセラ未投与</u>		<u>地固めコース 2 (CYVE) 以降に、末梢血中で、ANC>1.0×10⁹/L 及び血小板>100×10⁹/L に回復した時に開始。</u>
<u>維持療法コース 2</u> <u>(M2)</u>	<u>維持期 1 (M1) の Day 28</u> <u>マブセラ未投与</u>		—
<u>ANC = Absolute Neutrophil Count; COP = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone; COPDAM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicin, Methotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)</u>			

表 2 NHL 小児患者に対する治療計画：化学療法とマブセラの併用

<u>治療計画</u>	<u>患者のステージ</u>	<u>投与詳細</u>
<u>グループ B</u>	<u>ステージ III で高 LDH 値 (>N×2)</u>	<u>前治療後に 4 コース：HDMTX 3 g/m² と寛解導入療法 (COPDAM) 2 コースと地固め療法 (CYM) 2 コース</u>
	<u>ステージ IV で CNS 陰性</u>	
<u>グループ C</u>	<u>グループ C1：</u> <u>BAL で CNS 陰性</u> <u>ステージ IV 及び BAL で CNS 陽性、CSF 陰性</u>	<u>前治療後に 6 コース：HDMTX 8 g/m² と寛解導入療法 (COPDAM) 2 コースと地固め療法 (CYVE) 2 コースと維持療法 (M1 と M2) 2 コース</u>
	<u>グループ C3：</u> <u>BAL で CSF 陽性</u> <u>ステージ IV で CSF 陽性</u>	
<u>連続的な治療のコースは血球数が回復し、患者が治療可能な状態であればすぐに実施すること。ただし、28 日間間隔の維持コースは除く。</u>		
<u>BAL = Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia); CSF = Cerebrospinal Fluid; CNS = Central Nervous System; HDMTX = High-dose Methotrexate; LDH = Lactic Acid Dehydrogenase</u>		

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）
寛解導入
小児の重症活動性の GPA 又は MPA の患者において、マブセラの推奨用量は 375 mg/m²BSA を週 1 回、4 週間静脈内投与である。

重症活動性の GPA 又は MPA 以外の適応症において、小児（2 歳以

	上 18 歳未満) 患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。 2 歳未満の小児の重症活動性の GPA 患者又は MPA 患者に対しては、一般的なワクチン（麻疹、おたふく風邪、風疹、ポリオの予防に有効なワクチン）に対する免疫反応が不十分となる可能性があるため、マブセラは使用しない（5.1 参照）。 <i>高齢患者</i> 65 歳以上の患者で投与量の調節は必要とされない。 <i>投与方法</i> <i>全ての適応症</i> 点滴静注用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射する。静脈内への push 又は bolus 投与はしないこと。 投与中の患者におけるサイトカイン放出症候群の発現に十分注意すること（4.4 参照）。重症の反応、特に重症の呼吸困難、気管支痙攣又は低酸素状態の徴候を認めた場合は、直ちに投与を中断すること。NHL 患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の徴候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者において、全ての症状が完全に消失し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常化するまで投与を再開してはならない。再開する場合は、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。再び重症の同じ副作用が発現した場合、投与中止の判断を患者毎に厳密に検討すること。 軽症及び中等症の infusion-related reaction（IRR）（4.8 項）は、通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてもよい。 <i>成人 NHL、CLL、関節リウマチ、尋常性天疱瘡、成人及び小児の GPA 及び MPA</i> <i>初回投与</i> 投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/時であり、投与開始 30 分後から 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。 <i>2 回目以降の投与</i>

	2回目以降のマブセラの投与は100 mg/時で開始し、30分毎に100 mg/時ずつ最大400 mg/時まで注入速度を上げることができる。 <u>小児患者—非ホジキンリンパ腫</u> <u>初回投与</u> <u>推奨される最初の注入速度は0.5 mg/kg/時（最大で50 mg/時）；過敏反応又は infusion-related reaction の発現がない場合には、30分毎に0.5 mg/kg/時ずつ、最大400 mg/時まで注入速度を増加させる。</u> <u>2回目以降の投与</u> <u>マブセラの2回目以降の投与時の最初の注入速度は1 mg/kg/時（最大で50 mg/時）；30分毎に1 mg/kg/時ずつ、最大400 mg/時まで注入速度を増加できる。</u> <u>関節リウマチ</u> 初回投与後に使用できる急速投与スケジュール 初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラ1000mgを投与し、重篤な infusion-related reaction を発現しなかった患者では、2回目以降の投与において、以前投与を行った時と同じ希釈濃度（4 mg/mL で全量250mL）を使用して、急速投与ができる。250 mg/時で30分間投与した後、600 mg/時で90分間投与する。急速投与で忍容性が認められた場合、その後の投与は、この急速投与スケジュールで行うことができる。 不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やマブセラによる過去の治療で重篤な infusion reaction を認めた患者では、急速投与は行わない。 注）要望内容に係る部分は<u>下線</u>
承認年月（または英国における開発の有無）	1998年6月2日（初回承認、ろ胞性 NHL） <u>2020年3月3日（小児 B-NHL に対する LMB レジメンとの併用）</u> 注）要望内容に係る部分は<u>下線</u>
備考	
3）独国 ⁵⁾	
効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
承認年月（または独国における開発の有無）	1998年6月2日（初回承認、ろ胞性 NHL） <u>2020年3月3日（小児 B-NHL に対する LMB レジメンとの併用）</u> 注）要望内容に係る部分は<u>下線</u>

備考	
4) 仏国 ⁵⁾	
効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1998年6月2日（初回承認、ろ胞性NHL） 2020年3月3日（小児B-NHLに対するLMBレジメンとの併用） 注）要望内容に係る部分は下線
備考	
5) 加国 ⁶⁾	
効能・効果	1. 適応症 非ホジキンリンパ腫（NHL） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： ・再発／難治性の低悪性度又はろ胞性CD20陽性B-NHLの治療。 ・CD20陽性びまん性大細胞型B細胞性非ホジキンリンパ腫（DLBCL）に対する、CHOP療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・未治療の臨床病期III／IVのろ胞性CD20陽性B-NHLに対する、CVP療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・CHOP又はCHOPとリツキサン併用療法による寛解導入療法で効果が認められたろ胞性NHL患者に対する維持療法。 ・未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性NHL患者に対するCHOP療法とリツキシマブとの併用、又はCVPとリツキシマブとの併用による寛解導入療法奏効例へのリツキシマブ単剤による維持療法。 慢性リンパ性白血病（CLL） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： ・未治療又は既治療のBinet分類B又はCのB細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）に対するフルダラビン、シクロホスファミドとの併用療法。 リツキサンは、CLLに対する無増悪生存期間の改善に基づき使用される。既治療のCLL患者において全生存期間の改善は認められていない。過去にR-FC療法（リツキサン、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある患者に対するR-FC療法再治療の効果は検討されていない（詳細は、14 CLINICAL TRIALSを参照）。

	関節リウマチ（RA） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： ・1種類以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬による治療で効果不十分又は不耐容となった、中等症から重症の活動性の成人関節リウマチ患者において、徴候や症状を軽減する。 リツキサンとメトトレキサートとの併用により、X線診断所見における関節破壊の進行遅延が示されている。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） リツキサン（注射用リツキシマブ）とグルココルチコイド併用の適応は以下のとおり： ・重症で疾患活動性の高い多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する寛解導入療法。 最新の血管炎に関する診療ガイドラインを参照すること。 1.1 小児 小児（18歳未満）：小児患者に対するリツキサンの安全性及び有効性は確立していない。そのため、Health Canadaは小児患者に対する適応を承認していない。 1.2 高齢者 高齢者（65歳以上）：CLLを対象とした臨床試験の探索的サブグループ解析において、高齢者で本剤の有効性及び安全性の相違が認められている。詳細は、14 CLINICAL TRIALS及び8 ADVERSE REACTIONSを参照。
用法・用量	4 投与量及び投与方法 4.1 投与に関する注意 リツキサンの投与により、過敏反応や重症のinfusion-related reactionが発現する可能性がある（7 WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与の12時間前から投与終了まで、高血圧治療の中止を考慮する。

	臨床的に注意を有する不整脈を発現した患者においては、リツキサン投与中及びその後のリツキサン投与後に心機能モニタリングを実施する。狭心症や不整脈などの心疾患を有する患者では、リツキサン投与中及び投与後にモニタリングを実施する。 4.2 推奨投与量及び投与量の調整 非ホジキンリンパ腫 通常投与量 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫 プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、グルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Eventsを参照）。 初回治療 リツキサン単剤治療の推奨投与量として、375 mg/m^2を週1回、4回投与する（day 1、8、15及び22）。 CVP療法と併用する場合の推奨投与量として、375 mg/m^2を8サイクル投与する（21日／サイクル）。リツキサンはCVP療法の各サイクルの第1日目に、CVP療法のコルチコステロイドを静注後に投与する。 寛解維持療法 未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫に対する寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効を認めた患者に対し、リツキサン単剤による維持療法を実施する場合の推奨投与量は 375 mg/m^2（体表面積）とする。リツキサンの維持療法は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から8週後に開始する。リツキサンは8週間毎に最大12回（2年間）投与する。 再発又は治療抵抗性患者に対する寛解導入療法で効果が認められた患者に対しては、375 mg/m^2を疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間、3ヵ月毎に投与する。

	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、グルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。 リツキサンはCHOP療法と併用する。リツキサンの推奨投与量は375 mg/m²とし、CHOP療法の day 1 に投与する。CHOP療法のグルココルチコイドを静注後にリツキサンを投与し、リツキサン投与後にCHOP療法の他の薬剤（シクロホスファミド、ドキソルビシン及びビンクリスチン）を投与する。 慢性リンパ性白血病 プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。 未治療又は既治療の CLL 患者に対し化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第 1 サイクルでは 375 mg/m²を day 1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m²を day 1 に投与し、合計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法の薬剤を投与する。 CLL 患者での腫瘍崩壊症候群発現リスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール等）の投与による予防処置の開始を推奨する。リンパ球数が 25×10⁹/L を超える CLL 患者では、急性の infusion reaction、及び／又はサイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度を軽減させるため、リツキ

	サンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。 ML17102 試験においては、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 静注）が投与された。ML17102 試験の R-FC 群では、74%の患者でコルチコステロイドが 1 回以上投与され、27%の患者では 2 回以上投与された。 治療中の投与量調整 リツキサン投与量の減量は推奨しないが、CLL に対する ML17102 試験の 47%の患者で、投与延期及び/又は減速の必要性を認め、17%の患者では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤に対する標準的な減量法が適応可能である。リツキサン維持療法において、標準的方法で投与した際に重大な臨床的毒性が発現した場合には投与を延期する。 Zevalin[®]（イブリツモマブ チウキセタン）療法に使用する場合 Zevalin 治療において、リツキサンを 2 回投与する。リツキサン 250 mg/m²を投与した 7～9 日後までに 2 回目投与を行う。2 回目の投与量も 250 mg/m²とし、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。Zevalin の処方情報全文は製品情報を参照。 関節リウマチ（RA） プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 Infusion-related reactions の発現割合と重症度を軽減するため、グルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。リツキサンの各投与時の 30 分前にメチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Rheumatoid Arthritis-Infusion-Related Events を参照）。 通常投与量 リツキサン治療では、1000mg を 2 回点滴静注する。リツキサンの推奨投与量は 1000mg とし、初回投与から 2 週間後に 2 回目の 1000mg を投与する。

	RA 患者に対する再治療 再治療は、前回治療から 24 週後に疾患活動性の評価を行い、疾患活動性が残存する場合又は疾患活動性が再度 DAS28-ESR の 2.6 を超えた場合に考慮する（寛解導入）。前回治療から 16 週間以内に再治療を行わないこと。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） GPA/MPA に対するリツキサンの推奨投与量は 375 mg/m^2（体表面積）とし、週 1 回、4 週間投与する。 重症の血管炎症状を有する患者では、メチルプレドニゾン 1000 mg/day を 1 日～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day（但し、80 mg/day を超えることなく臨床経過に応じて漸減する）の併用を推奨する。この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与中及び 4 週間の投与終了後も継続する。 リツキサン再治療時の安全性及び有効性については確立していない（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS 及び 14 CLINICAL TRIALS 参照）。 4.3 調整 非経口薬剤： 投与準備： 適切な無菌操作を用いること。無菌の注射針及びシリンジを用いる。リツキサンは防腐剤や静菌剤を含有していない。必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ中の最終濃度が $1 \sim 4 \text{ mg/mL}$ となるよう 0.9% 生理食塩液（米国薬局方）又は 5% ブドウ糖液（米国薬局方）で希釈する。泡立ちを防ぐため、穏やかにバッグを反転し液を混和すること。バイアル中に残存する未使用の薬剤は全て破棄すること。バイアル中の薬剤は、投与に先立ち、異物や微粒子、変色を目視で検査する。使用中の安定性については製品情報の 11 STRAGE, STABILITY AND DISPOSAL を参照。 配合変化 リツキサンは、ポリ塩化ビニル又はポリエチレンバッグによる配合変

	化は確認されていない。 4.4 投与方法 リツキサン（リツキシマブ）投与は、緊急時に適切な医学的処置が行える環境下（3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）において、重症の輸注時反応への対処が可能な医師の管理のもとで行う。 リツキサンは、専用ラインにより静脈内投与する。静脈内へ、push やbolusでの投与はしないこと。 慢性リンパ性白血病 静脈内へ push や bolus での投与はしないこと。リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。プレメディケーションは infusion-related events の軽減に有効である。CLL に対する ML17102 試験において、ほとんどの患者に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾン 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 静注）が投与された。 初回投与 リツキサン希釈溶液は、50 mg/時で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は infusion-related events を認めない場合、30 分毎に 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。過敏反応又は infusion-related events が発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照）。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。 2 回目以降の投与 100 mg/時で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 関節リウマチ 各治療コースの初回投与 投与開始時の注入投与速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。

	各治療コースの 2 回目の投与 2 回目投与の場合、100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 2 回目以降の投与における 120 分間投与（4 mg/mL で全量を 250mL に調製、関節リウマチのみ） 標準的投与スケジュールによる先行投与で、重篤な輸注関連の有害事象を発現しなかった患者では、2 回目以降の投与において、希釈濃度 4 mg/mL で希釈溶液を 250mL に調製し、120 分間投与を行うことができる。62.5 mL/時（125mg）で投与を開始し 30 分間投与した後、150 mL/時（875mg）で 90 分間投与する。120 分間投与の忍容性が認められた場合、その後の投与は、120 分間投与スケジュールで投与することができる。 不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキサンによる過去の治療で重篤な infusion reaction を認めた患者では、120 分間投与は行わない。 RA 及び GPA/MPA 患者に対するリツキサン投与促進のため、JointEffort®プログラムが立ち上げられている。JointEffort®プログラムについては電話 1-888-748-8926 で確認できる。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） 初回投与 投与開始時の注入投与速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。 2 回目以降の投与 2 回目投与の場合、100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 GPA/MPA 患者においては、治療中及び治療後にニューモシスチス・

	イロベチイ肺炎（PCP）に対する予防処置が推奨される。 RA 及び GPA/MPA 患者に対するリツキサン投与促進のため、JointEffort®プログラムが立ち上げられている。JointEffort®プログラムについては電話 1-888-748-8926 で確認できる。 投与できなかった場合の対応 投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略せず、予め規定した治療サイクル数及び投与間隔に基づき、医師の判断で、後日投与する。 過剰投与 ヒトを対象とした臨床試験においてリツキサンの過剰投与を行った経験はない。これまでに 1 回当たり 1000mg を超える投与を検討した臨床試験はない。これまでに試験的に投与された最大投与量は、CLL 患者に対する 5g である。その場合も新たな安全性シグナルは認められていない。リツキサンを過剰投与した患者については速やかに投与を中断し、十分にモニタリングする。モニタリングでは、血液細胞数の定期的な確認の必要性や、患者の B 細胞数が枯渇している間の感染症発現リスクの上昇を考慮する。 リツキサンの過剰投与が疑われる場合には地域の毒物管理センターに連絡すること。
承認年月（または加国における開発の有無）	2000 年 3 月 17 日（初回承認、ろ胞性 NHL）
備考	小児 B-NHL に対する承認はない（2025 年 4 月現在）
6）豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	1998 年 8 月 21 日にろ胞性 NHL で初回承認を取得したが、2022 年 2 月 25 日で販売が終了している。
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	① NCCN の診療ガイドライン NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas Version 1. 2025 - April 3, 2025.⁷⁾ ② 米国国立がん研究所の PDQ® Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) - Health Professional Version.⁸⁾							
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① NCCN の診療ガイドライン 小児 BL 及び DLBCL の下記リスク群における寛解導入療法として、COG ANHL1131 レジメン [French -American - British (以下、FAB) /LMB96 レジメンに基づく] と本剤の併用を推奨している (Inter-B-NHL Ritux 2010 試験を引用)。 (1) Group B 低リスク群 [切除されていないステージ I 期、腹部外病変を有するステージ II 期、又は乳酸脱水素酵素 (以下、LDH) $\leq 2 \times$ 基準値上限 (以下、ULN) のステージ III 期] 【推奨度：カテゴリー2A】 (2) Group B 高リスク群 [LDH$> 2 \times$ ULN を伴うステージ III 期、又は骨髓芽球が 25%未満の中枢神経系病変 (以下、CNS) 以外のステージ IV 期] 【推奨度：カテゴリー1】 (3) Group C [全ての CNS 病変及び／又は骨髓芽球が 25%以上] 【推奨度：カテゴリー1】 また、縦隔原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (以下、PMBL) における寛解導入療法として、LMB-modified レジメンと本剤の併用を推奨している。 ② 米国国立がん研究所の PDQ® BL/BAL 及び DLBCL の下記病期層における寛解導入療法として、COG ANHL1131 レジメン (FAB/LMB96 レジメンに基づく) と本剤の併用を推奨している (Inter-B-NHL Ritux 2010 試験を引用)。 <table border="1" data-bbox="491 1733 1401 2029"> <thead> <tr> <th>Stratum</th><th>Disease Manifestation</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td><td>Completely resected stage I and abdominal stage II</td></tr> <tr> <td rowspan="2">B^a</td><td>Multiple extra-abdominal sites</td></tr> <tr> <td>Nonresected stage I and II, III, IV (marrow $< 25\%$ blasts, no CNS disease); epidural masses (stage III Murphy staging) are treated as group B unless there is evidence of dural invasion</td></tr> </tbody> </table>	Stratum	Disease Manifestation	A	Completely resected stage I and abdominal stage II	B ^a	Multiple extra-abdominal sites	Nonresected stage I and II, III, IV (marrow $< 25\%$ blasts, no CNS disease); epidural masses (stage III Murphy staging) are treated as group B unless there is evidence of dural invasion
Stratum	Disease Manifestation							
A	Completely resected stage I and abdominal stage II							
B ^a	Multiple extra-abdominal sites							
	Nonresected stage I and II, III, IV (marrow $< 25\%$ blasts, no CNS disease); epidural masses (stage III Murphy staging) are treated as group B unless there is evidence of dural invasion							

	C	Mature B-cell ALL (>25% blasts in marrow) and/or CNS disease
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① NCCN の診療ガイドライン (1) Group B “PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY (BL and DLBCL)”にて、Group B に対する寛解導入療法の推奨レジメンとして”COG ANHL1131 (based on FAB/LMB96) Regimen B”が示されており、以下の記載がある。 ▶ Regimen B/Induction 1 & 2 R-COPADM ◇ Induction I starts on day 8 of the COP pre-phase. Note: If rituximab is included, the first dose is given on day 6 of the pre-phase. - In the event the patient is too ill to proceed to COPADM1, a second COP phase may be administered. - In the event of significant effusions or renal dysfunction on day 1, high-dose methotrexate may be delayed to day 5 or omitted in the context of persistent or large fluid collections. - In the event the patient requires second COP pre-phase, the patient should not repeat day minus 2 (day 6 of COP pre-phase) Rituximab if already received. ◇ Induction II starts 16-21 days after the start of Induction I, as soon as counts are recovering toward absolute neutrophil count (ANC) 750 and platelets 75,000, resolving mucositis and clinically stable. Delays are to be avoided. Give day minus 2 rituximab as counts start recovering. [Dose and schedule] Rituximab: 375 mg/m²/day on day minus 2 (day 6 of COP pre-phase for R-COPADM1 [can be administered prior to response assessment]) and day 1 ▶ Regimen B/Consolidation 1 & 2 R-CYM (rituximab, cytarabine, methotrexate) ◇ Consolidation cycles start 16-21 days after the start of the previous cycle, as soon as counts are recovering toward ANC 750 and platelets 75,000, resolving mucositis and clinically stable. If not in remission after CYM 1, change to Group C1, CNS-negative starting with R-CYVE 1 (rituximab, cytarabine, etoposide). [Dose and schedule] Rituximab: 375 mg/m²/day on day 1	

	(2) Group C “PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY (BL and DLBCL)”にて、Group C に対する寛解導入療法の推奨レジメンとして”COG ANHL1131 (based on FAB/LMB96 with omission of M3 and M4 cycles) Regimen C1”及び”COG ANHL1131 Regimen C3”が示されており、以下の記載がある。 Preferred Regimens for Induction Therapy (Group C) ▪ COG ANHL1131 (based on FAB/LMB96 with omission of M3 and M4 cycles) Regimen C1 ▶ Regimen C1/Induction 1 & 2 R-COPADM ◇ Induction I starts on day 8 of the COP pre-phase. Note: The first dose of rituximab is given on day 6 of the pre-phase. - In the event the patient is too ill to proceed to R-COPADM1, a second COP phase may be administered. - In the event of significant effusions or renal dysfunction on day 1, high-dose methotrexate may be delayed to day 5 or omitted in the context of persistent or large fluid collections. ◇ Induction II starts 16-21 days after the start of Induction I, as soon as counts are recovering toward ANC 750 and platelets 75,000, resolving mucositis and clinically stable. Delays are to be avoided. Give day minus 2 rituximab as counts start recovering. [Dose and schedule] Rituximab: 375 mg/m² on day minus 2 (day 6 of COP pre-phase for R-COPADM1 [can be administered prior to response assessment]) and day 1 ▶ Regimen C1/Consolidation 1 & 2 R-CYVE ◇ Consolidation cycles start 16-21 days after the start of the previous cycle, as soon as counts are recovering toward ANC 750 and platelets 75,000, resolving mucositis and clinically stable. If not in remission after R-CYVE 2 cycle, proceed to treatment for refractory disease. [Dose and schedule] Rituximab: 375 mg/m² on day 1 ▪ COG ANHL1131 Regimen C3 ▶ This regimen is identical to Regimen C1 with the following exception: ◇ The high-dose methotrexate (8 gm/m²) during R-COPADM2, at day 18 of

R-CYVE 1, and in maintenance 1 is infused over 24 hours with leucovorin beginning at hour 36 after start of methotrexate. (Methotrexate 1.6 gm/m² over 30 minutes followed by 6.4 gm/m² over 23.5 hours)

(3) PMBL

“PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY (PMBL)”にて、PMBL に対する寛解導入療法の推奨レジメンとして”LMB-Modified B/C Chemotherapy + Rituximab (based on FAB/LMB96)”が示されており、以下の記載がある。

▶ Induction – 2 cycles of R-COPADM

[Dose and schedule]

Rituximab: 375 mg/m²/day on day 1

▶ Consolidation – 2 cycles of R-CYVE

[Dose and schedule]

Rituximab: 375 mg/m² on day 1

② 米国国立がん研究所の PDQ[®]

(1) BL/BAL 及び DLBCL のグループ B 及びグループ C における治療選択肢として、それぞれ以下の記載がある (Inter-B-NHL Ritux 2010 試験を引用)。

Stratum	Disease Manifestations	Treatment
A	Completely resected stage I and abdominal stage II	Two cycles of chemotherapy
B	Multiple extra-abdominal sites	Prephase + four cycles of chemotherapy (reduced-intensity arm)
	Non resected stage I and II, III (normal LDH)	
	Stage III (elevated LDH), marrow < 25% blasts, no stage IV CNS disease	Prephase + four cycles of chemotherapy (reduced-intensity arm) + six doses of rituximab
C	Mature B-cell ALL (>25% blasts in marrow) and/or stage IV CNS disease	Prephase + six cycles of chemotherapy (full-intensity arm) and only two maintenance cycles + six doses of

			rituximab	
ガイドラインの根拠論文	① NCCN の診療ガイドライン [72] Minard-Colin V, Aupérin A, Pilon M, et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. N Engl J Med 2020; 382(23): 2207-2219.¹⁾ [77] Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. Leukemia 2013; 27(5): 1174-1177.⁹⁾ [81] Goldman S, Smith L, Galardy P, et al. Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. Br J Haematol 2014; 167(3): 394-401.¹⁰⁾ [83] Frazer JK, Li KJ, Galardy PJ, et al. Excellent outcomes in children and adolescents with CNS+ Burkitt lymphoma or other mature B-NHL using only intrathecal and systemic chemoimmunotherapy: results from FAB/LMB96 and COG ANHL01P1. Br J Haematol 2019; 185 (2): 374-377.¹¹⁾ [122] Dourthe ME, Phulpin A, Auperin A, et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. Haematologica 2022; 107(9): 2173-2182.¹²⁾ [123] Dourthe ME, Auperin A, Rigaud C, et al. Excellent outcome of children/adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB-based chemotherapy regimen with rituximab. Haematologica 2024; 109(11): 3790-3794.¹³⁾ ② 米国国立がん研究所の PDQ® [24] Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. Leukemia 2013; 27(5): 1174-1177.⁹⁾ [26] Minard-Colin V, Aupérin A, Pilon M, et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. N Engl J Med 2020; 382(23): 2207-2219.¹⁾ [30] Barth MJ, Goldman S, Smith L, et al. Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with <i>de novo</i> intermediate and advanced			

	mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report. Br J Haematol 2013; 162(5): 678-683.¹⁴⁾ [31] Goldman S, Smith L, Galardy P, et al. Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. Br J Haematol 2014; 167 (3): 394-401.¹⁰⁾ [32] Frazer JK, Li KJ, Galardy PJ, et al. Excellent outcomes in children and adolescents with CNS+ Burkitt lymphoma or other mature B-NHL using only intrathecal and systemic chemoimmunotherapy: results from FAB/LMB96 and COG ANHL01P1. Br J Haematol 2019; 185 (2): 374-377.¹¹⁾ [33] Alexander S, Aupérin A, Bomken S, et al. Effect of rituximab on immune status in children with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: a prespecified secondary analysis of the Inter-B-NHL Ritux 2010 trial. Lancet Haematol 2023; 10 (6): e445-e457.¹⁵⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	① 英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン Guideline for management of mature B-cell non-Hodgkin lymphoma.¹⁶⁾ ② 欧州国際共同研究グループ (EICNHL) 及び国際 BFM 研究グループによる、小児及び思春期の NHL に関する欧州標準臨床診療レコメンデーション European standard clinical practice recommendations for non-hodgkin lymphoma of childhood and adolescence.¹⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① 英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン以下の High リスク例に対して LMB レジメンと本剤の併用が推奨されている。 (1) Group B: Stage III+LDH > 2ULN Stage IV – not fulfilling criteria for Group C (bone marrow involvement < 25%) (2) Group C1: Bone marrow positive (>25% of nucleated cells) CNS positive (CSF negative) (3) Group C3 Burkitt lymphoma cells in CSF

	② EICNHL 及び国際BFM 研究グループによる、小児及び思春期の NHL に関する欧州標準臨床診療レコメンデーション “3.2.2 Therapeutic groups and treatment schemes according to the European Intergroup for Children Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) concept”にて、リスク B II、C1 及び C2 例（Table 9 参照）における寛解導入療法として LMB レジメンと本剤の併用を推奨している（Inter-B-NHL Ritux 2010 試験を引用）。 Table 9. Risk group classification for B-NHL/B-AL according to the EICNHL concept <table><tr><th>Risk group</th><th>Resection status</th><th>Stage and initial serum LDH level</th></tr><tr><td>A</td><td>complete</td><td></td></tr><tr><td>B I</td><td>Incomplete</td><td>stage I, II and III with LDH < 2 UNL and good response to COP (> 20% reduction)</td></tr><tr><td>B II (high risk)</td><td>Incomplete</td><td>B I with poor response to COP (< 20% reduction) stage III with LDH > 2 × ULN and stage IV CNS negative</td></tr><tr><td>C1</td><td>Incomplete</td><td>stage IV CNS positive and CSF negative B-AL CNS negative</td></tr><tr><td>C3</td><td>Incomplete</td><td>B-AL CNS positive (with blasts)</td></tr></table>	Risk group	Resection status	Stage and initial serum LDH level	A	complete		B I	Incomplete	stage I, II and III with LDH < 2 UNL and good response to COP (> 20% reduction)	B II (high risk)	Incomplete	B I with poor response to COP (< 20% reduction) stage III with LDH > 2 × ULN and stage IV CNS negative	C1	Incomplete	stage IV CNS positive and CSF negative B-AL CNS negative	C3	Incomplete	B-AL CNS positive (with blasts)
Risk group	Resection status	Stage and initial serum LDH level																	
A	complete																		
B I	Incomplete	stage I, II and III with LDH < 2 UNL and good response to COP (> 20% reduction)																	
B II (high risk)	Incomplete	B I with poor response to COP (< 20% reduction) stage III with LDH > 2 × ULN and stage IV CNS negative																	
C1	Incomplete	stage IV CNS positive and CSF negative B-AL CNS negative																	
C3	Incomplete	B-AL CNS positive (with blasts)																	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	① 英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン 7. Group B, high risk COP*→R-COPADM→R-COPADM→R-CYM[#]→R-CYM HDMTX 3g/m² infused over 3h *Non responder at D7: assigned to group C1 # If residual mass with documented viable cells, assigned to group C1 starting at 1st R-CYVE 7.1. Group B, high risk pre-phase: COP Rituximab 375 mg/m² on D6 (= D-2 R-COPADM1). Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. ALL PATIENTS RECEIVE RITUXIMAB AND SHOULD RECEIVE IT AT D-2 OF COURSE N°1, ie, AT D6 OF COP, one day before the D7 COP																		

	evaluation. There may be situations where it does not seem possible to proceed with R-COPADM1 at D8, then a second course of COP should be considered: - the patient is too unstable to receive R-COPADM1, i.e. patients with renal failure, creatinine clearance $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, septicaemia or other sepsis or grade 3/4 organ toxicity, then a second course of COP should be considered. - In the case of significant effusion at diagnosis (with a risk of MTX accumulation): - If the effusion is small at D7 assessment, ignore and continue R-COPADM1. - If significant effusions but adequate overall response then give next course with MTX at day 5 instead of day 1 or consider to give a second course COP. - If significant effusions and no response ($< 20\%$ reduction), then move to Group C1 and give next course with MTX at day 5 instead of day 1 (as long as effusions small). - elevation of transaminases, sometimes with an increase in liver size, can be seen after COP and is probably due to a combination of corticosteroids and poor nutrition status (where this was present at outset). In the case of transaminases $> 10 \times \text{ULN}$ it is preferable to wait 48 hours and proceed to R-COPADM1 if transaminases decrease. If not, give a second course of COP. In any case when R-COPADM1 has to be postponed, Rituximab will not be given with R-COPADM1, but at the planned time, ie at D6 and D8 of 1st COP, if the clinical situation is controlled. 7.2. Group B, high risk: Induction: R-COPADM course n°1 and course n°2 R-COPADM1 starts on D8 of COP (can delay for up to 3 days if ongoing metabolic/other problems). Note: Control renal function before administering methotrexate. If GFR is $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ delay methotrexate until GFR $> 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Rituximab 375 mg/m^2 on D-2 (= D6 COP) and on D1, before starting chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice.

	2nd course of R-COPADM: is identical to course n°1. It should start as soon as peripheral blood counts have recovered (ANC ~ $1.0 \times 10^9/l$ and platelets ~ $100 \times 10^9/l$) (but not less than D16) generally around D18-21 and should be no more than 21 days after D1 of the first course. Rituximab at D-2 should be given as soon as peripheral blood count is starting to recover (ANC ~ $0.5 \times 10^9/l$) and fever has resolved, so that course R-COPADM2 can start as soon as peripheral count has recovered (ANC ~ $1.0 \times 10^9/l$ and platelets ~ $100 \times 10^9/l$). It is very important not to delay the start of course n°2, as delay between the 2 courses has been shown to be of adverse prognostic significance. Note: G-CSF is not recommended after these courses. If G-CSF is given after the first COPADM course, it should have been discontinued for at least 48 hours prior to start the second course of COPADM. 7.3. Group B, high risk: CONSOLIDATION: 2 × R-CYM = Course n°3 and course n°4 First R-CYM (= course n°3) should start when the peripheral counts have recovered following 2nd course of R-COPADM, with ANC ~ $1.0 \times 10^9/l$ and platelets ~ $100 \times 10^9/l$ (but not less than D16). Rituximab 375 mg/m² on D1, before starting chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. Following recovery from 1st R-CYM a full assessment of response should be carried out (see section 11.5). If complete remission is not obtained with histological confirmation, the patient (“slow responder”) should be switched to C1 regimen starting at R-CYVE. They will receive rituximab only with the first R-CYVE in order to receive a total of 6 courses. Second R-CYM is identical to course n°3. It should start as soon as peripheral counts have recovered (ANC ~ $1.0 \times 10^9/l$ and platelets ~ $100 \times 10^9/l$). 8. Group C1 – Burkitt acute leukaemia and CNS positive (CSF negative) COP* → R-COPADM1 → R-COPADM2 → R-CYVE** → R-CYVE → M1 → M2 HDMTX 8 g/m² infused over 4h * Non responder at D7: assigned to group C3

	**CNS pos: IT before each CYVE and HDMTX between 1st and 2nd CVYE 8.1. Group C1 Pre-phase: COP Rituximab 375 mg/m² on D6 (= D-2 R-COPADM1). Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. ALL PATIENTS RECEIVE RITUXIMAB AND SHOULD RECEIVE IT AT D-2 OF COURSE N°1, ie, AT D6 OF COP, one day before the D7 COP evaluation. There may be situations where it does not seem possible to proceed with R-COPADM1 at D8, then a second course of COP should be considered: • the patient is too unstable to receive R-COPADM1, i.e. patients with renal failure, creatinine clearance < 60 ml/min/1.73m², septicemia or other sepsis or grade 3/4 organ toxicity, then a second course of COP should be considered. • In the case of significant effusion at diagnosis (with a risk of MTX accumulation): - If the effusion is small at D7 assessment, ignore and continue R-COPADM1. - If significant effusions but adequate overall response then give next course with MTX at day 5 instead of day 1 or consider to give a second course COP. - If significant effusions and no response (< 20% reduction), then move to Group C3 and give next course with MTX at day 5 instead of day 1 (as long as effusions small). • elevation of transaminases, sometimes with an increase in liver size, can be seen after COP and is probably due to a combination of corticosteroids and poor nutrition status (where this was present at outset). In the case of transaminases > 10 × ULN it is preferable to wait 48 hours and proceed to R-COPADM1 if transaminases decrease. If not, give a second course of COP. In any case when R-COPADM1 has to be postponed, Rituximab will not be given with R-COPADM1, but at the planned time, ie at D6 and D8 of 1st COP, if the clinical situation is controlled. 8.2. Group C1- INDUCTION: R-COPADM course n°1 and course n°2 R-COPADM1 starts on COP D8 (can delay for up to 3 days if ongoing metabolic/other problems).

	Note: Control renal function before administrating methotrexate. If GFR is $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ delay methotrexate until $\text{GFR} > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Rituximab 375 mg/m^2 on D-2 (= D6 COP) and on D1, before starting chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. 8.3 Group C1 INDUCTION: R-COPADM2 course n°2 <u>R-COPADM2 (course n°2)</u> is identical to R-COPADM1, EXCEPT cyclophosphamide: $500 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$, every 12 hours on D 2-4 (total 6 doses). It should start as soon as peripheral counts have recovered ($\text{ANC} \sim 1.0 \times 10^9/\text{l}$ and platelets $\sim 100 \times 10^9/\text{l}$), (but not less than D16), generally around D18-21 and should be no more than 21 days after D1 of the first course. Rituximab of D-2 should be given as soon as peripheral is starting to recover ($\text{ANC} \sim 0.5 \times 10^9/\text{l}$) and fever has resolved, so that COPADM2 can start as soon as peripheral count has recovered. Note: If G- CSF is given after the first R-COPADM course it should have been discontinued for at least 48 hours prior to start R-COPADM2. 8.4. Group C1- B-AL, CNS neg CONSOLIDATION: R-CYVE course n°3 and course n°4 First R-CYVE (course n°3) should start after R-COPADM2 when peripheral counts have recovered with $\text{ANC} \sim 1.0 \times 10^9/\text{l}$ and platelets $\sim 100 \times 10^9/\text{l}$ (usually by day 18, but not less than D16). Rituximab 375 mg/m^2 on D1, before chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. 8.5. Group C1 – CNS pos CONSOLIDATION: R-IT-CYVE 1 High dose methotrexate If CNS positive, the HDMTX + TIT course is given only after 1st (R) CYVE (course n°3), about D18 when $\text{ANC} \sim 0.5 \times 10^9/\text{l}$ and platelets $\sim 50 \times 10^9/\text{l}$ and 48 hrs after any G-CSF injections or platelet transfusions. Transaminases should be $< \text{ULN} \times 10$. Rituximab 375 mg/m^2 on D1, before chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice.

	R-CYVE2 (course n°4) is identical to course n°3, (but without HDMTX & IT of D18-19 for CNS positive patients) and should start as soon as peripheral counts have recovered (ANC $\sim 1.0 \times 10^9/l$ and platelets $\sim 100 \times 10^9/l$) (usually by days 25 to 28). Following recovery from course n°4 (R-CYVE2), a full assessment of response should be carried out. The patient should be in CR to continue on protocol. Only progressive disease or incomplete remission with histological confirmation of presence of viable cells in the residue will be considered as treatment failure. A decision should not be taken on the basis of a positive PET/CT alone. 9. Group C3 - CSF positive COP → R-COPADM1 → R-COPADM2 → R-IT-CYVE-MTX → R-IT-CYVE → M1 → M2 HDMTX 8 g/m² infused over 24h, except in 1st COPADM 9.1. Group C3 Pre-phase: COP Rituximab 375 mg/m² on D6 (=D-2 R-COPADM1) Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. ALL PATIENTS RECEIVE RITUXIMAB AND SHOULD RECEIVE IT AT D-2 OF R-COPADM1, ie, AT D6 OF COP, one day before the D7 COP evaluation. There may be situations where it does not seem possible to proceed with R-COPADM1 at D8, then a second course of COP should be considered: - the patient is too unstable to receive R-COPADM1, i.e. patients with renal failure, creatinine clearance < 60 ml/min, septicaemia or other sepsis or grade 3/4 organ toxicity, then a second course of COP should be considered. - In the case of significant effusion at diagnosis (with a risk of MTX accumulation): - If the effusion is small at D7 assessment, ignore and continue R-COPADM1. - If significant effusions but adequate overall response then give next course with MTX at day 5 instead of day 1 or consider to give a second course COP. - If significant effusions and no response, then move to next course with MTX at day 5 instead of day 1 (as long as effusions small).

	elevation of transaminases, sometimes with an increase in liver size, can be seen after COP and is probably due to a combination of corticosteroids and poor nutrition status (where this was present at outset). In the case of transaminases $> 10 \times \text{ULN}$ it is preferable to wait 48 hours and proceed to R-COPADM1 if transaminases decrease. If not, give a second course of COP. In any case when R-COPADM1 has to be postponed, Rituximab will not be given with R-COPADM1, but at the planned time, ie at D6 and D8 of 1st COP, if the clinical situation is controlled. 9.2. Group C3 - INDUCTION: R-COPADM1 course n°1 The difference between R-COPADM1 and R-COPADM2 is the duration of infusion of methotrexate and dose of cyclophosphamide which is doubled in R-COPADM2. R-COPADM1 starts on D8 after COP (delay for up to 3 days if ongoing metabolic/other problems). Note: Control renal function before administering methotrexate. If GFR is $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ delay methotrexate until GFR $> 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. HDMTX 8g/m^2 is given over 24 hours infusion except in the first course where it is given over 4 hours. Rituximab 375 mg/m^2 on D-2 (=D6 COP) and on D1, before starting chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. 9.3. Group C3 - INDUCTION: R-COPADM2 course n°2 COPADM2 should start as soon as peripheral counts have recovered (ANC $\sim 1.0 \times 10^9/\text{l}$ and platelets $\sim 100 \times 10^9/\text{l}$), (but not less than D16), generally around D18-21 and should be no more than 21 days after D1 of the first course. Rituximab of D-2 should be given as soon as peripheral is starting to recover (ANC $\sim 0.5 \times 10^9/\text{l}$) and fever has resolved, so that R-COPADM2 can start as soon as peripheral count has recovered. If G-CSF is given after the first R-COPADM course it should have been discontinued for at least 48 hours prior to start of the course R-COPADM2. <u>R-COPADM2 (course n°2)</u> is identical to R-COPADM1, EXCEPT infusion time of MTX is 24 hours (rescue at hour 36) and cyclophosphamide: 500 mg/m^2 /dose, every 12 hours on D 2-4.

	Rituximab 375 mg/m² on D-2 (= D6 COP) and on D1, before starting chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. 9.4. Group C3 - CONSOLIDATION: R-IT-CYVE course n°3 and course n°4 First R-IT-CYVE +MTX (course n°3) should start after R-COPADM2 when peripheral counts have recovered with ANC ~ 1.0 × 10⁹/l and platelets ~ 100 × 10⁹/l (usually by D18, but not less than D16). Rituximab 375 mg/m² on D1, before chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. 9.5. Group C3 – CONSOLIDATION: R-IT-CYVE 1 High dose methotrexate High dose methotrexate and triple IT drugs are given only following the first R-CYVE. Rituximab on D1 9.6. C3: R-IT-CYVE 2 (course n°4) The 2nd R-IT-CYVE (course n°4) is without HD MTX and triple IT on D18-19. It should start as soon as peripheral counts have recovered (ANC ~ 1.0 × 10⁹/l and platelets ~ 100 × 10⁹/l). Rituximab on D1 ② EICNHL 及び国際 BFM 研究グループによる、小児及び思春期の NHL に関する欧州標準臨床診療レコメンデーション リスク B II、C1 及び C3 例における寛解導入療法として以下の記載がある。 ● B-II: COP - R-COPADM - R-COPADM - R-CYM - R-CYM ● C1: COP - R-COPADM - R-COPADM2 - R-CYVE - R-CYVE - m1 - m2 ● C3: COP - R-COPADM - R-COPADM2 - R-IT-CYVE-MTX - R-IT-CYVE - m1 - m2 <u>When to start each cycle:</u> After the first cycle, or pre-phase (COP) and first cycle, each course starts as soon as an adequate clinical condition without infection, granulocytes > 1 ×

	$10^9/l$ and platelets $> 100 \times 10^9/l$ is accomplished. This usually happens at around 18 to 21 days after the cycle except between CYVE cycles in positive CNS patients, which is around the 28th day. - The Rituximab dose of day -2 could start as soon as granulocytes $\geq 0.5 \times 10^9/l$ without infection. - The second cycle usually starts around 18 days after the first one; it is recommended to be no less than 16 days or more than 21 days later. If the clinical condition does not allow starting treatment before 21 days, a “waiting COP” or at least a rituximab interphase would be an option to avoid treatment discontinuation. <u>Rituximab window R for high risk patients (prior to each course except the COP pre-phase)</u> - Rituximab 375 mg/m²/d IV on days -2 and 1 for R-COPADM/R-COPADM2 and on day 1 for R-CYM and R-CYVE.
ガイドラインの根拠論文	① 英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン • Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. Leukemia 2013; 27(5): 1174-1177.⁹⁾ • Minard-Colin V, Aupérin A, Pillon M, et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. N Engl J Med 2020; 382(23): 2207-2219.¹⁾ ② EICNHL 及び国際 BFM による、小児及び思春期の NHL に関する欧州標準臨床診療レコメンデーション [40] Minard-Colin V, Auperin A, Pillon M, et al. Results of the randomized Intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): Evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemotherapy (CT) regimen. Journal of Clinical Oncology 2016; 34(15 suppl): 10507-10507. (Meeting Abstract: 2016 ASCO Annual Meeting I)¹⁸⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国のガイドライン②と同様
効能・効果	

（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4）仏国	
ガイドライン名	英国のガイドライン②と同様
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5）加国	
ガイドライン名	該当なし
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	該当なし
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

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

＜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＞

2023年9月7日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において“rituximab (non hodgkin lymphoma) and (pediatric or children)”で検索し、日本語又は英語で記載された文献 418 報を得た。

この中から、開発要望にて要望されている用法・用量である本剤と LMB レジメンの併用に関連した 7 報について以下に示し、本剤と LMB レジメンの併用に関して記載のある総説 2 報について、開発要望書に記載された報告分を含めて「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」に記載した。

＜海外における臨床試験等＞

1) Effect of rituximab on immune status in children with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: a prespecified secondary analysis of the Inter-B-NHL Ritux 2010 trial. (Alexander S, et al. Lancet Haematol 2023; 10(6): e445-e457.)¹⁵⁾

欧米で実施された Inter-B-NHL Ritux 2010 試験では、高リスクの小児及び思春期 B-NHL 患者（生後 6 ヶ月～18 歳）を対象とし、化学療法にリツキシマブを上乗せすることで予後が改善することが示された。一方で、治療後の免疫再構築に対するリツキシマブの効果については、十分な検討がなされていない。本研究では、Inter-B-NHL Ritux 2010 試験にて事前に規定された副次的評価項目である、化学療法にリツキシマブを上乗せした場合の既存免疫への影響について評価した。

Inter-B-NHL Ritux 2010 試験は、高リスクの小児 B-NHL 患者（生後 6 ヶ月～18 歳）を対象に、化学療法単独又は化学療法とリツキシマブの併用療法を比較したオープンラベルランダム化第 III 相国際共同試験である。免疫の状態の評価は、ベースライン時、治療終了 1 ヶ月後、治療開始 1 年後に行い、その後は正常化するまで毎年行った。副次的評価項目では、全リン

パ球数、B 細胞数、IgG 値を主な評価項目とし、各 Visit においてリンパ球数及び IgG 低値を示した患者の割合を確認した。その他のエンドポイントは、免疫グロブリン補充療法の実施、ワクチン接種への影響等とした。免疫学的エンドポイントの評価対象集団は、1 観察時点において免疫パラメータを 1 つ以上測定した適格集団とした。

2011 年 12 月 19 日から 2017 年 6 月 13 日までに、421 例(男児 344 例 [82%]、女児 77 例 [18%]、平均年齢 8.8 [標準偏差 (SD) 4.1 歳] が登録され、ベースライン時か観察期間中、又はその両時点での免疫データを有していた。試験集団には、無作為に割り付けられた患者 (n= 289) と、予定された中間解析後に登録された非無作為コホート (n= 132) が含まれた。ベースライン時、データが確認された 290 例中 99 例 (34%) にリンパ球減少症が認められ (末梢血芽細胞を伴う骨髄疾患例は除く)、368 例中 178 例 (48%) に低ガンマグロブリン血症が認められた。

免疫の状態の主な評価項目について、治療終了から 1 ヶ月後、リツキシマブ併用化学療法を受けた患者では、化学療法単独を受けた患者よりもリンパ球減少症の発現割合が高く [106 例中 86 例 (81%) vs. 89 例中 53 例 (60%)、オッズ比 (OR) 2.92 [95%信頼区間 (95%CI) 1.53-5.57]、 $p=0.0011$]、B 細胞リンパ球減少症 [75 例中 72 例 (96%) vs. 56 例中 36 例 (64%)、OR: 13.33 (95%CI: 3.71-47.84)、 $p<0.0001$]、及び低ガンマグロブリン血症 [95 例中 67 例 (71%) vs. 79 例中 37 例 (47%)、OR: 2.72 (95%CI: 1.45-5.07)、 $p=0.0017$] も同様であった。低ガンマグロブリン血症については 1 年後も有意差が認められた [94 例中 52 例 (55%) vs. 63 例中 16 例 (25%)、OR :3.64 (95%CI: 1.81-7.31)、 $p=0.0003$]。

その他の評価項目について、リツキシマブ併用化学療法群では化学療法群よりも免疫グロブリン濃度が低く、免疫グロブリン補充療法を受けた割合が高かった [164 例中 26 例 (16%) vs. 63 例中 9 例 (7%)、HR:2.63 (95%CI: 1.23-5.62)、 $p=0.010$]。非無作為割り付け例を含めた治療群のうち、ワクチンによる液性免疫が消失した患者の割合は、ポリオに対する液性免疫 47 例中 4 例 (9%)、肺炎球菌に対する液性免疫では 50 例中 21 例 (42%) と幅が認められた。378 例中 47 例 (12%) ではベースライン時に $CD19^+CD20^+$ B 細胞数又は $CD3^+CD4^+$ T 細胞数が著明に低下 (<100 cells/ μ L)、また IgG 値が著明に低下しており、そのうち免疫パラメータの追跡調査データが利用可能な 24 例中 18 例 (75%) では、最終評価時点 (治療開始から 1 年後) で正常値に回復し、6 例 (25%) では引き続き異常値が確認された。追跡期間中に急性感染症と診断された患者は 1 例 (リツキシマブ併用化学療法群) であり、化学療法最終投与の 2 ヶ月後に grade 4 の多細菌性敗血症が報告された。

リツキシマブによる化学療法を受けている高リスクの小児 B-NHL において、重症感染症の発現はまれであったが、低ガンマグロブリン血症が長期化するリスクがあった。免疫グロブリン補充とワクチン再接種の戦略が必要である。

2) Clinical characteristics and treatment outcomes of children and adolescents with aggressive mature B-cell lymphoma: a single-center analysis. (Jeon W, et al. Blood Res 2022; 57(1): 41-50.)¹⁹⁾

韓国の単一施設において、小児及び思春期の B-NHL 患者の臨床的特徴と治療成績について調査が行われた。

1993 年から 2020 年の間に Asan Medical Center で診断された小児及び思春期の B-NHL 患者 82 例について臨床的特徴と治療成績を後方視的に解析した。治療レジメンは、D-COMP/COMP（ダウノマイシン-シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン）、Pediatric Oncology Group（POG）-9219/9315/9317、R-CHOP/CHOP（リツキシマブ-シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン）、LMB89/LMB96 であり、2018 年には進行期 BL に対する LMB レジメンにリツキシマブが上乗せ（R-LMB レジメン^{*1}）された。

最も多かったリンパ腫のサブタイプとして BL が 61%であり、DLBCL が 35%であった。年齢中央値は 7.8 歳（範囲：1.3-16.4 歳）であり、最も多く使用されたレジメンは、FAB/LMB96（58 例、70.7%）であった。

^{*1} R-LMB レジメン：前治療として COP [低用量シクロホスファミド、ビンクリスチン] 及びプレドニゾン、寛解導入療法として COPADM1 + 2 [シクロホスファミド、オンコビン、プレドニゾン、ドキソルビシン、高用量メトトレキサート（以下、HDMTX）]、地固め療法として CYM/CYVE1 + 2 [シタラビン/HDMTX（CYM）又はシタラビン/エトポシド（CYVE）] を実施し、リツキシマブを寛解導入療法及び地固め療法にて 1 回あたり 375 mg/m² を下表のとおり投与した。

表 R-LMB レジメンにおけるリツキシマブの投与方法

サイクル	リツキシマブ投与日 ^{*2}
前治療（COP）	リツキシマブの投与なし
寛解導入療法 1 コース目（COPADM1）	1 回目のリツキシマブ投与： Day -2（化学療法開始 48 時間前）
	2 回目のリツキシマブ投与： Day 0（化学療法開始直前）
寛解導入療法 2 コース目（COPADM2）	3 回目のリツキシマブ投与： Day -2（化学療法開始 48 時間前）
	4 回目のリツキシマブ投与： Day 0（化学療法開始直前）
地固め療法 1 コース目（CYM/CYVE）	5 回目のリツキシマブ投与： Day 0
地固め療法 2 コース目（CYM/CYVE）	6 回目のリツキシマブ投与： Day 0

^{*2} 各コースの化学療法開始日を Day 0 とする。

5 年全生存率（以下、OS、診断日から死亡又は最終観察までの期間）は 92.5%、無イベン

ト生存率（以下、EFS）は 85.7%であった。BL と DLBCL 患者の EFS（診断日から初回再発、増悪、二次腫瘍発現、死亡又は最終観察までの期間）はそれぞれ 90.0%と 79.3%であった。FAB/LMB リスク分類では、グループ C（85.7%）で 5 年 OS が有意に低かった（ $p=0.037$ ）。追跡期間中央値 7.1 ヶ月（範囲：3.7-118.5 ヶ月）の間に 11 件のイベント（再発 6 件、死亡 3 件、二次性悪性腫瘍 2 件）が発生した。

R-LMB レジメンによる治療を受けた 2 例について、1 例目（4 歳男児）は、ステージ IV の BL（グループ C）と診断され、右眼の眼筋麻痺と顔面麻痺を呈していたが、6 回のリツキシマブ投与を含む LMB レジメンによる化学療法を受け、化学療法に関連する副作用を認めることなく CR を達成し、初回診断時から 19 ヶ月後も生存していることが確認された。2 例目（6 歳女児）は、ステージ IV の BL（グループ C）と診断され、診断時に骨とリンパ節に複数の腫瘍と骨髄浸潤を伴っており、LMB96 レジメンによる化学療法を受け、地固め療法でリツキシマブを 2 回投与された。当該患者は CR を達成し、29 ヶ月後にも合併症なく生存していることが確認された。

多剤併用治療レジメンは、B-NHL の小児患者において良好な転帰を示すが、高リスク患者の生存率を改善するためにはさらなる研究が必要である。また、集中的な多剤併用化学療法による急性毒性や二次悪性腫瘍に対する注意深いモニタリングが必要である。

- 3) Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. (Dourthe ME, et al. Haematologica 2022; 107(9): 2173-2182. 米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 122) ¹²⁾

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、PMLBL）は、主に思春期及び若年成人に発症する稀な疾患である。これまでに、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミドにビンクリスチン、プレドニゾンとリツキシマブを加えた用量調整療法（DA-EPOCH-R）を用いた小児患者を対象とした国際共同第 II 相試験が行われたが、成人の研究で報告された優れた生存率を再現することはできなかった。PMLBL における最適な治療レジメンを決定するため、2001 年 9 月から 2012 年 3 月までの間に LMB ベースの集中的化学療法を受けた PMLBL の 42 例を対象に、フランスにて LMB 2001 試験（2008 年より治療プロトコルにリツキシマブを上乗せ）が実施された。

本試験は、フランスの施設で治療を受けた 18 歳以下の PMLBL を含む B-NHL の全患者を対象とした。

治療には、FAB/LMB96 試験で用いられた化学療法レジメン（FAB/LMB96 レジメン）を使用し、治療グループは LMB 試験と同様の定義で設定した。全患者が低用量のシクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾンによる前治療を受け、放射線照射は行わず、LMB ベースの化学療法を 4～8 コース行った。2008 年以降、各化学療法開始日にリツキシマブの投与が追加された。病期グループ毎の化学療法レジメンは下表のとおりである。

表 LMB 2001 プロトコル (病期グループ毎の治療レジメン) *3

	グループ B	グループ C1	グループ C3	グループ B/C (2010 年以降)
前治療	COP*2 Cy 300 mg/m ² D1 VCR 2 mg/m ² D1 IT (MTX HSHC) D1 pred 60 mg/m ² /D D1-7	COP*2 Cy 300 mg/m ² D1 VCR 2 mg/m ² D1 IT (MTX HSHC araC) D1, 3, 5 pred 60 mg/m ² /D D1-7	COP*2 Cy 300 mg/m ² D1 VCR 2 mg/m ² IT (MTX HSHC araC) D1, 3, 5 pred 60 mg/m ² /D D1-7	COP*2 Cy 300 mg/m ² D1 VCR 2 mg/m ² IT (MTX HSHC) D1 pred 60 mg/m ² /D D1-7
コース 1*1	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 3 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC) D2; 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC araC) D2, 4, 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC araC) D2, 4, 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 3 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC) D2 pred 60 mg/m ² D1-5
コース 2*1	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 3 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC) D2; 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 500 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC araC) D2, 4, 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 500 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC araC) D2, 4, 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 3 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC) D2 pred 60 mg/m ² D1-5
コース 3*1	CYM MTX 3 g/m ² D1 cytarabine 100 mg/m ² D2-6 IVC 24h IT (MTX HSHC D2; HSHC araC D7)	CYVE cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5	CYVE IT (MTX HSHC) D1 cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5 MTX 8 g/m ² D18 IT (MTX HSHC araC) D2	CYVE cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5
コース 4*1	CYM MTX 3 g/m ² D1 Cytarabine 100 mg/m ² D2-6 IVC 24h IT (MTX HSHC D2; HSHC araC D7)	CYVE cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5	CYVE IT (MTX HSHC) D1 cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5	CYVE cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5
コース 5*1		Seq1 VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 500 mg/m ² D2-3 adriamycin 60 mg/m ² D2	Seq1 VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 500 mg/m ² D2-3 adriamycin 60 mg/m ² D2	Seq3 VCR 2 mg/m ² D1 Cy 500 mg/m ² D1-2 adriamycin 60 mg/m ² D1 pred 60 mg/m ² D1-5

		IT (MTX HSHC araC) D2 pred 60 mg/m ² D1-5	IT (MTX HSHC araC) D2 pred 60 mg/m ² D1-5	
コース 6 ^{*1}		Seq2 cytarabine 50 mg/m ² /12h D1-5 VP16 150 mg/m ² D1-3	Seq2 cytarabine 50 mg/m ² /12h VP16 150 mg/m ² D1-3 D1-5	Seq3 VCR 2 mg/m ² D1 Cy 500mg/m ² D1-2 adriamycin 60 mg/m ² D1 pred 60 mg/m ² D1-5
コース 7		Seq3 VCR 2 mg/m ² D1 Cy 500 mg/m ² D1-2 adriamycin 60 mg/m ² D1 pred 60 mg/m ² D1-5	Seq3 VCR 2 mg/m ² D1 Cy 500 mg/m ² D1-5 D1-2 adriamycin 60 mg/m ² D1 pred 60 mg/m ²	
コース 8		Seq4 cytarabine 50 mg/m ² /12h D1-5 VP16 150 mg/m ² D1-3	Seq4 cytarabine 50 mg/m ² /12h D1-5 VP16 150 mg/m ² D1-3	

^{*1} 2008 年以降、当該コース Day 1 にリツキシマブ 1 回あたり 375 mg/m² を 1 回投与した。

^{*2} COP による前治療は必須ではないが、組織学的確定診断までの間に緊急治療を要する患者については、コース 1 の開始 1 週間前に実施される場合がある。COP による前治療を実施する場合、より多くの髄腔内投与が行われる。

^{*3} 寛解評価は、化学療法 4 コース又は 6 コース後に実施した。治療終了時、PET-CT が陽性又は大きな残存腫瘍が認められた場合、残存腫瘍の生検/摘出を推奨した。PET-CT 結果のみに基づく治療決定は行わないこととした。

略語 : ADM, アドリアマイシン又はドキシソルビン; araC, アラシチン (シタラビン); VCR, ビンクリスチン; MTX, メトトレキサート; Cy, シクロホスファミド; pred, プレドニゾロン; IT, 髄腔内

有効性に関する主要評価項目は EFS とし、化学療法開始から、(R)CYVE (エトポシド、シタラビン) の 2 コース終了後、又はプロトコル治療終了時に生検陽性の残存病変が認められた時点、進行性病変、再発、二次性悪性新生物、及び原因を問わない死亡のうち最初のイベントが発生するまでの期間と定義した。これらのイベントのいずれにも該当しない患者は、最終観察時で打ち切られた。副次的評価項目は OS とし、化学療法開始から何らかの原因による死亡までの期間、又は生存患者については最終追跡日までの期間と定義された。

本試験では、2001 年 9 月から 2012 年 3 月までに 42 例の PMLBL 患者が登録され、年齢中央値は 15 歳 (範囲 : 8-18 歳) であった。21 例がリツキシマブ併用化学療法による治療を受けた。追跡期間中央値は 7.1 年 (四分位範囲 : 5.8-11.1 年)、リツキシマブを投与しなかった患者では 10.6 年、リツキシマブを投与した患者では 6.4 年であった。

イベントは合計 5 件 (いずれも局所再発) であり、奏効が不十分で残存病変を認めたものが 1 件 [R(-)、R-ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) 及び BEAM (カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン)、自己造血幹細胞移植及び放射線照射後に完全寛解 (以下、CR) に至り維持]、治療中の増悪が 3 例 [R(-) で 2 例、R(+) が 1 例]、再発が 1 例 (R(-)、2 回目の CR に至り維持) であった。二次性悪性新生物は認めなかった。治療中に増悪を認めた 3 例中 2 例は、2 次治療にもかかわらず原疾患の増悪により死亡した。3 例目 (R+) は COP 後に奏効不十分でグループ C に移行し、RCOPADM1 (COPADM : シクロホスファミ

ド、ビンクリスチン、プレドニゾン、アドリアマイシン、メトトレキサート）後に増悪したが、RICE、高用量 BEAM 化学療法、放射線照射を 2 コース施行し、継続的に初回 CR を維持した。死亡例は 2 例で、R(-)例における治療中の増悪によるものであった。

主要評価項目である EFS について、5 年 EFS は全コホートで 88.1% (95%CI: 75.0-94.8)、R(-)例で 81.0% (95%CI: 60.0-92.3)、R(+)例で 95.2% (95%CI: 77.3-99.2) であり、HR は 0.24 (95%CI: 0.03-2.2) であった。副次的評価項目である OS について、5 年 OS は全コホートで 95.2% (95%CI: 84.0-98.7)、R(-)例で 90.5% (95%CI: 71.1-97.3)、R(+)例で 100%であった。

リツキシマブを併用した LMB ベースの集中的化学療法は、小児／思春期 PMLBL において優れた生存率を達成した。この集団におけるこれらの結果を確認するためには、さらなる国際的な前向き研究が必要である。

- 4) Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. (Minard-Colin V, et al. N Engl J Med 2020; 382(23): 2207-2219. 米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 72、米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 26、英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドラインの引用文献)【欧米での承認根拠試験】¹⁾

小児を対象とした第 II 相試験⁹⁾では、リツキシマブは高悪性度、高リスクの B-NHL に対する単剤療法として有効であり、LMB レジメンに安全に上乗せできることが示された。LMB レジメンにリツキシマブを上乗せすることで、高悪性度、高リスクの B-NHL 又は急性白血病の 18 歳未満の患者を対象に EFS を改善できるか否かを確認するため、欧米にてオープンラベルランダム化、国際共同第 III 相比較試験 (Inter-B-NHL Ritux 2010 試験) が実施され、標準的な LMB レジメンにリツキシマブを 6 回上乗せする群と標準的な LMB レジメン単独群を比較した。

未治療高悪性度の成熟 B 細胞性悪性腫瘍 (BL、DLBCL、他に分類されない成熟 B-NHL) で、St. Jude stage による進行期 [LDH の上昇 (施設基準値上限の 2 倍を超える) を伴うステージ III 期又は IV 期、あるいは白血病を示す場合] の 6 ヶ月齢以上 18 歳未満の患者を対象とし、FAB/LMB96 試験における定義に従い、脳脊髄液 (以下、CSF) に芽球が認められる患者を除く全患者を各治療群に割付けた。CSF に芽球が認められる患者は、24 時間持続静注法で HDMTX を投与する群 (グループ C3) に分類された。

治療法は FAB/LMB96 レジメンを基本とし、一部軽微な修正が加えられた。全患者が低用量シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン (COP) による前治療を受けた。グループ B は、FAB/LMB96 試験のグループ B4 と類似した 4 サイクルの化学療法を受け、グループ C は、維持化学療法が 2 コースに短縮された。グループ C1 は、FAB/LMB96 試験と同様に、8 g/m² の HDMTX を 4 時間かけて投与され、グループ C3 (CSF 陽性) は、8 g/m² の HDMTX を 24 時間かけて投与された。維持化学療法コースを除き、サイクル間は、血液検査値が回復し患者の状態が許す限り、28 日間隔で投与された。リツキシマブは、寛解導入療法開始の 2 日前 (Day -2) 及び寛解導入療法開始 1 日目、地固め療法の 1 日目に、1 回あたり 375 mg/m²

の用量で合計 6 回投与された。

主要エンドポイントは EFS とし、再発、進行性疾患、二次性悪性新生物、全死因死亡、又は 2 コースの地固め療法 (CYVE) 終了後に残存生存腫瘍細胞が検出された場合 (非奏効) のうち、最初のイベントが発生するまでの期間と定義した。これらのイベントのいずれにも該当しない患者は、最終観察時点までの期間とした。なお、縦隔 (胸腺) 原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫は対象としなかった。

ランダム化された 328 例 (各群 164 例) を対象に解析が行われ、85.7% の患者が BL であった。追跡期間中央値は 39.9 ヶ月であった。イベントはリツキシマブ併用化学療法群で 10 例、化学療法群で 28 例に認められた。

主要エンドポイントである EFS について、3 年時点の EFS はリツキシマブ併用化学療法群で 93.9% (95%CI: 89.1-96.7)、化学療法群で 82.3% (95%CI: 75.7-87.5) であった [一次治療抵抗性を示した場合又は初回の増悪、奏効後の再発、死亡、又は二次性悪性腫瘍発現の HR: 0.32 (95%CI: 0.15-0.66; 片側 $p=0.00096$) であり、本解析の有意水準に達した]。

リツキシマブ併用化学療法群では 8 例が死亡し (4 例が原疾患による死亡、3 例が治療に関連する死亡、1 例が二次性悪性腫瘍による死亡)、化学療法群では 20 例が死亡した (17 例が原疾患による死亡、3 例が治療に関連する死亡) (HR: 0.36; 95%CI: 0.16-0.82)。

安全性について、リツキシマブ初回投与時に 33.3% で infusion-related reaction を認めたが、grade 4 以上の事象は認めず、投与回数を経るにつれて発現割合は減少した。全治療期間において、grade 4 以上の有害事象の発現割合は、リツキシマブ併用化学療法群で 37.7%、化学療法群で 32.7% であった ($p=0.36$)。Pre-phase COP 後の grade 4 以上の有害事象の発現割合は、リツキシマブ併用化学療法群で 33.3%、化学療法群で 24.2% であった ($p=0.07$)。Pre-phase COP 後、最も多く発現した有害事象は発熱性好中球減少症であり、grade 4 以上の発熱性好中球減少症の発現割合はリツキシマブ併用化学療法群で 11.7%、化学療法群で 6.5% であった ($p=0.11$)。また、grade 4 以上の感染症の発現割合はリツキシマブ併用化学療法群で 18.5%、化学療法群で 11.1% であった ($p=0.07$)。急性の未知の毒性はいずれの群でも認められなかった。

IgG 低値 (基準値下限未満) を示した患者の割合は、治療終了時 (70.3% vs. 46.8%、 $p=0.002$) 及び治験登録後 1 年 (55.9% vs. 25.4%、 $p<0.001$) において、それぞれ化学療法群よりもリツキシマブ併用化学療法群で有意に高かった。リツキシマブ併用化学療法群では、化学療法群の約 2 倍の患者が静注免疫グロブリン (以下、IVIG) を投与した (15.8% vs. 7.0%)。免疫グロブリン補充療法を行った主な理由は、感染症を伴わない免疫グロブリン値の低下であった。登録後 1 年の時点で、リツキシマブ併用化学療法群では 7 例、化学療法群では 3 例が IVIG を投与していた。免疫の状態と晩期感染症に関する完全かつ長期間の追跡結果は評価されていない。

標準的な LMB レジメンにリツキシマブを上乗せすることで、高悪性度、高リスクの小児及び思春期 B-NHL において、EFS 及び OS が顕著に延長する一方、低ガンマグロブリン血症の発現割合が上昇し、感染エピソードが増加する可能性が示唆された。

5) Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. (Goldman S, et al. Br J Haematol 2014; 167(3): 394-401. 米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 81) ¹⁰⁾

米国にて、CNS 病変及び／又は骨髄（以下、BM）病変を有する小児又は思春期の BL 患者を対象に、リツキシマブ併用 FAB/LMB 96 グループ C レジメンによる治療が検討された。

前治療では、低用量シクロホスファミド、オンコビン（ビンクリスチン）及びプレドニゾン（COP）を実施し、寛解導入療法は、COPADM1 + 2（シクロホスファミド：コース 1 で 15 g/m²、コース 2 で 3 g/m²（分割投与）、オンコビン、プレドニゾン、ドキソルビシン、HDMTX [8 g/m² を 4 時間点滴投与]）から構成された。その後、2 コースの地固め療法（CYVE 1 + 2: 持続静注及び高用量シタラビン及びエトポシド）を受けた。中枢神経系浸潤（以下、CNS）陰性患者は 10 回の予防的髄腔内注射を受け、CNS 陽性患者は地固め療法（CYVE）中に 13 回の髄腔内注射と追加の HDMTX 投与を受けた。地固め療法後に疾患評価が行われ、生検で残存病変が認められた患者についてはイベントとみなし、試験を中止した。地固め療法後に病変を認めなかった患者は、維持療法 4 コースを受けた。CNS 病変を呈する患者を含め、いずれの患者も頭蓋内照射は受けなかった。リツキシマブの投与量は 1 回あたり 375 mg/m² とされ、寛解導入療法（COPADM）では、化学療法開始 48 時間前（Day -2）及び化学療法開始日（Day 0）に 1 回ずつ投与された。地固め療法（CYVE）では、化学療法開始直前（Day 0）にリツキシマブが投与された。サブパイロット試験では、リツキシマブの投与を寛解導入療法 2 コース目から開始し（合計 4 回投与）、安全性確認後、パイロット試験では寛解導入療法 1 コース目からリツキシマブが投与された（合計 6 回投与）。

サブパイロット試験には 4 例、パイロット試験には 36 例が登録され、試験開始時の患者の平均年齢は 11 歳（範囲：3-23 歳）であった。80%の患者は 4～15 歳であり、男女比は 4 : 1 であった。63%の患者が BM 浸潤のみ（25%以上の芽球）、18%（7/40 例）が BL を伴う CNS 病変（25%未満の BM 芽球）を有し、20%（8/40 例）が CNS 及び BM 浸潤を有していた。78%の患者は、診断時に LDH が施設基準値上限の 2 倍以上であった。

EFS 及び OS について、評価可能な 40 例のうち 4 例が死亡しており、2 例が治療関連死、2 例は免疫化学療法により一旦 CR を認めたが、それぞれ登録後 6 ヶ月及び 8 ヶ月時点の再発で死亡した。生存 36 例の追跡期間中央値は 3-6 年（範囲：1-6 年）、評価可能な全患者の 3 年 EFS/OS は 90%（95%CI: 76-96%）であった。CNS 病変陽性の BL 患者（n= 15）の 3 年 EFS は 93%（95% CI: 61-99%）であった。CNS 病変陽性の BL 患者 8 例は CSF 中の芽球が陽性[WBC 中央値 35（範囲：1-1104）]であり、BM 浸潤陰性で CNS 病変陽性の 7 例では全例で病変を認めなかった[平均 50 ヶ月（範囲：22-66 ヶ月）]。CNS 病変陽性 BAL 8 例のうち 7 例（88%）では、平均 41 ヶ月（範囲：14-72 ヶ月）の期間中、病変を認めなかった。初期の脳神経麻痺及び BM 浸潤を伴う CSF 病変陽性の 1 例では、全身及び CNS 共に再発が認められた。

治療関連毒性により死亡した 2 例について、1 例目は、BAL 治療の来院より前より罹患していた 10 代の患者であり、減量療法直後に既存の肺アスペルギルス症により死亡した。2 例

目は、2 回目の寛解導入療法サイクル中に発現した grade 5 の盲腸炎及び感染症により死亡した。治験責任医師は、盲腸炎が恐らくリツキシマブに関連していると判断した。本研究では、血清メトトレキサート濃度が 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 未満になるまでロイコボリン救援療法及びハイドレーションを必須としていたが、当該患者はメトトレキサート濃度が 0.12 $\mu\text{mol/L}$ で退院していた。

また、13 例 (33%) で重篤な有害事象 (以下、SAE) が 54 件報告された。これらのうち、明らかにリツキシマブに関連すると考えられた SAE は grade 3 の infusion reaction の 1 件のみであった (リツキシマブは全体で 227 回投与されている)。残りの 53 件の SAE のうち、リツキシマブにおそらく関連すると判断された事象は 1 件のみであった (前述の grade 5 の盲腸炎)。試験中に、粘膜炎／口内炎及びスティーヴンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死症 (以下、SJS/TEN) に関する stopping rule が適用されることはなかった。リツキシマブ併用化学療法を実施した寛解導入療法サイクル中における grade 3 又は 4 の粘膜炎の発現割合は、COPADM1 及び COPADM2 でそれぞれ 31%、26%であった。

小児及び思春期の進行性 *de novo* の BL/BAL において、modified FAB グループ C1 化学療法にリツキシマブを安全に上乗せできることを実証した。

- 6) Rituximab and FAB/LMB96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. (Goldman S, et al. Leukemia 2013; 27(5): 1174-1177. 米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 77、米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 24、英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドラインの引用文献)⁹⁾

COG ANHL01P1 試験は、米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドの各 Children's Oncology Group (COG) center によるオープンラベルの試験として実施された。

FAB グループ B に分類される中間リスク群、St Jude III/IV 期、CD20 陽性、the Revised European-American Lymphoma criteria で成熟 B 細胞性リンパ腫に分類される小児、思春期及び 30 歳未満の若年成人患者が登録された。

前治療には、低用量シクロホスファミド、オンコビン、プレドニゾン (COP) が使用された。寛解導入療法の 2 コース (COPADM1 + 2) は、1 コースあたり 1.5 g/m^2 の分割投与によるシクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキソルビシン及び HDMTX (3 g/m^2 を 3 時間点滴静注し、髄腔内メトトレキサートを併用) から構成された。患者はその後、地固め療法 2 コース (CYM1 + 2 : 持続静注シタラビン及び HDMTX) を受けた。COP 療法に対する反応が 20%未満又は地固め療法間の生検により残存病変が確認された患者は、グループ C レジメンに切り替えられた。リツキシマブ (1 回あたり 375 mg/m^2) は、寛解導入療法 (COPADM) では化学療法開始 48 時間前 (Day -2) に投与され、化学療法開始日 (Day 0) に 2 回目が投与された。地固め療法 (CYM) では、リツキシマブは化学療法開始直前 (Day 0) に投与された。サブパイロット試験では、リツキシマブは 2 回目の寛解導入療法から投与さ

れ（合計 4 回投与）、パイロット試験では、リツキシマブは 1 回目の寛解導入療法から投与された（合計 6 回投与）。

本試験の主目的は、標準治療へのリツキシマブの上乗せが毒性の発現割合及びその程度を過大に増悪させないことの確認とし、特に **grade 3** 以上の口内炎と死亡について注目した。リツキシマブ併用 COPADM（寛解導入療法）のいずれかのサイクル中に **grade 3** 以上の口内炎が多発した場合には、試験を中止した。グループ B の 44 例で、寛解導入療法中に SJS/TEN が 1 件発現した場合には一次的に試験を中断し事象を精査することとし、死亡についてモニタリングした。

サブパイロット試験は 2004 年 6 月に開始され、ステージ III/IV 期の 7 例が登録された。サブパイロット試験では、リツキシマブの 4 回投与で未知で早期の有害事象が生じないことを確認した。1.25 年の事前に設定された安全性評価期間の後、2005 年 9 月にパイロット試験が開始された。2006 年 10 月までに 44 例がパイロット試験に登録された。事前にリツキシマブ投与を受けていた 5 例は除外となり、1 例は CNS 芽球を有していたことからグループ C に移行し、以降の解析対象からは除外された。結果的としてパイロット試験 38 例及び部分集団パイロット患者 7 例が評価対象となった。

登録患者の平均年齢は 11 歳（範囲：1-23 歳）、4 歳未満が 11%で、男女比が 3.5：1 であった。89%が St Jude III 期、48%の患者で LDH が施設正常値上限の 2 倍以上、BL 56%、DLBCL 22%、原発性縦隔 B 細胞性リンパ腫（以下、PMBCL）9%であった。

奏効率（完全寛解／部分寛解）は、2 回の寛解導入療法完了後の評価においてサブパイロット試験患者で 75%（95%CI: 30-95%）、パイロット試験患者で 89%（95%CI: 73-96%）であった。1 回目の地固め療法後に残存病変を認めた場合、治療強度が高いグループ C の地固め療法に移行することとし、1 例が該当した（地固め療法後の完全奏効率：95%）。

再発が 3 例に認められ、PMBCL 4 例のうち 2 例が登録 8 ヶ月後及び 34 ヶ月後に再発した。残りの 41 例のうち、BL の 1 例が 4 ヶ月後に再発した。再発例のうち 2 例が登録 13 ヶ月後及び 18 ヶ月後に死亡した。43 例の最終的な追跡期間中央値は 3.5 年であった。全 45 例の 3 年時点の EFS は 93%（95%CI: 79-98%）、パイロット試験患者（リツキシマブ 6 回投与）の 3 年時点の EFS は 95%（95%CI: 80-99%）、3 年時点の OS は 95%（95%CI: 83-99%）であった。

治療関連毒性による死亡例は認められなかった。最も高頻度でみられた **grade 3/4** の非血液毒性は、感染症、粘膜炎、疼痛であった。5 例に 19 件の SAE が発現した。リツキシマブに関連する SAE は認めなかった。2 回目の寛解導入療法サイクルの後に発現した **grade 3** の大腸炎の 1 例は、リツキシマブ投与とおそらく関連ありとされた。256 回のリツキシマブ投与において **grade 3/4** の **infusion reaction** は認めなかった。粘膜炎／口内炎及び SJS の高頻度の発現による **stopping rule** は適用されなかった。寛解導入療法での **grade 3/4** の粘膜炎の発現割合は、COPADM1 で 11%、COPADM2 で 9%であった。抗薬物抗体について、解析に同意した 7 例の投与後 6 週から 1 年後の 39 サンプルにおいて、抗薬物抗体は検出されなかった。

小児及び思春期の *de novo* B-NHL を対象としたリツキシマブの応用は、化学療法の代替になり得ると考えられ、これにより死亡率や晩期合併症（late effects）を軽減させ得る。

- 7) Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with *de novo* intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report. (Barth MJ, et al. Br J Haematol 2013; 162(5): 678-683. 米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 30) ¹⁴⁾

米国 University at Buffalo 他にて、FAB/LMB96 レジメンにリツキシマブを上乗せし、薬物動態と安全性を検証する COG ANHL01P1 試験に、41 例の新たにステージ III/IV 期の成熟 B 細胞性リンパ腫／白血病と診断された小児及び思春期患者が登録され、リツキシマブの薬物動態について報告された。

リツキシマブは、1 回あたり 375 mg/m² の用量で投与した。シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン、アドリアマイシン及びメトトレキサート (COPADM) による寛解導入療法において、リツキシマブは化学療法開始 48 時間前 (Day -2) に投与され、化学療法開始日 (Day 0) に 2 回目が投与された。地固め療法 [シタラビン／HDMTX (CYM) 又はシタラビン／エトポシド (CYVE)] において、リツキシマブは化学療法開始直前に投与された (Day 0)。サブパイロット試験では、リツキシマブは 2 回目の寛解導入療法から投与され (合計 4 回投与)、パイロット試験では、リツキシマブは 1 回目の寛解導入療法から投与された (合計 6 回投与)。

リツキシマブの血中濃度測定は、COPADM1 (パイロット試験のみ) 及び COPADM2 (パイロット試験及びサブパイロット試験) による寛解導入療法 (投与 30 分前にピーク値及び投与後 1～2 時間にトラフ値)、並びに地固め療法後 (最終投与完了後 1、3、6、9 ヶ月後) に実施し、3 点以上が測定された場合はリツキシマブの終末相半減期を算出した。

リツキシマブの血中濃度のピークは、各寛解導入療法の 2 回目投与時にみられた (グループ B= 中程度リスク群 26 例: 299 ± 19 µg/mL, 384 ± 25 µg/mL、グループ C= 高リスク群 15 例: 245 ± 31 µg/mL, 321 ± 32 µg/mL)。半減期の平均値 ± SD は、グループ B で 29 日 ± 7 日、グループ C で 26 日 ± 3 日であった。血中からリツキシマブが検出限界以下となるまでの期間の中央値は、リツキシマブ最終投与後 9 ヶ月であった。また、グループ C の患者は、グループ B の患者に比べ、リツキシマブのピーク値及びトラフ値が低かった。年齢と治療前の LDH 値が上記の薬物動態パラメータに与える影響を調査するため、グラフ解析が行われた。治療前の LDH が ULN の 2 倍以上を示す患者では、寛解導入療法 1 コース目の治療期間中及び寛解導入療法 1 コース目の最後のリツキシマブ投与後 3 週時点のピーク値及びトラフ値が低いことが示された。グループ B の小児 (13 歳未満) では、思春期 (13 歳以上) の患者に比べてピーク濃度がより高く、トラフ値は同程度で、半減期が短い傾向を示した。

<日本における臨床試験等>

- 1) 日本小児がん研究グループにより、「小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性の評価を目的とした多施設共同臨床試験」(jRCTs041180089) ^{20), 21)}が実施されている (「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」参照。

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

- 1) Management of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas in the Pediatric, Adolescent, and Young Adult Population: An Adult vs. Pediatric Perspective. (Sheikh IN, et al. Cancers (Basel) 2022; 14(12): 2912.) ²²⁾

小児及び思春期 BL 並びに DLBCL における最も一般的な治療レジメンの一つとして、Inter-B-NHL Ritux 2010: FAB/LMB レジメンへのリツキシマブの上乗せを挙げているほか、下記の記載がある。

最近では、欧州の Intergroup/COG Inter-B-NHL Ritux 2010 試験が行われ、BL 又は DLBCL の高リスク小児患者を化学療法±リツキシマブ群にランダム化し、1 年 EFS はリツキシマブ併用化学療法群が 94.2%であり、化学療法単独群の 81.5%と比較してリツキシマブ群の優位性が認められたため早期に終了した。さらに、進行性（ステージ III/IV 期）小児 NHL を対象とした研究において、Goldman らは、リツキシマブの使用により、EFS 及び OS の維持に必要なアントラサイクリン用量を 60%削減させ得ることを示した。実際に、FAB グループ B における 4 年 EFS 及び OS が 100%であったことから、リツキシマブによりアントラサイクリンの総投与量を 50 mg/m²まで減量し得ることが示された。これらの研究は、リツキシマブが進行期を含む CD20 陽性 NHL の治療に非常に有用であり、副作用軽減のため従来の化学療法の投与量を減量し得ることを示唆している。2021 年 12 月、FDA は Inter-B-NHL-Ritux 2010 試験の結果に基づき、生後 6 ヶ月齢から 18 歳までの DLBCL 又は BL における化学療法との併用に対するリツキシマブの使用を承認した。

- 2) Novel Therapies Potentially Available for Pediatric B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. (Harker-Murray PD, et al. J Natl Compr Canc Netw 2020; 18(8): 1125-1134.) ²³⁾

化学療法にモノクローナル抗体を併用することで高悪性度患者の生存率が改善し、リツキシマブについて以下の記載がある。

標準化学療法にリツキシマブを上乗せすることで、成人 DLBCL における 3 年時点の EFS は 59% (95%CI: 54-64%) から 79% (95%CI: 75-83%) に改善した (P<.0001)。新たに B-NHL と診断された小児患者を対象とした第 II 相臨床試験において、リツキシマブ単剤療法は投与 5 日後の奏効率が 41.4% (95%CI: 31-52%) であった。リツキシマブは、Children's Oncology Group (COG) のパイロット試験で標準化学療法と併用した場合も安全であることが示され、中リスクの FAB グループ B (ステージ III/IV 期) 患者の 3 年時点の EFS は 95% (95%CI: 80-99%)、高リスクのグループ C 患者の 3 年時点の EFS は 90% (95%CI: 76-96%) であった。この試験では、CNS 病変の有無にかかわらず有効性は同等であった。直近では、BL 及び DLBCL の高リスク患者をリツキシマブ併用化学療法群又は化学療法群にランダム化した European

Intergroup/COG Inter-B-NHL 2010 試験が実施されたが、1 年時点の EFS が、化学療法群の 81.5% (95%CI: 73.0-87.8%) に対してリツキシマブ併用化学療法群では 94.2% (95%CI: 88.5-97.2%) に改善したため、早期に中止された。高悪性度 NHL におけるリツキシマブ併用後の成績から、リツキシマブは低悪性度 NHL においても標準化学療法に上乗せされるべきであると推察されるが、臨床試験では検討されていない。

(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) 本剤と LMB レジメンの併用に関して記載のある教科書等はなし

<日本における教科書等>

1) 小児血液・腫瘍学 改訂第 2 版²⁴⁾

第 2 章小児がん A 造血器腫瘍

7 非ホジキンリンパ腫など 小児 BL、DLBCL に対する治療

NCI による PDQ[®]には standard treatment option として FAB/LMB96、Inter-B-NHL Ritux 2010、NHL-BFM95 が提示されている。Inter-B-NHL Ritux 2010 は、高リスク群（血清 LDH 高値を伴う stage 3 および stage 4）に対し、FAB/LMB96 標準化学療法にリツキシマブを追加する有効性の評価を目的としたランダム化国際臨床試験である。リツキシマブ追加群の 3 年無イベント生存率(EFS)は 93.9%であり、FAB/LMB96 標準化学療法群の 82.3%を上回った(Hazard ratio 0.32, p= 0.00096)。国内においては、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) により JPLSG B-NHL03 試験が行われ、低リスク群に対し前述の国際的標準治療と同等の EFS が報告された。高リスク群に対するリツキシマブ追加 FAB/LMB96 化学療法の有効性、安全性の評価を目的とした JPLSG B-NHL14 試験 (jRCTs041180089) は、本稿執筆時 (2021 年 2 月) において登録を終了し、観察期間中 (2021 年 9 月までの予定) である。

2) 小児科ベストプラクティス 小児白血病・リンパ腫—Strategy & Practice²⁵⁾

7 章 リンパ腫・リンパ増殖性疾患

非 Hodgkin リンパ腫の診断・治療 小児非 Hodgkin リンパ腫の治療

成熟 B 細胞性リンパ腫 (BL、DLBCL)

近年、成人においては標準治療 (R-CHOP)に組み込まれている抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブに関して、小児の高リスク群の治療への導入が検討された。欧米における国際共同ランダム化第 III 相試験である Inter-B-NHL Ritux 2010 により、進行期成熟 B 細胞性リンパ腫に対するリツキシマブ追加 LMB 治療の有効性が検証され、標準療法へのリツキシマブ追加群で優れた成績（無再発生存率 94.2% vs. 81.5%）が得られ、進行期の成熟 B 細胞性リンパ腫の標準治療となった。

日本においても Inter-B-NHL Ritux 2010 試験のリツキシマブ追加アームの有効性、安全性を

確認する JPLSG B-NHL-14 試験が実施され、登録が完了しており現在観察期間である。成熟 B 細胞性リンパ腫の初発治療はほぼ標準化されたといえるが、次の課題として、非常に予後良好ではある低・中間リスクの成熟 B 細胞性リンパ腫に対する治療軽減が挙げられる。

3) 悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第 5 版²⁶⁾

第 IV 章 高齢者，小児，合併症を有する患者の悪性リンパ腫

2 小児の悪性リンパ腫 小児の成熟 B 細胞性リンパ腫 (B-NHL)

成人では広く使われていたが小児では報告のなかった rituximab の導入が the European Intergroup for Childhood NHL (EICNHL) にて行われ (Inter-B-NHL Ritux 2010)、わが国においても B-NHL14 スタディとしてパラレル研究が行われた。この結果は、rituximab 群と非 rituximab 群との比較において 3 年時の EFS が 93.9%および 82.3%となり rituximab 群の良好な成績が報告されている。このことから、小児においても rituximab を含んだレジメンが成熟 B 細胞性リンパ腫の標準的な治療になるものと考えられる。

4) 血液専門医テキスト 改訂第 4 版²⁷⁾

第 XII 章 小児の造血器悪性腫瘍 5. 小児のリンパ腫

4 治療と予後 1) 非 Hodgkin リンパ腫 (NHL)

a) 成熟 B 細胞腫瘍 (B-NHL)

(前略) 限局例における抗 CD20 モノクローナル抗体 rituximab 投与の優位性を報告した研究はないが、進行期例については、欧州の European Intergroup for Childhood NHL (EICNHL) と米国の Children's Oncology Group (COG) による国際共同研究として、FAB/LMB96 を標準アームとしてこれに rituximab を加えた試験アームによる比較割付試験により rituximab 追加の優位性が 2020 年に報告された (3 年無イベント生存率 93.9%)。わが国でもこの試験と同じ構造で追加群のパラレル研究 (B-NHL14) が行われ、有効性と安全性の確認をしている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) NCCN の診療ガイドライン

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas Version 1.2025 - April 3, 2025.⁷⁾

2) 米国国立がん研究所の PDQ®

Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) - Health Professional Version.⁸⁾

3) 英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン

Guideline for management of mature B-cell non-Hodgkin lymphoma.¹⁶⁾

4) 欧州国際共同研究グループ (EICNHL) 及び国際 BFM 研究グループによる、小児及び思春期の NHL に関する欧州標準臨床診療レコメンデーション

European standard clinical practice recommendations for non-hodgkin lymphoma of childhood and adolescence.¹⁷⁾

以上のガイドライン等については、「3. (2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について」の項を参照。

<日本におけるガイドライン等>

1) 本剤と LMB レジメンの併用投与に関して記載のあるガイドライン等はなし

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発企業（全薬工業株式会社）が実施した本剤と LMB レジメンの併用投与に関する臨床試験はない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

日本小児がん研究グループにより、「小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性の評価を目的とした多施設共同臨床試験」(JPLSG B-NHL14 試験) が実施された (jRCTs041180089)^{20), 21)}。

本試験の対象は、WHO 分類で未治療の成熟 B-NHL (BL、DLBCL、又は B-AL、分類不能進行性成熟 B-NHL) と診断され、LDH 値上昇を伴うステージ III 期又は IV 期の生後 6 ヶ月以上 18 歳未満の患者とした。治療群の定義は、Inter-B-NHL Ritux 2010 試験で用いられた定義と同一とした。

治療法は Inter-B-NHL Ritux 2010 試験と類似の内容とし、全患者が COP レジメンによる 7 日間の前治療を受けた。その後、グループ B は COPADM レジメンを 2 サイクル受け、CYM レジメンを 2 サイクル受けた。グループ B では、HDMTX を 3 g/m² の用量で 3 時間かけて投与された。グループ C は、COPADM レジメンを 2 サイクル受けた後、CYVE レジメンを 2 サイクル、維持化学療法レジメンを 2 サイクル受けた (m1：シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン、ドキシソルビシン、及び HDMTX、m2：シタラビン及びエトポシド)。グループ C では、8 g/m² の HDMTX を、グループ C1 及びグループ C3 の最初の COPADM レジメンでは 4 時間、グループ C3 では最初の COPADM レジメン以外では 24 時間かけて投与された。全患者に対し、寛解導入療法の 2 サイクル (R-COPADM レジメン) 及びその後の地固め療法の 2 サイクル (R-CYM 又は R-CYVE レジメン) 中に、リツキシマブ (375 mg/m²) が計 6 回投与された。

主要評価項目は3年EFSとし、EFSは治験登録から最初のイベントまでの期間と定義した。イベントには、死因を問わない死亡、地固め療法の2回目のコースを受けた後の組織学的に生存可能な腫瘍細胞の存在、再発、進行又は二次性悪性腫瘍が含まれた。副次評価項目は、OS、CR率、毒性プロファイル、IgG濃度、免疫グロブリン療法（以下、IVIG療法）の必要性により評価した免疫機能の改善とした。

本試験には、2016年4月から2018年9月までに31施設から45例が登録され、追跡調査期間の中央値は47.5ヵ月（範囲：0.2-65.1ヵ月）、患者背景は下表のとおりであった。

表 患者背景

項目	N=45
性別	
男性	34 (75.6%)
年齢	
範囲（中央値）[歳]	1 - 17 (8)
6歳未満	11 (24.4%)
6歳以上12歳未満	18 (40.0%)
12歳以上15歳未満	12 (26.7%)
15歳以上	4 (8.9%)
病理診断 ^a	
BL又は成熟B-ALL	33 (73.3%)
DLBCL	5 (11.1%)
B-AL、分類不能進行性成熟B-NHL	6 (13.3%)
該当なし	1 (2.2%)
治療群	
グループB	18 (40.0%)
グループC1	21 (46.7%)
グループC3	5 (11.1%)
pre-phase COP後不適格	1 (2.2%)
Murphy分類、白血病	
ステージIII	13 (28.9%)
ステージIV	10 (22.2%)
白血病	21 (46.7%)
該当なし	1 (2.2%)
中枢神経系病変	
無し	35 (77.8%)
有り	10 (22.2%)
LDH	
範囲 [IU/L]	256 - 7210
上昇例 (≥ 500 IU/L)	38 (84.4%)
原発部位又は種類	
胸部	2 (4.4%)
腹部又は後腹膜	17 (37.8%)

頭頸部（皮膚及びリンパ節を除く）	5 (11.1%)
末梢リンパ節	1 (2.2%)
脳腫瘍	0 (-)
その他の部位	2 (4.4%)
白血病の臨床症状	17 (37.8%)
該当なし	1 (2.2%)

略語：B-NHL, B-cell non-Hodgkin lymphoma; COP, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone.

a フローサイトメトリー解析用の病理スライド及び/又は検体は、45 例中 38 例（84.4%）で中央判定された。

3 年 EFS は 97.7% (95%CI: 84.9-99.7)、OS は 100%であった。唯一のイベントは DLBCL の患者に発生した再発であった。当該患者の登録から再発までの期間は 13 ヶ月であり、再発後にグループ B で治療を受けたところ、評価時（2 回目の R-CYM の前）に CR を達成した。当該患者は初回診断から 3 年時点で生存が確認され、2 度目の CR 期にあった。

44 例中 11 例（25%）で、リツキシマブの初回投与時に infusion-related reaction が認められた。そのうち 7 例の infusion-related reaction に対する処置は不要であり（grade 1）、残りの 4 例はリツキシマブの投与を中断したものの、対症療法に速やかに反応した（grade 2）。Infusion-related reaction の発現割合は、リツキシマブの 2 回目投与、3 回目投与、それ以降の投与でそれぞれ 4.6%、2.3%、0%に減少した。リツキシマブの投与に関連した長期症状や生命を脅かす事象は認めなかった。全治療期間中、26 例（57.8%）で grade 3 以上の非血液学的有害事象を認め、COP 前治療後に最も頻度の高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（24/44 例、54.5%）であった。発熱性好中球減少症の発現割合は、グループ B で 6/18 例（33.3%）、グループ C で 18/26 例（69.2%）であった。COP 前治療後に grade 3 以上の感染症は 7 例（15.9%）で発現し、そのうちグループ C1 の 1 例で grade 4 の敗血症を認めた。Grade 3 の帯状疱疹が 2 例で認められ、1 例は最初の R-COPADM 治療中に、もう 1 例は治療終了後 1 年目に発症した。治療に関連した死亡は認められなかった。また、8 例で 10 件の重症の有害事象が報告され、その内訳は感染症 3 件（腸炎、肺感染）、白質脳症関連 3 件（意識レベル低下、白質脳症）、リンパ腫治療関連 2 件（腸穿孔、腫瘍崩壊症候群）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇 1 件、急性腎不全 1 件であった。急性腎不全は HDMTX に関連したものであった。これらのうち、4 件の重症の有害事象（意識レベル低下、腸穿孔、腸炎、白質脳症）については、リツキシマブに関連する可能性があるかと判断された。8 例全例が後遺症なく重症の有害事象から回復した。

IgG 値について、25 例（56.8%）では治療終了後と登録から 1 年後の両方の時点で、基準値未満であることが確認された。20 例（45.5%）が少なくとも 1 回の IVIG 療法を受けた。そのうち 8 例（18.2%）は登録から 1 年後も IVIG 療法を受けていた。IVIG 療法の主な理由は、帯状疱疹のために投与された 1 例を除き、IgG 値の低下であった。末梢血中のリンパ球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満の患者の割合は、治療後 1～3 ヶ月時点の 77.3%から、登録 1 年後には 2.3%に減少した。

本試験により、高リスクの成熟 B-NHL の日本人小児患者に対するリツキシマブと LMB レ

ジメンの併用投与の有効性と安全性が認められた。

7. 公知申請の妥当性について

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

本剤と LMB レジメン併用の有効性については、高リスクの B-NHL (LDH が上昇したステージ III/IV 期) 又は急性白血病の 18 歳未満 328 例を対象に実施された Inter-B-NHL Ritux 2010 試験¹⁹⁾にて、リツキシマブ併用化学療法群の 1 年時点の EFS が 94.2%で、化学療法単独群の 81.5%と比較して有意な改善が認められた。当該結果に基づき、欧州では 2020 年 3 月に、米国では 2021 年 12 月に、生後 6 ヶ月から 18 歳までの DLBCL 又は BL における LMB レジメンとの併用に対する本剤の使用が承認されており、欧米においては既に本剤と LMB レジメンの併用投与について、小児 B-NHL に対する一般的な治療法として位置づけられている。

本邦においては、日本小児がん研究グループによる JPLSG B-NHL14 試験が実施されており^{20), 21)}、3 年 EFS は 97.7% (95%CI: 84.9-99.7)、OS は 100%であったことから、高リスクの成熟 B-NHL の日本人小児患者に対する本剤と LMB レジメンの併用投与による有効性が示されている。

本剤は B 細胞表面の CD20 に対するモノクローナル抗体製剤であり、ADCC (抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用) や CDC (補体依存性細胞傷害作用) を介し、B 細胞を傷害して抗腫瘍効果を示し、単剤又は化学療法との併用により B-NHL に対して国内外で承認されている。B 細胞表面の CD20 の発現や B 細胞傷害の機序に人種差は認められないと考えられることから、欧米において標準的治療と位置づけられる本剤と LMB レジメンの併用投与について、日本人患者においても同様の有効性が期待できると考える。

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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について」に示したとおり、本邦において小児の B-NHL 患者に対して本剤と LMB レジメンを併用した場合に確認された安全性情報は、これまでに蓄積された本剤の安全性情報と同様であると考えられることから、本剤の特徴的な副作用である infusion reaction や感染症に十分注意し、予防処置を実施することで、本邦においても小児の B-NHL 患者に対して本剤と LMB レジメンの併用投与は可能であると考ええる。

小児の B-NHL 患者に対する本剤と LMB レジメンの併用投与によって報告された有害事象の多くは軽症から中等症の事象であり、本剤でこれまでに確認されている infusion reaction や感染症が主な事象であった。また、報告された有害事象については、本剤に特徴的な有害事象として既に添付文書で注意喚起されている。

なお、死亡例に関する報告があるが、その原因は治療とは関連がない場合がほとんどであ

り、治療と関連ありと判断された患者^{1), 10)}では、免疫抑制状態による感染症への罹患が起因したものと考えられる。

以上より、小児の B-NHL 患者に対して本剤と LMB レジメンを併用投与する際の安全性については、小児の B-NHL の治療に十分精通している医師のもとで、本剤の既承認の効能又は効果と同様の適切な安全対策をとった上であれば、本剤の既知の安全性情報の範囲内であると推定できる。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

「７．公知申請の妥当性について」の「（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」及び「（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」に示したとおり、本剤と LMB レジメンとの併用投与は、海外臨床試験（Inter-B-NHL Ritux 2010 試験）の結果を基に欧米で既に承認されており、小児 B-NHL に対する一般的な治療法として位置づけられている。

本邦においては、「６．本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について（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」に示したとおり、日本小児がん研究グループによる JPLSG B-NHL14 試験が実施されており、本剤と LMB レジメンの併用投与による有効性及び安全性が確認されている。

以上より、国内外において本剤と LMB レジメンの併用投与は小児の B-NHL 患者に対する治療選択肢の 1 つとして医学薬学上公知と考えられることから、公知申請は妥当であると考ええる。

８．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

本剤は既に成人の CD20 陽性の B-NHL に対する治療薬として全世界で承認されており、日本においては 2001 年 9 月の発売以降 20 年以上にわたって、本剤単剤又は多剤化学療法との併用で使用されてきた実績がある。本剤は B 細胞表面に発現している CD20 抗原に結合し、CDC 及び ADCC により B 細胞を傷害することで効果を示すことから、CD20 陽性が確認された B-NHL であれば成人、小児を問わず治療効果が期待できる。

本剤と LMB レジメンの併用投与については、Inter-B-NHL Ritux 2010 試験の結果を基に既に欧米で承認されており、小児 B-NHL に対する一般的な治療法として位置づけられている。

本邦においては、日本小児がん研究グループによる JPLSG B-NHL14 試験が実施されており、日本人小児の BL、DLBCL、又は B-AL、分類不能進行性成熟 B-NHL における本剤と LMB レジメンの併用投与による有効性及び安全性が確認されている。

したがって、効能・効果については、「小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（バークットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）」とすることが妥当と考える。

(2) 用法・用量について

本剤1回量 375 mg/m²を LMB レジメンの寛解導入療法及び地固め療法の各サイクルに合わせて計 6 回投与する用法・用量で実施された海外臨床試験（Inter-B-NHL Ritux 2010 試験）にて、小児 B-NHL 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されていること、また、国内の小児 B-NHL 患者に対する JPLSG B-NHL14 試験においても同様の用法・用量が使用されていることから、「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m²を、LMB レジメンの寛解導入療法及び地固め療法の各サイクルに合わせて計 6 回投与する。」と設定することが妥当と考える。

(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

現状の国内添付文書において本剤と LMB レジメンの併用投与に関する記載はないことから、本剤と LMB レジメンの併用投与による臨床成績（欧米での承認根拠試験である Inter-B-NHL Ritux 2010 試験）の説明、又は診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用する旨の記載が必要と考える。

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

該当なし

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

欧米においては、Inter-B-NHL Ritux 2010 試験の結果を基に本剤と LMB レジメンの併用投与について既に承認されており、小児 B-NHL に対する一般的な治療法として位置づけられている。また、本邦においては、日本小児がん研究グループによる JPLSG B-NHL14 試験が実施されており、日本人の小児 B-NHL 患者に対する本剤と LMB レジメンの併用投与による有効性及び安全性が示されている。

したがって、現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態に不足はないと考える。

(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

該当なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

該当なし

10. 備考

11. 参考文献一覧

- 1) Minard-Colin V, Aupérin A, Pillon M, et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. N Engl J Med 2020; 382(23): 2207-2219. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 72、米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 26、英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン引用文献)
- 2) Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. Blood 2007; 109(7): 2773-2780.
- 3) Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Blood 2007; 109(7): 2736-2743.
- 4) 米国添付文書 Rituxan® (2021 年 12 月改訂版)
- 5) 欧州製品情報 Mabthera® (2024 年 10 月改訂版)
- 6) 加国製品情報 Rituxan® (2023 年 6 月改訂版)
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas Version 1.2025 - April 3, 2025.
- 8) National Cancer Institute, Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Available from: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq> [Cited 2025 May 7]
- 9) Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. Leukemia 2013; 27(5): 1174-1177. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 77、米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 24、英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン引用文献)
- 10) Goldman S, Smith L, Galaray P, et al. Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. Br J Haematol 2014; 167(3): 394-401. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 81、米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 31)
- 11) Frazer JK, Li KJ, Galaray PJ, et al. Excellent outcomes in children and adolescents with CNS+ Burkitt lymphoma or other mature B-NHL using only intrathecal and systemic chemoimmunotherapy: results from FAB/LMB96 and COG ANHL01P1. Br J Haematol 2019; 185 (2): 374-377. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 83、米国国立がん研究所

の PDQ®引用文献番号 32)

- 12) Dourthe ME, Phulpin A, Auperin A, et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. *Haematologica* 2022; 107(9): 2173-2182. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 122)
- 13) Dourthe ME, Auperin A, Rigaud C, et al. Excellent outcome of children/adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB-based chemotherapy regimen with rituximab. *Haematologica* 2024; 109(11): 3790-3794. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 123)
- 14) Barth MJ, Goldman S, Smith L, et al. Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with de novo intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 2013; 162(5): 678-683. (米国国立がん研究所の PDQ® 引用文献番号 30)
- 15) Alexander S, Aupérin A, Bomken S, et al. Effect of rituximab on immune status in children with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: a prespecified secondary analysis of the Inter-B-NHL Ritux 2010 trial. *Lancet Haematol* 2023; 10(6): e445-e457. (米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 33)
- 16) Bhuller K, Bomken S, Burke A, et al. Guideline for management of mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (Final Version March 2020). CCLG NHL Special Interest Group & Paediatric Oncology Pharmacy Group.
- 17) European standard clinical practice recommendations for non-hodgkin lymphoma of childhood and adolescence. (Version 1.0, 04.10.2021)
- 18) Minard-Colin V, Auperin A, Pilon M, et al. Results of the randomized Intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): Evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemotherapy (CT) regimen. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15 suppl): 10507-10507. (Meeting Abstract: 2016 ASCO Annual Meeting I)
- 19) Jeon W, Koh YK, Kang S, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of children and adolescents with aggressive mature B-cell lymphoma: a single-center analysis. *Blood Res* 2022; 57(1): 41-50.
- 20) 臨床研究等提出・公開システム. Available from: <https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCTs041180089> [Cited 2025 May 7]
- 21) Mori T, Osumi T, Kada A, et al. Rituximab with standard LMB chemotherapy in pediatric high-risk mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the JPLSG B-NHL14 trial. *Eur J Haematol* 2024; 112(4): 585-593.
- 22) Sheikh IN, Elgehiny A, Ragoonanan D, et al. Management of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas in the Pediatric, Adolescent, and Young Adult Population: An Adult vs. Pediatric

- Perspective. Cancers (Basel) 2022; 14(12): 2912.
- 23) Harker-Murray PD, Pommert L, Barth MJ. Novel Therapies Potentially Available for Pediatric B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. J Natl Compr Canc Netw 2020; 18(8): 1125-1134.
 - 24) 森鉄也. 第 2 章 小児がん A 造血器腫瘍 7 非ホジキンリンパ腫など. 日本小児血液・がん学会編集 小児血液・腫瘍学 改訂第 2 版, 診断と治療社, 2022, pp512-515.
 - 25) 大隅朋生. 7 章 リンパ腫・リンパ増殖性疾患 非ホジキンリンパ腫の診断・治療. 滝田順子編集 小児科ベストプラクティス 小児白血病・リンパ腫—Strategy & Practice, 中山書店, 2021, pp204-210.
 - 26) 小林良二. 第 IV 章 高齢者, 小児, 合併症を有する患者の悪性リンパ腫 2 小児の悪性リンパ腫. 永井宏和, 山口素子, 丸山大編集. 悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第 5 版, 南江堂, 2020, pp354-357.
 - 27) 第 XII 章 小児の造血器悪性腫瘍 5. 小児のリンパ腫. 日本血液学会編集, 血液専門医テキスト 改訂第 4 版, 南江堂, 2020, pp475-481.

第 56 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 5 年 8 月 30 日）資料 3-2（抄）

要望番号	Ⅲ①-73	要望者名	日本小児血液・がん学会
要望された医薬品	一般名	リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	会社名	全薬工業株式会社	
要望内容	効能・効果	小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（バーキットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）	
	用法・用量	通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。（既承認の用法・用量から「成人には」の記載を削除）	
「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 ☒ ア 〔特記事項〕 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。 (2) 医療上の有用性についての該当性 ☒ ウ 〔特記事項〕 欧州及び米国では、18 歳未満の高リスク成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「B-NHL」）患者等を対象に、多剤併用化学療法（以下、「LMB レジメン」）*に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「RIT」）の上乗せ投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2020; 382: 2207-19）に基づき、小児 B-NHL に対する RIT と LMB レジメンとの併用投与が承認されている。また、欧米等の診療ガイドラインにおいて、当該試験成績が引用されている。以上より、要望内容のうち RIT と LMB レジメンとの併用投与は、欧米等において標準的治療の一つとして位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、RIT と LMB レジメンとの併用投与について、「ウ」に該当すると判断した。 *：若年の未治療 B-NHL 患者を対象とした海外臨床試験（FAB/LMB96 試験、Blood 2007; 109: 2773-80、Blood 2007; 109: 2736-43）に基づく化学療法レジメン	

備 考	本要望内容は、要望書提出（2013年）時点のRITの承認内容を踏まえて作成されている。その後、RITとLMBレジメンとの併用投与が海外で承認されたことを踏まえ、当該併用投与に限定して開発要請することについて、要望者も了承済みである。

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）
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）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：テモゾロミド	
	販売名：テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg、テモダール点滴静注用 100 mg	
	会社名：大原薬品工業株式会社	
要望者名	日本間脳下垂体腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	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
	用法・用量	1. 放射線治療を併用する場合 放射線照射との併用にて、通常、テモゾロミドとして 1 回 75 mg/m ² （体表面積）を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与し、4 週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150 mg/m ² を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200 mg/m ² に増量することができる。 2. 放射線治療を併用しない場合 通常、テモゾロミドとして 1 回 150 mg/m ² （体表面積）を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200 mg/m ² に増量することができる。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 60 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 6 年 9 月 27 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、国内外の複数の後方視的研究（別紙の企業見解 p6～7、p12～13）、国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献等から、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対するテモゾロミド（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。
- 安全性について、国内外の複数の後方視的研究（別紙の企業見解 p6～7、p12～13）及び公表文献において、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対して本薬を投与した際に認められた主な有害事象は既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 以上より、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫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、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

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。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

○下垂体癌

○難治性下垂体腺腫

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（「3. 公知申請の妥当性について」の項参照）ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。ただし、難治性下垂体腺腫については現時点で明確な定義がないため、本剤の使用にあたり関連文献（本報告書、国内外のガイドライン等の最新の情報）を熟読することが特に重要であり、その旨を添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起する必要があると考える。

（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。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

《カプセル剤》

1. 放射線治療を併用する場合

放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回 75 mg/m²（体表面積）を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。

その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回 150 mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回 200 mg/m²に増量することができる。

2. 放射線治療を併用しない場合

通常、成人ではテモゾロミドとして1回 150 mg/m²（体表面積）を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回 200 mg/m²に増量することができる。

《注射剤》

1. 放射線治療を併用する場合

放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回 75 mg/m²（体表面積）を1日1回42日間投与し、4週間休薬する。

その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 150 mg/m²を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回 200 mg/m²に増量することができる。

2. 放射線治療を併用しない場合

通常、成人ではテモゾロミドとして 150 mg/m²（体表面積）を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回 200 mg/m²に増量することができる。

【用法・用量に関連する注意】（要望内容に対して追加する部分のみ抜粋）

《カプセル剤》

〈悪性神経膠腫、下垂体癌、難治性下垂体腺腫〉

7.2 初発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌もしくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与開始時に放射線治療を併用する場合

（略）

7.3 再発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌もしくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与開始時に放射線治療を併用しない場合

（略）

（既承認の内容に下線部追加）

《注射剤》

〈悪性神経膠腫、下垂体癌、難治性下垂体腺腫〉

7.1 初発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌もしくは難治性下垂体腺腫に対し投与開始時に放射線治療を併用する場合

(略)

7.2 再発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌もしくは難治性下垂体腺腫に対し投与開始時に放射線治療を併用しない場合

(略)

(既承認の内容に下線部追加)

【設定の妥当性について】

以下の理由から、上記のとおり設定することが適切と判断した。

- 本報告書に記載した情報に基づき、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（「3. 公知申請の妥当性について」の項参照）こと
- 要望用法・用量は本薬の既承認の効能・効果である悪性神経膠腫に対して有効性及び安全性が示されている用法・用量と同一であり、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対する新たな安全性上の懸念に係る報告はないこと
- 海外診療ガイドラインにおいて、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対する用法・用量は、悪性神経膠腫に対して承認されている内容と同様である旨が記載されていること

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

なし

(添付資料)

別紙 開発要請に対する企業見解

別添 第 60 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 6 年 9 月 27 日）資料 3-4（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
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）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：テモゾロミド	
	販売名：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	
	会社名：大原薬品工業株式会社	
要望者名	日本間脳下垂体腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	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
	用法・用量	1. 放射線治療を併用する場合 放射線照射との併用にて、通常、テモゾロミドとして1回 75 mg/m ² （体表面積）を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回 150 mg/m ² を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回 200 mg/m ² に増量することができる。 2. 放射線治療を併用しない場合 通常、テモゾロミドとして1回 150 mg/m ² （体表面積）を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回 200 mg/m ² に増量することができる。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

悪性下垂体腺腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等 6 カ国では承認されていないものの、海外診療ガイドラインにおいて、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対し、テモゾロミドの単独投与及びテモゾロミドと放射線療法の併用投与が推奨されている。また、本邦においては、悪性下垂体腺腫に係る効能・効果で承認されている医薬品はなく、既存の療法が国内にないと考えられる。したがって、「ア」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025 年 10 月 31 日現在）
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025 年 10 月 31 日現在）
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025 年 10 月 31 日現在）

4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025 年 10 月 31 日現在）
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025 年 10 月 31 日現在）
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025 年 10 月 31 日現在）

(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	該当なし
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	
2) 英国	
ガイドライン名	European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the

	management of aggressive pituitary tumours and carcinomas.
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	悪性・難治性下垂体腺腫
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	急速な腫瘍の増大が認められる場合には、放射線治療との併用にてテモゾロミドを Stupp protocol（放射線増感剤として放射線治療との併用にて、通常、テモゾロミドとして 75 mg/m ² （体表面積）を 1 日 1 回 6 週間投与し、4 週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 150 mg/m ² （体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとして、次クールでは 1 回 200 mg/m ² に増量することができる）に準じて併用投与する。
ガイドラインの根拠論文	Raverot G, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018, 178, G1-G24.
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas.
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	英国と同様
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	英国と同様
ガイドラインの根拠論文	英国と同様
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas.
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	英国と同様
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	英国と同様

ガイドラインの根拠論文	英国と同様
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	該当なし
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

なし

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<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> 学会要望書（未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2）））に記載されている論文6報の他に該当論文がないか下記 PubMed 検索式で検索した結果（検索時期：2024年11月

20 日)、7 報が検索された。7 報のうち 1 報は学会要望書に記載されている論文 (Raverot, 2010) であり、6 報は要望内容に係る無作為化比較試験、薬物動態試験等に該当しない論文であった。

PubMed 検索式 :

[((pituitary carcinomas) OR (pituitary aggressive adenoma) OR (aggressive pituitary tumors)) AND (temozolomide)]

及び

Article type filters [(Clinical Study) (Clinical Trial) (Clinical Trial, Phase I) (Clinical Trial, Phase II) (Clinical Trial, Phase III) (Clinical Trial, Phase IV) (Clinical Trial Protocol) (Multicenter Study) (Randomized Controlled Trial)]

学会要望書に記載されている論文 6 報を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Raverot G, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010, 95(10), 4592-4599.

- ・試験の概要：下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対するテモゾロミド治療の有効性、安全性（及び MGMT プロモーターのメチル化と予後との関係）を評価するケースシリーズ研究
- ・使用剤形・投与経路：剤形記載なし、経口投与
- ・用法・用量：テモゾロミド 150～200 mg/m² の連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 クールとし、3～24 クール施行した。
- ・例数：8 例（下垂体癌 5 例、難治性下垂体腺腫 3 例）
- ・有効性評価：3 例で有効（腫瘍の縮小、転移巣の消失、内分泌寛解）、5 例で無効であった。
- ・安全性評価：1 例で 3 クール後に無顆粒球症の発現のためテモゾロミドを中止し、2 例で血小板減少症の発現のため投与量の減量又は投与間隔の延長を要した。
- ・総合評価：テモゾロミドは、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫の一部の症例に有効であった。各症例の有効性評価は 3 クール終了時点で判断が可能であった。

2) Bengtsson D, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015, 100(4), 1689-1698.

- ・試験の概要：下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対するテモゾロミド治療の有効性、安全性を評価するケースシリーズ研究
- ・使用剤形・投与経路：記載なし

- ・用法・用量：テモゾロミド 150～200 mg/m² の連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 クールとし、1～23 ヶ月（中央値 6 ヶ月）施行した。観察期間は 4～91 ヶ月（中央値 32.5 ヶ月）であった。
- ・例数：24 例（下垂体癌 8 例、難治性下垂体腺腫 16 例）
- ・有効性評価：評価可能な 21 例において、下垂体癌 2 例が完全寛解、下垂体癌 2 例及び難治性下垂体腺腫 5 例が部分寛解であった。完全寛解の 2 例は 48 ヶ月後、91 ヶ月後も効果が持続した。
- ・安全性評価：13 例（54%）に有害事象を認めたが、ほとんどが軽度であった（血液学的所見 4 例、疲労 8 例、その他）。薬剤中止（3 例）の理由は、聴力低下（1 クール後）、尿路感染及び疲労（1 クール後）、肝酵素上昇（4 クール後）であった。血小板減少症は 4 例に認められ、2 例で投与量を減量した。
- ・総合評価：テモゾロミドは、コントロール困難な下垂体腫瘍に対して有用であった。

3) Losa M, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *Journal of Neurooncology*. 2016, 126, 519-525.

- ・試験の概要：下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対するテモゾロミド治療の有効性、安全性を評価するケースシリーズ研究
- ・使用剤形・投与経路：剤形記載なし、経口投与
- ・用法・用量：テモゾロミド 150 mg/m² の連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 クールとし、次クールからは毒性が認められない限りテモゾロミドを 200 mg/m² に増量し、最長 12 クールとした。
- ・例数：31 例（下垂体癌 6 例、難治性下垂体腺腫 25 例）
- ・有効性評価：テモゾロミド治療中の腫瘍縮小、不変、増大は、それぞれ 11 例、14 例、6 例であり、腫瘍制御率は 80.6%であった。13 例はテモゾロミド中止後に腫瘍が増大した。観察期間は 24～72 ヶ月（中央値 43 ヶ月）であった。
- ・安全性評価：大部分の有害事象は軽度であり、投与量の減量又は投与間隔の 1 週間延長で対処可能であった。重篤な有害事象は 3 例報告され、脳血管障害 1 例及び血小板減少症 2 例であった。
- ・総合評価：テモゾロミドは、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対して有効であり、副作用は少ない。ただし、初期反応を認めた場合でも再発する可能性がある。

4) Zhong C, et al. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. *Turk Neurosurg*. 2014, 24(6), 963-966.

- ・試験の概要：難治性下垂体腺腫にテモゾロミドと放射線治療の併用療法を施行した症例報告
- ・使用剤形・投与経路：記載なし

- ・用法・用量：7週間の放射線治療中、テモゾロミド 200 mg/m² の連日 5 日間投与、2 日間休薬を 2 ヶ月継続した。その後、テモゾロミドのみによる治療を 3 クール行い、2 ヶ月継続した。
- ・例数：1 例
- ・有効性評価：テモゾロミドと放射線治療の併用療法後、腫瘍の縮小が確認され、テモゾロミドのみによる治療後、完全寛解となった。1 年後も再発は認められなかった。
- ・安全性評価：患者は軽度の頭痛を訴えた。
- ・総合評価：テモゾロミドは、下垂体腫瘍の疑いが強い患者に対する治療選択肢になり得る。

5) Krpan AM, et al. A rapid biochemical and radiological response to the concomitant therapy with temozolomide and radiotherapy in an aggressive ACTH pituitary adenoma. Case Reports Endocrinology. 2017.

- ・試験の概要：難治性下垂体腺腫（ACTH 産生性下垂体腺腫）にテモゾロミドと放射線治療の併用療法を施行した症例報告
- ・使用剤形・投与経路：記載なし
- ・用法・用量：放射線治療 2 Gy/日（計 54 Gy）の期間中、テモゾロミド 75 mg/m² を連日投与した。その後、テモゾロミド 150 mg/m² の連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 クールとし、次クールからはテモゾロミドを 200 mg/m² に増量し、6 クール施行した。
- ・例数：1 例
- ・有効性評価：テモゾロミドと放射線治療の併用療法後、腫瘍の 70%縮小が確認され、神経症状が改善した。その後、腫瘍のさらなる縮小が確認され、テモゾロミドによる治療中止から 22 ヶ月後も腫瘍残存量は一定であった。
- ・安全性評価：患者は脱力感、めまい、疲労感を訴えたが、その後、重大な有害事象は報告されなかった。
- ・総合評価：テモゾロミドと放射線治療の併用療法は、難治性の ACTH 産生性下垂体腺腫に対する治療として有用であると考えられる。

6) Matsuoka CK, et al. Radiotherapy with concurrent temozolomide for the management of extraneural metastases in pituitary carcinoma. Pituitary. 2016, 19(4), 415-421.

- ・試験の概要：下垂体癌に対するテモゾロミドと放射線治療の併用療法の安全性に関する症例報告
- ・使用剤形・投与経路：記載なし
- ・用法・用量：放射線治療（計 54 Gy 及び 70 Gy）の期間中、テモゾロミド 75 mg/m² を連日投与した。その後、1 例にはテモゾロミド 200 mg/m² の連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 クールとし、6 クール施行した。1 例には 12 クールのテモゾロミドとカペシタビンの併用療法を施行した。

- ・ 例数 : 2 例 (いずれも下垂体腺腫の既往あり)
- ・ 有効性評価 : 1 例は完全寛解となった。
- ・ 安全性評価 : 重篤な血液毒性はなかった。1 例に軽度の疲労が発現した。
- ・ 総合評価 : テモゾロミドと放射線治療の併用療法は、神経管外転移を伴う下垂体癌に対し、安全かつ有効である可能性がある。

< 日本における臨床試験等 >

- 1) 無作為化比較試験、薬物動態試験の報告はない。

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

- 1) Raverot G, et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. *Clinical Endocrinology*. 2012, 76, 769-775.

44 例 (下垂体癌 19 例、難治性下垂体腺腫 25 例) のメタ解析を実施した。テモゾロミドとして 1 回 200 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 クールとし、反復投与された。腫瘍及びホルモンコントロールは機能性の下垂体癌患者 16 例中 11 例 (69%)、機能性の難治性下垂体腺腫患者 20 例中 14 例 (70%) で得られた。長期観察 13 例中 7 例はコントロールできていたが 6 例は再発した。

- 2) McCormack A, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *European Journal of Endocrinology*. 2018, 178(3), 265-276.

166 例 (下垂体癌 40 例、難治性下垂体腺腫 125 例、記載なし 1 例) のメタ解析を実施した。テモゾロミドの用法・用量の多くは 1 回 150~200 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 サイクルとし、反復投与された (中央値 9 サイクル)。14 例で放射線治療、6 例で他の抗癌剤が併用された (capecitabine 3 例、bevacizumab 1 例、thalidomide と BCNU 各 1 例)。CR は 6%、PR は 31%、SD は 33%、PD は 30%であった。ただし CR、PR、SD の各 25%、40%、48%が中央値 1 年の追跡で再び進行した。下垂体癌及び難治性下垂体腺腫の第一選択薬はテモゾロミドであるが、長期予後改善のためには新たな追加治療が必要と考えられた。

- 3) Sansur CA, et al. Pituitary carcinoma. *Semin Oncol*. 2010, 37, 591-593.

Hagen らは 3 例 (下垂体癌 1 例、難治性下垂体腺腫 2 例) に対してテモゾロミド 150~200 mg/m² (体表面積) を各 28 日サイクルで 5 日間投与した結果、3 例すべてに腫瘍縮小、ホルモン値の低下及び症状改善がみられ、治療終了 3 年後も腫瘍は制御されていることを報告した。Fadul らは下垂体癌 2 例に対して同様に治療し、少なくとも治療終了 1 年後も腫瘍が制御されていることを報告した。これらの症例報告はテモゾロミドが有望な薬物療法であることを示している。

- 4) Gueorguiev M, et al. Pituitary tumors in 2010: a new therapeutic era for pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol. 2011, 7, 71-73.

テモゾロミドは忍容性があり難治性下垂体腺腫に対して効果的である。

- 5) Raverot G, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018, 178, G1-G24.

2006 年に難治性下垂体腺腫 4 例に対するテモゾロミドの治療成績が初めて報告された。2010～2016 年には、少なくとも 3 例以上のデータを含む 11 の臨床研究が相次いで報告されている。これらの報告を合わせると全部で 106 例の患者（うち下垂体癌 34 例）であり、腫瘍の縮小は 47%で見られた。また、The European Society of Endocrinology (ESE) の公表されていない調査では 156 例の患者のうち、腫瘍の縮小は 37%で認められている。前述の 106 例と ESE の 156 例を合わせた 262 例中、CR は全体の 5%である 13 例（下垂体癌 5 例、難治性下垂体腺腫 8 例）で認められた。比較試験で有効性が調べられたわけではないものの、自然退縮が認められることがないことを考慮し、ガイドラインではテモゾロミドの治療を推奨するに至った。

- 6) Farrell CJ, et al. Management of nonfunctioning recurrent pituitary adenomas. Neurosurg Clin N Am. 2019, 30, 473-482.

難治性下垂体腺腫に対して、現在、最も日常的に使用されており効果のある薬物療法はテモゾロミドである。

- 7) Raverot G, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. Nat Rev Endocrinol. 2021, 17(11), 671-684.

The European Society of Endocrinology ガイドラインではテモゾロミド単独投与又は腫瘍が急速に増大している場合には Stupp protocol に準じて放射線療法の同時併用を推奨している。

- 8) Luo M, et al. Clinical efficacy of temozolomide and its predictors in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2021, 12.

2020 年 12 月までの文献検索で得られた全 429 例の患者を含む 21 の試験のメタ・アナリシスによると、テモゾロミドによる治療は奏効率 41%であった。2 年生存率は 79%、4 年生存率は 61%であった。無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 20.18 ヶ月、全生存期間 (OS) 中央値は 40.24 ヶ月であった。治療関連有害事象は 19%の患者で認められた。

(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) The Pituitary (fourth edition). Atypical Pituitary Adenoma. Academic Press. 2017.

根拠論文 : Zhong C, et al. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. Turk Neurosurg. 2014, 24(6), 963-966.

2) WHO classification of Tumors of Endocrine Organs (fourth edition). Pituitary Carcinoma. World Health Organization. 2017.

根拠論文 : Lim S, et al. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. Lancet Oncol. 2006, 7, 518-520.

<日本における教科書等>

1) 西岡宏, 他. 間脳・下垂体腫瘍の治療 薬物治療 下垂体癌. 日本臨牀. 2011, 69(増刊号 2), 212-216.

- 最近は下垂体癌だけでなく、従来の治療に抵抗性の腫瘍に対しても、テモゾロミド治療が欧米では推奨されるようになってきている。残念ながら我が国では下垂体癌に対する保険適用は得られていない。
- テモゾロミド治療により壊死、出血、線維化、神経系への分化 (neuronal transformation) および核分裂像や MIB-1 増殖能の低下などの組織学的変化をきたす。
- テモゾロミドは副作用が比較的少なく、骨髄抑制、悪心嘔吐、便秘、倦怠感、脱毛などが一般的であるが、骨髄抑制は時に重篤 (grade 3/4) となる。リンパ球減少、血小板減少、好中球減少が多く、骨髄抑制が強い場合は間質性肺炎やニューモシスティス肺炎の合併に留意する必要がある。予防的抗菌剤 (バクタ、ST 合剤) が有効である。

2) 日本内分泌学会. 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック. 診断と治療社. 2018.

- 下垂体癌の治療 : 近年、膠芽腫に対する第一選択薬であるテモゾロミド (アルキル化剤) の有効例が報告されている。一方で無効例も存在し、またテモゾロミドは下垂体癌に対する使用は保険適用外であるという問題もある。

3) 平田結喜緒, 他. 下垂体疾患診療マニュアル (改訂第 3 版) . 診断と治療社. 2021.

- APA (aggressive pituitary adenoma)、下垂体癌で有効性が示されている化学療法はテモゾロミド (TMZ) のみであるが、TMZ は悪性神経膠腫などに適応となっているアルキル化剤であり、下垂体腫瘍に対しては保険適用外である。
- TMZ は APA、下垂体癌に対して使用される場合も神経膠腫の標準プロトコル (stupp レジメン) で使用される事が多い。単剤として投与される場合、体表面積あたり 150~200 mg/m²/日を、28 日ごとに 5 日間連続投与する。カペシタビンとの併用療法 (CAPTEM) が下垂体腫瘍以外の神経内分泌腫瘍で報告され、下垂体腫瘍においても少数例での有効性が報告されている。

- 下垂体腫瘍のなかには、複数の手術、放射線治療、内科的治療を含む従来の治療に抵抗性を示し、治療に難渋する下垂体腺腫・癌がある。これらの難治性下垂体腫瘍の内科的治療としては、DNA アルキル化剤であるテモゾロミドの有効性が報告されている。テモゾロミドは、DNA 障害を介して、腫瘍細胞にアポトーシスを引き起こす。下垂体腫瘍においては、約 70%の症例において治療効果が認められるが、1 年以上の無増悪生存率は約 50%である。

(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) European society of Endocrinology Clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas.

- 難治性下垂体腫瘍及び下垂体癌の第一選択化学療法としてテモゾロミド単剤療法の使用を推奨する。
- 3 クール後の治療反応の初回評価を推奨する。放射線学的に進行が示された場合、テモゾロミド治療を中止する。
- 標準的な投与計画 (28 日ごとに 5 日間連続して 150~200 mg/m²) の使用を推奨する。
- 腫瘍の増殖が急速で放射線療法が最大線量に達していない患者では、テモゾロミドと放射線療法 (Stupp protocol) を組み合わせることを推奨する。
- 一次治療のテモゾロミドに反応した患者では、少なくとも 6 ヶ月以上の治療継続を推奨する。
- テモゾロミド治療で腫瘍が急速に進行した患者では、他の全身化学療法の使用による試験を提案する。
- テモゾロミド治療への反応後に再発した場合、テモゾロミドの 2 回目の投与を提案する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本内分泌学会. 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂). 2018.

- 下垂体腫瘍の増殖性が強い一部にテモゾロミドが有効な例を認めるが、保険適用ではない。

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

本邦では悪性下垂体腺腫 (下垂体癌と難治性下垂体腺腫) に対する開発は行われていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

1) Hirohata T, et al. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: The National Cooperative study

by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary tumors. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism. 2013, 98, 1130-1136.

- ・試験の概要：テモゾロミド単剤又はテモゾロミドと放射線の併用療法（Stupp protocol）で治療された下垂体癌症例及び異型性下垂体腺腫症例に関する後方視的調査
- ・使用剤形・投与経路：記載なし
- ・例数：下垂体癌 10 例、異型性下垂体腺腫 3 例
- ・用法・用量：下垂体癌 9 例及び異型性下垂体腺腫 2 例に対しては、テモゾロミド単剤 150～200 mg/m²（体表面積）で 28 日間 1 クールとして 5 日間連日治療された。残りの下垂体癌 1 例に対しては、初発悪性神経膠腫に対する標準療法である Stupp protocol に準じて設定された用法・用量であるテモゾロミド 75mg/m²（体表面積）及び放射線との併用療法で 6 週間治療された。異型性下垂体腺腫 1 例に対しては、Stupp protocol に準じて設定された用法・用量でのテモゾロミド及び放射線との併用療法で治療したのちにテモゾロミド単剤で 20 ヶ月治療された。
- ・有効性評価：CR は 3 例、PR は 6 例、SD は 2 例、PD は 2 例であった。
- ・安全性評価：発現頻度の高い有害事象は、悪心、嘔吐及び便秘であった。血液毒性の発現頻度は 10%未満であった。下垂体癌の 1 例でテモゾロミド 2 クール投与後に汎血球減少症が発現したため投与量を 100 mg/m²に減量した。有害事象が原因で治療を中止した症例はいなかった。なお、死亡に至った有害事象、及び CTCAE Grade 3 以上の有害事象に関する記載はなかった。

2) Murakami M, et al. A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. Neurosurgery. 2011, 68(6), E1761-E1767.

難治性下垂体腫腺腫を呈した 60 歳の女性に対してテモゾロミド 200 mg/m²（体表面積）を各 4 週サイクルで 5 日間投与、計 10 サイクルを投与し、ECOG PS の改善と著明な腫瘍の縮小が得られた。また、プロラクチンは 2355 ng/mL から 42.2 ng/mL まで低下した。

3) 本邦での製造販売後における悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミドの使用症例

本邦での悪性神経膠腫の承認から 2024 年 10 月 31 日までに、製造販売後の自発報告、文献・学会報告及び使用成績調査において収集した悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミド（カプセル、点滴静注用）の使用症例は 18 例であった。以下に症例の一覧を示す。

表 1：本邦での製造販売後における悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミドの使用症例

No.	剤形	報告の種類	年齢	性別	原疾患	放射線療法の有無	有害事象名 (MedDRA PT)	重篤性	因果関係	転帰
1	カプセル	文献 (自発報告)	73 歳	女性	下垂体の良性腫瘍	なし (RT 歴あり)	適応外使用	-	-	-

2	カプセル	文献 (自発報告)	73 歳	女性	下垂体の良性腫瘍	なし (RT 歴あり)	適応外使用	-	-	-
3	カプセル	文献 (自発報告)	49 歳	女性	下垂体腫瘍	なし (RT 歴あり)	白質脳症	重篤	あり	不明
							適応外使用	-	-	-
4	カプセル	文献 (自発報告)	58 歳	男性	下垂体腫瘍	なし (RT 歴あり)	適応外使用	-	-	-
5	カプセル	文献 (自発報告)	56 歳	女性	下垂体の良性腫瘍	なし	悪心	重篤でない	あり	不明
							適応外使用	-	-	-
6	カプセル	文献 (自発報告)	42 歳	男性	下垂体癌	なし (RT 歴あり)	適応外使用	-	-	-
7	カプセル	文献 (自発報告)	57 歳	女性	プロラクチン産生性下垂体腫瘍	なし (RT 歴あり)	適応外使用	-	-	-
8	カプセル	文献 (自発報告)	53 歳	男性	プロラクチン産生性下垂体腫瘍	なし	適応外使用	-	-	-
9	カプセル	文献 (自発報告)	66 歳	男性	下垂体の悪性腫瘍	なし	適応外使用	-	-	-
10	カプセル	文献 (自発報告)	52 歳	女性	下垂体の悪性腫瘍	なし	適応外使用	-	-	-
11	カプセル	文献 (自発報告)	50 歳代	男性	PRL・ACTH 産生性下垂体癌	なし	悪心	重篤でない	あり	不明
							食欲減退	重篤でない	あり	不明
							適応外使用	-	-	-
12	カプセル	自発報告	58 歳	男性	下垂体がん	なし	悪性新生物進行	重篤	なし	不明
							腫瘍出血	重篤	なし	死亡
							腫瘍出血	重篤	なし	未回復
13	カプセル	文献 (自発報告)	58 歳	男性	下垂体癌	なし (RT 歴あり)	適応外使用	-	-	-
14	カプセル	文献 (自発報告)	58 歳	男性	下垂体癌	なし	適応外使用	-	-	-
15	カプセル	文献 (自発報告)	不明	不明	転移性下垂体神経内分泌腫瘍(MPT)	なし	適応外使用	-	-	-
16	カプセル	文献 (自発報告)	58 歳	男性	下垂体癌	なし (RT 歴あり)	適応外使用	-	-	-
17	カプセル	文献 (自発報告)	58 歳	男性	非機能性下垂体癌	あり	骨髄抑制	重篤	あり	不明
							脱毛症	重篤でない	あり	不明
18	カプセル	文献 (自発報告)	60 歳	女性	下垂体腫瘍	なし	下垂体の悪性腫瘍	重篤	あり	不明
							薬剤耐性	重篤でない	あり	不明

MedDRA バージョン：27.0J

有害事象名の「適応外使用」、「薬剤耐性」については、データベースに入力のある通り記載した。

7. 公知申請の妥当性について

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

外国人における有効性のエビデンスについて悪性下垂体腺腫を対象としたテモゾロミド療法の症例報告及びメタ解析が複数行われ、腫瘍の縮小、奏効が報告されている。これらエ

ビデンスを基に欧州でのガイドラインでは、難治性下垂体腫瘍及び下垂体癌の第一選択化学療法としてテモゾロミド療法の使用が推奨されている。

日本人における有効性について極めて症例数が限られているが、悪性下垂体腺腫を対象としたテモゾロミド療法で有効例の報告がある。

以上を総合的に判断すると有効性の観点で、要望内容に係る悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）に対するテモゾロミド療法は医学薬学上公知と考える。

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

外国人における安全性のエビデンスについて、悪性下垂体腺腫を対象としたテモゾロミド療法の症例報告では、発現した有害事象はいずれも軽度と報告されている。

日本人における安全性について、製造販売後の悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミドの使用症例において発現した重篤な因果関係を否定できない有害事象は、白質脳症、骨髄抑制及び下垂体の悪性腫瘍であった。

テモゾロミドはすでに悪性神経膠腫患者に対して多くの使用経験があり、要望内容に係る悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）に対するテモゾロミド療法は適切に管理することで忍容可能と考える。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

悪性下垂体腺腫の推定対象患者数は年間 16～20 人程度*と極めて少なく、臨床試験の実施は困難な状況である。

悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミド療法は、国内外で腫瘍の縮小、奏効が得られ、安全性も管理可能と考えられている。また、欧州でのガイドラインでは、悪性下垂体腺腫の一次治療としてテモゾロミド療法が推奨されている。

悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミド療法の用法・用量は、本邦では既承認である悪性神経膠腫の用法・用量と同様である。

以上より、要望内容に係る悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）に対するテモゾロミド療法の有効性及び安全性は医学薬学上公知と考えられ、また、臨床試験の実施が困難であることから、公知申請が妥当と考える。

*：下垂体腺腫の発生率は人口 10 万人あたり年間 2～3 人、このうち 0.1～0.2%程度が下垂体癌であることから（日本内分泌学会, 2019）、下垂体癌は年間 4～5 人と推定した。難治性下垂体腺腫の患者数に関する詳細な統計データはないものの、下垂体癌 40 例に対して難治性下垂体腺腫 125 例が報告されていることから（McCormack, 2018）、難治性下垂体腺腫は下垂体癌の約 3 倍程度と推測される。よって、下垂体癌と難治性下垂体腺腫を合わせて年間 16～20 人程度と推定した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

<効能又は効果>

- 下垂体癌
- 難治性下垂体腺腫

テモゾロミドの単独投与及びテモゾロミドと放射線療法の併用投与については、海外及び本邦の診療ガイドラインにおいて下垂体癌及び難治性下垂体腺腫例に対する治療選択肢の一つとして推奨されている。本邦でもテモゾロミドの単独投与及びテモゾロミドと放射線療法の併用で下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に使用され有効性と安全性が確認されていることから、上記の効能・効果を設定した。

(2) 用法・用量について

<用法及び用量>

1. 放射線治療を併用する場合

放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回 75 mg/m² (体表面積) を1日1回連日 42日間、経口投与し、4週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回 150 mg/m² を1日1回連日 5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回 200 mg/m² に増量することができる。

2. 放射線治療を併用しない場合

通常、成人ではテモゾロミドとして1回 150 mg/m² (体表面積) を1日1回連日 5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回 200 mg/m² に増量することができる。

上記の用法・用量は、本邦において<悪性神経膠腫>で既承認となっている用法・用量と同様のレジメンとなっている。想定されるテモゾロミドの単独投与あるいはテモゾロミドと放射線療法の併用においても海外での前向き臨床試験及び国内の臨床使用状況で有効性と忍容性は確認されている。放射線治療を併用する場合の用法・用量は、初発の膠芽腫患者の場合に用いるテモゾロミドと放射線照射との併用療法である Stupp protocol に準じた設定となっている。

なお、点滴静注の用法・用量については、カプセル剤と同様になると考える。

<用法及び用量に関連する注意> (該当部分のみ抜粋、下線部追記)

【カプセル剤の場合】

<悪性神経膠腫、下垂体癌、難治性下垂体腺腫>

7.2 初発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌若しくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与開始時に放射線治療を併用する場合

7.3 再発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌若しくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与

開始時に放射線治療を併用しない場合

【注射剤の場合】

7.1 初発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌若しくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与開始時に放射線治療を併用する場合

7.2 再発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌若しくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与開始時に放射線治療を併用しない場合

追加予定の用法・用量に増量規定があり用量調節基準を示す必要があること、及び欧州ガイドラインにおいて、要望効能・効果に対する用法・用量について膠芽腫患者に対する用法・用量と同様の設定としている旨が記載されていることから、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対しても悪性神経膠腫に対する「用法及び用量に関連する注意」と同様の注意喚起を設定する必要があると考えられるため、「7. 用法及び用量に関連する注意」について上記下線部に示した修正を行う。

(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

国内においては同一有効成分を有する製剤について、添付文書の比較を行ったが異なる記載はなかった。海外添付文書(米国、英国(欧州)、加国、豪州)の記載内容(注意喚起等)の異同については別表として添付した(添付資料1)。一重下線は、本邦の添付文書には記載がないが、海外添付文書に記載がある箇所を示している。今回の要望である適応症は海外において承認及び開発予定はなく(「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」参照)、各添付文書に当該記載はなかった。このため、本邦の添付文書との異同に基づき適応追加項目に関連して改訂する必要がある項目はないと考える。

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

「8. 重要な基本的注意」に下記項目を追加する。

8.8 難治性下垂体腺腫に本剤を使用する際には、関連文献(「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」、国内外のガイドライン等の最新の情報 等)を熟読すること。

現在、「難治性下垂体腺腫」に関する明確な定義はないが、複数回の手術、薬物療法及び放射線療法等の下垂体腺腫に対する標準治療に対して抵抗性で再発を繰り返す腫瘍のことを指すと考えられている。したがって、「難治性下垂体腺腫」の定義に関する注意喚起を「8. 重要な基本的注意」の8.8項として追加する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミドの臨床使用実態を踏まえ、現時点で追加すべき試験又は調査は必要ないと考える。

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

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書. 2023.
- 2) 欧州添付文書. 2024.
- 3) 加国添付文書. 2022.
- 4) 豪州添付文書. 2024.
- 5) Bengtsson D, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015, 100(4), 1689-1698.
- 6) Farrell CJ, et al. Management of nonfunctioning recurrent pituitary adenomas. Neurosurg Clin N Am. 2019, 30, 473-482.
- 7) Gueorguiev M, et al. Pituitary tumors in 2010: a new therapeutic era for pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol. 2011, 7, 71-73.
- 8) Hirohata T, et al. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: The National Cooperative study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary tumors. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism. 2013, 98, 1130-1136.
- 9) Krpan AM, et al. A rapid biochemical and radiological response to the concomitant therapy with

temozolomide and radiotherapy in an aggressive ACTH pituitary adenoma. Case Reports Endocrinology. 2017.

- 1 0) Lim S, et al. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. Lancet Oncol. 2006, 7, 518-520.
- 1 1) Losa M, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. Journal of Neurooncology. 2016, 126, 519-525.
- 1 2) Luo M, et al. Clinical efficacy of temozolomide and its predictors in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2021, 12.
- 1 3) Matsuoka CK, et al. Radiotherapy with concurrent temozolomide for the management of extraneural metastases in pituitary carcinoma. Pituitary. 2016, 19(4), 415-421.
- 1 4) McCormack A, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. European Journal of Endocrinology. 2018, 178(3), 265-276.
- 1 5) Murakami M, et al. A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. Neurosurgery. 2011, 68(6), E1761-E1767.
- 1 6) Raverot G, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010, 95(10), 4592-4599.
- 1 7) Raverot G, et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. Clinical Endocrinology. 2012, 76, 769-775.
- 1 8) Raverot G, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018, 178, G1-G24.
- 1 9) Raverot G, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. Nat Rev Endocrinol. 2021, 17(11), 671-684.
- 2 0) Sansur CA, et al. Pituitary carcinoma. Semin Oncol. 2010, 37, 591-593.
- 2 1) Zhong C, et al. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. Turk Neurosurg. 2014, 24(6), 963-966.
- 2 2) 西岡宏, 他. 間脳・下垂体腫瘍の治療 薬物治療 下垂体癌. 日本臨牀. 2011, 69(増刊号 2), 212-216.
- 2 3) 日本内分泌学会. 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック. 診断と治療社. 2018. (日本内分泌学会, 2018a)
- 2 4) 日本内分泌学会. 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂). 2018. (日本内分泌学会, 2018b)

2 5) 日本内分泌学会. 下垂体癌. 日本内分泌学会ホームページ. 2019.

2 6) 平田結喜緒, 他. 下垂体疾患診療マニュアル (改訂第 3 版). 診断と治療社. 2021.

第 60 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 6 年 9 月 27 日）資料 3-4（抄）

要望番号	IV-158	要 望 者 名	日本間脳下垂体腫瘍学会
要望された医薬品	一 般 名	テモゾロミド	
	会 社 名	MSD 株式会社、日本化薬株式会社	
要 望 内 容	効能・効果	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	
	用法・用量	1. 放射線治療を併用する場合 放射線照射との併用にて、通常、テモゾロミドとして1回 75 mg/m ² （体表面積）を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回 150 mg/m ² を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回 200 mg/m ² に増量することができる。 2. 放射線治療を併用しない場合 通常、テモゾロミドとして1回 150 mg/m ² （体表面積）を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回 200 mg/m ² に増量することができる。	
「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 ア 〔特記事項〕 悪性下垂体腺腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。 (2) 医療上の有用性についての該当性 ア 〔特記事項〕 欧米等6カ国では承認されていないものの、海外診療ガイドラインにおいて、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対し、テモゾロミドの単独投与及びテモゾロミドと放射線療法の併用投与が推奨されている。また、本邦においては、悪性下垂体腺腫に係る効能・効果で承認されている医薬品はなく、既存の療法が国内にないと考えられる。したがって、「ア」に該当すると判断した。	
備 考			

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
ドセタキセル水和物
乳癌（用量の追加）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ドセタキセル水和物	
	販売名：	
	タキソテール点滴静注用 20 mg、同点滴静注用 80 mg ワンタキソテール点滴静注 20 mg/1 mL、同点滴静注 80 mg/4 mL	
	会社名：サノフィ株式会社	
要望者名	一般財団法人 日本乳癌学会	
要望内容	効能・効果	乳癌
	用法・用量	通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 60 mg/m^2 （体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は 100 mg/m^2 とする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 60 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 6 年 9 月 27 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、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験（別紙の企業見解 p10～p35）、国内第Ⅰ相試験及び国内臨床試験（別紙の企業見解 p35～38）、並びに国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献等から、乳癌に対するドセタキセル水和物（以下、「本薬」） 100 mg/m^2 投与の有効性は期待できる。
- 安全性について、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験（別紙の企業見解 p10～p35）、国内第Ⅰ相試験及び国内臨床試験（別紙の企業見解 p35～38）、並びに公表文献において、

乳癌に対して本薬を 100 mg/m² 投与した際に認められた主な有害事象は既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- ・ 以上より、乳癌に対する本薬 100 mg/m² 投与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、乳癌に対する本薬 100 mg/m² 投与の有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

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。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

乳癌

（既承認の内容から変更なし）

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、乳癌に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（「3. 公知申請の妥当性について」の項参照）こと、本薬は乳癌に係る効能・効果で既に承認されていることから、効能・効果の変更を行わないことが適切と判断した。

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 60 mg/m²（体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は 100 mg/m² とする。

（下線部を既承認の 75 から 100 に変更）

【用法・用量に関連する注意】

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が 2,000/mm³ 未満であれば、投与を延期すること。

7.2 本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。

〈乳癌〉

7.3 本剤の用量の選択等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にとすること。

(既承認の内容に下線部追加)

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、乳癌に対する本薬 100 mg/m² の臨床的有用性は説明可能と考える（「3. 公知申請の妥当性について」の項参照）ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。なお、国内外の診療ガイドラインにおいて、手術不能又は再発乳癌と術後の乳癌に対する本薬の推奨投与量が異なること等から、国内外の最新のガイドライン等を参考にする旨の注意喚起を設定することが適切と考える。

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

なし

（添付資料）

別紙 開発要請に対する企業見解

別添 第 60 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 6 年 9 月 27 日）資料 3-4（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
ドセタキセル水和物（一般名）
乳癌（用量の追加）（開発要請内容）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ドセタキセル水和物	
	販売名： タキソテール点滴静注用 20mg、同 80mg ワンタキソテール点滴静注 20mg/1mL、同 80mg/4mL	
	会社名：サノフィ株式会社	
	一般財団法人 日本乳癌学会	
要望内容	効能・効果	乳癌
	用法・用量	通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 60mg/m ² （体表面積）を 1 時間以上かけて 3 ～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は 100mg/m ² とする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 60 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 6 年 9 月 27 日）において、参考資料³⁶⁾のとおり評価された。

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 ¹⁾	
効能・効果	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 ・本剤は化学療法治療後に局所進行又は転移性の乳癌患者を対象とする。 ・本剤のドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用療法は手術

	可能なリンパ節転移陽性乳癌患者における術後補助療法に適用する。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 ・通常、化学療法治療後の局所進行又は転移性の乳癌患者において、ドセタキセルとして $60\text{mg}/\text{m}^2 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて 3 週間毎に静脈内投与する。 ・手術可能なリンパ節転移陽性乳癌患者の術後補助療法の場合は、ドキソルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2$ とシクロホスファミド $500\text{mg}/\text{m}^2$ 投与 1 時間後にタキソテール $75\text{mg}/\text{m}^2$ を投与、これを 3 週間毎に 6 コース投与する。血液学的毒性のリスクを軽減するために予防的 G-CSF を検討する。
承認年月（または米国における開発の有無）	1996 年 5 月（初回承認）
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 本剤、ドキソルビシン、シクロホスファミドとの併用は術後補助療法において、以下の患者を対象とする： ・手術可能なリンパ節転移陽性乳癌 ・手術可能なリンパ節転移陰性乳癌 手術可能なリンパ節転移陰性乳癌患者について、術後補助療法は、国際的に確立された早期乳癌の一次治療の基準に従って化学療法を受けるのに適した患者に限ること。 本剤とドキソルビシンの併用療法は、細胞毒性のある薬剤による治療を受けたことのない局所進行性又は転移性乳癌患者の治療に適用される。 本剤単剤投与は、アントラサイクリン又はアルキル化剤を含む化学療法が無効であった局所進行性又は転移性乳癌患者に適用する。 本剤とトラスツズマブの併用療法は、HER2 が過剰発現し、かつ転移性疾患に対し化学療法歴のない転移性乳癌患者に適用する。 本剤とカペシタビンの併用療法は、細胞毒性のある薬剤による治療が無効となった局所進行性又は転移性乳癌患者に適用する。前化学療法には、アントラサイクリンを含めるものとする。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 手術可能なリンパ節転移陽性及びリンパ節転移陰性乳癌患者の術後補助療法において、本剤の推奨用量は、ドキソルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2$ とシクロホスファミド $500\text{mg}/\text{m}^2$ 投与 1 時間後にドセタキセルとして

	75mg/m²を投与、これを 3 週間毎に 6 コース投与する（TAC レジメン）。 局所進行性又は転移性乳癌患者の治療の場合、ドセタキセルの推奨用量は、単剤投与において 100mg/m² である。一次治療では、ドセタキセルとして 75mg/m²をドキソルビシン（50mg/m²）との併用療法で投与する。 トラスツズマブと併用する場合のドセタキセルの推奨用量は 3 週間毎に 100mg/m² とし、トラスツズマブは毎週投与する。主要試験で、トラスツズマブ初回投与の翌日からドセタキセルの初回投与を開始した。その後のドセタキセルの用量は、トラスツズマブの先行用量の忍容性が良好であった場合、トラスツズマブ注入終了直後に投与する。トラスツズマブの投与量・投与方法については、SmPC（summary of product characteristics）を参照のこと。 カペシタビンと併用する場合のドセタキセルの推奨用量は 3 週間毎に 75mg/m² であり、1250mg/m² のカペシタビンと 1 日 2 回（食後 30 分以内）、2 週間併用し、その後 1 週間の休薬をする。カペシタビンの投与量は、体表面積によるため、カペシタビンの SmPC を参照のこと。
承認年月（または英国における開発の有無）	1995 年 11 月（初回承認）
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	英国と同じ
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	英国と同じ
備考	
5) 加国 ³⁾	

効能・効果	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 本剤（注射用ドセタキセル）とドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用療法は、術後補助療法として手術可能なリンパ節転移陽性乳癌患者を対象とする。 ただし、本剤とドキソルビシン及びシクロホスファミド（TAC）の併用療法の有効性は、フルオロウラシル、ドキソルビシン及びシクロホスファミド（FAC）の併用療法と比較した無病生存期間及び全生存期間の改善に基づく。しかしながら、TAC と FAC の間の無病生存期間（DFS）及び全生存期間（OS）の差は 4+リンパ節層で統計的有意ではなかったため、4+リンパ節の患者における TAC の陽性ベネフィットは完全には実証されなかった。 本剤は、局所進行性又は転移性乳癌患者を対象とする。本剤は、一次治療としてドキソルビシンと併用し、生活を脅かす可能性のある疾患（内臓又は肺転移性疾患等）を有する患者のみを対象とすべきである。 本剤とゼローダ®（カペシタビン）の併用療法は、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法による治療が無効であった進行性又は転移性乳癌患者を対象とする。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 転移性乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、及び頭頸部扁平上皮癌: タキソテール（注射用ドセタキセル）の推奨用量は、ドセタキセルとして $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間以上かけて 3 週間毎に点滴静注する。併用する場合、ドセタキセルとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ を推奨用量とする。 手術可能なリンパ節転移陽性の乳癌の術後補助療法： ドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用療法 3 週間毎にドキソルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2$ 及びシクロホスファミド $500\text{mg}/\text{m}^2$ の投与 1 時間後にドセタキセルとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し、それを計 6 サイクル投与する。
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	サノフィは加国で既に本剤の承認を有していないため、後発医薬品の添付文書より、上記を記載した。
6) 豪州 ⁴⁾	
効能・効果	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 転移性乳癌 本剤は、化学療法が無効であった局所進行性又は転移性乳癌患者を対

	象とする。 本剤とカペシタビンの併用療法は、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法による前治療が無効であった局所進行性又は転移性乳癌患者を対象とする。 本剤とトラスツズマブの併用療法は、HER2 を過剰発現する転移性乳癌患者で、化学療法を受けていない患者を対象とする。 乳癌の術後療法 ドセタキセル注射液とドキソルビシンおよびシクロホスファミドの併用は、リンパ節転移陽性乳癌患者の術後補助療法に適応される。 ドキソルビシンおよびシクロホスファミドに続くドセタキセルとトラスツズマブ（AC-TH）の併用は、腫瘍が HER2 を過剰発現する手術可能な乳癌患者の術後補助療法に適応される。 ドセタキセルとカルボプラチンおよびトラスツズマブ（TCH）の併用は、腫瘍が HER2 を過剰発現する手術可能な乳癌患者の術後補助療法に適応される。 ドセタキセルとシクロホスファミドの併用は、$\geq 1\text{cm}$ および $< 7\text{cm}$ の原発腫瘍を伴う手術可能な乳癌の術後補助療法に適応される。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 転移性乳癌単剤投与 本剤の推奨用量は、ドセタキセルとして $75\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 週間毎に 1 時間点滴静注する。ドセタキセルとして $100\text{mg}/\text{m}^2$ の投与では、$75\text{mg}/\text{m}^2$ と比較して腫瘍縮小効果が中等度に増加するが、より強い毒性との相関が示されている。 カペシタビンとの併用療法 本剤の推奨用量はカペシタビンと併用した場合、ドセタキセルとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 週間毎に 1 時間点滴静注する。その際、カペシタビン $1250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回（食事終了後 30 分以内）、2 週間経口投与した後、1 週間の休薬期間をおき 3 週間を 1 サイクルとする。体表面積に応じたカペシタビンの投与量計算については、カペシタビン製品情報を参照のこと。 トラスツズマブ（HER2+）との併用療法 本剤の推奨用量はトラスツズマブと併用の場合、ドセタキセルとして $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 週間毎に点滴静注する。トラスツズマブは週 1 回投与される。トラスツズマブの用法・用量については、トラスツズマブ製品情報パンフレットを参照のこと。 乳癌の術後補助療法 ドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用療法

	乳癌の術後補助療法における本剤の推奨用量は、3 週間毎にドキソルビシン 50mg/m²及びシクロホスファミド 500mg/m² の投与 1 時間後にドセタキセルとして 75mg/m² を点滴静注し、それを計 6 サイクル投与する。 ドキソルビシン及びシクロホスファミド (HER2+) - AC-TH に続くトラスツズマブとの併用療法: AC (サイクル 1~4) :ドキソルビシン (A) 60mg/m²、続いてシクロホスファミド (C) 600mg/m²を 3 週間隔で 4 サイクル投与する。 TH (サイクル 5~8) :ドセタキセル (T) として 100mg/m²を 3 週間隔で 4 サイクル投与し、併せてトラスツズマブ (H) を以下のスケジュールに従って週 1 回投与: - サイクル 5 (AC の最後のサイクルの 3 週間後に開始)) Day 1:トラスツズマブ 4mg/kg (ローディング投与) 2 日目:ドセタキセル 100 mg/m² Day 8 及び 15:トラスツズマブ 2mg/kg - サイクル 6~8: 1 日目:ドセタキセル 100mg/m²及びトラスツズマブ 2mg/kg Day 8 及び 15:トラスツズマブ 2mg/kg サイクル 8 の 1 日目から 3 週間後:トラスツズマブ 6mg/kg を 3 週間毎に投与する。 トラスツズマブは合計 1 年間投与される。 カルボプラチン及びトラスツズマブ (HER2+) - TCH との併用療法: TCH (サイクル 1~6) :ドセタキセル (T) として 75mg/m²及びカルボプラチン (C) 6mg/mL/min の AUC で 3 週間毎に投与し、トラスツズマブ (H) を以下のスケジュールに従って週 1 回投与: - サイクル 1: Day 1:トラスツズマブ 4mg/kg (ローディング投与) 2 日目:ドセタキセル 75mg/m²とカルボプラチンの AUC が 6mg/mL/min Day 8 及び 15:トラスツズマブ 2mg/kg - サイクル 2~6: 1 日目:ドセタキセル 75mg/m²に続いてカルボプラチン 6mg/mL/min の AUC 及びトラスツズマブ 2mg/kg を投与 Day 8 及び 15:トラスツズマブ 2mg/kg サイクル 6 の 1 日目から 3 週間後:トラスツズマブ 6mg/kg を 3 週間毎に投与する。 トラスツズマブは合計 1 年間投与される。

	シクロホスファミドとの併用療法 推奨用量は、ドセタキセルとして 75mg/m ² を 1 時間、シクロホスファミド 600mg/m ² を 21 日周期の 1 日目に 30～60 分間、計 4 回静脈内投与する。経口デキサメタゾン 8mg はドセタキセル投与前日から 1 日 2 回の前投薬を開始し、計 5 回継続する。
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	サノフィは豪州で既に本剤の承認を有していないため、後発医薬品の添付文書より、上記を記載した。

(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	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer ⁵⁾
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)	周期術期の化学療法として、AC 療法に引き続き、ドセタキセル 100mg/m² (1 サイクル 21 日) を 4 サイクル投与の推奨が記載されている。転移再発治療として、ドセタキセル 60–100mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。
ガイドラインの根拠論文	・ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 5.2024 October 15, 2024 ・ Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. J Clin Oncol⁸⁾ ・ Marty M, Cignetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265-4274.¹⁰⁾ ・ Swain SM, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA) : end-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020;21:519-30.¹¹⁾ ・ Von Minckwitz G1, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with

	cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005;23:2676-2685.¹²⁾ • Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol.¹⁶⁾ • Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809-820.²⁰⁾ • Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. Semin Oncol 1999;26:1-6.²⁸⁾
備考	ASCO ガイドライン、ESMO ガイドライン、NCI-PDQ 中に本剤の乳癌に対する要望内容の具体的な用法用量の記載なし
2) 英国	
ガイドライン名	米国に同じと考えられる。
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	
3) 独国	
ガイドライン名	米国に同じと考えられる。
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

4) 仏国	
ガイドライン名	米国に同じと考えられる。
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	
5) 加国	
ガイドライン名	米国に同じと考えられる
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	米国に同じと考えられる
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

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・成書等の選定理由の概略等は以下のとおりである。

＜海外における臨床試験等＞

Docetaxel の乳癌患者を対象とした無作為化比較試験等に関する公表論文を以下の方法で検索した。

検索日：2024 年 10 月 25 日

検索式：docetaxel and breast cancer

検索結果：5417 件

5417 件のうち、要望書に記載されている docetaxel 100mg/m²を使用した臨床試験の他、代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

＜海外における臨床試験等＞

海外で実施された転移性乳癌を対象とした第Ⅱ相及びⅢ相臨床試験

6) Chan S, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:2341-54.

第Ⅲ相試験において、アルキル化剤を含む化学療法歴がある転移性乳癌患者を対象に、ドセタキセルとドキソルビシンを比較した。患者を、ドセタキセル 100 mg/m²又はドキソルビシン 75 mg/m²の点滴静注を3週間毎に最大7サイクル投与する治療に無作為に割り付けた。

ドキソルビシン群に165例、ドセタキセル群に161例（合計326例）を無作為に割り付けた。全体として、ドセタキセルはドキソルビシンよりも客観的奏効率が有意に高かった（それぞれ47.8%及び33.3%、 $p=0.008$ ）。また、内臓転移及び前化学療法に対する抵抗性など否定的な予後因子を有する患者でも、ドセタキセルはドキソルビシンよりも有意に有効であった（それぞれ客観的奏効性が46%及び29%、47%及び25%）。進行までの期間の中央値はドセタキセル群（26週間）の方がドキソルビシン群（21週間）よりも長かった（有意差なし）。全生存期間の中央値は群間で同様であった（ドセタキセル群が15ヵ月、ドキソルビシン群が14ヵ月）。ドキソルビシン群では5例が死亡し、うち1例は最終投与から30日以内の感染によって死亡、4例はドキソルビシン関連の心毒性により最終投与から30日以上経過後に死亡した（うち3例はうっ血性心不全〔CHF〕、1例は高血圧と心肥大の既往があり、同時に疾患進行による心膜炎性癌腫症が認められた）。

ドセタキセル群では2例が死亡し、うち1例は感染によって死亡、1例は肝酵素値が基準値を超えていた患者が肝不全を伴う疾患進行により死亡した。なお、治療が肝不全発症に寄与した可能性は否定できない。

本剤に関連する血液毒性有害事象を以下に示す。

表 1 血液毒性有害事象

Adverse Event	Docetaxel		Docetaxel + Eribulin	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Neutropenia				
Overall	154	91.4	153	99.7
Grade 3	154	94.0	153	99.1
Grade 4	154	95.8	153	99.8
Febrile neutropenia†	109	5.71	163	12.3
Infection (grade 3/4)	168	2.5	168	4.3
Anemia				
Overall	158	88.5	161	93.2
Grade 3/4	158	4.42	161	98.1
RBC transfusion	158	6.88	163	20.9
Thrombocytopenia				
Overall	158	4.48	161	40.4
Grade 4	158	1.32	161	2.5

*本剤に起因または関連がある可能性のあるイベントの発生率

+発熱（グレード2以上）かつグレード4好中球減少症、入院および/または静脈抗生剤治療が必要

‡ P ≤ .05

本剤に関連する非血液毒性有害事象を以下に示す。

表 2 非血液毒性有害事象

Adverse Event	No. of Events†			
	Docetaxel (n = 158)		Docetaxel + Eribulin (n = 163)	
	Docetaxel (n = 158)	Docetaxel (n = 158)	Docetaxel (n = 158)	Docetaxel (n = 163)
Diarrhea				
Nausea	39.8†	29.1	5.5†	14.1
Vomiting	22.8†	36.1	5.5†	12.3
Constipation	49.3	36.1	5.0†	12.3
Cholera	66.3†	17.2	16.3†	1.2
Severe constipation	37.3†	7.4	5.0	0.6
Anxiety	17.8†	6.3	2.5	1.2
Clinical				
Angina	91.2	90.8	9.6	9.8
Asthma	68.3	66.4	14.7	12.3
Hypertension	44.2†	4.9	2.5	0
Hypotension	42.8†	6.3	0.0	0
Hypertension	58.2†	2.5	0.0	0

*本剤に起因する、または関連すると考えられる事象の発生率

† P ≤ .05.

累積毒性については、ドキソルビシン群では6名（3.7%）が心不全（うち3名は治療中、3名は追跡中）を発症した。ドキソルビシン群で Schwartz 基準を満たす LVEF 低下が認められた29名のうち、16名には心不全のリスク要因がなく、5名は高血圧の既往、4名は疾患に関

連した心膜または胸膜の液貯留、3名は左乳房への放射線治療、1名は縦隔腫瘍の浸潤があった。

ドセタキセル群で Schwartz 基準を満たす LVEF 低下が認められた7名のうち、3名は高血圧、左胸壁への放射線治療、Grade 4 の心膜液貯留を合併していた。

ドセタキセル群では浮腫を経験した95名のうち、74.7%は浮腫のみ、15.8%は浮腫と体重増加、6.3%は浮腫と胸膜液貯留を経験し、残りの患者は全症状、体重増加のみ、浮腫及び心膜液貯留等であった。

治療中止に至った事象について、ドキソルビシン群では心毒性（15名、9%）、血液毒性（6名、4%）、ドセタキセル群では神経毒性（5名、3%）、アレルギー性（3名、2%）、末梢性浮腫（3名、2%）により治療中止となった。心毒性によりドキソルビシン治療を中止した15名のうち3名はうっ血性心不全（CHF）、12名は Schwartz 基準による LVEF（左室駆出率）の低下が認められたため中止した。これら12名のうち2名は追跡期間中に臨床的な CHF を発症した。本試験は、米国 TAXOTERE 添付文書¹⁾の「14.1 Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer」、欧州 TAXOTERE 添付文書²⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」、加国 TAXOTERE 添付文書³⁾の「Locally-Advanced or Metastatic Breast Cancer」、及び豪州 TAXOTERE 添付文書⁴⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の”Patients treated at 100 mg/m². Phase III trials”に記載されており、米国、欧州、加国、及び豪州における承認の根拠となった主要な臨床試験の一つである。

7) Nabholz JM, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol 1999;17:1413-24.

転移性乳癌患者 392 例を無作為化し、D 群（203 例（解析可能例は 179 例）： docetaxel 100 mg/m²、3 週 1 回投与）又は MV 群（189 例（解析可能例は 171 例）： mitomycin 12 mg/m²、6 週 1 回投与；vinblastine 6mg/m²、3 週 1 回投与）に割付けた。3 週を 1 サイクルとして最高 10 サイクルまで投与を行った。フォローアップ期間の中間値は 19 か月で、治療サイクルの中央値は D 群で 6 サイクル、MV 群で 4 サイクルであった。奏効率は D 群が MV 群に有意に改善していた（解析可能症例の比較で 33.0% vs 12.3%、P<.0001）。多変量解析により共変量の影響を加味した解析でも、D 群の方が MV 群よりも有効との成績が得られた（odds ratio: 3.52; 95% CI: 2.0 to 6.18; P<.001）。安全性では、Grade3/4 の好中球減少は D 群の方が有意に多く（93% v 62%； P≤.05）、発熱性好中球減少と感染症も有意に D 群で多くみられた。

治療中止に最も多く至った有害事象は、MV 群では血小板減少症（5.3%）と便秘（1.6%）、ドセタキセル群では神経毒性（5.5%）と体液貯留（2.9%）であった。

治療関連死の発生率はドセタキセル群で 4 例（2.0%）、MV 群で 3 例（1.6%）であった。（表 3）

表 3 治療関連死

	Overall (n = 207)		SAE (n = 126)	
	No.	%	No.	%
Overall	4	2.0	3	1.0
On treatment	4	2.0†	3	7.7†
Off treatment	0		1	11.4‡

*敗血症、肺炎、原因不明の感染、説明できない呼吸不全

† 溶血性尿毒症症候群および進行性リンパ管性癌腫症（ミトマイシン毒性による可能性あり）

‡ 間質性肺毒性

本剤に関連する血液毒性有害事象を以下に示す。

表 4 血液毒性有害事象

Adverse Event	Overall		SAE	
	No.	%	No.	%
Neutropenia				
Overall	166	89.9	175	89.2
Grade 3/4	166	89.1‡	175	82.9
Fever neutropenic	200	9.0‡	187	9.5
Infected w/ grade 3/4	200	11.0‡	187	1.1
Thrombocytopenia				
Overall	104	9.9	103	34.4
Grade 3/4	104	4.1	103	12.0‡

‡ Incidence of events possibly/probably related to study medication.
 † Fever > grade 2 and grade 4 neutropenia requiring hospitalization and/or transfusion.
 ‡ p < .05.

*治療関連イベントの発生率

† 発熱 グレード2およびグレード4の好中球減少症で入院、及び/もしくは、抗生物質を必要とするもの。

本剤に関連する非血液毒性有害事象を以下に示す。

表 5 非血液毒性有害事象

Adverse Event	Docetaxel (N of patients)		Docetaxel + ERT (N of patients)	
	Docetaxel	MV	Docetaxel	MV
Acute				
Fatigue	32.5	41.7	4.5	2.1
Nausea	15.0	23.0	2.0	2.7
Somnolence	55.0†	18.2	9.0†	0.5
Diarrhea	37.0†	7.3	3.0†	0
Stomatitis	33.0†	1.8	4.0†	0
Local toxicity	9.0	11.0	1.0	2.1
Chronic				
Asthma	62.0†	20.0	16.0†	8.4
Conjunctivitis	7.0	21.4†	0.5	3.2†
Fluid overload	41.0†	2.1	2.0†	0
Neuropathy	46.0†	10.0	5.0†	0.5

*ドセタキセル、n=200 ; MV、n=187 ; 治験薬と関連する可能性のある/おそらく関連するイベントの発生率

† P≥0.05

投与量累積による本剤特有の毒性として、MV群では重篤な肺毒性が5%で発生し、2例の治療関連死につながった。ドセタキセル群では重篤な体液貯留が8%で発生した。

ドセタキセル特有の有害事象として、爪の変化や体液貯留といった毒性がMV群よりも多く認められたが、重篤な症状は一部の患者のみで発生した。

また、ドセタキセル群ではMV群と比較して、最も典型的なタキサン関連毒性（例：アレルギー反応および神経学的影響）がより頻繁に発生した。神経感覚毒性については一般的に軽度かつ可逆的であった。

本試験は、米国 TAXOTERE 添付文書¹⁾の「14.1 Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer」、欧州 TAXOTERE 添付文書²⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」、加国 TAXOTERE 添付文書³⁾の「Locally-Advanced or Metastatic Breast Cancer」、及び豪州 TAXOTERE 添付文書⁴⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の”Patients treated at 100 mg/m². Phase III trials”に記載されており、米国、欧州、加国、及び豪州における承認の根拠となった主要な臨床試験の一つである。

8) Harvey V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:4963-70.

進行性乳癌患者の治療におけるドセタキセル用量と臨床反応の関係の有無を評価。進行性乳癌に対する前化学療法レジメン後に進行したか又は術後補助化学療法から6ヵ月以内に再発した乳癌患者を、ドセタキセル 60、75 又は 100 mg/m²を3週間毎に点滴静注する治療に無作為に割り付けた。患者 527 例に治療を無作為に割り当て（治療企図 [ITT] 解析対象集団）、524 例が毒性評価可能であった。有効性解析対象集団（407 例）でロジスティック回帰分析を行った結果、ドセタキセル用量が高いほど臨床反応が高く（P=0.007）、進行までの期間（TTP）が長かった（P=0.014）。ITT 解析において、腫瘍反応では有意な用量-反応関係が認められたが（P=0.026）、TTP では有意では用量-反応関係が認められなかった（P=0.067）。血液学的毒性及び非血液学的毒性のほとんどは用量-反応関係を示した。

治療関連有害事象による治療中止は、60 mg/m²群で 5.3%、75 mg/m²群で 6.9%、100 mg/m²群で 16.5%の患者に発生した。

1 例の死亡が治療関連死と判断された。60 mg/m²群で 4 回目の投与後 10 日目に Grade 4 の下痢を発症し死亡した。他の治療関連死はなかった。

Grade 3～4 の主要な有害事象を以下に示す。

表 6 Grade3-4の血液毒性有害事象

Event	Treatment Group					
	60 mg/m ² (n = 148)		75 mg/m ² (n = 100)		100 mg/m ² (n = 188)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Leukopenia	77	52.0	132	88.0	182	97.0
Neutropenia	112	76.4	159	89.7	170†	90.4
Febile neutropenia [‡] (infection)	7	4.7	14	7.4	26	14.1
Anemia	9	6.0	17	8.9	25	13.3
Thrombocytopenia	2	1.3	8	4.2	10	5.4

*評価可能な患者は 148 名であった（少なくとも 1 サイクルにおいて、2 日目から 19 日目の間に血球数が測定された患者）

†評価可能な患者は 182 名でした（少なくとも 1 サイクルにおいて、2 日目から 19 日目の間に血球数が測定された患者）

‡ 全体的な割合についてコクラン-マンテル-ヘンゼル検定を使用した結果、P=.002

§全体的な割合についてコクラン-マンテル-ヘンゼル検定を使用した結果、P=.035

表 7 治療に起因する可能性のある／おそらく起因する非血液学的有害事象

Event	Treatment Group					
	60 mg/m ² (n = 148)		75 mg/m ² (n = 100)		100 mg/m ² (n = 188)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Diarrhea (Grade 3 or 4)	2	1.3	0	0.0	0	0.0
Constipation	4	2.7	1	1.0	0	0.0
Abdominal pain (Grade 3 or 4)	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Nausea	4	2.7	4	4.0	0	0.0
Vomiting	0	0.0	1	1.0	4	2.1
Headache	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Fatigue	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Pyrexia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Arthralgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Myalgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Pruritus	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Rash	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Edema	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Weight increase	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Weight decrease	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased appetite	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Insomnia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Dizziness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Blurred vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased hearing	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased hearing	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased taste	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased taste	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased smell	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased smell	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased pain	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased pain	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased sweating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased sweating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased dryness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased dryness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased cold	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased cold	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased heat	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased heat	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased thirst	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased thirst	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased hunger	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased hunger	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased fullness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased fullness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased bloating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased bloating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased gas	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased gas	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased constipation	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased constipation	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased diarrhea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased diarrhea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased vomiting	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased vomiting	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased nausea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased nausea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased headache	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased headache	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased fatigue	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased fatigue	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased pyrexia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased pyrexia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased arthralgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased arthralgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased myalgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased myalgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased pruritus	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased pruritus	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased rash	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased rash	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased edema	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased edema	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased weight increase	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased weight increase	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased weight decrease	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased weight decrease	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased appetite	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased appetite	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased insomnia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased insomnia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased dizziness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased dizziness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased blurred vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased blurred vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased hearing	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased hearing	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased hearing	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased hearing	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased taste	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased taste	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased taste	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased taste	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased smell	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased smell	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased smell	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased smell	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased pain	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased pain	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased pain	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased pain	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased sweating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased sweating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased sweating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased sweating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased dryness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased dryness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased dryness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased dryness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased cold	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased cold	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased cold	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased cold	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased heat	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased heat	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased heat	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased heat	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased thirst	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased thirst	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased thirst	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased thirst	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased hunger	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased hunger	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased hunger	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased hunger	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased fullness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased fullness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased fullness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased fullness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased bloating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased bloating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased bloating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased bloating	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased gas	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased gas	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased gas	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased gas	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased constipation	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased constipation	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased constipation	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased constipation	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased diarrhea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased diarrhea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased diarrhea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased diarrhea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased vomiting	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased vomiting	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased vomiting	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased vomiting	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased nausea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased nausea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased nausea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased nausea	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased headache	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased headache	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased headache	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased headache	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased fatigue	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased fatigue	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased fatigue	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased fatigue	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased pyrexia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased pyrexia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased pyrexia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased pyrexia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased arthralgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased arthralgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased arthralgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased arthralgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased myalgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased myalgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased myalgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased myalgia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased pruritus	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased pruritus	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased pruritus	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased pruritus	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased rash	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased rash	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased rash	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased rash	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased edema	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased edema	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased edema	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased edema	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased weight increase	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased weight increase	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased weight increase	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased weight increase	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased weight decrease	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased weight decrease	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased weight decrease	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased weight decrease	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased decreased appetite	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased decreased appetite	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased decreased appetite	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased decreased appetite	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased increased insomnia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased increased insomnia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased increased insomnia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased increased insomnia	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased decreased dizziness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased decreased dizziness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased decreased dizziness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased decreased dizziness	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased increased blurred vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased increased blurred vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased increased blurred vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased increased blurred vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased decreased vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased decreased vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased decreased vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased decreased vision	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased increased hearing	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased increased hearing	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased increased increased increased hearing	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased increased increased increased hearing	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Decreased decreased decreased decreased taste	1	0.7	0	0.0	0	0.0
Increased decreased decreased decreased taste	1	0.7	0	0.0</		

9) Jones SE, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542-51.

アントラサイクリン療法不応の進行性・転移性乳癌患者 449 例を D 群 (225 例; docetaxel 100 mg/m²; 3 週 1 回投与) と P 群 (224 例; paclitaxel 175 mg/m²; 3 週 1 回投与) に無作為に割り付け、疾患の進行或いは毒性発現若しくは被験者からの申し入れがあるまで投与を継続した。投与回数の中央値は D 群で 6 回、P 群で 4 回であった。全般生存率 (中央値: 15.4 vs 12.7 か月; HR :1.41; 95% CI: 1.15 to 1.73; P = .03) 及び無増悪期間は (中央値: 5.7 months vs 3.6 か月; HR:1.64; 95% CI: 1.33 to 2.02; P<.0001) であり、いずれも D 群が P 群より有意に改善した。神経毒性は D 群に多くみられたが、暴露期間を 4 サイクルとしたときには両群とも Grade3/4 の感覚神経毒性は 2%程度で同様であった。

治療中止に至った事象は、ドセタキセル群で 26%、パクリタキセル群で 8%であった (P = .001)。このうち、主な有害事象として、ドセタキセル群では神経感覚毒性 (8%)、神経運動毒性 (5%)、末梢浮腫 (5%)、感染症 (3%)、無力症 (3%)、パクリタキセル群では神経感覚毒性 (4%)、神経運動毒性 (1%)、無力症 (1%) が認められた。

治療関連死はドセタキセル群で 4 例 (感染症による死亡 3 例、血小板減少を伴わない消化管出血による死亡 1 例)、パクリタキセル群では 0 例であった。

血液毒性有害事象を以下に示す。

表 8 血液毒性有害事象

Toxicity	Docetaxel (N = 225)		Paclitaxel (N = 224)		P
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Neutropenia					
Grade 3/4	108	48.0	108	48.2	>.9999
Grade 1/2	117	52.0	116	51.8	
Thrombocytopenia					
Grade 3/4	1	0.4	1	0.4	>.9999
Grade 1/2	124	55.1	124	55.3	
Anemia					
Grade 3/4	114	50.7	108	48.2	<.0001
Grade 1/2	111	49.3	116	51.8	
Febrile neutropenia					
Grade 3/4	118	52.0	75	33.5	<.0001
Grade 1/2	107	47.9	149	66.5	

非血液毒性有害事象を以下に示す。

表 9 治療に関連している可能性のある／おそらく関連している非血液学的有害事象*

Adverse Event	Taxotere Group							
	Taxotere (n = 200)				Placebo (n = 200)			
	Grade		Grade 3/4		Grade		Grade 3/4	
Neutropenia	179	88.5	182	91.0	199	99.5	195	97.5
Febrile	202	101.0	19	9.5	199	99.5	1	0.5
Diarrhea	199	99.5	99	49.5	199	99.5	99	49.5
Thrombocytopenia	197	98.5	19	9.5	199	99.5	1	0.5
Leukopenia	197	98.5	19	9.5	199	99.5	1	0.5
Anemia	199	99.5	19	9.5	199	99.5	1	0.5
Stomatitis	199	99.5	19	9.5	199	99.5	1	0.5
Constipation	199	99.5	19	9.5	199	99.5	1	0.5
Headache	199	99.5	19	9.5	199	99.5	1	0.5
Back pain	199	99.5	19	9.5	199	99.5	1	0.5
Arthralgia	199	99.5	19	9.5	199	99.5	1	0.5
Myalgia	199	99.5	19	9.5	199	99.5	1	0.5
Hot flashes	199	99.5	19	9.5	199	99.5	1	0.5
Pruritus	199	99.5	19	9.5	199	99.5	1	0.5

*いずれかの治療群で 3%以上の発生率の事象

†グレード 3/4 の有害事象

パクリタキセル群では過敏反応および神経毒性がより多く報告されており、ドセタキセル群では浮腫および倦怠感が特徴的に認められた。神経毒性はドセタキセル群で多く認められたが、4 サイクル終了時の Grade 3/4 神経感覚毒性の発生率は両群とも 2%であった。

本試験は、欧州 TAXOTERE 添付文書²⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」、加国 TAXOTERE 添付文書³⁾の「Locally-Advanced or Metastatic Breast Cancer」、及び豪州 TAXOTERE 添付文書⁴⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の”Patients treated at 100 mg/m². Phase III trials”に記載されており、欧州、加国、及び豪州における承認の根拠となった主要な臨床試験の一つである。

10) Marty M. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265-74

無作為化多施設共同試験において、ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) 陽性転移性乳癌 (MBC) 患者を対象に、一次治療としてのトラスツズマブとドセタキセルの併用療法とドセタキセル単剤療法を比較した。患者を、ドセタキセル 100 mg/m²を 3 週間毎に 6 サイクル単独投与する治療、又はこれと併用してトラスツズマブ負荷用量 4 mg/kg に続いて 2 mg/kg を病勢進行まで週 1 回投与する治療に無作為に割り付けた。患者 186 例に治験薬を 1 回以上投与した。トラスツズマブとドセタキセルの併用はドセタキセル単独と比較して、全奏効率 (61%及び 34%、P=0.0002)、全生存期間 (中央値が 31.2 ヶ月及び 22.7 ヶ月、P=0.0325)、病勢進行までの期間 (中央値が 11.7 ヶ月及び 6.1 ヶ月、P=0.0001)、治療失敗までの期間 (中央値が 9.8 ヶ月及び 5.3 ヶ月、P=0.0001) 及び奏効期間 (11.7 ヶ月及び 5.7 ヶ月、P=0.009) が有意に優れていた。有害事象の発現件数及び重症度の群間差は小さかった。グレード 3/4 の好中球減少症は併用群 (32%) の方がドセタキセル単独群 (22%) よりも多く、発熱性好中球減少症の発現頻度は併用群の方がやや高かった (23%及び 17%)。併用群の 1 例で症候性心不全が発現した (1%)。別の 1 例ではトラスツズマブ中止から 5 ヶ月後、アントラサイクリンによる治験治

療を4ヵ月間受ける間に病勢進行のため症候性心不全が発現した。

有害事象により治療中止に至った例数はトラスツズマブ+ドセタキセル併用群で9例、ドセタキセル単独群で20例であった。

また、重篤な有害事象についてドセタキセル単独群では29例(42件)、トラスツズマブ+ドセタキセル併用群では38例(64件)認められた。

重篤な注射関連反応は3例発生し、ドセタキセル単独群で1例、トラスツズマブ+ドセタキセル併用群で2例認められた。トラスツズマブ+ドセタキセル併用群の2例はそれぞれドセタキセル、トラスツズマブに関連したものであった。

死亡に至った事象に関してドセタキセル単独群で敗血症による治療関連死が2例認められた。トラスツズマブ+ドセタキセル併用群では2例の死亡が認められた。うち1例は進行性の転移性乳がんによる死亡とされたが、担当医はトラスツズマブに関連する心毒性を否定できなかった。1例は病勢進行によりトラスツマブ治療を中止した1か月後にアントラサイクリン系薬剤の治験に参加し、4か月後に心不全で死亡した。担当医より死因は新規アントラサイクリン系薬剤に起因すると判断された。

CTCAE Grade3/4の有害事象を以下に示す。

表 10 非血液毒性有害事象

Adverse Event	Tozasertin + Docetaxel (n = 52)		Docetaxel alone (n = 48)	
	Number of Patients	Percentage (%)	Number of Patients	Percentage (%)
Fatigue	38	73	34	71
Nausea	42	81	41	85
Diarrhea	38	73	34	71
Constipation	42	81	41	85
Abdominal pain	42	81	41	85
Headache	22	42	21	44
Pyrexia	28	54	28	58
Cough	22	42	21	44
Shortness of breath	22	42	21	44
Weight loss	22	42	21	44
Decreased appetite	22	42	21	44
Insomnia	22	42	21	44
Back pain	22	42	21	44
Joint pain	22	42	21	44
Muscle pain	22	42	21	44
Neuropathy	22	42	21	44
Edema	22	42	21	44
Pruritus	22	42	21	44
Rash	22	42	21	44
Hyperkalemia	22	42	21	44
Hypernatremia	22	42	21	44
Hyponatremia	22	42	21	44
Leukopenia	22	42	21	44
Neutropenia	22	42	21	44
Thrombocytopenia	22	42	21	44
Other	22	42	21	44

少なくとも1つの治療群において、患者の≥20%に報告されている。

表 11 血液毒性有害事象 (Grade3/4)

Toxicity	Trastuzumab + Docetaxel (n = 92)	Docetaxel Alone (n = 94)
Anemia	1	1
Thrombocytopenia	0	0
Leukopenia	20	15
Neutropenia	32	22
Febrile neutropenia/neutropenic sepsis	23	17

本試験は、欧州 TAXOTERE 添付文書²⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の“TAXOTERE in combination with trastuzumab”及び豪州 TAXOTERE 添付文書⁴⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の“Combination with trastuzumab (HER2+)”に記載されており、欧州及び豪州における承認の根拠となった主要な臨床試験の一つである。

11) Swain SM, et al. CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA) : end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:519-30.

2008 年 2 月から 2010 年 7 月に掛けて 25 か国 204 施設で実施された、化学療法及び生物製剤の投与歴のない HER2 陽性の転移性乳癌患者を対象とした無作為化二重盲検試験である。Pertuzumab/Trastuzumab/docetaxel 群 (PTD 群 : 402 症例) と placebo/Trastuzumab/docetaxel 群 (TD 群 : 406 症例) に割付け、全生存期間を主要評価項目としている(ただし、50 症例が途中で TD 群から PTD 群に移動)。この試験で Docetaxel は 75 mg/m² で投与開始し、忍容であれば 100 mg/m² まで増加する設定となっている。抗体製剤は増悪がみられるか毒性が現れるまで継続し、Docetaxel は 3 週間隔で 6 サイクル(責任医師の判断で延長可)の投与を行う。結果として、治療期間の中央値は PTD 群で 99.9 か月、TD 群で 98.7 か月、全生存期間の中央値は PTD 群が 57.1 か月、TD 群が 40.8 か月(HR:0.69: 95% CI:0.58-0.82)であった。最も頻度の高い Grade3/4 の有害事象は好中球減少症で PTD 群で 200 例(408 例中)、TD 群で 183 例(396 例中)に認められている。

投与前クロスオーバー集団のうちペルツズマブ群で 39 例、プラセボ群で 24 例が有害事象により治療を中止した。クロスオーバー後は 4 例が中止した。中止例のうち、ペルツズマブ群 31 例、プラセボ群 21 例、クロスオーバー群 1 例で発現した有害事象が治験薬との関連があると考えられた。

死亡に至った事象はペルツズマブ群で 8 例(2%)、プラセボ群で 12 例(3%)であった。最も多かった死因は、ペルツズマブ群で発熱性好中球減少症(3 例、1%)、プラセボ群で心筋梗塞(3 例、1%)であった。治療関連有害事象による死亡は、ペルツズマブ群で発熱性好中球減

少症（3 例、1%）、呼吸器感染症および傾眠（各 1 例、<1%）、プラセボ群で腸穿孔（2 例、1%）、肺炎、敗血症、心筋梗塞、脳卒中（各 1 例、<1%）であった。

クロスオーバー群（50 例）では、14 例（28%）が死亡し、その内訳は病勢進行による死亡が 12 例（24%）、治療期間中の転移性乳がんによる死亡が 1 例（<1%）、治療後期間の原因不明死が 1 例（<1%）であった。

また、CTCAE Grade3-4 を含む有害事象一覧を以下に示す。

表 12 有害事象一覧

	Peritoneal, intraperitoneal, and intravenous group (peritoneal, safety population n=433)			Peritoneal, intraperitoneal, and intravenous group (peritoneal, safety population n=433)			Peritoneal, intraperitoneal, and intravenous group (peritoneal, safety population n=433)		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4
General disorders and administration site reactions									
Adverse	140 (32%)	8 (2%)	1 (0.2%)	125 (28%)	15 (3%)	0	117 (27%)	0	0
Infusion	140 (32%)	12 (3%)	0	125 (28%)	2 (0.5%)	0	123 (28%)	0	0
Injection site pain	140 (32%)	2 (0.5%)	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Injection site reaction	140 (32%)	4 (1%)	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Fatigue	140 (32%)	4 (1%)	1 (0.2%)	125 (28%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	123 (28%)	0	0
Swelling	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Neutropenia and anemia (hematologic)									
Neutropenia	140 (32%)	0	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Thrombocytopenia	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Platelet count	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Leukopenia	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Iron deficiency	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Diarrhea and colitis									
Diarrhea	140 (32%)	11 (2.5%)	0	125 (28%)	15 (3%)	0	123 (28%)	0	1 (0.2%)
Stomach pain	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Constipation	140 (32%)	4 (1%)	0	125 (28%)	4 (1%)	0	123 (28%)	0	0
Colitis	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Abdominal pain	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Abdominal distension	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Abdominal tenderness	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Abdominal discomfort	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Respiratory system disorders									
Cough	140 (32%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	125 (28%)	4 (1%)	0	123 (28%)	0	0
Shortness of breath	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Pharyngitis	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Hoarseness	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Wheezing	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Stridor	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Respiratory distress	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Respiratory failure	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Neurological and psychiatric disorders									
Headache	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Dizziness	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	1 (0.2%)	0	123 (28%)	0	0
Vertigo	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Balance disorder	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Convulsion	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Seizure	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Altered mental status	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Depression	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Anxiety	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Infections and infestations									
Upper respiratory tract infection	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Lower respiratory tract infection	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Urinary tract infection	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Yeast infection	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Cellulitis	140 (32%)	0	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	0	0
Infusion site infection	140 (32%)	1 (0.2%)	0	125 (28%)	0	0	123 (28%)	1 (0.2%)	0

Breast cancer (overall)									
Overall	83 (34%)	1 (2%)	1 (1%)	22 (28%)	4 (1%)	0	11 (4%)	0	0
Neuropathic pain	52 (22%)	0 (0%)	0	14 (18%)	2 (3%)	0	1 (1%)	0	0
Constipation	15 (6%)	0	0	22 (28%)	0	0	4 (5%)	0	0
Cough	84 (35%)	0 (0%)	0	10 (13%)	0	0	4 (5%)	0	0
Prophylactic antiemetic	34 (15%)	1 (2%)	0	18 (23%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Diarrhoea	41 (17%)	1 (2%)	0	28 (36%)	1 (1%)	0	4	0	0
Neutropenic febrile episodes (all grades)									
Overall	22 (12%)	1 (2%)	0	46 (59%)	2 (3%)	0	12 (16%)	0	0
Antibiotics	16 (9%)	1 (2%)	0	44 (57%)	1 (1%)	0	12 (16%)	0	0
Not ascertained	6 (3%)	0 (0%)	0	2 (3%)	1 (1%)	0	0 (0%)	0	0
Red pain	84 (35%)	0 (0%)	1 (1%)	44 (57%)	4 (5%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0
Red pain	48 (21%)	2 (4%)	0	29 (37%)	0	0	1 (1%)	0	0
Infections and inflammation									
Upper respiratory tract infection	52 (22%)	0 (0%)	0	17 (22%)	0	0	11 (14%)	0	0
Neutrophilopenia	16 (7%)	0	0	20 (26%)	1 (1%)	0	12 (16%)	0	0
Pneumonia	20 (9%)	0	0	14 (18%)	1 (1%)	0	6 (8%)	0	0
Cytitis	46 (20%)	0	0	4 (5%)	0	0	1 (1%)	0	0
Influenza	24 (10%)	1 (2%)	0	22 (28%)	0	0	11 (14%)	1 (1%)	0
Respiratory distress, and need for mechanical ventilation									
Cough	84 (35%)	1 (2%)	0	17 (22%)	1 (1%)	0	6 (8%)	0	0
Aspiration	64 (28%)	4 (8%)	0	33 (42%)	4 (5%)	0	1 (1%)	0	0
Tracheitis	41 (17%)	0	0	18 (23%)	0	0	4 (5%)	0	0
Hypotension and cardiac disorders									
Cardiac arrest	11 (5%)	1 (2%)	0	44 (57%)	0 (0%)	0	1 (1%)	0	0

	Preoperative treatment with doxorubicin and cyclophosphamide (n=100)			Preoperative treatment with doxorubicin and cyclophosphamide (n=100)			Preoperative treatment with doxorubicin and cyclophosphamide (n=100)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Controlled haemorrhage									
Blood and lymphatic system disorders									
Anaemia	52 (52%)	5 (5%)	1 (1%)	84 (84%)	5 (5%)	1 (1%)	4 (4%)	2 (2%)	0
Leucopenia	15 (15%)	4 (4%)	2 (2%)	10 (10%)	4 (4%)	0 (0%)	0	0	0
Neutropenia	18 (18%)	5 (5%)	2 (2%)	10 (10%)	4 (4%)	0 (0%)	1 (1%)	0	0
Eye disorders									
Conjunctivitis	49 (49%)	0	0	10 (10%)	0	0	0	0	0
Respiratory disorders									
Cough	11 (11%)	0	0	10 (10%)	0	0	1 (1%)	0	0
Toxicity of surgery									
Postoperative	41 (41%)	4 (4%)	0	10 (10%)	2 (2%)	0	1 (1%)	0 (0%)	0

データは患者数 (%) である。いずれかの群で10%以上の患者に発生したグレード1～2の有害事象と対応するグレード3～4の事象、またはいずれかの群で10%以上の患者に発生したグレード3～4の事象と対応するグレード1～2の事象を示している。

海外で実施された早期乳癌を対象とした第Ⅱ相及びⅢ相試験

12) Von Minckwitz G et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005;23:2676-85.

細胞傷害性薬の用量強化療法及び逐次療法は、早期乳癌患者の転帰を改善する現在のアプローチである。第Ⅲ相試験において、未治療の手術可能な乳癌（T2～3、N0～2、M0）を有する女性患者 913 例を、ドキソルビシン 50 mg/m² とドセタキセル 75 mg/m² を 14 日間毎に 4 サイクルとフィルグラスチム支持療法を併用する治療（ADOC）又はドキソルビシン 60/mg² とシクロホスファミド 600 mg/m² を 21 日間毎に 4 サイクル投与した後にドセタキセル 100

mg/mg²を21日間毎に4サイクル投与する治療(AC-DOC)に無作為に割り当てた。主要評価項目は、胸部及び腋窩リンパ節における病理学的(侵襲的及び非侵襲的)完全奏功(pCR)率とした。副次評価項目は、pCRの予測因子、臨床反応、乳房温存率及び安全性とした。pCRが94例(10.6%)で達成されたが、pCR率はAC-DOC群(14.3%、63例)の方がADOC群(7.0%、31例)よりも有意に高かった(オッズ比2.22、90%CI:1.52~3.24、P<0.001)。pCR達成の独立した予測因子には、逐次療法の使用、高い腫瘍グレード、ホルモン受容体陰性などがある。触診及び画像診断による奏効率はAC-DOC群(それぞれ85.0%及び78.6%)の方がADOC群(75.2%及び68.6%)よりも有意に高かった(いずれもP<0.001)。乳房温存手術施行率はAC-DOC群が63.4%でADOC群が58.1%であった(P=0.05)。主なグレード3/4の毒性は白血球減少症(AC-DOC群74.2%、ADOC群53.7%)及び好中球減少症(AC-DOC群66.4%、ADOC群44.7%)であったが、発熱の頻度は低かった(AC-DOC群4.6%、ADOC群3.1%)。

136 例の患者で早期に中止された（ADOC 群：34 例 [7.5%]、AC-DOC 群：102 例 [22.6%]）。中止理由には、毒性/有害事象（ADOC 群：25 例、AC-DOC 群：57 例）、患者からの希望・コンプライアンス不良（ADOC 群：11 例、AC-DOC 群：43 例）、疾患進行（ADOC 群：4 例、AC-DOC 群：10 例）、死亡（AC-DOC 群：2 例）、その他（ADOC 群：1 例、AC-DOC 群：9 例）が含まれた。治療中止に至った有害事象として、発熱/感染症（ADOC 群：9 例、AC-DOC 群：11 例、うち発熱性好中球減少症は ADOC 群：3 例、AC-DOC 群：4 例）、骨髄抑制（ADOC 群：2 例、AC-DOC 群：15 例）、皮膚変化（ADOC 群：4 例、AC-DOC 群：10 例）、過敏反応（ADOC 群：1 例、AC-DOC 群：5 例）、口内炎（ADOC 群：1 例、AC-DOC 群：3 例）、神経障害（ADOC 群：1 例、AC-DOC 群：2 例）、血栓塞栓症（ADOC 群：1 例、AC-DOC 群：2 例）、その他重篤な有害事象（ADOC 群：6 例、AC-DOC 群：9 例、いずれも 3 例未満発生）が認められた。死亡に至った事象は 3 例であり、うち 2 例は肺塞栓症による死亡、1 例は死因不明であった。

WHO Grade 3-4の有害事象を以下に示す。特にAC-DOC群で皮膚変化（7.1%）、爪の変化（5.1%）、神経障害、過敏反応の頻度が高かった。

表 13 WHO Grade 3及び4の有害事象の発生率 (>5%) (n=903)

Treatment	4000		4000 Fat Income		4000 Fat Free			
					40		400	
	kg	%	kg	%	kg	%	kg	%
Refined sugar*								
Lactose	485	40.7	388	31.3	238	39.9	276	46.4
Glucose	190	15.7	200	16.3	222	36.9	229	37.8
Fructose	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Nonhydroxy sugar								
Starch	478	41.1	477	38.3	471	38.9	390	64.2
Fat	127	10.3	133	10.7	43	7.0	40	6.6
Loss of weight	11	0.9	4	0.3	10	0.9	42	7.0
Starch, cooking	80	6.6	46	3.6	33	5.4	16	2.6
Fat hydroly	38	3.1	38	3.0	31	5.0	38	6.3
Carbohydrate	19	1.5	16	1.3	16	2.6	24	4.0
Starch	12	1.0	10	0.8	8	1.3	32	5.3
Dietary	24	1.9	10	0.8	4	0.6	10	1.6
Protein	11	0.9	10	0.8	1	0.1	0	0.0
Non hydroly	15	1.2	10	0.8	0	0.0	10	1.6
Fat hydroly	0	0.0	22	1.7	1	0.1	10	1.6

略語：

ADOC : ドセタキセルをドキソルビシンと高密度用量で併用したレジメン

AC-DOC : ドキソルビシンおよびシクロホスファミドの逐次投与後にドセタキセルを投与するスケジュール

*発熱性好中球減少症の発生率は、ADOCで5%未満 (n=14、3.1%)、AC-DOCで5%未満 (n=21、4.6%) であった。発熱性好中球減少症は、好中球数がWHOグレード3以上、発熱がWHOグレード2超、かつ同時感染がない (WHO=0) と定義された。

13) Sparano JA, et al. Long-term follow up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33:2353-60.

米国東海岸臨床試験グループが実施した試験 E1199 の 10 年フォローアップ成績の報告。E1199 試験では 5,052 人の手術可能なリンパ節転移陽性の乳癌患者もしくは手術可能でリンパ節転移陰性の再発ハイリスク乳癌患者 (Stage II-III) を対象に、paclitaxel と docetaxel の 2 種のタキサンと 3 週 1 回投与 (4 サイクル) と毎週 1 回投与 (12 週) の 2 種の用法を 2 x 2 のファクトリアルデザインで検討した試験がある。基本となる化学療法として、すべての被験者は doxorubicin 60 mg/m²、cyclophosphamide 600 mg/m² を 3 週 1 回で 4 サイクルの投与を受けた後タキサン投与を開始する。レジメンは、(P3) paclitaxel 175 mg/m² を 3 週 1 回、4 サイクル ; (P1) paclitaxel 80 mg/m² を毎週 1 回、12 週 ; (D3) docetaxel 100 mg/m² を 3 週 1 回、4 サイクル ; (D1) docetaxel 35 mg/m² を毎週 1 回、12 週であり、それぞれ 1,272 例 (解析対象例 1253 例)、1258 例 (同 1232 例)、1262 例 (同 1236 例)、1260 例 (同 1233 例) が割付けられた。2008 年の報告では、フォローアップ期間の中央値が 5.3 年で、paclitaxel の毎週投与 (P1) のレジメンを AC 化学療法に追加することが乳癌治療に有効という成績であった。この報告では 2014 年 5 月にカットオフを行い、フォローアップ期間の中央値が 12.1 年での解析を実施している。結果として P3 群に比べて、D3 群及び P1 群は無病生存率では有意であったが、P1 群の効果は若干弱まり (P1 は HR: 0.84; P = .011 ; D3 は HR: 0.79; P = .001)、P1 群の全生存率での効果の程度は 5 年のフォローアップ時のときより小さくなった (P1 は HR: 0.87; P = .09 ; D3 は HR: 0.86; P = .054)。

本論文は長期にわたる生存および再発アウトカムの解析が中心であり、「投与中止に至った有害事象」「死亡に至った有害事象」「CTCAE Grade 3 以上の有害事象」「薬剤に特徴的な有害事象」などの詳細な安全性データについては直接的な記載がなかった。唯一、D3 群は P1 群と比較して全体的な毒性が高いことが示された。

14) Eiermann W, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. J Clin Oncol 2011;29:3877-84.

腋窩リンパ節転移のある 3,298 例の HER2 陰性で手術可能な乳癌患者で、術後化学療法の効果を比較検討した試験である。化学療法としては、AC>T 群 (doxorubicin 60 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m² を 3 週間隔で 4 サイクル、その後 docetaxel 100 mg/m² を 3 週間隔で 4 サイクル) と TAC 群 (doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m², docetaxel 75 mg/m² を 3 週間隔で 6 サイクル) を比較し、フォローアップの中央値が 65 か月の時点

で両群の推定 5 年無病生存率はいずれも 79%であり、5 年全生存率はそれぞれ 88%と 89%であり、差は認められなかった。TAC 群の方が発熱性好中球減少症が多く発現し、AC>T 群の方が末梢神経炎が多く認められた。

治療中止に至った事象は、AC>T 群で 97 例、TAC 群で 61 例であった。主な要因となった有害事象は、AC>T 群で感覚性ニューロパチー (14 例)、過敏反応 (10 例)、下痢 (8 例)、筋肉痛 (7 例)、好中球減少症 (7 例)、TAC 群で過敏反応 (7 例)、発熱性好中球減少症 (7 例)、好中球減少性感染症 (6 例)、悪心 (6 例) であった。

治療に起因した死亡は 5 例であり、AC>T 群で 2 例 (うち 1 例はうっ血性心不全)、TAC 群で 3 例 (うち 1 例は敗血症による死亡) が報告された。

CTCAE Grade3-4 の有害事象を以下に示す。

表 14 Grade 3-4の有害事象

Adverse Event ^a	% of Patients in (N=100)		P
	AC>T (n = 100)	TAC (n = 100)	
Hematologic toxicity and infection			
Neutropenia	83.0	88.0	.20
Febrile neutropenia ^b	2.0	27.0	<.0001
Infection			
All-cause infection	2.0	3.0	.76
Infection with unknown pathogen ^c	11.0	9.0	<.001
Infection without neutropenia	2.0	2.0	.76
Aspergillus	2.0	2.0	.76
Thrombocytopenia	1.0	2.0	.65
Lymphopenia/lymphocyte dysfunction	3.0	3.0	.76
Neutropenic sepsis			
Chills	2.0	2.0	.76
Fatigue	1.0	1.0	.65
Fever	4.0	5.0	.76
Flu-like illness	1.0	3.0	.61
Headache (de novo)	1.0	0	<.0001
Hypertension	1.0	1.0	.65
Hyperthermia	1.0	1.0	.65
Myalgia	4.0	3.0	<.0001
Severe neutropenia	1.0	3.0	.0004
Syncope after 2nd intravenous	1.0	1.0	.65
Thrombosis	2.0	2.0	.65
Typhoid	1.0	2.0	.65
Thrombocytopenia	1.0	1.0	.65
Nausea	2.0	4.0	.49
Shivering	3.0	2.0	.76
Conjunctivitis/blepharitis	3.0	3.0	.65

略語 : AC>T はドキソルビンおよびシクロホスファミド投与後にドセタキセルを投与する治療法、TAC はドセタキセル、ドキソルビン、シクロホスファミドの併用療法、ANC は絶対好中球数を指します。

※少なくとも 1 つの治療群で発生率が 1%以上の有害事象および重要な長期毒性が示されています。

† ANC<1.0 × 10⁹/L かつ発熱 (38.5℃以上)

15) Slamon D, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-83.

トラスツズマブは HER 陽性乳癌の術後補助療法における生存期間を改善するが、アントラサイクリン系レジメンとの併用療法は心毒性を生じる可能性がある。トラスツズマブを使用する新たな非アントラサイクリン系レジメンの有効性及び安全性を評価することを目的とした。HER2 陽性の早期乳癌女性患者 3222 例を、ドキソルビシンとシクロホスファミドの併用投与に続いてドセタキセルを 3 週間毎に投与する治療 (AC-T)、これに加えてトラスツズマブを 52 週間投与する治療 (AC-T + トラスツズマブ)、又はドセタキセルとカルボプラチンの併用投与に加えてトラスツズマブを 52 週間投与する治療 (TCH) に無作為に割り当てた。主要評価項目は無病生存率とした。副次評価項目は全生存率及び安全性とした。追跡期間中央値の 65 ヶ月時点で 656 件の事象が報告され、治験実施計画書に規定する解析を実施した。5 年無病生存率は AC-T 群が 75%、AC-T + トラスツズマブ群が 84%、TCH 群が 81%と推定された。全生存率はそれぞれ 87%、92%及び 91%と推定された。有効性 (無病生存率又は全生存率)はトラスツズマブを使用した 2 つのレジメン間で有意差がなく、この両レジメンは AC-T よりも優れていた。うっ血性心不全及び心機能障害の発現率は AC-T + トラスツズマブ群の方が TCH 群よりも有意に高かった ($P < 0.001$)。急性白血病が 8 件報告され、うち 7 件はアントラサイクリン系レジメン群で、1 件は TCH 群の 1 例で試験終了後のアントラサイクリン治療中に発現した。

1073 例中 23 例 (2.1%) は、AC-T + トラスツズマブ群に割り付けられたが、アントラサイクリン投与後に左室駆出率 (LVEF) が許容範囲を下回ったため、トラスツズマブを投与されなかった。心臓関連死は 0 件で、急性白血病を発症した 8 例中 5 例が死亡した。また、追跡期間中 (中央値 65 ヶ月) に 348 例の患者が死亡した。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象については、以下に示す。

表 15 有害事象 (CTCAE Grade 3-4を含む)

Event	AC-T (N=1750)	AC-T plus Trastuzumab (N=1668)	TCH (N=1668)	P-value [†]
Number of patients (percent)				
Grade 3 or 4 hematologic events				
Leukopenia	34 (1.9)	33 (1.9)	11 (0.6)	<0.001
Neutropenia	33 (1.9)	34 (2.0)	19 (1.1)	<0.001
Thrombocytopenia	11 (0.6)	11 (0.6)	16 (0.9)	0.16
Grade 3 or 4 anemia	20 (1.1)	20 (1.2)	9 (0.5)	<0.001
Granulocytopenia	17 (1.0)	11 (0.6)	11 (0.6)	0.42
Diarrhea	30 (1.7)	30 (1.8)	37 (2.2)	0.05
Nausea	42 (2.4)	41 (2.4)	31 (1.8)	0.18
Vomiting	36 (2.0)	31 (1.8)	31 (1.8)	<0.001
Any grade	284 (16.2)	280 (16.8)	240 (14.4)	0.20
Specific hematologic events				
Neutropenia, any grade				
Severe	110 (6.3)	111 (6.6)	100 (6.0)	<0.001
Moderate	20 (1.1)	17 (1.0)	19 (1.1)	0.94
Grade 3 or 4	130 (7.4)	128 (7.6)	119 (7.1)	<0.001
Myeloid, any grade	111 (6.3)	111 (6.6)	41 (2.4)	<0.001
Grade 3 or 4	0	0	1 (0.06)	0.99
Grade 3 or 4 creatinine elevation	4 (0.2)	1 (0.06)	1 (0.06)	0.42
Grade 3 or 4 hematologic events				
Neutropenia	90 (5.1)	79 (4.7)	88 (5.3)	0.01
Leukopenia	34 (1.9)	34 (2.0)	19 (1.1)	<0.001
Platelet neutropenia	36 (2.0)	11 (0.6)	11 (0.6)	0.18
Neutropenia, infection	117 (6.6)	127 (7.6)	118 (7.0)	0.00
Anemia	20 (1.1)	11 (0.6)	11 (0.6)	<0.001
Thrombocytopenia	17 (1.0)	11 (0.6)	16 (0.9)	<0.001
Leukemia	4 (0.2)	1 (0.06)	1 (0.06)	0.18

† AC-T denotes doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel, and TCH denotes trastuzumab, carboplatin, and trastuzumab. P-values are for the comparison between the group receiving AC-T plus Trastuzumab and the group receiving TCH. Grade 3 or 4 creatinine elevation was defined according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0.

本試験は豪州 TAXOTERE 添付文書⁴⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の”Combination with doxorubicin, cyclophosphamide and trastuzumab and with carboplatin and trastuzumab (HER2+)”に記載されており、豪州における承認の根拠となった主要な臨床試験の一つである。

16) Gianni L, et al.Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial .Lancet Oncol 2012; 13: 25-32

新規の抗 HER2 抗体であるペルツズマブの試験において、乳癌治療で確立された HER2 標的化抗体のトラスツズマブと併用したとき有効性が向上することが示されている。術前補助化学療法を使用せずに、ペルツズマブ又はトラスツズマブの一方又は両方とドセタキセルの併用療法を検討した。多施設共同非盲検第Ⅱ相試験において、未治療の HER2 陽性乳癌女性患者を、手術可能局所進行炎症性乳癌及びホルモン受容体発現状況により中央で層別化し、ト

ラスツズマブ（8 mg/kg の負荷用量に続いて 6 mg/kg を 3 週間毎、以下同じ）とドセタキセル（75 mg/m²、忍容性が確認されれば 100 mg/m² まで漸増し 3 週間毎、以下同じ）を併用する A 群、ペルツズマブ（840 mg の負荷用量に続いて 420 mg を 3 週間毎、以下同じ）及びトラスツズマブとドセタキセルを併用する B 群、ペルツズマブとトラスツズマブを併用する C 群、又はペルツズマブとドセタキセルを併用する D 群に 1:1:1:1 の比率で無作為に割り当てた。主要評価項目は、ITT 解析対象集団における胸部の病理学的完全奏効率とした。患者及び治験担当医師に対して割り付け治療を非盲検とした。適格患者 417 例のうち、107 例を A 群、107 例を B 群、107 例を C 群、96 例を D 群に無作為に割り当てた。ペルツズマブ及びトラスツズマブとドセタキセルを併用した患者（B 群）の病理学的完全奏効率（107 例中 49 例、45.8% [95% CI : 36.1~55.7]）は、トラスツズマブとドセタキセルを併用した患者（A 群）の病理学的完全奏効率（107 例中 31 例、29.0% [95% CI : 20.6~38.5]）よりも有意に高かった（ $p=0.0141$ ）。ペルツズマブとドセタキセルを併用した患者（D 群）の病理学的完全奏効は 96 例中 23 例（24.0% [15.8~33.7]）、ペルツズマブとトラスツズマブを併用した患者（C 群）の病理学的完全奏効は 107 例中 18 例（16.8% [10.3~25.3]）であった。最も多かったグレード 3 以上の有害事象は好中球減少症（A 群で 107 例中 61 例、B 群で 107 例中 48 例、C 群で 108 例中 1 例、D 群で 94 例中 52 例）、発熱性好中球減少症（それぞれ 8 例、9 例、0 例及び 7 例）及び白血球減少症（それぞれ 13 例、5 例、0 例及び 7 例）であった。重篤な有害事象の発現件数は A 群、B 群及び D 群で同様であったが（各群 15~20 件、10%~17%）、C 群では低かった（4 件、4%）。

治療中止例を含む全体概要を以下に示す。

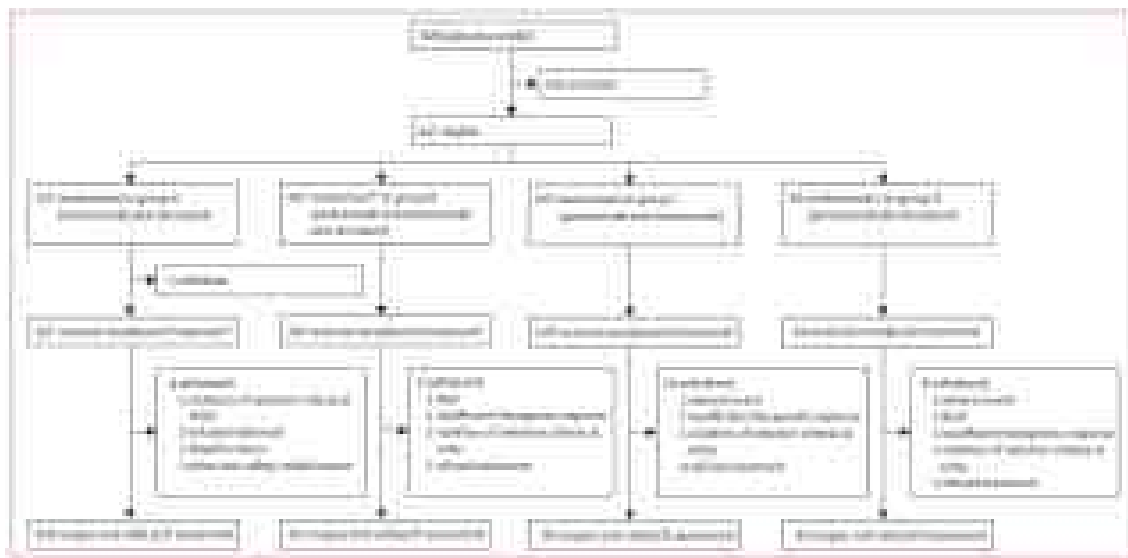


図 1 全体概要

術前治療期間中に 2 例の死亡が認められた。うち 1 例は B 群（ペルツズマブ＋トラスツズマブ＋ドセタキセル）で治療に関連した劇症肝炎による死亡、もう 1 例は D 群（ペルツズマブ＋ドセタキセル）で肺転移および進行病変による死亡であった。また、治療中止に至った事

象は C 群（ペルツズマブ+トラスツズマブ）で 2 例、D 群（ペルツズマブ+ドセタキセル）で 2 例認められ、C 群のうち 1 例はうっ血性心不全による中止である。
CTCAE Grade 3 以上の有害事象を以下に示す。

表 16 Grade 3以上の有害事象および重篤な有害事象

	Trastuzumab, placebo (a+b) (group A, n=152)	Placebo (a+b), trastuzumab, and docetaxel (group B, n=152)	Placebo (a+b), trastuzumab, placebo (c) (group C, n=151)	Placebo (a+b), placebo (c), docetaxel (d) (group D, n=154)
Neutropenia	61 (40%)	48 (34%)	1 (1%)	37 (25%)
Fatally neutropenia	0 (0%)	0 (0%)	0	1 (1%)
Leukopenia	33 (22%)	2 (1%)	0	3 (2%)
Diarrhea	4 (3%)	6 (4%)	0	4 (3%)
Anemia	0	2 (1%)	0	2 (1%)
Granulocytopenia	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Risk	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Mucocutaneous toxicity	1 (1%)	1 (1%)	0	4 (3%)
Drug Hypersensitivity	0	1 (1%)	1 (1%)	0
ALT increased	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Total number of serious adverse events	20	45	4	46
Number of patients with >1 serious adverse event	18 (12%)	34 (23%)	4 (3%)	38 (25%)
Neutropenia	1 (1%)	1 (1%)	0	6 (4%)
Fatally neutropenia	1 (1%)	0 (0%)	0	6 (4%)
Neutropenic infection	0	1 (1%)	0	0
Neutropenic sepsis	1 (1%)	0	0	0
Pyrexia	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Diarrhea	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Compulsive (hallucinations)	0	0	1 (1%)	0
Mucocutaneous toxicity	0	1 (1%)	0	0
Other	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
Deaths	0	1 (1%)	0	1 (1%)

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; *Neutropenic infection (bacteraemia); †Death of unknown origin; Death occurred in the second week of study; ‡Diarrhea associated with a new instance of toxic colitis; §Death of lung metastases and progression disease in the second week of study.

17) Untch M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study .J Clin Oncol 2010;28:2024-31.

抗 HER2 ヒト化抗体のトラスツズマブは、乳癌治療において高い有効性を示す。アントラサイクリン系-タキサン系による術前補助化学療法と併用したときのトラスツズマブの有効性を前向きに検討した。手術可能又は局所進行性の HER2 陽性乳癌患者に、エピルビシン/シクロホスファミド (EC) を 4 サイクル投与に続いてドセタキセルを単独又はカペシタビンとの併用で 4 サイクル投与 (EC-T[X])、これに加えて全化学療法サイクルでトラスツズマブ 6 mg/kg (負荷用量 8 mg/kg) を 3 週間毎に投与する術前療法を行った。参照群として、HER2 陰性乳癌患者に同じ化学療法をトラスツズマブと併用せずに行った。1509 例中 445 例の HER2 陽性乳癌患者にトラスツズマブと化学療法の併用療法を行った。病理学的完全奏効 (pCR、

侵襲的又は in situ の胸部残存腫瘍消失) 率は 31.7%で、参照群の 15.7%よりも 16.0%高かった。EC の最初の 4 サイクルが奏効しなかった HER2 陽性患者における pCR 率は 16.6%と予想外に高かった (参照群は 3.3%)。乳房温存率は 63.1%であり、参照群の 64.7%と同等であった。EC-T[X]とトラスツズマブの併用では、発熱性好中球減少症及び結膜炎の発現頻度は高かったが、短期的な心毒性プロファイルは参照群と同等であった。治療中止に至った事象を含む、患者経過を以下に示す。

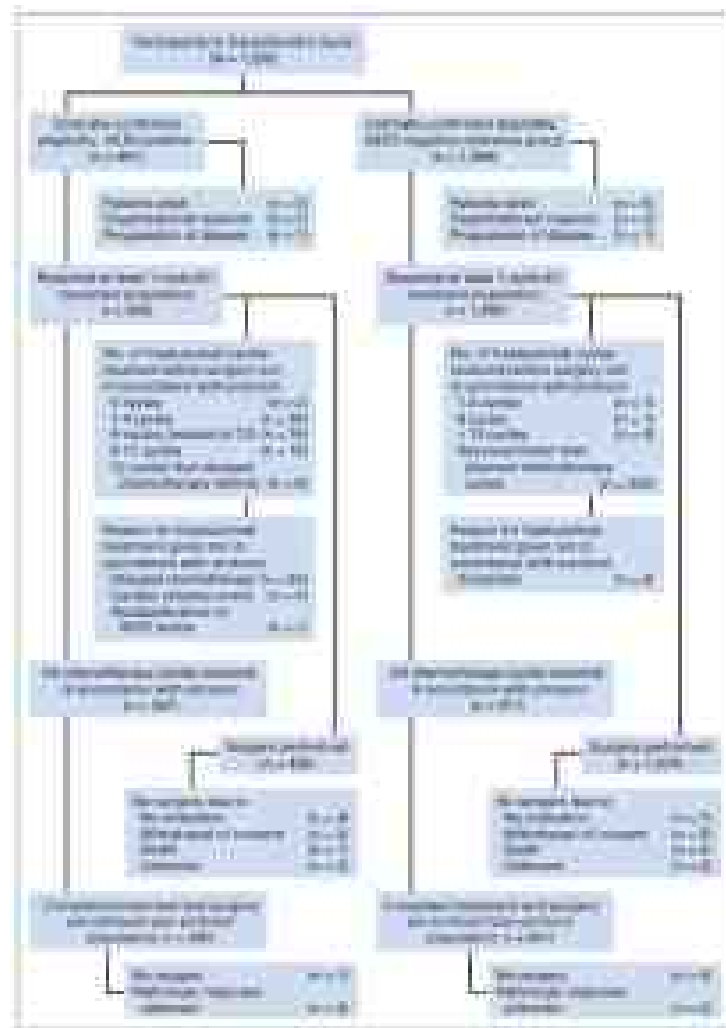


図 2 患者経過 (治療中止に至った事象を含む)

HER2 陽性群で 1 例が死亡 (死因不明)、HER2 陰性群で 5 例が敗血症 (n=4) および進行 (n=1) で死亡した。

CTCAE Grade3-4 の有害事象を以下に示す。

表 17 CTCAE Grade 3-4 の有害事象

[illegible]

18) Von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:299-309.

血管内皮増殖因子（VEGF）A に対するモノクローナル抗体のベバシズマブは、HER2 陰性転移性乳癌患者においてその臨床的有効性が示されている。早期乳癌患者を対象として、術前補助化学療法にベバシズマブを追加したときの病理学的完全奏効（胸部及び腋窩リンパ節における侵襲的及び乳管内病変消失）率による有効性及び安全性を評価した。触診による腫瘍サイズ中央値が 40 mm の患者 1948 例を、エピルビシンとシクロホスファミドの投与に続いてドセタキセルを単独又はベバシズマブと併用投与する術前補助療法に無作為に割り当てた。未治療の HER2 陰性乳癌患者は、腫瘍サイズが大きくホルモン受容体陰性、又はホルモン受容体陽性で触診可能なリンパ節腫脹又はセンチネルリンパ節生検で転移陽性、かつ心血管又は出血リスクが高くない場合に適格とした。全体集団における病理学的完全奏効率は、エピルビシンとシクロホスファミドの投与に続いてドセタキセルを単独投与した群で 14.9%、エピルビシンとシクロホスファミドの投与に続いてドセタキセルとベバシズマブを併用投与した群で 18.4%であり（ベバシズマブ併用のオッズ比が 1.29、95% CI : 1.02~1.65、P=0.04）、トリプル陰性乳癌患者 663 例ではそれぞれ 27.9%及び 39.3%（P=0.003）、ホルモン受容体陽性乳癌患者 1262 例ではそれぞれ 7.8%及び 7.7%であった（P=1.00）。両群とも 66.6%の患者で乳房温存手術が可能であった。術前補助療法単独と比較して、ベバシズマブを追加するとグレード 3/4 の毒性作用（発熱性好中球減少症、粘膜炎、手足症候群、感染及び高血圧）の発現頻度は高かったが手術合併症の発現頻度は同様であった。

化学療法中止例を以下に示す。

表 18 化学療法中止例

中止理由	EC-T (n=969)	EC-T + Bev (n=956)
Group 2 へ移行	221	150
ドセタキセル投与中の有害事象	32	67
エピルビシンおよびシクロホスファミド投与中の有害事象発生した	—	1
医師判断による中止	36	18
患者都合による中止	18	29
腫瘍進行	23	11
死亡	1*	—
原因不明	1	0
化学療法中止例（合計）	332	276

*敗血症性ショック

また、ベバシズマブ単独中止例（EC-T + Bev 群のうち、化学療法は継続しつつ Bev のみ中止した 47 例）を以下に示す。

表 19 ベバシズマブ単独中止例

中止理由	EC-T + Bev (n=956)
エピルビシン-シクロホスファミド投与中の有害事象	10
ドセタキセル投与中の有害事象	16
医師判断による中止	3
患者都合による中止	9
その他	4
原因不明	5
ベバシズマブのみ中止例（合計）	47

治療中に死亡に至った事象は 2 例で、うち EC-T 群で 1 例（敗血症ショックによる死亡）、EC-T + ベバシズマブ群で 1 例（原因不明）であった。

CTCAE Grade 3 以上の事象については以下に示す。

表 20 CTCAE Grade 3-4 の有害事象

Event and Method Grade ¹	Epirubicin-Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (N = 348)	Epirubicin-Cyclophosphamide Followed by Docetaxel plus Placebo/Control (N = 350)	P Value
	no. of patients (n, %)		
Death, 3-4	14/348 (4.0)	12/348 (3.4)	0.48
Neutropenia, 3-4	14/348 (4.0)	14/348 (4.0)	0.97
Fatigue (asthenia), 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Pharyngitis, 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Stomatitis, 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Edema, 3-4	8/348 (2.3)	10/348 (2.9)	0.50
Acute renal syndrome, 3	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Hair changes, 3	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Infection, 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Thrombocytopenia, 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Diarrhea, 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Surgical complications	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Adverse events, 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Cardiovascular disorders			
Any adverse cardiovascular events, 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Any severe cardiovascular events, 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Congestive heart failure, 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
CHF (heart failure), 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
CHF (heart failure), 3-4	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Pneumonia, etc.	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99
Pneumonia, etc.	10/348 (2.9)	10/348 (2.9)	0.99

¹ The grades of adverse events per patient were based on the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0, except those for congestive heart failure, which were based on New York Heart Association classification, and surgical complications, which were not graded. NA denotes not available.

² Adverse changes with respect to left ventricular systolic function (LVEF) were an absolute reduction of 5.0% and at least a 10 percentage point decrease from baseline.

³ Pneumonia was defined as a radiographic result of 2 or 3.

19) Nitz U et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. J Clin Oncol 2019;37:799-808.

West German Study Group PlanB 試験で、HER2 陰性早期乳癌（EBC）の日常的な治療における非アントラサイクリン系標準化学療法（ドセタキセル及びシクロホスファミド [TC] を 6 サイクル投与）を評価した。pT1～pT4c ですべて pN+、及び pN0/高リスク EBC 患者を適格とした。高リスク pN0 は、pT が 3 以上、グレード 2 又は 3、ウロキナーゼ型プラスミノージェン活性化因子 1 高値、ホルモン受容体（HR）陰性及び年齢 35 歳未満と定義した。早期修正後に、すべての HR 陽性腫瘍の再発スコア（RS）判定を行い、pN0～pN1 病変が 11 以下の RS には化学療法の省略を推奨した。患者を、エピルビシン（E）90/シクロホスファミド（C）600 を 4 サイクル投与に続いてドセタキセル（T）100 を 4 サイクル又は T75C600 を 6 サイクル（3 週間に 1 回）投与する治療に無作為に割り当てた。主要評価項目は無病生存率（DFS）、副次評価項目は全生存率（OS）及び安全性とした。試験実施計画書では、全被験者を合わせた 4.4% の非劣性マージンに関して P=0.05 を規定した。登録患者 3198 例中 348 例（RS が 11 以下）で化学療法が省略され、401 例が無作為割り付けから除外された。ITT 解析対象集団には 2449 例が含まれた（EC-T 群の 1227 例及び TC 群の 1222 群、各群で閉経後女性がそれぞれ 62.2% 及び 60.8%、pN0 が 58.2%及び 59.5%、pT1 が 57.6%及び 52.3%、HR 陽性が 81.4%及び 82.2%、RS 25 以上が HR 陽性患者のうち 26.2%及び 27.5%）。安全性解析対象集団（EC-T 群の 1167

例及び TC 群の 1178 例)のうちそれぞれ 87.5%及び 93.0%が治療を完了した。追跡期間中央値の 60 ヶ月時点で、EC-T 群と TC 群の 5 年転帰は同様であった (DFS が 89.6% [95% CI : 87.9%~91.5%] 及び 89.9% [95% CI : 88.1%~91.8%]、OS が 94.5% [95% CI : 93.1%~95.9%] 及び 94.7% [95% CI : 93.3%~96.1%])。DFS の差は当初の試験デザインの非劣性マージン内であった。治療に関連した死亡が TC 群で 5 例 (EC-T 群で 1 例) 報告されたが、EC-T 群では有害事象がより重度の傾向があった。相互作用分析により、トリプル陰性、ルミナール A/B 様、pN、年齢及び RS 状態などの重要な要因に関して、予測傾向はみられなかった。治療中止に至った事象及びその理由を以下に示す。

表 21 治療中止に至った事象

中止理由	TC 群 (n=1,178)	EC-T 群 (n=1,167)
有害事象	46	77
死亡	5	1
二次性悪性腫瘍	1	1
その他	7	9
再発	1	-
患者の希望	23	58

本試験において治療関連死は 6 例認められた。TC 群で 5 例 (0.4%) が死亡し、死因は尿路敗血症が 1 例、Streptococcus 菌敗血症が 1 例、腹膜炎／憩室炎が 1 例、Staphylococcus epidermidis 菌敗血症が 1 例、肺塞栓症が 1 例であった。EC-T 群で 1 例 (0.1%) が死亡し、死因は敗血症であった。

Grade 3-5 の有害事象を以下に示す。

表 22 Grade 3-5 の有害事象

Adverse Event	Docetaxel		Vinorelbine		P
	No.	%	No.	%	
Death	106	21.8	67	12.9	<.001
Neutropenia	128	26.8	67	12.9	<.001
Febrile neutropenia	4	0.8	7	1.3	.56
Myelosuppression	69	14.2	44	8.6	.01
Leukopenia	101	20.8	50	9.7	<.001
Thrombocytopenia	10	2.1	14	2.8	.001
Stomatitis	8	1.6	22	4.3	.011
Peripheral neuropathy	11	2.3	26	5.1	.007
Hypertension	7	1.4	20	3.9	<.001
Diarrhea	17	3.5	30	5.8	.01
Constipation	19	3.9	43	8.3	.005
Abnormal liver function	14	2.9	16	3.1	.82
Alanine aminotransferase	14	2.9	16	3.1	.82
Aspartate aminotransferase	14	2.9	16	3.1	.82
Cardiac arrest	7	1.4	7	1.3	<.001
Stroke	10	2.1	19	3.7	.011
Myocardial infarction	10	2.1	24	4.6	.001
Thrombotic thrombocytopenic syndrome	7	1.4	11	2.1	.17
Cardiac death	7	1.4	11	2.1	<.001
Stroke death	7	1.4	11	2.1	.17

20) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. N Engl J Med 2006;354:809-20.

本試験は、腋窩リンパ節陽性または高リスクのリンパ節陰性乳がん患者を対象に、術後補助療法としてドセタキセルまたはビノレルビンの有効性・安全性、および HER2 陽性例におけるトラスツズマブ併用の有効性・安全性を検討した多施設共同無作為化第 III 相試験（FinHer 試験）である。患者 1,010 例をドセタキセル群（502 例；100mg/m²または途中から 80mg/m²、3 週毎 3 サイクル）またはビノレルビン群（508 例；25mg/m²、週 1 回×3、3 週毎 3 サイクル）に無作為割付し、いずれの群においてもフルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド（FEC）3 サイクルを実施した。HER2/neu 遺伝子増幅を有する 232 例は、トラスツズマブ 9 回（週 1 回、化学療法 1 サイクル目より併用）併用群 116 例、非併用群 116 例に無作為割付された。主要評価項目は無再発生存率で、中央値 36 ヶ月フォローアップ時点で解析された。

3 年の無再発生存率は、ドセタキセル群がビノレルビン群よりも高く（91% vs. 86%）、再発または死亡のハザード比は 0.58（95%信頼区間：0.40～0.85、P=0.005）であった。全生存率については群間で有意な差は認められなかった（P=0.15）。HER2/neu 陽性乳がん患者のサブグループでは、トラスツズマブを投与された患者は投与されなかった患者よりも 3 年無再発生存率が高かった（89% vs. 78%、再発または死亡のハザード比 0.42、95%信頼区間：0.21～0.83、P=0.01）。

治療中止に至った事象及び死亡に至った事象は示されていない。

CTCAE Grade 3-4 の有害事象については以下に示す。

表 23 有害事象

Adverse Event	Docetaxel, 100 mg/m ² (N=47)		Docetaxel plus Trastuzumab (N=47)		Docetaxel, 100 mg/m ² (N=47)		Docetaxel plus Trastuzumab (N=47)	
	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
Neutropenia	100%	17%	100%	3%	100%	17%	100%	3%
Thrombocytopenia	1%	10%	4%	20%	100%	10%	100%	10%
Leucopenia	4%	4%	4%	0%	100%	0%	100%	0%
Febrile neutropenia	100%	4%	100%	0%	100%	4%	100%	0%
Diarrhea	100%	14%	100%	0%	100%	14%	100%	0%
Stomatitis	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Constipation	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Abdominal pain	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Headache	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Fatigue	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Weight loss	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Decreased appetite	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Insomnia	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Depression	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Anxiety	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Hot flashes	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Joint pain	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Muscle pain	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Back pain	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Arthralgia	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Myalgia	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Pruritus	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Rash	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Urticaria	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%
Angioedema	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%

1. Grade 3 or 4 neutropenia was observed in 17% of patients.
 2. Grade 3 or 4 thrombocytopenia was observed in 20% of patients.
 3. Grade 3 or 4 febrile neutropenia was observed in 4% of patients.

<日本における臨床試験等>

21) Hirata T, et al. A Multicenter Study of Docetaxel at a Dose of 100 mg/m² in Japanese Patients with Advanced or Recurrent Breast Cancer. Intern Med 2021;60:1183-90.

日本人の進行性或いは再発性の乳癌患者を対象とした非盲検の第 I 相試験で、6 症例に docetaxel 100 mg/m² を 3 週間隔で投与し、投与サイクルの中央値が 6 回、合計 27 サイクルの投与が行われた。PK は最初のサイクルで実施し、C_{max} が 3,417.5 ng/mL であり AUC が 4.35 μg・hr/mL (mean) であった。有害事象は、好中球減少症、血小板減少症などが多くみられた。Grade 3/4 の有害事象では好中球減少症などの骨髄抑制の症状がみられたが、すべて回復した。また、PK での国内外差はなく、Docetaxel 100 mg/m² は日本人でも忍容可能であると報告者は結論している。6 名中 5 名は本人希望により治療を中止し、1 名は病勢進行にて中止となった。1 名はエタノール含有ドセタキセルに耐えられず、第 1 サイクル 16 日目に同意撤回 (中止) となった。

本試験期間中、死亡に至った事象は報告されていない。

有害事象 (CTCAE Grade 3-4 を含む) を以下に示す。

表 24 有害事象および検査値異常 (2例以上認めた事象及び1例以上のGrade3-4の事象)

		All grade	Grade 3	Grade4
Hematological adverse events	Neutropenia	6 (100%)	2 (33%)	3 (50%)
	Thrombocytopenia	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	Thrombocytosis	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Anemia	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)
	Lymphopenia	2 (33%)	1 (17%)	1 (17%)
	Lymphopenia	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)
non hematological adverse events	Anorexia	1 (17%)		
	Rash	4 (67%)	0 (0%)	0 (0%)
	Diarrhea	4 (67%)	0 (0%)	0 (0%)
	Nausea/vomiting	4 (67%)	0 (0%)	0 (0%)
	Fatigue	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	Stomach	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	Fever	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	Hypotension	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	ALT increased	1 (50%)	1 (17%)	0 (0%)
	Constipation	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	Taste alteration	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	Decreased appetite	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)
	Insomnia	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Conjunctivitis	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Utic/blast	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	γ-GTP increased	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)
	AST increased	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)
	Edema	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Myalgia	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Tricoma	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Hypertension	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)
	Celulitis	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)

また、治療に参加した 6 名全員が第 1 サイクルでペグフィルグラスチム 3.6mg の投与を受けた。ペグフィルグラスチムは予防目的で合計 21 サイクル投与されており、日常的な G-CSF 製剤は治療目的で担当医の判断により合計 5 サイクル投与された。

医中誌報文データベースで"docetaxel"、"乳癌"又は"breast cancer"、"100" をキーワードにし、国内（日本語）で報告された代表的な文献を 2 件以下に要約する。

22) 阿部 元、他：乳癌術後補助化学療法としての FEC100 Followed by Docetaxel 100 の認容性の検討: 癌と化学療法 2010;37:1483-87.

日本人の腋窩リンパ節転移陽性又は陰性の乳癌術後症例で高度若しくは中等度のリスクの患者を対象に非盲検で FEC 療法 (5-FU 500 mg/m², EPI 100 mg/m², CPA 500 mg/m²) を 3 週間隔で 3 サイクル行い、その後 DOC 療法 (docetaxel 100 mg/m²) を 3 週間隔で 3 サイクル行う。21 例の患者が登録され、全例が治療を完遂した。白血球減少および好中球減少は FEC 療法期に全 Grade で 50%、Grade3/4 で 38%、DOC 療法でそれぞれ 43%と 19%であった。

発熱性好中球減少は FEC 療法で 14%、DOC 療法で 5%であった。

本試験では有害事象による治療中止例はなかった。

また、死亡に至った事象は報告されていない。

CTCAE Grade 3-4 を含む、血液学的有害事象及び非血液学的有害事象を以下に示す。

表 25 血液学的有害事象

	FEC 100×3		DOC 100×3	
毒性発現数 (%)	全 grade	grade 3/4	全 grade	grade 3/4
白血球減少	11 (50%)	8 (38%)	9 (43%)	4 (19%)
好中球減少	11 (50%)	8 (38%)	9 (43%)	4 (19%)
発熱性好中球減少	3 (14%)	3 (14%)	1 (5%)	0 (0%)
ヘモグロビン減少	2 (10%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)
血小板減少	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

表 26 非血液学的有害事象

	FEC 100×3		DOC 100×3	
毒性発現数 (%)	全 grade	grade 3/4	全 grade	grade 3/4
全身倦怠感	13 (62%)	0 (0%)	7 (33%)	0 (0%)
アレルギー	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
悪心・嘔吐	9 (43%)	2 (9%)	5 (24%)	0 (0%)
口内炎	14 (67%)	0 (0%)	5 (24%)	0 (0%)
食欲不振	11 (52%)	1 (5%)	5 (24%)	0 (0%)
脱毛	21 (100%)	—	21 (100%)	—
知覚障害	1 (5%)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)
浮腫	0 (0%)	0 (0%)	6 (29%)	0 (0%)

23) 中村 清吾、他：原発乳癌に対する FEC followed by docetaxel 100 mg/m² 併用療法による術前化学療法の検討 - JBCRG02 - : 乳癌の臨床 2008;23:111-7.

JBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) は、原発乳癌に対する FEC を 4 サイクル投与した後 Docetaxel 100 mg/m² を投与し有効性と安全性を評価する多施設前向き試験を行った。50 例の患者が登録され、主要評価項目である pCR は 27 %であった。pCR と near pCR を含めた Quasi-pCR は 31 %であった。Overall clinical response は 67 %であった。84 %の患者が 8 サイクルの投与を完了し、そのうち 52 %の患者は減量することなく完了した。本試験の中間解析にて Docetaxel 100mg/m² の筋肉痛・関節痛により 6 例が減量、1 例が中止例していたことが判明し、これらに対して鎮痛剤などの支持療法を早期に使用することによりド

セタキセルの減量や中止例がなくなったと報告した。ドセタキセル投与中の主な有害事象は、下痢、好中球減少、浮腫、筋肉痛、関節痛であり対応可能であった。これらの結果から、本併用療法は、原発乳癌に有効であり、日本人患者において適切な支持療法により安全に投与できることを示した。Docetaxel 100mg/m² 投与中に筋肉痛・関節痛により減量する症例が 6 例あり、1 例は投与中止に至った。死亡に至った事象については示されていない。CTCAE Grade 3-4 を含む有害事象を以下に示す。

表 27 有害事象

	E101 (n=38)				Docetaxel (n=47)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血液腫瘍								
白血球減少	3	8	12	6	5	11	12	3
好中球減少	0	12	19	3	6	23	7	15
血小板減少	1	2	1	2	1	7	1	3
ヘモグロビン減少	0	0	23	3	0	0	23	4
赤血球減少	0	0	2	4	0	6	9	0
ALT	0	0	22	2	0	0	13	32
AST	0	0	10	3	0	0	12	26
アンダーリン	0	0	1	1	0	0	0	0
非血液腫瘍								
吐瀉	0	0	17	7	0	0	34	29
悪心	3	4	44	6	1	2	30	42
嘔吐	3	0	29	3	0	0	4	11
食欲不振	1	3	23	11	1	3	10	10
脱水状態	0	0	23	11	0	0	34	22
口内炎	0	0	24	6	0	0	24	40
便秘	4	0	22	6	1	0	13	34
下痢	0	0	17	3	3	0	13	32
皮膚炎	0	0	10	0	0	0	4	0
関節痛	0	0	1	12	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	13	0	0	0	0
めまい	0	0	3	11	0	0	2	4
ブドウ膜炎	0	0	4	0	0	0	4	0
神経障害（知覚性）	0	0	0	13	0	0	13	24
神経障害（運動性）	0	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	11	20	1	2	12	68
肺内炎	0	0	0	10	0	11	26	31
肺炎	0	0	3	0	0	0	27	32
右側の胸痛	0	0	26	12	0	0	27	32
右胸壁	0	0	1	2	0	0	0	17
両脚	0	0	0	0	0	0	7	13
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	17
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	4
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

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

PubMed research (2024 年 10 月 25 日) において Docetaxel、Breast Cancer を含む、Meta-analysis 或いは Systematic Review は 91 件ヒットする。要望書に記載されている代表的な 4 件を記載する。

24) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) . Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomized trials. *Lancet* 2019;393:1440-52.

早期乳癌患者に対して、用量増強化学療法（高用量、投与間隔が短い：2 週間/サイクル）と標準化学療法（3 週間/サイクル）のメタアナリシス、及びアントラサイクリン系化学療法とタキサン系化学療法の同時併用と逐次投与のメタアナリシスを実施した。個別の評価データが利用可能な 26 試験を解析対象として 37,298 症例の早期乳癌患者が解析された。10 年の乳癌再発率は用量増強化学療法で有意に低下（10-year recurrence risk 28.0% vs 31.4%; RR: 0.86, 95% CI: 0.82-0.89; $p < 0.0001$ ）しており、10 年の乳癌による死亡率（18.9% vs 21.3%; RR: 0.87, 95% CI: 0.83-0.92; $p < 0.0001$ ）、および全死因死亡率（22.1% vs 24.8%; RR: 0.87, 95% CI: 0.83-0.91; $p < 0.0001$ ）も同様に低下していた。このうち、同じ化学療法の投与間隔が 2 週のものとは 3 週の間隔を比較した試験は 7 試験（10,004 例）あり、再発率は 2 週の治療の方が低かった（10-year risk 24.0% vs 28.3%; RR: 0.83, 95% CI: 0.76-0.91; $p < 0.0001$ ）。また、逐次治療と同時併用の比較は 6 試験（11,028 例）あり、再発率は逐次治療の方が低下した（28.1% vs 31.3%; RR: 0.87, 95% CI: 0.80-0.94; $p = 0.0006$ ）。これらの試験で docetaxel は 75 - 100 mg/m² の用量で使用されており、単独投与時は概ね 100 mg/m² であった。

25) Fujii T et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1311-8.

早期乳癌患者の代表的な術後補助化学療法をネットワークメタアナリシスした。2015 年以前に公表された文献のうち以下の化学療法を 2 つ以上比較した 24 試験を選定し解析をした：no adjuvant chemotherapy; sequential anthracycline-cyclophosphamide and taxane (AC-T) ; concurrent anthracycline-cyclophosphamide and taxane (ACT) ; anthracycline cyclophosphamide without taxane (AC) ; docetaxel and cyclophosphamide (TC) ; cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) ; and platinum-containing regimens。結果として、TC と platinum-containing regimens は全生存率で AC-T と同程度であり（TC hazard ratio [HR]: 0.93; 95% CI: 0.62-1.40; and platinum HR: 0.93; 95% CI: 0.66-1.31）、CMF 或いは AC は sequential AC-T より全生存率が悪かった（CMF HR: 1.56; 95% CI: 1.32-1.85; and AC HR: 1.22; 95% CI: 1.10-1.37）。Platinum-containing regimens は AC-T より毒性がきつく、TC と sequential AC-T は同程度の毒性であった。このことから、著者は術後補助化学療法としては AC-T が最も有効であろうと結論している。これらの試験で docetaxel 単独投与時は 100 mg/m² であった。

26) Ghersi D, et al. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015 (6) .

転移性乳癌患者にタキサン有無の化学療法の効果（他剤との併用あり）について 28 試験を精査し、全生存等の効果を精査した。タキサンとしては 13 試験で paclitaxel、14 試験で docetaxel が使われ、1 試験は治験責任医師に選択が任されていた。全生存率（HR: 0.93, 95% confidence interval (CI) : 0.88 to 0.99, $P = 0.002$, deaths = 4477）と無増悪期間（HR: 0.92, 95% CI: 0.87 to 0.97, $P = 0.002$ ）は、タキサンが含まれる化学療法を用いた方が好ましい結果が得ら

れている。一次治療に限定すると、全生存率 (HR: 0.93, 95% CI: 0.87 to 0.99, $P = 0.03$) は有意差を示すが無増悪期間 (HR: 0.96, 95% CI: 0.90 to 1.02, $P = 0.22$) では有意差を示さなかった。腫瘍反応率はタキサンを含む治療が優っていた (RR: 1.20, 95% CI: 1.14 to 1.27, $P < 0.00001$)。有害事象としては、神経毒性 (RR: 4.84, 95% CI: 3.18 to 7.35, $P < 0.00001$, 24 studies) と脱毛 (RR: 2.37, 95% CI: 1.45 to 3.87, $P = 0.0006$, 11 studies) が顕著に増加していたが、嘔吐や悪心はタキサンを含まない治療よりも発生頻度が低い (RR: 0.62, 95% CI: 0.46 to 0.83, $P = 0.001$, 26 studies) 傾向があった。著者達は、評価した試験ごとのばらつきはあるものの、全生存率、無増悪期間、腫瘍反応率でタキサンを含む治療は優れていると結論している。これらの試験で docetaxel 単独投与時は 100 mg/m^2 であった。

27) Zaheed M, et al. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art. No.: CD012873.

早期乳癌ではアントラサイクリンとタキサン系制がん剤が術前あるいは術後化学療法として頻用されるが、この順番について評価したシステマティックレビューである。評価指標についてデータが開示されている 5 試験で 1415 例の術前補助化学療法の報告、4 試験で 280 例の術後補助化学療法の報告を対象に、生存期間、無再発期間、治療完遂率、治療の副作用を比較した。何れの評価項目についても差が認められなかったことから、著者は現在の治療方針を変更する必要はないと結論している。これらの試験で docetaxel 単独投与時は 100 mg/m^2 であった。

28) Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. Semin Oncol 1999;26:1-6.

本試験は、アントラサイクリン系薬剤治療歴を有する転移性乳がん患者を対象に、単剤ドセタキセル (Taxotere) の有効性および安全性を検討したランダム化第Ⅲ相試験 (複数試験の総括) である。計 800 例以上の患者が組み入れられ、いずれもアントラサイクリン系薬剤治療歴を有していた。主要な 3 試験では、ドセタキセル (100 mg/m^2 、3 週毎、1 時間点滴) 単剤投与群と、以下の併用化学療法レジメンとを比較した。Nabholtz らは、単剤ドセタキセルと、従来確立されていた二次治療レジメンであるミトマイシン C 12 mg/m^2 (6 週ごと) + ビンブラスチン 6 mg/m^2 (3 週ごと) (MV) との比較結果を報告しました。Sjöström らは、単剤ドセタキセルと、メトトレキサート 200 mg/m^2 + 5-FU 600 mg/m^2 (MF) を 3 週ごとの 1 日目と 8 日目に投与する併用療法との比較試験を実施した。病勢進行時には他方の治療へのクロスオーバーが推奨された。Bonneterre らは、単剤ドセタキセルと、5-FU 750 mg/m^2 (1~5 日目持続投与) + ビノレルビン 25 mg/m^2 (1 日目・5 日目) (NAF) との第Ⅲ相比較試験を実施した。また、別試験においてはドセタキセル単剤 100 mg/m^2 とドキソルビシン単剤 75 mg/m^2 を 3 週間ごとに投与する比較試験が実施された。主要評価項目は全奏効率および無増悪生存期間、全生存期間とした。

単剤ドセタキセル (100 mg/m^2) 群 vs MV 併用群において、単剤ドセタキセル群は全奏効率 30% と、MV 群 (12%) に比べて有意に高く ($P=0.001$)、病勢進行までの期間も有

意に延長した（中央値 19 週 vs 11 週、 $P=0.001$ ）。全生存期間中央値も単剤ドセタキセル群で有意に延長した（11.4 ヶ月 vs 8.7 ヶ月、 $P=0.001$ ）。

単剤ドセタキセル（100mg/m²）群 vs MF 併用群において、単剤ドセタキセル群の全奏効率は 42%であり、MF 群（21%）に対して有意に高かった。無増悪生存期間中央値は 27 週で、MF 群（13 週）を上回った。

単剤ドセタキセル（100mg/m²）群 vs NAF 併用群において、全奏効率は単剤ドセタキセル群で 43%、NAF 群で 39%、無増悪生存期間中央値はそれぞれ 6.5 ヶ月、5.1 ヶ月であった。全生存期間中央値は 19.1 ヶ月（単剤ドセタキセル） vs 13.9 ヶ月（NAF）であったが、症例数が少なく統計学的有意差は認められなかった。

また、単剤ドセタキセル 100mg/m²と単剤ドキソルビン 75mg/m²を比較した第Ⅲ相試験では、全奏効率がドセタキセル群で 48%、ドキソルビン群で 33%と、ドセタキセル群で有意に高かった（ $P=0.008$ ）。特に予後不良因子（肝転移、臓器多発）を有する患者サブグループでも、ドセタキセル群の優位性が認められた。

投与中止に至った事象について具体的内容や割合は示されていない。

単剤ドセタキセルと、5-FU 750mg/m²（1～5 日目持続投与）＋ビンOREルビン 25mg/m²（1 日目・5 日目）（NAF）との第Ⅲ相比較試験において、NAF 群において 5 例の有害事象による死亡が報告されたが、ドセタキセル群では有害事象による死亡は認められなかった。

Grade 3-4 の有害事象を以下に示す。

Table 1 Adverse event (Grade 3-4)

Adverse Event	Docetaxel + MV ^a		Docetaxel + MF ^b		Docetaxel + NAF ^c	
	Docetaxel	MV	Docetaxel	MF	Docetaxel	NAF
No. of patients	200	198	148	129	84	88
Hematologic (%)						
Neutropenia	93	43	77	14	83	67
Feveric neutropenia	9	1	NR	NR	13	21
Infection (grade 3/4)	11	1	36	6	23	44
Thrombocytopenia	4	12	3	4	1	10
Anemia	NR	NR	2	3	0	0
Nonhematologic (%)						
Nausea/vomiting	4.5	2	6	11	5	4
Stomatitis	9	0.5	9	5	5	40
Diarrhea	7.5	0	10	30	7	1
Asthenia	16	6	13	9	13	9
Pain	7.5	0	3	2	3.5	0
Skin toxicity	3.5	0	3	3	NR	NR
Nail toxicity	2.5	0	5	0	3.5	0

Abbreviation: NR, not reported.
^a Nabholz et al.¹
^b Sparano et al.²
^c Bonneton et al.³

(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>

Cancer: Principles & Practice of Oncology 12 th edition, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2022. ²⁹⁾

早期乳癌の臨床試験においてドセタキセル 100mg/m² (1 サイクル 21 日) の論文が記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 (改訂第 7 版): がん薬物療法専門医のために 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2024 年) ³⁰⁾

術後化学療法として AC 療法に引き続き、ドセタキセル 75mg/m² を 4 サイクル投与の記載されている。

2) がん診療レジデントマニュアル (第 9 版) (医学書院 2022 年) ³¹⁾

初期治療として AC 療法に引き続き、ドセタキセル 75–100mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。転移再発治療として、ドセタキセル 60–100mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Breast Cancer Version 5.2024 October 15, 2024⁵⁾

周術期の化学療法として、AC 療法に引き続き、ドセタキセル 100mg/m² (1 サイクル 21 日) を 4 サイクル投与の推奨が記載されている。転移再発治療として、ドセタキセル 60–100mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

乳がん診療ガイドライン 治療編 2022 年度版 ³²⁾

初期治療としてドセタキセル 75–100mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。転移再発治療として、ドセタキセル 60–70mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載

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

「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」の項に記載のとおり、海外で実施された転移性乳癌及び早期乳癌を対象とした第Ⅲ相試験では、総じて乳癌に対する本剤の 100mg/m² の有効性が示されている。海外で実施された転移性乳癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、ドセタキセル 100 mg/m² が他のレジメンに対して全般的抗腫瘍効果が有意に改善し、全生存率及び無増悪期間が有意に改善を示している。早期乳癌を対象とした第Ⅲ相試験では、ドセタキセル 100mg/m² が他レジメンに対して主要評価項目である無病生存率を有意に改善することが検証されている。10 年間のフォローアップの結果でも、無病生存率は有意を維持していた。また、本邦において乳癌に対するドセタキセル 100mg/m² の臨床試験において薬物動態、有効性及び安全性が評価されている。薬物動態での国内外差がなく、本剤 100mg/m² は日本人でも忍容性が認められたこと、並びに有効性及び安全性が報告されている。以上、国内外の教科書やガイドラインでも同用量が推奨されていることを踏まえると、ドセタキセル 100mg/m² は、本邦において乳癌に対する治療の選択肢の一つとして位置付けられると考える。

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

乳癌の本剤の 100mg/m² に対する用法・用量は、米国、英国、独国、仏国及び加国の 6 カ国で承認されており、安全性情報が蓄積されている。また、既報の代表的な論文における有害事象の発現状況は「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」の項に記載のとおりであり、国内外における新たな安全性上の懸念は認められていない。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記（1）及び（2）での有効性及び安全性の総合評価、欧米における要望内容に対する承認状況、欧米でのガイドラインの状況及び本邦での本剤の投与経験等から、本要望に関して公知申請を行うことは妥当と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

「(2) 用法・用量について」に記載

(2) 用法・用量について

海外で実施された転移性乳癌を対象とした第Ⅲ相試験では、ドセタキセル 100mg/m² が他レジメンに対して全生存期間を有意に改善することが検証されている。また、早期乳癌を対象とした第

III相試験では、ドセタキセル 100mg/m² が他レジメンに対して主要評価項目である無病生存期間を有意に改善することが検証されている。主としてこれらの試験成績をもとに、国内外の教科書やガイドラインにもドセタキセル 100mg/m² が推奨されている。本剤の乳癌に対する適応症は、米国、英国、独国、仏国、加国、豪州で取得しており、その最高用量は 100mg/m² が承認されている。また、本邦で乳癌に対するドセタキセル 100mg/m² の臨床試験が実施され、日本人の有効性及び安全性が報告されていること等を踏まえると、乳癌に対するドセタキセル 100mg/m² の有用性が期待できると考える。

(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

なし

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

本剤に対する非アジア人及びアジア人の安全性を比較した研究では、アジア人の方がグレード 3/4 の好中球減少症および発熱性好中球減少症の頻度が高いことが報告されている³³⁾。日本²⁰⁾及び中国で実施された本剤 100mg/m² を用いた乳癌に対する臨床試験³⁴⁾ では、G-CSF 製剤の予防投与が行われている。また、韓国で実施された、本剤 75mg/m² を用いた乳癌患者に対する術後補助療法の臨床試験では、G-CSF 予防投与により、好中球減少症の平均持続期間、入院リスク及び平均総入院費用が有意に減少したことが報告されている³⁵⁾。

以上から、本剤の乳癌に対する 100mg/m² の投与の際、骨髓抑制の事象に対する支持療法として、各サイクルでの G-CSF の予防投与を考慮する必要があると考える（添付文書 使用上の注意 8.重要な基本的注意 8.1 項の下線部）。

<添付文書（抜粋）>

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な骨髓抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。[1.、7.2、9.1.1、11.1.1、11.1.15 参照]

- ・投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- ・特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP 上昇、発熱等の有無を確認すること。
- ・本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

なし

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

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 (Revised: 01/2023)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020449s086lbl.pdf
- 2) 欧州添付文書 (Last updated: 31/07/2024) (英国、独国、仏国)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_en.pdf
- 3) 加国添付文書 (revised :June 15, 2020) https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00056863.PDF
- 4) 豪州添付文書 (24 September 2024)
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2017-PI-01159-1>
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 5.2024 October 15, 2024
- 6) Chan S, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:2341-54.
- 7) Nabholz JM, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol 1999;17:1413-24.
- 8) Harvey V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:4963-70.
- 9) Jones SE, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542-51.
- 10) Marty M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265-74.
- 11) Swain SM, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast

- cancer (CLEOPATRA) : end-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:519-30.
- 12) Von Minckwitz G et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-85.
 - 13) Sparano JA, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 2353 - 60.
 - 14) Eiermann W,et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3877-84.
 - 15) Slamon D, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.
 - 16) Gianni L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32
 - 17) Untch M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28:2024-31.
 - 18) Von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:299-309.
 - 19) Nitz U et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:799-808.
 - 20) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
 - 21) Hirata T, et al. A Multicenter Study of Docetaxel at a Dose of 100 mg/m² in Japanese Patients with Advanced or Recurrent Breast Cancer. *Intern Med* 2020;60: 1183-90.
 - 22) 阿部 元、他 : 乳癌術後補助化学療法としての FEC100 Followed by Docetaxel 100 の認容性の検討: *JPn J Cancer Chemother* 2010;37:1483-87.
 - 23) 中村 清吾、他 : 原発乳癌に対する FEC followed by docetaxel 100 mg / m² 併用療法による術前化学療法の検討 - JBCRG02 - : 乳癌の臨床 2008;23:111-7.
 - 24) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) . Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomized trials. *Lancet* 2019;393:1440-52.
 - 25) Fujii T, et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1311-18.
 - 26) Gherzi D,et al. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst*

Rev 2015;2015 (6) .

- 27) Zaheed M, et al. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art. No.: CD012873.
- 28) Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. Semin Oncol 1999;26:1-6.
- 29) Cancer: Principles & Practice of Oncology 12 th edition, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2022.
- 30) 新臨床腫瘍学 (改訂第 7 版) : がん薬物療法専門医のために 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2024 年)
- 31) がん診療レジデントマニュアル (第 9 版) (医学書院 2022 年)
- 32) 日本乳癌学会.乳がん診療ガイドライン 治療編 2022 年度版
https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/y_index/app1/
- 33) Yano R,et al. Pharmacoefficacy of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials. Int J Clin Oncol 2013;18: 96-104.
- 34) Wu J, et al. Neoadjuvant pyrotinib, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer (PHEDRA): a double-blind, randomized phase 3 trial. BMC Med 2022;20:498.
- 35) Ye Won Jeon et al. Clinical Impact of Primary Prophylactic Pegfilgrastim in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Docetaxel-Doxorubicin-Cyclophosphamide Chemotherapy. J Breast Cancer 2020;23:521-32
- 36) 第 60 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 6 年 9 月 27 日) 参考資料

第 60 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 6 年 9 月 27 日）資料 3-4（抄）

要望番号	IV-159	要 望 者 名	一般社団法人 日本乳癌学会
要望された医薬品	一 般 名	ドセタキセル水和物	
	会 社 名	サノフィ株式会社	
要 望 内 容	効能・効果	乳癌	
	用法・用量	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして 60 mg/m ² （体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は 100 mg/m ² 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		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ア 〔特記事項〕 乳癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。	
		(2) 医療上の有用性についての該当性 ウ 〔特記事項〕 ドセタキセル水和物（以下、「ドセタキセル」）は、欧米等において、乳癌に対する単独投与又は併用投与時に1回最高用量として 100 mg/m ² で承認されている。また、海外診療ガイドライン及び海外における教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績から、乳癌に対するドセタキセルの単独投与又は併用投与時の1回最高用量としての 100 mg/m ² 投与は、欧米等において標準的治療の一つに位置付けられていると考えられ、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。	
備 考			

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 4 月 22 日時点の状況を踏まえた開発工程表が提出された（合計：第Ⅰ回要望分開発要請 183 件^{※1}、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、ドラッグ・ロス解消に向けた取組分開発要請 4 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6－3「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6－4「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6－5「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6－6「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6－7「企業から提出された開発工程表の概要等(ドラッグ・ロス解消に向けた取組)」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。

(5) ドラッグ・ロス解消に向けた取組分開発要請品目（開発要請時：2025年12月、2026年2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。
- ③ 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、②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。
- ④ 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 4 月 22 日時点)

資料 6－3 から 6－7 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
ドラッグ・ロス解消に向けた取組	2→4	2026 年 2 月 R7-19 ripretinib R7-20 velmanase alfa

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

前回資料からの変更なし。

(4) 第Ⅳ回要望

承認済み品目が、6件増え、71件

承認申請済み品目が、5件増え、9件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
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H T 静注用 1 g「J B」	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	承認申請済み →承認済み (2026年3月)
IVS-21	第一三共	インドシアニング 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）	承認申請済み →承認済み (2026年2月)
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）	承認申請済み →承認済み (2026年2月)

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	承認申請済み →承認済み (2026 年 2 月)
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	承認申請済み →承認済み (2026 年 2 月)
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巣癌	承認申請済み →承認済み (2026 年 2 月)
IV-112 IV-140	ファイザー	メトトレキサート	注射用メソトレキセート 5mg / 注射用メソトレキセート 50mg	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	公知申請予定 →承認申請済み (2026 年 3 月)
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	公知申請予定 →承認申請済み (2026 年 2 月)
IV-144	サノフィ	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	公知申請予定 →承認申請済み (2026 年 2 月)
IV-145	サノフィ	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)	公知申請予定 →承認申請済み (2026 年 2 月)
IV-203	バイエル薬品	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	公知申請予定 →承認申請済み (2026 年 2 月)

(5) ドラッグ・ロス解消に向けた取組
今回から資料を追加。

資料6－3

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4月22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 ^{※1} (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 ^{※2} (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. 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	トルバブタン	サムスカ錠	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	2010年10月	
269	ファイザー	プレガバリン	リリカカプセル	末梢性神経障害性疼痛	2010年10月	
190	サノフィ	ドセタキセル	タキソテール点滴静注用	頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌の用法用量の1回最高用量を75mg/m ² 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	ガラタミン臭化水素酸塩	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	カベシタピン	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	ゲムシタピン塩酸塩	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、ウェゲナ肉芽腫症、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、ウェゲナ肉芽腫症、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か月未満: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	ピ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候の緩解 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、ウェゲナ肉芽腫症、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、ウェゲナ肉芽腫症、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〉 本剤に感性的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〉 本剤に感性的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	ビソプロロールフマル酸塩	メインテート錠	次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	2011年5月	○
282	エーザイ	ベラパミル塩酸塩	ワソラン静注、ワソラン錠	頻脈性不整脈(発作性上室性頻拍、心房細動・粗動)の小児用法・用量の追加	2011年5月	○
304	ファイザー	メチルプレドニゾ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〉 本剤に感性的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〉 本剤に感性的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 μ g/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180 μ g/kgまで増量できる。 (下線部追加)	2011年5月	○
363	日本血液製剤機構	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「日本血液製剤機構」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
363	日本製薬	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチャク」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
69	ノボ ノルディスク ファーマ	エブタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)	注射用ノボセプン ノボセプン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zman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	デバケン錠、デバケン R錠、 デバケン細粒、デバケンシロップ	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	治療切除不能な肺癌	2011年7月	
89	ファイザー	ガバペンチン	ガバペン錠	通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量について、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。 (下線部追加)	2011年7月	
286	ノーベルファーマ	ホスフェニトインナトリウム水和物	ホストイン静注	・てんかん重症状態 ・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	ボリノスタット	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	ペバシズマブ	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	ブルモザイル	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5mgから投与を開始することが望ましい。 <u>通常、生後1か月以上の小児には、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	アトモキシセチン	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、アトモキシセチンとして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、体重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	メト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、フレボテラ属、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	ステリベントール	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	経ロリン酸塩製剤	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	経ロリン酸塩製剤	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	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	低リン血症	2012年12月	
273	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	片頭痛における頭痛発作の予防	2013年2月	○
5	ノーベルファーマ	アミノレブリン酸塩酸塩	アラベル内用剤	悪性神経腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	2013年3月	
6	日本新薬	アカンプロサートカルシウム	レグテクト錠	アルコール依存症患者における断酒維持の補助	2013年3月	
349	エーザイ	ルフィナミド	イノベロン錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないレノックス・ガストー症候群(4歳以上)における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	2013年3月	

199	日本新薬	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛 (下線部追加)	2013年6月	
352 a	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケブラ錠 イーケブラドライシロップ	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法(4歳児以上の小児への適応追加)	錠 2013年5月 DS 2013年6月	
12	日本メジフィジックス	イオフルパン(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 ・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ベールینگ	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	レスビア静注・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	トレブロスチニル	トレブロスト注射液	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)による侵袭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	腎性システニン症	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	ベグインターフェロンα-2b	ベグイントロン	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	イロブロスト	ペンティビス吸入液	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	コバキソン皮下注	多発性硬化症の再発予防	2015年9月	
51	マリックロットジャパン(富士フィルムRIファーマが承認取得)	インジウム(111In)ペンテトレオチド	オクトレオスキャン	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断	2015年9月	
352 b	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケブラ錠	6歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法	2016年2月	
81	ノバルティス ファーマ(ノーベルファーマが承認取得)	オクスカルバゼピン	オクノベル錠 オクノベル懸濁液	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児の部分発作の併用療法	2016年7月	
70	ファイザー	エプレレノン	セララ錠	慢性心不全	2016年12月	
200	日本臓器製薬	トラマドール塩酸塩	ツートラム錠50mg、 ツートラム錠100mg、 ツートラム錠150mg	経口徐放剤の剤形追加 慢性疼痛の効能追加	2020年9月	

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テル	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	メチラポン	メトピロンカプセル	クッシング症候群	2011年11月	○
264.1	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカン静注液、ジフルカンカプセル	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	2011年11月	○
100	ブリistol・マイヤーズ	カルボプラチン	パラプラチン注射液	乳癌	2011年11月	○
107	中外製薬	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル錠 カイトリル細粒 カイトリル注 カイトリル点滴静注バッグ	放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2011年12月	○
161	サノフィ	セフォタキシムナトリウム	クラフォラン注射用	通常小児には、セフォタキシムとして1日50～100mg(力価)/kgを3～4回に分けて静脈内に注射する。 なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2～4回に分割投与する。また小児では150mg(力価)/kgまで増量し、3～4回に分割投与する。なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)/kgまで増量できる。 (下線部追加)	2011年12月	○
34	アステラス製薬	アモキシシリン	サワシリン細粒	小児: アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)/kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年2月	○
34	協和発酵キリン	アモキシシリン	パセトシン細粒	小児: アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)/kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年2月	○
47	ノバルティス ファーマ	イマチニブメシル酸	グリベック錠	FIP1L1-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	エトボシド	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istol・マイヤーズ	エトボシド	ベブシドカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
143	ブリistol・マイヤーズ	シスプラチン	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istol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	血管肉腫	2012年3月	○
219	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する食道癌	2012年3月	○
220	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	2012年3月	○
221	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	進行又は再発の子宮頸癌	2012年3月	○
222	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加	2012年3月	○
43	Meiji Seikaファルマ	アンピシリンナトリウム	ピクシリン注射用	小児 アンピシリンとして、通常、小児には1 日1 0 0 ～200mg(カ価)/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(カ価)/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5 0 ～200mg(カ価)/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	クロビドグレル	ブラビックス錠	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、 <u>ST上昇心筋梗塞</u>) (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	クロビドグレル	ブラビックス錠	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	ラディオガルドーゼカプセル	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	敗急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック) 敗腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 敗受傷後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 敗本フローゼ症候群 敗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	アヅヴィ	バリビズマブ(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バミントランスポーターシンチグラフィ ・レビー小体型認知症	2010年9月	
277	中外製薬	ペバシズマブ	アバスチン点滴静注用	卵巣癌	2013年11月	
114	アルフレッサ ファーマ	クロミブラミン	アナフラニール錠	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作	2013年11月	○
148	協和発酵キリン	シナカルセット硫酸塩	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セ陰性ブドウ球菌、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500mg～1500mg、1日最高投与量は2,000mgまでとする	2014年8月	
228	グラクソ・スミスクライン	バラシクロビル	バルトレックス錠、バルトレックス顆粒	単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、帯状疱疹、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	メトロニダゾール	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	ベントシリン注射用、ベントシリン静注用	最大4gを6時間ごとに1日4回投与の用法・用量変更	2015年3月	
78	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液	治療切除不能な進行・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	ブラケニル錠	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	全業工業	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	リスベリドン	リスバダール錠、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	サブリン散分包	點頭てんかん	2016年3月	
260	アストラゼネカ(ゼリア新薬工業が承認取得)	フデソニド	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	ビブレッソ徐放錠	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、 <u>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> <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	ペグアスバラガーゼ	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	ファダプス錠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	ペンダムスチン	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6－4

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4月22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. 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	脳神経内分泌腫瘍	2012年8月	
II-10	協和発酵キリン	L-アスパラギナーゼ	ロイナーゼ注用	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 ² あたり 10000KUを週3回、または1日1回体表面積1m ² あたり 25000KU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	ゲムシタピン塩酸塩	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	トボテシン点滴静注	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	ネオールカプセル、ネオ ール内用液	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	オンコピン注射用	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)	ノボセブリン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	ペバシズマブ	アバステン	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	ブレドニゾン	ブレドニン錠	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2013年9月	○
II-172	CSL ペーリング	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	ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル	リビオドール	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	肺癌	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	肺癌	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	肺癌	2013年12月	
II-194	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注	肺癌	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	肺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	脾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	イーケーブラ錠	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 ² 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＞ 本剤に感性的な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、ウェゲナ肉芽腫症、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	バルガンシクロピル塩酸塩	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	プロブレス錠	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	ヘプスブリン筋注用 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(¹³¹ 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	未定	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)	未定	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	未定	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	未定	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相試験に着手したが、海外の副作用の発生状況等により試験が中止されたこと、海外で厳しい使用制限がかけられたこと等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-91	フレゼニウスカービジャパン	魚油由来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	乾燥濃縮人アンチロビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチロビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療	第36回 (平成30年10月17日)	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-67	CSL ベーリング	乾燥濃縮人アンチロビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチロビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療	第36回 (平成30年10月17日)	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-127	ニプロESファーマ	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(¹³¹ 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4月22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. 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	テデグレルチド(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	バルガンシクロピル塩酸塩	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	カベシタピン	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	ニトロブシドナトリウム水和物	ニトロブシ持続静注液6mg ニトロブシ持続静注液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	ニトロブシドナトリウム水和物	ニトロブシ持続静注液6mg ニトロブシ持続静注液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-インアクチベーター	ベリナートP静注用500	侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	2017年3月	○
Ⅲ-①-74	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	慢性特発性血小板減少性紫斑病	2017年6月	○
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、ジブレキサザイディ錠	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	ブコラム口服用液 2.5mg/5mg/7.5mg/10mg	(効能・効果) てんかん重積状態 (用法・用量) ミダゾラムとして、生後3ヵ月以上1歳未満には2.5mg(生後6ヵ月以下は医療機関内での投与に限定)、1歳以上5歳未満には5mg、5歳以上10歳未満には7.5mg、10歳以上18歳未満には10mgを口腔内(歯茎と頬の間)に緩徐に注入する。なお、必要に応じて、1回投与量を半量に分割して口腔内の左右に注入することもできる。	2020年9月	-
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	チラーヂンS静注液200μg	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	ペバシズマブ(遺伝子組換え)	アバステン点滴静注用	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	エルブラット点滴静注液 50mg・同100mg・同200mg エルブラット点滴静注液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	メトロナゾール	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	三酸化ニヒ素	トリセノックス点滴静注12mg	初発を含む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(バーキットリンパ腫、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	アッヴィ	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	アッヴィ	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4月22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	40	9	0	0	0	0	71
承認申請済み	0	4	2	0	2	1	0	9
治験計画届提出済み	0	2	1	0	0	0	0	3
公知申請予定	3	2	16	2	0	2	1	26
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

2. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(71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	コベガス錠	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	ケノデオキシコロール酸	フジケノン粒状錠125	脳腫黄色腫症	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	レノグラステム(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	フィルグラステム(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	レノグラステム(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	フィルグラステム(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 μg、同100 μg	ジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善	2020年8月	○

＜第9回開発要請分(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	ソマトロビン(遺伝子組換え)	ジェノロビンゴークイック注用12mg、同5.3mg、ジェノロビンTC注用12mg、同5.3mg	ブ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	ソマトロビン(遺伝子組換え)	ジェノロビンゴークイック注用12mg、同5.3mg、ジェノロビンTC注用12mg、同5.3mg	ブ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(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-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	○
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	2026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	エルブラット点滴静注液 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/m ² (体表面積)を2時間かけて点滴静注する。レボホリナートの点滴静注終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m ² (体表面積)を静注、さらにフルオロウラシルとして2400~3000 mg/m ² (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	アイソポリン点滴静注用 25mg、アイソポリン点滴静注用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	ロミブロスチム(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】ロミブロスチム(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	イーケブラ点滴静注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	フォルリモンP注75 フォルリモン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	フェマール錠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	フェマール錠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(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
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)	2026年2月	○

<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	エムトリンタピン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(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-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)	2026年2月	○
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	2026年2月	○
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	2026年2月	○

<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	承認年月	公知申請
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巣癌	2026年2月	○

<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(9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(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
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	○

<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(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-122	日本イーライリリー	ゲムシタピン塩酸塩	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を導入療法 ②再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌	○

<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	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	○

<第31回開発要請分(0件)>

<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
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	○
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)	○

<第33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-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	○

<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)	リツキシサン点滴静注100mg リツキシサン点滴静注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12月

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(25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	カベンタピン	ゼローダ錠	脳神経内分泌腫瘍	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	脳神経内分泌腫瘍	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	ベバシズマブ(遺伝子 組換え)	アバステン点滴静注用 100mg/4mL アバステン点滴静注用 400mg/16mL	脳放射線壊死に起因する脳浮腫	2028年3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11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(0件)＞

<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	メトレキサート点滴静注液 200mg/メトレキサート点 滴静注液1000mg	中枢神経系原発リンパ腫	2026年11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11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11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9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9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(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-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

<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8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11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8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8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	膀胱癌	2026年8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	トボテシン点滴静注40mg、同 100mg	膀胱癌	2026年8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	膀胱癌	2026年8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	膀胱癌	2026年8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	フルデオキシゲル コース (¹⁸ 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7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 µ g, 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12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(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	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」	パーチェット病	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	トポテシン点滴静注 40mg,100mg	再発・難治性神経芽腫	2026年11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 GTNを含む	治験実施を検討中

<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治験の結果を評価した後、に再検討を行う。
IV-202	ヴァイアトリス製薬合同会社	ブレトマニド	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 ワクタキソテール点滴静注20mg/1mL ワク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再提出を希望するため、要望者より開発要請が取り下げられた
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再提出を希望するため、要望者より開発要請が取り下げられた

<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、要望者より開発要請が取り下げられた

<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)>

企業から提出された開発工程表の概要等(ドラッグ・ロス解消に向けた取組)(2026年4月22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 (2025年12月)	第2回開発要請分 (2026年2月)	計
承認済み	0	0	0
承認申請済み	0	1	1
治験計画届提出済み	0	0	0
その他	2	1	3
合計	2	2	4

2. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの(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
R7-19	小野薬品工業株式会社	ripretinib	キンロック錠50mg	がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

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)>

b. その他(3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	個別事情
R7-1	GEヘルスケアファーマ株式会社	fluoroestradiol F18	CERIANNA Injection(米) ESTROTEP solution injectable(仏)	効能・効果:再発性または転移性乳癌患者において、生検の補助としてのPET 検査における、成人乳癌患者のエストロゲン受容体(ER)陽性病変の検出 用法・用量:本品の投与量は111MBq~222MBq(3mCi~6mCi)であり、10mL以下の量を1~2分かけて単回静脈注射する。	開発方針について、関係者相談中
R7-5	ギリアド・サイエンシズ株式会社	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Vosevi	効能・効果:前治療歴を有する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 用法・用量:通常、成人には、1日1回1錠(ソホスブビルとして400mg、ベルパタスビルとして100mg及びvoxilaprevirとして100mg)を12週間経口投与する。	新たな治験を実施することなく既存データに基づき承認取得が可能か、2026年にPMDA相談を予定。

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
R7-20	キエジ・ファーマ・ジャパン株式会社	velmanase alfa	Lamzede	α -マンノシドーシス	「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について」(令和6年10月23日付け、医薬薬審発1023第3号、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知)に基づく申請を予定

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4月22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	ホメビゾール	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) ※	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、膵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	なし	
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	ペガデマーズ	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(¹³¹ 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	アタマジラミ症(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	obiltoximab	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α(PDGFRα)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	
7	amisulpride	術後の悪心・嘔吐の予防・治療	なし	
8	telotristat etiprate	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	なし	
9	macimorelin acetate	成人成長ホルモン分泌不全症の診断	なし	
10	elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor	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	なし	
11	tezacaftor/ivacaftor	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	なし	
12	eravacycline dihydrochloride	複雑性腹腔内感染症	なし	
13	plazomicin sulfate	複雑性尿路感染症	なし	
14	deflazacort	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	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
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	特任教授
長崎	啓祐	長野県立こども病院内分泌代謝科部長兼生命科学研究センター長	
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	国立大学法人長崎大学大学院	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
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
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 68 回検討会議 参考人

安河内	聰	慈泉会相澤病院 エコーセンター長兼循環器内科顧問
尾方	克久	国立病院機構東埼玉病院 院長
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
平瀬	主税	近畿大学病院 臨床研究センター 准教授

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

〇WG座長

WG名	氏名	所属
代謝・その他WG	〇花岡 英紀	国立大学法人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	公立大学法人福島県立医科大学 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	〇安河内 聰	慈泉会相澤病院 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	又吉 哲太郎	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
	〇尾方 克久	沖縄大学健康栄養学部管理栄養学科 教授
	稲垣 中	国立病院機構東埼玉病院 院長
	稲田 健	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
	勝野 雅央	北里大学医学部精神科学 教授
	許斐 健二	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
抗がんWG	住谷 昌彦	慶應義塾大学医学部 臨床研究推進センター 教授
	大門 貴志	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
	東條 彩子	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
	〇宮崎 義継	横浜市立大学医学部麻酔科学教室 講師
	井上 彰	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
	川畑 仁人	東北大学大学院医学系研究科 緩和医療学分野 教授
抗がんWG	小早川 雅男	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
	齋藤 好信	公立大学法人福島県立医科大学 医療研究推進センター 教授
	手良向 聡	日本医科大学武蔵小杉病院 呼吸器内科 部長
	花岡 英紀	京都府立医科大学 大学院医学研究科 生物統計学 教授
	坂東 政司	国立大学法人千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授
	藤本 学	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
生物WG	堀野 哲也	大阪大学大学院 医学系研究科 皮膚科学 教授
	横幕 能行	東京慈恵会医科大学 内科学講座 感染症内科 教授
	〇平瀬 主税	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
	石黒 めぐみ	近畿大学病院 臨床研究センター 准教授
	大庭 幸治	東京科学大学病院 ヘルスサイエンスR&Dセンター
	柴田 大朗	東京大学大学院情報学環 教授
小児WG	鈴木 賢一	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
	富澤 大輔	東京薬科大学薬学部 臨床薬理学教室教授
	長瀬 通隆	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
	〇中川 雅生	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
	土田 尚	医療法人啓信会 京都きづ川病院 病院顧問
	石川 洋一	国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部 部長
小児WG	林 邦彦	明治薬科大学 特任教授
	〇森川 和彦	順天堂大学 健康データサイエンス研究科 特任教授
	中川 雅生	医療法人啓信会 京都きづ川病院 病院顧問
	土田 尚	国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部 部長
	石川 洋一	明治薬科大学 特任教授
	小村 誠	独立行政法人国立病院機構 渋川医療センター 薬剤部長
小児WG	庄司 健介	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
	丹沢 彩乃	国立成育医療研究センター病院 薬剤部 薬歴管理主任
	林 邦彦	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＞

- 既に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い場合には、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^(注1)

(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

イ 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 既存の治療法等として十分ではなく、製造販売の承認が与えられるとしたならば、その用途に関し、治療等の選択肢となりうるもの（小児に適した剤形や規格の製剤開発を要するもの、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など）

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

イ 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と、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

イ 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、国内に製造販売業者がある場合は、要望された医薬品の製造販売業者へ通知される。

執行部に所属している学会について

令和8年5月25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
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
長崎 啓祐	日本小児内分泌学会、日本甲状腺学会
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
米盛 勸	日本臨床腫瘍学会
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