

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）  
 ビンブラスチン硫酸塩  
 ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）の効能の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ビンブラスチン硫酸塩	
	販売名：エクザール注射用 10 mg	
	会社名：日本化薬株式会社	
要望者名	日本 LCH 研究会 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業乳児ランゲルハンス細胞組織球症の病態解明と診療研究班	
要望内容	効能・効果	ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）
	用法・用量	6 mg/m <sup>2</sup> 、週 1 回静脈内注射
	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	レットレル・ジーベ病、ハンド・シューラー・クリスチャン病、好酸球性肉芽腫を合わせて、従来ヒスチオサイトーシス X と呼称されていたが、1987 年の国際組織球学会の提唱により、現在はランゲルハンス細胞組織球症（LCH）と呼ばれている。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾患の重篤性について

要望者の見解では、多臓器型 LCH は適切な化学療法を行わない場合、死亡率は 20%以上に上がり、尿崩症などの重篤な後遺症を残し、日常生活に著しい影響を及ぼすとされている。

開発予定企業の見解では、当該疾患は年間の発症例数が極めて少なく、その発症機序の解明及び治療法の確立がされておらず、合併症として尿崩症などの内分泌障害をはじめ骨病変、呼吸器・肝不全、中枢神経障害など多臓器にわたり様々な後遺症を残すことから「医療上の必要性に係る基準」のカテゴリーでは（イ）の「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」及び（ウ）の「その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」

に該当するとされている。

これらを踏まえて、WG において検討を行った結果、LCH の病変が進行するとその病変が存在する臓器の機能不全を生じるほか、病変のある臓器によっては尿崩症等重大な合併症を生じること、高リスク臓器（肝臓、脾臓、肺、骨髄）に病変がある小児 LCH 患者で治療 12 週までに十分な反応を示さない場合、生存の可能性は 25～40%とされていること等から、本要望の適応疾患の重篤性については（イ）の「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」に該当すると判断された。

## （2）医療上の有用性について

要望者の見解では、同効薬のピンクリスチンに小児腫瘍の適応がある以外には、国内に LCH に対する適応を有する薬剤はなく、本薬剤は世界的な LCH の基本標準薬であるとされている。

開発予定企業の見解では、本邦ではピンクリスチンを含む併用化学療法が有効な治療法として存在しており<sup>1</sup>、（ア）の「既存の療法が国内にない」には該当せず、国際共同試験として実施された DAL-HX83, 90 試験及び LCH-I, II 試験の結果<sup>2,3,4,5</sup>から（イ）の「欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」に該当し、かつ、米国 NCI や国際組織球学会がピンブラスチンを標準薬剤と認めていることから（ウ）の「欧米において標準的療法に位置付けられている」にも該当するとされている。

これらを踏まえて、WG において検討を行った結果、本邦において LCH の効能・効果を有する薬剤が存在しないため、（ア）の「既存の療法が国内にない」に該当すると判断された。

上記のように（1）が（イ）に、また（2）が（ア）に該当することから、本要望内容は、医療上の必要性が高いと判断された。

## 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

### （1） 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ( VinBLAStine Sulfate for Injection USP、Bedford Laboratories 添付文書<sup>6</sup>の記載より )

効能・効果

ピンブラスチン硫酸塩は以下の患者の療法に適応である。

I. 効果良好の悪性腫瘍：

全身性ホジキン病（第 III 期及び IV 期、ライ分類法の Ann Arbor 修正法）

リンパ球性リンパ腫（結節性及びびまん性、未分化及び分化型）組織球性リンパ腫

菌状息肉症（進行期）

進行精巣腫瘍

カポジ肉腫

レットレル・ジーベ病（ヒスチオサイトーシス X）

	<p>II. やや効果不良の悪性腫瘍：  他の化学療法剤に耐性の絨毛上皮腫  適切な内分泌腺手術及びホルモン療法が無効であった乳癌</p> <p>多種の癌に対して数種の抗腫瘍剤を併用することが現在の化学療法の原則である。毒性が増加することなく治療効果を上げるには、それぞれ異なる用量制限性の臨床毒性及び異なる作用機序を有する薬剤を一般に選択する。したがって、ビンブラスチン硫酸塩が単剤で前記の適応症に有効であっても、通常他の抗腫瘍剤と組み合わせて使用する。こういった併用療法により、単剤療法よりも有効率が高くなる。(以下省略)</p>								
<p>用法・用量</p>	<p>用法：本注射用液は静脈内投与のみに使用すること。</p> <p>調剤時の特別情報 - ビンブラスチン硫酸塩を本来の容器以外で調剤する場合は、必ず以下を表示した包装を施すこと。「注射直前までカバーを外さないこと。髄腔内投与により死に至る。静脈内投与のみに使用可」。本剤の入った注射器には具体的な用量を記した補助ラベルを貼付し「髄腔内投与により死に至る。静脈内投与のみ」と明示すること。</p> <p>注意：ビンブラスチン硫酸塩を注射する際には静脈内針又はカテーテルが適切に装着されていることが極めて重要である。ビンブラスチン硫酸塩の静脈内投与中に周辺組織に注射液が漏出すると、重度の刺激を引き起こす可能性がある。血管外漏出が認められた場合には、直ちに投与を中止し、残りの注射液は投与部位を変えたうえで投与すること。漏出部位へはヒアルロニダーゼを局所注射し適度に温めることで薬剤を散らせ、不快感及び蜂巣炎の危険性を最小限にとどめることができる。</p> <p>ビンブラスチン硫酸塩による治療後の白血球減少反応の程度にはバラツキがみられる。このため、7日に1回を超える頻度で投与することは望ましくない。</p> <p>用量：</p> <p>成人患者：成人患者へは、体表面積 (bsa) 1 m<sup>2</sup>につき 3.7 mg の単回静脈内投与で初回投与を開始することが望ましい。その後、白血球数によりビンブラスチン硫酸塩に対する感受性を測定すること。</p> <p>成人患者における1週毎の簡略化した従来用量漸増法は以下のとおりである。</p> <table data-bbox="403 1832 821 2022"> <tr> <td>初回用量</td> <td>3.7 mg/m<sup>2</sup> bsa</td> </tr> <tr> <td>2回目用量</td> <td>5.5 mg/m<sup>2</sup> bsa</td> </tr> <tr> <td>3回目用量</td> <td>7.4 mg/m<sup>2</sup> bsa</td> </tr> <tr> <td>4回目用量</td> <td>9.25 mg/m<sup>2</sup> bsa</td> </tr> </table>	初回用量	3.7 mg/m <sup>2</sup> bsa	2回目用量	5.5 mg/m <sup>2</sup> bsa	3回目用量	7.4 mg/m <sup>2</sup> bsa	4回目用量	9.25 mg/m <sup>2</sup> bsa
初回用量	3.7 mg/m <sup>2</sup> bsa								
2回目用量	5.5 mg/m <sup>2</sup> bsa								
3回目用量	7.4 mg/m <sup>2</sup> bsa								
4回目用量	9.25 mg/m <sup>2</sup> bsa								

5 回目用量 11.1 mg/m<sup>2</sup> bsa

成人での最高用量 18.5 mg/m<sup>2</sup> bsa に達するまで上記の用量増加を行う。白血球数がおよそ 3,000 /mm<sup>3</sup> に低下した場合、その時の使用用量を超える増量を行わないこと。成人患者のなかには、3.7 mg/m<sup>2</sup> bsa ですでに上記の白血球減少を発現する患者もいる。また 11.1 mg/m<sup>2</sup> bsa まで増量してはじめて上記の白血球減少を経験する患者もおり、さらには 18.5 mg/m<sup>2</sup> bsa まで増量して白血球減少を経験する患者もいる。しかし、大半の成人患者では、週間用量 5.5 ~ 7.4 mg/m<sup>2</sup> bsa が示されている。

上記のような白血球減少を発現するビンブラスチン硫酸塩の用量が特定された場合、これより1段低い用量を1週間おきに投与して維持療法とする。こうすれば、その患者にとって白血球減少症を起こさない最高用量を投与することになる。7日間の休薬期間後であっても、白血球数が 4,000 /mm<sup>3</sup> 以上に回復しない場合は、次のビンブラスチン硫酸塩投与は行わないことが重要である。なかには白血球減少作用が発現する前に抗腫瘍効果を経験する患者もいる。このような場合は、次回からの用量を増加する必要はない。

小児患者：1993年から1995年に発表された文献を検討した結果、治療計画及びビンブラスチン硫酸塩の単剤療法であったか又は所定の化学療法により他剤と併用したかにより小児患者に対するビンブラスチン硫酸塩の初回用量に差が認められた。レットレル・ジーベ病(ヒスチオサイトーシスX)に対する単剤療法である場合、ビンブラスチン硫酸塩の初回用量は 6.5 mg/m<sup>2</sup> と報告されている。ホジキン病の治療として他の化学療法薬と併用する場合は、初回用量 6 mg/m<sup>2</sup> と報告されている。精巣胚細胞腫瘍に対しては、併用療法でビンブラスチン硫酸塩の初回用量は 3 mg/m<sup>2</sup> とされている。用量調節は血液学的忍容性を指針として行うこと。

腎機能又は肝機能障害が認められる患者 血清中直接ビリルビン値 3 mg/100 mL を示す患者では、ビンブラスチン硫酸塩の用量を 50%減量することが望ましい。主に肝臓で代謝及び排泄されるため、腎機能不全が認められる患者では用量調節の必要はない。

維持療法の期間は、治療する疾患及び併用する抗腫瘍剤により異なる。特定の疾患では同一のプロトコルであっても維持療法の期間に関して異なる意見がある。例えば、ホジキン病治療の MOPP 療法では種々異なる期間が設定されている。寛解維持のための長期にわたる化学療法では、生命を脅かす感染症、生殖不能、免疫機能の抑制により他の癌を発症するなど、いくつかリスクが挙げられる。

完全寛解後の生存期間は、短期の維持療法で得られた生存期間ほど延びない疾患もある。一方、維持療法に失敗したために無用な再発が認められる患者もいる。精巣腫瘍患者における完全寛解は、2年以上維持されない限り早

	<p>期再発が頻繁に認められる。</p> <p>ビンブラスチン硫酸塩 1 mg/mL を含有する溶液を調製するには、10 mL の静菌塩化ナトリウム注射液(保存剤としてベンジルアルコールを含有)又は 10 mL の塩化ナトリウム注射液(保存剤無添加)を滅菌バイアル中のビンブラスチン硫酸塩 10 mg に加える。これ以外の溶解液を使用しないこと。本剤は即座に溶解し、澄明な溶液となる。</p> <p>保存剤無添加の生理食塩液を使用して調製した注射液の未使用分は、直ちに廃棄すること。保存剤を含有する未使用の調製液は、冷蔵保存して 28 日以内に使用する。</p> <p>ビンブラスチン硫酸塩の 1 回投与量(適切な用量を算出)は静脈点滴用のチューブから注入するか、直接静脈へ注射する。後者の方法は外来患者に適用される。いずれの場合も、注射はおおよそ 1 分以内に完了する。針が静脈内にしっかり挿入されているか、またビンブラスチン硫酸塩を含有する注射液が血管外へ漏出していないか確認することで蜂巣炎及び/又は静脈炎を予防することができる。さらに、血管外漏出を最低限にとどめるには、針を抜く前に注射器と針に静脈血を流し込むこと。静脈の刺激及び漏出の可能性をなくすためには、1 回投与量は多量の希釈液(100～250 mL)で希釈しないか、又は長時間(30～60 分以上)かけて静脈内注入してはならない。</p> <p>血栓症を増強する可能性があるため、以下の場合にはビンブラスチン硫酸塩注射液を四肢に注射することは推奨されない。即ち、四肢の血行が障害されている場合又は血行が圧迫されている状態、腫瘍が浸潤している場合、静脈炎又は静脈瘤がある場合などである。</p> <p>注意：非経口の無菌製剤は投与前に溶液と包装の確認が可能であれば、粒子状物質及び変色について目視で確認しなければならない。</p> <p>抗癌剤の適切な取扱い及び廃棄に関する手順を考慮すること。これに関してはガイドラインが多数発表されている。但し、ガイドラインで推奨されている全ての手順を踏むことが必要又は適切であるという一般的なコンセンサスはない。</p>
承認年月(又は米国における開発の有無)	<p>米国での発売は 1961 年であるが、要望内容に該当するレットレル・ジーベ病(ヒスチオサイトーシス X)の適応に関して発売当時から承認されていたかは定かでない。添付文書の用法・用量の小児患者の項において、1993 年から 1995 年に発表された文献の検討結果からレットレル・ジーベ病(ヒスチオサイトーシス X)における単剤での初回用量を 6.5 mg/m<sup>2</sup>としている事から、少なくとも用量に関しては 1995 年以降に設定したと考えられる。</p>
備考	

2) 英国 (Vinblastine Sulphate 1 mg/ml Injection、Hospira UK Ltd 添付文書 <sup>7</sup> の記載より)	
<p>効能・効果</p>	<p>ビンブラスチン硫酸塩は単剤として有効であるが、他の抗腫瘍剤と組み合わせて使用すると治療効果が増強される。ビンブラスチン硫酸塩は、ホジキン病（第 III 期及び IV 期）、リンパ球性リンパ腫（結節性及びびまん性、未分化及び分化型）、組織球性リンパ腫、進行菌状息肉症、進行精巣腫瘍、カボジ肉腫及びレットレル・ジーベ病（ヒスチオサイトーシス X）の治療に使用する。ビンブラスチン硫酸塩は、他の化学療法剤に耐性の絨毛上皮腫や、適切な内分泌腺手術及びホルモン療法が無効であった乳癌の治療に使用する。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>用法：</p> <p>溶液は静脈内に直接投与するか、あるいは点滴ラインを通して静脈内に注入する。ビンブラスチン硫酸塩の注入は約 1 分以内に完了すること。</p> <p>静脈内投与にのみで使用。</p> <p>その他の経路からの投与により死に至ることがある。</p> <p>本剤を含む注射器には、「静脈内投与にのみで使用。その他の経路からの投与により死に至ることがある。」と明記された髄腔内投与警告ラベルを貼付しなければならない。</p> <p>用量：</p> <p>ビンブラスチン硫酸塩は、患者の必要に応じて 1 週毎に静脈内に投与する。治療は、以下の投与量表に従って、静脈内への単回投与により開始する。ビンブラスチンに対する患者の感受性を確認するため白血球数を測定する。白血球数がおよそ 3,000 /mm<sup>3</sup> に低下した場合、その時の使用用量を超える増量は行わないこと。</p> <p>成人：mg/m<sup>2</sup> bsa</p> <p>初回用量: 3.7</p> <p>2 回目用量: 5.5</p> <p>3 回目用量: 7.4</p> <p>4 回目用量: 9.25</p> <p>5 回目用量: 11.1</p> <p>小児：mg/m<sup>2</sup> bsa</p> <p><u>初回用量: 2.5</u></p> <p><u>2 回目用量: 3.75</u></p> <p><u>3 回目用量: 5.0</u></p> <p><u>4 回目用量: 6.25</u></p> <p><u>5 回目用量: 7.5</u></p> <p>用量増加は続けられるが、成人の場合 18.5 mg/m<sup>2</sup> あるいは小児の場合 12.5 mg/m<sup>2</sup> を超えてはならない。その患者において上で述べた程度の白血球減少</p>

	<p>を引き起こさない用量を最大週間用量として維持するべきである。</p> <p>大半の成人患者での維持用量は 5.5-7.4 mg/m<sup>2</sup> になる。しかし、白血球減少が 3.7 mg/m<sup>2</sup> で発現する患者もいる。また 11.1 mg/m<sup>2</sup> まで増量してはじめて白血球減少を経験する患者もおり、また非常にまれではあるが 18.5 mg/m<sup>2</sup> まで増量してはじめて白血球減少を経験する患者もいる。</p> <p>7 日間の休薬期間後であっても、白血球数が 4,000 /mm<sup>3</sup> 以上に回復しない場合は、次のビンブラスチン硫酸塩投与は行わないことが重要である。なかには白血球減少作用が発現する前に抗腫瘍効果を経験する患者もいる。このような場合は、次回からの用量を増加する必要はない。</p> <p>維持療法の期間は疾患状態や抗腫瘍剤の併用に依存する。</p> <p>ホジキン病における維持療法の適切な期間については、臨床上の異なる見解がある。寛解維持のための長期化学療法では、生命を脅かす感染症、生殖不能、及び免疫機能の抑制による他の腫瘍発現の危険性といったいくつかのリスクが挙げられる。</p> <p>ビンブラスチンは筋内、皮下、髄腔内に投与してはならない。</p>
承認年月(又は英国における開発の有無)	不明
備考	
3) 独国 (Vinblastinsulfat-GRY 10 mg、GRY-Pharma GmbH 添付文書 <sup>8</sup> の記載より)	
効能・効果	<p>ビンブラスチン硫酸塩は主として併用療法において以下の腫瘍に使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-悪性精巣腫瘍 (他の治療法がない転移性精巣腫瘍のみに使用)</li> <li>-ホジキン病</li> <li>-非ホジキンリンパ腫 (初回治療を除く)</li> <li>-<u>ヒスチオサイトーシス X (レットレル・ジーベ病のみ)</u></li> <li>-カポジ肉腫 (初回治療を除く)</li> <li>-転移性乳癌 (治療抵抗性症例における対症療法として)</li> </ul> <p>ビンブラスチン硫酸塩は次の場合に単独療法で使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-難治性ウエルホフ紫斑病 (初回治療を除く)</li> </ul>
用法・用量	<p>ビンブラスチン硫酸塩は確実に静脈内にボラス投与する。</p> <p>成人のボラス静注の初回用量は週 1 回 0.1 mg/kg 体重 (KG) 又は 3.7 mg/m<sup>2</sup> 体表面積 (KOF) である。用量は白血球数が 3×10<sup>9</sup>/L に減少するまで 1 週間隔で 0.05 mg/kg KG もしくは 1.8~1.9 mg/m<sup>2</sup> KOF 増量することを推奨する。</p> <p>一般的に用いられている用量は、成人で週 1 回 5.5~7.5 mg/m<sup>2</sup> KOF、平均 6 mg/m<sup>2</sup> KOF もしくは 0.1~0.2 mg/kg KG である。0.3 mg/kg KG の 1 回の投</p>

	<p>与量でも強い血液毒性に関連した合併症を引き起こす。この1回の投与量を毎日投与すると、たとえ週用量を超えなくとも、強い副作用を伴う。</p> <p><u>小児の初回用量は週1回 2.5 mg/m<sup>2</sup> KOF で、5週間以内に 7.5 mg/m<sup>2</sup> KOF まで増量することが可能である。</u></p> <p>ビンブラスチン硫酸塩治療を開始する前に、白血球の数は <math>4 \times 10^9</math> /L 及び血小板の数は <math>120 \times 10^9</math> /L 以上であることが必要である。顆粒球の絶対数も考慮しなければならない。</p> <p>(用量調節)</p> <p>肝障害がみられる場合には、次のガイドラインに従って用量を減量することが推奨される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ビリルビン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが正常範囲の場合：ビンブラスチン硫酸塩の計算用量の 100%</li> <li>- ビリルビンが正常値の 2 倍、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが正常値の 2~3 倍：計算用量の 50%</li> <li>- 検査値が上記の値を越える場合：治療は行わない。</li> </ul> <p>腎機能が低下している場合の投与量の減量は推奨されていないが、より少ないビンブラスチン硫酸塩用量で開始すべきである。同時に肝機能障害が推定される場合は、たとえアミノトランスフェラーゼ又はビリルビン値が正常であっても同様である。</p> <p>維持用量として毎月 1~2 回 10mg のビンブラスチン硫酸塩を投与するか、又は白血球減少が生じたときの用量より 1 段階低い用量を投与する。</p> <p>治療効果が現れるのは、早くとも治療開始後 4~6 週間、場合によっては 12 週間後である。</p> <p>患者の栄養状態及び年齢、血清中の蛋白濃度、殺細胞系薬剤による前治療及び/又は広範囲の放射線照射ならびに骨髄機能は、ビンブラスチン硫酸塩の用量及び投与計画と並んで毒性度を決定する本質的な要因である。これらは治療計画において考慮しなければならない。</p>
承認年月(又は独国における開発の有無)	不明
備考	
4) 仏国 (VELBÉ、EG LABO 添付文書 <sup>9</sup> の記載より)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ホジキン病及び非ホジキンリンパ腫</li> <li>・精巣腫瘍</li> <li>・カポジ肉腫</li> <li>・絨毛癌</li> <li>・卵巣癌</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 乳癌</li> <li>・ 腎臓癌</li> <li>・ 膀胱癌</li> <li>・ <u>一部の細胞組織球症</u></li> </ul>
用法・用量	<p>用量：ビンブラスチンは、血液検査を実施し、7日以上の間隔を置いて、厳格な静脈内投与によって用いる。</p> <p>好中球が、1 mm<sup>3</sup>あたり 2,000 個まで増加しない場合には、正常化するまで注射を延期する。</p> <p>ときには、4日又は5日にわたる持続点滴によって用いることもある。</p> <p>小児：</p> <p><u>初期用量は、体表面積 1 m<sup>2</sup>あたり 2.5 mg とする。用量は、12.5 mg/m<sup>2</sup> の最大用量に達するまで、週毎に 1.25 mg/m<sup>2</sup> ずつ増量することができる。</u></p> <p>大人：</p> <p>初期用量は、体表面積 1 m<sup>2</sup> あたり、4~7 mg とし、週用量は最大で体表面積 1 m<sup>2</sup> あたり 18.5 mg とする。ほとんどの患者について、週用量は 5.5~7.4 mg/m<sup>2</sup> である。</p> <p>持続点滴の場合には、用量は 1 日あたり 1.5~2 mg/m<sup>2</sup> とし、期間は 5 日間とする。</p> <p>直接ビリルビンが 50 μmol/L を超える上昇を示した場合には、ビンブラスチンの用量を 50% 減らさなければならない。</p> <p>投与方法：本剤は、厳格な静脈内投与のみによって用いる。</p> <p>ビンブラスチンは、経験豊富なスタッフによって投与されなければならない。</p> <p>注意：髄腔内投与は致命的となる。</p> <p>注射液は、1 分程度をかけて、直接に静脈内注入するか、点滴用装置に注入することができる。</p> <p>ビンブラスチンを、大量の溶媒（100~250 mL）で希釈しないこと。また、例えば 30~60 分以上の静脈内点滴で投与しないこと。これは、静脈炎及び血管外漏出のリスクを増加させるだけである。</p> <p>注射液の調製：ビンブラスチン 1 mg/mL の濃度の注射液を調製する場合には、滅菌バイアル内に 10 mL の注射液調製用等張生理食塩水を注入する。他の溶媒を使用しないこと。本剤は、瞬時に溶解して、透明な用液が得られる。調製後の未使用注射液の保存期間は 24 時間以内とする。</p> <p>他の薬品の入った注射器に本剤を混ぜないこと。</p> <p>注意：注入を開始する前に、注射針が正しく静脈内に入っていることを確認することが極めて重要である。血管外に漏出した場合には、蜂巣炎、更には、壊死がみられることがある。このような場合には、すぐに注入を中止し、で</p>

	<p>きる限り本剤を吸い取る必要がある。250 UI/mL のヒアルロニダーゼ（該当部位周囲の皮下注射で 1 mL）の局所注入と適度の温熱を加えることにより、本剤の拡散が促進され、また、蜂巣炎のリスクも減少するようである。</p> <p>取扱い方法：</p> <p>細胞毒性薬の注射液の調製は、必ず、使用する医薬品の知識を有し、訓練を受けた専門スタッフが、環境保護やとりわけ取扱い要員の保護が確保できる条件において行なわれなければならない。このためには、この用途専用の調製用の部屋が必要となる。この部屋内では、喫煙及び飲食は禁止とする。</p> <p>取扱者は、取扱いに適した装備の全体、とりわけ、長袖の白衣、保護マスク、縁なし帽子、保護めがね、滅菌された使い捨て手袋、作業台の保護区域、廃棄物収集用の容器及び袋を整えなければならない。排泄物及び吐しゃ物は慎重に取り扱わなければならない。妊婦には注意を促し、また、妊婦は細胞毒性薬の取扱いは避けなければならない。</p> <p>破損したあらゆる容器は、同様の慎重さで取り扱わなければならない。また、汚染廃棄物として扱わなければならない。</p> <p>汚染廃棄物は、専用の札を付けた堅固な容器内に入れて焼却処理する。</p>
承認年月(又は 仏国における 開発の有無)	不明
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

開発予定企業において実施したものは無い。

#### 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

##### 1) 文献検索

国内外の 1990 年以降の公表文献について、以下の条件で検索を実施した。その結果、海外文献では、多数の臨床試験結果の報告があり、その中で、大規模（約 100 例以上）の前向き臨床試験報告で、薬剤の用法・用量の記載のある文献は 3 つあり、2 つの試験は無作為化比較試験であった。なお、別に症例数が 63 例の報告があったが、上記 3 つのうちの一つの大規模試験の層別解析結果の報告であるため採用した。結果、4 文献を採用した。この 4 文献は全て小児の LCH を対象とした報告で、成人を対象とした大規模の前向き臨床試験報告はなかった。一方、国内での LCH に対するピンブラスチン（VLB）の有効性又は安全性を評価した

臨床試験結果はなく、ほとんどが単例～数例の症例報告であった。

〔データベース〕

- ・ 海外文献：Embase 及び PubMed
- ・ 国内文献：JMEDPlus 及び iyakuSearch

〔検索式及び結果〕

< Embase > ( 検索実施日：2010 年 5 月 12 日 )

- #1 'vinblastin'/exp OR vinblastin OR 'vinblastine'/exp OR vinblastine OR exal
- #2 'langerhans cell histiocytosis'/exp OR 'langerhans cell histiocytosis' OR 'letterer-siwe' OR 'histiocytosis x'/exp OR 'histiocytosis x' OR lch OR 'eosinophilic granuloma'/exp OR 'eosinophilic granuloma' OR 'hand-schuller-christian disease'/exp OR 'hand-schuller-christian disease'
- #3 'major clinical study'/exp OR 'major clinical study'
- #4 #1 AND #2 AND #3 ...43 件

< PubMed > ( 検索実施日：2010 年 5 月 12 日 )

- #1 langerhans cell histiocytosis OR letterer-siwe disease OR letterer siwe disease OR histiocytosis x OR LCH
- #2 vinblastine OR vinblastin OR exal
- #3 #1 AND #2 ...214 件中、1990 年以降の文献 135 件

< JMEDPlus > ( 検索実施日：2010 年 5 月 12 日 )

- L2 JCHEM にて硫酸ビンブラスチンを検索した結果を移行
- L3 ビンブラスチン OR vinblastine OR Velban OR エクザール OR Exal OR 硫酸ビンブラスチン OR vinblastine sulfate OR エクサール+エキサール+エキザール
- L4 L2 OR L3
- L5 ランゲルハンス細胞組織球症+Langerhans 細胞組織球症 OR ヒストサイトーシス X OR 原因不明の組織球増殖症 OR 原因不明性組織球増殖 OR 原因不明性組織球増殖症 OR 組織球増殖症 X OR 組織球症 X OR 組織細胞症 X OR Langerhans 細胞組織球増殖症 OR 好酸性肉芽腫症 OR (ハンド AND シューラー AND クリスチャン) OR (レテラー OR レトラー OR レットラー OR レッター) AND ジーベ+LCH
- L6 L4 AND L5 ...70 件

< iyakuSearch > ( 検索実施日：2010 年 5 月 11 日 )

- (ビンブラスチン+ vinblastine + Velban +エクザール+ Exal+硫酸ビンブラスチン+ vinblastine sulfate +エクサール+エキサール+エキザール)\* (ランゲルハンス細胞組織球症+Langerhans 細胞組織球症+ヒストサイトーシス X+原因不明の組織球増殖症+原因不明性組織球増殖+原因不明性組織球増殖症+組織球増殖症 X + 組織球症 X+組織細胞症 X+ Langerhans 細胞組織球増殖症+好酸性肉芽腫症+(ハンド\*シューラー\*クリスチャン)+(レテラー+ レトラー+レットラー+レッター)\*ジーベ+LCH) ...52 件

< JMEDPlus > ( 検索実施日 : 2010 年 7 月 13 日に 2010 年 5 月 12 日時点に遡り、「レットレル」のキーワードを追加して再度検索を実施した。)

L2 JCHEM にて硫酸ビンブラスチンを検索した結果を移行

L3 ビンブラスチン OR vinblastine OR Velban OR エクザール OR Exal OR 硫酸ビンブラスチン OR vinblastine sulfate OR エクサーール+エキサーール+エキザール

L4 L2 OR L3

L5 ランゲルハンス細胞組織球症+Langerhans 細胞組織球症 OR ヒスチオサイトーシス X OR 原因不明の組織球増殖症 OR 原因不明性組織球増殖 OR 原因不明性組織球増殖症 OR 組織球増殖症 X OR 組織球症 X OR 組織細胞症 X OR Langerhans 細胞組織球増殖症 OR 好酸性肉芽腫症 OR (ハンド AND シューラー AND クリスチャン) OR (レテラー OR レトラー OR レットラー OR レッテラー) AND ジーベ+LCH

L6 L4 AND L5 AND ED<=20100512 ...前回と同じ式・調査範囲 70 件

L7 レットレル AND ジーベ ...1 件

L8 L4 AND L7 AND ED<=20100512 ...0 件

L9 L8 NOT L6 ...0 件

< iyakuSearch > ( 検索実施日 : 2010 年 7 月 13 日に 2010 年 5 月 (日にち限定は不可) 時点に遡り、「レットレル」のキーワードを追加して再度検索を実施した。)

((ビンブラスチン+ vinblastine + Velban +エクザール+ Exal+硫酸ビンブラスチン+ vinblastine sulfate +エクサーール+エキサーール+エキザール)\* レットレル\*ジーベ)#((ビンブラスチン+ vinblastine + Velban +エクザール+ Exal+硫酸ビンブラスチン+ vinblastine sulfate +エクサーール+エキサーール+エキザール)\* (ランゲルハンス細胞組織球症+Langerhans 細胞組織球症+ヒスチオサイトーシス X+原因不明の組織球増殖症+原因不明性組織球増殖+原因不明性組織球増殖症+組織球増殖症 X + 組織球症 X+組織細胞症 X+ Langerhans 細胞組織球増殖症+好酸性肉芽腫症+ (ハンド\*シューラー\*クリスチャン) + (レテラー+ レトラー+レットラー+レッテラー)\*ジーベ+LCH)) ...0 件

「レットレル」 単独のキーワードでの検索 ...0 件

(\*は AND、+は OR、#は NOT の意味)

## 2) 臨床試験に関する公表論文の概要

4 つの臨床試験の概要を以下に示す。

i) Gardner H, Heitger A, Grois N, et al. Treatment strategy for disseminated langerhans cell histiocytosis. Med Pediat Oncol. 1994; 23: 72-80.<sup>2</sup>

62 施設において新規に診断された 18 歳未満の播種性 LCH 106 例を対象とした前向き国際臨床試験 (DAL HX-83 試験)。リスク別に A~C 群に分類され、A 群は多病巣性骨疾患、B 群は軟部組織病変、及び C 群は臓器機能障害を有する群であった。VLB は、他剤との併用下、導入療法ではエトポシド (ETP)、プレドニゾン (PDN) との併用で、6 mg/m<sup>2</sup>/day iv ( day 15,

22, 29, 36) で、維持療法では、PDN + 6-メルカプトプリン (6MP) (A 群)、A 群 + ETP (B 群)、B 群 + メトトレキサート (MTX) (C 群) との併用で 6 mg/m<sup>2</sup>/day iv (9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42 週の day 1) で使用された。A ~ C 群全 106 例での年齢 (中央値) は 2 歳であった。

有効性は奏効率、再発率及び生存率で検討され、表 1 の結果であった。全症例 (106 例) において 86% の完全奏効率が得られ、23% の再発率と 90% の生存率を示した。

表 1 有効性の結果

群	総症例数	完全奏効 <sup>a</sup>	再発 <sup>b</sup>	生存
A	28	25(89%)	3(12%)	28(100%)
B	57	52(91%)	12(23%)	55(96%)
C	21	14(67%)	6(42%)	13(62%)
Total	106	91(86%)	21(23%)	96(90%)

a 試験計画書の治療期間中

b 完全寛解後

VLB を含む化学療法との関連性が否定できない有害事象は 106 例中 30 例 (28%) に発現し、治療の延期 (11 例) 用量減量 (5 例) を必要とした。高頻度に発現した有害事象は、感染、白血球減少症であり、C 群において最も多かった (WHO 基準で II-IV、10/21 例)。A 群 (4/28 例) B 群 (15/57 例) の毒性は中等度であり (発熱、粘膜炎、血小板減少症、白血球減少症; WHO 基準 I-II) 一過性であった。本試験で、悪性腫瘍、特に白血病の発現は ETP を含む本試験の化学療法の追跡調査中 (中央値、6 年 9 か月) は認められなかった。

ii) Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Treatment of Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis.

Results of the DAL HX-83 and DAL HX-90 Studies. Klin Pädiatr. 2000;212:139-44.<sup>3</sup>

LCH の中で、多臓器型病変 (MS) を有する症例に対する最適治療の検討を、DAL HX-83 及び DAL HX-90 試験に登録された 18 歳未満の MS 患者 63 例を対象に実施。DAL HX-90 試験での VLB は、導入療法では ETP とプレドニゾロン (PSL) との併用で、6 mg/m<sup>2</sup>/day iv [( day 15, 22, 29, 36 : A+B 群) 又は ( day 1, 8, 15, 22, 29, 36 : C 群)] で使用。維持療法では、ETP + PSL + 6MP 併用群 (A 群) では VLB は使用せず、ETP + PSL + 6MP と VLB との併用群 (B+C 群) では 6 mg/m<sup>2</sup>/day iv (9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42 週の day 1) で使用。なお、DAL HX-83 試験については i) を参照。

有効性について、導入化学療法後 6 週間後の判定で、63 例中 50 例 (79.4%) に奏効が認められた。内 13 例 (20.7%) は完全寛解であった。奏効した 50 例中 35 例は再発も認められなかった (再発リスク約 32%)。

安全性について、疾患と関連する永続的後遺症 (尿崩症、成長不全、整形外科的障害、中枢神経障害、神経精神学的問題、難聴、歯の脱落、眼球突出症) が 24 例に認められ、内 4 例は診断時より認められ、20 例は化学療法後に発現した。

本試験において、本試験結果と LCH-I 試験結果を比較している。DAL HX-83/90 試験で用いた化学療法レジメンは、LCH-I 試験で用いた化学療法レジメンに比較し、高い奏効率、低

い再発率を示した。ただし、生存期間に両試験間で有意差はなかった。

iii) Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2001; 138: 728-34.<sup>4</sup>

18歳未満(中央値18か月齢)の多臓器型病変(MS)のLCHに対してETPとVLBを単剤比較した国際共同無作為化比較試験(LCH-I試験)。VLB群は74例、ETP群は69例が評価対象であった。VLB群は6 mg/m<sup>2</sup>(週1回、iv)を24週間、ETP群は150 mg/m<sup>2</sup>/日(1hr点滴静注、1-3日/3週毎)を8コース実施した。両群とも初回コースのみメチルプレドニゾン(HDMP)が併用されていた。

有効性として、奏効率はVLBとETPは全ての有効性に関する評価において同等であった。病態の完全消失(NAD)の推定値は2群で同等であり(VLB群73%、ETP群75%)、完全消失までの期間も同様であった。生存期間について、診断後3年生存率の推定値は2群でほぼ同一であった(VLB群76%、ETP群83%)。

安全性として、副作用は143例中75例(52%)に認められ、VLBとETPの副作用発現率はそれぞれ47%、58%で殆ど同率であった。白血球数減少(34%)が最も高頻度に認められた副作用であり、ほとんどが軽度~中等度(WHO基準のI~II)であった。血小板数減少(10%)は初期に骨髄and/or脾臓にLCH病変がある患者例のみに高度(WHO基準のIII~IV)であり、肝毒性を示した患者の多くは診断時に肝にLCH病変があった。このように病態由来と治療関連の骨髄及び肝毒性を区別することは困難である。副作用により試験を中止した患者はいなかった。LCHの結果として病態由来の'永続的後遺症'が143例中58例(41%)に認められた。両群に有意差はなく(p=0.68)、診断時に22例で認められ、36例で診断後に発現し、診断後の'永続的後遺症'発現の推定値は45±7%であった。

iv) Gardner H, Grois N, Pötschger U, et al, Improved outcome in multisystem langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood.* 2008; 111(5):2556-62.<sup>5</sup>

18歳未満のMS-LCH患者275例を対象としたVLBとVLB+ETPの併用療法の無作為化比較試験(LCH-II試験)。登録された症例275例のうち適格例193例がA群(93例)及びB群(100例)に割り付けられた。導入療法は、A群:VLB 6 mg/m<sup>2</sup>(day 1, 8, 15, 22, 29, 36, iv)+プレドニゾン(PSL)、B群:A群+ETPであった。

維持療法は、A群:VLB 6 mg/m<sup>2</sup>(9, 12, 15, 18, 21, 24週のday 1, iv)+6MP+PSL、B群:A群+ETPであった。いずれも投与期間は24週間であった。

有効性として、奏効率はA群63%(53/84例)、B群71%(65/91例)であり両群に有意差はなかった(p=0.24)。また、5年生存の確率(pSU)はA群0.74、B群0.79で同様に有意差はなかった(p=0.26)。

安全性として、認められた副作用は2群で同様で、LCH-I試験とも同様であった。17例の患者において7例の重篤な血小板減少症、5例の白血球減少症、2例の肝毒性を含む重篤な副作用(WHO分類III又はIV)が認められたが、A群とB群の間に偏りはなかった。

LCH-I 試験と LCH-II 試験の比較において、有効性は、治療強度の増強により上昇することが確認された。

### 3) 国内症例報告に関する公表論文の概要

文献	要約
<p>Imashuku S, Kinugawa N, Matsuzaki A, et al. Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions: comparative clinical features between single and multi-systems. Int J Hematol. 2009; 90(4): 506-512.<sup>10</sup></p>	<p>2002 年-2007 年に日本 LCH 研究グループ (JLSG-02 試験) に登録された新規の小児 LCH 患者 164 例を単臓器型骨病変 (SMFB) 67 例と多臓器型骨病変 (MSB) 97 例に分け、骨病変パターンの差異、及びそれらの差異が予後と関連しているかを検討。VLB (6mg/m<sup>2</sup>/day/2 週) は維持療法 C にて PSL、MTX、6-MP と併用。結果は発症年齢が MSB 群 (1.54 歳) に比して SMFB 群 (3.33 歳) で有意に高かったが、患者あたりの骨病変数は両群間で差を認めなかった。両群において頭蓋骨病変が最も多く、次に脊椎であった。側頭骨、耳-錐体骨、眼窩、頬骨病変は、MSB 群で有意に多かった。治療反応性は両群間で差を認めず、3 年生存率も有意差を認めなかった。MSB 群では尿崩症の発症率が有意に高かった。(VLB の有効性及び安全性に関する記載はない。)</p>
<p>平野亜由子, 岡崎愛子, 福本隆也, ほか. 水痘様皮疹を呈した Langerhans 細胞組織球症の 1 例. 皮膚の科学. 2009; 8(3): 355-360.<sup>11</sup></p>	<p>新生児女児。生下時より体幹と四肢に丘疹を認め、翌日には水疱と痂皮が出現した。生検組織で真皮上層に腎臓型の核を持つ組織球様単核球が密に浸潤していた。免疫染色で S-100 蛋白と CD1a, langerin が陽性であり、又、画像上、胸腺腫大と肺病変を認めたため、多臓器多発型 LCH と診断した。PSL を投与後、皮疹と肺病変は消退したが、胸腺腫大は変化を認めなかったため、生後 4 か月から JLSG-02 試験プロトコルに従い多剤併用化学療法を開始。VLB を含む維持療法 C を施行後、腫大した胸腺は縮小傾向にあったが、生後 9 か月目頃より再び増大傾向がみられ、生後 13 か月目から再寛解導入療法を開始。半年後の現在も寛解状態を維持。(VLB の安全性に関する記載はない。)</p>
<p>田村賢太郎, 金田尚, 三浦正義, ほか. 胸椎に発生したランゲルハンス細胞組織球症の 1 例. 小児がん. 2009; 46(2): 207-211.<sup>12</sup></p>	<p>2 歳女児。第 4 胸椎に発生した単臓器単病変型 LCH に対して、JLSG-02 試験プロトコル (導入療法 A) を施行し腫瘍の縮小を認めた。VLB を含む維持療法 C 施行後には更なる腫瘍の縮小を認めたが、変形した第 4 胸椎の修復はみられなかった。そこで、圧壊した胸椎の修復目的に pamidronate 投与を行い、重篤な副作用なく治療効果が得られた。(VLB の安全性に関する記載はない。)</p>

<p>Misaki H, Yamauchi T, Arai H, et al. Secondary Malignant Fibrous Histiocytoma Following Refractory Langerhans cell histiocytosis. J Clin Exp Hematopathol. 2009; 49(1): 33-7.<sup>13</sup></p>	<p>23 歳男性。好酸球性肉芽腫に対して PSL による治療を開始したが治療抵抗性で病勢が進行したため、VLB (5mg/body/週) を始め、多くの化学療法、免疫抑制療法及び放射線療法を施行した。しかし、効果が得られないまま、続発性悪性線維性組織球腫 (MFH) を発現。化学療法を施行するも効果なく、好中球減少に伴う肺炎を発症し死亡。(VLB の安全性に関する記載はない。)</p>
<p>上田亜紀子, 永田誠, 林藍, ほか. Langerhans 細胞組織球症. 皮膚病診療. 2008; 30(12): 1401-4.<sup>14</sup></p>	<p>1 歳 5 か月男児。肺と皮膚に病変を有する多臓器多病変型 LCH に対し、JLSG-02 試験プロトコールに従って治療を開始。VLB を含む維持療法 C 施行後には徐々に気胸の発生が認められなくなり、呼吸状態も安定し退院。皮膚病変及び肺病変ともに改善し、その後、悪化なく経過している。(VLB の安全性に関する記載はない。)</p>
<p>川原史子, 小川淳, 長谷川佳美, ほか. 小児悪性腫瘍患者に対する外来化学療法における有害事象発現状況. 医療薬学. 2008; 34(2) : 194-203.<sup>15</sup></p>	<p>外来化学療法を施行した小児悪性腫瘍患者 43 例 (ALL: 35 例、LCH: 1 例、神経芽腫: 2 例、悪性リンパ腫: 2 例、横紋筋肉腫: 3 例)における初回投与後から次コースまでに発現した有害事象を後ろ向きに調査。VLB に関しては、LCH の 1 例のみに 6mg/m<sup>2</sup> で PSL、6MP と併用で一部使用されているが効果に関する記載はない。VLB 投与例での有害事象は Grade 1 の肝障害のみ発現。</p>
<p>鎌野マヤ, 松葉祥一, 高森建二, ほか. 骨破壊性病変を伴った Langerhans 細胞組織球症の 1 例. 皮膚臨床. 2007; 49(5): 625-8.<sup>16</sup></p>	<p>9 か月男児。生後 4 か月より体幹、陰部に出血性丘疹が出現し増加。1 週間続く発熱と左上顎骨から副鼻腔にかけて腫瘤、頭部と肛門周囲に脂漏性皮膚炎様発疹を発現。肝機能障害あり。皮膚生検、血液検査、CT 検査で骨病変を伴う LCH と診断。JLSG-02 試験プロトコールに従い寛解導入療法を開始し、完全寛解が得られた。その後、維持療法 A に続いて VLB を含む維持療法 C に移行した所で顔面に腫瘤が出現し再発した。(VLB の安全性に関する記載はない。)</p>
<p>堀内和一郎, 箭原弘典, 盛山吉弘, ほか. Langerhans cell histiocytosis. 皮膚病診療. 2006; 28(7): 833-6.<sup>17</sup></p>	<p>40 歳女性。被髪頭部のびらんと紅色結節、両腋窩及び口腔内の潰瘍を呈し、下顎骨、肺、胃、下垂体の多臓器に病変を伴った LCH 症例。寛解導入療法として VLB (6mg/m<sup>2</sup>/週) を PSL と併用で開始。6 週間終了時点で頭部のびらん及び両腋窩の潰瘍は上皮化し、結節も消退した。画像上、下顎骨透亮像の辺縁は明瞭となり、骨吸収の進行の停止がみられ、胃前庭部の生検で組織球様細胞の浸潤はみられなくなり、両肺底区、下垂体病変の進行もみられなくなった。その後、VLB、6-MP、PSL による維持療法を施行し、現在でも悪化を認めていない。(VLB の安全性に関する記載はない。)</p>



<p>大藤聡, 進藤真久, 大澤徳哉, ほか. 成人女性の胸椎, 肋骨, 傍脊椎領域軟部組織に初発したランゲルハンス細胞組織球症の1例. 皮膚臨床. 2004; 46(8): 1221-4.<sup>18</sup></p>	<p>39歳女性。半年前より左頸部に疼痛あり、CT検査で左傍脊椎領域に胸椎、肋骨の破壊を伴う腫瘤あり、また免疫組織学的にS-100陽性、CD1a陽性でLCHと診断。VLB(単剤)を2週に1回、最大8mg/m<sup>2</sup>で投与開始、その後白血球が減少したため5.8mg/m<sup>2</sup>を維持量として計12回投与した。腫瘤は当初、縮小傾向を示したがその後増大傾向を示したため、VLBに変えてPSLを投与したところ、皮膚潰瘍は癒痕化し腫瘤は再度縮小傾向を示した。</p>
<p>吉本寿美, 井上武, 森永信吾, ほか. 治療抵抗性 Langerhans cell histiocytosis の乳児例. 小児がん. 2003; 40(1): 60-4.<sup>19</sup></p>	<p>4か月女児のLCHに対してJLSG-96試験プロトコルに従い導入療法を開始。一時的に皮疹は消退し、肝脾腫もわずかに縮小したが、その後再び増悪傾向を示した。寛解導入療法の反応が不良であったため、NHL-typeの治療法に変更したが、肝脾腫や皮疹の状態に変化はみられず、次に行ったVP-16とPSLを含んだ治療も無効であったため、VLB(6mg/m<sup>2</sup>)、PSL、6-MPを含む治療に変更した。一旦は肝臓の縮小、皮疹の減少を認めしたが、好中球減少と共に発熱が出現し、敗血症も疑い治療を開始したが、数日後再び肝腫大が増悪し、呼吸状態も悪化し低酸素血症で死亡した。</p>
<p>高田香織, 青木見佳子, 畑三恵子, ほか. Langerhans cell histiocytosis の1例. 皮膚臨床. 2002; 44(4): 477-9.<sup>20</sup></p>	<p>5か月男児。生後4か月より体幹に常色から赤褐色の結節が数個出現し、次第に拡大。出血性の結節、紫斑、痂皮が混在。組織学的に真皮上層に馬蹄形の核を有する大型の細胞が増殖していた。免疫組織学的にS-100蛋白、OKT-6陽性、電顕では桿状のBirbeck顆粒を認め、LCHと診断。LCH Study Groupのプロトコルに従い導入療法を開始し、3クール施行後、皮疹はほぼ消失、右耳下腺のアイソトープの集積も減弱。しかしその後、皮疹の増悪、眼球突出、右側頭部腫脹、貧血が出現。また、頭部X線にてpunched-out lesionがみられたため、DAL-HX83試験プロトコルに従いVLB、PSL、ETPによる寛解導入療法を開始、続いてVLB、PSL、ETP、MTX、6-MPによる強化療法を4クール施行し、現在は寛解に至っている。(VLBの安全性に関する記載はない。)</p>
<p>清水宏之, 設楽利二, 鈴木則夫, ほか. 皮膚病変と消化管浸潤による著しい発育障害を合併した先天性 Langerhans cell histiocytosis の1例. 日小血会誌. 1999; 13(3): 184-7.<sup>21</sup></p>	<p>1か月女児。出生時より全身に水疱を伴う皮疹を認め、当初先天性ヘルペス感染症として治療された。しかし、皮疹は消退せず、その後、粘血下痢、蛋白漏出性腸症による低蛋白血症、浮腫が出現し高度の発育障害を呈した。皮膚及び大腸生検によりLCHと診断、皮膚、腸管以外の臓器浸潤は見られなかった。中心静脈栄養下にVLB(0.2mg/kg/週)とPSLによる化学療法</p>

	を施行し、約1か月で奏効を得た。VLBは2か月間の投与後、隔週投与に切り替え継続しており、生後18か月の現在、身体発育は正常体重にキャッチアップしている。(VLBの安全性に関する記載はない。)
森弘志, 松本公一, 近藤勝ほか, ステロイド局所注入療法が有用であった腸骨 Langerhans cell histiocytosis の3例. 日小血会誌. 1999; 13(2): 117-21. <sup>22</sup>	(3例の報告の内、VLBを使用した1例についての要約) 3歳女児。歩行障害悪化のためCT検査を実施、右腸骨前面に腫瘤を認め、切開生検にて好酸球性肉芽腫と診断。VLB(6mg/m <sup>2</sup> /回を週1回)とPSL(経口)による治療を開始、2か月後のX線写真で改善を認めず、m-PSLの局注を実施。以後、VLB(6mg/m <sup>2</sup> /回を隔週で3か月間、月1回で1年間)とPSL(経口)による治療を継続。局注後2か月で歩行可能となり、この時点で化骨傾向を認め、14か月後には骨病変が消失、6年半後の現在でも再燃なし。(VLBの安全性に関する記載はない。)
工藤寿子, 堀部敬三, 森弘志, ほか. Langerhans cell histiocytosis 27例の臨床像と長期予後について. 日小血会誌. 1999; 13(1): 14-20. <sup>23</sup>	LCH 27例(男児11例、女児16例、発症年齢4-96か月、single system-singlesite(SS)9例、single system-multisites(SM)7例、multi system-multisites(MM)11例)の内、SS2例、SM5例、MM11例の計18例にVLB(3~6mg/m <sup>2</sup> )をPSL等と併用で使用。27例全例が生存中であり、再発を認めたのは13例であった。VLBの神経毒性のため、ETPを併用した例があった。(VLBの有効性に関する記載はない。)
安東侑美, 西田健樹, 土居敏明, ほか. 先天性 Letterer-Siwe 病 (Langerhans cell Histiocytosis) の1例. 皮膚. 1998; 40(3): 269-73. <sup>24</sup>	3か月女児。生下時より左足底に小丘疹が数個みられ、漸増し全身に拡大。入院時に頸部リンパ節腫脹、肝脾腫、肺野の異常影、貧血及び白血球減少を認め、皮疹部の病理所見、電顕所見と併せて先天性 Letterer-Siwe 病と診断。ETPとPSLによる治療の後、VLB(0.3mg/kg/週)を7クール施行。1クール終了後には皮疹は消退し、頸部リンパ節、肝脾腫の縮小傾向が認められた。退院後はVLB(同上)の維持療法にて特に著変を認めない。(VLBの安全性に関する記載はない。)
鹿野高明, 上野範博, 松本隆任, ほか. Vinblastine の過剰投与により ADH 分泌異常症候群を呈した Histiocytosis X の1例. 臨床小児医学. 1996; 44(5): 245-50. <sup>25</sup>	1歳男児。皮疹、歩行障害、X線検査にて腸骨に溶骨部位を認め、生検で Histiocytosis X、皮疹部の生検では Letterer-Siwe 病と診断。放射線療法と VLB(3mg/m <sup>2</sup> /day1,8) PSL、CPA による治療を4クール施行。溶骨変化の進展が止まり、皮疹も消失し寛解。以降、同レジメンで強化療法を施行。5回目の強化療法時に VLB を 1.5mg 投与すべきところ、7.5mg と過剰投与し SIADH を発症。水分制限とともに生理食塩水および furosemide を投与、投与後11日目には血清 Na、Cl 値は正常化、尿量も増

	<p>加したため経口飲水量の制限を中止。13 日目には導尿カテテルを抜去したが尿閉症状はみられなかった。その後も定期的に VLB を含む強化療法は施行し、電解質異常をきたすことはなかった。現在は、治療を終了し、発症より約 12 年再発をみていない。</p>
<p>杉之下武彦,寺内知樹,楠崎克之,ほか. 脊椎以外に発生した好酸球性肉芽腫症の治療成績. 整形外科. 1996; 47(4): 443-7.<sup>26</sup></p>	<p>(3 例の報告の内、VLB を使用した 2 例についての要約)</p> <p>1 例目は 2 歳男児。右大腿骨に発生の好酸球性肉芽腫に対し、VLB (0.2mg/kg)、PSL、ETP、CsA を用いた化学療法を施行。治療 1 か月で骨新生が認められ、12 クール終了時の画像では病巣部の新生骨にリモデリングが認められた。</p> <p>2 例目は 2 歳女児。右上腕骨に発生した好酸球性肉芽腫に対し、VLB (0.2mg/kg)、PSL、ETP を用いた化学療法を施行。治療 1 か月で病巣内に骨新生が認められ、5 か月目には新生骨のリモデリングがみられ、病巣部はほぼ消失。(VLB の安全性に関する記載は共がない。)</p>
<p>森康二,神崎麻理子,浜崎洋一郎,ほか. 尿崩症と両股関節部腫瘍を伴った成人 Hand-Schüller-Christian 病の 1 例. 皮膚臨床. 1994; 36(1): 137-40.<sup>27</sup></p>	<p>51 歳女性。尿崩症にて発症、下垂体、骨、皮膚に病変を伴った成人症例に対し、放射線治療及び VLB (0.1 ~ 0.2mg/kg/2 週、総量 56mg) を投与。治療開始 4 か月後には硬結はほぼ消退、潰瘍も上皮化、股関節の疼痛も徐々に軽減した。特に副作用はみられなかった。経過良好であったがその後、右頸部に皮下硬結が出現、右股関節部の疼痛増悪、両眼瞼・右頸部に扁平・丘疹状の黄色腫が出現。再度、VLB (0.2mg/kg/3 週、総量 36mg) を投与し、腫脹・疼痛とも著しい改善を示した。</p>
<p>村田行秀,平野吉雄,小林知視,ほか. Letterer-Siwe 病から Hand-Schüller-Christian 病に移行したと思われる Histiocytosis X の 1 症例. 口科誌. 1992; 41(2): 381-8.<sup>28</sup></p>	<p>4 歳 5 か月男児。発熱、出血性発疹、中耳炎、リンパ節腫脹、肝脾腫がみられ、病変部の生検より Letterer-Siwe 病と診断。VLB (6mg/m<sup>2</sup>/週)、DEX、CPM、ADM、BLM による化学療法を施行。2 コース終了後に完全寛解。しかし、外来にて経過観察中、左側上顎臼歯部歯肉に腫瘤、右側眼球の突出、背部に脱色素性湿疹、頸部リンパ節の腫脹等が出現したことから再発 (Hand-Schüller-Christian 病へ移行) と判断。再度、VLB (同上)、DEX、CPM、ETP による化学療法を施行。4 コース投与後に皮膚病変の増悪、右側下顎臼歯部歯肉に腫瘤形成等が認められたため、薬剤を変更。VLB (同上)、DEX、CDDP、ACR、CPM による治療を 4 コース施行し症状が安定。現在、外来にて経過観察中であるが、症状の再燃はみられていない。(VLB の安全性に関する記載はない。)</p>
<p>沼田真一郎,大岩寿子,吉田潤,</p>	<p>5 歳女児。右肩痛で発症、第 12 胸椎の圧迫骨折、頭蓋骨の膜</p>

<p>ほか .ビンブラスチン投与後に著明な神経毒性を呈した Histiocytosis X の 1 例 . 小児科臨床 . 1992; 45(1): 138-41.<sup>29</sup></p>	<p>様欠損像、右肩甲骨と腸骨に骨融解像を認め、骨生検により好酸球性肉芽腫と診断。VLB (6mg/m<sup>2</sup>) の週 1 回投与を 6 回と PSL による治療を開始、その後、同量の VLB と PSL を 2 週毎に 2 回施行。外来で 9 回目の VLB 投与後、発熱と嘔吐が出現、その後、口内痛、筋肉痛、睡眠障害、食欲不振、頭痛、腹痛を発現し入院となる。入院後も腹痛、嘔吐が持続、高血圧、痙攣を来した。頭部 CT では異常なく、脳波で後頭部優位の焦点性徐波を認めた。治療として、ジアゼパム静注、降圧剤、抗生物質、制吐剤、鎮痛剤で対症療法を行い、嘔吐や高血圧、深部腱反射及び腹壁反射等は改善した。症状の回復後は ETP の静注に切り換えて化学療法を再開、その後の経過は良好である。( VLB の有効性に関する記載はない。)</p>
<p>兼松宣武, 田辺俊一郎, 永原国央, ほか . 下顎骨に発生した好酸球肉芽腫の 1 症例とその電顕的, 組織化学的観察. 日本口腔外科学会雑誌. 1990; 36(12): 2795-802.<sup>30</sup></p>	<p>6 歳男児。下顎骨に発生した好酸球性肉芽腫に対し、外科的治療後、VLB (初回量 4mg/m<sup>2</sup>、2 回目より 6mg/m<sup>2</sup> を 1 回/7 日で計 4 回) と PSL による治療を開始。その後、VLB (6mg/m<sup>2</sup>) の投与を 2 週に 1 回とし 1 年間継続した。VLB の副作用である白血球減少などの異常所見はみられなかった。術後 2 年 6 か月経過した時点では、病巣は X 線的に完全に骨組織に置換され、身体他部の骨に発現することもなく経過良好である。</p>
<p>小林憲昭, 石井理文, 依田卓, ほか . 巨大肺嚢胞を合併した先天性 Langerhans 細胞組織球症の 1 例 . 日本新生児学会雑誌 . 2002; 38(1): 99-103.<sup>31</sup></p>	<p>日齢 0 女児。巨大肺嚢胞を合併した先天性 LCH。全身の皮膚に水疱と出血が見られ、肝腫大を合併。両肺野の間質性陰影もみられた。日齢 12 からステロイドパルス療法、VLB 投与 (3 mg/kg/週) 開始したが、急速な呼吸状態悪化 (気胸による呼吸不全) により日齢 15 で死亡。臨床経過から先天性 LCH の予後不良群と考えられた。( VLB の有効性及び安全性に関する記載はない。)</p>
<p>八木啓子 .ランゲルハンス細胞組織球症・血球貪食症候群 . 小児科臨床 . 2001; 54(4): 733-6.<sup>32</sup></p>	<p>3 歳男児。右眼外側に急に腫瘤が出現し、軟部腫瘍を疑われ入院。頭部 X 線で 2 箇所透亮像、骨シンチと CT で頭蓋骨に 3 箇所、右眼窩外側壁、左下顎骨に骨融解やシンチの取り込みを認めた。骨髄、肺、下垂体への浸潤なし。PSL と VLB (0.2 mg/kg/週) で治療開始。VLB は 12 回投与。治療中止後 1 か月で右眼外側部の痛みと腫脹出現し、再燃と診断。CsA の投与で症状一旦軽快したが、2 か月後頭頂部に有痛性の腫瘤出現のため CsA を中止し、PSL と VLB を再開。VLB10 回投与後、CsA を併用し、14 回まで投与した。その後、下垂体性尿崩症の出現、頭蓋骨病変の再燃があり、JLSG protocol で 2 回治療。治療終了後 7 か月で寛解維持。( VLB の安全性に関する記載はない。)</p>

<p>水野和徳,岡島道子,村田奈美,ほか. 左側下顎骨原発 Langerhans cell histiocytosis の 1 例. 石川県中医誌. 1999; 21: 123-6.<sup>33</sup></p>	<p>1 歳 3 か月男児。左側下顎骨の骨破壊を伴った有痛性腫瘤を主訴とし、生検で LCH と診断。PSL 単剤による治療から開始し、その後 VLB (6 mg/m<sup>2</sup>/週 × 6 回) を併用する治療に変更して寛解が得られた。PSL 漸減中止後も腫瘍の再発を認めず、現在外来にて同 2 剤による治療継続中。( VLB の安全性に関する記載はない。)</p>
<p>畑江芳郎, 野呂歩, 中野育子, ほか. Langerhans cell histiocytosis 経過中に併発したユーイング肉腫. 小児がん. 1998; 35(4): 528-31.<sup>34</sup></p>	<p>8 歳時発症の LCH に対し、VLB (6mg/m<sup>2</sup>/週) と PSL による治療を開始。その後、右頭頂骨に新病変が出現し、放射線と VLB (0.1mg/kg/週) PSL、CPM の治療に変更するも右大腿に骨病変が出現。MTX を追加し効果を得た。治療終了後、左眼窩の骨欠損像出現、VLB、PSL、CPM 及び MTX による治療を再開したが、左頭頂骨に骨欠損像が出現。VLB、PSL、CPM に ETP を加えた治療へ変更した。長期にわたる化学療法 ( VLB の蓄積量は 820 mg/m<sup>2</sup> ) や放射線療法を余儀なくされ、26 歳時に至ってユーイング肉腫を発症した症例であった。( VLB の安全性に関する記載はない。)</p>
<p>片岡哲, 渡辺輝浩, 山本浩介, ほか. 脳実質内多発病変を呈した Langerhans cell histiocytosis の 1 女児例. 小児がん. 1996; 33(1): 60-3.<sup>35</sup></p>	<p>3 歳女児。多飲、多尿を主訴とする脳実質内多発性病変のみを呈した LCH 症例。PSL と VLB (6 mg/m<sup>2</sup>/週) による治療を開始。病変縮小を認め、頭蓋内圧亢進症状も軽快したため、外来で VLB のみ継続。その後、病変の悪化を認めたため、DEX 大量療法開始。頭蓋内圧亢進症状は一次的に軽快したものの、その後増悪傾向にある。( VLB の安全性に関する記載はない。)</p>
<p>森本哲, 森本佳子, 生嶋聡, ほか. 6 年の経過で寛解に至った Langerhans cell histiocytosis の 1 例. 日小血会誌. 1994; 8(2): 147-52.<sup>36</sup></p>	<p>10 歳男児。2 歳時に頭蓋骨と皮膚の生検にて LCH と診断。主要臓器の機能不全は認めなかったが、VLB(0.2 mg/kg/1 ~ 2 週) ADM、CPA、VCR、MTX、6-MP、BMS の化学療法に抵抗性で、新たな骨病変や肝脾腫等の出現をみた。その後、ETP 併用により部分寛解を得たが、骨と皮膚の病変は消失せず放射線照射の治療も無効であった。6 歳時、下垂体小人症と診断され、その 6 か月後に尿崩症発症。7 歳時に良好な部分寛解状態を得たが、ETP の総投与量も 15,400 mg/m<sup>2</sup> に達したため、ETP 中止。その後 VLB と MTX による維持化学療法にて病変の悪化なく、8 歳時、寛解に至り化学療法中止。10 歳の現在、成長ホルモンと DDAVP による補助療法のみで寛解を維持。( VLB の安全性に関する記載はない。)</p>

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

総説については要望者が取り上げている以下の 2 論文を評価した結果、VLB が LCH に対す

る標準的療法である旨の記載があった。なお、メタ・アナリシスの報告はなかった。

1) Allen CE and McClain KL. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs of Today* 2007; 43(9): 627-43.<sup>37</sup>

LCH に対する VLB の有効性と安全性を検討した多施設共同臨床試験 (DAL-HX 83 試験、DAL-HX 90 試験、LCH-I 試験、LCH-II 試験及び LCH-III 試験) の報告がある。VLB は、ステロイド剤等の薬剤と併用にて導入療法及び維持療法に使用され、高い有効性が報告されている。また、小児のみならず、成人 LCH に対しても同様な併用療法で使用されている。

2) McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6: 2435-41.<sup>38</sup>

この何十年もの間、LCH 患者に対して最も高頻度で使用されている薬剤は VLB とステロイド剤である。ETP を追加する併用療法も検討されたが、VLB に優る治療上の有益性は見出されていない。白血病誘発性のため、ETP の使用は避ける状況にある。中枢神経系病変を有する LCH の標準療法は VLB とステロイド剤との 6 か月間の併用療法である。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 組織球症に関する最も詳しい教科書である「Histiocytic Disorders of Children and Adults / Basic Science, Clinical Features and Therapy」Edited by Weitzman S, 2005 において VLB が LCH に対する基本薬剤であることが記載されている<sup>39</sup>。また、小児の血液学の最も一般的な教科書である「MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY」Edited by Lanzkowsky P, 2005 においても VLB が LCH に対する基本薬剤であることが記載されている<sup>40</sup>。国内においては、当該疾患に対する専門書はないが、「小児科学 第3版」<sup>41</sup>や「今日の診断指針 第6版」<sup>42</sup>において LCH に対する治療で VLB が基本薬剤として記載されている。各教科書の記載内容は以下に示す。

教科書	記載内容
Histiocytic Disorders of Children and Adults Basic Science, Clinical Features and Therapy <sup>39</sup>	<p>〔骨病変の治療に対する化学療法の項〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・VLB + PSL ± 第3の薬剤を組み合わせる併用療法が最も一般的である。</li> </ul> <p>〔成人の肺 LCH に対する治療の項〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・殺細胞性薬剤 (VLB 及び MTX) が重症な多病巣 LCH に対して糖質コルチコイド治療との併用で適応を有している。これらの薬剤は成人の限局性の肺 LCH に対して有用であるとのエビデンスはない。</li> </ul> <p>〔LCH に対する治療の項〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・標準的な初回化学療法は、一般にステロイドとビンカ・アルカロイド (VLB、ピンクリスチン) との併用 ± 第3の薬剤 (MTX など) である。</li> </ul> <p>(上記以外に、DAL-HX 試験や LCH-I, LCH-II, LCH-III 各試験が詳細</p>

	<p>に紹介され、VLB 6 mg/m<sup>2</sup>を1週又は3週に1回投与することが記載されている。)</p> <p>〔再発/難治性LCHに対する化学療法の項〕</p> <p>・標準的な初回化学療法は、一般にステロイドとビンカ・アルカロイド (VLB、ピンクリスチン) との併用±第3の薬剤 (Ara-C, MTX など) である。</p>
MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY Fourth Edition <sup>40</sup>	<p>〔LCH治療の項〕</p> <p>・導入療法ではVLB 6 mg/m<sup>2</sup> iv 単回を1, 2, 3, 4, 5, 6週の1日目に投与、治療効果が低い場合はこの6週間投与を繰り返す。</p> <p>・維持療法ではVLB 6 mg/m<sup>2</sup> iv 単回を3週にわたり週1回投与し、1コース後に活動性病変を有さない症例については7週目の1日目に投与を開始し、2コース後に活動性病変を有さない又は活動性病変の改善の得られた症例は13週目の1日目に投与を開始し、12か月後まで継続する。</p>
小児科学 第3版 <sup>41</sup>	<p>〔17章 血液・造血器疾患 組織球の疾患 LCHの治療の項〕</p> <p>多臓器病変を有するLCHには、ステロイドとVLBの基本薬剤に6-MP、MTX、Ara-Cなどを組み合わせた多剤併用化学療法を12か月間行う。</p>
今日の診断指針 第6版 <sup>42</sup>	<p>〔23 小児疾患 Langerhans 細胞組織球症 治療法ワンポイントの項〕</p> <p>単臓器多病変 (SM型) 多臓器多病変 (MM型) には多剤併用による積極的な化学療法を行う。主な治療としては、PSL、VCR、VLB、ETP、AraC、MTX、DOX、6-MP、CPAなどを組み合わせて6~12か月間治療が行われている。</p> <p>(上記以外に、国内臨床試験のJLSG-02試験のプロトコル概略が紹介されている。)</p>

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 国際組織球学会による国際プロトコル LCH-I, LCH-II, LCH-III 試験において、LCH に対する基本薬剤として VLB (6 mg/m<sup>2</sup> 併用療法) が採用されている<sup>37</sup>。また、国内においては日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループによる JLSG-02 試験プロトコルにて維持療法の一部に VLB 6 mg/m<sup>2</sup> を併用で用いる療法が採用されている<sup>10</sup>。米国 NCI の PDQ において、小児及び成人の LCH の治療で VLB が標準的薬剤として位置づけられていることが確認できる<sup>43</sup>。

PDQ に紹介されている病変の部位及び進展度に応じた標準化学療法又は治療選択肢の一部を抜粋して以下に示す。

小児 LCH の治療	
病変	標準治療又は治療選択肢
乳様突起、側頭部 または眼窩の頭 蓋骨病変	6 か月の VLB 及び PSL : 週 1 回の VLB ( 6 mg/m <sup>2</sup> ) を 7 週間、続いて良好な反応が得られれば 3 週間ごと。毎日 PSL ( 40 mg/m <sup>2</sup> ) を 4 週間、続いて 2 週間かけて漸減。その後、PSL を 3 週間ごとに 5 日間 40 mg/m <sup>2</sup> で、VLB 注入とともに投与する。
多発性骨病変又 は骨病変を伴う 又は伴わない皮 膚、リンパ節、下 垂体病変の組み 合わせ	VLB 及び PSL : 週 1 回の VLB ( 6 mg/m <sup>2</sup> ) を 7 週間、続いて良好な反応が得られれば 3 週間ごとの投与による 6 か月の治療。PSL ( 40 mg/m <sup>2</sup> ) を 4 週間毎日投与し、続いて 2 週間かけて漸減する。その後、PSL を 3 週間ごとに 5 日間 40 mg/m <sup>2</sup> で、VLB 注入とともに投与する。単剤のみ ( 例、PSL ) による短期 ( 6 か月未満 ) の治療コースは十分ではなく、再燃数がより多い。6 か月間の多剤レジメンでの再活性化率は 18% であったのに対し、手術単独又は単剤の治療レジメンによる再活性化率は 50% ~ 80% であったことが報告されている。
脾臓、肝臓、骨髄 又は肺 ( 皮膚、骨、 リンパ節又は下 垂体を含む場合 も含めて )	脾臓、肝臓、骨髄又は肺 ( 高リスク臓器 ) の LCH に対する標準治療の期間は、LCH-I、LCH-II、及び DAL-HX 83 研究に基づき、6 か月 ( LCH-I 及び LCH-II ) から 1 年 ( DAL-HX-83 ) とされている。LCH-II 研究は、患者の治療を VLB/PSL/6-MP 又は VLB/ETP/PSL/6-MP で比較するためのランダム化試験であり、[ 証拠レベル : IiiA ] 6 週間経過時の反応の結果、5 年生存率、再燃率、及び永続的結果について、2 つの治療群間で統計的差異は認められなかった。このため、ETP はその後の Histiocyte Society の試験では使用されていない。ETP 投与群における高リスク臓器に病変を有する患者では死亡率の低下が認められた。議論のあるところではあるが、LCH-I から LCH-II 試験における患者の比較から、治療強度の増加によりさらなる早期反応が促進され、死亡率が低下することが示唆された。
多系統型 LCH	多系統型 LCH に対する LCH-II 試験の結果から、VLB/PSL/6-MP で治療された患者の 5 年生存率が 74% であったのに対して、VLB/PSL/6-MP+ETP では 79% であったことが示され、5 年生存率において両群間に統計学的有意差は見られなかった。したがって ETP が追加された救済レジメンは推奨されなかった。
再発性低リスク 臓器病変	再燃又は再発した患者に対する至適治療法は決定されていない。いくつかのレジメンがある。VLB 及び PSL の終了後数か月経過してから再発した再発性骨病変を有する患者は、VLB 週 1 回及び毎日の PSL を 6 週間投与する再寛解導入による治療が有益である。活動性病変が認められないか、活動性病変を示す所見がほとんど認められない場合、経口 MTX の週 1 回投与及び 6-MP の夜間投与を追加した 3 週間ごとの治



	療に変更できる。
進行性多系統型 LCH	多系統に病変を有する患者において、6 週間の標準治療後も進行性を示す場合及び 12 週目までに部分奏効を示さない場合は、新たな治療計画の適応となる。ドイツ-オーストリア-オランダのグループの研究データから、そうした小児が生存する可能性はわずか 10%であることが示されている。LCH-II 試験では、VLB/PSL による治療を受け 6 週目までにあまり反応が得られなかった患者における生存の可能性は 27%であった。[ 証拠レベル：1iiA ] VLB/PSL/ETP による治療を受け 6 週間で良好な反応が得られた患者における生存の可能性は 52%であった。LCH に対する救済療法としての 2-CdA 及び 2'-デオキシコホルマイシンの使用に関する結果が公表されている。
成人 LCH の治療	
標準治療の選択 肢	研究者のほとんどは、小児のランゲルハンス細胞組織球症（LCH）のガイドラインに従った治療を成人 LCH に対する標準療法として推奨するであろう。歯牙または顎骨を除去する過剰な手術または断節性手術（mutilating surgery）は適応とされない。全身化学療法により骨病変は消失し、罹患した歯牙及び顎骨は再形成できる。サリドマイド及び経口 MTX は、皮膚病変を有する患者において効果が得られている。小児における LCH 研究の結果から、成人患者が VLB 及び PSL による 6 か月の治療を受ける場合には、単剤治療や多発性骨病変に対する放射線療法とは対照的に、再発率がかなり低下することが示されている。

## 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

要望の適応疾患である LCH は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業（臨床調査研究分野）の対象疾患となっている非常に稀な疾患であり、同事業の「呼吸不全に関する調査研究班」によれば、本邦における LCH の患者数は約 500 人とされている<sup>44</sup>。臨床試験を実施するに当たり、症例数の確保等の点から実現性に困難があるため、開発予定企業が本邦において過去に開発を行った経緯はない。

### （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

臨床試験成績としては、前記の文献検索結果から、本邦では VLB の有効性を評価するための大規模な前向き臨床試験は実施されておらず、同効薬のピンクリスチンを使用して実施された JLSG-96 試験の結果が公表されている<sup>1</sup>。また、同グループによる新たな統一プロトコル JLSG-02 試験が 2002 年より実施され、その中で維持療法の一部に VLB が組み込まれている

が、多剤と併用されていることと骨病変が転帰に及ぼす影響を評価した文献であるため、この試験結果からは VLB の有効性及び安全性を評価する事はできないと考えられた<sup>10</sup>。

(参考) JLSG-02 試験における VLB 使用プロトコール

Maintenance C: daily 6MP and alternative (a) and (b) regimens q2 wks;

(a): VLB(day 1) and PSL(day 1-5)

(b): MTX(PO, day 1)

よって、評価できる本邦での臨床試験結果はないと考える。

臨床使用実態に関しては、前記の文献検索結果より得られた文献の要旨から当該疾患名及び VLB の使用記載がある文献が 47 件あり、その中で日本人のみを対象に本文中に VLB の使用症例数及び投与量が明確に記載されていた症例報告 27 件(小児 23 件、成人 4 件)<sup>10-36</sup>について検討した。その結果、VLB の用量が 6 mg/m<sup>2</sup>であった文献が 14 件、0.2 mg/kg であった文献が 4 件、その他が 9 件であった。この内、成人だけの 4 件では、6mg/m<sup>2</sup>が 1 件、5mg/body が 1 件、8 5.8 mg/m<sup>2</sup>が 1 件、0.1~0.2 mg/kg が 1 件であった。用法では週 1 回投与が 10 件、2 週に 1 回投与が 6 件(成人 1 件を含む)、1~2 週に 1 回投与が 5 件、1~3 週に 1 回投与が 1 件(成人)、2~3 週に 1 回投与が 1 件(成人)、記載なしが 4 件(成人 1 件を含む)であった。以上のことから実臨床の場では、一般的に、6 mg/m<sup>2</sup>を 1 週又は 2~3 週に 1 回投与で使用されていると考えられた。用法・用量の詳細は以下に示す。

雑誌名	年	巻	頁	VLB 使用例数	用量	用法
Int J Hematol <sup>10</sup>	2009	90	506-12	164		Ⓑ
日本小児血液学会誌 <sup>23</sup>	1999	13	14-20	18		Ⓐ
整形外科 <sup>26</sup>	1996	47	443-7	2		Ⓓ
各単例報告(24 件) 11~22,24,25,27~36				24	13 例 3 例 ~ 各 1 例	Ⓐ 9 例 Ⓑ 5 例 Ⓐ+Ⓑ 5 例 Ⓐ+Ⓒ 1 例 Ⓑ+Ⓒ 1 例 Ⓓ 3 例

用量： 6 mg/m<sup>2</sup> 0.2 mg/kg 8 5.8 mg/m<sup>2</sup> 5mg/body 0.3 mg/kg 3 mg/m<sup>2</sup>  
0.1~0.2 mg/kg 4~6 mg/m<sup>2</sup> 3 mg/kg 6 mg/m<sup>2</sup> 及び 0.1 mg/kg  
3~6 mg/m<sup>2</sup>

用法：Ⓐ 1 回/1 週 Ⓑ 1 回/2 週 Ⓒ 1 回/3 週 Ⓓ 記載なし

また、これらの 27 件の文献の内、VLB を含む治療による何らかの有効性が確認できる文献は 22 件(23 例：小児 19 例、成人 4 例)で、その殆どが単例報告であるため、文献ごとに

評価内容が異なり、一定の基準で評価できないが、何らかの効果が認められたもの（部分寛解又は活動性病変の一時的消失を含む）が21例（小児18例、成人3例）であった。

以上のことから、本邦において、小児及び成人のLCHに対し海外の臨床試験とほぼ同様の用量でVLBが使用されている実態が認められた。

## 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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」で記載した18歳未満の外国人を対象とした4つの公表文献において、VLBは6 mg/m<sup>2</sup>の用量の静脈内投与で導入療法/維持療法として他剤との併用で6か月～12か月使用され、LCHに対する有効率（奏効率）は、表1に示すように、57%～86%と高い値を示した。プラセボを対照とした比較試験が実施されていないなど、結果の解釈における課題はあるが、疾患の重篤性も踏まえると、これらの試験結果によりVLBがLCHに対して有効であると評価することは妥当であると考えられる。なお、海外の4つの公表文献における用法・用量、併用薬及び有効性等をまとめた一覧表を別紙に示す。

表1 LCHに対する有効性

参考文献 No.	用法・用量	症例数	奏効率
2	6 mg/m <sup>2</sup> iv	106	86%
3	6 mg/m <sup>2</sup> iv	63	79.4%
4	6 mg/m <sup>2</sup> iv	74	57%
5	6 mg/m <sup>2</sup> iv	A群* : 84例 B群** : 91例	A群 : 63% B群 : 71%

\*A群 : VLB+PSL+6MP

\*\*B群 : VLB+PSL+ETP+6MP

また、一部適応範囲の記載に相違はあるが、米・英・独・仏の4か国においてLCHに対する効能・効果が認められていること、本剤に関するLCHの治療に関する海外の主要な教科書等にVLBが基本薬剤として記載されていること、かつ、米国NCIによって作成されているPDQにおいてVLBが標準的な薬剤として記載されていることから、海外において本剤のLCHに対する有効性についての評価は確立していると考えられる。

一方、日本人の小児LCHに対するVLBの有効性は、国内における臨床試験の結果としては示されていない。しかし、「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」で述べ

たように、国内において小児 LCH に対して VLB を投与した症例報告の文献のうち、効果の記載がある 18 件において、合計 19 例中 18 例に何らかの効果が認められた旨の記載があり、かつ、VLB の抗悪性腫瘍作用について、民族差、人種差を示す報告は見当たらないことを考慮すると、VLB は日本人での小児 LCH に対しても一定の有効性が期待できる薬剤であると考える。

また、日本人の成人 LCH に対する VLB の使用についても、効果に関連する記載がある 4 件の文献において合計 4 例中 3 例に寛解等の改善が認められた旨の記載があり、小児同様に一定の有効性が期待できる。

## (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」で記載した 4 つの公表文献の中で、VLB を含む化学療法により高頻度に認められる有害事象は白血球数減少及び血小板数減少等の骨髄抑制であった<sup>2,4,5</sup>。白血球数減少については、全般的に軽度～中等度であり、忍容性が認められている。血小板数減少については、骨髄や脾臓に LCH 病変を有する患者では重篤な血小板数減少も認められているが、病態由来の可能性も指摘されている。非血液毒性として、肝機能障害も認められているが、肝臓に LCH 病変を有する患者に多く認められ、病態由来の可能性も示唆された<sup>4</sup>。

また、LCH 患者では、尿崩症、成長不全、中枢神経障害、難聴、歯の脱落等の永続的後遺症が病態の進行とともに出現するが、VLB を含む化学療法後にこれらの病態の発現が認められたとの報告もある<sup>3</sup>。

以上、外国人の LCH を対象とした VLB の臨床試験の成績において、主たる有害事象は白血球数減少及び血小板数減少等の骨髄抑制であるが、米・英・独・仏の 4 か国において LCH に対する効能・効果が認められていること、本剤に関する LCH の治療に関する海外の主要な教科書等に VLB が基本薬剤として記載されていること、かつ、米国 NCI によって作成されている PDQ において VLB が標準的な薬剤として記載されていることを踏まえれば、副作用の発現に留意しながら、本剤を適切な用法・用量で用いる場合には、海外における VLB の LCH に対する安全性のエビデンスは確立していると考えられた。

一方、日本人の LCH に対する VLB の安全性は、「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」で述べたように、単例～数例の症例報告のみであり、明確ではないが、27 件の文献中、VLB を含む治療に起因した安全性に関する記載のあった 8 件（小児 6 件、成人 2 件）の文献で報告されている有害事象は、肝機能障害（グレード 1）<sup>15</sup>、グレード不明の白血球減少<sup>18</sup>、好中球減少<sup>19</sup>、神経毒性<sup>23</sup>、過剰投与による ADH 分泌異常症候群<sup>25</sup>、骨髄抑制<sup>29</sup>、神経症状<sup>29</sup>、消化器症状<sup>29</sup>、痙攣<sup>29</sup>及び高血圧<sup>29</sup>であり、海外文献で報告されている有害事象と同様のものではあった。また、これらの有害事象の内、成人での報告は白血球減少<sup>18</sup>の 1 件のみであった。

また、本邦における本剤の再評価\*時（1982年）に検討された臨床論文39報中、副作用の種類と頻度が明らかな症例は2,135例であり<sup>45</sup>、その中に含まれる国内報告（8報、31症例）と海外報告の比較から、副作用の発生傾向及びプロファイルが海外の報告と大きくは異なることが明らかになっており、かつ、VLBの使用に際して、民族差、人種差を示唆する報告は見当たらないことを考慮すると、外国人での安全性の成績により日本人での安全性を推測することは可能と考えられた。なお、海外の臨床試験の成績において認められた骨髄抑制の有害事象については、本邦における本剤の添付文書においても既知の重大な副作用として記載されている。

以上の検討を踏まえ、本邦において本剤をLCHに適切な用法・用量及び使用上の注意等に基づき用いる場合には、海外と同様に安全性は許容可能と考えられる。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記の（1）及び（2）における検討内容を踏まえて、本剤のLCHに対する効能の追加については、医学薬学上公知であると判断した。

## 8．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### （1）効能・効果について

本剤のLCHに対する効能・効果の記載は、米・英・独・仏の各国において異なっており、例えば、独国内においてはLCHのうち、レットレル・ジーベ病のみに効能・効果を限定する記載となっている。LCHに含まれる3つの疾患の「レットレル・ジーベ病」「ハンド・シュラー・クリスチャン病」「好酸球性肉芽腫症」は、従来、発症時年齢や侵された臓器による症状によって分類されていたものであり、いずれの疾患もランゲルハンス細胞が様々な臓器に浸潤・増殖した結果で生じる同一の機序を有していることから、現在はこのような分類ではなく、侵された臓器の数や病変の数により分類することが主流となっている。その上で、LCHにおいて実際にVLBが使用されるかどうかは、5.（4）に記載したNCIによるPDQで示されているとおり<sup>43</sup>、病変がリスクの高い部位・臓器にあるかどうか及び病変の進展度等により判断されている。

そのため、本剤の効能・効果については、要望者の要望のとおり、「ランゲルハンス細胞組織球症」とし、実際に本剤を使用するかどうかは、個々の患者におけるLCHの病変部位や、病変の進展度に応じて判断することが妥当と考えられた。

<効能・効果の記載案（追加）>

\* 再評価時の効能・効果は、悪性リンパ腫及び絨毛性疾患であった。

## ランゲルハンス細胞組織球症

### (2) 用法・用量について

VLB の LCH に対する 1 回の用量の記載は、海外での小児を対象とした大規模臨床試験 DAL-HX83, DAL-HX90, LCH-I, LCH-II, LCH-III 及び国内試験の JLSG-02 のいずれにおいても用量が  $6 \text{ mg/m}^2$  (体表面積) と設定されており、また国内の成人も含めた実臨床での本剤の使用用量の多くが  $6 \text{ mg/m}^2$  であることから、要望者の要望のとおり、本剤の用量は小児・成人を問わず通常量として  $6 \text{ mg/m}^2$  (体表面積) と設定することが妥当であると考えられた。なお、本剤は過量投与により骨髄抑制等の副作用が生じることが明らかになっているため、患者の状態に応じて適宜減量する旨の記載も盛り込むことが妥当であると考えられた。

投与頻度について要望者の要望では週 1 回の投与とされているが、上述の海外での臨床試験及び国内の臨床試験及び使用実態では、通常、導入療法と比較して維持療法では投与頻度を低下させており、導入療法においては、国内・海外ともに 1 週に 1 回の投与であるが、維持療法においては、国内は 2 週に 1 回、海外は 3 週に 1 回とした投与間隔で試験が実施されていた。これらを踏まえて、本邦における本剤の LCH に対する用法は、導入療法においては 1 週に 1 回投与、維持療法においては 2~3 週に 1 回投与とすることが妥当であると考えられた。

#### < 用法・用量の記載案 >

ランゲルハンス細胞組織球症に対しては、通常、ビンブラスチン硫酸塩として  $6 \text{ mg/m}^2$  (体表面積) を、導入療法においては 1 週に 1 回、維持療法においては 2~3 週に 1 回、静脈内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

海外においては、エビデンス及び臨床使用実態には不足はないと考えられる。また、国内においても、本剤について既に一定の使用経験は蓄積されているものと考えられるため、現時点では不足はないと考えられる。

(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

特になし

( 3 ) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10 . 備考

特になし

11 . 参考文献一覧

- 1 Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al. Improved Outcome in the Treatment of Pediatric Multifocal Langerhans Cell Histiocytosis. Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 Protocol Study. *Cancer*. 2006; 107(3): 613-9.
- 2 Gardner H, Heitger A, Grois N, et al. Treatment Strategy for Disseminated Langerhans Cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 1994; 23(2): 72-80.
- 3 Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Treatment of Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 Studies. *Klin Padiatr*. 2000;212(4):139-44
- 4 Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2001; 138(5): 728-34.
- 5 Gardner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008; 111(5):2556-62.
- 6 Bedford Laboratories. VinBLASTine Sulfate for Injection USP 添付文書, 2001
- 7 Hospira UK Ltd. Vinblastine Sulphate 1 mg/ml Injection 添付文書, 2008
- 8 GRY-Pharma GmbH. Vinblastinsulfat-GRY 10 mg 添付文書, 2003
- 9 Vidal. Le Dictionnaire, 2010: 2268-9 ( EG LABO. VELBÉ 添付文書 )
- 10 Imashuku S, Kinugawa N, Matsuzaki A, et al. Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions: comparative clinical features between single and multi-systems. *Int J Hematol*. 2009; 90(4): 506-512
- 11 平野亜由子, 岡崎愛子, 福本隆也, ほか. 水痘様皮診を呈した Langerhans 細胞組織球症の 1 例. *皮膚の科学*. 2009; 8(3): 355-360
- 12 田村賢太郎, 金田尚, 三浦正義, ほか. 胸椎に発生したランゲルハンス細胞組織球症の 1 例. *小児がん*. 2009; 46(2): 207-211
- 13 Misaki H, Yamauchi T, Arai H, et al. Secondary Malignant Fibrous Histiocytoma Following Refractory Langerhans cell histiocytosis. *J Clin Exp Hematopathol*. 2009; 49(1): 33-7
- 14 上田亜紀子, 永田誠, 林藍, ほか. Langerhans 細胞組織球症. *皮膚病診療*. 2008; 30(12): 1401-4

- 15 川原史子, 小川淳, 長谷川佳美, ほか. 小児悪性腫瘍患者に対する外来化学療法における有害事象発現状況. 医療薬学. 2008; 34(2): 194-203.
- 16 鎌野マヤ, 松葉祥一, 高森建二, ほか. 骨破壊性病変を伴った Langerhans 細胞組織球症の 1 例. 皮膚臨床. 2007; 49(5): 625-8
- 17 堀内和一郎, 箭原弘典, 盛山吉弘, ほか. Langerhans cell histiocytosis. 皮膚病診療. 2006; 28(7): 833-6
- 18 大藤聡, 進藤真久, 大澤徳哉, ほか. 成人女性の胸椎, 肋骨, 傍脊椎領域軟部組織に初発したランゲルハンス細胞組織球症の 1 例. 皮膚臨床. 2004; 46(8): 1221-4
- 19 吉本寿美, 井上武, 森永信吾, ほか. 治療抵抗性 Langerhans cell histiocytosis の乳児例. 小児がん. 2003; 40(1): 60-4
- 20 高田香織, 青木見佳子, 畑三恵子, ほか. Langerhans cell histiocytosis の 1 例. 皮膚臨床. 2002; 44(4): 477-9
- 21 清水宏之, 設楽利二, 鈴木則夫, ほか. 皮膚病変と消化管浸潤による著しい発育障害を合併した先天性 Langerhans cell histiocytosis の 1 例. 日小血会誌. 1999; 13(3): 184-7
- 22 森弘志, 松本公一, 近藤勝ほか, ステロイド局所注入療法が有用であった腸骨 Langerhans cell histiocytosis の 3 例. 日小血会誌. 1999; 13(2): 117-21.
- 23 工藤寿子, 堀部敬三, 森弘志, ほか. Langerhans cell histiocytosis 27 例の臨床像と長期予後について. 日小血会誌. 1999; 13(1): 14-20.
- 24 安東侑美, 西田健樹, 土居敏明, ほか. 先天性 Letterer-Siwe 病( Langerhans cell Histiocytosis ) の 1 例. 皮膚. 1998; 40(3): 269-73.
- 25 鹿野高明, 上野範博, 松本隆任, ほか. Vinblastine の過剰投与により ADH 分泌異常症候群を呈した Histiocytosis X の 1 例. 臨床小児医学. 1996; 44(5): 245-50.
- 26 杉之下武彦, 寺内知樹, 楠崎克之, ほか. 脊椎以外に発生した好酸球性肉芽腫症の治療成績. 整形外科. 1996; 47(4): 443-7.
- 27 森康二, 神崎麻理子, 浜崎洋一郎, ほか. 尿崩症と両股関節部腫瘤を伴った成人 Hand-Schüller-Christian 病の 1 例. 皮膚臨床. 1994; 36(1): 137-40.
- 28 村田行秀, 平野吉雄, 小林知視, ほか. Letterer-Siwe 病から Hand-Schüller-Christian 病に移行したと思われる Histiocytosis X の 1 症例. 口科誌. 1992; 41(2): 381-8.
- 29 沼田真一郎, 大岩寿子, 吉田潤, ほか. ビンブラスチン投与後に著明な神経毒性を呈した Histiocytosis X の 1 例. 小児科臨床. 1992; 45(1): 138-41.
- 30 兼松宣武, 田辺俊一郎, 永原国央, ほか. 下顎骨に発生した好酸球肉芽腫の 1 症例とその電顕的, 組織化学的観察. 日本口腔外科学会雑誌. 1990; 36(12): 2795-802.
- 31 小林憲昭, 石井理文, 依田卓, ほか. 巨大肺嚢胞を合併した先天性 Langerhans 細胞組織球症の 1 例. 日本新生児学会雑誌. 2002; 38(1): 99-103.
- 32 八木啓子. ランゲルハンス細胞組織球症・血球貪食症候群. 小児科臨床. 2001; 54(4): 733-6.
- 33 水野和徳, 岡島道子, 村田奈美, ほか. 左側下顎骨原発 Langerhans cell histiocytosis の 1 例. 石川県中医誌. 1999; 21: 123-6.
- 34 畑江芳郎, 野呂歩, 中野育子, ほか. Langerhans cell histiocytosis 経過中に併発したユーイング肉腫. 小児がん. 1998; 35(4): 528-31.
- 35 片岡哲, 渡辺輝浩, 山本浩介, ほか. 脳実質内多発病変を呈した Langerhans cell histiocytosis の 1 女児例. 小児がん. 1996; 33(1): 60-3.
- 36 森本哲, 森本佳子, 生嶋聡, ほか. 6 年の経過で寛解に至った Langerhans cell histiocytosis の 1 例. 日小血会誌. 1994; 8(2): 147-52.
- 37 Allen CE, McClain KL. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. Drugs of Today. 2007; 43(9): 627-43.
- 38 McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. Expert Opin Pharmacother. 2005(14); 6: 2435-41.



- 39 Weitzman S. Histocytic Disorders of Children and Adults/ Basic Science, Clinical Features and Therapy. 2005;
- 40 Lanzkowsky P. MANUAL of Pediatric Hematology and Oncology. 2005;
- 41 森本哲 . 17 章 血液・造血器疾患 . G 組織球の疾患 . 小児科学第 3 版 . 東京 : 医学書院 ; 2008. 1330p .
- 42 石井榮一 . Langerhans 細胞組織球症 . 今日の診断指針第 6 版 . 東京 : 医学書院 ; 2010. 1874p.
- 43 財団法人先端医療振興財団 ( 文部科学省委託事業 ) PDQ® 日本語版 「ランゲルハンス細胞組織球症の治療 ( PDQ® ) : 治療」 [updated 2010 Apr 2; cited 2010 Jun 25]
- 44 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業臨床調査研究分野呼吸不全に関する調査研究班 ( 研究代表者 : 三嶋理晃京都大学教授 ) . 呼吸不全に関する調査研究 ( 疾患概要 )
- 45 日本化薬株式会社 . エクザール® 注射用 10mg 添付文書 ( 2009 年 8 月改訂 5 )

## DAL-HX 83 試験 (参考文献 2)

療法*	薬剤	用量	用法			投与期間	有効性	
導入療法 A, B, C	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day	15, 22, 29, 36	6 週間	(試験全体の効果) 奏効 91/106 (86%) 再発 21/91 (23%) 生存 96/106 (90%)	
	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day	1~28 (その後 1 週毎減量)	6 週間		
	ETP	60 mg/m <sup>2</sup>	iv	day	1~5	6 週間		
	ETP	150 mg/m <sup>2</sup>	iv	day	18, 25, 32, 39			
維持療法 A	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1	of week 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42	1 年間**		奏効 25/28 (89%)
	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day1~5	of week 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42	1 年間**		再発 3/25 (12%)
	6-MP	50 mg/m <sup>2</sup>	po	daily	week 6~52	1 年間**		生存 28/28 (100%)
維持療法 B	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1	of week 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42	1 年間**		奏効 52/57 (91%)
	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day1~5	of week 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42	1 年間**		再発 12/52 (23%)
	6-MP	50 mg/m <sup>2</sup>	po	daily	week 6~52	1 年間**		生存 55/57 (96%)
	ETP	150 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 5	of week 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42	1 年間**		
維持療法 C	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1	of week 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42	1 年間**		奏効 14/21 (67%)
	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day1~5	of week 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42	1 年間**	再発 6/14 (42%)	
	6-MP	50 mg/m <sup>2</sup>	po	daily	week 6~52	1 年間**	生存 13/21 (62%)	
	ETP	150 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 5	of week 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42	1 年間**		
	MTX	500 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1	of week 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42	1 年間**		

\*A: 多病巣性骨疾患を有する症例, B: 軟部組織病変を有する症例, C: 臓器機能障害を有する症例 . \*\* 導入療法を含んだ期間

## DAL-HX 90 試験 (参考文献 3)

療法*	薬剤	用量	用法			投与期間	有効性	
導入療法 A, B	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day	15, 22, 29, 36	6 週間	(DAL-HX 83 と 90 の両試験に登録された症例のうち, 2 臓器以上に病変を有する多臓器型症例について 6 週後の効果を後解析した結果)  CR 13/63 (20.7%) 奏効 50/63 (79.4%) 再発 15/50 (30%)	
	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day	1~28 (その後 1 週毎減量)	6 週間		
	ETP	100 mg/m <sup>2</sup>	iv	day	1~5	6 週間		
	ETP	150 mg/m <sup>2</sup>	iv	day	15, 22, 29, 36			
導入療法 C	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day	1, 8, 15, 22, 29, 36	6 週間		
	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day	1~28 (その後 1 週毎減量)	6 週間		
	ETP	150 mg/m <sup>2</sup>	iv	day	1, 8, 15, 22, 29, 36	6 週間		
維持療法 A	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day 1~5	of week 9, 12, 15, 18, 24	1 年間**		
	ETP	150 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1	of week 9, 12, 15, 18, 24	1 年間**		
維持療法 B, C	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1	of week 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42	1 年間**		
	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day 1~5	of week 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42	1 年間**		
	ETP	150 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1	of week 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42	1 年間**		
	6-MP	50 mg/m <sup>2</sup>	po	daily	week 6~52	1 年間**		

\*A: 多病巣性骨疾患を有する症例, B: 軟部組織病変を有する症例, C: 臓器機能障害を有する症例 . \*\* 導入療法を含んだ期間

## LCH-I 試験 (参考文献 4)

療法	薬剤	用量	用法			投与期間	有効性 (6 週後での評価)	
VLB 群	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1	weekly	6 ヶ月間	奏効 42/74 (57%)	(試験全体の評価) 奏効 76/143 (53%) 再発* (58%) 生存** (79%)
	PSL	30 mg/kg	iv	day	1, 2, 3	初回のみ	再発* (61%) 生存** (76%)	
ETP 群	ETP	150 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1~3	every 3 weeks	8 コース	奏効 34/69 (49%)	
	PSL	30 mg/kg	iv	day	1, 2, 3	初回のみ	再発* (55%) 生存** (83%)	

\* 寛解後 3 年までの再活性率      \*\* 3 年後の生存率

## LCH-II 試験 (参考文献 5)

療法	薬剤	用量	用法			投与期間	有効性
導入療法 A	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day	1, 8, 15, 22, 29, 36	6 週間	奏効 53/84 (63%)
	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day	1~28 (その後 1 週毎減量)	6 週間	
導入療法 B	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day	1, 8, 15, 22, 29, 36	6 週間	奏効 65/91 (71%)
	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day	1~28 (その後 1 週毎減量)	6 週間	
	ETP	150 mg/m <sup>2</sup>	iv	day	1, 8, 15, 22, 29, 36	6 週間	
維持療法 A	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1	of week 9, 12, 15, 18, 21, 24	6 ヶ月間*	3 年後の再発 (46%) 5 年後の生存 (74%)
	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day 1~5	of week 9, 12, 15, 18, 21, 24	6 ヶ月間*	
	6-MP	50 mg/m <sup>2</sup>	po	daily	week 6~24	6 ヶ月間*	
維持療法 B	VLB	6 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1	of week 9, 12, 15, 18, 21, 24	6 ヶ月間*	3 年後の再発 (46%) 5 年後の生存 (79%)
	PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	po	day 1~5	of week 9, 12, 15, 18, 21, 24	6 ヶ月間*	
	6-MP	50 mg/m <sup>2</sup>	po	daily	week 6~24	6 ヶ月間*	
	ETP	150 mg/m <sup>2</sup>	iv	day 1	of week 9, 12, 15, 18, 21, 24	6 ヶ月間*	

\* 導入療法を含んだ期間