

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-97
	成分名 (一般名)	シクロスポリン
	販売名	①ネオーラル 10 mg, 25 mg, 50 mg カプセル, 内用液 10% ②サンディミュン 点滴静注用 250 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	3-5 mg/kg を 1 日 2 回投与, 効果がみられた場合 50-100mg/日の維持療法を行う。点滴投与の場合, 1 日量 3-5 mg/kg を投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合, その特段の理由) シクロスポリンの血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL) に対する適応は, 海外で承認されておらず, 前向きに実施された臨床試験も存在しない。British Committee for Standards in Haematology 発行のガイドライン「Guidelines for the Management of Mature	

	<p>T-cell and NK-cell Neoplasms」及び NCCN のガイドラインに記載があるものの、いずれも 12 例の後向き臨床研究に基づいている。シクロスポリンの AITL に対する臨床研究は本研究 1 報のみで、そのエビデンスは不十分であるため、企業として開発を検討する根拠となりえない。また、AITL は末梢性 T 細胞性リンパ腫の一型で、国内の血液病理専門家の集計によると、リンパ腫全体の 2.4%とされており、リンパ腫全体の罹患数（18600 人<sup>企業-14</sup>）より推定される AITL 患者数は約 450 人である。要望書が対象とする化学療法抵抗性の AITL 患者は、さらに少ないと考えられる。そのため、AITL 患者を対象に臨床試験を実施することは極めて困難である。以上より、本剤の要望適応症に対する開発は困難と考える。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</li> <li><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</li> </ul> <p>AITL は、臨床経過が急速で予後不良なアグレッシブリンパ腫（無治療の場合、月単位で進行）の一つである。多剤併用化学療法による奏効率は比較的高いものの、短期での再発が多く、生存期間（中央値）は 3 年以下、5 年生存率は 30~35%<sup>要望-1</sup>で、予後不良の致命的な疾患に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</li> <li><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</li> <li><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</li> </ul> <p>国内外で AITL 治療の標準的療法は確立していないものの、初回治療として CHOP 療法を主体とする多剤併用化学療法が広く実施されている。再発・難治例に対しても、アグレッシブリンパ腫の治療に準じた多剤併用化学療法（CHOEP 療法、EPOCH 療法等）やステロイド療法などの治療選択肢が存在するため、既存の療法が国内にないとは言えない。また、国内外で、本剤の要望適応症に関する前向き臨床試験報告はなく、本剤の有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れているとのエビデンスはない。国内外の状況を鑑みても、本剤が要望適応症の標準的療法に位置付けられているとは言えず、したがって、医療上の有用性があるとは判断できなかった。</p>

備考	
----	--

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	要望効能に対する承認なし
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	要望効能に対する承認なし
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	要望効能に対する承認なし
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	要望効能に対する承認なし
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	要望効能に対する承認なし
		用法・用量	
		備考	
豪州	販売名 (企業名)		
	効能・効果	要望効能に対する承認なし	
	用法・用量		
	備考		
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕	
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	

<p>国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	米国	ガイドライ ン名	標準的使用なし。
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	NCCN Guidelines version 4.2011 に二次治療として薬剤名の記載があるが、エビデンスレベルは低く、標準的に使用されているとは判断できない。(分類はカテゴリー2A: 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCN の統一したコンセンサスが存在する)
	英国	ガイドライ ン名	標準的使用なし。
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	British Committee for Standards in Haematology 発行のガイドライン「Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma)」に薬剤名の記載はあるが、少数例による報告に基づくとされ、Recommendation としての記載はなかったため、標準的に使用されているとは判断できなかった。
	独国	ガイドライ ン名	標準的使用なし。
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	標準的使用なし。
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	標準的使用なし。
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	標準的使用なし。
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇	

	所)	
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

##### 【海外】

PubMed を用いて、検索式「Angioimmunoblastic T-cell lymphoma or Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with Dysproteinemia or Immunoblastic lymphadenopathy-like T-cell」 and 「Cyclosporine」 (limits 機能による限定: 「human」 and 「English」) で検索した結果、16 報が抽出された (検索日 2011 年 12 月 6 日)。このうち、本剤の要望適応症に関する報告は 10 件であった。さらに limits 機能で「clinical study」, 「review」でそれぞれ絞り込み検索を行った結果、臨床研究は 1 報、総説は 3 報であった。その他、症例報告が 6 報 (国内 3 報を含む) であった。

##### 【国内】

医中誌 WEB を用いて、検索式「(リンパ腫-末梢性 T 細胞性\*/TH or リンパ腫-末梢性 T 細胞性/AL) and (Cyclosporine/TH or シクロスポリン/AL)」で検索した結果、13 報が抽出された (検索日 2011 年 12 月 1 日)。このうち、本剤の要望適応症に関する報告は 7 報であった。総説は 3 報、症例報告は 4 報であった。

\*シソーラス用語：血管免疫芽球型リンパ腫， Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)を含む

以上、国内外の文献検索より、本剤の要望適応症に関する無作為化比較試験の報告はなく、臨床研究は、要望書記載の 1 報のみであった。NCCN ガイドライン、British Committee for Standards in Haematology 発行のガイドラインは、本臨床研究を引用文献としている。以下、本臨床研究について、要望書の記載内容を補足する。

<海外における臨床試験等>

1) Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, et al. (2007) Angioimmunoblastic T-cell lymphoma:

Treatment experience with cyclosporine. Leuk Lymphoma; 48(3):521-5. (NCCN ガイドライン引用論文) (要望-1)

AITL 患者 12 例に対して、シクロスポリンの治療効果を後向きに検討した。AITL 患者の年齢の中央値 (範囲) は 64 (47-83) 歳で、2 例が無治療、4 例がステロイド単剤、6 例が化学療法による前治療を受けていた。シクロスポリンは、3~5 mg/kg、1 日 2 回経口投与を 6~8 週間継続したのち漸減し、50~100 mg/日 1 日 1 回投与を奏効若しくは安定 (SD) が認められるまで継続し、奏効後は適宜漸減した。完全奏効 (CR) が 3 例に、部分奏効 (PR) が 5 例に認められ、奏効率は 67%、奏効期間は 1~120 ヶ月 (3 例は奏効を継続中) であった。シクロスポリンの減量を要した患者は 6 例で、減量理由は腎機能不全 (3 例)、疲労 (2 例)、高血圧 (1 例) であった。4 例に死亡がみられ、その死因は、頭蓋内出血 (奏効中)、急性消化管感染 (腎機能不全によるシクロスポリンの投与中止 1 ヶ月後)、移植後の合併症 (病勢進行のためシクロスポリン中止後、幹細胞移植実施)、心筋梗塞 (詳細不明) であった。シクロスポリンの副作用として懸念される感染症及び二次癌については、感染症が 2 例 (うち 1 例は急性消化管感染による死亡例)、二次癌\*が 2 例 (甲状腺がん及び形質芽球性リンパ増殖性障害) であった (因果関連の記載なし)。

本論文では、Grade 別の有害事象については記載されていない。

\*AITL 患者に対するシクロスポリン投与時には、過度の免疫抑制による悪性リンパ腫発生のリスクに注意が必要である。サンディミュン及びネオーラルの添付文書には、重要な基本的注意及び重大な副作用に以下の記載がある。

重要な基本的注意；

他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。

重大な副作用；

悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚)：ほかの免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まるため、観察を十分に行い、異常が認められる場合には適切に処置を行うこと (1%未満)。

<日本における臨床試験等>

症例報告として報告されているものは数報あるが、臨床試験として公表されているものはない。

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

3 (1) に示した PubMed 及び医中誌 WEB での検索の結果、6 報の総説 (要望書記載の 1 報を含む) が抽出された。以下に要約を記す。

- 1) Dunleavy K, Wilson WH, Jaffe ES (2007) Angioimmunoblastic T cell lymphoma: pathobiological insights and clinical implications. Curr Opin Hematol.; 14(4):348-53. (企業-3)
- 2) Dunleavy K and Wilson WH (2007) Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Immune

modulation as a therapeutic strategy. *Leukemia & Lymphoma*; 48(3):449-51. (企業-2)

3) 山口素子 (2008) 血液免疫芽球性T細胞リンパ腫のマネージメント. 血液・腫瘍科; 57(1):49-54. (企業-18)

4) 山下卓也 (2009) 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫の病態と治療. 血液・腫瘍科; 58(6):660-8. (企業-20)

5) Alizadeh AA and Advani RH (2008) Evaluation and Management of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma : A Review of Current Approaches and Future Strategies. *Clinical Advances in Hamatology & Oncology*; 6(12):899-909. (要望-2)

上記5報の要旨;

シクロスポリンは免疫抑制剤として現在汎用されているが, AITLの随伴症状の軽減と腫瘍増殖抑制効果が期待されている。AITLに対するシクロスポリンの治療効果を検討した後向き研究では, 少数例(12例)ではあるものの, 奏効率67%, 奏効期間(中央値)13ヵ月<sup>要望-1)</sup>との結果が得られている。シクロスポリンはT細胞のインターロイキン-2, 4, 腫瘍壊死因子 $\alpha$ 等のサイトカイン産生を抑制することにより, AITLにおけるT細胞の腫瘍性増殖を抑制していると考えられる。このメカニズムは, シクロスポリンの単剤治療効果を裏付けるだけでなく, 他の免疫調節療法によるAITL治療の可能性を示唆するものである。

6) 鈴宮淳司 (2004) 末梢性T細胞リンパ腫の病態と治療. 治療学; 38(1):62-6. (企業-15)

上記1報の要旨;

以前は, プレドニゾロン, インターフェロン, シクロスポリンやアルキル化薬単剤を用いた弱めの治療が行われ, その後, 多剤併用化学療法に移行していたが, 現時点では, 治療を要するAITLでは, 多剤併用化学療法の方が有効とされている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書等>

AITLの標準的治療として本剤が記載されている国際的教科書は, 調査した範囲では存在しない。なお, 標準的治療としての記載ではないが, 以下の教科書に本剤に関する記載がある。

1) Greer JP, Paraskevas F, Foerster J, et al. (eds) (2009) Part VII Hematologic Malignancies; Section 4; Lymphoproliferative Disorders; Nodal Peripheral T-cell Lymphoma. In: *Wintrobe's Clinical Hematology Twelfth edition*, 2168 (企業-4)

AITL患者の10%は自然寛解を示し, ステロイドやシクロスポリン, メトトレキサート, インターフェロン, スクレオチドアナログ, denileukin diftitox などによる単剤療法で治療効果を示す可能性がある。通常, AITL診断時には, 完全寛解率が50~70%のアントラサイクリン系薬剤を含む多剤併用化学療法による治療が適応される。

2) Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. (eds) (2010) Part XI Malignant Lymphoid Diseases; Nodal Mature T-cell Neoplasms, Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. In: Williams Hematology Eighth Edition, 1614 (企業-5)

大半の患者は、ドキシソルビシンを含む多剤併用化学療法による治療を受ける。初期の AITL の患者に対してはステロイド療法が行われることもある。また、低用量のメトトレキサートとシクロスポリンの治療効果について報告がある。

#### <日本における教科書等>

要望書記載の教科書以外に AITL の標準的治療として、本剤が記載されている教科書は、調査した範囲では存在しない。(新臨床腫瘍学 (改訂 2 版) にも記載なし。)

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

#### <海外におけるガイドライン等>

British Committee for Standards in Haematology 発行のガイドライン「Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma)<sup>企業-1)</sup>」に以下のとおり記載されている。

AITL に対してシクロスポリンによる治療も行われている。シクロスポリンは、T 細胞の免疫系抑制作用及び、リンパ球に対する直接的細胞傷害性/アポトーシス誘導作用を有している。これらの作用は、腫瘍性 T 細胞の抑制に重要な役割を果たしている可能性があるが、その研究は少数例の報告に限られている。

米国臨床腫瘍学会 (ASCO)、欧州臨床腫瘍学会 (ESMO)、米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) のガイドラインには AITL の標準的治療として本剤の記載はない。

#### <日本におけるガイドライン等>

国内において、AITL の標準的治療として本剤が記載されている診療ガイドラインは、調査した範囲では存在しない。

### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

「3 (1) 日本における臨床試験等」に記載したとおり、本邦での臨床試験成績はなく、ノバルティス社でも実施していない。本要望に係る臨床使用実態については、PubMed 検索での 4 報、医中誌 WEB 検索での 4 報及び国内副作用報告 (文献報告 3 報及び自発報告 2 報) から重複症例を除いた結果、11 報 18 例で使用されていることが確認された (表 3-1)。シクロスポリンは AITL に対して一次治療から五次治療まで様々な段階でシクロスポリン単独あるいはステロイド併用で用いられていた。初期用量 100~600 mg/日の範囲であった (表 3-2)。このようにシクロスポリンの使用実態からは、その適応時期、ステロイド併

用の有無及び初期用量等，その使用方法に一定の傾向は認められなかった。  
 なお，有効例は 11 例であった。副作用は症例報告 1 報及び自発報告 2 報（社内資料）にのみ記載されており，それぞれ白血球減少，発疹 NOS，浮腫であった。

表 3-1 国内症例報告に基づくシクロスポリンの使用実態 企業 6~13, 16, 17, 19)

	一次治療	二次治療	三次治療	四次治療	五次治療	不明	合計
CHOP	8	1					8
ESHAP		1	1				2
ProMACE-CytaBOM		1	1	1			3
DeVIC		1					1
MEVP			1				1
その他化学療法	2	2	1			1	1
(化学療法合計)	10	6	4	1		1	22)
ステロイド	1		1				2
IFN $\alpha$				1			1
シクロスポリン単独	3*	3	1			4	11
シクロスポリン +ステロイド		2	2	2*	1	1	8
造血幹細胞移植		1		2			3

\* 一次治療及び四次治療にシクロスポリンを用いた 1 例を含む

CHOP	シクロフォスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+デキサメタゾン
ESHAP	エトポシド+シスプラチン+シタラビン+メチルプレドニゾロン
ProMACE-CytaBOM	メトトレキサート+ドキソルビシン+シクロフォスファミド+エトポシド +シタラビン+プレオマイシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン
MEVP	ミトキサントロン+エトポシド+ビンデシン+プレドニゾロン
DeVIC	エトポシド+イホスファミド+カルボプラチン+デキサメタゾン

表 3-2 シクロスポリン初期用量

シクロスポリン初期用量 (/日)	
100 mg	2
120 mg	1
150 mg	1
200 mg	4
300 mg	3
600 mg	2
不明	5

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

本剤の要望効能・効果が承認されている国はない。本剤の要望効能・効果に関しては、12例の後向き臨床研究（1報）及び症例報告（10報）のみで、NCCNガイドライン、各種教科書及び総説も本臨床研究に基づいて記載されている。また、本臨床研究には、薬物療法及び化学療法による未治療例も含まれており、化学療法抵抗例に対する本剤の要望効能・効果を評価する試験として適切とは言えない。以上、本剤の要望効能・効果に対する有用性を示すエビデンスは極めて不十分であり、要望効能・効果が妥当であるとは考えられない。

#### <要望用法・用量について>

本剤は、吸収に個体内及び個体間差があり血中濃度の治療域が狭いことから、その用法・用量は適応疾患によって異なり、定期的な血中濃度測定による用量調節を必要としている。要望書記載の臨床研究では、他適応症に対する用法・用量を基に、初回用量 3～5 mg/kg 1日2回投与、奏効後の維持用量 50～100 mg/日を用いているが、AITLにおける血中濃度と有効性及び安全性の関連は検討されておらず、本剤のAITLに対する用法・用量を検討した臨床試験は存在しない。症例報告においても本剤は、適応時期は一次から五次治療まで、初期用量は 100～600 mg/日と様々な範囲で本剤単独あるいはステロイド併用で用いられており、本剤の適応時期、用法・用量及びステロイド併用の有無については、一定のコンセンサスが得られているとは考えられなかった。このように、AITLに対する本剤の用法・用量設定に関するエビデンスは全くないことから、要望用法・用量が妥当とは考えられない。

#### <臨床的位置づけについて>

本剤の要望効能・効果が承認されている国はない。NCCNガイドライン（version.4, 2011）では、一次療法後、造血幹細胞移植が適応されないAITL患者の二次療法として、本剤がカテゴリー2A（比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCNの統一したコンセンサスが存在する）に分類されるにすぎない。国内では、AITLの標準的療法は確立していないものの、化学療法剤の多剤併用療法（CHOP療法等）がAITLに対して広く実施されている。

前述のとおり、本剤の要望効能・効果及び要望用法・用量に関するエビデンスは確立されておらず、本剤のAITLに対する治療法としての有用性は評価できず、臨床的位置づけも明確ではない。

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

これまで本要望に関する前向きな比較臨床試験等は実施されていないことから、本剤の用量反応及び有効性・安全性を確認するための臨床試験が必要である。しかしながら、臨床試験の実施を支持する薬理学的データを含めて、本要望に関して得られているエビデンスは乏しいことから、臨床試験を実施するのに十分な根拠はないと考えられる。また、患者数が極めて少ないことを考慮すると、臨床試験の実施は非常に困難である。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

企業から提出する文献等

- 企業-1) Dearden C, Johnson R, Ruth Pettengell, et al. Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma) : British Committee for Standards in Haematology, 1-91
- 企業-2) Dunleavy K and Wilson WH (2007) Agioimmunoblastic T-cell lymphoma: Immune modulation as a therapy strategy. *Leukemia & Lymphoma*; 48(3):449-51.
- 企業-3) Dunleavy K, Wilson WH, Jaffe ES (2007) Angioimmunoblastic T cell lymphoma: pathobiological insights and clinical implications. *Curr Opin Hematol.*; 14(4):348-53.
- 企業-4) Greer JP, Paraskevas F, Foerster J, et al. (eds) (2009) Part VII Hematologic Malignancies; Section 4; Lymphoproliferative Disorders; Nodal Peripheral T-cell Lymphoma. In: *Wintrobe's Clinical Hematology Twelfth edition*, 2168
- 企業-5) Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. (eds) (2010) Part XI Malignant Lymphoid Diseases; Nodal Mature T-cell Neoplasms, Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. In: *Williams Hematology Eighth Edition*, 1614
- 企業-6) Maruyama T, Imoto S, Takahashi T, et al. (1992) Successful Treatment of Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with Dysproteinemia with Cyclosporin A. *Cancer*; 9(10):2567-70.
- 企業-7) Takemori N, Kodaira J, Sato T, et al. (2000) Successful treatment of IBL-like T-cell Lymphoma with Cyclosporin A: Two Case Reports with Special Reference to Serum Cytokine Levels. *Human Cell*; 13(1):35-42.
- 企業-8) Yamamura M, Honda M, Yamada Y, et al. (1996) Increased levels of interleukin-6 in serum and spontaneous in vitro production of IL-6 by lymph node mononuclear cells of patients with angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia (AILD), and clinical effectiveness of cyclosporin A. *Leukemia*; 10:1504-8.
- 企業-9) 井上大地, 木村隆治, 下地園子, 他.(2009) 薬剤起因性と考えられる2度の無顆粒球症を発症した血管免疫芽球性T細胞リンパ腫. *臨床血液*; 50(2):87-91.
- 企業-10) 医薬品副作用・感染症例票 B01-7494 (社内資料)
- 企業-11) 医薬品副作用・感染症例票 0521745 (社内資料)
- 企業-12) 川俣豊隆, 小杉信晴, 岩崎寿代 (2007) AITL の経過中に DLBCL で再発した悪性リンパ腫 2 例. *臨床血液*; 48(9):1008.
- 企業-13) 小池道明, 押味和夫 (2004). Cyclosporine A が奏功した angioimmunoblastic T-cell lymphoma. 第 66 回日本血液学会・第 46 回日本臨床血液学会総会 抄録集; 922.
- 企業-14) 国立がん研究センターがん対策情報センター (2006) 地域がん登録全国推計に

よるがん罹患データ 2006 年

企業-15) 鈴宮淳司 (2004) 末梢性 T 細胞リンパ腫の病態と治療.治療学; 38(1):62-6.

企業-16) 永野誠治, 有馬浩史, 小野祐一郎, 他. (2011) Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)の同種移植後に血管内皮障害を合併した 3 例の検討. 第 33 回日本造血細胞移植学会総会抄録集;331.

企業-17) 森美奈子, 井上大地, 有馬治史, 他. 治療抵抗性血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫に対する Cyclosporine A の有用性. 臨床血液; 51(5):332-338.

企業-18) 山口素子 (2008) 血液免疫芽球性 T 細胞リンパ腫のマネージメント. 血液・腫瘍科; 57(1):49 -54.

企業-19) 山倉昌之, 小田原淳, 青木孝友, 他 (2008) 中枢浸潤を伴う angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) に免疫抑制療法が著効し, その評価に髄液の IL2R の有用性が示唆された一例. 日本リンパ網内系学会会誌; 48:89

企業-20) 山下卓也 (2009) 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の病態と治療. 血液・腫瘍科; 58(6):660-8.

企業見解で引用した要望書記載文献

要望-1) Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, et al. (2007) Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Treatment experience with cyclosporine. Leuk Lymphoma; 48:521-5.

要望-2) Alizadeh AA and Advani RH (2008) Evaluation and Management of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma : A Review of Current Approaches and Future Strategies. Clinical Advances in Hamatology & Oncology; 6(12):899-909.