

(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	グラクソ・スミスクライン(株)	
要望された医薬品	要望番号	II-58
	成分名 (一般名)	オフアツムマブ (遺伝子組換え)
	販売名	Arzerra (海外での販売名)
	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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input 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。)	フルダラビンおよびアレムツズマブが無効の難治性慢性白血病
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	以下の推奨用量およびスケジュールに従って 12 回投与する。初回 300mg (投与 1) を投与し、1 週間後に 2000mg を 1 週間毎に 7 回 (投与 2~8) 投与し、4 週間後に 2000mg を 4 週間毎に 4 回 (投与 9~12) 投与する。
	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 checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 [<input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input 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 type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等) Alemtuzumab が本邦未承認であるため、alemtuzumab の治療歴を有する患者を含まない、既治療の慢性リンパ性白血病を対象として開発中。	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)	
「医療上	1. 適応疾病の重篤性	

<p>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><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>慢性リンパ性白血病は、臨床病期によって予後が大きく異なるが、最終的には病期は進行し、感染症、骨髄機能不全などの合併症により死に至る。シクロホスファミド、フルダラビン等の化学療法などが治療の選択肢とされているが、これらの治療により治癒を期待することはできず、再発・再燃を繰り返し、最終的には死亡に至る難治性の疾患である。生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であり、重篤な疾患に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>オフアツムマブと同様の標的分子（CD20）を認識する抗体製剤であるリツキシマブは、本邦では慢性リンパ性白血病の適応がなく、オフアツムマブの代替薬はないことから、「ア」に該当する。</p> <p>なお、National Comprehensive Cancer Network Practice Guideline (2012. Version2)において、再発・難治性の慢性リンパ性白血病に対する本剤の使用が推奨されており、「ウ」にも該当し得る。</p> <p>以上の事より、慢性リンパ性白血病患者に対する新たな治療の選択肢として本剤を開発することは、医療上の必要性が高いと考えた。</p>
<p>備考</p>	<p>本邦においては、「既治療の慢性リンパ性白血病」を対象として開発を進めており、要望された効能・効果は、「既治療の慢性リンパ性白血病」に含まれると考える。</p> <p>また、本邦における慢性リンパ性白血病に対する治療選択肢が少ない点を考慮した場合、要望された効能・効果そのものではなく、「既治療の慢性リンパ性白血病」として開発を進める方が、本邦の</p>

	医療現況により適合し医療上の必要性に応えられるものとする。
--	-------------------------------

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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	ARZERRA (GlaxoSmithKline)
		効能・効果	<u>ARZERRA (オフアツムマブ) はフルダラビンおよび alemtuzumab に抵抗性の慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者の治療を適応とする。</u>
		用法・用量	<u>以下の推奨用法・用量で計 12 回投与を行う。</u> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>初回投与量として 300mg を 1 回投与する (投与 1 回目)。</u> ● <u>1 週間後より 2000mg を 1 週間間隔で 7 回投与する (投与 2~8 回目)。</u> ● <u>4 週間後より 2000mg を 4 週間ごとに 4 回投与する (投与 9~12 回目)。</u>
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Arzerra (GlaxoSmithKline)
		効能・効果	<u>Arzerra はフルダラビンおよび alemtuzumab に抵抗性の慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者の治療を適応とする。</u>
		用法・用量	<u>推奨用量として、初回注入時にはオフアツムマブ 300mg を投与し、それ以降の注入時にはすべてオフアツムマブ 2000mg を投与する。静脈内持続注入スケジュールは、1 週間間隔の注入を連続 8 回、その 4~5 週間後より 1 ヶ月間隔 (すなわち、4 週間ごとの) 注入を連続 4 回とする。</u>
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	Arzerra (GlaxoSmithKline)
効能・効果		<u>Arzerra はフルダラビンおよび alemtuzumab に抵抗性の慢性リンパ性白血病</u>	

			(CLL) 患者の治療を適応とする。
		用法・用量	推奨用量として、初回注入時にはオフアツムマブ 300mg を投与し、それ以降の注入時にはすべてオフアツムマブ 2000mg を投与する。静脈内持続注入スケジュールは、1 週間間隔の注入を連続 8 回、その 4~5 週間後より 1 ヶ月間隔 (すなわち、4 週間ごとの) 注入を連続 4 回とする。
		備考	
仏国		販売名 (企業名)	Arzerra (GlaxoSmithKline)
		効能・効果	Arzerra はフルダラビンおよび alemtuzumab に抵抗性の慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者の治療を適応とする。
		用法・用量	推奨用量として、初回注入時にはオフアツムマブ 300mg を投与し、それ以降の注入時にはすべてオフアツムマブ 2000mg を投与する。静脈内持続注入スケジュールは、1 週間間隔の注入を連続 8 回、その 4~5 週間後より 1 ヶ月間隔 (すなわち、4 週間ごとの) 注入を連続 4 回とする。
		備考	
加国		販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪国		販売名 (企業名)	ARZERRA (GlaxoSmithKline)
		効能・効果	ARZERRA (オフアツムマブ) は、フルダラビンおよび alemtuzumab に抵抗性の B 細胞性慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者の単剤治療を適応とする。
		用法・用量	推奨用量として、初回注入時には ARZERRA 300mg を投与し、それ以降の注入時にはすべて ARZERRA 2000mg を投与する。静脈内持続注入スケジュールは、1 週間間隔の注入を連続 8 回、その 4~5 週間後より 1 ヶ月間隔 (すなわち、4 週間ごとの) 注入を連続 4 回とする。
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての
 み、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。)

米国 英国 独国 仏国 加国 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)	
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 拠論文
	備考
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
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
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	
	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	
	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	

	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>

1)

<海外における臨床試験等>

1) 第 I/II 相試験（オープンラベル）（要望-1、要望-2：NCCN ガイドラインの参考文献②）

再発・難治性の慢性リンパ性白血病 33 症例を対象に実施された試験。Cohort A 3 例（初回量 100 mg、その後 500 mg 3 コース）、cohort B 3 例（初回量 300 mg、その後 1000 mg 3 コース）、cohort C 27 例（初回量 500 mg、その後 2000 mg 3 コース）。薬物動態の解析、毒性が解析された。また、オフアツムマブの用量と治療反応性に関連があることが示された。

2) 第 II 相試験（単アーム、オープンラベル、他施設共同（41 施設、10 カ国）（要望-3：NCCN ガイドラインの参考文献①）

138 症例の慢性リンパ性白血病を対象とした試験で、フルダラビンと alemtuzumab の両方（FA 集団：59 例）もしくは alemtuzumab の使用が不適当な 5cm を超える bulky mass を有するフルダラビン抵抗性症例（BF 集団：79 例）を対象とした。Primary endpoint は全奏効割合で、FA 集団 58%、BF 集団 47% であった。有害事象で最多は infusion reaction と感染症で、いずれも G1 または G2 であった。

3) 後方視研究：国際第 II 相試験からのサブ解析（要望-4）

206 症例の再発・難治性の慢性リンパ性白血病が対象で、エビデンスレベルは低いですが、リツキシマブで治療された 117 例（全奏効割合 43%）が含まれており、リツキシマブ治療後の患者に対しても有効性が示されたと報告している。

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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) Williams Hematology. Eighth Edition (企業-1)

94章 慢性リンパ性白血病および関連疾患

オフアツムマブは、抗 CD20 ヒトモノクローナル抗体であり、リツキシマブと異なる CD20 上のエピトープに結合する。早期臨床試験において有望な効果が示されている。多施設共同の第 II 相試験において、再発・難治性の慢性リンパ性白血病患者に対する効果が評価され、有望な結果が得られている。フルダラビンおよび alemtuzumab に抵抗性の 59 例と、フルダラビン抵抗性かつ巨大リンパ節腫大により alemtuzumab による治療が不適と考えられる 79 例を対象として、オフアツムマブが 1 週間間隔で 8 回、その後 1 ヶ月間隔で 4 回投与された。初回投与量は 300mg、その後の投与量は 2000mg であった。フルダラビンおよび alemtuzumab 抵抗性の集団で奏効率が 58% であり、巨大病変を有しフルダラビン抵抗性の集団では奏効率が 47% であった。これらの結果に基づき、2009 年 10 月にオフアツムマブは、フルダラビンおよび alemtuzumab 抵抗性の慢性リンパ性白血病に対する治療薬として FDA の承認を受けた。

<日本における教科書等>

1) 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>

1) NCCN ガイドライン 2011. Version4 (要望-5)

del(17p)がない再発・難治性の慢性リンパ性白血病。Del(17p)がある場合の再発・難治性の慢性リンパ性白血病 (ただし、径 5cm を超えるリンパ節病変がある場合は効果がない)。

推奨投与レジメンに関する参考文献

Ofatumumab

Wierda WG, et al. J Clin Oncol 2010;28:1749-1755. (①)

Coiffier B, et al. Blood 2008;111:1094-1100. (②)

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(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

(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>

海外において、本剤は、フルダラビンおよび **alemtuzumab** に抵抗性の慢性リンパ性白血病に対する治療薬として承認されており、NCCN ガイドラインにおいても再発・難治性の慢性リンパ性白血病に対する使用が推奨されている。

本邦においては、「既治療の慢性リンパ性白血病」を予定の効能・効果として開発を進めており、要望された効能・効果は、「既治療の慢性リンパ性白血病」に含まれると考える。また、慢性リンパ性白血病に対する治療選択肢が欧米に比べて少なく、リツキシマブや **alemtuzumab** などが未承認であるため、要望された効能・効果そのものではなく、「既治療の慢性リンパ性白血病」を対象として開発を進める方が、本邦の医療現況により適合し医療上の必要性に認められるものとする。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は、海外における承認用法・用量と同様であり、妥当であるとする。なお、本邦において、既治療の慢性リンパ性白血病を対象に実施した第 I/II 相試験における用法・用量も同様である。

<臨床的位置づけについて>

上記<要望効能・効果について>を参照。

なお、海外において、慢性リンパ性白血病に対する標準療法として位置付けられ、第一選択薬の1つである類薬のリツキシマブについては、本邦では慢性リンパ性白血病の適応はなく、本剤の代替薬はない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

医薬品医療機器総合機構と相談の上、現在開発を進めており、新たに実施すべき臨床試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

1) 特記事項なし

6. 参考文献一覧

要望-1 : Coiffier B, et al. Brit J Haematol 2010; 150: 58-71

要望-2 : Coiffier B, et al. Blood 2008; 111: 1094-1100

要望-3 : Wierda WG, et al. J Clin Oncol 2010; 28: 1749-1755

要望-4 : Wierda WG, et al. Blood 2011; 118: 5126-5129

要望-5 : NCCN ガイドライン 2011. Version4
企業-1 : Williams Hematology. Eighth Edition