

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------------------------|--|---|
| 要望者 (該当するものにチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本リンパ網内系学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;) | |
| 優先順位 | 6 位 (全 11 要望中) | |
| 要望する医薬品 | 成分名 (一般名) | シクロスポリン |
| | 販売名 | ネオーラル、サンデイミュン点滴静注用 |
| | 会社名 | ノバルティス ファーマ株式会社 |
| | 国内関連学会 | 日本血液学会 (選定理由) 造血器悪性腫瘍治療薬であるから。 |
| | 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 f | 効能・効果 (要望する効能・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 (要望する用法・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 50-100 mg/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) |
| 「医療上の必要性に係る基 | 1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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>準」への 該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫はアグレッシブリンパ腫の一つで、化学療法が奏効しない場合、短期間で致命的な経過を辿る。</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</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 既存の化学療法に対して抵抗性の患者ではステロイド剤による症状緩和が行われるが、感染症、高血糖、筋力低下などステロイド剤特有の合併症が多くみられる。本剤により一部の患者が奏効し、ステロイド剤よりも quality of life の高い疾患コントロールが可能となる。</p> |
| <p>備考</p> | |

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| <p>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。)</p> | <p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="403 1473 1377 2040"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>NEORAL (Novartis)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>腎移植・肝移植・心臓移植後、関節リウマチ、乾癬</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>関節リウマチに対して初期投与量 2.5 mg/kg/日、症状に応じて 0.5-0.75 mg/kg/日ずつ増量、最大 4 mg/kg/日。</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | 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) | NEORAL (Novartis) | 効能・効果 | 腎移植・肝移植・心臓移植後、関節リウマチ、乾癬 | 用法・用量 | 関節リウマチに対して初期投与量 2.5 mg/kg/日、症状に応じて 0.5-0.75 mg/kg/日ずつ増量、最大 4 mg/kg/日。 | 備考 | | 英国 | 販売名 (企業名) | | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | |
|--|--|---|-----------------------------|--|----|-----------|-------------------|-------|-------------------------|-------|---|----|--|----|-----------|--|-------|--|-------|--|----|--|
| | 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) | NEORAL (Novartis) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | 腎移植・肝移植・心臓移植後、関節リウマチ、乾癬 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | 関節リウマチに対して初期投与量 2.5 mg/kg/日、症状に応じて 0.5-0.75 mg/kg/日ずつ増量、最大 4 mg/kg/日。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 英国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|---|---|-------------------------------|--|
| | 独国 | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 仏国 | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 加国 | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 豪国 | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 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。） | <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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） | | |
| | 米国 | ガイドライン名 | NCCN Guidelines version 1.2011 |
| | | 効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所） | Peripheral T-cell lymphoma: Second-line therapy (not-candidate for transplant) <u>cyclosporine for AITL only.</u> |
| | | 用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所） | 記載なし。ただし、本ガイドラインでは用量が明記されていないが、引用している下記の根拠文献では、「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、1日1回50-100 mgの維持量を継続」しており、この用量で使用されていると推察できる。 |
| | | ガイドラインの根拠論文 | Advani R et al. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: Treatment experience with cyclosporine. Leukemia & Lymphoma 2007; 48:521-525 |
| | | 備考 | |
| | 英国 | ガイドライン名 | British Committee for Standards in Haematology, Guidelines for the Management of Mature T-cell and |

| | | | |
|--|----|-------------------------------|---|
| | | | NK-cell Neoplasms |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | Ciclosporin has also been given (Murayama <i>et al</i> , 1992; Advani <i>et al</i> , 2007; Takemori <i>et al</i> , 1999). This has a suppressive effect on the immune system, most notably on T cells, but also has a direct cytotoxic/apoptosis-inducing effect on lymphocytes. |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 記載なし |
| | | ガイドラインの根拠論文 | Advani R et al. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: Treatment experience with cyclosporine. <i>Leukemia & Lymphoma</i> 2007; 48:521-525 Murayama T et al. Successful treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia with cyclosporine A. <i>Cancer</i> 1992; 69:2567-2570 |
| | | 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 | |
| | | 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) Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, Horning SJ. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:521-525

多施設での後方視的研究で 12 例で全奏効割合 66%。

2) Eastern Cooperative Oncology Group において第 2 相試験が 2005 年より行われている。(E2402, NCT00070291)

<日本における臨床試験等>

なし

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

1) Alizadeh AA et al. Evaluation and Management of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma: A Review of Current Approaches and Future Strategies. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2008; 6(12):899-909(総説)

(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) 記載なし。

<日本における教科書等>

1) 三輪血液病学 IV 造血器腫瘍、B.悪性リンパ腫 e. 免疫芽球性リンパ節症 (p.1581): Cyclosporin が使用され、事実、長期生存例の報告例もあるが散発的である。

(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) NCCN Guidelines version 1.2011 において移植療法の適応のない血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の患者に対する 2nd line treatment の一つとしてあげられている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 記載なし

(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

1) 実施されていない。

(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>

従来の化学療法が奏効しない本疾患の患者に対する治療選択肢として妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は本疾患に対する海外臨床試験でのエビデンスに基づいたものであり、妥当と考えられる。また、シクロスポリンについては、疾患毎に異なる用法・用量の設定があるが、海外臨床試験等で用いられている本剤の用量は、臓器移植後や、再生不良性貧血に対する用法・用量と同等であり、妥当と考えられる。なお、海外臨床試験では静注製剤を用いた検討は行われていない。シクロスポリンの骨髄移植時の承認用量はサンディミュン点滴静注用では1日量3~5 mg/kg量、ネオーラル経口では6~12 mg/kgを1日2回に分けて投与となっており、静注では経口と比較して1日量を半減して用いるのが一般的であるため、静注用製剤を用いた場合、経口製剤(1日量6-10 mg/kg)の2分の1である3-5 mg/kgの用量と設定するのが妥当と推察される。

<臨床的位置づけについて>

従来の化学療法が奏効しない本疾患の患者に対する二次治療の治療選択肢として妥当である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 従来の化学療法が奏効しない血管免疫芽球性T細胞リンパ腫の患者を対象とした cyclosporine 単剤療法の単アームの臨床試験。
- 2) 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫症例に対する本剤使用例の後方視的調査。

5. 備考

| |
|--|
| |
|--|

6. 参考文献一覧

- Advani R et al. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: Treatment experience with cyclosporine. *Leukemia & Lymphoma* 2007; 48:521-525
- Alizadeh AA, Advani RH. Evaluation and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a review of current approaches and future strategies. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2008 6(12):899-909.
- Murayama T et al. Successful treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia with cyclosporine A. *Cancer* 1992; 69:2567-2570