

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; 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	33 位 (全 33 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ロペラミド
	販売名	ロペミン
	会社名	ヤンセンファーマ株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	化学療法 (イリノテカン) に伴う重症な下痢
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1 日 24 カプセルまで経口投与 (初回 4mg 投与、その後 2mg を 2 時間毎に投与)
	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準」への該当性	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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)                  イリノテカンの副作用である下痢は、時に重篤となり、死亡に至る場合もあるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" 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>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)                  教科書、ガイドラインにも記載があるため</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 checked="" 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"> <tr> <td></td> <td 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)</td> </tr> </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)		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="408 1288 507 2002" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1288 762 1332">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1288 1382 1332">Imodium A-D (McNeil)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1332 762 1489">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1332 1382 1489">Cancer treatment-induced diarrhea (eg, irinotecan induced)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1489 762 1769">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1489 1382 1769">Irinotecan-induced diarrhea (unlabeled use): Oral: 4 mg after first loose or frequent bowel movement, then 2 mg every 2 hours until 12 hours have passed without a bowel movement. If diarrhea recurs, then repeat administration</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1769 762 1814">備考</td> <td data-bbox="762 1769 1382 1814"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1814 507 2002" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1814 762 1859">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1814 1382 1859"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1859 762 1904">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1859 1382 1904"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1904 762 1948">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1904 1382 1948"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1948 762 2002">備考</td> <td data-bbox="762 1948 1382 2002"></td> </tr> </table>		米国	販売名 (企業名)	Imodium A-D (McNeil)	効能・効果	Cancer treatment-induced diarrhea (eg, irinotecan induced)	用法・用量	Irinotecan-induced diarrhea (unlabeled use): Oral: 4 mg after first loose or frequent bowel movement, then 2 mg every 2 hours until 12 hours have passed without a bowel movement. If diarrhea recurs, then repeat administration	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)	Imodium A-D (McNeil)																					
	効能・効果	Cancer treatment-induced diarrhea (eg, irinotecan induced)																					
	用法・用量	Irinotecan-induced diarrhea (unlabeled use): Oral: 4 mg after first loose or frequent bowel movement, then 2 mg every 2 hours until 12 hours have passed without a bowel movement. If diarrhea recurs, then repeat administration																					
	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 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	ASCO（米国臨床腫瘍学会）ガイドライン Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Irinotecan-induced diarrhea (unlabeled use)
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	Oral: 4 mg after first loose or frequent bowel movement, then 2 mg every 2 hours until 12 hours have passed without a bowel movement. If diarrhea recurs, then repeat administration
		ガイドラインの根拠論文	J Clin Oncol 22:2918-2926. 2004
	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	
		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) ランダム化比較試験の報告ではないが、単アーム試験の結果として、23名のイリノテカン(CPT-11) 400-600mg/m<sup>2</sup> 3週毎に受ける患者さんで、下痢が起こった際に、ロペラミド2mg2時間毎(ロペラミド大量療法)を下痢が止まるまで継続した。ロペラミド投与量の中央値は、21カプセル(4-72カプセル)であった。1名の患者のみが、大量ロペラミド療法に効果なく、入院、点滴治療を必要とした(J Natl Cancer Inst. 1994;86(6):446.)。他にも、複数の大量ロペラミド療法の有効性を示した報告がある(J Clin Oncol 14:1128-1135, 1996, J Clin Oncol 15:251-260, 1997)。

<日本における臨床試験等>

1) イリノテカン (CPT-11) に伴う下痢症は時に重症となり、致命的副作用となるため、患者を致命的副作用から救うためにも止痢剤の適正使用は必須の事項と思われる。植原らは、イリノテカン投与後重症下痢症を来したが、ASCOガイドラインにのっとり、ロペラミド大量療法 (1回 2mg を 2時間毎に投与、1日 24カプセル) を投与し、救命できた症例を報告している (腫瘍内科,5(3):353-358, 2010)。

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

- 1) The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea. Clin Colorectal Cancer. 2005 Mar;4(6):375-81; discussion 382-3.
- 2) Chemotherapy induced diarrhea. J Oncol Pharm Pract. 2007 Dec;13(4):181-98.

(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) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8<sup>th</sup> edition 2008

<日本における教科書等>

- 1) がん診療レジデントマニュアル第5版 医学書院 2010年

(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) ASCO (米国臨床腫瘍学会) ガイドライン Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea J Clin Oncol 22:2918-2926. 2004
- 2)

<日本におけるガイドライン等>

(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) 我が国でも、実地臨床において、ASCO (米国臨床腫瘍学会) ガイドラインや、がん診療レジデントマニュアルに基づいて、止痢の選択が行われている現状にある。イリノテカンの副作用である下痢は時に重症となり、致命的副作用であるため、患者を致命的副作用から救うためにもロペラミドの適正使用は

必須の事項と思われる。

(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>

1) 化学療法(イリノテカン)に伴う重症な下痢を効能・効果に追加することは、患者を致命的な副作用から救うためにも妥当と思われる。

<要望用法・用量について>

1) 我が国での、ロペラミドの承認用量は、4mg/日であるが、イリノテカンによる重症下痢症に対して、大量療法を行うことは妥当なことと思われる。副作用として、腸閉塞などがあるが、これまでに、イリノテカンによる重症下痢症が生じている状況で重症腸閉塞を引き起こした報告はない。

<臨床的位置づけについて>

1) イリノテカンの副作用である下痢は時に重症となり、致命的副作用であるため、患者を致命的副作用から救うためにもロペラミドの適正使用は必須の事項と思われる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 臨床試験は必要なし。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)