

第 64 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
議事次第

令和 7 年 7 月 4 日(金)
オンライン会議
(厚生労働省)

議 事

1. 要望の医療上の必要性に係る検討状況等について
2. 開発要請を行った要望に係る検討状況等について
3. 開発要請品目の公知申請への該当性について
4. 企業から提出された開発工程表等について
5. その他

配付資料一覧

検討会議の概要

資料 1 検討会議における検討の進め方

専門作業班（WG）の検討状況の概要等

資料 2-1 要望の医療上の必要性に係る検討状況等について

資料 2-2 開発要請を行った要望に係る検討状況等について

開発要請品目の公知申請への該当性について

資料 3-1 リツキシマブ（遺伝子組換え）

資料 3-2 インドシアニングリーン

資料 3-3 インドシアニングリーン

資料 3-4 トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物

開発要請・開発企業の募集を行った品目の進捗状況

資料 4-1 企業から提出された開発工程表について

資料 4-2 企業から提出された開発工程表における進捗について

資料 4-3 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅰ回要望）

資料 4-4 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅱ回要望）

資料 4-5 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅲ回要望）

資料 4-6 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅳ回要望）

資料 5 開発企業の募集を行った医薬品のリスト

参考資料 1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

参考資料 2 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員

参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について

参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー

参考資料 4-1 医療上の必要性の評価の基準について

参考資料 4-2 開発要請先企業の指定の考え方について

参考資料 5 人道的見地から実施される治験の制度該当性基準について

参考資料 6 特定用途医薬品への該当性の基準について

参考資料 7 執行部に所属している学会について

以上

- ・医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。
- ・未承認薬・適応外薬に係る要望を公募(第Ⅰ回 2009.6.18～8.17、第Ⅱ回 2011.8.2～9.30、第Ⅲ回(第一期 2013.8.1～12.27、第二期 2013.12.28～2014.6.1、第三期 2014.6.2～2014.12.31、第四期 2015.1.1～2015.6.30))
- ・現在は、随時募集で要望を募集している(第Ⅳ回 2015.7.1～)。

○未承認薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認されている医薬品。

○適応外薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む)されている医薬品。

○未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれの国でも未承認であるが、一定の要件を満たしている医薬品。

医療上の必要性の評価基準

次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1)適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

- ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(2)医療上の有用性が次のいずれかの場合

＜未承認薬、適応外薬＞

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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

＜未承認薬迅速実用化スキーム対象品目＞

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 国内外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

医療上の必要性を評価

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬
検討会議

WG(分野ごと設置)

【学会、患者団体等】
未承認薬・適応外薬に係る要望

【関連学会、製薬企業】
要望に係る見解の提出

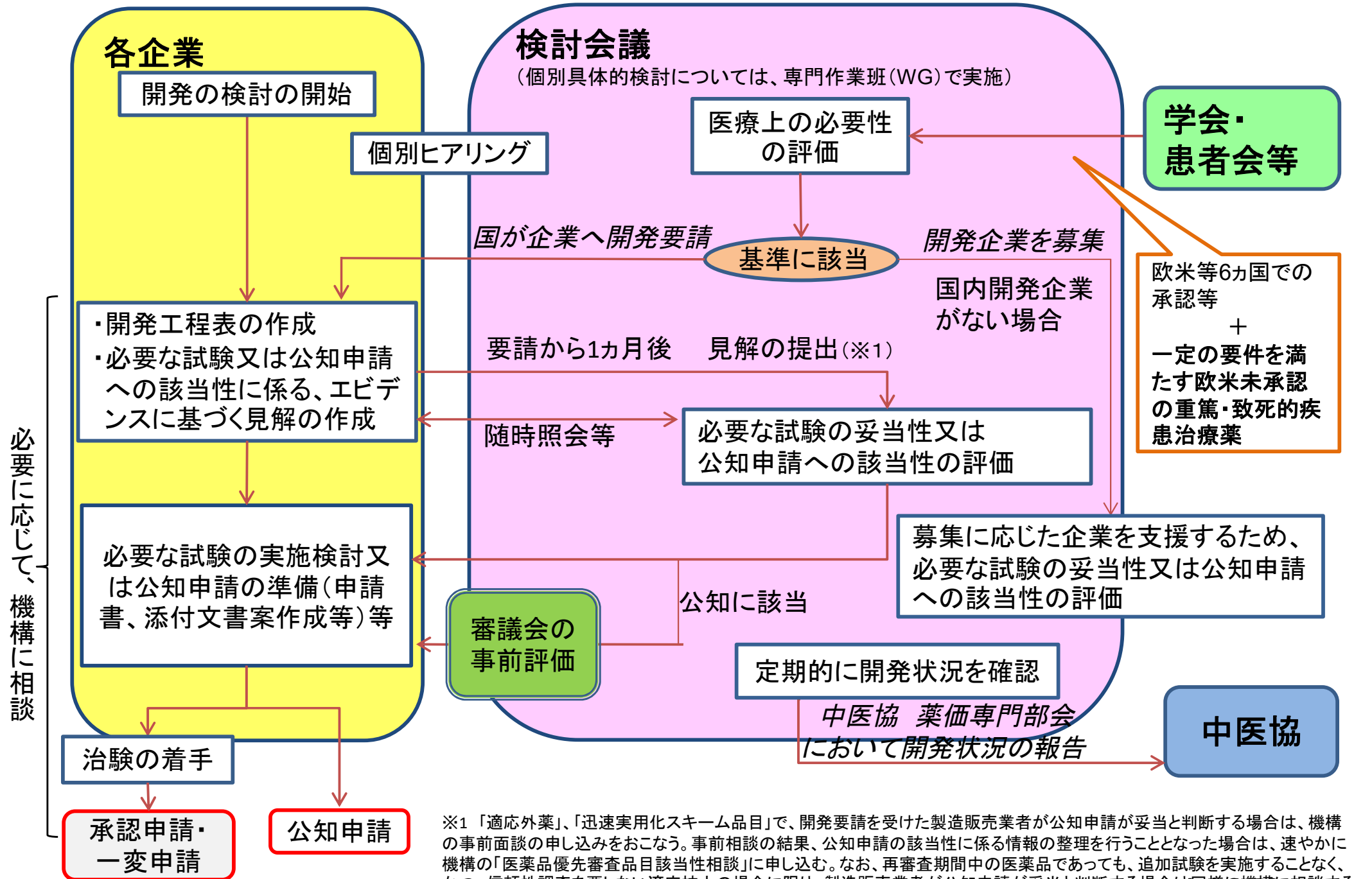
【製薬企業】

承認申請に向けた開発の実施

【開発支援】

- ・希少疾病用医薬品指定等により開発支援
- ・公知申請への該当性の妥当性を確認
- ・承認申請のために実施が必要な試験の妥当性を確認

検討会議における検討の進め方



※1 「適応外薬」、「迅速実用化スキーム品目」で、開発要請を受けた製造販売業者が公知申請が妥当と判断する場合は、機構の事前面談の申し込みをおこなう。事前相談の結果、公知申請の該当性に係る情報の整理を行うこととなった場合は、速やかに機構の「医薬品優先審査品目該当性相談」に申し込む。なお、再審査期間中の医薬品であっても、追加試験を実施することなく、かつ、信頼性調査を要しない適応拡大の場合に限り、製造販売業者が公知申請が妥当と判断する場合は同様に機構に相談する。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

資料2-1

学会や患者団体等から提出された要望のうち、医療上の必要性に係る検討状況

(令和7年7月4日 第64回会議) ※ 要望等の件数は会議1ヶ月前締め

			第Ⅰ～Ⅲ回 要望※1	第Ⅳ回 要望※1	合計	前回からの変動理由 (括弧内は前回会議からの増減)
学会・患者団体等からの要望総数			832件	245件 (+5)	1077件	新規要望を受理(+5件) ※2
専門WG	検討中		4件	48件 (+4)	52件	新規要望を受理(+5件)、取り下げ(-1件)
	検討済	必要性高い	348件	116件	464件	
		必要性高くない	187件	16件	203件	
本会議	検討済	必要性高い	348件	116件 (+5)	464件	前回会議で評価済み(+5件)
		必要性高くない	187件	16件	203件	
対象外	既に開発中		21件	9件	30件	
	取り下げ等		272件	56件 (+1)	328件	取り下げ(+1件)

※1 要望受付時期：第Ⅰ回 2009.6.18～8.17、第Ⅱ回 2011.8.2～9.30、第Ⅲ回 2013.8.1～2015.6.30、第Ⅳ回 2015.7.1～随時募集

※2 個々の品目の詳細は別添を参照

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧(第Ⅰ～Ⅲ回要望)

別添

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
＜抗菌・抗炎症WG＞									
1	Ⅲ-④-13	メロニダゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	小児(12歳以上)にはメロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリンとし1回25mg/kg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
2	Ⅲ-④-14	ラベプラゾールナトリウム	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ラベプラゾール(RPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>30kg未満はRPZ5mg、30kg以上はRPZ10mgで成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	エーザイ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
3	Ⅲ-④-15	オメプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	オメプラゾール(OMP)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満はOMP10mg、30-40kg未満はOMP20mg、40kg以上は成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
4	Ⅲ-④-16	ランソプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ランソプラゾール(LPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満はLPZ15mg、30-40kg未満はLPZ30mg、40kg以上は成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	武田薬品工業株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中

未承認薬	0
適応外薬	4
合計	4

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧(第Ⅳ回要望)

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
＜代謝・その他WG＞									
1	IV-194	ヒドロキシコバラミン	ビタミンB12反応性メチルマロン酸血症、 cblC異常症における代謝動態の改善	1～14mg/週 筋注または静注	日本先天代謝異常学会	エイワイファーマ株式会社	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中
2	IVS-33	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	未熟児貧血	週1回10μg/kgを皮下投与する	日本新生児成育医学会	協和キリン株式会社	迅速実用化	○	要望書の内容について要望者に確認中
＜循環器WG＞									
3	IV-54	アミドトリゾ酸ナトリウムメゲルミン液	大腸CT検査の前処置における腸管内残渣の標識	通常、成人には本剤20-100mL(腸管洗浄剤の容量に対し本剤5%程度)を検査前に腸管洗浄剤とあわせて投与する。	日本消化器がん検診学会	バイエル薬品株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中
4	IV-98	ドロスピレノン、エチニルエストラジオール ベータデクス(24錠の実薬と4錠のプラセボ錠からなる)	月経前不快気分障害(PMDD)	1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って(淡赤色錠から開始する)28日間連続経口投与する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。	公益社団法人日本産科婦人科学会	バイエル薬品	適応外薬		今後の方針を検討中
5	IV-103	リバーロキサバン	深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後3ヶ月までは15mgを1日1回食後に経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、10mgを1日1回経口投与に減量する事も考慮する*。*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合	日本静脈学会	バイエル薬品	適応外薬		今後の方針を検討中
6	IV-104	アピキサバン	静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制	通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。6ヶ月間の維持療法後は再発と出血のリスクを勘案して5mgまたは2.5mgを1日2回経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、2.5mgを1日2回経口投与に減量する事も考慮する*。*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合	日本静脈学会	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
7	IV-163	デクスラゾキサン	小児悪性腫瘍患者におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用による心筋症発症抑制および重症化抑制	心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法 使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキサンを更に希釈して使用すること。 ドキソルビンあるいはエピルビン投与前15分かけてデクスラゾキサンを静脈内注入により投与する。ドキソルビンあるいはエピルビンを以後も投与する場合はデクスラゾキサンの投与も継続する。ただし静注により投与しないこと。 デクスラゾキサンのドキソルビンあるいはエピルビンに対する推奨用法用量比率は10:1である(例えば、500mg/m² デクスラゾキサン: 50mg/m²ドキソルビン、600mg/m² デクスラゾキサン: 60mg/m²エピルビン)。デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキソルビンあるいはエピルビンを投与する。 小児の場合 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療を受ける小児・思春期の心筋症発生抑制および重症化抑制。腫瘍制御を維持するためにドキソルビンあるいはエピルビン等治療を継続する小児がん・肉腫において、ドキソルビンあるいはエピルビン等投与に伴う心筋症の発現率および重症度を低下させる。	一般社団法人 日本腫瘍循環器学会	キッセイ薬品工業株式会社	適応外薬	○	企業見解確認中
8	IV-164	デクスラゾキサン	成人転移性乳癌患者におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心筋症発症抑制	心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法 使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキサンを更に希釈して使用すること。 ドキソルビンあるいはエピルビン投与前15分かけてデクスラゾキサンを静脈内注入により投与する。ドキソルビンあるいはエピルビンを以後も投与する場合はデクスラゾキサンの投与も継続する。ただし静注により投与しないこと。 デクスラゾキサンのドキソルビンあるいはエピルビンに対する推奨用法用量比率は10:1である(例えば、500mg/m² デクスラゾキサン: 50mg/m²ドキソルビン、600mg/m² デクスラゾキサン: 60mg/m²エピルビン)。デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキソルビンあるいはエピルビンを投与する。 成人の場合: 累積ドキソルビン量300 mg/m²あるいは累積エピルビン量540 mg/m²腫瘍制御を維持するためにドキソルビンあるいはエピルビン治療を継続する転移性乳がんにおいて、ドキソルビンあるいはエピルビン投与に伴う心筋症の発現率および重症度を低下させる。ドキソルビンあるいはエピルビン開始とともにデクスラゾキサンを使用しないこと。	一般社団法人 日本腫瘍循環器学会	キッセイ薬品工業株式会社	適応外薬		企業見解確認中
9	IV-167	ガルカナズマブ (遺伝子組換え)	群発頭痛発作の発症抑制	300mgを1ヶ月間隔で皮下投与する。	個人	日本イーライリリー株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中
10	IV-170	尿素(13C)	小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの感染診断	通常、 <u>小児・未成年者(青年)</u> には、尿素(13C)として100mg(1錠)を空腹時に経口投与する。	一般社団法人日本ヘリコバクター学会	大塚製薬株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
11	IV-191	リツキシマブ(遺伝子組換え)	○ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ※リツキシマブ(遺伝子組換え)の効能又は効果として、既に後天性血栓性血小板減少性紫斑病に対する承認が得られているが、効能又は効果に関連する注意において再発又は難治の場合に使用が制限されていることから、当該使用上の注意の改訂を希望する。	〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。 〈効能共通〉 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。	一般社団法人 日本血液学会	全薬工業株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
12	IV-198	tenecteplase	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)	体重kg当たりtenecteplase 0.25mgを静脈内ボラス投与する。	日本脳卒中学会	Boehringer Ingelheim(欧州、豪州、アジア)	未承認薬		企業見解待ち
13	IV-201	無水エタノール	不整脈(心房性および心室性)に対する経皮的エタノール注入療法	目標血管に対し1ccを2分かけて注入する。標的血管によって合計4回までの注入を繰り返す	日本不整脈心電学会	扶桑薬品 ヴィアトリス・ヘルスケア	適応外薬		要望書を確認中
14	IVS-32	アミノレブリン酸塩酸塩	経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化 <u>尿管鏡検査時における上部尿路上皮癌の可視化</u>	<u>＜経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化＞</u> 通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20mg/kgを、膀胱鏡挿入2～8時間前に、水に溶解して経口投与する。 <u>＜尿管鏡検査時における上部尿路上皮癌の可視化＞</u> 通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20mg/kgを、尿管鏡挿入2～8時間前に、水に溶解して経口投与する。	一般社団法人 日本泌尿器科学会、一般社団法人 日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会、泌尿器光学研究会	SBIファーマ株式会社	迅速実用化		要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
<精神・神経WG>									
15	IV-199	Cisatracurium besylate (成人)	気管挿管時の筋弛緩、麻酔時の筋弛緩、ならびに集中治療室における呼吸管理時の筋弛緩	静脈内投与 気管挿管時: 0.10~0.15 mg/kg 維持: 0.02~0.03 mg/kg(10~25分毎) 持続投与: 3 mcg/kg/min(開始時) 1~2 mcg/kg/min(安定時)	公益社団法人 日本麻酔科学会	Abbvie Aspen Kalceks Omega	未承認薬		要望書を確認中
16	IV-200	Cisatracurium besylate (小児)	気管挿管時の筋弛緩、麻酔時の筋弛緩、ならびに集中治療室における呼吸管理時の筋弛緩	静脈内投与 気管挿管時: 【成人】0.10~0.15 mg/kg 【2~12歳】0.10~0.15 mg/kg 【1~23ヶ月】0.15 mg/kg 維持: 【成人】0.02~0.03 mg/kg (10~25分毎) 【2~12歳】0.02 mg/kg 持続投与: 【成人】 3 mcg/kg/min (開始時)、1~2 mcg/kg/min (安定時) 【2~12歳】 3 mcg/kg/min (開始時)、1~2 mcg/kg/min (安定時)	公益社団法人 日本麻酔科学会	Abbvie Aspen Kalceks Omega	未承認薬	○	要望書を確認中
17	IV-204	プロプラノロール塩酸塩	本態性高血圧症(軽症~中等症) 狭心症 褐色細胞腫手術時 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防 片頭痛発作の発症抑制 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 本態性振戦	1.本態性高血圧症(軽症~中等症)に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30~60mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は120mgまで漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 2.狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 3.期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合 成人:通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 小児:通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5~2mg/kgを、低用量から開始し、1日3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果が不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。 4.片頭痛発作の発症抑制に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20~30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。 5.右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合 通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5~2mg/kgを、低用量から開始し、1日3~4回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。効果が不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができる。 6.本態性振戦に使用する場合 経口、10mg~30mg/日。1日に1~3回に分割投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日投与量として60mgを超えないこと。	日本神経学会	太陽ファルマ株式会社	適応外薬		要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
18	IVS-16	glycyl-L-2-methylpropyl-L-glutamic acid (グリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸) (trofinetide(トロフィネチド) (開発名: NNZ-2566))	レット症候群に起因する運動・神経系の諸障害の改善および進行の停止	レット症候群患者に対してグリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸として1日70 mg/kg 分2(成人(15歳超))を経口投与により使用する。	認定NPO法人 レット症候群支援機構	Neuren Pharmaceuticals, Ltd. (豪)(ニューレンファーマシューティカルズリミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc. (米)(アカディアファーマシューティカルズインコーポレイテッド)	迅速実用化		要望書を確認中
19	IVS-17	glycyl-L-2-methylpropyl-L-glutamic acid (グリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸) (trofinetide(トロフィネチド) (開発名: NNZ-2566))	レット症候群に起因する運動・神経系の諸障害の改善および進行の停止	レット症候群患者に対してグリシル-L-2-メチルプロリル-L-グルタミン酸として1日200 mg/kg分2(小児(5-15歳))を経口投与により使用する。	認定NPO法人 レット症候群支援機構	Neuren Pharmaceuticals, Ltd. (豪)(ニューレンファーマシューティカルズリミテッド) ACADIA Pharmaceuticals Inc. (米)(アカディアファーマシューティカルズインコーポレイテッド)	迅速実用化	○	要望書を確認中
＜抗菌・抗炎症WG＞									
20	IV-3	クラリスロマイシン	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部が要望内容	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。15-30kg未満は15mg/kg/日、30-40kg未満は15mg/kg/日、40kg以上は成人量と同様である。 ※下線部が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	大正製薬株式会社 アボット ジャパン株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中
21	IV-4	アモキシシリン	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部が要望内容	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。15-30kg未満は50mg/kg/日、30-40kg未満は1500mg/日、40kg以上は成人量と同様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	協和発酵キリン株式会社 アステラス製薬株式会社 武田薬品工業株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
22	IV-42	エソメプラゾール	下記における小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	15-30kg未満 30-40kg未満 エソメプラゾール 10mg/日 20mg/日 AMPC 50mg/kg/日 1500mg/日 CAM 15mg/kg/日 15mg/kg/日 MNZ 500mg/日 (25kg以上) 500mg/日 40kg以上に関しては、成人用量に準じる。通常、成人にはエソメプラゾールとして1 回20mg、アモキシシリン水和物として1 回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1 回200mg(力価)の3 剤を同時に1 日2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回400mg(力価)1 日2 回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、小児(12 歳以上)にはアモキシシリン水和物として1 回50mg/kg(力価)、メロニダゾールとして1 回250mg(力価)、及びエソメプラゾールとして1 回10mg(15-30kg 未満)または20mg(30-40kg 未満)の3剤を同時に1 日2 回、7 日間経口投与する。	日本ヘリコバクター学会 日本小児栄養消化器肝臓学会 日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
23	IV-90	トシリズマブ	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	体重: ≥ 30kg: 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 体重: <30kg: 1回162mgを3週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	更新情報を要望者に確認中
24	IV-91	トシリズマブ	全身型若年性特発性関節炎	体重: ≥ 30kg: 1回162mgを1週間間隔で皮下注する。 体重: <30kg: 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	更新情報を要望者に確認中
25	IV-107	トシリズマブ	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善	通常、成人にはトシリズマブ として1回162mgを1週間隔で皮下注射する。	日本リウマチ学会 日本呼吸器学会	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
26	IV-182	ヒドロキシクロロキン硫酸塩(成人)	関節リウマチ	通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として200mg又は400mgを1日1回食後に経口投与する。 ただし、1日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。 女性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.85 男性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.9 ・理想体重が31kg以上46kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)を経口投与する。 ・理想体重が46kg以上62kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)と1日1回2錠(400mg)を1日おきに経口投与する。 ・理想体重が62kg以上の場合、1日1回2錠(400mg)を経口投与する	一般社団法人日本リウマチ学会	サノフィ株式会社	適応外薬		検討中
27	IV-184	ヒドロキシクロロキン硫酸塩(小児)	若年性特発性関節炎	通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として200mg又は400mgを1日1回食後に経口投与する。 ただし、1日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。 女性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.85 男性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.9 ・理想体重が31kg以上46kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)を経口投与する。 ・理想体重が46kg以上62kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)と1日1回2錠(400mg)を1日おきに経口投与する。 ・理想体重が62kg以上の場合、1日1回2錠(400mg)を経口投与する。	一般社団法人日本リウマチ学会	サノフィ株式会社	適応外薬	○	検討中
28	IV-187	トシリズマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な(重症型)下記疾患 <u>再発性多発軟骨炎</u>	1回162mgを2週間隔で皮下注射する。さらに効果不十分の場合、1回162mgを1週間隔で皮下注射する。	一般社団法人日本リウマチ学会	中外製薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
29	IV-192	アドレナリン	マムシ抗毒素投与の際のアナフィラキシー予防	成人に対してまむし抗毒素の投与前にアドレナリン1回0.25 - 0.3 mgを皮下注射または筋肉内注射する	日本中毒学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
30	IV-195	ニトロフラントイン	ニトロフラントインに感受性がある、もしくは感受性が強く疑われる原因菌によって引き起こされる急性単純性膀胱炎の治療に適応される。	成人において100mgを1日2回、投与期間は5から7日とする。食事と一緒に服用。	日本感染症学会、日本化学療法学会	Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc.	未承認薬		要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
31	IV-196	エルタペネムナトリウム	1.1 複雑性腹腔内感染症 エルタペネム(一般名:エルタペネムナトリウム、商品名:INVANZ)は、<i>Escherichia coli</i>, <i>Clostridium clostridioforme</i>, <i>Eubacterium lentum</i>, <i>Peptostreptococcus species</i>, <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Bacteroides distasonis</i>, <i>Bacteroides ovatus</i>, <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>, または <i>Bacteroides uniformis</i> に起因する複雑性腹腔内感染症の成人患者および小児患者(生後3ヵ月以上)の治療に適應される。 1.2 骨髄炎を伴わない糖尿病性足感染症を含む複雑性皮膚・皮膚構造感染症 エルタペネムは、骨髄炎を伴わない糖尿病性足感染症を含む、<i>Staphylococcus aureus</i> (メチシリン感受性分離菌のみ), <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Peptostreptococcus species</i>, <i>Porphoryomonas asaccharolytica</i>, または <i>Prevotella bivia</i> による複雑性皮膚・皮膚構造感染症の成人患者および小児患者(生後3ヵ月以上)の治療に適應される。エルタペネムは、骨髄炎を合併した糖尿病性足感染症では研究されていない[臨床試験(14)を参照]。 1.3 市中肺炎 エルタペネムは、菌血症、インフルエンザ菌(β-ラクタマーゼ非産生菌のみ)、モラクセラ・カタラーリスが同時に存在する場合を含む、肺炎球菌(<i>Streptococcus pneumoniae</i>) (ペニシリン感受性菌のみ) による市中肺炎の成人患者および小児患者(生後3ヵ月以上)の治療に適應される。 1.4 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症 エルタペネムは、大腸菌(菌血症を合併している場合を含む)または肺炎桿菌による腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の成人患者および小児患者(生後3ヵ月以上)の治療に適應される。 1.5 分娩後子宮内膜筋膜炎、敗血症性流産、婦人科手術後感染症を含む急性骨盤内感染症 エルタペネムは、<i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Escherichia coli</i>,	2.1 すべての患者への使用説明 静脈内または筋肉内投与の場合 エルタペネムを他の薬剤と混合または混注しないこと。デキストロース(α-D-グルコース)を含む希釈液を使用しないこと。 エルタペネムは、点滴静脈内注射で最長14日間または筋肉内注射で最長7日間で投与することができる。静脈内投与の場合、エルタペネムは30分かけて注入する。 筋肉内投与が適切な感染症の治療では、エルタペネムの静脈内投与の代わりとして筋肉内投与が使用できる。 2.2 治療レジメン 13歳以上 13歳以上の患者におけるエルタペネムの用量は、1日1回1グラム(g)である[臨床薬理(12.3)を参照]。 生後3ヵ月～12歳 生後3ヵ月から12歳までの患者におけるエルタペネムの用量は、15mg/kgを1日2回(1g/日を超えない)である。 表1にエルタペネムの治療指針を示す。(表1は要望書参照) 2.3 成人における予防レジメン 表2に成人における予防指針を示す(表2は要望書参照) 2.4 腎機能障害のある患者 エルタペネムは、腎機能障害のある成人患者における感染症の治療に使用することができる。クレアチニンクリアランスが30mL/分/1.73m²以上の患者では、投与量の調整は必要ない。クレアチニンクリアランス$\leq$30mL/分/1.73m²および末期腎疾患(クレアチニンクリアランス$\leq$10mL/分/1.73m²)の成人患者には、1日500mgを投与する。血液透析前6時間以内にエルタペネムを投与する場合は、150mgの追加投与が推奨される。腎機能障害のある小児患者におけるデータはない。 2.5 血液透析中の患者 血液透析を受けている成人患者に対して、エルタペネムを1日推奨用量である500mgを血液透析前6時間以内に投与する場合、血液透析後に150mgを追加投与することが推奨される。エルタペネムを血液透析の6時間以上前に投与する場合は、追加投与は必要ない。腹膜透析または血液濾過を受けている患者におけるデータはない。血液透析を受けている小児患者におけるデータはない。 血清クレアチニンデータのみが入手可能な場合、クレアチニンクリアランスの推定には以下の式が使用できる。血清クレアチニンは腎機能の定常状態を表すはずである。 男性: (体重(kg) × (140-年齢(歳)) / (72)) × 血清クレアチニン(mg/100mL) 女性: (0.85) × (男性について計算した値) 2.6 肝機能障害のある患者 肝機能障害のある患者では、用量調節の推奨はできない[特定の人口における使用(8.7)および臨床薬理学(12.3)を参照]。 2.7 投与のための調製及び溶解 バイアル 成人および13歳以上の小児患者 静脈内投与の調整: エルタペネムを他の薬剤と混合または混注しないこと。 デキストロース(α-D-グルコース)を含む希釈剤を使用しないこと。 エルタペネムは、必ず投与前に溶解し、更に希釈して使用すること。	日本感染症学会、日本化学療法学会	Merck & Co., Inc.	未承認薬		要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
			Bacteroides fragilis, Porphyromonas asaccharolytica, Peptostreptococcus species, Prevotella biviaに起因する分娩後子宮内臓筋膜炎、敗血症性流産、婦人科手術後感染症を含む急性骨盤内感染症の成人患者および小児患者（生後3ヵ月以上）の治療に適應される。 1.6 待機的大腸手術後の手術部位感染の予防 エルタペネムは、成人において、待機的大腸手術後の手術部位感染の予防に適應される。 1.7 用法 薬剤耐性菌の発生を抑え、エルタペネムや他の抗菌薬の効果を維持するため、エルタペネムは、感受性菌が原因であることが証明されているか、強く疑われる感染症の治療や予防にのみ使用されるべきである。培養や感受性の情報が入手できる場合は、抗菌薬療法の選択や変更の際に考慮すべきである。そのようなデータがない場合、地域の疫学と感受性パターンを経験的治療選択の参考にしてもよい。	1. エルタペネムの1gバイアルを10mLの注射用水、0.9% 塩化ナトリウム注射液、または注射用静菌水のいずれかで溶解する。注射器には21ゲージ以下の注射針を用いる。注：針のない静注システムの使用は推奨されない。 2. よく振って溶解したバイアル内容物を直ちに0.9%塩化ナトリウム注射液50mLに移す。 3. 点滴は、溶解後6時間以内に完了すること。 筋肉内投与の調整 エルタペネムは、必ず投与前に溶解して使用すること。 1. エルタペネムの1gバイアルを3.2mLの1.0%塩酸リドカイン注射液（エピネフリンを含まない）に溶解する。バイアルをよく振って溶液にする。 2. 直ちにバイアルから内容物を抜き取り、大型の筋肉（腎筋や大腿外側など）に深部筋肉内注射する。 3. 溶解した筋肉注射液は、調製後1時間以内に使用すること。注：溶解液は静脈内に投与しないこと。 生後3ヵ月から12歳までの小児患者 静脈内投与の調整 エルタペネムを他の薬剤と混合または混注しないこと。 デキストロース（α-D-グルコース）を含む希釈剤を使用しないこと。 エルタペネムは、必ず投与前に溶解し、更に希釈して使用すること。 1. エルタペネムの1gバイアルを10mLの注射用水、0.9% 塩化ナトリウム注射液、または注射用静菌水のいずれかで溶解する。注射器には21ゲージ以下の注射針を用いる。注：針のない静注システムの使用は推奨されない。 2. よく振って溶解し、直ちに15mg/kg体重相当量（1g/日を超えないこと）を抜き取り、0.9%塩化ナトリウム注射液で最終濃度が20mg/mL以下になるように希釈する。使用しなかったエルタペネム溶解液の入ったバイアルは廃棄する。 3. 点滴は、溶解後6時間以内に完了すること。 筋肉内投与の調整 エルタペネムは、必ず投与前に溶解して使用すること。 1. エルタペネムの1gバイアルを3.2mLの1.0%塩酸リドカイン注射液2（エピネフリンを含まない）に溶解する。バイアルをよく振って溶液にする。 2. 直ちに15mg/kg体重相当量（1g/日を超えないこと）を抜き取り、大型の筋肉（腎筋や大腿外側など）に深部筋肉内注射する。使用しなかったエルタペネム溶解液の入ったバイアルは廃棄する。 3. 溶解した筋肉注射液は、調製後1時間以内に使用すること。注：溶解液は静脈内に投与しないこと。 保存方法 希釈液で調製した場合、エルタペネム（注射用エルタペネム）は室温（25℃）で6時間、冷蔵（5℃）で24時間とその後冷蔵から取り出してから4時間以内の使用においては、十分な効力を維持する。エルタペネムの溶液は凍結させないこと。 投与前に、エルタペネム（注射用エルタペネム）の添付文書を参照のこと。 非経口用医薬品は、溶液や容器が許す限り、使用前に粒子状物質や変色がないか目視で検査すること。エルタペネムの溶液は無色から淡黄色までの範囲である。 この範囲内の色の変化は、製品の効力には影響しない。					

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
32	IV-205	サリルマブ（遺伝子組換え）	リウマチ性多発筋痛症	通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回200 mgを2週間隔で皮下投与する。	一般社団法人日本リウマチ学会	サノフィ株式会社	適応外薬		要望書を確認中
33	IV-206	サラゾスルファピリジン	関節リウマチ 若年性特発性関節炎 6歳以上に限る。	関節リウマチ： 本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること。通常、サラゾスルファピリジンとして成人1日投与量1gを朝食及び夕食後の2回に分割経口投与する。 若年性特発性関節炎： 1日30～50mg/kgを2回に分けて投与する。 胃腸症状の副作用を軽減するため、予定維持量の4分の1から3分の1量で開始し、1か月後に維持量に達するまで毎週増量する。 最大用量は1日1gとする。	一般社団法人日本リウマチ学会	あゆみ製薬株式会社	適応外薬	○	要望書を確認中
34	IVS-31	ジクロフェナクナトリウム	カベシタピン誘発性手足症候群の予防	適量を1日2回手足に塗布する。	一般社団法人 日本癌治療学会	祐徳薬品工業株式会社、日本臓器製薬株式会社、帝國製薬株式会社	迅速実用化		要望書を確認中
35	IVS-34	ルキシソリチニブリン酸塩（成人）	慢性活動性EBウイルス病（慢性活動性EBウイルス感染症、CAEBV）の疾患活動性（炎症症状）の抑制	本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量はルキシソリチニブリン酸塩として1回5mg～20mgの範囲とし血小板数により適宜増減する。	日本血液学会	ノバルティスファーマ株式会社	迅速実用化		要望書を確認中
36	IVS-35	ルキシソリチニブリン酸塩（小児）	慢性活動性EBウイルス病（慢性活動性EBウイルス感染症、CAEBV）の疾患活動性（炎症症状）の抑制	13歳以上には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量はルキシソリチニブリン酸塩として1回5mg～20mgの範囲とし血小板数により適宜増減する。 12歳は10 mg/回 1日2回 6歳以上12歳未満は 5mg/回 1日2回 6歳未満は4mg/m2/回 1日2回とする。 28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。また、2歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量の適切性について、臨床試験で十分な検討は行われていない。	日本血液学会	ノバルティスファーマ株式会社	迅速実用化	○	要望書を確認中
＜抗がんWG＞									
37	IV-20	ビンブラスチン硫酸塩	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m2とビンブラスチン硫酸塩6mg/m2との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	日本化薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
38	IV-21	メトトレキサート	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m2とビンブラスチン硫酸塩6mg/m2との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
39	IV-138	エトポシド	造血幹細胞移植の前治療	同種造血幹細胞移植前治療として、1日15～30mg/kgを点滴静注し、2日間投与する。自己造血幹細胞移植前治療として、1日500mg/m2を点滴静注し、3日間投与、もしくは1日400mg/m2を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
40	IV-139	エトポシド	造血幹細胞移植の前治療	(小児) 同種造血幹細胞移植前治療として、 標準体重30kg未満:1日60 mg/kg、標準体重30kg以上:1日1800 mg/m2 (最大3000 mg)を点滴静注し、1日間投与する。 自己造血幹細胞移植前治療として、 1日200 mg/m2 を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	適応外薬	○	要望書の内容について要望者に確認中
41	IV-146	メルファラン(成人)	造血幹細胞移植の前治療	成人 メルファランとして1日1回60mg/m2を3日間投与(メルファラン3日間総量180mg/m2)する。 多発性骨髄腫に対してはメルファランとして1日1回100mg/m2を2日間投与(メルファラン2日間総量200mg/m2)も可とする。	日本造血・免疫細胞療法学会	アスペンジャパン株式会社	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中
42	IV-147	メルファラン(小児)	造血幹細胞移植の前治療	小児 メルファランとして1日1回70mg/m2を3日間投与(メルファラン3日間総量210mg/m2)する。 なお、メルファラン総量及び1日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	アスペンジャパン株式会社	適応外薬	○	要望書の内容について要望者に確認中
43	IVS-30	ニムスチン塩酸塩	脳腫瘍	用法: convection-enhanced delivery (CED)を用いた腫瘍内局所投与(脳内留置カテーテルからの低流量持続投与) 用量: ニムスチン塩酸塩0.75 mg/mLを数本のカテーテルから TENT 上病変(大脳)は合計20mL投与、TENT 下病変(脳幹・小脳)は合計7mL投与	日本脳神経外科学会・日本脳腫瘍学会	アルフレッサファーマ株式会社	迅速実用化	○	企業見解待ち
44	IVS-36	無水エタノール	膵神経内分泌腫瘍に対して超音波内視鏡ガイド下に吸引生検針を用いて穿刺し、腫瘍内にエタノールを注入することで凝固壊死を引き起こし、腫瘍制御を行う。ホルモン産制性腫瘍では、注入によりホルモン分泌能を抑制させる。	患者当たり1日注入量は最大2.0mL以内を原則とする。総注入量が1日最大注入量を超える場合、数日に分けて治療を行うが、初回注入後の臨床経過を十分に観察した上で、週2回の注入手技を限度とする。	日本膵臓学会	扶桑工業株式会社	迅速実用化		企業見解待ち
<生物WG>									
45	IV-188	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	0.5mLを0ヶ月と6か月の二回筋肉注射。二回目が6ヶ月より前になってしまった場合、二回目から少なくとも4か月経ってから三回目を投与。	日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、日本血液学会	Pfizer Inc.	未承認薬		要望書を確認中
46	IV-193	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	0.5mL 筋肉注射 1ヶ月以上の間隔をあげて二回投与	日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、日本血液学会	GlaxoSmithKline	未承認薬		要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
47	IV-207	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	初回：0.5mL 筋注。2～5ヶ月は3回、それぞれ一ヶ月以上あけて投与。6ヶ月～10歳は2回、2ヶ月以上あけて投与。11歳以上は2回、1ヶ月以上あけて投与。 ブースター：初回ワクチン完了1年後と、その後2～3年ごと	日本小児感染症学会、 日本小児科学会	GlaxoSmithKline	未承認薬	○	要望書を確認中
48	IV-208	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	初回：1回0.5mLを6か月間隔で二回筋注。あるいは、1回0.5mLを3回（2回目は1回目から1ヶ月以上あけて、3回目は2回目から4ヶ月以上あけて）筋注。 ブースター：初回ワクチン完了1年後と、その後2～3年ごと	日本小児感染症学会、 日本小児科学会	Pfizer Inc.	未承認薬	○	要望書を確認中
							未承認薬 適応外薬 迅速実用化 合計		9 30 9 48

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

資料2-2

医療上の必要性が高いと判断された要望のうち、企業に開発要請を行った要望に係る検討状況

(令和7年7月4日 第64回会議) ※ 要望等の件数は会議1ヶ月前締め

			第Ⅰ～Ⅲ回 要望※1	第Ⅳ回 要望※1	合計	前回からの変動理由 (括弧内は前回会議からの増減)
開発要請した要望総数※2			302件	100件 (+5)	402件	前回会議で評価後に開発要請 (+5件)
 専門WG	検討中		9件	36件 (-1)	45件※3	専門WGで検討終了 (-6件)、前回会議で評価後に開発要請 (+5件)
	検討済	公知申請が妥当	128件	51件 (+6)	179件	代謝・その他WGで評価 (+2件) 循環器WGで評価 (+3件)、抗がんWGで評価 (+1件) →本日の会議で審議
		その他 (治験実施等)	165件	13件	178件	
 本会議	検討済		128件	45件	173件	

※1 要望受付時期：第Ⅰ回 2009.6.18～8.17、第Ⅱ回 2011.8.2～9.30、第Ⅲ回 2013.8.1～2015.6.30、第Ⅳ回 2015.7.1～随時募集

※2 このほか、医療上の必要性が高いと判断された要望であっても、国内に開発要請する相手企業が存在しないため開発企業を公募した場合（公募を行った医薬品については資料5を参照）や、要望が取り下げられた場合がある。要望総数には、公募後に開発要請したものを含む。

※3 個々の品目の詳細は別添を参照

専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧(第Ⅰ～Ⅲ回要望)

別添

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
<代謝・その他WG>									
1	Ⅲ-①-49	バシリキシマブ(遺伝子組換え)	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	日本移植学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬		現在計画中の使用実態調査の結果を踏まえて検討予定	治験相談実施済み 国内使用実態調査、海外臨床試験の結果等を利用した申請を検討予定
2	Ⅲ-①-50	バシリキシマブ(遺伝子組換え)	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	日本移植学会	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬	○	現在計画中の使用実態調査の結果を踏まえて検討予定	治験相談実施済み 国内使用実態調査、海外臨床試験の結果等を利用した申請を検討予定
<循環器WG>									
3	Ⅱ-17	アドレナリン	0.01%注射液の剤形追加 心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	小児救急医学会	第一三共株式会社	適応外薬	○		ブレフィルドシリンジの要望について、要望者と対応協議中 学会のレジストリ結果公表待ち
<抗菌・抗炎症WG>									
4	Ⅱ-45	エタンブトール塩酸塩	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾患学会	サンド株式会社 科研製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	リファンピシンの併用剤 企業見解確認中
5	Ⅱ-72	クリンダマイシンリン酸エステル及びクリンダマイシン塩酸塩	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン(Ⅱ-111)を含む併用療法で用いられる各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
6	Ⅱ-223	ホリナートカルシウム	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン(Ⅱ-111)を含む併用療法で用いられる各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
7	Ⅱ-272.1	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾患学会	第一三共株式会社 サンド株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
	Ⅱ-272.2			日本感染症学会					

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
＜抗がんWG＞									
8	Ⅲ-②-2	三酸化ヒ素	初発を含む急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	日本新薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査依頼中
9	Ⅲ-①-73	リツキシマブ(遺伝子組換え)	小児のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(バーキットリンパ腫、前駆Bリンパ球性リンパ腫を含む)	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中(企業からの追加情報待ち)

注)提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	0
適応外薬	9
合計	9

専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧(第Ⅳ回要望)

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
<代謝・その他WG>									
1	Ⅳ-112	メトレキサート	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	日本造血・免疫細胞療学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査実施済み、企業見解待ち
2	Ⅳ-140	メトレキサート	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	日本造血・免疫細胞療学会	ファイザー株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	使用実態調査実施済み、企業見解待ち
3	Ⅳ-185	エポエチンベータペゴル(遺伝子組換え)	生後3 か月以上の小児における腎性貧血	日本小児腎臓病学会	中外製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中(公知申請の該当性に係る情報の整理中)
<循環器WG>									
4	Ⅳ-72	魚油由来静脈注射用脂肪乳剤(精製魚油エマルジョン)	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給	日本小児外科学会	フレゼニウスカービジャパン株式会社	未承認薬	○		企業見解の提出待ち
5	Ⅳ-177	フルデオキシグルコース(18F)	不明熱の原因部位の可視化(38℃以上の発熱が3 週間以上続き、一連の診療でも発熱の原因部位が不明な場合に利用)	日本核医学会、日本臨床検査医学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会	日本メジフィジックス株式会社	適応外薬			企業見解の提出待ち
<精神・神経WG>									
6	Ⅳ-157	レベチラセタム	てんかん重積	日本小児神経学会、日本てんかん学会、日本てんかん協会	ユーシービージャパン株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
7	ⅣS-8	ペバシズマブ(遺伝子組換え)	放射線脳壊死に起因する脳浮腫	日本脳神経外科学会日本放射線腫瘍学会日本定位放射線治療学会	中外製薬株式会社	迅速実用化		公知申請を希望する。	画像診断に用いる製剤の開発状況を踏まえて検討中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
＜抗菌・抗炎症WG＞									
8	IV-189	コルヒチン	ベーチェット病	厚生労働科学研究 補助金（難治性疾 患政策研究事業） ベーチェット病に関 する調査研究班、 日本ベーチェット病 学会	高田製薬株式会社	適応外薬			企業見解の提出待ち
9	IV-202	プレトマニド	＜適応菌種＞ 多剤耐性結核菌 ＜適応症＞ 多剤耐性肺結核	日本結核・非結核 性抗酸菌症学会	ヴィアトリス製薬合同 会社	未承認薬			企業見解の提出待ち
10	IV-203	モキシフロキサシン塩酸塩	＜適応菌種＞ 多剤耐性結核菌 ＜適応症＞ 多剤耐性肺結核	日本結核・非結核 性抗酸菌症学会	バイエル薬品株式会 社	適応外薬			企業見解の提出待ち
＜抗がんWG＞									
11	IV-25	カペシタビン	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫 瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	チェブラファーマ株式 会社 中外製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	要望者にて追加調査の実施を検討中
12	IV-26	テモゾロミド	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫 瘍研究会 日本膵臓学会 パンキャンジャパン	MSD株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	要望者にて追加調査の実施を検討中
13	IV-39	チオテパ	中枢神経系リンパ腫（原発性およびその 他のリンパ腫の中枢神経系浸潤を含む）	日本リンパ網内系 学会	大日本住友製薬株 式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	学会にて調査の実施を検討中
14	IV-71	トレチノイン	急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	富士製薬工業株式 会社	適応外薬		公知申請を希望する。	Ⅲ-②-2の調査結果待ち
15	IV-75	イマチニブメシル酸塩	隆起性皮膚線維肉腫	日本臨床腫瘍学会	ノバルティスファーマ 株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	WG準備中
16	IV-83	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	T細胞性前リンパ球性白血病	日本リンパ網内系 学会	サノフィ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	WG準備中
17	IV-92	オキサリプラチン	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	日本リンパ網内系 学会	株式会社ヤクルト本 社	適応外薬		公知申請を希望する。	要望者にて追加調査の実施を検討中

No.	要望番号	成分名	要望内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要望に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
18	IV-106	レゴラフェニブ水和物	転移・再発・難治性骨肉腫	日本サルコーマ治療研究学会	バイエル薬品	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査の実施を検討中
19	IV-111	レゴラフェニブ水和物	転移・再発・難治性骨肉腫	小児血液・がん学会	バイエル薬品	適応外薬	○	公知申請を希望する。	使用実態調査の実施を検討中
20	IV-122	ゲムシタビン	上咽頭癌(局所進行上咽頭癌に対する根治治療前後の補助化学療法、および再発または転移を有する上咽頭癌に対する化学療法)	日本頭頸部癌学会	日本イーライリリー	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査の実施を検討中
21	IV-137	テモゾロミド	再発・難治性神経芽腫	日本小児血液・がん学会	大原薬品工業株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
22	IV-144	フルダラビンリン酸エステル	同種造血幹細胞移植の前治療	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会	サノフィ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中(公知申請の該当性に係る情報の整理について事前面談予定)
23	IV-145	フルダラビンリン酸エステル	同種造血幹細胞移植の前治療	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会	サノフィ株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中(公知申請の該当性に係る情報の整理について事前面談予定)
24	IV-158	テモゾロミド	悪性下垂体腺腫(下垂体癌と難治性下垂体腺腫*) *標準治療(外科手術、薬物治療、放射線治療)に抵抗性で再発を繰り返す下垂体腺腫	日本間脳下垂体腫瘍学会	大原薬品工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中(企業からの追加情報待ち)
25	IV-159	ドセタキセル水和物	乳癌 (用量の追加)	一般社団法人 日本乳癌学会	サノフィ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
26	IV-160	メトトレキサート	中枢神経系原発リンパ腫	日本リンパ網内系学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	IV-39の結果待ち
27	IV-161	シタラビン	中枢神経系原発リンパ腫	日本リンパ網内系学会	日本新薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	IV-39の結果待ち
28	IV-162	リツキシマブ	中枢神経系原発リンパ腫	日本リンパ網内系学会	全薬工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	IV-39の結果待ち

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
29	IV-171	オキサリプラチン	膵癌	日本膵臓学会	株式会社ヤクルト本社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
30	IV-172	イリノテカン塩酸塩水和物	膵癌	日本膵臓学会	株式会社ヤクルト本社 アルフレッサファーマ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
31	IV-173	フルオロウラシル	膵癌	日本膵臓学会	協和キリン株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
32	IV-174	レボホリナートカルシウム水和物	膵癌	日本膵臓学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
33	IV-183	Naxitamab-gqgk[Naxitamab, ナキシタマブ]	再発又は難治性病変に対する治療後に疾患進行を認めないものの骨及び／又は骨髄に病変の残存した高リスク神経芽腫	神経芽腫の会	ノーベルファーマ株式会社	未承認薬		治験の実施を検討する。	-
34	IV-190	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	がん化学療法後に増悪した絨毛性腫瘍(絨毛癌*、PSTT、ETT) *臨床的絨毛癌、high-risk GTN を含む	日本産科婦人科学会/日本婦人科腫瘍学会/日本絨毛性疾患研究会	MSD株式会社	適応外薬		申請方法について検討中。	企業見解確認中(企業からの追加情報待ち)
35	IV-197	イリノテカン塩酸塩水和物	再発・難治性神経芽腫	日本小児血液・がん学会	アルフレッサ ファーマ株式会社	適応外薬	○		企業見解の提出待ち
36	IVS-25	メルファラン	網膜芽細胞腫	小児血液・がん学会	サンドファーマ株式会社	迅速実用化	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中

注)提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	3
適応外薬	31
迅速実用化	2
合計	36

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）
 リツキシマブ（遺伝子組換え）
 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本血液学会	
要望内容	効能・効果	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）
	用法・用量	リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注する。
	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		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 58 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 6 年 3 月 22 日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

3. 公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、公知申請の妥当性について下記のとおり説明している。

- 有効性について、別紙 1 の企業見解 p.55 及び別紙 2 の企業見解 p.50 記載のとおり、海外の臨床試験成績、国内外の教科書、診療ガイドライン及び症例報告等から、成人及び小児における温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。
- 安全性について、別紙 1 の企業見解 p.55 及び別紙 2 の企業見解 p.51 に記載のとおり、温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血の治療に本薬を用いた際の安全性は、温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血の治療に十分精通している医師のもとで、既承認の効能・効果と同様の適切な安全対策をとった上であれば、本薬の既知の安全性情報の範囲内と推定できる。

- ・ 以上より、成人及び小児における温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血に対する本薬の有用性は医学薬学上公知である。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、別紙の企業見解に記載された成人及び小児における温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血に対する本薬の有効性及び安全性を踏まえると、成人及び小児における温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

4. 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

効能・効果については、以下のように設定し、注意喚起することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

自己免疫性溶血性貧血

【効能・効果に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈自己免疫性溶血性貧血〉

- ・ 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血患者に使用すること。

【設定の妥当性について】

海外の臨床試験、国内外の症例報告等において、温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血治療における本薬の有用性が認められている（別紙１の企業見解 p.56 及び別紙２の企業見解 p.52）。

温式の自己免疫性溶血性貧血の治療については、海外の診療ガイドラインでは、ステロイドで効果不十分の場合の二次治療として本薬が推奨されており、国内の診療ガイドラインでは、二次治療として本薬が推奨されている他、重症例やステロイドの長期投与を避ける必要がある患者に対する一次治療として、本薬とステロイドとの併用を検討してもよい旨が記載されている（別紙１の企業見解 p.56 及び別紙２の企業見解 p.52）。

冷式の自己免疫性溶血性貧血の治療については、国内外の診療ガイドラインにおいて、寒冷凝集素症に対する一次治療として本薬が推奨されており、発作性寒冷ヘモグロビン尿症に関しては、記述は限定的であるものの、ステロイドで効果不十分な患者で本薬が有効であったとの報告が記載されている（別紙１の企業見解 p.56 及び別紙２の企業見解 p.52）。

以上を踏まえ、効能・効果を「自己免疫性溶血性貧血」とし、効能・効果に関連する注意において、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本薬の投与が適切と判断される温

式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血患者に使用する旨を記載することが妥当と判断する。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが妥当と検討会議は考える。

【用法・用量】(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

〈自己免疫性溶血性貧血〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

【設定の妥当性について】

海外の臨床試験、国内外の症例報告等では、多くの場合に本薬は「1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注」で用いられており、この用法・用量が、国内外の診療ガイドラインで本薬の標準的な用法・用量とされている（別紙1の企業見解 p.57 及び別紙2の企業見解 p.53）。以上を踏まえると、自己免疫性溶血性貧血に対する本薬の用法・用量は、上記のとおりとすることが妥当と判断する。なお、当該用法・用量は、多くの既承認の効能・効果（多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、既存治療で効果不十分なループス腎炎及び難治性のネフローゼ症候群）における本薬の用法・用量と同一である。

5. 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

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(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

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

6. 備考

なし

7. 参考文献一覧

なし

(添付資料)

別紙 1 (IV-168) 開発要請に対する企業見解

別紙 2 (IV-169) 開発要請に対する企業見解

別添 第 58 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (令和 6 年 3 月 22 日) 資料 3-1 (抄)

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企業見解
リツキシマブ（遺伝子組換え）
小児の広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：リツキサン点滴静注 100mg、リツキサン点滴静注 500mg	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本血液学会	
要望内容	効能・効果	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）
	用法・用量	リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	該当なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

自己免疫性溶血性貧血（以下、「AIHA」）は、赤血球膜上の抗原に対する自己抗体により赤血球の傷害及び溶血が生じる免疫性溶血性貧血の総称であり、自己抗体が体温（37℃）近くで反応する場合（温式 AIHA）と、体温以下の低温条件で反応する場合（冷式 AIHA：寒冷凝集素症〈以下、「CAD」〉）及び発作性寒冷ヘモグロビン尿症〈以下、「PCH」〉）がある。

温式 AIHA、CAD 及び PCH の臨床像は多様であり、重度の貧血等により死亡に至る場合がある。また、慢性的に溶血が持続しステロイド剤等の長期投与が必要となった場合でも、感染症等の生命に重大な影響を及ぼす副作用を発現するおそれがある。

したがって、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると考える。

(2) 医療上の有用性についての該当性

要望された適応について、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）に欧米等 6 ヶ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「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」に該当すると考える。

- ① 海外の臨床試験や国内外の症例報告等において、温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する本剤の有用性が報告されていること（温式 AIHA : Br J Haematol 2013; 163(3): 393-399、Am J Hematol 2017; 92(1): 23-27 等、CAD : Blood 2004; 103(8): 2925-2928、Leuk Lymphoma 2006; 47(2): 253-260 等、PCH : Transfusion 2007; 47(10): 1902-1904）。また、国内外の診療ガイドラインにおいて、温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する治療選択肢として本剤が記載されていること。
- ② AIHA は臨床症状や好発年齢等、種々の観点から異なる特徴を有する病態を包含するが、自己抗体（温式抗体又は冷式抗体）により溶血が生じる病態は共通であり、B 細胞傷害作用により自己抗体の産生を抑制する本剤は、温式 AIHA、CAD 及び PCH のいずれに対しても治療効果を示すことが期待されること。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国¹⁷⁾

効能・効果	1 適応症と用法 1.1 非ホジキンリンパ腫（NHL） リツキサンは、以下の成人患者の治療に使用される。 ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法 ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回化学療法との併用療法、及び、リツキシマブ製剤併用化学療法で完全寛解又は部分寛解した患者に対する単剤維持療法 ・非進行性（含 安定状態）の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン併用（CVP）化学療法後の単剤療法 ・未治療のびまん性大細胞型 B 細胞、CD20 陽性 NHL に対するシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用（CHOP）化学療法又はアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法との併用療法 リツキサンは以下の 6 ヶ月齢以上の小児患者の治療に使用される。 ・未治療の進行性、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）、バーキット様リンパ腫（BLL）又は成熟 B 細胞性急性白血病（B-AL）に対する化学療法との併用療法 1.2 慢性リンパ性白血病（CLL）
--------------	--

	リツキサンは、フルダラビン及びシクロホスファミド（FC）に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性成人 CLL 患者の治療に使用される。 1.3 関節リウマチ（RA） リツキサンは、1 剤以上の TNF 阻害剤の効果が不十分な中等症～重症の活動性の成人関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。 1.4 多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）および顕微鏡的多発血管炎（MPA） リツキサンは、グルココルチコイドとの併用により、成人及び 2 歳以上の小児の多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）患者及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）患者の治療に使用される。 1.5 尋常性天疱瘡（PV） リツキサンは、中等症～重症の成人尋常性天疱瘡患者の治療に使用される。
用法・用量	2 投与量と投与法 2.1 重要な投与の情報 投薬は静脈内投与のみとすること [投与量と投与法 (2.8) 参照]。 静脈内への push や bolus での投与はしないこと。 リツキサンは、重症の infusion-related reaction が発現して死に至る場合もあることから、適切な医学的処置が行える医学専門家のみによって投与されること [警告及び事前注意 (5.1) 参照]。 各投与時にはプレメディケーションを実施すること [投与量と投与法 (2.8) 参照]。 初回投与前：リツキサンの投与前に、全ての患者に対して HBs 抗原及び抗 HBc 抗体検査により HBV 感染のスクリーニングを実施すること [警告及び事前注意 (5.3) 参照]。初回投与の前に、血小板を含む全血球測定値（CBC）を得ること。 リツキサン治療中：リンパ系腫瘍患者に対しては、リツキサン単剤治療中は、各リツキサンコースの投与前に白血球分画及び血小板を含む全血球測定値（CBC）を得ること。リツキサンと化学療法の併用療法中は、血球減少症を発症した患者に対しては、1 週間～1 ヶ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得ること [有害事象 (6.1) 参照]。RA、GPA、又は MPA 患者に対しては、リツキサン治療期間中は 2～4 ヶ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得

	ること。最終投与後も、血球減少症が回復するまでは観察を継続すること。 - 初回投与 : 標準投与 : 50 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与 : 0.5 mg/kg/時 (最大 50 mg/時) で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 0.5 mg/kg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 2 回目以降の投与 : 標準投与 : 100 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 未治療の成人ろ胞性 NHL 及び DLBCL 患者に対する投与 : 第 1 サイクルに Grade 3/4 の infusion-related reaction の発現を認めなかった患者においては、グルココルチコイド含有治療とリツキシサンの併用療法において、第 2 サイクルは 90 分投与による投与ができる。 投与開始から最初の 30 分間で総投与量の 20%を投与し、残りの 80%を 60 分間で投与する。第 2 サイクルでの 90 分間投与で忍容性が認められた患者は、以降のサイクル (第 6 又は第 8 サイクルまで) で 90 分間投与を行うことができる。 臨床的に注意を要する心血管系の疾患を合併する患者や、第 2 サイクル施行前の末梢血中リンパ球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上の患者には、90 分間投与は行わないこと [臨床試験 (14.4) 参照]。 成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与 : 1 mg/kg/時 (最大 50 mg/時) で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 1 mg/kg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 - Infusion-related reaction が発現した場合は、投与を中止するか注入速度を緩める [枠罫警告、警告及び事前注意 (5.1) 参照]。症状が改善したら、投与中止又は減速時の 1/2 の注入速度で投与を続ける。 2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量 推奨投与量は $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ で、以下のスケジュールにより静脈内投与
--	--

	する。 ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 1 週間に 1 回で、4 回又は 8 回投与する。 ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与 1 週間に 1 回で、4 回投与する。 ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。リツキシマブ製剤併用化学療法が奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤を 8 週毎に 12 回投与する。 ・初回 CVP 療法施行後の非進行性の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 CVP 療法を 6～8 サイクル完了した後、6 ヶ月間隔で週 1 回 4 週投与を行い、最大投与回数は 16 回とする。 ・びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。 ・6 ヶ月齢以上の未治療成熟 B 細胞性 NHL/B-AL の小児患者に対する投与 リツキサンは全身性の Lymphome Malin B (LMB) 化学療法と併用して投与される。合計 6 回のリツキサン投与が行われ、寛解導入療法コースの COPDAM1 及び COPDAM2 の期間にそれぞれ各 2 回投与され、CYM/CYVE の 2 回の地固めコースのそれぞれに各 1 回投与される（詳細は表 1 参照）。	
表 1：成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対するリツキサン投与量		
サイクル	治療日	投与詳細
Pre-phase (COP)	リツキサン未投与	－
寛解導入療法コース 1 及び 2 (COPDAM1 及び COPDAM2)	Day -2 1 回目及び 3 回目のリツキサン投与	初回寛解導入療法コース期間中、リツキサン投与前にプレドニゾンを化学療法の一部として投与する。
	Day 1 2 回目及び 4 回目のリツキサン投与	初回のリツキサン投与から 48 時間後にリツキサンを投与する。
地固めコース 1 及び 2 (CYM/CYVE)	Day 1 5 回目及び 6 回目のリツキサン投与	－

	COP= Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisone; COPDAM= Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisolone, Adriamycin (doxorubicin), Methotrexate; CYM= CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE= CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16) 2.3 慢性リンパ性白血病（CLL）への推奨投与量 推奨投与量は、FC 化学療法開始前日に 375 mg/m^2 を投与し、その後の 2～6 サイクル (28 日毎) では各サイクルの 1 日目に 500 mg/m^2 を投与する。 2.4 NHL に対する Zevalin[®]療法の前投与で使用する場合の推奨投与量 • Zevalin 療法の前投与で使用する場合は、Zevalin の添付文書に沿って、250 mg/m^2 を投与する。Zevalin 療法に関しては Zevalin の添付文書の処方情報全文を参照のこと。 2.5 関節リウマチ（RA）に使用する場合の推奨投与量 • $1,000 \text{ mg}$ を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与する。 • Infusion -related reaction の発現頻度及び重症度を軽減するために、メチルプレドニゾロン 100 mg 又はメチルプレドニゾロン 100 mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することが推奨される。 • 再治療は、24 週毎又は臨床評価に基づき行うことができるが、前治療から 16 週間以内に行ってはならない。 • リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。 2.6 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）に使用する場合の推奨投与量 成人の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法 • 活動性 GPA 又は MPA に対し、375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。 • メチルプレドニゾロン $1,000 \text{ mg/day}$ を 1～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾン各施設のクリニカルパスに従って投与する。この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与中及び 4 週間の寛解導入終了後も継続する。 寛解導入療法で疾病コントロール達成後の成人 GPA/MPA の継続治療 • 500 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 500 mg を 6 カ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与する。 • 活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療
--	---

	である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制薬での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサン継続治療を開始することができる。 小児の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法 ・ 375 mg/m²を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。 ・ リツキサン初回投与の前に、メチルプレドニゾロン 30 mg/kg（静注）（但し 1 g/day を超えない）を 1 日 1 回 3 日間投与する。 ・以降のメチルプレドニゾロン（静注）及びステロイド薬（経口）の投与は、各施設のクリニカルパスに従って実施する。 寛解導入療法で疾病コントロール達成後の小児 GPA/MPA の継続治療 ・ 250 mg/m²を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 250 mg/m²を 6 ヶ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与する。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制薬での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサン継続治療を開始することができる。 2.7 尋常性天疱瘡（PV）に使用する場合の推奨投与量 ・ グルココルチコイドの漸減コースとの組み合わせで 1,000mg を 2 週間隔週で 2 回静脈内に投与する。 ・ 維持療法 12 ヶ月後及びその後 6 ヶ月毎に、又は臨床評価に基づき、500mg を静脈内に投与する。 ・ 再発時の投与 再発時に 1,000mg を静脈内に投与する。臨床評価に基づき、グルココルチコイドの再開又は増量を考慮すること。 二回目以降の治療は前回の投与から 16 週間後以降に投与する。 2.8 推奨されるプレメディケーション及び予防治療
--	---

	各サイクルのリツキサン投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分間投与によりリツキサンを投与する成人患者では、リツキサン投与前に化学療法に含まれるグルココルチコイドを投与すること【臨床試験 (14.4) 参照】。 小児の成熟 B 細胞性 NHL/B-AL に対して、各リツキサン投与の 30 ～60 分前にアセトアミノフェンと H1 抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン又は同等品）によるプレメディケーションを行うこと。 RA、GPA、MPA 及び PV 患者では、メチルプレドニゾロン 100mg（静注）又はメチルプレドニゾロン 100mg に相当する量のグルココルチコイドを 30 分前に投与することが推奨される。 CLL 患者では、治療中及び必要に応じて治療終了 12 ヶ月後まで、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PCP）及びヘルペスウイルスに対する予防措置を行うこと【警告及び事前注意 (5.6) 参照】。 GPA 及び MPA 患者でも、治療中及びリツキサン最終投与後 6 ヶ月以上のニューモシスチス肺炎（PCP）に対する予防措置が推奨される。 リツキサン治療中及び治療後の PV 患者に対しては、PCP に対する予防措置を考慮する。
承認年月（または米国における開発の有無）	1997 年 11 月 26 日（初回承認、ろ胞性 NHL）
備考	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在）
2) 英国 ¹⁸⁾	
効能・効果	4.1 適応症 マブセラは、成人患者において、以下の適応症に使用される。 非ホジキンリンパ腫（NHL） 化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。 寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫成人患者に対する維持療法。 マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。

	CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫成人患者に対する治療。 マブセラと化学療法の併用療法として、未治療の進行性の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）／バーキット白血病（成熟 B 細胞性急性白血病）（BAL）又はバーキット様リンパ腫（BLL）の小児（6 ヶ月齢以上 18 歳未満）の患者に対する治療。 慢性リンパ性白血病（CLL） マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／難治性の CLL 患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、又はマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。 詳細情報は、5.1 を参照。 関節リウマチ マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）が効果不十分又は忍容性がない重症活動性の成人関節リウマチに対する治療。 マブセラとメトトレキサートの併用療法により、X 線診断所見における関節破壊の進行遅延、及び、身体機能改善が示されている。 多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎 マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重症活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する治療。 マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重症活動性の GPA（ヴェゲナ肉芽腫症）及び MPA の小児患者（2 歳以上 18 歳未満）に対する寛解導入療法。 尋常性天疱瘡 マブセラは、中等症及び重症の尋常性天疱瘡患者（PV）の治療に使用される。
用法・用量	4.2 投与量及び投与方法

	マブセラは、十分な経験を持つ専門医の厳密な管理のもとで、十分な緊急対応ができる医療施設において投与を行う（4.4 を参照）。 プレメディケーション及び予防的治療 全ての適応症 解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬（パラセタモール及びジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを、各マブセラの投与前に必ず行うこと。 NHL 及び CLL 成人の NHL 及び CLL 患者において、マブセラとの併用化学療法にグルココルチコイドが含まれない場合は、グルココルチコイドのプレメディケーションを考慮する。 小児の NHL 患者に対して、マブセラ投与の 30～60 分前に前投薬としてパラセタモール及び H1 抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン又は同等品）の投薬を行うこと。更に、表 1 に従いプレドニゾンの投与を行うこと。 CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。リンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超える CLL 患者の場合は、急性の infusion reactions 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率及び重症度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100mg の静脈内投与を行う。 関節リウマチ、GPA 及び MPA、尋常性天疱瘡 関節リウマチ患者、寛解導入療法中の GPA 又は MPA、又は尋常性天疱瘡患者において、infusion-related reaction の発現割合と重症度を軽減させるために、メチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与によるプレメディケーションをマブセラ投与 30 分前に完了すること。 成人の GPA 患者又は MPA 患者において、マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾロン 1000 mg/day を 1～3 日間静脈内投与することを推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾロンの最終投与を行う）。その後、マブセラ治療中及び 4 週間の寛解導入療法後に、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day を投与すること（80 mg/day を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。
--	---

	成人及び小児の GPA/MPA 患者又は成人の PV 患者において、マブセラ治療中及び治療後に、地域の臨床診療ガイドラインに沿った適切なニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PJP) の予防が推奨される。 小児の GPA/MPA 患者において、重症血管炎症状の治療のため、初回のマブセラ静脈内投与前にメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/day (1 g/日を超えない) を 3 日間、静脈内投与すること。初回のマブセラ静脈内投与前に投与するメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/day は、更に 3 日間まで追加可能である。 メチルプレドニゾロンの静脈内投与完遂後、小児患者は 1 mg/kg/day (60 mg/day を超えない) の経口プレドニゾロンを内服し、可能な限り臨床的必要性に応じて速やかに漸減する (5.1 参照)。 投与量 処方に従い、患者に投与される剤型 (静脈注射又は皮下注射) であるか、医薬品のラベルを確認することが重要である。 治療中の投与量調整 マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。 ろ胞性非ホジキンリンパ腫 併用療法 化学療法との併用により、未治療又は再発／難治性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量: 375 mg/m² (体表面積) /サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。 マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。 維持療法 ・ 未治療ろ胞性リンパ腫 寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量: 375 mg/m² (体表面積) を 2 ヶ月毎に (寛解導入療法の最終投与から 2 ヶ月後に開始)、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する (合計 12 回投与)。
--	--

	・再発／難治性ろ胞性リンパ腫 寛解導入療法に効果を示した再発又は難治性のろ胞性リンパ腫患者に対する維持療法でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）を3ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から3ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する（合計8回投与）。 単剤投与 ・再発／難治性ろ胞性リンパ腫 化学療法抵抗性又は化学療法後に2回以上の再発を認めた臨床病期III～IVの成人ろ胞性リンパ腫患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法で、投与推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。 再発又は難治性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、マブセラ単剤による再投与を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。（5.1 参照） 成人のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マブセラはCHOP療法と併用する。マブセラの推奨投与量は375 mg/m²（体表面積）で化学療法による各治療サイクルのday 1において、CHOP療法を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与し、これを8サイクル繰り返す。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした治療において、CHOP療法以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。 慢性リンパ性白血病（CLL） 未治療、及び再発／難治性CLL患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第1サイクルではday 0に375 mg/m²（体表面積）、第2サイクル以降はday 1に500 mg/m²（体表面積）を投与し、合計6サイクル繰り返す。化学療法はマブセラ投与後に施行する。 関節リウマチ マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。 マブセラ治療コースは、1000mgの静脈内投与2回で構成される。マブセラの推奨投与量は1回当たり1000mgの静脈内投与であり、1回目
--	---

	投与から 2 週間後に 2 回目の静脈内投与を行う。 2 コース目以降の治療の必要性は、前回の治療から 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行うが、それ以外の場合には疾患活動性が再上昇するまで再投与を行わない。 これまで得られているデータから、マブセラによる臨床効果は、通常、最初の投与から 16～24 週の間に見れることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。 <i>成人の寛解導入療法</i> 成人の GPA 及び MPA に対する寛解導入療法におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間投与である（合計 4 回投与）。 <i>成人の維持療法</i> マブセラによる寛解導入後、成人の GPA 及び MPA 患者には最後のマブセラ投与から 16 週間以上後に維持療法を開始すべきである。 他の標準的な免疫抑制薬による寛解導入療法後、マブセラによる維持療法は寛解後 4 週間以内に開始すべきである。 マブセラは 500mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与し、その後、500mg を 6 ヶ月毎に静脈内投与すべきである。寛解に至った（臨床症状、徴候のない）患者も、少なくとも 24 ヶ月間マブセラを投与されるべきである。再発リスクの高い患者に対しては、医師は最高 5 年間まで、マブセラ維持療法の延長を考慮すべきである。 <i>尋常性天疱瘡</i> マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。
--	---

	尋常性天疱瘡患者に対するマブセラの推奨投与量は1回当たり1000mgの静脈内投与であり、グルココルチコイドの漸減コースと組み合わせ、2週間間隔で2回静脈内投与を行う。 <i>維持療法</i> 12、18ヵ月に500mgの維持投与を行い、その後は臨床評価に基づき、必要に応じて6ヵ月毎に投与する。 <i>再発の治療</i> 再発時は、1000mgを静脈内投与する。医師は、臨床評価に基づき、グルココルチコイドの投与量の維持又は増量も考慮すべきである。 その後の投与は、前回の投与から16週間以上間隔を空ける。 <i>特別な患者集団への投与</i> <i>小児</i> 非ホジキンリンパ腫 6ヵ月齢以上18歳未満の小児の未治療進行性CD20陽性DLBCL/BL/BAL/BLL患者において、マブセラは全身性のLymphome Malin B（LMB）化学療法と併用して投与すること（表1、2参照）。マブセラの推奨投与量は375 mg/m²（体表面積）で、投与方法は静脈内投与とする。BSA以外を用いた用量調整は実施しないこと。 未治療進行性CD20陽性DLBCL/BL/BAL/BLL以外の疾患における、6ヵ月齢以上18歳未満の小児患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。なお、3歳以下の患者に関するデータは限られている。詳細については5.1の項を参照。誕生から6ヵ月齢未満の小児のCD20陽性DLBCL患者に対しては使用を控えること（5.1参照）。	
表1 NHL小児患者に対するマブセラ投与量		
サイクル	治療日	投与詳細
前段階（COP）	マブセラ未投与	—
導入コース1 （COPDAM1）	Day -2 （COP pre-phaseの6日目に対応） 初回マブセラ投与	初回導入コース期間中、マブセラ投与前にプレドニゾンを化学療法コースの一部として投与する。
	Day 1 2回目のマブセラ投与	初回のマブセラ投与から48時間後にマブセラを投与する。
導入コース2 （COPDAM2）	Day -2 3回目のマブセラ投与	2回目の導入コースにおいて、マブセラ投与時にプレドニゾンを

			投与しない。
		Day 1 4 回目のマブセラ投与	3 回目のマブセラ投与の 48 時間後にマブセラを投与する。
	地固めコース 1 (CYM/CYVE)	Day 1 5 回目のマブセラ投与	マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
	地固めコース 2 (CYM/CYVE)	Day 1 6 回目のマブセラ投与	マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
	維持コース 1 (M1)	地固めコース 2 (CYVE) の Day 25~28 マブセラ未投与	地固めコース 2 (CYVE) 以降に、ANC>1.0×10 ⁹ /L と血小板>100×10 ⁹ /L の血球数が回復した時に開始。
	維持コース 2 (M2)	維持期 1 (M1) の Day 28 マブセラ未投与	—
	ANC= Absolute Neutrophil Count; COP= Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone; COPDAM= Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicin, Methotrexate; CYM= CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE= CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		
表 2 NHL 小児患者に対する治療計画：化学療法とマブセラの併用			
治療計画	患者のステージ	投与詳細	
グループ B	ステージ III 高 LDH 値(>N×2) ステージ IV CNS 陰性	前段階後に 4 コース：HDMTX 3g/m ² と導入療法 (COPADM) 2 コースと地固め療法 (CYM) 2 コース	
グループ C	グループ C1： BAL CNS 陰性 ステージ IV/BAL CNS 陽性 CSF 陰性	前段階後に 6 コース：HDMTX 8 g/m ² と導入療法 (COPDAM) 2 コースと地固め療法 (CYVE) 2 コースと維持療法 (M1 と M2) 2 コース	
	グループ C3： BAL CSF 陽性 ステージ IV CSF 陽性		
継続的なコースは血球数が回復し、患者の同意が得られたらすぐに実施すること。ただし、28 日間間隔の維持コースは除く。			
BAL= Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia); CSF= Cerebrospinal Fluid; CNS= Central Nervous System; HDMTX= High-dose Methotrexate; LDH = Lactic Acid Dehydrogenase			
多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 寛解導入			
小児の重症活動性の GPA 又は MPA の患者において、マブセラの推奨用量は 375 mg/m ² BSA を週 1 回、4 週間静脈内投与である。			
重症活動性の GPA 又は MPA 以外の適応症において、小児 (2 歳以上 18 歳未満) 患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。			

	2歳未満の小児の重症活動性の GPA 患者又は MPA 患者に対しては、一般的なワクチン（麻疹、おたふく風邪、風疹、ポリオの予防に有効なワクチン）に対する免疫反応が不十分となる可能性があるため、マブセラの使用は控えること（5.1 参照）。 <i>高齢患者</i> 65 歳以上の患者で投与量の調節は必要とされない。 <i>投与方法</i> <i>全ての適応症</i> 点滴静注用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射すること。静脈内への push 又は bolus 投与はしないこと。 投与中の患者におけるサイトカイン放出症候群の発現に十分注意すること（4.4 参照）。重症の反応、特に重症の呼吸困難、気管支痙攣又は低酸素状態の徴候を認めた場合は、直ちに投与を中断すること。NHL 患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の徴候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者において、全ての症状が完全に消失し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常化するまで投与を再開してはならない。再開する場合は、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。再び重症の同じ副作用が発現した場合、投与中止の判断を患者毎に厳密に検討すること。 軽症及び中等症の infusion-related reaction（IRR）（4.8 項）は、通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてもよい。 <i>成人 NHL、CLL、関節リウマチ、尋常性天疱瘡、成人及び小児の GPA 及び MPA</i> <i>初回投与</i> 投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/時であり、投与開始 30 分後から 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。 <i>2 回目以降の投与</i> 2 回目以降のマブセラの投与は 100 mg/時で開始し、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。
--	---

	小児患者—非ホジキンリンパ腫 初回投与 推奨される最初の注入速度は 0.5 mg/kg/時（最大で 50 mg/時）；過敏症又は infusion-related reaction の発現がない場合には、30 分毎に 0.5 mg/kg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を増加させる。 2 回目以降の投与 マブセラの 2 回目以降の投与時の最初の注入速度は 1 mg/kg/時（最大で 50 mg/時）；30 分毎に 1 mg/kg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を増加できる。 関節リウマチ 初回投与後に使用できる急速投与スケジュール 初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラ 1000mg を投与し、重篤な infusion-related reaction を発現しなかった患者では、2 回目以降の投与において、以前投与を行った時と同じ希釈濃度（4 mg/mL で全量 250mL）を使用して、急速投与ができる。250 mg/時で 30 分間投与した後、600 mg/時で 90 分間投与する。急速投与で忍容性が認められた場合、その後の投与は、この急速投与スケジュールで行うことができる。 不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やマブセラによる過去の治療で重篤な infusion reaction を認めた患者では、急速投与は行わない。
承認年月（または英国における開発の有無）	1998 年 6 月 2 日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性 NHL）
備考	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在）
3) 独国 ¹⁸⁾	
効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
承認年月（または独国における開発の有無）	1998 年 6 月 2 日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性 NHL）
備考	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在）

4) 仏国 ¹⁸⁾	
効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1998年6月2日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性NHL）
備考	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025年4月現在）
5) 加国 ¹⁹⁾	
効能・効果	1. 適応症 非ホジキンリンパ腫（NHL） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： ・再発／難治性の低悪性度又はろ胞性CD20陽性B-NHLの治療。 ・CD20陽性びまん性大細胞型B細胞性非ホジキンリンパ腫（DLBCL）に対する、CHOP療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・未治療の臨床病期III／IVのろ胞性CD20陽性B-NHLに対する、CVP療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・CHOP又はCHOPとリツキサン併用療法による寛解導入療法で効果が認められたろ胞性NHL患者に対する維持療法。 ・未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性NHL患者に対するCHOP療法とリツキシマブとの併用、又はCVPとリツキシマブとの併用による寛解導入療法奏効例へのリツキシマブ単剤による維持療法。 慢性リンパ性白血病（CLL） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： ・未治療又は既治療のBinet分類B又はCのB細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）に対するフルダラビン、シクロホスファミドとの併用療法。 リツキサンは、CLLに対する無増悪生存期間の改善に基づき使用される。既治療のCLL患者において全生存期間の改善は認められていない。過去にR-FC療法（リツキサン、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある患者に対するR-FC療法再治療の効果は検討されていない（詳細は、14 CLINICAL TRIALSを参照）。 関節リウマチ（RA） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり：

	・1種類以上の腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬による治療で効果不十分又は不耐容となった、中等症から重症の活動性の成人関節リウマチ患者において、徴候や症状を軽減する。 リツキサンとメトトレキサートとの併用により、X線診断所見における関節破壊の進行遅延が示されている。 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ヴェゲナ肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) リツキサン (注射用リツキシマブ) とグルココルチコイド併用の適応は以下のとおり : 重症で疾患活動性の高い多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ヴェゲナ肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の成人患者に対する寛解導入療法。 最新の血管炎に関する診療ガイドラインを参照すること。 1.1 小児 小児 (18歳未満) : 小児患者に対するリツキサンの安全性及び有効性は確立していない。そのため、Health Canadaは小児患者に対する適応を承認していない。 1.2 高齢者 高齢者 (65 歳以上) : CLL を対象とした臨床試験の探索的サブグループ解析において、高齢者で本剤の有効性及び安全性の相違が認められている。詳細は、14 CLINICAL TRIALS 及び 8 ADVERSE REACTIONS を参照。
用法・用量	4 投与量及び投与方法 4.1 投与に関する注意 リツキサンの投与により、過敏反応や重症のinfusion-related reactionが発現する可能性がある (7 WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照)。 リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与の12時間前から投与終了まで、高血圧治療の中止を考慮する。 臨床的に注意を有する不整脈を発現した患者においては、リツキサ

	ン投与中及びその後のリツキサン投与後に心機能モニタリングを実施する。狭心症や不整脈などの心疾患を有する患者では、リツキサン投与中及び投与後にモニタリングを実施する。 4.2 推奨投与量及び投与量の調整 非ホジキンリンパ腫 通常投与量 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫 プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、グルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Eventsを参照）。 初回治療 リツキサン単剤治療の推奨投与量として、375 mg/m^2を週1回、4回投与する（day 1、8、15及び22）。 CVP療法と併用する場合の推奨投与量として、375 mg/m^2を8サイクル投与する（21日／サイクル）。リツキサンはCVP療法の各サイクルの第1日目に、CVP療法のコルチコステロイドを静注後に投与する。 寛解維持療法 未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫に対する寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効を認めた患者に対し、リツキサン単剤による維持療法を実施する場合の推奨投与量は 375 mg/m^2（体表面積）とする。リツキサンの維持療法は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から8週後に開始する。リツキサンは8週間毎に最大12回（2年間）投与する。 再発又は治療抵抗性患者に対する寛解導入療法で効果が認められた患者に対しては、375 mg/m^2を疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間、3ヵ月毎に投与する。 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
--	---

	プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、グルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。 リツキサンはCHOP療法と併用する。リツキサンの推奨投与量は375 mg/m²とし、CHOP療法の day 1 に投与する。CHOP療法のグルココルチコイドを静注後にリツキサンを投与し、リツキサン投与後にCHOP療法の他の薬剤（シクロホスファミド、ドキソルビシン及びビンクリスチン）を投与する。 慢性リンパ性白血病 プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。 未治療又は既治療のCLL患者に対し化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第1サイクルでは375 mg/m²を day 1 に投与し、第2サイクル以降は500 mg/m²を day 1 に投与し、合計6サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法の薬剤を投与する。 CLL患者での腫瘍崩壊症候群発現リスクを減らすため、治療開始48時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール等）の投与による予防処置の開始を推奨する。リンパ球数が$25 \times 10^9 / L$を超えるCLL患者では、急性のinfusion reaction、及び／又はサイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度を軽減させるため、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。
--	--

	ML17102 試験においては、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 静注）が投与された。ML17102 試験の R-FC 群では、74%の患者でコルチコステロイドが 1 回以上投与され、27%の患者では 2 回以上投与された。 治療中の投与量調整 リツキサン投与量の減量は推奨しないが、CLL に対する ML17102 試験の 47%の患者で、投与延期及び/又は減速の必要性を認め、17%の患者では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤に対する標準的な減量法が適応可能である。リツキサン維持療法において、標準的方法で投与した際に重大な臨床的毒性が発現した場合には投与を延期する。 Zevalin[®]（イブリツモマブ チウキセタン）療法に使用する場合 Zevalin 治療において、リツキサンを 2 回投与する。リツキサン 250 mg/m²を投与した 7～9 日後までに 2 回目投与を行う。2 回目の投与量も 250 mg/m²とし、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。Zevalin の処方情報全文は製品情報を参照。 関節リウマチ（RA） プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 Infusion-related reactions の発現割合と重症度を軽減するため、グルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。リツキサンの各投与時の 30 分前にメチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。(7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Rheumatoid Arthritis-Infusion-Related Events を参照)。 通常投与量 リツキサン治療では、1000mg を 2 回点滴静注する。リツキサンの推奨投与量は 1000mg とし、初回投与から 2 週間後に 2 回目の 1000mg を投与する。 RA 患者に対する再治療
--	---

	再治療は、前回治療から 24 週後に疾患活動性の評価を行い、疾患活動性が残存する場合又は疾患活動性が再度 DAS28-ESR の 2.6 を超えた場合に考慮する（寛解導入）。前回治療から 16 週間以内に再治療を行わないこと。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） GPA/MPA に対するリツキサンの推奨投与量は 375 mg/m^2（体表面積）とし、週 1 回、4 週間投与する。 重症の血管炎症状を有する患者では、メチルプレドニゾン 1000 mg/day を 1～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day（但し、80 mg/day を超えることなく臨床経過に応じて漸減する）の併用を推奨する。この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与中及び 4 週間の投与終了後も継続する。 リツキサン再治療時の安全性及び有効性については確立していない（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS 及び 14 CLINICAL TRIALS 参照）。 4.3 調製 非経口薬剤： 投与準備： 適切な無菌操作を用いること。無菌の注射針及びシリンジを用いる。リツキサンは防腐剤や静菌剤を含有していない。必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ中の最終濃度が $1\sim 4 \text{ mg/mL}$ となるよう 0.9% 生理食塩液（米国薬局方）又は 5% ブドウ糖液（米国薬局方）で希釈する。泡立ちを防ぐため、穏やかにバッグを反転し液を混和すること。バイアル中に残存する未使用の薬剤は全て破棄すること。バイアル中の薬剤は、投与に先立ち、異物や微粒子、変色を目視で検査する。使用中の安定性については製品情報の 11 STRAGE, STABILITY AND DISPOSAL を参照。 配合変化 リツキサンは、ポリ塩化ビニル又はポリエチレンバッグによる配合変化は確認されていない。
--	---

	4.4 投与方法 リツキサン（リツキシマブ）投与は、緊急時に適切な医学的処置が行える環境下（3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）において、重症の輸注時反応への対処が可能な医師の管理のもとで行う。 リツキサンは、専用ラインにより静脈内投与する。静脈内へ、push やbolusでの投与はしないこと。 慢性リンパ性白血病 静脈内へ push や bolus での投与はしないこと。リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。プレメディケーションは infusion-related events の軽減に有効である。CLL に対する ML17102 試験において、ほとんどの患者に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 静注）が投与された。 初回投与 リツキサン希釈溶液は、50 mg/時で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は infusion-related events を認めない場合、30 分毎に 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。過敏反応又は infusion-related events が発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照）。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。 2 回目以降の投与 100 mg/時で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 関節リウマチ 各治療コースの初回投与 投与開始時の注入投与速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。
--	---

	各治療コースの 2 回目の投与 2 回目投与の場合、100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 2 回目以降の投与における 120 分間投与 (4 mg/mL で全量を 250 mL に調製、関節リウマチのみ) 標準的投与スケジュールによる先行投与で、重篤な輸注関連の有害事象を発現しなかった患者では、2 回目以降の投与において、希釈濃度 4 mg/mL で希釈溶液を 250mL に調製し、120 分間投与を行うことができる。62.5 mL/時 (125mg) で投与を開始し 30 分間投与した後、150 mL/時 (875mg) で 90 分間投与する。120 分間投与の忍容性が認められた場合、その後の投与は、120 分間投与スケジュールで投与することができる。 不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキサンによる過去の治療で重篤な infusion reaction を認めた患者では、120 分間投与は行わない。 RA 及び GPA/MPA 患者に対するリツキサン投与促進のため、JointEffort®プログラムが立ち上げられている。JointEffort®プログラムについては電話 1-888-748-8926 で確認できる。 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ヴェゲナ肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 初回投与 投与開始時の注入投与速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。 2 回目以降の投与 2 回目投与の場合、100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 GPA/MPA 患者においては、治療中及び治療後にニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PCP) に対する予防処置が推奨される。
--	---

	RA 及び GPA/MPA 患者に対するリツキサン投与促進のため、JointEffort[®]プログラムが立ち上げられている。JointEffort[®]プログラムについては電話 1-888-748-8926 で確認できる。 投与できなかった場合の対応 投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略せず、予め規定した治療サイクル数及び投与間隔に基づき、医師の判断で、後日投与する。 過剰投与 ヒトを対象とした臨床試験においてリツキサンの過剰投与を行った経験はない。これまでに 1 回当たり 1000mg を超える投与を検討した臨床試験はない。これまでに試験的に投与された最大投与量は、CLL 患者に対する 5g である。その場合も新たな安全性シグナルは認められていない。リツキサンを過剰投与した患者については速やかに投与を中断し、十分にモニタリングする。モニタリングでは、血液細胞数の定期的な確認の必要性や、患者の B 細胞数が枯渇している間の感染症発現リスクの上昇を考慮する。 リツキサンの過剰投与が疑われる場合には地域の毒物管理センターに連絡すること。
承認年月（または加国における開発の有無）	2000 年 5 月 17 日（初回承認、ろ胞性 NHL）
備考	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在）
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	1998 年 8 月 21 日にろ胞性 NHL で初回承認を取得したが、2022 年 2 月 25 日で販売が終了している。
備考	

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国

ガイドライン名	該当なし
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	本剤治療に関する保険償還有り。 ・ CMS.gov の Medicare Coverage Database での情報 1) 症候性の重症冷式 AIHA 患者に対するファーストライン治療としての本剤の使用、ファーストライン治療で効果不十分な難治性温式 AIHA に対するセカンドライン治療としての本剤の使用^{20), 21)}。 (用法・用量に関する記載はなし) 2) 従来治療(副腎皮質ステロイド薬や脾摘等)抵抗性の AIHA に対する本剤の使用^{22), 23)}。(用法・用量に関する記載はなし)
2) 英国	
ガイドライン名	The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. 15)
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1. <u>Primary warm AIHA - first line treatment: Recommendations</u> ・ First line therapy is prednisolone 1 mg/kg/day (1B) ・ <u>Second line therapy should be considered if (2C):</u> ○No response to 1 mg/kg/day after 3 weeks ○Relapse during or after steroid reduction <u>特発性温式 AIHA に対するファーストライン治療</u> ・ ファーストライン治療はプレドニゾロン 1 mg/kg (1B) ・ <u>以下の場合にはセカンドライン治療を考慮 (2C)</u> ○プレドニゾロン 1 mg/kg を 3 週間投与で効果が得られない場合 ○ステロイド漸減中又は漸減終了後の再発 2. <u>Primary warm AIHA - second line treatment: Recommendation</u> <u>Rituximab (1B)</u> <u>特発性温式 AIHA に対するセカンドライン治療</u> <u>リツキシマブ (1B)</u> 3. <u>Treatment of primary CHAD: Recommendations</u>

	・ Patients should be advised to avoid cold exposure where possible (1C) ・ Indications for treatment: symptomatic anaemia, severe circulatory symptoms or transfusion dependence (1C) ・ <u>First line treatment: rituximab</u>, or if clonality has been demonstrated, the addition of fludarabine may be considered <u>(1B)</u> <u>特発性 CAD に対する治療</u> ・ 可能な限り寒冷曝露を避ける (1C) ・ 治療の適応：症候性の貧血、重篤な循環器症状、輸血依存症 (1C) ・ <u>ファーストライン治療：リツキシマブ</u>、又はクローナルな増殖が認められる場合はフルダラビンの追加を考慮する <u>(1B)</u> 4. <u>Childhood AIHA</u> Management <u>The management of AIHA in children is similar to that described in the adult sections above. … (中略) …The best-studied second line agent is rituximab, with response rates of 75-100% in children with primary or secondary AIHA.</u> <u>小児 AIHA</u> 管理 <u>小児 AIHA の管理は、成人の場合と同様である。… (中略) …最も研究されているセカンドライン治療薬はリツキシマブであり、小児の原発性又は続発性 AIHA における本剤の奏効率は 75～100%である。</u> (下線部は要望内容に係る部分)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Specific management strategies 1. <u>Primary warm AIHA - second line treatment: Recommendation</u> <u>Rituximab</u> <u>The standard regimen is 375 mg/m² weekly for four consecutive weeks but low dose rituximab achieves profound B cell suppression when used for autoimmune disorders (Provan et al, 2007). Rituximab 100mg weekly for 4 weeks with prednisolone, first or second line (Barcellini et al, 2012), produced comparable response rates. However, rituximab was used at an earlier disease stage than studies of standard dose therapy, and variable definitions of response and short follow-up further limit comparison.</u> 具体的な管理戦略 特発性温式 AIHA に対するセカンドライン治療

	<u>リツキシマブ :</u> <u>標準的なレジメンは 375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与であるが、自己免疫疾患に使用する場合は、低用量のリツキシマブで大幅な B 細胞抑制を達成する (Provan et al, 2007)。リツキシマブ 100mg の週 1 回 4 週間投与にプレドニゾロンを併用し、ファーストライン治療又はセカンドライン治療として投与した場合、同等の奏効率を示した (Barcellini et al, 2012)。しかし、標準用量での治療研究と比較してリツキシマブが早期の疾患ステージで使用されており、奏効の定義が多様であることや追跡期間が短いことから、比較には限界がある。</u> 2. <u>Primary CHAD</u> <u>Rituximab</u> <u>In prospective studies, the overall response rate to rituximab 375 mg/m² weekly for 4 weeks was 51% (27/53) [n= 4/6 (Berentsen et al, 2001), n= 14/27 (Berentsen et al, 2004), n= 9/20 (primary and secondary CHAD) (Schollkopf et al, 2006)] and treatment was well tolerated. However 57-89% relapsed with a median response duration of 6.5-11 months. In a prospective study of rituximab combined with fludarabine, the response rate was 76% and estimated median response duration >66 months although 44% had grade 3-4 haematological toxicity (Berentsen et al, 2010).</u> <u>前向き研究において、リツキシマブ 375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与した場合の全奏効率は 51% (27/53 例) [n= 4/6 (Berentsen et al, 2001)、n= 14/27 (Berentsen et al, 2004)、n= 9/20 (primary and secondary CHAD) (Schollkopf et al, 2006)] であり、治療に対する忍容性は良好であった。しかし、57～89%が再発し、奏効期間中央値は 6.5～11 ヶ月であった。リツキシマブとフルダラビンを併用した前向き試験では、奏効率は 76%、奏効期間中央値は 66 ヶ月以上であったが、44%に grade 3 又は 4 の血液毒性が認められた (Berentsen et al, 2010)。</u> (<u>下線部は要望内容に係る部分</u>)
ガイドラインの根拠論文	1. 温式 AIHA : 24), 25), 26), 27), 28), 29), 62), 63) 2. CAD : 30), 31), 32), 64)
備考	原発性免疫不全症に合併する血球減少 (AIHA を含む) に対する本剤治療について、保険償還有り³³⁾。(用法・用量に関する記載はなし)
3) 独国	

ガイドライン名	該当なし
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし ^{*1}
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	^{*1} 開発要望書では、仏国のガイドラインとして「Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Anémie Hémolytique Auto-Immune.」が引用されていたが、仏語での記載であり企業側にて内容確認が困難であったため、該当なしとした。
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6) 豪州	

ガイドライン名	該当なし
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	

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

企業により実施された海外臨床試験はない。

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

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

2024年3月26日にPubMed.gov(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)において“rituximab and (autoimmune hemolytic anemia)”で検索し、日本語又は英語で記載された文献634報を得た。

そのうち、要望効能・効果並びに用法・用量に係る臨床試験報告及び診療ガイドラインで引用されている報告計12報の概要を以下に示した。

<海外における臨床試験等>

(1) 温式 AIHA に関する報告

1) 温式 AIHA を対象としたリツキシマブのランダム化臨床第 III 相試験(英国診療ガイドライン引用文献)²⁴⁾

本試験は、新規に温式 AIHA と診断された未治療の 64 例を対象とした、多施設共同ランダム化オープンラベル臨床第 III 相比較試験(NCT001134432)で、デンマークの 8 施設において、2005～2012 年の期間で実施された。特発性 AIHA が対象であるが、自己免疫疾患や低悪性度 B 細胞リンパ増殖性の悪性腫瘍を併発した症例も含まれた。

【方法】

直接クームス試験(IgGのみ、又はIgGとC3)陽性、かつ症状を認める新規に温式 AIHA と診断された未治療の患者を、1:1の割合で、プレドニゾン単剤群とプレドニゾンと本剤併用群にランダム化割付けした。全ての患者で、プレドニゾン 1.5 mg/kg/day を 2 週

間投与し、week 3 に 0.75 mg/kg/day、week 4 に 0.5 mg/kg/day を投与し、正常なヘモグロビン値を維持している場合には 4～8 週かけて徐々に漸減した。プレドニゾロンと本剤併用群においては、本剤 375 mg/m² を週 1 回、4 回投与した。

本試験の主目的は、両群間の治療反応の相違を検証することとし、治療開始から 3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月時点で評価した。完全奏効 (CR) は、溶血の検査所見を認めず、免疫抑制療法が実施されていない状態でのヘモグロビン値の正常化とし、部分奏効 (PR) は、低用量のプレドニゾロン治療 (10 mg/day 未満) を実施しているがその他の CR の要件を満たす場合、又はプレドニゾロン治療 (10 mg/day 未満) を除く他治療の必要が無く、ヘモグロビン値が安定し許容可能な代償性溶血性貧血の場合とし、CR 及び PR 以外は非奏効例とした。

【結果】

プレドニゾロン単剤群 (PSL 群) 及びプレドニゾロンと本剤併用群 (PSL+RTX 群) にそれぞれ 32 例がランダム化された (表 1)。

表 1 患者背景

	PSL 群	PSL+RTX 群	p 値
症例数	32 例	32 例	
年齢	67 (35-90)	65 (41-89)	0.62
性別 (男性/女性)	17/15	20/12	0.61
リンパ増殖性疾患	2 例	4 例	0.35
自己免疫疾患	1 例	0 例	1.0
ヘモグロビン (g/L) * ¹	74 (48-128)	80 (48-112)	0.18
網状赤血球数 (×10 ⁹ /L) * ¹	197 (2-715)	205 (45-746)	0.58
血小板数 (×10 ⁹ /L) * ¹	317 (20* ² -750)	327 (127-540)	0.96
ビリルビン (μmol/L) * ¹	35 (8-114)	51 (4-207)	0.44
LDH (U/L) * ¹	511 (25-918)	431 (88-1566)	0.85
ALT (U/L) * ¹	30 (6-300)	26 (8-88)	0.54
クレアチニン (μmol/L) * ¹	79 (47-122)	85 (45-142)	0.21

【略語】 PSL, プレドニゾロン, RTX, リツキシマブ.

*¹ 中央値 (範囲)

*² Evans 症候群

治療開始から 3 ヶ月時点の奏効率 (CR+PR) は、両群で約 50%であったが、6 ヶ月時点の CR 率は、プレドニゾロン単剤群が 39% [95%信頼区間 (CI) 22-59]、プレドニゾロンと本剤併用群が 63% (95%CI 44-80)、12 ヶ月時点の CR 率はそれぞれ 36% (95%CI 19-56) と 75% (95%CI 55-89) で、プレドニゾロンと本剤併用群で有意に高かった (p=0.003)。観察期間 36 ヶ月時点では、ステロイド単剤群では 45%の症例が奏効 (CR 又は PR) を維持していたのに対し、プレドニゾロンと本剤併用群では 70%が奏効を維持していた。奏効を認めた症例の無再発生存期間はプレドニゾロンと本剤併用群で有意に長く (p=0.02)、ハザード比は 0.33 (95%CI 0.12-0.88) であった。また、奏効例を対象に登録から非奏効を認めた期間、又は追跡終了までの期間の赤血球輸血の回数を比較した場合、群間差を認めず、また、

再発や非奏効の場合の脾摘実施例数は、両群で同様であった。

有害事象及び重篤な有害事象（SAE、致命的又は致命的ではない事象）の発現状況は両群で差を認めず、主な事象は呼吸困難、消化不良、不眠症、頭痛、疲労であり、それらの多くはプレドニゾンとの関連性が考えられた。

死亡に至った SAE はプレドニゾンと本剤併用群で 4 例〔肺炎、虚血性脳卒中（2 例）、心不全〕、プレドニゾン単剤群で 3 例（虚血性脳卒中、心不全、殺人犠牲者）であった。プレドニゾンと本剤併用群の 1 例で発現した肺炎は、免疫抑制治療による合併症であり関連性が否定されなかった。他の 6 例の死亡に至った SAE については免疫抑制治療に関連する事象とは判断されなかった。プレドニゾンと本剤投与例でアレルギー反応は認められなかった。

2) 温式 AIHA を対象としたリツキシマブのランダム化臨床第 III 相試験 (RAIHA study)

34)

本試験は、新規に温式 AIHA と診断された 18 歳以上の患者のうち、プレドニゾン治療が 6 週未満の 32 例を対象とした、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化臨床第 III 相試験 (NCT01181154) であり、仏国において 2011～2015 年の期間に実施された。

【方法】

新規に温式 AIHA と診断され〔ヘモグロビン値が 10 g/dL 以下、溶血の徴候を認める（ハプトグロビンが 4 mg/L 未満）、直接クームス試験（IgG のみ、又は IgG と C3）陽性〕、プレドニゾン治療が 6 週未満の 32 例に対し、本剤 1,000mg を 2 週間間隔で 2 回投与する群（リツキシマブ群）とプラセボ群に 1 : 1 の割合でランダム化した。

登録前に副腎皮質ステロイド薬が投与されており、全例でプレドニゾン 1.0 mg/kg/day を 2 週間以上投与し（2 週間で効果が認められない場合には、1.5～2.0 mg/kg/day に増量可能）、Day 15 以降、PR（ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 増加し 10 g/dL 超となった症例）を認めた症例で、10 日間毎に 10mg ずつ（最大 20mg）減量し、20mg から 10mg に減量する際は 10 日間毎に 5mg ずつ減量し、10mg から 5mg に減量する際は 2.5mg ずつ減量し、効果が維持されている場合には 10 日後に中止した。登録後 6 週間でプレドニゾンの増量にもかかわらず PR を認めない場合には、医師の判断でダナゾールや他の免疫抑制薬の投与又は脾摘を施行可能とした。

主要評価項目は 1 年時点の全奏効率（ORR、CR 例と PR 例の合計）とし、CR は、直接クームス試験の陽性・陰性に関係なく、ヘモグロビン値が 11 g/dL（女性）又は 12 g/dL（男性）以上で、溶血の徴候がなく、温式 AIHA に対する治療が 4 週間実施されておらず、輸血が行われていないことと定義され、PR は、ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 増加し 10 g/dL 以上、プレドニゾン 10 mg/day 以下投与以外の治療を実施しておらず、輸血が行われていない場合と定義した。非奏効例は、1 年間で CR 又は PR に達することができない場合、温式 AIHA に有効な治療（プレドニゾン及び輸血を除く）を実施した場合、登録

後 1 年以内に脾摘を行った場合とした。

【結果】

リツキシマブ群及びプラセボ群にそれぞれ 16 例がランダム化された (表 2)。

表 2 患者背景

	リツキシマブ群	プラセボ群	p 値
年齢 ^{*1}	70.1 ± 16.6	71.4 ± 16.5	0.678
女性	7 (44%)	10 (63%)	0.288
診断時のヘモグロビン (g/dL) ^{*1}	7.09 ± 1.26	7.14 ± 1.25	0.77
網状赤血球数 (×10 ⁹ /L) ^{*2}	215 (124-275)	244 (166-434)	0.144
LDH (UI/L) ^{*2}	642 (437-936)	478 (325-595)	0.168
総ビリルビン (μmol/L) ^{*2}	34 (28-69)	50 (34-66)	0.274
ハプトグロビン (mg/L) ^{*2}	0.08 (0.01-0.1)	0.05 (0.01-0.1)	0.658
登録前の輸血歴有 (%)	8 (50%)	5 (31%)	0.340
赤血球濃厚液パックの数 (平均)	2.0	1.3	0.397

*1 平均 ± 標準偏差

*2 中央値 (範囲)

有効性の結果を表 3 に示す。ランダム化から 1 年時点の ORR の比較について、ITT 解析ではリツキシマブ群で 75% (95%CI 47.6-92.7%、CR : 11 例、PR : 1 例)、プラセボ群で 31% (95%CI 11.0-58.7%、CR : 5 例) であり (p= 0.032)、per-protocol 解析では、リツキシマブ群で 16 例中 12 例、プラセボ群では 11 例中 5 例で効果を認めた (p= 0.224)。また、累積無再発生存期間を Kaplan-Meier 法で推定した結果、プラセボ群と比較してリツキシマブ群で有意に累積無再発生存期間の中央値が延長した (図 1、log-rank 検定、p= 0.023)。

表 3 有効性

	リツキシマブ群	プラセボ群	p 値
1 年時点の ORR (ITT)	75% [47.6-92.7] CR 11 例/PR 1 例	31% [11.0-58.7] CR 5 例	0.032
1 年時点の ORR (per-protocol)	12/16 例	5/11 例	0.224
2 年時点の CR (ITT)	63% (10/16 例)	19% (3/16 例)	0.029
無再発生存期間	-	-	0.023
プレドニゾン累積投与量	4.32 ± 2.27g	5.94 ± 3.16g	0.14
プレドニゾン投与期間	20.1 週間	24.3 週間	0.31
入院患者数 ^{*1}	4 例 (10 回)	10 例 (23 回)	0.073
入院期間 ^{*1}	13 日[IQR 6-26]	28 日[IQR 19-61]	0.076
輸血例数	4 例	5 例	-
52 週間に使用された赤血球濃厚液パック数 (unit)	4.0 ± 2.82	5.6 ± 4.15	-
52 週時点の直接クームス試験陰性例 (全例)	61.5% (8/13 例)	20% (2/10 例)	-
死亡例 (追跡期間 24 ヶ月)	0	6 例 84 歳[IQR 71-90]	0.017

IQR, 四分位範囲。

*1 投与後 12 ヶ月間の追跡期間中。

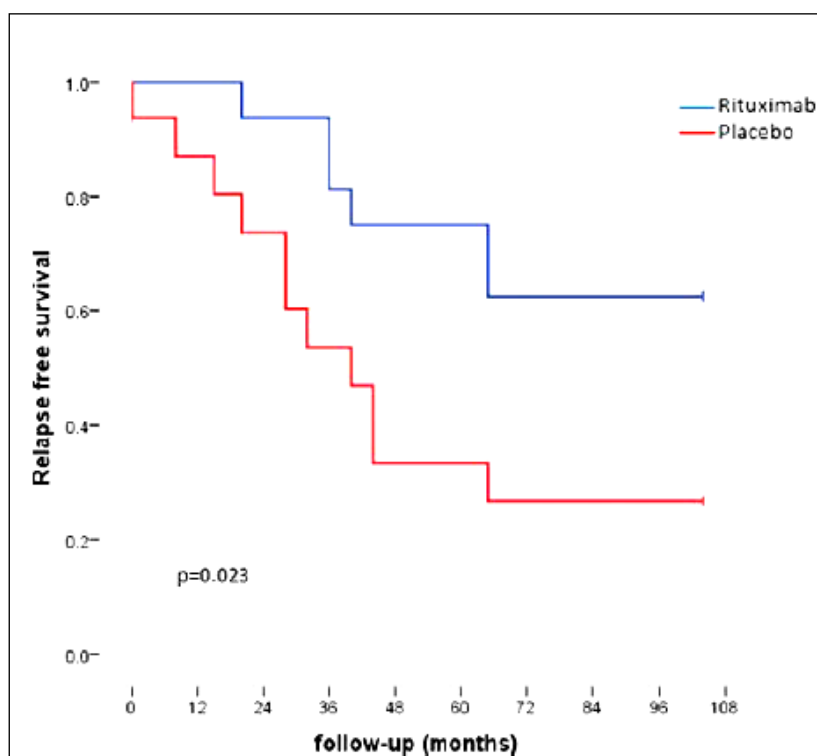


図 1 リツキシマブ群及びプラセボ群の無再発生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線

安全性について、両群で infusion reaction は認めなかった。重篤な有害事象がプラセボ群で 7 例 10 件、リツキシマブ群で 3 例 4 件認められた。リツキシマブ群の 2 例において、初回投与後 8 週間から 4 ヶ月の間に grade 3 の好中球減少症を認めた。また、2 例で重症感染症（肺炎）を認め、1 例はニューモシスチス・イロベチイ肺炎、他の 1 例は肺胞性肺炎と診断された。プラセボ群の重篤な有害事象のほとんどが重症感染症であり、一部の事象は致死的であり、また、1 例では広範な肺塞栓を認めた。

3) 温式 AIHA を対象としたリツキシマブ投与に関する後方視的解析（英国診療ガイドライン引用文献）²⁵⁾

本剤投与を受けた温式 AIHA 患者 27 例を対象に、後方視的解析が行われた。女性が 16 例（59%）、平均年齢が 49.7 ± 21 歳、診断時のヘモグロビン中央値が 5.9 g/dL（範囲 2.2-9.8 g/dL）、特発性の温式 AIHA が 17 例（63%）、続発性の温式 AIHA が 10 例（37%）であり、27 例中 6 例が Evans 症候群と診断された。先行治療として 2.1 ± 1.4 種類の治療が行われ、全例で副腎皮質ステロイド薬が投与され、7 例（26%）で免疫抑制薬の投与、6 例で脾摘が行われていた。17 例で赤血球濃厚液の輸血が行われていた。

診断時から本剤投与までの期間は 40.3 ± 22 ヶ月で、24 例では 375 mg/m^2 を週 1 回、4 回投与を行い、2 例で有害事象により 2 回又は 3 回投与となり、他の 1 例では、2 週間間隔で 1,000mg を 2 回投与した。本剤投与の理由は、ステロイド治療抵抗性（プレドニゾン 1 mg/kg/day 以上の 2 週間投与で奏効を認めない）のためが 5 例（19%）、ステロイド依存性

(プレドニゾン 10 mg/day 超を継続) のためが 16 例 (59%)、初回 PR 又は CR 後の再発に対する治療が 6 例 (22%) であった。本剤投与時、26 例で経口副腎皮質ステロイド薬が投与されており、2 例でアザチオプリン、1 例でミコフェノール酸 モフェチル (以下、MMF) が投与されていた。

本剤の有効性は 25 例 (93%) で認められ、CR (治療中止で溶血の徴候を認めずヘモグロビン値が 11 g/dL 超 (女性) /12 g/dL 超 (男性)) が 8 例 (30%)、PR [輸血を実施せずヘモグロビン値が治療開始前から 2 g/dL 以上上昇し 10 g/dL 超、治療中止又はプレドニゾン 10 mg/day 以下の投与で、溶血の徴候 (ハプトグロビン低値又は/及び LDH 高値) が持続] が 17 例 (63%) であった。本剤投与開始から 1 ヶ月以内に 14 例 (56%) で効果の発現を認め (効果発現までの期間中央値 : 6 週間、範囲 : 2-16 週間)、奏効例では輸血が不要であった。ヘモグロビン中央値は、治療開始前と比較して本剤投与後で改善を認め (8.3 g/dL [2.2-12.9] から 13.3 g/dL [11.3-15.5]、 $p < 0.0001$)、本剤投与時と比較して最終観察時点では、ビリルビン平均値の改善を認め (3.1 mg/dL から 0.82 mg/dL、 $p < 0.0001$)、網状赤血球数平均値は減少した ($276 \times 10^9/L$ から $120 \times 10^9/L$ 、 $p < 0.0001$)。本剤初回投与からの追跡期間平均 20.9 ± 10.2 ヶ月時点で 25 例中 18 例が奏効を維持しており、11 例が副腎皮質ステロイド薬を中止し、5 例で再発し、2 例の死亡を認めた。3 例で本剤再治療が行われ、1 例が CR、2 例で PR を認めた。1 例では、本剤の再投与が約 1 年毎に 3 回行われ、それぞれで PR を認めた。奏効を認めなかった 2 例のうち 1 例は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫を併存し、脾摘により CR を認め、もう 1 例は重症の IgA 関連温式 AIHA であり、MMF で効果を認めなかったが、脾摘で PR を認めた。

安全性について、2 例 (7%) で蕁麻疹及び一時的な多発性関節炎を認めた。CLL (Stage A) を併存する 1 例 (74 歳) で重症の好中球減少症を認め (本剤 2 回目投与の 4 日目に $0.4 \times 10^9/L$)、5 ヶ月後に回復を認めた。2 例で重症の感染症を認め、1 例 (73 歳、膀胱がんの既往、糖尿病が併存、脾摘後皮膚カボジ肉腫を発現) は本剤投与の 2 ヶ月後に大腸菌の血流感染を伴う急性腎炎を発現し、また、本剤投与の 2 ヶ月後にニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PCP) を発現し、薬剤治療で PCP は回復したが、敗血症による重症肢虚血で 6 ヶ月後に死亡した。もう 1 例では、本剤投与の 2.5 ヶ月後に死亡し、心筋梗塞が原因とされた。

4) 温式 AIHA を対象としたリツキシマブ投与に関する後方視的解析 (英国診療ガイドライン引用文献)²⁸⁾

前治療で効果を認めなかった温式 AIHA 患者 34 例 (特発性、続発性) に、本剤 375 mg/m^2 を週 1 回、4 回投与した場合の有効性、安全性及び効果持続期間について、後方視的解析が行われた。

温式 AIHA の診断は、初回診断時のヘモグロビンが 100 g/L 未満、直接クームス試験が陽性、溶血の徴候を認める患者とし、年齢中央値は 59 歳 (範囲 14-38 歳)、男女比は 1 : 1.2、47% (16/34 例) に基礎疾患があり、続発性 AIHA (16 例中 8 例が CLL) に分類された。全

例で副腎皮質ステロイド薬による治療が行われており、29 例で本剤投与時に併用された(プレドニゾンを 10mg から 100mg)。11 例 (32%) で、本剤投与前に 2 種類以上の治療が行われていた。追跡期間中央値は 36 カ月 (範囲 6-90 カ月) であった。

PR は、治療開始後 6 カ月以上、ヘモグロビン値がベースラインから 20 g/L 上昇、又は、ヘモグロビン値 100 g/L 超を維持、CR はヘモグロビン値、ビリルビン及び/又は LDH の正常化が 6 カ月以上継続と定義し、再発はヘモグロビン値が 100 g/L を下回る又は新たな治療 (副腎皮質ステロイド薬の再導入及び増量を含む) が必要な場合とした。

ORR は 70.6% (24/34 例)、CR は 26.5% (9/34 例) であり、奏効例の 87.5% (21/24 例) は本剤初回投与から 28 日以内に効果を認め、3 カ月時点では全例で奏効を認めた。

奏効例の追跡期間中央値 30 カ月 (範囲 3-60 カ月) 時点で、奏効例の 50% で再発を認め、再発までの期間中央値は 16.5 カ月 (範囲 9-60 カ月) であった。治療開始から 90 日で 70.5% (24/34 例) が奏効を維持しており、36 カ月時点では 28.5% (6/21 例) が奏効を維持し治療が不要であった。

3 例で、再発時に本剤再投与 (375 mg/m² を週 1 回、4 回投与) を実施し、奏効を認めた。1 例目は PR で 9 カ月後に再発したため再投与を行い、32 カ月後の再発まで治療が不要であった。2 例目は CR で 5 年間奏効を維持し、本剤再投与後 3 カ月間の奏効を確認しており、3 例目は CR で再発まで 19 カ月間奏効を維持し、本剤再投与後は再度 CR を認め、41 カ月間 CR を維持した。

本剤の忍容性は高かった (infusion reaction は副作用として取り扱わなかった)。1 例で重症好中球減少性敗血症が認められ、真菌性敗血症の可能性から人工呼吸と治療を必要とした。当該患者は骨髄抑制治療薬を服用していなかった。

5) 特発性温式 AIHA を対象としたリツキシマブの後方視的研究 (英国診療ガイドライン引用文献) ²⁶⁾

直接抗グロブリン試験 (DAT) 陽性及び溶血症状を有する成人温式 AIHA 患者 11 例 (男性 5 例) において、メチルプレドニゾロンによるファーストライン治療後に AIHA の再燃が認められたため、AIHA の診断から平均 959 日 (範囲 20-5110 日) 後に本剤 (375 mg/m² を週 1 回、4 週間) が投与された。

有効性評価の定義について、CR はヘモグロビン値が 12 g/dL 以上で安定しており、輸血がなく、溶血の臨床的・検査的徴候がないこと (黄疸がなく、乳酸脱水素酵素、ハプトグロビン、間接ビリルビンの血清中濃度が正常で、網状赤血球数が正常であること)、PR はヘモグロビン値が 2 g/dL 以上上昇し、輸血を必要とせず、あるいは輸血の必要性が減少し、溶血の臨床症状及び検査所見が改善した場合とした。

本剤の初回投与において発熱が 1 例、悪寒が 1 例に発現した。全例が本剤に反応し、ヘモグロビン値が上昇した (平均値 3.3 g/dL、95%CI: 2.1-4.4)。本剤投与前に 3 例で赤血球輸血が必要であったが、2 例で本剤 2 回目投与後に、1 例で本剤 3 回目投与後に不要となった。本剤 4 回投与終了後、5 例 (45%) で DAT 陰性となり、6 例 (55%) で CR、5 例 (45%)

で PR を認めた。2 例はヘモグロビン値正常化までに 3 ヶ月を超える期間を要した。最終観察時点において、8 例 (73%) で CR、3 例 (27%) で PR が認められた。2 例では本剤維持療法 (1 ヶ月に 1 回、3 ヶ月間) が実施された。観察期間平均値は 604 日 (範囲 30-2884) であり、全症例が生存し、輸血不要となったが、3 例は低用量の経口副腎皮質ステロイド薬の維持投与を必要としていた。AIHA を再発した症例は認められなかった。AIHA 発症前に免疫性血小板減少性紫斑病 (以下、ITP) の既往歴があった 1 例において、AIHA 発症 10 ヶ月後に ITP が再発し、メチルプレドニゾロン、免疫グロブリン大量静注 (以下、IVIg) 療法、本剤 4 回投与による治療を行ったところ、血小板数は回復した。当該 ITP の再発後、8 ヶ月及び 4 ヶ月の間隔で再発が続いたが、本剤の投与により血小板数は回復した。当該症例の臨床的症状や臨床検査値に異常は認められず、DAT は常時陰性であった。また、免疫グロブリンを測定していた症例では、本剤投与前後で本剤との関連性が疑われる数値の低下は認められなかった。

(2) CAD に関する報告

1) CAD を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第 II 相試験 (英国診療ガイドライン引用文献)³²⁾

CAD 患者に対する本剤の有効性と安全性を確認する多施設共同臨床第 II 相試験が実施され (デンマークの 7 診療科)、2002 年 10 月から 2003 年 4 月に被験者 20 例が登録された。

臨床及び生化学的に溶血の徴候を認め、寒冷凝集素力価が 64 以上及び直接クームス試験の典型的なパターン (C3 陽性、IgG 陰性) を示した CAD 患者を対象とした。なお、特発性又は基礎疾患としてリンパ増殖性 B 細胞障害の有無を確認した。本剤は 375 mg/m² を週 1 回、4 週間投与した。

有効性評価の定義について、CR はヘモグロビン値が正常化し、溶血の徴候 (モノクローナルな IgM を含む) を認めず、CAD の臨床症状が消失した場合とし、PR はヘモグロビン値が 1 ヶ月間以上 1.0 g/dL 以上の上昇を認めており、輸血が不要、CAD の臨床症状が改善し、血清 IgM が高値の症例では 50% 以上の低下を認めた場合とし、CR 及び PR に該当しない場合は非奏効とした。

20 例が登録され、15 例が女性、年齢中央値が 75 歳 (範囲 54-86 歳)、11 例で登録前 3 ヶ月の間に輸血を実施しており、12 例が特発性、3 例がリンパ形質細胞性リンパ腫、2 例が小リンパ球性リンパ腫、2 例が非特異的なリンパ増殖疾患を認めた (1 例は骨髄検査未実施のため特発性とされた)。9 例が未治療例、2 例が副腎皮質ステロイド薬の治療歴があり、8 例はクロラムブシル単剤又は副腎皮質ステロイド薬との併用治療が行われており、1 例はクロラムブシルとシクロホスファミドの併用治療が行われていた。診断時のヘモグロビン値中央値は 10.3 g/dL (範囲 7.3-15.3) であった。

16 例で 1 年以上追跡が行われ、4 例が CAD とは関連しない理由で早期に試験を中止した [直腸がん、腎不全を合併した敗血症、肺炎 (死亡)、不明 (死亡)]。9 例 (45%) が奏効し、1 例が CR、8 例が PR であった。リンパ増殖性疾患 7 例のうち 5 例 (71%、PR 5 例)、

特発性 CAD 13 例のうち 4 例 (31%、CR 1 例、PR 3 例) で奏効を認めた。最大効果を認めるまでの期間中央値は 3 ヶ月 (範囲 1-5 ヶ月) であった。非奏効例の 1 例で本剤の再投与が行われたが、奏効を認めず、別の 1 例では溶血が改善しヘモグロビン値の回復を認めたものの PR には至らず、本剤再投与 (2 回投与) を行い溶血の消失を認めた。また、続発性 CAD の症例では、全例で骨髄の組織学的評価で CR 又は PR を認めた (有効性の評価が非奏効の症例も含む)。

奏効を認めた 9 例中 6 例で追跡期間の 48 週間のうちに再発を認め、奏効期間中央値は 6.5 ヶ月 (範囲 2-10 ヶ月) であり、奏効を維持していた 1 例 (PR) は 48 週時の最終観察以降も奏効を維持し、残りの 2 例 (いずれも PR) は奏効を認めた 14 ヶ月後に再発を認めた。

本剤の忍容性は良好であり、重症の infusion reaction は認めなかった。8 例で発熱、咳嗽、頭痛、悪心、下痢、振戦又は眩暈を認めたが、全症例が対症療法なく治癒した。また、3 例で生理食塩水注入時の低血圧を認めた。治療の中止が必要となる症例は認められなかった。

2) CAD を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第 II 相試験 (英国診療ガイドライン引用文献)³¹⁾

CAD 患者に対する本剤の有効性と安全性を確認する多施設共同 (ノルウェーの 10 施設)、臨床第 II 相試験が実施され、2001 年 10 月から 2003 年 5 月に被験者 27 例が登録された。

慢性溶血を認め、寒冷凝集素力価が 64 以上及び直接クームス試験の典型的なパターン (C3 強陽性、IgG 陰性又は弱陽性) を示し、治療を要する臨床症状 (貧血、レイノー症状) を認める CAD 患者を対象とした。また、血清中の IgM κ バンドと骨髄中の CD20⁺ κ ⁺ のクローナルな増殖により定義される CD20⁺ κ ⁺ のクローナルなリンパ増殖による血清又は骨髄異常を確認した。なお、続発性 CAD 患者は除外した。

本剤は 375 mg/m² を週 1 回、4 回投与し、治療開始から 3 ヶ月以内に効果を認めない場合や試験中に再発を認めた場合には、本剤 (375 mg/m² を週 1 回、4 回投与) とインターフェロン (IFN) (500 万単位を週 3 回、20 週間) の併用療法を実施した。

有効性評価の定義について、CR は貧血及び溶血の徴候を認めず、臨床症状が消失し、モノクローナル血清タンパクを認めず、骨髄組織検査でクローナルなリンパ増殖を認めない場合とし、PR はヘモグロビン値が 20 g/L 以上安定的に上昇又は正常化し、血清 IgM が 50% 以上減少又は正常化し、臨床的な症状が改善し、輸血の離脱が可能な場合とし、CR 及び PR に該当しない場合は非奏効とした。

27 例に 37 コースの本剤治療が実施された。18 例が女性、平均年齢が 71 歳 (範囲 51-91 歳)、12 例が未治療で、10 例で 1 種類の治療が実施されており、5 例で 2 種類以上の治療が実施されていた。ベースラインのヘモグロビン値中央値は 82 g/L (範囲 62-123)、IgM 値中央値は 5.0 g/L (範囲 0.6-51.7)、寒冷凝集素力価 (4°C) 中央値は 6,000 (範囲 64-256,000)、骨髄の κ/λ 比中央値は 8.4 (範囲 4.7-77.0) であり、リンパ形質細胞性リンパ腫が 15 例、辺縁帯細胞リンパ腫が 2 例、小リンパ球性リンパ腫 (B 細胞) が 2 例、非特異的でクローナ

ルなリンパ増殖が 6 例、反応性のリンパ球浸潤／非クローナルなリンパ増殖性障害が 2 例であった。

27 例中 14 例で本剤のファーストライン治療が奏効し (CR が 1 例、PR が 13 例)、効果を認めなかった 2 例に対して本剤と IFN の併用治療が行われ、1 例が PR、1 例では効果を認めなかった。8 例で再発を認め、3 例に本剤と IFN の併用治療が行われ、5 例に対して本剤単剤治療が行われ、5 例で PR を認め、3 例では効果を認めなかった。2 例では 2 回目の再発に対して本剤単剤治療を実施し、PR を認めた。本剤治療は合計 37 コース実施され、CR が 1 コース、PR が 19 コースで認められ、効果を認めるまでの期間中央値は 1.5 ヶ月 (範囲 0.5-4.0 ヶ月) であった。

奏効を認めた 17 例の奏効期間 (奏効を認めた後の再発又は 12 ヶ月を超える場合) 中央値は、11 ヶ月 (範囲 2-42 ヶ月) であり、1 例 (28 ヶ月後に PR を維持) を除きその他の症例では 12 ヶ月を超えた時期で再発を認めた。CR を認めた症例では 42 ヶ月間、奏効を維持した。12 例で本剤治療後に骨髄障害の消失を認めた。

重篤な infusion reaction の発現は認められなかったが、1 例で本剤初回投与時に筋肉痛を認めた。本剤に関連のある血液毒性が 1 例 (grade 4 の好中球減少症、grade 2 の発熱、grade 1 の感染症) に認められた。本剤単剤治療が無効であった 2 例が、治療と関係ない疾患によりそれぞれ治療後 4 ヶ月、12 ヶ月で死亡したが、その他の症例については治療後 3~43 ヶ月時点で生存を認めている。

(3) AIHA (共通) に関する報告

1) AIHA を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性に関する後方視的解析³⁵⁾

AIHA 患者又は ITP 患者に対する本剤治療に関する多施設共同の後方視的解析がベルギーで実施され、17 施設から AIHA 患者 53 例の解析結果が報告された。

対象患者は、特発性又は続発性の AIHA で、1 種類以上の前治療が奏効せず本剤治療が 1 コース以上実施された患者とした。女性が 28 例 (53%)、本剤投与開始時の年齢中央値は 65 歳 (範囲 1-87 歳)、18 例 (34%) で基礎疾患を認めず、温式 AIHA が 36 例 (68%)、CAD が 14 例 (26%)、不明が 3 例 (6%)、前治療数中央値は 2 (範囲 1-4)、脾摘実施例が 10 例 (19%)、診断から初回本剤投与までの期間中央値は 10 ヶ月 (範囲 0.5-132 ヶ月)、本剤投与前に輸血が必要だった症例が 26 例 (49%)、ヘモグロビン値中央値が 8.8 g/dL (範囲 4.0-14.2 g/dL) であった。

92.7%の症例に対して本剤 375 mg/m² の週 1 回、4 回投与が行われ、本剤単剤投与が 12 例 (22.6%) でそれ以外の症例では副腎皮質ステロイド薬を含む併用治療が行われた。

CR は免疫抑制療法が実施されない状態でヘモグロビン値が正常化及び溶血の徴候を認めない場合とし、PR は輸血を実施していた症例では輸血が不要となった場合、及び/又はヘモグロビン値が 2 g/dL 上昇とし、それら以外は非奏効とした。

本剤初回投与時の ORR は 79% (42/53 例、CR : 47%、PR : 32%)、本剤単剤治療の 12 例においても、ORR が 75%、CR が 42%、PR が 33%であった。本剤初回投与からの追跡期間

中央値 15 ヲ月 (範囲 0-62 ヲ月) 時点で、15 例で増悪、再発又は死亡を認め、1 年時及び 2 年時の無再発生存率は 72% 及び 56% であった。9 例で本剤の再投与が行われ (2 コース : 5 例、3 コース : 2 例、4 コース : 1 例、5 コース : 1 例)、再投与により奏効期間が長くなる症例も認められたが、治療成績は初回投与時と同様であった。また、初回投与では効果を得られなかったものの再治療で PR を認めた 1 例も報告された。

2) 小児 AIHA に対するリツキシマブの有効性及び安全性に関する症例報告³⁶⁾

仏国にて 1999 年 8 月から 2000 年 2 月の間に、プレドニゾン治療に対して治療抵抗性を示す小児 AIHA 患者 6 例に対して本剤を投与した際の有効性及び安全性について報告された。

男児／女児が各 3 例、年齢は 7~35 ヲ月で、罹患期間は 2.5~10 ヲ月、全例で 1 種類以上の治療と輸血が行われており、2 例で脾摘が行われていた。本剤は 375 mg/m² を週 1 回、4 週間投与し、2 例では 14 週間の中で更に 8 回投与した。

末梢血中の CD19 及び CD20 陽性細胞は、治療開始から 2 週間以内に検出限界以下となり、血中の B 細胞は 6~13 ヲ月間 (本剤の最終投与から 5~9 ヲ月) にわたり回復を認めなかったが、その後全例で 1 ヲ月以内に正常値まで回復した。血中の免疫グロブリン値は、B 細胞が枯渇している期間に正常値を下回り、5 例で本剤最終投与後 9~10 ヲ月間、予防的な IVIg 療法を継続した。網状赤血球数は、5 例で本剤投与開始から 2~4 週間後に顕著に低下し、残りの 1 例では当初網状赤血球減少症を示したが、貧血が回復する前の治療 2 ヲ月目に網状赤血球数は増加し、3 ヲ月目には正常値に回復した。赤血球輸血は本剤の投与開始から 14 日以内に中止され、4 ヲ月以内にヘモグロビン値と網状赤血球数低値 (100×10⁹/L 未満) の正常化を確認し、その期間は 15~22 ヲ月 (本剤投与開始後から最終追跡時点まで持続) であった。クームス試験は陰性となり、関連する自己免疫学的特徴は 12 週間以内に消失した。

プレドニゾン投与量は全例で漸減され、シクロスポリンとアザチオプリンを投与していた 1 例では、それぞれ 6 週間後と 3 ヲ月後に中止が可能であった。本剤投与後に脾摘が必要な症例はなかった。

本剤の忍容性は良好であり、投与関連の副作用は認められず、感染症の発生率も低かった。大腸菌による腎盂腎炎と発熱性気管支炎を各 1 例で認めたが、治療により回復した。

3) 小児 Evans 症候群を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性に関するレジストリー研究³⁷⁾

The French Society of Pediatric Hematology and Immunology の小児 (15 歳未満) Evans 症候群レジストリーを基に後方視的解析が実施された。

仏国の小児血液センター 25 施設からデータを収集し、2004 年までの情報を後方視的に解析し、その後は前方視的に情報を収集した。2006 年 12 月にデータカットオフし、本剤が投与された、免疫不全又はその他の自己免疫疾患が併存しない 17 例を対象に解析した。

本剤初回投与時の年齢中央値は 7.7 歳 (範囲 0.7-15 歳)、全例でプレドニゾンが投与され (プレドニゾン単剤 : 8 例、免疫抑制薬との併用 : 9 例)、7 例で脾摘が行われており、全例が前治療による効果を認めず本剤が投与され、3 例では再発後に本剤の再投与が行われた。本剤投与の対象は、6 例が AIHA、1 例が ITP、10 例が AIHA と ITP で、 375 mg/m^2 を 3 回又は 4 回投与されていた。

AIHA に対する CR は、ヘモグロビン値 11 g/dL 超及び網状赤血球数 $120 \times 10^9/\text{L}$ 未満を 4 週間持続、PR はヘモグロビン値 $7 \sim 11 \text{ g/dL}$ 又はヘモグロビン値 11 g/dL 超並びに網状赤血球数 $120 \times 10^9/\text{L}$ 超を 4 週間持続した場合と定義した。なお、ITP の CR は血小板数が $150 \times 10^9/\text{L}$ 超を 4 週間持続、PR は血小板数が 2 倍上昇し $50 \sim 150 \times 10^9/\text{L}$ が 4 週間持続した場合と定義した。また、救援療法や支持療法が実施されていない場合に奏効例とした。

AIHA 症例では、ORR が 75% (12/16 例)、AIHA と ITP が併存した 10 例では 6 例で改善を認めた。CR 又は PR を認めるまでの期間は、AIHA と ITP を合わせたデータで平均 1.5 ヶ月 (範囲 0.2-4 ヶ月) であり、奏効期間は平均 2.4 年 (範囲 0.5-7 年) であった。AIHA の 2 例では再発を認め、1 例で本剤が再投与され、再度 CR を認めた。

本剤の忍容性は良好であった。3 例で本剤投与中に中等症の副作用 (嘔吐、顔面浮腫、蕁麻疹・発疹) を認めたが、対症療法により回復した。1 例で本剤投与から 2 週間以内に一時的な好中球減少症を認め、もう 1 例では本剤 4 回目投与から 7 日後の IVIg 療法中に重症ではない肺炎を認めた。

4) 小児 AIHA を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性に関する前方視的解析³⁸⁾

伊国の小児 AIHA 患者 15 例 (温式 AIHA 患者 13 例、CAD 患者 1 例、自己抗体の種類不明の患者 1 例) を対象に、本剤投与の有効性及び安全性が前方視的に解析された。

男児及び女児それぞれ 5 例及び 10 例、診断時年齢中央値が 2 歳 (範囲 0.3-14 歳)、6 例が Evans 症候群と診断され、4 例で AIHA 診断時に基礎疾患 (SLE 患者 1 例、関節リウマチ患者 2 例、尋常性白斑患者 1 例) を認め、1 例はムコ多糖症治療の同種骨髄移植後に AIHA を発現していた。全例で 2 種類以上の免疫抑制療法が実施されており、11 例では 3 種類以上の免疫抑制療法が実施され、2 例で脾摘が行われていた。10 例で輸血が行われており (中央値 4 パック [範囲 2-11 パック])、4 例は輸血依存性を示していた。

本剤の用法・用量は、 375 mg/m^2 週 1 回を 2 回投与が 3 例、3 回投与が 10 例、4 回投与が 2 例であり、2 例が単剤投与、13 例が他剤との併用 (副腎皮質ステロイド薬が 9 例、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用が 4 例) で、全例が本剤治療後に低ガンマグロブリン血症予防を目的とした IVIg 療法を受けた。

奏効の定義は、本剤治療開始から 2 ヶ月以内にヘモグロビン値が 1.5 g/dL 以上上昇し、かつ網状赤血球数が 50%低下した場合とした。

有効性について、15 例中 13 例 (87%) で本剤が奏効し、奏効例におけるヘモグロビン値の 1.5 g/dL 上昇は本剤初回投与後中央値 12 日 (範囲 5-72 日) で認められ、網状赤血球数の 50%減少は本剤初回投与後中央値 21 日 (範囲 5-82 日) で認められた。奏効例では、併用し

た副腎皮質ステロイド薬及び免疫抑制薬の漸減・中止が可能であった。奏効例の 3 例では再発を認めたため（本剤初回投与から 7 ヶ月後、8 ヶ月後又は 10 ヶ月後）、全例で本剤の再投与を行ったところ、全例で奏効が認められた。1 例では再発に対して 3 コース及び 4 コース目の再投与が実施され、いずれも奏効を認めた。残りの 10 例については、治療後中央値 13 ヶ月（範囲 10-28 ヶ月）時点で免疫抑制薬が不要であった。

本剤の忍容性は良好であり、3 例で中等症の infusion reaction（発熱が 2 例、上気道浮腫が 1 例）を認めたものの対症療法で回復し、また、1 例では本剤投与から 2 ヶ月後に水痘帯状疱疹ウイルス感染症を認めたが、抗ウイルス治療で回復し後遺症は認めなかった。

5) 小児 AIHA を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性に関するコホート研究³⁹⁾

仏国の小児 AIHA 又は Evans 症候群患者に対する本剤の有効性及び安全性を確認する前方視的観察試験（OBS'CEREVANCE cohort）の結果について報告された。

2000 年 1 月から 2014 年 12 月の間に、Evans 症候群（AIHA に ITP が併存又は既往がある 15 例）又は AIHA（46 例）と診断された 61 例を対象に本剤が投与された。本剤は 375 mg/m² を週 1 回、4 週間投与した。

有効性評価の定義について、非奏効（NR）はヘモグロビン値が 70 g/L 未満、PR はヘモグロビン値が 70-110 g/L 及び／又は網状赤血球数が 120×10⁹/L 超、CR は直接クームス試験及び治療に関係なくヘモグロビン値が 110 g/L 以上及び／又は網状赤血球数が 120×10⁹/L 以下、持続的な CR（CCR）は無治療で再発を認めず CR が 1 年間持続する場合、ORR は PR と CR の合計とした。

61 例の診断時の年齢中央値は 5.5 歳（IQR 2.7-12.4）、ヘモグロビン値中央値 55 g/L（IQR 43-73）、網状赤血球数中央値が 288.1×10⁹/L（IQR 139-440）、直接クームス試験 IgG 陽性が 28 例、IgG⁺C3d 陽性が 31 例、C3d のみ及び IgG⁺C3d と IgA 陽性がそれぞれ 1 例であった。本剤投与開始時の年齢中央値は 8.5 歳（IQR 3.3-14.9）、診断から本剤投与までの期間中央値は 9.9 ヶ月（IQR 1.6-28.5）、本剤の投与回数は 4 回（範囲 2-12 回）、前治療の種類は 1 種類（範囲 1-5）であった。追跡期間中央値は、診断時から 6 年（IQR 3.8-9.3）、本剤投与開始後 4.3 年（IQR 2.5-7.8）であった。

有効性について、ORR は 75%（46/61 例、CR 40 例、PR 6 例）、治療効果を認めるまでの期間中央値は 1.6 ヶ月（IQR 0.9-2.8）であり、本剤の投与が 4 回未満の 7 例中 4 例が CR であった。20 例で再発を認め、本剤投与開始後から再発までの期間中央値は 10.8 ヶ月（IQR 3.9-18.7）であり、PR 例で有意に短い傾向にあった [PR 例：2.7 ヶ月（IQR 2.3-5.7）、CR 例：15.3 ヶ月（IQR 6.5-28.5）]。6 年無再発生存率（RFS）は 48%であった。44 例（72%）では副腎皮質ステロイド薬からの離脱が可能であった。Evans 症候群の症例と比較し、AIHA のみの症例では CR 率が高く（AIHA のみ：74%、Evans 症候群：46%、p=0.02）、6 年 RFS 率が有意に高かった（AIHA のみ：53%、Evans 症候群：36%、p=0.04）。61 例中 10 例は乳児であり、そのうち 7 例で奏効を認め、6 年 RFS 率は 71%であった。

安全性について、2 例でアレルギー反応、1 例で血清病を認め、最長 11 年の追跡期間中

に進行性多巣性白質脳症は認められなかった。5 例で死亡を認め、1 例では本剤投与から死亡までの期間を考慮し、本剤との関連性があると考えられた。当該症例は、Evans 症候群の罹患期間が長く、本剤投与前に高用量の副腎皮質ステロイド薬、ビンクリスチン及びシクロスポリンによる治療が行われており、末梢血中の好中球減少を断続的に認め、本剤 4 回目投与から 2.5 ヶ月後に、無顆粒球症状態で緑膿菌敗血症及び肺炎を発症し無顆粒球症により死亡した。1 歳未満の症例で致死的な事象は認めなかった。

また、AIHA 診断時及び本剤投与時に低ガンマグロブリン血症を認めなかった 50 例のうち、16 例 (32%) で有意な低ガンマグロブリン血症が認められた。当該 16 例中 3 例は未治療で、9 例は中央値 14.7 ヶ月間 (範囲 5-16 ヶ月) にわたり一時的な治療を受け、最終観察時点では 4 例が本剤投与後 5 年、8 年、10 年、12 年経過後も持続性の症候性低ガンマグロブリン血症のため IVIg 療法を受けた。

<日本における臨床試験等>

該当なし。

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

2024 年 3 月 26 日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において“rituximab and (autoimmune hemolytic anemia)”で検索し、日本語又は英語で記載された文献 634 報を得た。

そのうち、英国診療ガイドラインに引用されているリツキシマブ治療に関するメタ・アナリシス 1 報及び最新 (2023 年公表分) の総説 5 報について以下に概要を示した。

1) Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. (Autoimmun Rev 2015; 14(4): 304-313. 英国診療ガイドライン引用文献)⁴⁰⁾

2014 年 3 月時点の MEDLINE から解析対象試験を選択し、2 名の独立した担当者が試験デザイン、患者背景、臨床的特徴 (AIHA の病型、罹患期間、先行治療)、リツキシマブの用法・用量、治療・追跡期間、毒性に関するデータを抽出した。

本剤の有効性はデータを統合した ORR 又は CR 率で評価し、有効性と毒性について、異質性を考慮し固定効果モデル又はランダム効果モデルにより加重平均比率を算出した。

21 試験の 409 例を対象にメタ・アナリシスを実施した。これらのうち、4 試験の 25 例が小児を対象とした試験であった。本解析コホートの患者背景は、男性が 43%、年齢中央値 50 歳、脾摘を受けた症例の範囲は 0~50%であり、特発性 AIHA、温式 AIHA、成人患者が最も多かった。ランダム効果モデルにより算出した ORR は 73% (95%CI 64-81%) であり、CR 率は 37% (95%CI 26-49%、20 試験 397 例の結果) であった。病型及び特発性/続発性別による ORR 及び CR 率を表 4 に示す。CR 率は本剤投与後の 2~4 ヶ月間で最も高かった [13 試験 203 例のデータ、70% (95%CI 57-80%)]。

表 4 病型及び特発性/続発性別による ORR 及び CR 率

病型	ORR	CR 率
温式 AIHA	79% (95%CI 60-90%) (11 試験 154 例)	42% (95%CI 27-58%) (11 試験 154 例)
特発性 AIHA	67% (95%CI 49-81%) (10 試験 161 例)	32% (95%CI 17-51%) (11 試験 176 例)
続発性 AIHA	72% (95%CI 60-82%) (8 試験 66 例)	46% (95%CI 30-62%) (9 試験 87 例)
CAD	57% (95%CI 47-66%) (6 試験 109 例)	21% (95%CI 6-51%) (7 試験 118 例)

安全性に関しては、19 試験の 364 例で 38 件の有害事象が認められ [14% (95%CI 9-21%)], そのうち、16 件 (42%) が注入に関連する有害事象であり、そのほとんどが軽症～中等症の悪寒、発熱であったが、22 件 (58%) が重症と判断された。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 1 件認められた。364 例中 17 例 (4.6%) が観察期間中に死亡した。

2) Antibody based therapeutics for autoimmune hemolytic anemia. (Expert Opin Biol Ther 2023; 23(12): 1227-1237.) ⁴¹⁾

最新の治療の 1 つとして B 細胞標的抗体治療が挙げられており、温式 AIHA のセカンドライン治療薬、症候性貧血や末梢循環障害を有する CAD のファーストライン治療薬、混合型 AIHA に対する治療薬として本剤に関する記載がある。

3) The Role of the Spleen and the Place of Splenectomy in Autoimmune Hemolytic Anemia-A Review of Current Knowledge. (Diagnostics (Basel). 2023; 13(18): 2891.) ⁴²⁾

AIHA に対する新既治療戦略として本剤が推奨されており、下記のとおり記載がある。

温式 AIHA については、副腎皮質ステロイド薬に反応しない場合、副腎皮質ステロイド薬の漸減中又は中止後に再発した場合、高用量ステロイド薬 (10～15 mg/day 以上) を必要とする場合にリツキシマブの導入が推奨される。リツキシマブは通常用量 (375 mg/m² を週 1 回、4 週間) 又は低用量 (1 回あたり 100mg を週 1 回、4 週間) で投与され、副腎皮質ステロイド薬と併用される。通常用量のリツキシマブ治療は、治療を必要とする冷式 AIHA 患者にとって治療選択肢となり得るが、冷式 AIHA に対する本剤の効果は温式 AIHA より低い。冷式 AIHA における完全奏効は非常に稀であるため、リツキシマブはベンダムスチンやフルダラビン等の細胞傷害性薬剤と併用される。

4) Molecular pharmacology in complement-mediated hemolytic disorders. (Eur J Haematol 2023; 111(3): 326-336.) ⁴³⁾

温式 AIHA 及び CAD に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

症候性の CAD では、副腎皮質ステロイド薬による効果は許容範囲を超える高用量投与の場合にのみ得られ、リツキシマブが奏効率 45%～60% (主に部分奏効) でファーストライン治療に位置づけられるようになった。

温式 AIHA の標準的治療法は、ファーストライン治療に副腎皮質ステロイド薬、セカンドライン治療にリツキシマブ及び脾摘がある。これらはいずれも高い奏効率（一般に 70%以上）を示すが、奏効が持続する症例は 1/3 に限定され、副作用のリスクもある。リツキシマブの用法・用量は CAD と同様に 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間投与であり、多くの国では適応外使用となっている。

5) The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? (Front Immunol 2023; 14:1180509.) ⁴⁴⁾

温式 AIHA、CAD 及び混合型 AIHA に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

温式 AIHA については、2 つのランダム化試験でリツキシマブ (375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間投与、又は 1 回あたり $1,000 \text{ mg/body}$ を 2 週間間隔で 2 回投与) のファーストライン治療への追加について検証しており、プレドニゾロン単剤と比較し、本剤を追加した場合には長期奏効率が 2 倍になり、2 つの試験結果がほぼ同様であったことから、国際コンセンサス会議のリコメンデーションにおいては、重症貧血患者（ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満と定義）には、リツキシマブとプレドニゾロンの併用療法をファーストライン治療として考慮すべきであると示されている。

CAD に対する B 細胞標的治療のメリットは、治療期間が限られること、ベンダムスチンとリツキシマブの併用療法では全奏効率及び完全奏効率が高く奏効期間が長いこと、溶血性貧血のみならず循環器症状にも効果があること、リツキシマブ単独療法では毒性が比較的低いことである。

混合型 AIHA は治療が困難であり、前向き試験は実施されていない。これまでの臨床経験から、ファーストライン治療としてリツキシマブと高用量副腎皮質ステロイド薬を投与すべきである。

6) Monoclonal antibodies for treatment of cold agglutinin disease. (Expert Opin Biol Ther 2023; 23(5): 395-406.) ⁴⁵⁾

CAD に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

リツキシマブは CAD に対する最も歴史が古く、最もよく立証されている治療法であり、現在 CAD のファーストライン治療として推奨されている。

リツキシマブは通常、 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間点滴静注する。期待される治療効果は低用量で得られる可能性があるが、温式 AIHA と比較して CAD での効果は小さいようである。

(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>

1) Goldman-Cecil medicine (27th ed)⁴⁶⁾

疾患活動性が高い CAD、あるいは再発性の症候性 CAD に対しては、リツキシマブ単剤又

はリツキシマブとフルダラビン又はベンダムスチンとの併用療法が治療選択肢になり得るとの記載がある。

温式 AIHA に対する治療においては、セカンドライン治療としてのリツキシマブの有効性が記載されており、用法・用量については 375 mg/m^2 を週 1 回 4 週間投与、又は $1,000 \text{ mg/body}$ を 2 週間間隔で 2 回投与としている。安全性については、遅発性好中球減少症やニューモシスチス・イロベチイ肺炎等の日和見感染が稀に生じるものの、良好としている。また、ファーストライン治療の副腎皮質ステロイド薬が奏効しなかった患者や、副腎皮質ステロイド薬による副作用発現リスクの高い糖尿病併存高齢患者に対しては、セカンドライン治療として早期（脾摘前）にリツキシマブ投与することを推奨している。

2) Harrison's Principles of Internal Medicine (21st ed)⁴⁷⁾

リツキシマブはこれまでに温式 AIHA に対するセカンドライン治療として推奨されていたが、最近では副腎皮質ステロイド薬と低用量（ 100 mg を週 1 回、4 週間）リツキシマブの併用療法がファーストライン治療になりつつあり、本治療により再発率が低下する傾向にあると考えられるとの記載がある。

また、リツキシマブの重症 CAD に対する奏効率は最大 60%とされ、寛解後の再発に対するリツキシマブの再投与は有効である可能性があり、特にリンパ増殖性疾患関連の CAD に対しては、リツキシマブとフルダラビンの併用によって奏効期間が延長する可能性があるとの記載されている。

3) Williams Hematology (10th ed)⁴⁸⁾

経口副腎皮質ステロイド薬が奏効しない、又は経口副腎皮質ステロイド薬治療後に再発した難治性 AIHA に対するリツキシマブ使用について記載されており、これまでの報告から、小児温式 AIHA に対してリツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回 2～4 週間投与して奏効が認められたこと、成人患者に対する同様の用法・用量のリツキシマブ投与で 40～100%の奏効率が得られたこと、ファーストライン治療又はセカンドライン治療として副腎皮質ステロイド薬と低用量（ 100 mg/m^2 を週 1 回 2～4 週間）リツキシマブを併用したところ、100%の奏効率が得られたこと、リツキシマブ治療後 3 年時点で 2/3 を超える患者に持続的な寛解が認められたことが記載されている。また、副腎皮質ステロイド薬単剤と比較して、副腎皮質ステロイド薬とリツキシマブの併用が無再発生存率を延長することが示されている。

B 細胞傷害治療が CAD に対する標準的なファーストライン治療であり、CAD に対するリツキシマブ投与は忍容性が良好であり、約 50%の患者が 375 mg/m^2 を週 1 回 4 週間投与に反応し、再発時のリツキシマブ再投与の場合も同様の奏効率が得られることが記載されている。低用量（ 100 mg/m^2 ）リツキシマブ投与の奏効率は 60%であり、 375 mg/m^2 と同等の成績であったこと、リツキシマブとベンダムスチンの併用療法の奏効率は 71%であり、そのうち 40%が CR であったことが示されている。

4) Wintrobe's Clinical Hematology (15th ed)⁴⁹⁾

これまでの症例報告から、リツキシマブが CAD に対するファーストライン治療に位置づけられており、最も有効性が高く、最もよく立証されている用法・用量は悪性リンパ腫に対する用法・用量 (375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与) であると記載されている。再発時のリツキシマブ再投与も有効であり、小児患者では 2 回投与で有効性が得られたことが示されている。また、リツキシマブが無効な CAD を対象としたリツキシマブとフルダラビンの併用療法についても報告があるが、患者数が限定されており、フルダラビンが grade 3 又は grade 4 の好中球減少症を誘発し、感染症の発現率を上昇させることが示されている。結論として、リツキシマブは CAD に対して有効で忍容性が高く、高い奏効率が得られる薬剤であるが、必ずしも CR や持続的な寛解が得られるわけではなく、難治性患者においてはフルダラビン又はベンダムスチンとの併用も選択肢であると示されている。

また、温式 AIHA のセカンドライン治療として本剤が記載されており、難治性 AIHA や Evans 症候群に対する有効性が報告されており、標準的な用法・用量は悪性リンパ腫に対する用法・用量 (375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与) であると記載されている。小児の難治性 AIHA に対するリツキシマブ投与では 87%の奏効率が得られていること、治療が奏効した 23%の患者で生じた再発については、リツキシマブ再投与によって再度寛解が得られることが示されている。これまでに副作用はほぼ報告されていないが、投与に関連した稀な副作用が認められていると記載されている。

5) Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood (8th ed)⁵⁰⁾

標準治療が奏効しなかった小児の難治性 AIHA 患者を対象としたリツキシマブの 3 つのコホート研究では、リツキシマブ 375 mg/m²を週 1 回 4~6 週間 (中央値 4 週間) 投与したところ、90%を超える患者で CR を認め、寛解が 7~28 ヶ月間 (中央値 16 ヶ月) 持続したことが示されている。再発した 3 例全例がリツキシマブの再投与を受けたところ、再び寛解したことも示されている。その他多くの症例報告では、そのほとんどで CR が認められていたことが記載されている。

また、小児の難治性 AIHA に対してリツキシマブを投与する際は早期の導入を考慮すべきであり、副腎皮質ステロイド薬が奏効するも副作用を認める場合にもリツキシマブの投与を検討すべきとしている。

安全性については、稀に重症 infusion reactions や感染症等が報告されていること、リツキシマブ投与後にはより若年齢で一過性の低ガンマグロブリン血症が生じ得るが、IVIg にて管理可能であることが示されている。

6) Nelson textbook of pediatrics (21st ed)⁵¹⁾

リツキシマブは、標準治療に抵抗性を示す慢性温式 AIHA 及び CAD に対する治療として有効であるとの記載がある。

<日本における教科書等>

1) 血液疾患最新の治療 2023-2025⁵²⁾

温式 AIHA 及び CAD に対する治療において、下記の記載がある。

① 温式 AIHA

抗 CD20 抗体 rituximab は、セカンドラインの治療薬として 70～80%の有効率が報告されているが、30%の患者が3年以内に再発するとされる。

② CAD

Rituximab 投与は 45～60%の有効率が報告されているが、完全寛解となることはまれで、12～15 ヶ月でほとんどが再発する。bendamustine と rituximab の併用での長期にわたる有効性や、ibrutinib、bortezomib などの有効性が報告されているが、本邦では rituximab 単剤を含め、いずれも未承認である。

2) 血液専門医テキスト (改訂第 4 版)⁵³⁾

① 温式 AIHA

セカンドライン治療として、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤 rituximab (保険適用外) が推奨される。

② CAD

溶血性貧血に対して補体 C1s を標的とした遺伝子組換えヒト化 IgG4 モノクローナル抗体 (sutimlimab : 保険適用) あるいは B 細胞を標的とした薬剤 (rituximab 単独、rituximab + bendamustine 併用 : 適応外使用) が選択されるが、優劣を示すデータに乏しい。末梢循環不全症状が強い場合は B 細胞を標的とした薬剤が考慮される。

3) 専門医のための血液病学⁵⁴⁾

① 温式 AIHA

ステロイド不応性の温式 AIHA に対するリツキシマブ (週 1 回 375 mg/m² 4 回点滴静注) 治療の有効率は 70～80%、完全寛解率は 40%であり、安全性に関しても大きな問題はない。脾摘が困難な場合 (重度の肥満や血栓症の合併など) や手術拒否の場合の選択肢と考えられる。リツキシマブ治療に不応もしくは再発時には、脾摘やリツキシマブ再投与が推奨されている。ステロイド・リツキシマブ併用療法や、低用量 (週 1 回 100mg 4 回投与) のリツキシマブと短期間のステロイド投与の併用治療の有用性、ステロイド減量効果が報告されている。

② CAD

近年、慢性特発性 CAD はリンパ増殖性疾患と考えられており、リツキシマブ単独やベンダムスチン、フルダラビンとの併用療法の有効性が報告されている。

4) 小児血液・腫瘍学 (改訂第 2 版)⁵⁵⁾

① 温式 AIHA

ステロイドの効果がない場合や再発した場合には、二次治療として海外ではリツキシマブ (375 mg/m²/回週 1 回で 4 回投与、100 mg/m²/回の低用量の報告もある) が推奨 (有効率 70~80%) されているが、わが国では保険適応がない。

② CAD

成人型の低悪性度リンパ増殖性疾患が確認された場合はリツキシマブをベースにした化学療法が第一選択である。

③ PCH

重症 PCH では、交換輸血や血漿交換も検討する。ハプトグロビンを腎機能保護を目的として用いることもある。さらに、PCH は補体経路下流の活性化という点で PNH と類似の病態を示すことから、エクリズマブの奏功例も報告されている。このほかステロイド、リツキシマブ、シクロフォスファミドの使用例も報告されている。

5) 内科学 (第 12 版) ⁵⁶⁾

① 温式 AIHA

近年、抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) がステロイド不応例に対する新規治療法として有望視されている。

(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>

英国診療ガイドライン ¹⁵⁾については、「3.(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について」を参照。

その他、ガイドラインに準じると考えられる 3 件を以下に示す。

1) Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting (国際コンセンサス会議のリコメンデーション) ⁵⁷⁾

5. 推奨治療

5.1 温式 AIHA

特発性温式 AIHA の治療

- 温式 AIHA のファーストライン治療は経口プレドニゾ (ロ) ン (1 mg/kg 連日投与から開始) である。重症患者や併存疾患を有する高齢患者の一部では、プレドニゾ (ロ) ン及びリツキシマブ併用療法をファーストライン治療とすることを考慮する (100% 合意)。
- 温式 AIHA のセカンドライン治療としては、リツキシマブ 375 mg/m² を週 1 回、4 週間投与することが望ましい。代替レジメンとして、1g を 1 日目、15 日目に投与する投与方法も考慮され得る。ファーストライン治療でリツキシマブが投与された患者への再投与については、有意に奏効期間が延長した患者 (例: 1 年以上) で考慮され、それ以外であればサードライン治療を検討する (96% 合意)。

続発性温式 AIHA の治療

- CLL 関連温式 AIHA の管理は、CLL の病期と活動性を考慮する必要がある。ステージ A の CLL 患者については、特発性温式 AIHA として管理可能だが、活動性の CLL 患者に対しては、リツキシマブ＋化学療法±デキサメタゾンを含む併用療法を検討する必要がある。TP53 変異を有する患者やその他の難治性例にはキナーゼ阻害薬の投与を検討すべきである。フルダラビン又はクロラムブシルの単剤使用は避けるべきである (100%合意)。
- リツキシマブは、ステロイド抵抗性又は依存性の全身性エリテマトーデスに関連した温式 AIHA の治療選択肢である。リツキシマブに不応又は重症の非血液学的症状を示す場合、ミコフェノール酸 モフェチルが有効である可能性がある。脾摘については、特に抗リン脂質抗体症候群を合併している患者では避けられるべきである (88%合意)。
- リツキシマブは、COVID 関連 wAIHA の治療において、セカンドライン治療として、副腎皮質ステロイド薬の使用量を減らす目的で考慮されうる。副腎皮質ステロイド薬やその他の免疫抑制薬が投与された患者や脾摘後の患者に対しては、重症又は再発性の感染症の既往がない場合においても、免疫グロブリンによる維持療法が強く推奨される (98%合意)。

5.2. CAD

- リツキシマブ単剤、又はベンダムスチンとの併用療法は、ファーストライン治療として最もよく知られている (100%合意)。
- リツキシマブは、単剤又はベンダムスチン、フルダラビンとの併用でセカンドライン治療として繰り返し投与可能である。ボルテゾミブについても有効性が示されている (100%合意)。

5.4. 混合型 AIHA の診断と臨床的兆候

- 混合型 AIHA は一般的に重症であり、各種治療に難治性を示すため、副腎皮質ステロイド薬やリツキシマブによる積極的な治療を早期に開始するべきであり、新薬の臨床試験への参加も検討すべきである (100%合意)。

5.5 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

- 特に成人の場合、リツキシマブによる免疫抑制治療が奏効している。

10. 治療のポイント

- ファーストライン治療としてリツキシマブを追加することは、一部の患者において検討されるべきである。
- 多くの温式 AIHA 患者において、リツキシマブはセカンドライン治療として推奨されるべきである (ファーストライン治療で使用していない場合)。
- 治療が必要とされる CAD 患者では、個々の患者背景を考慮したうえで、ファースト

ライン治療としてリツキシマブ単剤療法、又はリツキシマブ+ベンダムスチン併用療法を選択する。

2) Autoimmune hemolytic anemia (米国血液学会での教育講演要旨)⁵⁸⁾

① 特発性温式 AIHA

- AIHAは稀な疾患であり治療の指針となるエビデンスが弱い、2つのランダム化臨床第III相試験において、特発性（一部、続発性含む）温式AIHAのファーストライン治療としてプレドニゾ（ロ）ン単剤とプレドニゾ（ロ）ン+リツキシマブ併用療法を比較している。デンマークの試験では、64例の患者がプレドニゾロン単剤又はプレドニゾロン+リツキシマブ併用療法（375 mg/m²を週1回、4週間投与）に無作為に割り付けられた。12ヵ月後の奏効率はプレドニゾロン+リツキシマブ群で有意に高く（75% vs 36%、p= 0.003）、有害事象に関して差は認められなかった。仏国の試験では、32例の患者がプレドニゾン+プラセボ群、プレドニゾン+リツキシマブ群（リツキシマブを1日目と15日目に各1 g投与）に無作為に割り付けられた。主要評価項目である12ヵ月時点における全奏効率はリツキシマブ投与群で有意に高く（75% vs. 31%、p= 0.032）、有害事象も同様であった。理想的には、輸血の必要性、ステロイドの累積投与量、及び健康関連のQOLに対してリツキシマブが与える影響を明らかにするためにより長期間の大規模な試験を実施することが、ファーストラインの標準治療の確立に役立つと考えられる。しかし、副腎皮質ステロイド薬は再発患者の救済に使用されることが多く、長期使用は感染症、糖尿病、骨折の大きなリスクを伴うことから、高齢者や併存疾患を有する患者には、比較的短期の副腎皮質ステロイド薬にリツキシマブをファーストライン治療として使用することが示唆されている。
- 最新の英国と仏国のガイドラインでは、リツキシマブが推奨されている。これは、比較的多くの症例集積が報告され、その有効性と忍容性の確実性が高まったことを反映している。154例の患者を対象としたメタ・アナリシスでは、リツキシマブに対する温式AIHAの全奏効率は79%であったが、全例がファーストライン治療としてではなく、一部でステロイドを併用していた。リツキシマブを投与されたAIHA患者364例中38例（14%）に有害事象が発現し、その中には18例の重症感染症が含まれていた。奏効した患者の約25～50%は2～3年以内に再発し、長期の奏効率は不明である。

② 特発性CAD

- ファーストライン治療は通常、リツキシマブ（375 mg/m²を週1回、4週間投与）である。温式AIHAと比較して奏効率が低い理由は、基礎疾患としてクローン性のリンパ増殖性疾患が存在するため、又は奏効基準として溶血だけでなく寒冷関連症状やクローン性疾患の改善も含まれているためと考えられる。奏効期間中央値は11ヵ月であったが、奏効した10例中6例はリツキシマブ2コース目においても奏効を認めた。

- ・ リツキシマブとベンダムスチン (BR) 、又はリツキシマブとフルダラビンを併用した2つの前方視的対照試験が実施されている。これらの試験は直接比較できるものではないが、使用された奏効基準は同等であり、BRを投与された患者ではCR率が高く、感染症が少なかったようである。併用療法は持続的な奏効を得る機会が多いが、毒性リスクも高まる。BRは、適応となる患者のセカンドライン治療、又は重症患者のファーストライン治療に適している。

3) Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations (溶血性貧血の診断と治療に関するリコメンデーション) ⁵⁹⁾

① 温式 AIHA の治療

- ・ 近年、リツキシマブはセカンドライン治療で選択されるようになっている (約 60% の患者)。複数の症例報告、後方視的研究、メタ・アナリシスによると、リツキシマブは約 70~80%の全奏効率 (半数は CR)、奏効期間中央値は 1~2 年、無病生存期間は 1 年時点で約 70%、2 年時点で 55%であることが示されている。前方視的試験による直接比較はされていないが、脾摘とリツキシマブの奏効率は同等であると考えられる。リツキシマブによる治療では、脾摘と比較して長期的な奏効を維持できる患者は少ないようであるが、多くの患者で再発時にリツキシマブが追加投与され、奏効を認めている。奏効までの期間中央値は、初回のリツキシマブ投与後 4~6 週間だが、3~4 ヶ月後に奏効することは稀である。最近の前方視的ランダム化比較試験では、ステロイド及びリツキシマブ併用療法を実施した患者の約 70%が 36 ヶ月後も奏効状態にあったのに対し、ステロイド単剤で治療した患者では約 45%だったことが示されており、ファーストライン治療としてステロイド+リツキシマブ併用療法がステロイド単剤より優れていることが強く示唆されている。更に、前方視的なパイロット試験により、低用量リツキシマブ (100mg を週 1 回、4 週投与) +副腎皮質ステロイドの短期コースによるファーストライン治療は、従来のリツキシマブの標準用量での投与と比較して有効であり、steroid-sparing effect を有することが示されている。リツキシマブは、安全性プロファイルが確立しているが (感染性の発現率は約 7%)、特に腫瘍・血液疾患において進行性多巣性白質脳症や B 型肝炎再活性化、他のウイルス感染症が少数例で報告されている。リツキシマブ投与後及びステロイドの長期投与後の B 型肝炎の再活性化を防ぐために、現在では抗ウイルス薬の予防投与が推奨されている。

② CAD の治療

- ・ リツキシマブは、CAD のファーストライン治療として現在推奨されているが、CR 率や奏効の持続期間については不明である。リツキシマブは約 60%の患者で有効で (CR 率は 5~10%)、奏効までの期間中央値は 1~2 ヶ月、奏効期間は 1~2 年である。しかしながら、再発例では、2 コース又は 3 コース目の治療でも奏効が認められる。

更に、リツキシマブと経口フルダラビン (40 mg/m² を 1~5 日目に投与) の併用療法では、奏効率が高く (76%)、奏効が持続した (推定奏効期間中央値 6.5 年)。血液毒性や感染症の合併が頻繁に認められるため、リツキシマブ+フルダラビン併用療法はリツキシマブの 1 コース又は 2 コースに不応の患者に対し推奨される。

<日本におけるガイドライン等>

1) 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド (令和 4 年度改訂版) ¹⁾

① 温式 AIHA のファーストライン治療

(推奨グレード カテゴリー 2 A) 副腎皮質ステロイドのプレドニゾロン 1 mg/kg が推奨される。

国際コンセンサス会議報告書を参考に、ファーストライン治療にプレドニゾロン 1 mg/kg を推奨し、新規に診断された重症例または副腎皮質ステロイドの長期投与を避ける必要がある症例に、リツキシマブ併用を検討しても良い (適応外)。

② 温式 AIHA のセカンドライン治療

(推奨グレード カテゴリー 2 A) リツキシマブを推奨する (適応外)。

セカンドライン治療には、リツキシマブ、脾臓摘出術 (脾摘)、免疫抑制薬がある。歴史的に脾摘が第二選択と考えられてきたが、脾摘による感染や血栓症の懸念から、現在では副腎皮質ステロイド単独療法でファーストライン治療を受け、無効あるいは初期反応後に病態が再発した温式 AIHA 患者にはリツキシマブが優先されている。欧米のガイドラインでも、脾摘よりもリツキシマブを推奨している。再発・難治性温式 AIHA 患者の 50%以上が脾摘に反応するが、反応した患者の 25%以上が 1 年以内に再発し、寛解の長期持続性は不明である。

③ CAD に対する治療

(推奨グレード : カテゴリー 2 B) 寒冷回避でも改善しない中等症以上の CAD に対し確立された標準的治療法はない。溶血性貧血に対して抗補体 C1s 抗体薬 (スチムリマブ)、B 細胞を標的とした薬剤 (適応外) ^{注1} が推奨されるが、優劣は付け難い。末梢循環不全症状が強い場合は B 細胞を標的とした薬剤 (適応外) が推奨される。

注 1 診療ガイドライン本文中の解説から、本剤を指すと判断した。

④ PCH に対する治療

ステロイド不応の PCH (64 歳女性) 例でリツキシマブ投与が有効であったとの報告がある。

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

本邦において、本剤の小児 AIHA に対する開発は行われていない。

(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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での臨床試験成績に関する報告はないが、小児の AIHA 患者に対する本剤の症例報告が公表されている（別表参照）。

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」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」に示したとおり、海外では成人の AIHA 患者を対象にした比較試験等が実施され、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 週間投与した場合の有効性が報告されている。また、国内外で小児の AIHA 患者を対象とした本剤の比較試験は実施されていないが、海外においては小児の AIHA 患者を対象にレジストリー研究や前方視的解析等が実施され、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 週間投与の有効性が報告されている。

その他、国内における臨床使用実態が 37 件確認されており（別表参照）、文献報告間で患者背景や併用薬剤に相違はあるものの、本剤を投与することにより、貧血、溶血所見の改善、併用副腎皮質ステロイド薬の漸減や輸血への依存からの脱却等の効果が認められたと報告されている。

本剤は、B 細胞表面の CD20 抗原に対するモノクローナル抗体であり、作用発現に人種差はないことから、上記の海外で実施された臨床試験等の結果、メタ・アナリシス／システムティックレビュー、総説、国内外の診療ガイドライン及び教科書の記述、並びに国内の使用実態の状況を踏まえ、本剤の小児の AIHA 患者に対する有効性が期待できると考える。

(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」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」に示したとおり、成人の AIHA 患者での忍容性が認められており、さらに小児の AIHA 患者に対して本剤を投与した場合に確認された安全性情報は、これまでに蓄積された本剤の安全性情報と同様であると考えられることから、本剤の特徴的な副作用である infusion reaction や感染症に十分注意し、予防処置を実施することで、本邦においても小児の AIHA 患者に対して本剤の投与は可能であると考えられる。

その他、国内における臨床使用実態が 37 件確認されているが（別表参照）、本剤投与による新たな有害事象の発現や、小児の AIHA 患者で特有な有害事象等は認められていない。

小児の AIHA 患者に対する本剤の投与によって報告された有害事象の多くは軽症から中等

症の事象であり、また、本剤でこれまでに確認されている infusion reaction、アレルギー反応や感染症が主な事象であった。これら報告された有害事象については、本剤に特徴的な有害事象として既に添付文書で注意喚起されている。

なお、死亡例に関する報告があるが、その原因は治療とは関連がない場合がほとんどであり、治療と関連があると判断された症例³⁹⁾では、罹患期間が長く、高用量の副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬による治療歴があることから、本剤と副腎皮質ステロイド薬の併用や、副腎皮質ステロイド薬又は免疫抑制作用を有する薬剤の治療歴を有する患者においては、免疫抑制状態や感染症に十分な注意が必要と考えられる。

以上より、本剤を小児の AIHA 患者に対して投与する際の安全性については、AIHA の治療に十分精通している医師のもとで、本剤の既承認の効能又は効果と同様の適切な安全対策をとった上であれば、本剤の既知の安全性情報の範囲内であると推定できる。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

「7. 公知申請の妥当性について」の「(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」及び「(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」に示したとおり、本剤は、海外の臨床試験の結果、メタ・アナリシス／システマティックレビュー、国内外の教科書及びガイドラインで示された内容から有効性が期待でき、本剤を小児の AIHA 患者に対して投与することにより安全性上の懸念が生じる恐れはないと考える。

国内の臨床使用実態については、「6. 本邦での開発状況(経緯)及び使用実態について(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」に示したとおり、37 件の報告があり(別表参照)、臨床現場で小児の AIHA 患者に対して本剤が使用されている実態が確認されている。

以上より、国内外の診療ガイドラインにおいて本剤の使用が推奨されていること、海外のレジストリー研究や前方視的解析等の研究にて小児の AIHA 患者に対する本剤の有効性及び安全性が報告されており、メタ・アナリシス／システマティックレビューや総説で本剤に関する報告があり、さらに教科書に小児の AIHA 患者に対する本剤使用の記載があること、国内で小児の AIHA 患者に対する本剤使用の報告があることから、本剤は国内外において小児の AIHA 患者に対する治療選択肢の 1 つとして使用されていると考えられ、公知申請は妥当であると考ええる。

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

本剤は、遺伝子組換え技術により創製されたマウス(可変部領域)とヒト(定常部領域)のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体(IgG1κ)であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞介在性細胞

傷害作用等の作用メカニズムによって、標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害する。自己抗体が関与する疾患においては、自己抗体産生 B 細胞を傷害、除去することで治療効果を発揮する。

AIHA は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が後天的に産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球寿命が著しく短縮（溶血）することによって生じる免疫性溶血性貧血の総称である¹⁾。自己抗体の出現につながる病因の詳細は不明であるが、温式 AIHA では抗赤血球自己抗体が体温近くである 37℃で、冷式 AIHA（CAD 及び PCH）の場合は体温以下の低温条件でそれぞれ自己赤血球と結合し、凝集、溶血、あるいは抗グロブリン血清の添加によって凝集を引き起こす¹⁾。AIHA は抗体の性状のほか、臨床的表現型、好発年齢等の種々の観点から異なる特徴を有する病態を包含するが、温式 AIHA、冷式 AIHA で自己抗体（温式抗体または冷式抗体）の出現は共通である。したがって、本剤による B 細胞傷害は温式抗体及び冷式抗体の産生を抑制し、AIHA に対する治療効果が期待される。

国内外の診療ガイドラインでは、ファーストライン治療である副腎皮質ホルモン薬に抵抗性を示す温式 AIHA に対するセカンドライン治療として、CAD に対してはファーストライン治療として本剤がそれぞれ推奨されており^{1), 15)}、温式 AIHA 患者のうち、新規に診断された重症例や副腎皮質ステロイド薬の長期投与を避ける必要がある患者等に対するファーストライン治療^{47), 48), 57), 58), 59)}での本剤使用が示されている。さらに、海外の臨床試験、国内の症例報告、総説及びメタ・アナリシス等では、本剤の温式 AIHA 及び CAD に対する有効性及び安全性が報告されている。PCH については、現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型を認めるにとどまっており¹⁾、2000 年以降の国内報告では多くの症例が支持療法（安静、保温、輸液）により改善傾向を示したことが報告されている⁶⁰⁾。PCH は温式 AIHA 及び CAD と比較して症例数が少なく、国内外の診療ガイドラインにおいてもその治療に関する記述は限られているが、その中で、症例数は限定されているものの、本剤が副腎皮質ホルモン薬で効果不十分の PCH に対して有効であったとの報告がある⁶¹⁾。成人・小児共に当該病型については今後も発現する可能性があることが予測され、PCH に対する副腎皮質ホルモン薬治療に抵抗性を示す症例の治療として、本剤が使用される可能性が考えられる。

以上より、効能・効果については、病型を限定することなく「自己免疫性溶血性貧血」と設定し、効能又は効果に関連する注意にて、「診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される温式又は冷式 AIHA 患者に使用する」旨を記載することが適切と考える。

(2) 用法・用量について

AIHA に関する国内外の診療ガイドラインでは、温式 AIHA 及び CAD に対して要望された用法及び用量である「1 回あたり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与」が推奨されている^{1), 15)}。また、学会より提出された要望書に示されているとおり、国内外からの臨床試験の報告や症例報告においても、多くの場合に当該用法・用量が使用されており、有効性及び安全性が認められていることが報告されている。更に、当該用法・用量は本剤の既承認である CD20 陽

性の B 細胞性悪性リンパ腫及び免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患の範囲内であり、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性ネフローゼ症候群（なお、ネフローゼ症候群では、1 回あたりの最大投与量を 500mg までとしている）、及び既存治療で効果不十分なループス腎炎の用法・用量と同一であり、日本人における安全性情報の蓄積もある。

なお、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、慢性特発性血小板減少性紫斑病、難治性ネフローゼ症候群、及び既存治療で効果不十分なループス腎炎に対する本剤の当該用法・用量は小児への投与も想定されている。

したがって、「自己免疫性溶血性貧血」を効能・効果とする場合の用法・用量は、「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。」と設定することが妥当と考える。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容（注意喚起等）の異同について

欧米等 6 カ国及び本邦において、小児の AIHA に対して本剤は承認されていないことから、いずれの国の添付文書においても本要望に関する記載はない。

2) 上記 1) 以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

「7. 公知申請の妥当性について(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」に示したとおり、小児の AIHA 患者に対して本剤を投与した場合に報告された有害事象の多くは、本剤に特徴的な有害事象として既に添付文書で注意喚起されている事象の範囲と考えられ、小児の AIHA 患者に対する本剤の投与に際し、現状より安全性上の懸念が高まる恐れはないと考える。したがって、現状では本剤の安全性に関する新たな注意喚起は不要であり、特に改訂を要する箇所はないと考える。

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

本剤は、英国の診療ガイドラインにて、ファーストライン治療である副腎皮質ホルモン薬に抵抗性を示す温式 AIHA に対するセカンドライン治療として、CAD に対してはファーストライン治療薬としてそれぞれ推奨されており¹⁵⁾、小児の AIHA に対する治療法は成人の場合と同様とされている。また、現状では国内の診療ガイドラインにおいても本剤は英国の診療ガイドラインと同様の位置づけがなされている¹⁾。なお、温式 AIHA 患者のうち、特定の患者（重症例、副腎皮質ステロイド薬の長期投与を避ける必要がある患者等）ではファーストライン治療^{47), 48), 57), 58), 59)}で、本剤の使用が考慮される。

小児の AIHA 患者における本剤の使用実態としては、「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」に記載のとおり、海外において、前方視的試験、後方視的試験、症例報告が報告されており、その他、メタ・アナリシス／システムティックレビューや総説による報告や国内外教科書における記載も確認されている。

また、「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について（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」に記載のとおり、国内の使用実態と臨床的有用性が報告されていることから、臨床使用実態に不足はないと考える。なお、PCH は温式 AIHA 及び CAD と比較して症例数が少なく、国内外の診療ガイドラインにおいてもエビデンスは限られているが、症例数は限定的であるものの、本剤が副腎皮質ホルモン薬で効果不十分の PCH に対して有効であったとの報告がある⁶¹⁾。

（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

国内でも臨床使用実態があり、現時点では、製造販売後調査等により迅速かつ重点的に情報を収集する必要性はないと考える。承認後は、通常的安全性監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施する必要があると考える。

（3）その他、製造販売後における留意点について

該当なし

10. 備考

該当なし

11. 参考文献一覧

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 自己免疫性溶血性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ作成. 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版, 2023.
- 2) Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 1976; 13(4): 323-334.
- 3) 小峰光博, 自己免疫性溶血性貧血の長期予後: 二つの症例集団の追跡調査成績. 平成8年度報告書 (血液系疾患調査研究班特発性造血障害分科会), pp64-66.
- 4) Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica 2006; 91(4): 460-466.

- 5) Randen U, Trøen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica* 2014; 99(3): 497-504.
- 6) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748.
- 7) Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020; 136(4): 480-488.
- 8) Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* 2014; 124(19): 2930-2936.
- 9) Lecouffe-Desprets M, Néel A, Gravelleau J, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. *Autoimmun Rev* 2015; 14(11): 1023-1028.
- 10) Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, et al. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb Res* 2015; 135(1): 50-57.
- 11) Barcellini W, Zaninoni A, Fattizzo B, et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. *Am J Hematol* 2018; 93(9): E243-E246.
- 12) Audia S, Bach B, Samson M, et al. Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. *PLoS One* 2018; 13: e0207218.
- 13) Broome CM, Cunningham JM, Mullins M, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: a 10-year retrospective analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4(4): 628-635.
- 14) Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia--a high-risk disorder for thromboembolism? *Hematology* 2003; 8(1): 53-56.
- 15) Hill QA, Stamps R, Masseyet E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017; 176(3): 395-411.
- 16) Koppel A, Lim S, Osby M, et al: Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion* 2007; 47(10):1902-1904.
- 17) 米国添付文書 Rituxan[®] (2021 年 12 月改訂版)
- 18) 欧州製品情報 Mabthera[®] (2024 年 10 月改訂版)
- 19) 加国製品情報 Rituxan[®] (2023 年 6 月改訂版)
- 20) Local Coverage Determination (LCD): Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (L38920). Medicare Coverage Database. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=38920&ver=11&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA,CAL,NCD,MEDCAC,TA,MCD,6,3,5,1,F,P&contractOption=all>

- &sortBy=relevance&bc=1 [Cited 2025 Mar 27]
- 21) Billing and Coding: Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (A58582). Medicare Coverage Database. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=58582&ver=14&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA%2CCAL%2CNCD%2CMEDCAC%2CTA%2CMCD%2C6%2C3%2C5%2C1%2CF%2CP&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1> [Cited 2025 Mar 27]
 - 22) Local Coverage Determination (LCD): Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (L35026). Medicare Coverage Database. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=35026&ver=75&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA%2CCAL%2CNCD%2CMEDCAC%2CTA%2CMCD%2C6%2C3%2C5%2C1%2CF%2CP&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1> [Cited 2025 Mar 27]
 - 23) Billing and Coding: Rituximab (A56380). Medicare Coverage Database. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleId=56380&ver=54> [Cited 2025 Mar 27]
 - 24) Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013; 163(3): 393-399.
 - 25) Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol* 2009; 84(3): 153-157.
 - 26) D'Arena G, Califano C, Annunziata M, et al. Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients. *Eur J Haematol* 2007; 79(1): 53-58.
 - 27) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood* 2012; 119(16): 3691-3697.
 - 28) Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013; 163(1): 118-122.
 - 29) Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2007; 92(12): 1695-1698.
 - 30) Berentsen S, Tjønnfjord GE, Brudevold R, et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001; 115(1): 79-83.
 - 31) Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; 103(8): 2925-2928.

- 32) Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(2): 253-260.
- 33) NHS England. Clinical Commissioning Policy: Rituximab for cytopenia complicating primary immunodeficiency. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Rituximab-for-cytopenia-complicating-primary-immunodeficiency.pdf> [Cited 2024 Apr 23]
- 34) Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol* 2017; 92(1): 23-27.
- 35) Dierickx D, Verhoef G, Hoof AV, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med* 2009; 266(5): 484-491.
- 36) Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet* 2001; 358(9292): 1511-1513.
- 37) Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellmann F, et al. *Haematologica* 2007; 92(12): 1691-1694.
- 38) Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003; 101(10): 3857-3861.
- 39) Ducassou S, Leverger G, Fernandes H, et al. Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study. *Br J Haematol* 2017; 177(5): 751-758.
- 40) Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev* 2015; 14(4): 304-313.
- 41) Cavallaro F, Barcellini W, Fattizzo B. Antibody based therapeutics for autoimmune hemolytic anemia. *Expert Opin Biol Ther* 2023; 23(12): 1227-1237.
- 42) Cvetković Z, Pantić N, Cvetković M, et al. The Role of the Spleen and the Place of Splenectomy in Autoimmune Hemolytic Anemia-A Review of Current Knowledge. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(18): 2891.
- 43) Bortolotti M, Barcellini W, Fattizzo B. Molecular pharmacology in complement-mediated hemolytic disorders. *Eur J Haematol* 2023; 111(3): 326-336.
- 44) Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol* 2023; 14:1180509.
- 45) Gelbenegger G, Berentsen S, Jilma B. Monoclonal antibodies for treatment of cold agglutinin disease. *Expert Opin Biol Ther* 2023; 23(5): 395-406.
- 46) Goldman-Cecil medicine 27th ed volume 1. pp1087-1092.
- 47) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st ed. pp786-788.
- 48) Williams Hematology 10th Edition. pp907-910.
- 49) Wintrobe's Clinical Hematology 15th Edition volume 1. pp776-784.
- 50) Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood 8th ed volume 1.

- pp419-423.
- 51) Nelson textbook of pediatrics 21st edition. pp2562-2564.
- 52) 血液疾患最新の治療 2023-2025, 松村到・張替秀郎・神田善伸編集, 東京, 南江堂, 2022, pp1-6.
- 53) 血液専門医テキスト 改訂第4版, 日本血液学会編集, 東京, 南江堂, 2023, pp187-190.
- 54) 専門医のための血液病, 鈴木隆浩・竹中克斗・池添隆之編集, 東京, 医学書院, 2022, pp84-90.
- 55) 小児血液・腫瘍学 改訂第2版, 日本小児血液・がん学会編集, 東京, 診断と治療社, 2022, pp390-393.
- 56) 内科学 第12版, 矢崎義雄・小室一成総編集, 東京, 朝倉書店, 2022, V-85-86.
- 57) Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev 2020; 41: 100648.
- 58) Hill A and Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018(1): 382-389.
- 59) Barcellini W. Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations. Semin Hematol 2015; 52(4): 304-312.
- 60) 中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 菅野仁. 我が国の発作性寒冷ヘモグロビン尿症～文献的考察. 日本輸血細胞治療学会誌 2021; 67(6): 541-548.
- 61) Koppel A, Lim S, Osby M, et al: Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. Transfusion 2007; 47(10): 1902-1904.
- 62) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. Blood 2012; 119(16): 3691-3697.
- 63) Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood 2009; 113(20): 4834-4840.
- 64) Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood 2010; 116(17): 3180-3184.

6. (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

別表 小児の AIHA 患者に対するリツキシマブの国内使用報告一覧

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
1	日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2022; 66th: 641.	8 歳女児。 ステロイド抵抗性 AIHA。SLE 合併。	RTX を 1 週間毎に 4 回投与。 MMF を併用。	RTX は B リンパ球を全リンパ球の 0.1%まで枯渇させたが、貧血は持続した。	記載なし
2	日本血液学会学術集会抄録 (Web) 2021; 83rd: 77 (WEB ONLY).	13 歳女児。 ステロイド依存性 AIHA。	RTX を 4 回投与。	効果は認められなかった。	記載なし
3	外科集談会プログラム・抄録集 2021; 859th: 27. 日本臨床外科学会雑誌 2021; 82(5): 1018-1019.	10 ヶ月女児。 CAD。生体肝移植後に発症。	RTX を投与 (詳細不明)。 高用量グロブリン、ステロイドを併用。	徐々に改善し、軽快、退院した。	記載なし
4	日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2018; 55(4): 325(J-STAGE).	9 ヶ月女児。 ステロイド依存性温式 AIHA。	RTX 250 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 ステロイド併用。	速やかに貧血、溶血所見が改善した。 現在ステロイドを漸減・中止しながら経過観察中である。	記載なし
5	日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2019; 56(4): 324(J-STAGE).	1 歳 7 ヶ月女児。 難治性 AIHA。造血細胞移植後に発症。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL、シクロスポリン A、IVIG 併用。	RTX 投与の約 50 日後から輸血依存を脱したが、PSL の減量に伴い溶血が再燃した。	記載なし
6	日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2019; 56(4): 258(J-STAGE). 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2019; 56(3): 348-352(J-STAGE).	9 ヶ月男児。 ステロイド、IVIG 抵抗性 AIHA。 骨髄移植後に発症。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 その後エベロリムスを投与。	貧血の緩徐な改善を認めた。 RTX 投与開始から約 8 ヶ月後の時点で、AIHA の再燃は認めていない。	RTX 投与開始から 3 ヶ月後に CMV 脳炎、4 ヶ月後に CMV 網膜炎を発症した。
7	日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2019; 56(4): 237(J-STAGE).	9 例中 1 例が RTX 投与。 9 例の年齢中央値は 2 歳 (範囲 4 ヶ月-14 歳)。 RTX を投与した 1 例は初発温式 AIHA。	Third-line 治療として RTX を投与。	drug-free remission を達成した。	記載なし
8	日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2019; 56(2): 244(J-STAGE).	9 歳男児。 AIHA。ITP を合併 (Evans 症候群)。骨髄移植後の GVHD に伴う。	RTX を投与 (詳細不明) プレドニゾロン、セファランチン、IVIG を併用。	改善が得られず、非血縁者間臍帯血移植を施行した。	記載なし

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
9	日本小児血液・がん学会 雑誌 (Web) 2016; 53(4): 393(J-STAGE).	2 歳男児。 AIHA。移植後リンパ増殖症、類天疱瘡、自己免疫性好中球減少症、免疫性血小板減少症を合併。同種臍帯血移植後に発症。	RTX を投与 (詳細不明)。 ステロイドと併用。	RTX 投与後、各種自己免疫疾患は軽快傾向となった。	記載なし
10	日本小児血液・がん学会 雑誌 (Web) 2016; 53(4): 380(J-STAGE). 日本小児科学会雑誌 2016; 120(1): 110.	1 ヶ月男児。 ステロイド及び IVIG 抵抗性の冷式又は mixed AIHA。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 2 回投与。	RTX 投与開始の 8 日後からヘモグロビン濃度が上昇した。RTX 治療から 1 年半後の時点で、他治療なく、寛解を維持している。	記載なし
11	埼玉小児医療センター医学誌 2019; 34: 31-35.	1 歳 5 ヶ月男児 ステロイド依存性 AIHA。複合免疫不全症合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 PSL 併用。	病状は安定した。	記載なし
12	日本小児科学会雑誌 2019; 123(2): 451.	2 例。 ①4 歳男児。 AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。臍帯血移植後に発症。 ②3 歳男児。 AIHA。ITP を合併 (Evans 症候群)。骨髄移植後に発症。	①RTX 375 mg/m ² を 1 回投与。 ②RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 2 回投与。再燃時に 4 週間追加投与。	①RTX 投与の 1 日前に脳内出血を発症しており、RTX 投与 2 日後に脳浮腫進行のため死亡した。 ②初回投与後、部分寛解が得られたが、その後早期に再燃を認め再投与した。再投与後は 12 ヶ月時点で部分寛解を維持している。	記載なし
13	日本小児血液・がん学会 雑誌 (Web) 2017; 54(4): 360(J-STAGE).	5 歳女児。 ステロイド依存性 AIHA。巨細胞性肝炎、脳障害を合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 ヶ月毎に投与。 PSL を併用。	RTX は重篤な AIHA に効果的であった。数ヶ月後には PSL 投与量を減量することができ、脳障害に伴う合併症も改善した。	記載なし
14	日本小児科学会雑誌 2018; 122(6): 1117-1118.	13 歳男児。 治療抵抗性 AIHA。	RTX 単回投与。	徐々にヘモグロビン値が上昇し寛解を維持している。	記載なし
15	日本小児血液・がん学会 雑誌 (Web) 2017; 54(5): 433-437(J-STAGE).	4 歳 1 ヶ月女児。 ステロイド依存性 AIHA 又は CAD。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。PSL を併用。	検査場の溶血所見は残存したが、ヘモグロビン値は 9 g/dL 以上を維持し、部分寛解を得た。	急性輸注反応や感染症などの有害事象は認めなかった。
16	日本小児血液・がん学会 雑誌 (Web) 2015; 52(4): 379(J-STAGE).	5 歳男児。 ステロイド抵抗性 AIHA。骨髄移植後に発症。	RTX を投与 (詳細不明)。 再燃時に再投与。	RTX を投与し軽快した。初発から 10 ヶ月後に再燃したが、再度の RTX 投与にて寛解に至った。	記載なし
17	日本小児血液・がん学会 雑誌 (Web) 2015; 52(4): 369(J-STAGE).	2 歳男児。 ステロイド抵抗性 AIHA。WAS に合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 回投与。ステロイドを併用。	治療開始 14 日目以降、溶血所見が改善し、赤血球輸血不要となった。	記載なし

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
18	日本小児血液・がん学 会 雑 誌 (Web) 2015; 52(4): 360(J-STAGE).	4 歳女児。 ステロイド依存性 AIHA。	RTX を投与 (詳細不明)。	治療後部分寛解を認め、5 年時点で 無治療で経過観察している。	記載なし
19	日本小児科学会雑誌 2018; 122(2): 498.	2 ヶ月女児。 治療抵抗性冷式 AIHA。予防接種 後に発症。	RTX を投与 (詳細不明)。	記載なし	記載なし
20	臨床血液 2017; 58(9): 1651.	10 歳男児。 ステロイド抵抗性 CAD。EB-LPD 合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	効果なく、CAD 及び EB-LPD により 死亡した。	記載なし
21	神 奈 川 医 学 会 雑 誌 2017; 44(1): 77-78.	4 歳女児。 治療抵抗性 AIHA。臍帯血移植後 に発症。	RTX を 1 週間毎に 4 回投与。	RTX 投与開始から 10 日後に輸血依 存を脱した。	記載なし
22	日本造血細胞移植学 会総会プログラム・抄 録集 2017; 39th: 274.	2 例。 ①5 歳 3 ヶ月男児。 ステロイド抵抗性 AIHA。骨髓移 植後に発症。 ②4 歳 4 ヶ月女児。 治療抵抗性 AIHA。臍帯血移植後 に発症。	① RTX を投与 (詳細不明)。貧 血再燃時に再投与。 ② RTX を 4 週間投与。	①RTX2 回投与後に貧血の改善を認 めた。10 ヶ月後に AIHA が再燃した が、RTX2 回投与後に貧血の改善を認 めた。現在、無治療で経過観察中。 ②RTX 投与 10 日後に輸血依存を脱 した。発症 1 ヶ月時点で溶血所見は 改善し、ヘモグロビンの上昇を認め ている。	記載なし
23	臨床血液 2016; 57(9): 1692.	2 ヶ月男児。 ステロイド抵抗性 AIHA。PRCA 合併。	RTX を 2 回以上投与(詳細不明)。	RTX 投与開始の 2 週後から徐々に AIHA は軽快した。	記載なし
24	日本造血細胞移植学 会総会プログラム・抄 録集 2016; 38th: 302.	9 歳女児。 AIHA。臍帯血移植後の GVHD 合 併。	RTX を 1 週間毎に投与。	RTX を 3 回投与した時点で貧血は改 善傾向にある。	記載なし
25	日本造血細胞移植学 会総会プログラム・抄 録集 2014; 36th: 283.	5 例中 2 例が AIHA 単独、2 例が AIHA と ITP を合併 (Evans 症候 群)。 5 例中 3 例に RTX を投与。 年齢は 3-12 歳。 全例造血幹細胞移植後に発症。	状況に応じて 5 例中 3 例に RTX を投与 (詳細不明)。	3 例中 1 例で有効であった。	記載なし
26	International Journal of Hematology 2013; 98(2): 237-239.	3 ヶ月女児。 治療抵抗性 AIHA。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 3 回 投与。 PSL 併用。	B 細胞は RTX 投与 14 日後に減少し、 ヘモグロビンは RTX 投与 21 日後に 増加した。B 細胞は RTX 投与の 140 日後に回復した。その後 30 ヶ月間、 無治療で CR を維持している。	RTX による重篤な有害事象はなかつ た。

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
27	日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2012; 54th-10th-17th: 399.	6 歳男児。 AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。 骨髄移植後に発症。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL、IVIG、ロミブロスチム併用。	ヘモグロビンの改善を認めた。	記載なし
28	日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2012; 54th-10th-17th: 363. 日本小児科学会雑誌 2012; 116(11): 1769.	3 ヶ月女児。 治療抵抗性 AIHA。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 3 回投与した。 ステロイド併用。	RTX 投与後すみやかに貧血と溶血所見は改善し、ステロイドの離脱が可能であった。B 細胞数は RTX 初回投与後 140 日で正常化し、抗体産生も回復した。治療後 2 年経過時点で再発は認めていない。	記載なし
29	日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2011; 53rd-9th-16th: 329.	4 ヶ月女児。 治療抵抗性 AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。	RTX 375 mg/m ² を 2 回投与。	AIHA に対する効果に関する記載なし。	多臓器不全の進行と呼吸状態の悪化により死亡した。
30	日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2011; 53rd-9th-16th: 306.	7 ヶ月男児。 ステロイド依存性温式 AIHA。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 3 回投与。 PSL、IVIG 併用。	RTX 投与開始から 3 ヶ月時点で溶血の再燃を認めていない。	RTX 投与に伴う急性期の有害事象は見られなかった。
31	臨床血液 2011; 52(9): 1229.	4 歳女児。 ステロイド依存性 CAD。	RTX を投与 (詳細不明)	PSL の減量が可能となり、ヘモグロ빈は増加した。	記載なし

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
32	日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小児がん看護学会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2010; 52nd-26th-8th-15th: 348.	8 ヶ月女児。 治療抵抗性 mixed AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。	RTX 投与終了の 2 週間後より溶血は緩やかとなったが、完全に輸血を中止することはできなかった。	記載なし
33	日本小児科学会雑誌 2009; 113(6): 1030.	3 ヶ月男児。 ステロイド依存性 AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL、シクロスポリン A 併用。	貧血の改善が得られた。シクロスポリン A、PSL は漸減終了し、無治療観察で寛解を維持している。	記載なし
34	日本小児血液学会雑誌 2006; 20(4): 224-226. 日本小児血液学会雑誌 2005; 19(5): 362. 臨床血液 2005; 46(4): 285.	3 ヶ月男児。 ステロイド依存性 AIHA。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 3 回投与。	RTX 投与後、速やかに貧血の改善が得られ、溶血所見も消失し、ステロイド剤を中止することができた。投与後 1 年時点で溶血所見は見られていない。	記載なし
35	日本内科学会関東支部関東地方会 2023; 685th: 65.	10 代女児。 Evans 症候群。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL、IVIG 併用。	AIHA に対する効果に関する記載なし。	PSL 及び IVIG に抵抗性を示したため、二次治療として RTX を投与した直後より血圧が上昇し、低酸素血症を呈し、その後意識障害及び痙攣が出現した。頭部 MRI で後頭葉を含む両側大脳皮質から皮質下白質にかけて異常信号及び脳血管攣縮を認め、PRES と診断された。急性心不全も合併したため、降圧薬、利尿薬を投与した。降圧療法後に意識障害は改善し、発症 2 週間後の頭部 MRI では異常信号及び血管攣縮の所見は軽減した。その後症状の再燃は認めなかった。
36	日本輸血細胞治療学会誌 2023; 69(2): 353.	11 ヶ月女児。 CAD。	RTX を投与 (詳細不明)。 ステロイド治療併用。	徐々に輸血頻度は緩やかになり、輸血なしでヘモグロビン値 9.0 g/dL 以上に回復し退院となった。退院後は輸血を要していない。	記載なし。

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
37	日本輸血細胞治療学会誌 2023; 69(2): 356.	1 歳男児。 混合表現型急性白血病に対し臍帯血移植実施。 AIHA。	RTX を投与（詳細不明）。 PSL、IVIG。	RTX、PSL 及び IVIG による治療を実施し、移植後 100 日頃の検査で温式自己抗体と同種 E・抗 c を検出。LISS 吸着法を実施し同種抗体を検索したが、新たな抗体は産生せず約 10 週間後に陰性化した。	RTX、PSL 及び IVIG を併用していた、臍帯血移植後 100 日頃より輸血後の溶血所見悪化と発熱を認めた。

略語： AIHA, 自己免疫性溶血性貧血; CAD, 寒冷凝集素症; CMV, サイトメガロウイルス; EB-LPD, EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患; GVHD, 移植片対宿主病; ITP, 特発性血小板減少性紫斑病; IVIG, 免疫グロブリン大量静注療法; LISS 吸着法, 低イオン強度溶液; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; MRI, 磁気共鳴画像; PRCA, 赤芽球癆; PRES, 可逆性後頭葉白質脳症; PSL, プレドニゾロン; RBC, 赤血球; RTX, リツキシマブ; SLE, 全身性エリテマトーデス; WAS, ウィスコット・アルドリッチ症候群.

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企業見解
リツキシマブ（遺伝子組換え）
広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：リツキサン点滴静注 100mg、リツキサン点滴静注 500mg	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本血液学会	
要望内容	効能・効果	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）
	用法・用量	リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	該当なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

自己免疫性溶血性貧血（以下、「AIHA」）は、赤血球膜上の抗原に対する自己抗体により赤血球の傷害及び溶血が生じる免疫性溶血性貧血の総称であり、自己抗体が体温（37℃）近くで反応する場合（温式 AIHA）と、体温以下の低温条件で反応する場合（冷式 AIHA：寒冷凝集素症〈以下、「CAD」〉）及び発作性寒冷ヘモグロビン尿症〈以下、「PCH」〉）がある。

温式 AIHA、CAD 及び PCH の臨床像は多様であり、重度の貧血等により死亡に至る場合がある。また、慢性的に溶血が持続しステロイド剤等の長期投与が必要となった場合でも、感染症等の生命に重大な影響を及ぼす副作用を発現するおそれがある。

したがって、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると考える。

(2) 医療上の有用性についての該当性

要望された適応について、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）に欧米等 6 ヶ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「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」に該当すると考える。

- ① 海外の臨床試験や国内外の症例報告等において、温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する本剤の有用性が報告されていること（温式 AIHA : Br J Haematol 2013; 163(3): 393-399、Am J Hematol 2017; 92(1): 23-27 等、CAD : Blood 2004; 103(8): 2925-2928、Leuk Lymphoma 2006; 47(2): 253-260 等、PCH : Transfusion 2007; 47(10): 1902-1904）。また、国内外の診療ガイドラインにおいて、温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する治療選択肢として本剤が記載されていること。
- ② AIHA は臨床症状や好発年齢等、種々の観点から異なる特徴を有する病態を包含するが、自己抗体（温式抗体又は冷式抗体）により溶血が生じる病態は共通であり、B 細胞傷害作用により自己抗体の産生を抑制する本剤は、温式 AIHA、CAD 及び PCH のいずれに対しても治療効果を示すことが期待されること。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国¹⁷⁾

効能・効果	1 適応症と用法 1.1 非ホジキンリンパ腫（NHL） リツキサンは、以下の成人患者の治療に使用される。 ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法 ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回化学療法との併用療法、及び、リツキシマブ製剤併用化学療法で完全寛解又は部分寛解した患者に対する単剤維持療法 ・非進行性（含 安定状態）の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン併用（CVP）化学療法後の単剤療法 ・未治療のびまん性大細胞型 B 細胞、CD20 陽性 NHL に対するシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用（CHOP）化学療法又はアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法との併用療法 リツキサンは以下の 6 ヶ月齢以上の小児患者の治療に使用される。 ・未治療の進行性、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）、バーキット様リンパ腫（BLL）又は成熟 B 細胞性急性白血病（B-AL）に対する化学療法との併用療法 1.2 慢性リンパ性白血病（CLL）
-------	--

	リツキサンは、フルダラビン及びシクロホスファミド（FC）に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性成人 CLL 患者の治療に使用される。 1.3 関節リウマチ（RA） リツキサンは、1 剤以上の TNF 阻害剤の効果が不十分な中等症～重症の活動性の成人関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。 1.4 多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）および顕微鏡的多発血管炎（MPA） リツキサンは、グルココルチコイドとの併用により、成人及び 2 歳以上の小児の多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）患者及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）患者の治療に使用される。 1.5 尋常性天疱瘡（PV） リツキサンは、中等症～重症の成人尋常性天疱瘡患者の治療に使用される。
用法・用量	2 投与量と投与方法 2.1 重要な投与の情報 投薬は静脈内投与のみとすること [投与量と投与方法 (2.8) 参照]。 静脈内への push や bolus での投与はしないこと。 リツキサンは、重症の infusion-related reaction が発現して死に至る場合もあることから、適切な医学的処置が行える医学専門家のみによって投与されること [警告及び事前注意 (5.1) 参照]。 各投与時にはプレメディケーションを実施すること [投与量と投与方法 (2.8) 参照]。 初回投与前：リツキサンの投与前に、全ての患者に対して HBs 抗原及び抗 HBc 抗体検査により HBV 感染のスクリーニングを実施すること [警告及び事前注意 (5.3) 参照]。初回投与の前に、血小板を含む全血球測定値（CBC）を得ること。 リツキサン治療中：リンパ系腫瘍患者に対しては、リツキサン単剤治療中は、各リツキサンコースの投与前に白血球分画及び血小板を含む全血球測定値（CBC）を得ること。リツキサンと化学療法の併用療法中は、血球減少症を発症した患者に対しては、1 週間～1 ヶ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得ること [有害事象 (6.1) 参照]。RA、GPA、又は MPA 患者に対しては、リツキサン治療期間中は 2～4 ヶ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得

	ること。最終投与後も、血球減少症が回復するまでは観察を継続すること。 ・初回投与： <i>標準投与</i>：50 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 <i>成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与</i>： 0.5 mg/kg/時（最大 50 mg/時）で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 0.5 mg/kg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 ・2 回目以降の投与： <i>標準投与</i>：100 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 <i>未治療の成人ろ胞性 NHL 及び DLBCL 患者に対する投与</i>： 第 1 サイクルに Grade 3/4 の infusion-related reaction の発現を認めなかった患者においては、グルココルチコイド含有治療とリツキサンの併用療法において、第 2 サイクルは 90 分投与による投与ができる。 投与開始から最初の 30 分間で総投与量の 20%を投与し、残りの 80%を 60 分間で投与する。第 2 サイクルでの 90 分間投与で忍容性が認められた患者は、以降のサイクル（第 6 又は第 8 サイクルまで）で 90 分間投与を行うことができる。 臨床的に注意を要する心血管系の疾患を合併する患者や、第 2 サイクル施行前の末梢血中リンパ球数が 5,000/mm³以上の患者には、90 分間投与は行わないこと【臨床試験（14.4）参照】。 <i>成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与</i>： 1 mg/kg/時（最大 50 mg/時）で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 1 mg/kg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 ・ Infusion-related reaction が発現した場合は、投与を中止するか注入速度を緩める【<i>枠囲警告</i>、警告及び事前注意（5.1）参照】。症状が改善したら、投与中止又は減速時の 1/2 の注入速度で投与を続ける。 2.2 非ホジキンリンパ腫（NHL）への推奨投与量 推奨投与量は 375 mg/m² で、以下のスケジュールにより静脈内投与
--	--

	する。 ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 1 週間に 1 回で、4 回又は 8 回投与する。 ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与 1 週間に 1 回で、4 回投与する。 ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。リツキシマブ製剤併用化学療法が奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤を 8 週毎に 12 回投与する。 ・初回 CVP 療法施行後の非進行性の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 CVP 療法を 6～8 サイクル完了した後、6 ヶ月間隔で週 1 回 4 週投与を行い、最大投与回数は 16 回とする。 ・びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。 ・6 ヶ月齢以上の未治療成熟 B 細胞性 NHL/B-AL の小児患者に対する投与 リツキサンは全身性の Lymphome Malin B (LMB) 化学療法と併用して投与される。合計 6 回のリツキサン投与が行われ、寛解導入療法コースの COPDAM1 及び COPDAM2 の期間にそれぞれ各 2 回投与され、CYM/CYVE の 2 回の地固めコースのそれぞれに各 1 回投与される（詳細は表 1 参照）。
--	--

表 1：成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対するリツキサン投与量

サイクル	治療日	投与詳細
Pre-phase (COP)	リツキサン未投与	－
寛解導入療法コース 1 及び 2 (COPDAM1 及び COPDAM2)	Day -2 1 回目及び 3 回目のリツキサン投与	初回寛解導入療法コース期間中、リツキサン投与前にプレドニゾンを化学療法の一部として投与する。
	Day 1 2 回目及び 4 回目のリツキサン投与	初回のリツキサン投与から 48 時間後にリツキサンを投与する。
地固めコース 1 及び 2 (CYM/CYVE)	Day 1 5 回目及び 6 回目のリツキサン投与	－

	COP= Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisone; COPDAM= Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisolone, Adriamycin (doxorubicin), Methotrexate; CYM= CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE= CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16) 2.3 慢性リンパ性白血病（CLL）への推奨投与量 推奨投与量は、FC 化学療法開始前日に 375 mg/m^2 を投与し、その後の 2～6 サイクル(28 日毎)では各サイクルの 1 日目に 500 mg/m^2 を投与する。 2.4 NHL に対する Zevalin[®]療法の前投与で使用する場合は推奨投与量 ・ Zevalin 療法の前投与で使用する場合は、Zevalin の添付文書に沿って、250 mg/m^2 を投与する。Zevalin 療法に関しては Zevalin の添付文書の処方情報全文を参照のこと。 2.5 関節リウマチ（RA）に使用する場合は推奨投与量 ・ $1,000 \text{ mg}$ を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与する。 ・ Infusion -related reaction の発現頻度及び重症度を軽減するために、メチルプレドニゾロン 100 mg 又はメチルプレドニゾロン 100 mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することが推奨される。 ・ 再治療は、24 週毎又は臨床評価に基づき行うことができるが、前治療から 16 週間以内に行ってはならない。 ・ リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。 2.6 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）に使用する場合は推奨投与量 成人の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法 ・ 活動性 GPA 又は MPA に対し、375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。 ・ メチルプレドニゾロン $1,000 \text{ mg/day}$ を 1～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾンを各施設のクリニカルパスに従って投与する。この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与中及び 4 週間の寛解導入終了後も継続する。 寛解導入療法で疾病コントロール達成後の成人 GPA/MPA の継続治療 ・ 500 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 500 mg を 6 カ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与する。 ・ 活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療
--	--

	である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制薬での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサン継続治療を開始することができる。 小児の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法 ・ 375 mg/m²を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。 ・ リツキサン初回投与の前に、メチルプレドニゾロン 30 mg/kg（静注）（但し 1 g/day を超えない）を 1 日 1 回 3 日間投与する。 ・以降のメチルプレドニゾロン（静注）及びステロイド薬（経口）の投与は、各施設のクリニカルパスに従って実施する。 寛解導入療法で疾病コントロール達成後の小児 GPA/MPA の継続治療 ・ 250 mg/m²を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 250 mg/m²を 6 ヶ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与する。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制薬での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサン継続治療を開始することができる。 2.7 尋常性天疱瘡（PV）に使用する場合の推奨投与量 ・ グルココルチコイドの漸減コースとの組み合わせで 1,000mg を 2 週間隔週で 2 回静脈内に投与する。 ・ 維持療法 12 ヶ月後及びその後 6 ヶ月毎に、又は臨床評価に基づき、500mg を静脈内に投与する。 ・ 再発時の投与 再発時に 1,000mg を静脈内に投与する。臨床評価に基づき、グルココルチコイドの再開又は増量を考慮すること。 二回目以降の治療は前回の投与から 16 週間後以降に投与する。 2.8 推奨されるプレメディケーション及び予防治療
--	---

	各サイクルのリツキサン投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分間投与によりリツキサンを投与する成人患者では、リツキサン投与前に化学療法に含まれるグルココルチコイドを投与すること【臨床試験 (14.4) 参照】。 小児の成熟 B 細胞性 NHL/B-AL に対して、各リツキサン投与の 30 ～60 分前にアセトアミノフェンと H1 抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン又は同等品）によるプレメディケーションを行うこと。 RA、GPA、MPA 及び PV 患者では、メチルプレドニゾロン 100mg（静注）又はメチルプレドニゾロン 100mg に相当する量のグルココルチコイドを 30 分前に投与することが推奨される。 CLL 患者では、治療中及び必要に応じて治療終了 12 ヶ月後まで、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PCP）及びヘルペスウイルスに対する予防措置を行うこと【警告及び事前注意 (5.6) 参照】。 GPA 及び MPA 患者でも、治療中及びリツキサン最終投与後 6 ヶ月以上のニューモシスチス肺炎（PCP）に対する予防措置が推奨される。 リツキサン治療中及び治療後の PV 患者に対しては、PCP に対する予防措置を考慮する。
承認年月（または米国における開発の有無）	1997 年 11 月 26 日（初回承認、ろ胞性 NHL）
備考	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在）
2) 英国 ¹⁸⁾	
効能・効果	4.1 適応症 マブセラは、成人患者において、以下の適応症に使用される。 非ホジキンリンパ腫（NHL） 化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。 寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫成人患者に対する維持療法。 マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。

	CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫成人患者に対する治療。 マブセラと化学療法の併用療法として、未治療の進行性の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）／バーキット白血病（成熟 B 細胞性急性白血病）（BAL）又はバーキット様リンパ腫（BLL）の小児（6 ヶ月齢以上 18 歳未満）の患者に対する治療。 慢性リンパ性白血病（CLL） マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／難治性の CLL 患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、又はマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。 詳細情報は、5.1 を参照。 関節リウマチ マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）が効果不十分又は忍容性がない重症活動性の成人関節リウマチに対する治療。 マブセラとメトトレキサートの併用療法により、X 線診断所見における関節破壊の進行遅延、及び、身体機能改善が示されている。 多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎 マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重症活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する治療。 マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重症活動性の GPA（ヴェゲナ肉芽腫症）及び MPA の小児患者（2 歳以上 18 歳未満）に対する寛解導入療法。 尋常性天疱瘡 マブセラは、中等症及び重症の尋常性天疱瘡患者（PV）の治療に使用される。
用法・用量	4.2 投与量及び投与方法

	マブセラは、十分な経験を持つ専門医の厳密な管理のもとで、十分な緊急対応ができる医療施設において投与を行う（4.4 を参照）。 プレメディケーション及び予防的治療 全ての適応症 解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬（パラセタモール及びジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを、各マブセラの投与前に必ず行うこと。 NHL 及び CLL 成人の NHL 及び CLL 患者において、マブセラとの併用化学療法にグルココルチコイドが含まれない場合は、グルココルチコイドのプレメディケーションを考慮する。 小児の NHL 患者に対して、マブセラ投与の 30～60 分前に前投薬としてパラセタモール及び H1 抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン又は同等品）の投薬を行うこと。さらに、表 1 に従いプレドニゾンの投与を行うこと。 CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。リンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超える CLL 患者の場合は、急性の infusion reactions 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率及び重症度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100mg の静脈内投与を行う。 関節リウマチ、GPA 及び MPA、尋常性天疱瘡 関節リウマチ患者、寛解導入療法中の GPA 又は MPA、又は尋常性天疱瘡患者において、infusion-related reaction の発現割合と重症度を軽減させるために、メチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与によるプレメディケーションをマブセラ投与 30 分前に完了すること。 成人の GPA 患者又は MPA 患者において、マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾロン 1000 mg/day を 1～3 日間静脈内投与することを推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾロンの最終投与を行う）。その後、マブセラ治療中及び 4 週間の寛解導入療法後に、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day を投与すること（80 mg/day を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。
--	--

	成人及び小児の GPA/MPA 患者又は成人の PV 患者において、マブセラ治療中及び治療後に、地域の臨床診療ガイドラインに沿った適切なニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PJP) の予防が推奨される。 小児の GPA/MPA 患者において、重症血管炎症状の治療のため、初回のマブセラ静脈内投与前にメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/day (1 g/day を超えない) を 3 日間、静脈内投与すること。初回のマブセラ静脈内投与前に投与するメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/day は、更に 3 日間まで追加可能である。 メチルプレドニゾロンの静脈内投与完遂後、小児患者は 1 mg/kg/day (60 mg/day を超えない) の経口プレドニゾロンを内服し、可能な限り臨床的必要性に応じて速やかに漸減する (5.1 参照)。 投与量 処方に従い、患者に投与される剤型 (静脈注射又は皮下注射) であるか、医薬品のラベルを確認することが重要である。 治療中の投与量調整 マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。 ろ胞性非ホジキンリンパ腫 併用療法 化学療法との併用により、未治療又は再発／難治性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量: 375 mg/m² (体表面積) /サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。 マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。 維持療法 ・ 未治療ろ胞性リンパ腫 寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量: 375 mg/m² (体表面積) を 2 ヶ月毎に (寛解導入療法の最終投与から 2 ヶ月後に開始)、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する (合計 12 回投与)。
--	---

	・再発／難治性ろ胞性リンパ腫 寛解導入療法に効果を示した再発又は難治性のろ胞性リンパ腫患者に対する維持療法でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）を3ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から3ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する（合計8回投与）。 単剤投与 ・再発／難治性ろ胞性リンパ腫 化学療法抵抗性又は化学療法後に2回以上の再発を認めた臨床病期III～IVの成人ろ胞性リンパ腫患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法で、投与推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。 再発又は難治性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、マブセラ単剤による再投与を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。（5.1 参照） 成人のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マブセラはCHOP療法と併用する。マブセラの推奨投与量は375 mg/m²（体表面積）で化学療法による各治療サイクルのday 1において、CHOP療法を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与し、これを8サイクル繰り返す。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした治療において、CHOP療法以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。 慢性リンパ性白血病（CLL） 未治療、及び再発／難治性CLL患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第1サイクルではday 0に375 mg/m²（体表面積）、第2サイクル以降はday 1に500 mg/m²（体表面積）を投与し、合計6サイクル繰り返す。化学療法はマブセラ投与後に施行する。 関節リウマチ マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。 マブセラ治療コースは、1000mgの静脈内投与2回で構成される。マブセラの推奨投与量は1回当たり1000mgの静脈内投与であり、1回目
--	---

	投与から 2 週間後に 2 回目の静脈内投与を行う。 2 コース目以降の治療の必要性は、前回の治療から 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行うが、それ以外の場合には疾患活動性が再上昇するまで再投与を行わない。 これまで得られているデータから、マブセラによる臨床効果は、通常、最初の投与から 16～24 週の間に見ることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。 <i>成人の寛解導入療法</i> 成人の GPA 及び MPA に対する寛解導入療法におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間投与である（合計 4 回投与）。 <i>成人の維持療法</i> マブセラによる寛解導入後、成人の GPA 及び MPA 患者には最後のマブセラ投与から 16 週間以上後に維持療法を開始すべきである。 他の標準的な免疫抑制薬による寛解導入療法後、マブセラによる維持療法は寛解後 4 週間以内に開始すべきである。 マブセラは 500mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与し、その後、500mg を 6 ヶ月毎に静脈内投与すべきである。寛解に至った（臨床症状、徴候のない）患者も、少なくとも 24 ヶ月間マブセラを投与されるべきである。再発リスクの高い患者に対しては、医師は最高 5 年間まで、マブセラ維持療法の延長を考慮すべきである。 <i>尋常性天疱瘡</i> マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。
--	--

	尋常性天疱瘡患者に対するマブセラの推奨投与量は 1 回当たり 1000mg の静脈内投与であり、グルココルチコイドの漸減コースと組み合わせ、2 週間間隔で 2 回静脈内投与を行う。 <i>維持療法</i> 12、18 ヶ月に 500mg の維持投与を行い、その後は臨床評価に基づき、必要に応じて 6 ヶ月毎に投与する。 <i>再発の治療</i> 再発時は、1000mg を静脈内投与する。医師は、臨床評価に基づき、グルココルチコイドの投与量の維持又は増量も考慮すべきである。 その後の投与は、前回の投与から 16 週間以上間隔を空ける。 <i>特別な患者集団への投与</i> <i>小児</i> 非ホジキンリンパ腫 6 ヶ月齢以上 18 歳未満の小児の未治療進行性 CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL 患者において、マブセラは全身性の Lymphome Malin B (LMB) 化学療法と併用して投与すること (表 1、2 参照)。マブセラの推奨投与量は 375 mg/m² (体表面積) で、投与方法は静脈内投与とする。BSA 以外を用いた用量調整は実施しないこと。 未治療進行性 CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL 以外の疾患における、6 ヶ月齢以上 18 歳未満の小児患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。なお、3 歳以下の患者に関するデータは限られている。詳細については 5.1 の項を参照。誕生から 6 ヶ月齢未満の小児の CD20 陽性 DLBCL 患者に対しては使用を控えること (5.1 参照)。	
表 1 NHL 小児患者に対するマブセラ投与量		
サイクル	治療日	投与詳細
前段階 (COP)	マブセラ未投与	—
導入コース 1 (COPDAM1)	Day -2 (COP pre-phase の 6 日目 に対応) 初回マブセラ投与	初回導入コース期間中、マブセラ投与前にプレドニゾンを化学療法コースの一部として投与する。
	Day 1 2 回目のマブセラ投与	初回のマブセラ投与から 48 時間後にマブセラを投与する。
導入コース 2 (COPDAM2)	Day -2 3 回目のマブセラ投与	2 回目の導入コースにおいて、マブセラ投与時にプレドニゾンを

		投与しない。
	Day 1 4 回目のマブセラ投与	3 回目のマブセラ投与の 48 時間後にマブセラを投与する。
地固めコース 1 (CYM/CYVE)	Day 1 5 回目のマブセラ投与	マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
地固めコース 2 (CYM/CYVE)	Day 1 6 回目のマブセラ投与	マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
維持コース 1 (M1)	地固めコース 2 (CYVE) の Day 25～28 マブセラ未投与	地固めコース 2 (CYVE) 以降に、ANC>1.0×10 ⁹ /L と血小板>100×10 ⁹ /L の血球数が回復した時に開始。
維持コース 2 (M2)	維持期 1 (M1) の Day 28 マブセラ未投与	—
ANC= Absolute Neutrophil Count; COP= Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone; COPDAM= Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicin, Methotrexate; CYM= CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE= CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

表 2 NHL 小児患者に対する治療計画：化学療法とマブセラの併用

治療計画	患者のステージ	投与詳細
グループ B	ステージ III 高 LDH 値(>N×2) ステージ IV CNS 陰性	前段階後に 4 コース：HDMTX 3g/m ² と導入療法 (COPADM) 2 コースと地固め療法 (CYM) 2 コース
グループ C	グループ C1： BAL CNS 陰性 ステージ IV/BAL CNS 陽性 CSF 陰性	前段階後に 6 コース：HDMTX 8 g/m ² と導入療法 (COPDAM) 2 コースと地固め療法 (CYVE) 2 コースと維持療法 (M1 と M2) 2 コース
	グループ C3： BAL CSF 陽性 ステージ IV CSF 陽性	

継続的なコースは血球数が回復し、患者の同意が得られたらすぐに実施すること。ただし、28 日間間隔の維持コースは除く。

BAL= Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia); CSF= Cerebrospinal Fluid; CNS= Central Nervous System; HDMTX= High-dose Methotrexate; LDH = Lactic Acid Dehydrogenase

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）寛解導入

小児の重症活動性の GPA 又は MPA の患者において、マブセラの推奨用量は 375 mg/m² BSA を週 1 回、4 週間静脈内投与である。

重症活動性の GPA 又は MPA 以外の適応症において、小児（2 歳以上 18 歳未満）患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。

	2歳未満の小児の重症活動性の GPA 患者又は MPA 患者に対しては、一般的なワクチン（麻疹、おたふく風邪、風疹、ポリオの予防に有効なワクチン）に対する免疫反応が不十分となる可能性があるため、マブセラの使用は控えること（5.1 参照）。 <i>高齢患者</i> 65 歳以上の患者で投与量の調節は必要とされない。 <i>投与方法</i> <i>全ての適応症</i> 点滴静注用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射すること。静脈内への push 又は bolus 投与はしないこと。 投与中の患者におけるサイトカイン放出症候群の発現に十分注意すること（4.4 参照）。重症の反応、特に重症の呼吸困難、気管支痙攣又は低酸素状態の徴候を認めた場合は、直ちに投与を中断すること。NHL 患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の徴候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者において、全ての症状が完全に消失し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常化するまで投与を再開してはならない。再開する場合は、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。再び重症の同じ副作用が発現した場合、投与中止の判断を患者毎に厳密に検討すること。 軽症及び中等症の infusion-related reaction（IRR）（4.8 項）は、通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてよい。 <i>成人 NHL、CLL、関節リウマチ、尋常性天疱瘡、成人及び小児の GPA 及び MPA</i> <i>初回投与</i> 投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/時であり、投与開始 30 分後から 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。 <i>2 回目以降の投与</i> 2 回目以降のマブセラの投与は 100 mg/時で開始し、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。
--	--

	小児患者—非ホジキンリンパ腫 初回投与 推奨される最初の注入速度は 0.5 mg/kg/時（最大で 50 mg/時）；過敏症又は infusion-related reaction の発現がない場合には、30 分毎に 0.5 mg/kg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を増加させる。 2 回目以降の投与 マブセラの 2 回目以降の投与時の最初の注入速度は 1 mg/kg/時（最大で 50 mg/時）；30 分毎に 1 mg/kg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を増加できる。 関節リウマチ 初回投与後に使用できる急速投与スケジュール 初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラ 1000mg を投与し、重篤な infusion-related reaction を発現しなかった患者では、2 回目以降の投与において、以前投与を行った時と同じ希釈濃度（4 mg/mL で全量 250mL）を使用して、急速投与ができる。250 mg/時で 30 分間投与した後、600 mg/時で 90 分間投与する。急速投与で忍容性が認められた場合、その後の投与は、この急速投与スケジュールで行うことができる。 不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やマブセラによる過去の治療で重篤な infusion reaction を認めた患者では、急速投与は行わない。
承認年月（または英国における開発の有無）	1998 年 6 月 2 日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性 NHL）
備考	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在）
3) 独国 ¹⁸⁾	
効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
承認年月（または独国における開発の有無）	1998 年 6 月 2 日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性 NHL）
備考	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在）

4) 仏国 ¹⁸⁾	
効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1998年6月2日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性NHL）
備考	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025年4月現在）
5) 加国 ¹⁹⁾	
効能・効果	1. 適応症 非ホジキンリンパ腫（NHL） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： ・再発／難治性の低悪性度又はろ胞性CD20陽性B-NHLの治療。 ・CD20陽性びまん性大細胞型B細胞性非ホジキンリンパ腫（DLBCL）に対する、CHOP療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・未治療の臨床病期III／IVのろ胞性CD20陽性B-NHLに対する、CVP療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・CHOP又はCHOPとリツキサン併用療法による寛解導入療法で効果が認められたろ胞性NHL患者に対する維持療法。 ・未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性NHL患者に対するCHOP療法とリツキシマブとの併用、又はCVPとリツキシマブとの併用による寛解導入療法奏効例へのリツキシマブ単剤による維持療法。 慢性リンパ性白血病（CLL） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： ・未治療又は既治療のBinet分類B又はCのB細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）に対するフルダラビン、シクロホスファミドとの併用療法。 リツキサンは、CLLに対する無増悪生存期間の改善に基づき使用される。既治療のCLL患者において全生存期間の改善は認められていない。過去にR-FC療法（リツキサン、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある患者に対するR-FC療法再治療の効果は検討されていない（詳細は、14 CLINICAL TRIALSを参照）。 関節リウマチ（RA） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり：

	・1種類以上の腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬による治療で効果不十分又は不耐容となった、中等症から重症の活動性の成人関節リウマチ患者において、徴候や症状を軽減する。 リツキサンとメトトレキサートとの併用により、X線診断所見における関節破壊の進行遅延が示されている。 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ヴェゲナ肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) リツキサン (注射用リツキシマブ) とグルココルチコイド併用の適応は以下のとおり : 重症で疾患活動性の高い多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ヴェゲナ肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の成人患者に対する寛解導入療法。 最新の血管炎に関する診療ガイドラインを参照すること。 1.1 小児 小児 (18歳未満) : 小児患者に対するリツキサンの安全性及び有効性は確立していない。そのため、Health Canadaは小児患者に対する適応を承認していない。 1.2 高齢者 高齢者 (65 歳以上) : CLL を対象とした臨床試験の探索的サブグループ解析において、高齢者で本剤の有効性及び安全性の相違が認められている。詳細は、14 CLINICAL TRIALS 及び 8 ADVERSE REACTIONS を参照。
用法・用量	4 投与量及び投与方法 4.1 投与に関する注意 ・ リツキサンの投与により、過敏反応や重症のinfusion-related reactionが発現する可能性がある (7 WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照)。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与の12時間前から投与終了まで、高血圧治療の中止を考慮する。 ・ 臨床的に注意を有する不整脈を発現した患者においては、リツキサ

	ン投与中及びその後のリツキサン投与後に心機能モニタリングを実施する。狭心症や不整脈などの心疾患を有する患者では、リツキサン投与中及び投与後にモニタリングを実施する。 4.2 推奨投与量及び投与量の調整 非ホジキンリンパ腫 通常投与量 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫 プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、グルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Eventsを参照）。 初回治療 リツキサン単剤治療の推奨投与量として、375 mg/m^2を週1回、4回投与する（day 1、8、15及び22）。 CVP療法と併用する場合の推奨投与量として、375 mg/m^2を8サイクル投与する（21日／サイクル）。リツキサンはCVP療法の各サイクルの第1日目に、CVP療法のコルチコステロイドを静注後に投与する。 寛解維持療法 未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫に対する寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効を認めた患者に対し、リツキサン単剤による維持療法を実施する場合の推奨投与量は 375 mg/m^2（体表面積）とする。リツキサンの維持療法は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から8週後に開始する。リツキサンは8週間毎に最大12回（2年間）投与する。 再発又は治療抵抗性患者に対する寛解導入療法で効果が認められた患者に対しては、375 mg/m^2を疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間、3ヵ月毎に投与する。 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
--	---

	プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、グルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。 リツキサンはCHOP療法と併用する。リツキサンの推奨投与量は375 mg/m^2とし、CHOP療法の day 1 に投与する。CHOP療法のグルココルチコイドを静注後にリツキサンを投与し、リツキサン投与後にCHOP療法の他の薬剤（シクロホスファミド、ドキソルビシン及びビンクリスチン）を投与する。 慢性リンパ性白血病 プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。 未治療又は既治療のCLL患者に対し化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第1サイクルでは375 mg/m^2を day 1 に投与し、第2サイクル以降は500 mg/m^2を day 1 に投与し、合計6サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法の薬剤を投与する。 CLL患者での腫瘍崩壊症候群発現リスクを減らすため、治療開始48時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール等）の投与による予防処置の開始を推奨する。リンパ球数が$25 \times 10^9 / \text{L}$を超えるCLL患者では、急性の infusion reaction、及び／又はサイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度を軽減させるため、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。
--	---

	ML17102 試験においては、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 静注）が投与された。ML17102 試験の R-FC 群では、74%の患者でコルチコステロイドが 1 回以上投与され、27%の患者では 2 回以上投与された。 治療中の投与量調整 リツキサン投与量の減量は推奨しないが、CLL に対する ML17102 試験の 47%の患者で、投与延期及び/又は減速の必要性を認め、17%の患者では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤に対する標準的な減量法が適応可能である。リツキサン維持療法において、標準的方法で投与した際に重大な臨床的毒性が発現した場合には投与を延期する。 Zevalin[®]（イブリツモマブ チウキセタン）療法に使用する場合 Zevalin 治療において、リツキサンを 2 回投与する。リツキサン 250 mg/m²を投与した 7～9 日後までに 2 回目投与を行う。2 回目の投与量も 250 mg/m²とし、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。Zevalin の処方情報全文は製品情報を参照。 関節リウマチ（RA） プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 Infusion-related reactions の発現割合と重症度を軽減するため、グルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。リツキサンの各投与時の 30 分前にメチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。(7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Rheumatoid Arthritis-Infusion-Related Events を参照)。 通常投与量 リツキサン治療では、1000mg を 2 回点滴静注する。リツキサンの推奨投与量は 1000mg とし、初回投与から 2 週間後に 2 回目の 1000mg を投与する。 RA 患者に対する再治療
--	---

	再治療は、前回治療から 24 週後に疾患活動性の評価を行い、疾患活動性が残存する場合又は疾患活動性が再度 DAS28-ESR の 2.6 を超えた場合に考慮する（寛解導入）。前回治療から 16 週間以内に再治療を行わないこと。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） GPA/MPA に対するリツキサンの推奨投与量は 375 mg/m^2（体表面積）とし、週 1 回、4 週間投与する。 重症の血管炎症状を有する患者では、メチルプレドニゾン 1000 mg/day を 1～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day（但し、80 mg/day を超えることなく臨床経過に応じて漸減する）の併用を推奨する。この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与中及び 4 週間の投与終了後も継続する。 リツキサン再治療時の安全性及び有効性については確立していない（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS 及び 14 CLINICAL TRIALS 参照）。 4.3 調製 非経口薬剤： 投与準備： 適切な無菌操作を用いること。無菌の注射針及びシリンジを用いる。リツキサンは防腐剤や静菌剤を含有していない。必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ中の最終濃度が $1\sim 4 \text{ mg/mL}$ となるよう 0.9% 生理食塩液（米国薬局方）又は 5% ブドウ糖液（米国薬局方）で希釈する。泡立ちを防ぐため、穏やかにバッグを反転し液を混和すること。バイアル中に残存する未使用の薬剤は全て破棄すること。バイアル中の薬剤は、投与に先立ち、異物や微粒子、変色を目視で検査する。使用中の安定性については製品情報の 11 STRAGE, STABILITY AND DISPOSAL を参照。 配合変化 リツキサンは、ポリ塩化ビニル又はポリエチレンバッグによる配合変化は確認されていない。
--	---

	4.4 投与方法 リツキサン（リツキシマブ）投与は、緊急時に適切な医学的処置が行える環境下（3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）において、重症の輸注時反応への対処が可能な医師の管理のもとで行う。 リツキサンは、専用ラインにより静脈内投与する。静脈内へ、push やbolusでの投与はしないこと。 慢性リンパ性白血病 静脈内へ push や bolus での投与はしないこと。リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。プレメディケーションは infusion-related events の軽減に有効である。CLL に対する ML17102 試験において、ほとんどの患者に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 静注）が投与された。 初回投与 リツキサン希釈溶液は、50 mg/時で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は infusion-related events を認めない場合、30 分毎に 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。過敏反応又は infusion-related events が発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照）。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。 2 回目以降の投与 100 mg/時で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 関節リウマチ 各治療コースの初回投与 投与開始時の注入投与速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。
--	---

	各治療コースの 2 回目の投与 2 回目投与の場合、100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 2 回目以降の投与における 120 分間投与（4 mg/mL で全量を 250mL に調製、関節リウマチのみ） 標準的投与スケジュールによる先行投与で、重篤な輸注関連の有害事象を発現しなかった患者では、2 回目以降の投与において、希釈濃度 4 mg/mL で希釈溶液を 250mL に調製し、120 分間投与を行うことができる。62.5 mL/時（125mg）で投与を開始し 30 分間投与した後、150 mL/時（875mg）で 90 分間投与する。120 分間投与の忍容性が認められた場合、その後の投与は、120 分間投与スケジュールで投与することができる。 不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキサンによる過去の治療で重篤な infusion reaction を認めた患者では、120 分間投与は行わない。 RA 及び GPA/MPA 患者に対するリツキサン投与促進のため、JointEffort®プログラムが立ち上げられている。JointEffort®プログラムについては電話 1-888-748-8926 で確認できる。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） 初回投与 投与開始時の注入投与速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。 2 回目以降の投与 2 回目投与の場合、100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 GPA/MPA 患者においては、治療中及び治療後にニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PCP）に対する予防処置が推奨される。
--	--

	RA 及び GPA/MPA 患者に対するリツキサン投与促進のため、JointEffort®プログラムが立ち上げられている。JointEffort®プログラムについては電話 1-888-748-8926 で確認できる。 投与できなかった場合の対応 投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略せず、予め規定した治療サイクル数及び投与間隔に基づき、医師の判断で、後日投与する。 過剰投与 ヒトを対象とした臨床試験においてリツキサンの過剰投与を行った経験はない。これまでに 1 回当たり 1000mg を超える投与を検討した臨床試験はない。これまでに試験的に投与された最大投与量は、CLL 患者に対する 5g である。その場合も新たな安全性シグナルは認められていない。リツキサンを過剰投与した患者については速やかに投与を中断し、十分にモニタリングする。モニタリングでは、血液細胞数の定期的な確認の必要性や、患者の B 細胞数が枯渇している間の感染症発現リスクの上昇を考慮する。 リツキサンの過剰投与が疑われる場合には地域の毒物管理センターに連絡すること。
承認年月（または加国における開発の有無）	2000 年 5 月 17 日（初回承認、ろ胞性 NHL）
備考	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在）
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	1998 年 8 月 21 日にろ胞性 NHL で初回承認を取得したが、2022 年 2 月 25 日で販売が終了している。
備考	

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国

ガイドライン名	該当なし
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	本剤治療に関する保険償還有り。 ・ CMS.gov の Medicare Coverage Database での情報 1) 症候性の重症冷式 AIHA 患者に対するファーストライン治療としての本剤の使用、ファーストライン治療で効果不十分な難治性温式 AIHA に対するセカンドライン治療としての本剤の使用^{20), 21)}。 (用法・用量に関する記載はなし) 2) 従来治療(副腎皮質ステロイド薬や脾摘等)抵抗性の AIHA に対する本剤の使用^{22), 23)}。(用法・用量に関する記載はなし)
2) 英国	
ガイドライン名	The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. 15)
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1. <u>Primary warm AIHA - first line treatment: Recommendations</u> ・ First line therapy is prednisolone 1 mg/kg/day (1B) ・ <u>Second line therapy should be considered if (2C):</u> ○No response to 1 mg/kg/day after 3 weeks ○Relapse during or after steroid reduction <u>特発性温式 AIHA に対するファーストライン治療</u> ・ ファーストライン治療はプレドニゾロン 1 mg/kg (1B) ・ <u>以下の場合にはセカンドライン治療を考慮 (2C)</u> ○プレドニゾロン 1 mg/kg を 3 週間投与で効果が得られない場合 ○ステロイド漸減中又は漸減終了後の再発 2. <u>Primary warm AIHA - second line treatment: Recommendation</u> <u>Rituximab (1B)</u> <u>特発性温式 AIHA に対するセカンドライン治療</u> <u>リツキシマブ (1B)</u> 3. <u>Treatment of primary CHAD: Recommendations</u>

	・ Patients should be advised to avoid cold exposure where possible (1C) ・ Indications for treatment: symptomatic anaemia, severe circulatory symptoms or transfusion dependence (1C) ・ <u>First line treatment: rituximab</u>, or if clonality has been demonstrated, the addition of fludarabine may be considered <u>(1B)</u> <u>特発性 CAD に対する治療</u> ・ 可能な限り寒冷曝露を避ける (1C) ・ 治療の適応 : 症候性の貧血、重篤な循環器症状、輸血依存症 (1C) ・ <u>ファーストライン治療 : リツキシマブ</u>、又はクローナルな増殖が認められる場合はフルダラビンの追加を考慮する <u>(1B)</u>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Specific management strategies 1. <u>Primary warm AIHA - second line treatment: Recommendation</u> <u>Rituximab</u> <u>The standard regimen is 375 mg/m² weekly for four consecutive weeks but low dose rituximab achieves profound B cell suppression when used for autoimmune disorders (Provan et al, 2007). Rituximab 100mg weekly for 4 weeks with prednisolone, first or second line (Barcellini et al, 2012), produced comparable response rates. However, rituximab was used at an earlier disease stage than studies of standard dose therapy, and variable definitions of response and short follow-up further limit comparison.</u> 具体的な管理戦略 <u>特発性温式 AIHA に対するセカンドライン治療</u> <u>リツキシマブ :</u> <u>標準的なレジメンは 375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与であるが、自己免疫疾患に使用する場合は、低用量のリツキシマブで大幅な B 細胞抑制を達成する (Provan et al, 2007)。リツキシマブ 100mg の週 1 回 4 週間投与にプレドニゾロンを併用し、ファーストライン治療又はセカンドライン治療として投与した場合、同等の奏効率を示した (Barcellini et al, 2012)。しかし、標準用量での治療研究と比較してリツキシマブが早期の疾患ステージで使用されており、奏効の定義が多様であることや追跡期間が短いことから、比較には限界がある。</u> 2. <u>Primary CHAD</u> <u>Rituximab</u> <u>In prospective studies, the overall response rate to rituximab 375 mg/m²</u>

	<u>weekly for 4 weeks was 51% (27/53) [n= 4/6 (Berentsen et al, 2001), n= 14/27 (Berentsen et al, 2004), n= 9/20 (primary and secondary CHAD) (Schollkopf et al, 2006)] and treatment was well tolerated. However 57-89% relapsed with a median response duration of 6.5-11 months. In a prospective study of rituximab combined with fludarabine, the response rate was 76% and estimated median response duration >66 months although 44% had grade 3-4 haematological toxicity (Berentsen et al, 2010).</u> <u>前向き研究において、リツキシマブ 375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与した場合の全奏効率は 51% (27/53 例) [n= 4/6 (Berentsen et al, 2001)、n= 14/27 (Berentsen et al, 2004)、n= 9/20 (primary and secondary CHAD) (Schollkopf et al, 2006)] であり、治療に対する忍容性は良好であった。しかし、57～89%が再発し、奏効期間中央値は 6.5～11 ヶ月であった。リツキシマブとフルダラビンを用いた前向き試験では、奏効率は 76%、奏効期間中央値は 66 ヶ月以上であったが、44%に grade 3 または 4 の血液毒性が認められた (Berentsen et al, 2010)。</u> (下線部は要望内容に係る部分)
ガイドラインの根拠論文	1. 温式 AIHA : 24), 25), 26), 27), 28), 29), 55), 56) 2. CAD : 30), 31), 32), 57)
備考	原発性免疫不全症に合併する血球減少 (AIHA を含む) に対する本剤治療について、保険償還有り³³⁾。(用法・用量に関する記載はなし)
3) 独国	
ガイドライン名	該当なし
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし ^{*1}
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

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	*1 開発要望書では、仏国のガイドラインとして「Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Anémie Hémolytique Auto-Immune.」が引用されていたが、仏語での記載であり企業側にて内容確認が困難であったため、該当なしとした。
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
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	

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

企業により実施された海外臨床試験はない。

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

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

2024年3月26日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において“rituximab and (autoimmune hemolytic anemia)” で検索し、日本語又は英語で記載された文献 634 報を得た。

そのうち、要望効能・効果並びに用法・用量に係る臨床試験報告及び診療ガイドラインで引用されている報告計 8 報の概要を以下に示した。

<海外における臨床試験等>

(1) 温式 AIHA に関する報告

1) 温式 AIHA を対象としたリツキシマブのランダム化臨床第 III 相試験（英国診療ガイドライン引用文献）²⁴⁾

本試験は、新規に温式 AIHA と診断された未治療の 64 例を対象とした、多施設共同ランダム化オープンラベル臨床第 III 相比較試験（NCT001134432）で、デンマークの 8 施設において、2005～2012 年の期間で実施された。特発性 AIHA が対象であるが、自己免疫疾患や低悪性度 B 細胞リンパ増殖性の悪性腫瘍を併発した症例も含まれた。

【方法】

直接クームス試験（IgG のみ、又は IgG と C3）陽性、かつ症状を認める新規に温式 AIHA と診断された未治療の患者を、1 : 1 の割合で、プレドニゾロン単剤群とプレドニゾロンと本剤併用群にランダム化割付けした。全ての患者で、プレドニゾロン 1.5 mg/kg/day を 2 週間投与し、week 3 に 0.75 mg/kg/day、week 4 に 0.5 mg/kg/day を投与し、正常なヘモグロビン値を維持している場合には 4～8 週かけて徐々に漸減した。プレドニゾロンと本剤併用群においては、本剤 375 mg/m² を週 1 回 4 週間投与した。

本試験の主目的は、両群間の治療反応の相違を検証することとし、治療開始から 3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月時点で評価した。完全奏効（CR）は、溶血の検査所見を認めず、免疫抑制療法が実施されていない状態でのヘモグロビン値の正常化とし、部分奏効（PR）は、低用量のプレドニゾロン治療（10 mg/day 未満）を実施しているがその他の CR の要件を満たす場合、又はプレドニゾロン治療（10 mg/day 未満）を除く他治療の必要が無く、ヘモグロビン値が安定し許容可能な代償性溶血性貧血の場合とし、CR 及び PR 以外は非奏効例とした。

【結果】

プレドニゾロン単剤群（PSL 群）及びプレドニゾロンと本剤併用群（PSL+RTX 群）にそれぞれ 32 例がランダム化された（表 1）。

表 1 患者背景

	PSL 群	PSL+RTX 群	p 値
症例数	32 例	32 例	
年齢	67 (35-90)	65 (41-89)	0.62
性別 (男性/女性)	17/15	20/12	0.61
リンパ増殖性疾患	2 例	4 例	0.35
自己免疫疾患	1 例	0 例	1.0
ヘモグロビン (g/L) *1	74 (48-128)	80 (48-112)	0.18
網状赤血球数 ($\times 10^9/L$) *1	197 (2-715)	205 (45-746)	0.58
血小板数 ($\times 10^9/L$) *1	317 (20*2-750)	327 (127-540)	0.96
ビリルビン ($\mu\text{mol/L}$) *1	35 (8-114)	51 (4-207)	0.44
LDH (U/L) *1	511 (25-918)	431 (88-1566)	0.85
ALT (U/L) *1	30 (6-300)	26 (8-88)	0.54
クレアチニン ($\mu\text{mol/L}$) *1	79 (47-122)	85 (45-142)	0.21

【略語】 PSL, プレドニゾロン, RTX, リツキシマブ.
*1 中央値 (範囲)
*2 Evans 症候群

治療開始から 3 ヶ月時点の奏効率 (CR+PR) は、両群で約 50%であったが、6 ヶ月時点の CR 率は、プレドニゾロン単剤群が 39% [95%信頼区間 (CI) 22-59]、プレドニゾロンと本剤併用群が 63% (95%CI 44-80)、12 ヶ月時点の CR 率はそれぞれ 36% (95%CI 19-56) と 75% (95%CI 55-89) で、プレドニゾロンと本剤併用群で有意に高かった ($p=0.003$)。観察期間 36 ヶ月時点では、ステロイド単剤群では 45%の症例が奏効 (CR 又は PR) を維持していたのに対し、プレドニゾロンと本剤併用群では 70%が奏効を維持していた。奏効を認めた症例の無再発生存期間はプレドニゾロンと本剤併用群で有意に長く ($p=0.02$)、ハザード比は 0.33 (95%CI 0.12-0.88) であった。また、奏効例を対象に登録から非奏効を認めた期間、又は追跡終了までの期間の赤血球輸血の回数を比較した場合、群間差を認めず、また、再発や非奏効の場合の脾摘実施例数は、両群で同様であった。

有害事象及び重篤な有害事象 (SAE、致命的又は致命的ではない事象) の発現状況は両群で差を認めず、主な事象は呼吸困難、消化不良、不眠症、頭痛、疲労であり、それらの多くはプレドニゾロンとの関連性が考えられた。

死亡に至った SAE はプレドニゾロンと本剤併用群で 4 例 [肺炎、虚血性脳卒中 (2 例)、心不全]、プレドニゾロン単剤群で 3 例 (虚血性脳卒中、心不全、殺人犠牲者) であった。プレドニゾロンと本剤併用群の 1 例で発現した肺炎は、免疫抑制治療による合併症であり関連性が否定されなかった。他の 6 例の死亡に至った SAE については免疫抑制治療に関連する事象とは判断されなかった。プレドニゾロンと本剤投与例でアレルギー反応は認められなかった。

2) 温式 AIHA を対象としたリツキシマブのランダム化臨床第 III 相試験 (RAIHA study)

34)

本試験は、新規に温式 AIHA と診断された 18 歳以上の患者のうち、プレドニゾン治療が 6 週未満の 32 例を対象とした、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化臨床第 III 相

試験 (NCT01181154) であり、仏国において 2011~2015 年の期間に実施された。

【方法】

新規に温式 AIHA と診断され [ヘモグロビン値が 10 g/dL 以下、溶血の徴候を認める (ハプトグロビンが 4 mg/L 未満)、直接クームス試験 (IgG のみ、又は IgG と C3) 陽性]、プレドニゾン治療が 6 週未満の 32 例に対し、本剤 1,000mg を 2 週間間隔で 2 回投与する群 (リツキシマブ群) とプラセボ群に 1 : 1 の割合でランダム化した。

登録前に副腎皮質ステロイド薬が投与されており、全例でプレドニゾン 1.0 mg/kg/day を 2 週間以上投与し (2 週間で効果が認められない場合には、1.5~2.0 mg/kg/day に増量可能)、Day 15 以降、PR (ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 増加し 10 g/dL 超となった症例) を認めた症例で、10 日間毎に 10mg ずつ (最大 20mg) 減量し、20mg から 10mg に減量する際は 10 日間毎に 5mg ずつ減量し、10mg から 5mg に減量する際は 2.5mg ずつ減量し、効果が維持されている場合には 10 日後に中止した。登録後 6 週間でプレドニゾンの増量にもかかわらず PR を認めない場合には、医師の判断でダナゾールや他の免疫抑制薬の投与又は脾摘を施行可能とした。

主要評価項目は 1 年時点の全奏効率 (ORR、CR 例と PR 例の合計) とし、CR は、直接クームス試験の陽性・陰性に関係なく、ヘモグロビン値が 11 g/dL (女性) 又は 12 g/dL (男性) 以上で、溶血の徴候がなく、温式 AIHA に対する治療が 4 週間実施されておらず、輸血が行われていないことと定義され、PR は、ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 増加し 10 g/dL 以上、プレドニゾン 10 mg/day 以下投与以外の治療を実施しておらず、輸血が行われていない場合と定義した。非奏効例は、1 年間で CR 又は PR に達することができない場合、温式 AIHA に有効な治療 (プレドニゾン及び輸血を除く) を実施した場合、登録後 1 年以内に脾摘を行った場合とした。

【結果】

リツキシマブ群及びプラセボ群にそれぞれ 16 例がランダム化された (表 2)。

表 2 患者背景

	リツキシマブ群	プラセボ群	p 値
年齢 ^{*1}	70.1 ± 16.6	71.4 ± 16.5	0.678
女性	7 (44%)	10 (63%)	0.288
診断時のヘモグロビン (g/dL) ^{*1}	7.09 ± 1.26	7.14 ± 1.25	0.77
網状赤血球数 (×10 ⁹ /L) ^{*2}	215 (124-275)	244 (166-434)	0.144
LDH (UI/L) ^{*2}	642 (437-936)	478 (325-595)	0.168
総ビリルビン (μmol/L) ^{*2}	34 (28-69)	50 (34-66)	0.274
ハプトグロビン (mg/L) ^{*2}	0.08 (0.01-0.1)	0.05 (0.01-0.1)	0.658
登録前の輸血歴有 (%)	8 (50%)	5 (31%)	0.340
赤血球濃厚液パックの数 (平均)	2.0	1.3	0.397

^{*1} 平均 ± 標準偏差

^{*2} 中央値 (範囲)

有効性の結果を表 3 に示す。ランダム化から 1 年時点の ORR の比較について、ITT 解析ではリツキシマブ群で 75% (95%CI 47.6-92.7%、CR : 11 例、PR : 1 例)、プラセボ群で 31% (95%CI 11.0-58.7%、CR : 5 例) であり ($p=0.032$)、per-protocol 解析では、リツキシマブ群で 16 例中 12 例、プラセボ群では 11 例中 5 例で効果を認めた ($p=0.224$)。また、累積無再発生存期間を Kaplan-Meier 法で推定した結果、プラセボ群と比較してリツキシマブ群で有意に累積無再発生存期間の中央値が延長した (図 1、log-rank 検定、 $p=0.023$)。

表 3 有効性

	リツキシマブ群	プラセボ群	p 値
1 年時点の ORR (ITT)	75% [47.6-92.7] CR 11 例/PR 1 例	31% [11.0-58.7] CR 5 例	0.032
1 年時点の ORR (per-protocol)	12/16 例	5/11 例	0.224
2 年時点の CR (ITT)	63% (10/16 例)	19% (3/16 例)	0.029
無再発生存期間	-	-	0.023
プレドニゾン累積投与量	4.32 ± 2.27g	5.94 ± 3.16g	0.14
プレドニゾン投与期間	20.1 週間	24.3 週間	0.31
入院患者数 ^{*1}	4 例 (10 回)	10 例 (23 回)	0.073
入院期間 ^{*1}	13 日 [IQR 6-26]	28 日 [IQR 19-61]	0.076
輸血例数	4 例	5 例	-
52 週間に使用された赤血球濃厚液パック数 (unit)	4.0 ± 2.82	5.6 ± 4.15	-
52 週時点の直接クームス試験陰性例 (全例)	61.5% (8/13 例)	20% (2/10 例)	-
死亡例 (追跡期間 24 ヶ月)	0	6 例 84 歳 [IQR 71-90]	0.017

IQR, 四分位範囲。

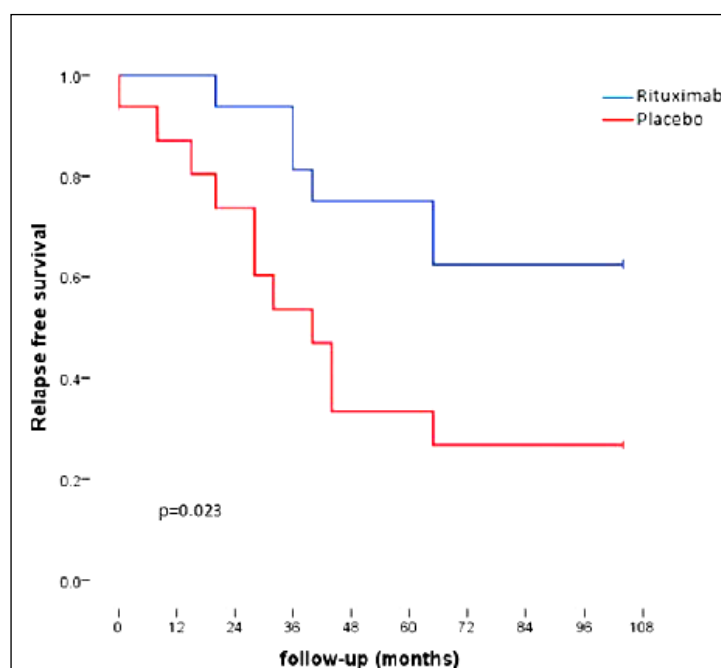
^{*1} 投与後 12 ヶ月間の追跡期間中。

図 1 リツキシマブ群及びプラセボ群の無再発生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線

安全性について、両群で infusion reaction は認めなかった。重篤な有害事象がプラセボ群で 7 例 10 件、リツキシマブ群で 3 例 4 件認められた。リツキシマブ群の 2 例において、初回投与後 8 週間から 4 ヶ月の間に grade 3 の好中球減少症を認めた。また、2 例で重症感染症（肺炎）を認め、1 例はニューモシスチス・イロベチイ肺炎、他の 1 例は肺胞性肺炎と診断された。プラセボ群の重篤な有害事象のほとんどが重症感染症であり、一部の事象は致死的であり、また、1 例では広範な肺塞栓を認めた。

3) 温式 AIHA を対象としたリツキシマブ投与に関する後方視的解析（英国診療ガイドライン引用文献）²⁵⁾

本剤投与を受けた温式 AIHA 患者 27 例を対象に、後方視的解析が行われた。女性が 16 例（59%）、平均年齢が 49.7 ± 21 歳、診断時のヘモグロビン中央値が 5.9 g/dL（範囲 2.2-9.8 g/dL）、特発性の温式 AIHA が 17 例（63%）、続発性の温式 AIHA が 10 例（37%）であり、27 例中 6 例が Evans 症候群と診断された。先行治療として 2.1 ± 1.4 種類の治療が行われ、全例で副腎皮質ステロイド薬が投与され、7 例（26%）で免疫抑制薬の投与、6 例で脾摘が行われていた。17 例で赤血球濃厚液の輸血が行われていた。

診断時から本剤投与までの期間は 40.3 ± 22 ヶ月で、24 例では 375 mg/m^2 を週 1 回 4 回投与、2 例で有害事象により 2 回又は 3 回投与、他の 1 例では 2 週間間隔で $1,000 \text{ mg}$ を 2 回投与した。本剤投与の理由は、ステロイド治療抵抗性（プレドニゾン 1 mg/kg/day 以上の 2 週間投与で奏効を認めない）のためが 5 例（19%）、ステロイド依存性（プレドニゾン 10 mg/day 超を継続）のためが 16 例（59%）、初回 PR 又は CR 後の再発に対する治療が 6 例（22%）であった。本剤投与時、26 例で経口副腎皮質ステロイド薬が投与されており、2 例でアザチオプリン、1 例でミコフェノール酸 モフェチル（以下、MMF）が投与されていた。

本剤の有効性は 25 例（93%）で認められ、CR（治療中止で溶血の徴候を認めずヘモグロビン値が 11 g/dL 超（女性）/ 12 g/dL 超（男性））が 8 例（30%）、PR [輸血を実施せずヘモグロビン値が治療開始前から 2 g/dL 以上上昇し 10 g/dL 超、治療中止又はプレドニゾン 10 mg/day 以下の投与で、溶血の徴候（ハプトグロビン低値又は及び LDH 高値）が持続] が 17 例（63%）であった。本剤投与開始から 1 ヶ月以内に 14 例（56%）で効果の発現を認め（効果発現までの期間中央値：6 週間、範囲：2-16 週間）、奏効例では輸血が不要であった。ヘモグロビン中央値は、治療開始前と比較して本剤投与後で改善を認め（ 8.3 g/dL [2.2-12.9] から 13.3 g/dL [11.3-15.5]、 $p < 0.0001$ ）、本剤投与時と比較して最終観察時点では、ビリルビン平均値の改善を認め（ 3.1 mg/dL から 0.82 mg/dL 、 $p < 0.0001$ ）、網状赤血球数平均値は減少した（ $276 \times 10^9/\text{L}$ から $120 \times 10^9/\text{L}$ 、 $p < 0.0001$ ）。本剤初回投与からの追跡期間平均 20.9 ± 10.2 ヶ月時点で 25 例中 18 例が奏効を維持しており、11 例が副腎皮質ステロイド薬を中止し、5 例で再発し、2 例の死亡を認めた。3 例で本剤再治療が行われ、1 例が CR、2 例で PR を認めた。1 例では、本剤の再投与が約 1 年毎に 3 回行われ、それぞれで PR を認めた。奏効を認めなかった 2 例のうち 1 例は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫を併存し、脾摘により

CR を認め、もう 1 例は重症の IgA 関連温式 AIHA であり、MMF で効果を認めなかったが、脾摘で PR を認めた。

安全性について、2 例 (7%) で蕁麻疹及び一時的な多発性関節炎を認めた。CLL (Stage A) を併存する 1 例 (74 歳) で重症の好中球減少症を認め (本剤 2 回目投与の 4 日目に $0.4 \times 10^9/L$)、5 ヶ月後に回復を認めた。2 例で重症の感染症を認め、1 例 (73 歳、膀胱がんの既往、糖尿病が併存、脾摘後皮膚カボジ肉腫を発現) は本剤投与の 2 ヶ月後に大腸菌の血流感染を伴う急性腎炎を発現し、また、本剤投与の 2 ヶ月後にニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PCP) を発現し、薬剤治療で PCP は回復したが、敗血症による重症肢虚血で 6 ヶ月後に死亡した。他の 1 例では、本剤投与の 2.5 ヶ月後に死亡し、心筋梗塞が原因とされた。

4) 温式 AIHA を対象としたリツキシマブ投与に関する後方視的解析 (英国診療ガイドライン引用文献)²⁸⁾

前治療で効果を認めなかった温式 AIHA 患者 34 例 (特発性、続発性) に、本剤 375 mg/m^2 を週 1 回 4 週間投与した場合の有効性、安全性及び効果持続期間について、後方視的解析が行われた。

温式 AIHA の診断は、初回診断時のヘモグロビンが 100 g/L 未満、直接クームス試験が陽性、溶血の徴候を認める患者とし、年齢中央値は 59 歳 (範囲 14-38 歳)、男女比は 1 : 1.2、47% (16/34 例) に基礎疾患があり、続発性 AIHA (16 例中 8 例が CLL) に分類された。全例で副腎皮質ステロイド薬による治療が行われており、29 例で本剤投与時に併用された (プレドニゾンを 10mg から 100mg)。11 例 (32%) で、本剤投与前に 2 種類以上の治療が行われていた。追跡期間中央値は 36 ヶ月 (範囲 6-90 ヶ月) であった。

PR は、治療開始後 6 ヶ月以上、ヘモグロビン値がベースラインから 20 g/L 上昇、又は、ヘモグロビン値 100 g/L 超を維持、CR はヘモグロビン値、ビリルビン及び/又は LDH の正常化が 6 ヶ月以上継続と定義し、再発はヘモグロビン値が 100 g/L を下回る又は新たな治療 (副腎皮質ステロイド薬の再導入及び増量を含む) が必要な場合とした。

ORR は 70.6% (24/34 例)、CR は 26.5% (9/34 例) であり、奏効例の 87.5% (21/24 例) は本剤初回投与から 28 日以内に効果を認め、3 ヶ月時点では全例で奏効を認めた。

奏効例の追跡期間中央値 30 ヶ月 (範囲 3-60 ヶ月) 時点で、奏効例の 50% で再発を認め、再発までの期間中央値は 16.5 ヶ月 (範囲 9-60 ヶ月) であった。治療開始から 90 日で 70.5% (24/34 例) が奏効を維持しており、36 ヶ月時点では 28.5% (6/21 例) が奏効を維持し治療が不要であった。

3 例で、再発時に本剤再投与 (375 mg/m^2 を週 1 回、4 回投与) を実施し、奏効を認めた。1 例目は PR で 9 ヶ月後に再発したため再投与を行い、32 ヶ月後の再発まで治療が不要であった。2 例目は CR で 5 年間奏効を維持し、本剤再投与後 3 ヶ月間の奏効を確認しており、3 例目は CR で再発まで 19 ヶ月間奏効を維持し、本剤再投与後は再度 CR を認め、41 ヶ月間 CR を維持した。

本剤の忍容性は高かった (infusion reaction は副作用として取り扱わなかった)。1 例で重症好中球減少性敗血症が認められ、真菌性敗血症の可能性から人工呼吸と治療を必要とした。当該患者は骨髄抑制治療薬を服用していなかった。

5) 特発性温式 AIHA を対象としたリツキシマブの後方視的研究 (英国診療ガイドライン引用文献) ²⁶⁾

直接抗グロブリン試験 (DAT) 陽性及び溶血症状を有する成人温式 AIHA 患者 11 例 (男性 5 例) において、メチルプレドニゾロンによるファーストライン治療後に AIHA の再燃が認められたため、AIHA の診断から平均 959 日 (範囲 20-5110 日) 後に本剤 (375 mg/m² を週 1 回、4 週間) が投与された。

有効性評価の定義について、CR はヘモグロビン値が 12 g/dL 以上で安定しており、輸血歴がなく、溶血の臨床的・検査的徴候がないこと (黄疸がなく、乳酸脱水素酵素、ハプトグロビン、間接ビリルビンの血清中濃度が正常で、網状赤血球数が正常であること)、PR はヘモグロビン値が 2 g/dL 以上上昇し、輸血を必要とせず、あるいは輸血の必要性が減少し、溶血の臨床症状及び検査所見が改善した場合とした。

本剤の初回投与において発熱が 1 例、悪寒が 1 例に発現した。全例が本剤に反応し、ヘモグロビン値が上昇した (平均値 3.3 g/dL、95%CI: 2.1-4.4)。本剤投与前に 3 例で赤血球輸血が必要であったが、2 例で本剤 2 回目投与後に、1 例で本剤 3 回目投与後に不要となった。本剤 4 回投与終了後、5 例 (45%) で DAT 陰性となり、6 例 (55%) で CR、5 例 (45%) で PR を認めた。2 例はヘモグロビン値正常化までに 3 ヶ月を超える期間を要した。最終観察時点において、8 例 (73%) で CR、3 例 (27%) で PR が認められた。2 例では本剤維持療法 (1 ヶ月に 1 回、3 ヶ月間) が実施された。観察期間平均値は 604 日 (範囲 30-2884) であり、全症例が生存し、輸血不要となったが、3 例は低用量の経口副腎皮質ステロイド薬の維持投与を必要としていた。AIHA を再発した症例は認められなかった。AIHA 発症前に免疫性血小板減少性紫斑病 (以下、ITP) の既往歴があった 1 例において、AIHA 発症 10 ヶ月後に ITP が再発し、メチルプレドニゾロン、免疫グロブリン大量静注 (以下、IVIg) 療法、本剤 4 回投与による治療を行ったところ、血小板数は回復した。当該 ITP の再発後、8 ヶ月及び 4 ヶ月の間隔で再発が続いたが、本剤の投与により血小板数は回復した。当該症例の臨床的症状や臨床検査値に異常は認められず、DAT は常時陰性であった。また、免疫グロブリンを測定していた症例では、本剤投与前後で本剤との関連性が疑われる数値の低下は認められなかった。

(2) CAD に関する報告

1) CAD を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第 II 相試験 (英国診療ガイドライン引用文献) ³²⁾

CAD 患者に対する本剤の有効性と安全性を確認する多施設共同、臨床第 II 相試験が実施され (デンマークの 7 診療科)、2002 年 10 月から 2003 年 4 月に被験者 20 例が登録された。

臨床及び生化学的に溶血の徴候を認め、寒冷凝集素力価が 64 以上及び直接クームス試験の典型的なパターン (C3 陽性、IgG 陰性) を示した CAD 患者を対象とした。なお、特発性又は基礎疾患としてリンパ増殖性 B 細胞障害の有無を確認した。本剤は 375 mg/m² を週 1 回、4 週間投与した。

有効性評価の定義について、CR はヘモグロビン値が正常化し、溶血の徴候 (モノクローナルな IgM を含む) を認めず、CAD の臨床症状が消失した場合とし、PR はヘモグロビン値が 1 ヶ月間以上 1.0 g/dL 以上の上昇を認めており、輸血が不要、CAD の臨床症状が改善し、血清 IgM が高値の症例では 50%以上の低下を認めた場合とし、CR 及び PR に該当しない場合は非奏効とした。

20 例が登録され、15 例が女性、年齢中央値が 75 歳 (範囲 54-86 歳)、11 例で登録前 3 ヶ月の間に輸血を実施しており、12 例が特発性、3 例がリンパ形質細胞性リンパ腫、2 例が小リンパ球性リンパ腫、2 例が非特異的なリンパ増殖疾患を認めた (1 例は骨髓検査未実施のため特発性とされた)。9 例が未治療例、2 例が副腎皮質ステロイド薬の治療歴があり、8 例はクロラムブシル単剤又は副腎皮質ステロイド薬との併用治療が行われており、1 例はクロラムブシルとシクロホスファミドの併用治療が行われていた。診断時のヘモグロビン値中央値は 10.3 g/dL (範囲 7.3-15.3) であった。

16 例で 1 年以上追跡が行われ、4 例が CAD とは関連しない理由で早期に試験を中止した [直腸がん、腎不全を合併した敗血症、肺炎 (死亡)、不明 (死亡)]。9 例 (45%) が奏効し、1 例が CR、8 例が PR であった。リンパ増殖性疾患 7 例のうち 5 例 (71%、PR 5 例)、特発性 CAD 13 例のうち 4 例 (31%、CR 1 例、PR 3 例) で奏効を認めた。最大効果を認めるまでの期間中央値は 3 ヶ月 (範囲 1-5 ヶ月) であった。非奏効例の 1 例で本剤の再投与が行われたが、奏効を認めず、別の 1 例では溶血が改善しヘモグロビン値の回復を認めたものの PR には至らず、本剤再投与 (2 回投与) を行い溶血の消失を認めた。また、続発性 CAD の症例では、全例で骨髓の組織学的評価で CR 又は PR を認めた (有効性の評価が非奏効の症例も含む)。

奏効を認めた 9 例中 6 例で追跡期間の 48 週間のうちに再発を認め、奏効期間中央値は 6.5 ヶ月 (範囲 2-10 ヶ月) であり、奏効を維持していた 1 例 (PR) は 48 週時の最終観察以降も奏効を維持し、残りの 2 例 (いずれも PR) は奏効を認めた 14 ヶ月後に再発を認めた。

本剤の忍容性は良好であり、重症の infusion reaction は認めなかった。8 例で発熱、咳嗽、頭痛、悪心、下痢、振戦又は眩暈を認めたが、全症例が対症療法なく治癒した。また、3 例で生理食塩水注入時の低血圧を認めた。治療の中止が必要となる症例は認められなかった。

2) CAD を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第 II 相試験 (英国診療ガイドライン引用文献) ³¹⁾

CAD 患者に対する本剤の有効性と安全性を確認する多施設共同 (ノルウェーの 10 施設)、臨床第 II 相試験が実施され、2001 年 10 月から 2003 年 5 月に被験者 27 例が登録された。

慢性溶血を認め、寒冷凝集素力価が 64 以上及び直接クームス試験の典型的なパターン (C3 強陽性、IgG 陰性又は弱陽性) を示し、治療を要する臨床症状 (貧血、レイノー症状) を認める CAD 患者を対象とした。また、血清中の IgM κ バンドと骨髄中の CD20⁺ κ ⁺ のクローナルな増殖により定義される CD20⁺ κ ⁺ のクローナルなリンパ増殖による血清又は骨髄異常を確認した。なお、続発性 CAD 患者は除外した。

本剤は 375 mg/m² を週 1 回、4 回投与し、治療開始から 3 ヶ月以内に効果を認めない場合や試験中に再発を認めた場合には、本剤 (375 mg/m² を週 1 回、4 回投与) とインターフェロン (IFN) (500 万単位を週 3 回、20 週間) の併用療法を実施した。

有効性評価の定義について、CR は貧血及び溶血の徴候を認めず、臨床症状が消失し、モノクローナル血清タンパクを認めず、骨髄組織検査でクローナルなリンパ増殖を認めない場合とし、PR はヘモグロビン値が 20 g/L 以上安定的に上昇又は正常化し、血清 IgM が 50% 以上減少又は正常化し、臨床的な症状が改善し、輸血の離脱が可能な場合とし、CR 及び PR に該当しない場合は非奏効とした。

27 例に 37 コースの本剤治療が実施された。18 例が女性、平均年齢が 71 歳 (範囲 51-91 歳)、12 例が未治療で、10 例で 1 種類の治療が実施されており、5 例で 2 種類以上の治療が実施されていた。ベースラインのヘモグロビン値中央値は 82 g/L (範囲 62-123)、IgM 値中央値は 5.0 g/L (範囲 0.6-51.7)、寒冷凝集素力価 (4°C) 中央値は 6,000 (範囲 64-256,000)、骨髄の κ/λ 比中央値は 8.4 (範囲 4.7-77.0) であり、リンパ形質細胞性リンパ腫が 15 例、辺縁帯細胞リンパ腫が 2 例、小リンパ球性リンパ腫 (B 細胞) が 2 例、非特異的でクローナルなリンパ増殖が 6 例、反応性のリンパ球浸潤/非クローナルなリンパ増殖性障害が 2 例であった。

27 例中 14 例で本剤のファーストライン治療が奏効し (CR が 1 例、PR が 13 例)、効果を認めなかった 2 例に対して本剤と IFN の併用治療が行われ、1 例が PR、1 例では効果を認めなかった。8 例で再発を認め、3 例に本剤と IFN の併用治療が行われ、5 例に対して本剤単剤治療が行われ、5 例で PR を認め、3 例では効果を認めなかった。2 例では 2 回目の再発に対して本剤単剤治療を実施し、PR を認めた。本剤治療は合計 37 コース実施され、CR が 1 コース、PR が 19 コースで認められ、効果を認めるまでの期間中央値は 1.5 ヶ月 (範囲 0.5-4.0 ヶ月) であった。

奏効を認めた 17 例の奏効期間 (奏効を認めた後の再発又は 12 ヶ月を超える場合) 中央値は、11 ヶ月 (範囲 2-42 ヶ月) であり、1 例 (28 ヶ月後に PR を維持) を除きその他の症例では 12 ヶ月を超えた時期で再発を認めた。CR を認めた症例では 42 ヶ月間、奏効を維持した。12 例で本剤治療後に骨髄障害の消失を認めた。

重篤な infusion reaction の発現は認められなかったが、1 例で本剤初回投与時に筋肉痛を認めた。本剤に関連のある血液毒性が 1 例 (grade 4 の好中球減少症、grade 2 の発熱、grade 1 の感染症) に認められた。本剤単剤治療が無効であった 2 例が、治療と関係ない疾患によりそれぞれ治療後 4 ヶ月、12 ヶ月で死亡したが、その他の症例については治療後 3~43 ヶ月時点で生存を認めている。

(3) AIHA (共通) に関する報告

1) AIHA を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性に関する後方視的解析³⁵⁾

AIHA 患者又は ITP 患者に対する本剤治療に関する多施設共同の後方視的解析がベルギーで実施され、17 施設から AIHA 患者 53 例の解析結果が報告された。

対象患者は、特発性又は続発性の AIHA で、1 種類以上の前治療が奏効せず本剤治療が 1 コース以上実施された患者とした。女性が 28 例 (53%)、本剤投与開始時の年齢中央値は 65 歳 (範囲 1-87 歳)、18 例 (34%) で基礎疾患を認めず、温式 AIHA が 36 例 (68%)、CAD が 14 例 (26%)、不明が 3 例 (6%)、前治療数中央値は 2 (範囲 1-4)、脾摘実施例が 10 例 (19%)、診断から初回本剤投与までの期間中央値は 10 ヶ月 (範囲 0.5-132 ヶ月)、本剤投与前に輸血が必要だった症例が 26 例 (49%)、ヘモグロビン値中央値が 8.8 g/dL (範囲 4.0-14.2 g/dL) であった。

92.7%の症例に対して本剤 375 mg/m²を週 1 回 4 週間投与し、本剤単剤投与が 12 例 (22.6%) でそれ以外の症例では副腎皮質ステロイド薬を含む併用治療が行われた。

CR は免疫抑制療法が実施されない状態でヘモグロビン値が正常化及び溶血の徴候を認めない場合とし、PR は輸血を実施していた症例では輸血が不要となった場合、及び/又はヘモグロビン値が 2 g/dL 上昇とし、それら以外は非奏効とした。

本剤初回投与時の ORR は 79% (42/53 例、CR : 47%、PR : 32%)、本剤単剤治療の 12 例においても、ORR が 75%、CR が 42%、PR が 33%であった。本剤初回投与からの追跡期間中央値 15 ヶ月 (範囲 0-62 ヶ月) 時点で、15 例で増悪、再発又は死亡を認め、1 年時及び 2 年時の無再発生存率は 72%及び 56%であった。9 例で本剤の再投与が行われ (2 コース : 5 例、3 コース : 2 例、4 コース : 1 例、5 コース : 1 例)、再投与により奏効期間が長くなる症例も認められたが、治療成績は初回投与時と同様であった。また、初回投与では効果を得られなかったものの再治療で PR を認めた 1 例も報告された。

<日本における臨床試験等>

該当なし。

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

2024 年 3 月 26 日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において“rituximab and (autoimmune hemolytic anemia)”で検索し、日本語又は英語で記載された文献 634 報を得た。

そのうち、英国診療ガイドラインに引用されているリツキシマブ治療に関するメタ・アナリシス 1 報及び最新 (2023 年公表分) の総説 5 報について以下に概要を示した。

1) Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. (Autoimmun Rev 2015; 14(4): 304-313. 英国診療ガイドライン引用文献)³⁶⁾

2014 年 3 月時点の MEDLINE から解析対象試験を選択し、2 名の独立した担当者が試験デ

ザイン、患者背景、臨床的特徴 (AIHA の病型、罹患期間、先行治療)、リツキシマブの用法・用量、治療・追跡期間、毒性に関するデータを抽出した。

本剤の有効性はデータを統合した ORR 又は CR 率で評価し、有効性と毒性について、異質性を考慮し固定効果モデル又はランダム効果モデルにより加重平均比率を算出した。

21 試験の 409 例を対象にメタ・アナリシスを実施した。これらのうち、4 試験の 25 例が小児を対象とした試験であった。本解析コホートの患者背景は、男性が 43%、年齢中央値 50 歳、脾摘を受けた症例の範囲は 0~50% であり、特発性 AIHA、温式 AIHA、成人患者が最も多かった。ランダム効果モデルにより算出した ORR は 73% (95%CI 64-81%) であり、CR 率は 37% (95%CI 26-49%、20 試験 397 例の結果) であった。病型及び特発性／続発性別による ORR 及び CR 率を表 4 に示す。CR 率は本剤投与後の 2~4 ヶ月間で最も高かった [13 試験 203 例のデータ、70% (95%CI 57-80%)]。

表 4 病型及び特発性／続発性別による ORR 及び CR 率

病型	ORR	CR 率
温式 AIHA	79% (95%CI 60-90%) (11 試験 154 例)	42% (95%CI 27-58%) (11 試験 154 例)
特発性 AIHA	67% (95%CI 49-81%) (10 試験 161 例)	32% (95%CI 17-51%) (11 試験 176 例)
続発性 AIHA	72% (95%CI 60-82%) (8 試験 66 例)	46% (95%CI 30-62%) (9 試験 87 例)
CAD	57% (95%CI 47-66%) (6 試験 109 例)	21% (95%CI 6-51%) (7 試験 118 例)

安全性に関しては、19 試験の 364 例で 38 件の有害事象が認められ [14% (95%CI 9-21%)]、そのうち、16 件 (42%) が注入に関連する有害事象であり、そのほとんどが軽症～中等症の悪寒、発熱であったが、22 件 (58%) が重症と判断された。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 1 件認められた。364 例中 17 例 (4.6%) が観察期間中に死亡した。

2) Antibody based therapeutics for autoimmune hemolytic anemia. (Expert Opin Biol Ther 2023; 23(12): 1227-1237.) ³⁷⁾

最新の治療の 1 つとして B 細胞標的抗体治療が挙げられており、温式 AIHA のセカンドライン治療薬、症候性貧血や末梢循環障害を有する CAD のファーストライン治療薬、混合型 AIHA に対する治療薬として本剤に関する記載がある。

3) The Role of the Spleen and the Place of Splenectomy in Autoimmune Hemolytic Anemia-A Review of Current Knowledge. (Diagnostics (Basel). 2023; 13(18): 2891.) ³⁸⁾

AIHA に対する新既治療戦略として本剤が推奨されており、下記のとおり記載がある。

温式 AIHA については、副腎皮質ステロイド薬に反応しない場合、副腎皮質ステロイド薬の漸減中又は中止後に再発した場合、高用量ステロイド薬 (10~15 mg/day 以上) を必要とす

る場合にリツキシマブの導入が推奨される。リツキシマブは通常用量 (375 mg/m²を週 1 回、4 週間) 又は低用量 (1 回あたり 100mg を週 1 回、4 週間) で投与され、副腎皮質ステロイド薬と併用される。通常用量のリツキシマブ治療は、治療を必要とする冷式 AIHA 患者にとって治療選択肢となり得るが、冷式 AIHA に対する本剤の効果は温式 AIHA より低い。冷式 AIHA における完全奏効は非常に稀であるため、リツキシマブはベンダムスチンやフルダラビン等の細胞傷害性薬剤と併用される。

4) Molecular pharmacology in complement-mediated hemolytic disorders. (Eur J Haematol 2023; 111(3): 326-336.)³⁹⁾

温式 AIHA 及び CAD に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

症候性の CAD では、副腎皮質ステロイド薬による効果は許容範囲を超える高用量投与の場合にのみ得られ、リツキシマブが奏効率 45%~60% (主に部分奏効) でファーストライン治療に位置づけられるようになった。

温式 AIHA の標準的治療法は、ファーストライン治療に副腎皮質ステロイド薬、セカンドライン治療にリツキシマブ及び脾摘がある。これらはいずれも高い奏効率 (一般に 70%以上) を示すが、奏効が持続する症例は 1/3 に限定され、副作用のリスクもある。リツキシマブの用法・用量は CAD と同様に 375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与であり、多くの国では適応外使用となっている。

5) The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? (Front Immunol 2023; 14:1180509.)⁴⁰⁾

温式 AIHA、CAD 及び混合型 AIHA に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

温式 AIHA については、2 つのランダム化試験でリツキシマブ (375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与、又は 1 回あたり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与) のファーストライン治療への追加について検証しており、プレドニゾロン単剤と比較し、本剤を追加した場合には長期奏効率が 2 倍になり、2 つの試験結果がほぼ同様であったことから、国際コンセンサス会議のリコメンデーションにおいては、重症貧血患者 (ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満と定義) には、リツキシマブとプレドニゾロンの併用療法をファーストライン治療として考慮すべきであると示されている。

CAD に対する B 細胞標的治療のメリットは、治療期間が限られること、ベンダムスチンとリツキシマブの併用療法では全奏効率及び完全奏効率が高く奏効期間が長いこと、溶血性貧血のみならず循環器症状にも効果があること、リツキシマブ単独療法では毒性が比較的低いことである。

混合型 AIHA は治療が困難であり、前向き試験は実施されていない。これまでの臨床経験から、ファーストライン治療としてリツキシマブと高用量副腎皮質ステロイド薬を投与すべきである。

6) Monoclonal antibodies for treatment of cold agglutinin disease. (Expert Opin Biol Ther 2023; 23(5): 395-406.)⁴¹⁾

CAD に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

リツキシマブは CAD に対する最も歴史が古く、最もよく立証されている治療法であり、現在 CAD のファーストライン治療として推奨されている。

リツキシマブは通常、 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間点滴静注する。期待される治療効果は低用量で得られる可能性があるが、温式 AIHA と比較して CAD での効果は小さいようである。

(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>

1) Goldman-Cecil medicine (27th ed)⁴²⁾

疾患活動性が高い CAD、あるいは再発性の症候性 CAD に対しては、リツキシマブ単剤又はリツキシマブとフルダラビン又はベンダムスチンとの併用療法が治療選択肢になり得るとの記載がある。

温式 AIHA に対する治療においては、セカンドライン治療としてのリツキシマブの有効性が記載されており、用法・用量については 375 mg/m^2 を週 1 回 4 週間投与、又は $1,000 \text{ mg/body}$ を 2 週間間隔で 2 回投与としている。安全性については、遅発性好中球減少症やニューモシスチス・イロベチイ肺炎等の日和見感染が稀に生じるものの、良好としている。また、ファーストライン治療の副腎皮質ステロイド薬が奏効しなかった患者や、副腎皮質ステロイド薬による副作用発現リスクの高い糖尿病併存高齢患者に対しては、セカンドライン治療として早期（脾摘前）にリツキシマブ投与することを推奨している。

2) Harrison's Principles of Internal Medicine (21st ed)⁴³⁾

リツキシマブはこれまでに温式 AIHA に対するセカンドライン治療として推奨されていたが、最近では副腎皮質ステロイド薬と低用量（ 100 mg を週 1 回、4 週間）リツキシマブの併用療法がファーストライン治療になりつつあり、本治療により再発率が低下する傾向にあると考えられるとの記載がある。

また、リツキシマブの重症 CAD に対する奏効率は最大 60%とされ、寛解後の再発に対するリツキシマブの再投与は有効である可能性があり、特にリンパ増殖性疾患関連の CAD に対しては、リツキシマブとフルダラビンの併用によって奏効期間が延長する可能性があるとの記載されている。

3) Williams Hematology (10th ed)⁴⁴⁾

経口副腎皮質ステロイド薬が奏効しない、又は経口副腎皮質ステロイド薬治療後に再発した難治性 AIHA に対するリツキシマブ使用について記載されており、これまでの報告から、小児温式 AIHA に対してリツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回 2～4 週間投与して奏効が認められ

たこと、成人患者に対する同様の用法・用量のリツキシマブ投与で 40～100%の奏効率が得られたこと、ファーストライン治療又はセカンドライン治療として副腎皮質ステロイド薬と低用量（100 mg/m²を週 1 回 2～4 週間）リツキシマブを併用したところ、100%の奏効率が得られたこと、リツキシマブ治療後 3 年時点で 2/3 を超える患者に持続的な寛解が認められたことが記載されている。また、副腎皮質ステロイド薬単剤と比較して、副腎皮質ステロイド薬とリツキシマブの併用が無再発生存率を延長することが示されている。

B 細胞傷害治療が CAD に対する標準的なファーストライン治療であり、CAD に対するリツキシマブ投与は忍容性が良好であり、約 50%の患者が 375 mg/m²を週 1 回 4 週間投与に反応し、再発時のリツキシマブ再投与の場合も同様の奏効率が得られることが記載されている。低用量（100 mg/m²）リツキシマブ投与の奏効率は 60%であり、375 mg/m²と同等の成績であったこと、リツキシマブとベンダムスチンの併用療法の奏効率は 71%であり、そのうち 40%が CR であったことが示されている。

4) Wintrobe's Clinical Hematology (15th ed)⁴⁵⁾

これまでの症例報告から、リツキシマブが CAD に対するファーストライン治療に位置づけられており、最も有効性が高く、最もよく立証されている用法・用量は悪性リンパ腫に対する用法・用量（375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与）であると記載されている。再発時のリツキシマブ再投与も有効であり、小児患者では 2 回投与で有効性が得られたことが示されている。また、リツキシマブが無効な CAD を対象としたリツキシマブとフルダラビンの併用療法についても報告があるが、患者数が限定されており、フルダラビンが grade 3 又は grade 4 の好中球減少症を誘発し、感染症の発現率を上昇させることが示されている。結論として、リツキシマブは CAD に対して有効で忍容性が高く、高い奏効率が得られる薬剤であるが、必ずしも CR や持続的な寛解が得られるわけではなく、難治性患者においてはフルダラビン又はベンダムスチンとの併用も選択肢であると示されている。

また、温式 AIHA のセカンドライン治療として本剤が記載されており、難治性 AIHA や Evans 症候群に対する有効性が報告されており、標準的な用法・用量は悪性リンパ腫に対する用法・用量（375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与）であると記載されている。小児の難治性 AIHA に対するリツキシマブ投与では 87%の奏効率が得られていること、治療が奏効した 23%の患者で生じた再発については、リツキシマブ再投与によって再度寛解が得られることが示されている。これまでに副作用はほぼ報告されていないが、投与に関連した稀な副作用が認められていると記載されている。

<日本における教科書等>

1) 血液疾患最新の治療 2023-2025⁴⁶⁾

温式 AIHA 及び CAD に対する治療において、下記の記載がある。

① 温式 AIHA

抗 CD20 抗体 rituximab は、セカンドラインの治療薬として 70～80%の有効率が報告さ

れているが、30%の患者が3年以内に再発するとされる。

② CAD

Rituximab 投与は45～60%の有効率が報告されているが、完全寛解となることはまれで、12～15 ヶ月でほとんどが再発する。bendamustine と rituximab の併用での長期にわたる有効性や、ibrutinib、bortezomib などの有効性が報告されているが、本邦では rituximab 単剤を含め、いずれも未承認である。

2) 血液専門医テキスト (改訂第4版)⁴⁷⁾

① 温式 AIHA

セカンドライン治療として、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤 rituximab (保険適用外) が推奨される。

② CAD

溶血性貧血に対して補体 C1s を標的とした遺伝子組換えヒト化 IgG4 モノクローナル抗体 (sutimlimab : 保険適用) あるいは B 細胞を標的とした薬剤 (rituximab 単独、rituximab + bendamustine 併用 : 適応外使用) が選択されるが、優劣を示すデータに乏しい。末梢循環不全症状が強い場合は B 細胞を標的とした薬剤が考慮される。

3) 専門医のための血液病学⁴⁸⁾

① 温式 AIHA

ステロイド不応性の温式 AIHA に対するリツキシマブ (週 1 回 375 mg/m² 4 回点滴静注) 治療の有効率は 70～80%、完全寛解率は 40%であり、安全性に関しても大きな問題はない。脾摘が困難な場合 (重度の肥満や血栓症の合併など) や手術拒否の場合の選択肢と考えられる。リツキシマブ治療に不応もしくは再発時には、脾摘やリツキシマブ再投与が推奨されている。ステロイド・リツキシマブ併用療法や、低用量 (週 1 回 100mg 4 回投与) のリツキシマブと短期間のステロイド投与の併用治療の有用性、ステロイド減量効果が報告されている。

② CAD

近年、慢性特発性 CAD はリンパ増殖性疾患と考えられており、リツキシマブ単独やベンダムスチン、フルダラビンとの併用療法の有効性が報告されている。

5) 内科学 (第12版)⁴⁹⁾

① 温式 AIHA

近年、抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) がステロイド不応例に対する新規治療法として有望視されている。

(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>

英国診療ガイドライン¹⁵⁾については、「3.(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について」を参照。

その他、ガイドラインに準じると考えられる3件を以下に示す。

1) Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting (国際コンセンサス会議のリコメンデーション)⁵⁰⁾

5. 推奨治療

5.1 温式 AIHA

特発性温式 AIHA の治療

- ・ 温式 AIHA のファーストライン治療は経口プレドニゾ (ロ) ン (1 mg/kg 連日投与から開始) である。重症患者や併存疾患を有する高齢患者の一部では、プレドニゾ (ロ) ン及びリツキシマブ併用療法をファーストライン治療とすることを考慮する (100% 合意)。
- ・ 温式 AIHA のセカンドライン治療としては、リツキシマブ 375 mg/m² を週 1 回、4 週間投与することが望ましい。代替レジメンとして、1g を 1 日目、15 日目に投与する投与方法も考慮され得る。ファーストライン治療でリツキシマブが投与された患者への再投与については、有意に奏効期間が延長した患者 (例: 1 年以上) で考慮され、それ以外であればサードライン治療を検討する (96% 合意)。

続発性温式 AIHA の治療

- ・ CLL 関連温式 AIHA の管理は、CLL の病期と活動性を考慮する必要がある。ステージ A の CLL 患者については、特発性温式 AIHA として管理可能だが、活動性の CLL 患者に対しては、リツキシマブ+化学療法±デキサメタゾンを含む併用療法を検討する必要がある。TP53 変異を有する患者やその他の難治性例にはキナーゼ阻害薬の投与を検討するべきである。フルダラビン又はクロラムブシルの単剤使用は避けるべきである (100% 合意)。
- ・ リツキシマブは、ステロイド抵抗性又は依存性の全身性エリテマトーデスに関連した温式 AIHA の治療選択肢である。リツキシマブに不応又は重症の非血液学的症状を示す場合、ミコフェノール酸 モフェチルが有効である可能性がある。脾摘については、特に抗リン脂質抗体症候群を合併している患者では避けられるべきである (88% 合意)。
- ・ リツキシマブは、COVID 関連 wAIHA の治療において、セカンドライン治療として、副腎皮質ステロイド薬の使用量を減らす目的で考慮されうる。副腎皮質ステロイド薬やその他の免疫抑制薬が投与された患者や脾摘後の患者に対しては、重症又は再発性の感染症の既往がない場合においても、免疫グロブリンによる維持療法が強く推奨される (98% 合意)。

5.2. CAD

- ・ リツキシマブ単剤、又はベンダムスチンとの併用療法は、ファーストライン治療として最もよく知られている（100%合意）。
- ・ リツキシマブは、単剤又はベンダムスチン、フルダラビンとの併用でセカンドライン治療として繰り返し投与可能である。ボルテゾミブについても有効性が示されている（100%合意）。

5.4. 混合型 AIHA の診断と臨床的兆候

- ・ 混合型 AIHA は一般的に重症であり、各種治療に難治性を示すため、副腎皮質ステロイド薬やリツキシマブによる積極的な治療を早期に開始するべきであり、新薬の臨床試験への参加も検討すべきである（100%合意）。

5.5 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

- ・ 特に成人の場合、リツキシマブによる免疫抑制治療が奏効している。

10. 治療のポイント

- ・ ファーストライン治療としてリツキシマブを追加することは、一部の患者において検討されるべきである。
- ・ 多くの温式 AIHA 患者において、リツキシマブはセカンドライン治療として推奨されるべきである（ファーストライン治療で使用していない場合）。
- ・ 治療が必要とされる CAD 患者では、個々の患者背景を考慮したうえで、ファーストライン治療としてリツキシマブ単剤療法、又はリツキシマブ+ベンダムスチン併用療法を選択する。

2) Autoimmune hemolytic anemia（米国血液学会での教育講演要旨）⁵¹⁾

① 特発性温式 AIHA

- ・ AIHAは稀な疾患であり治療の指針となるエビデンスが弱いですが、2つのランダム化臨床第III相試験において、特発性（一部、続発性含む）温式AIHAのファーストライン治療としてプレドニゾ（ロ）ン単剤とプレドニゾ（ロ）ン+リツキシマブ併用療法を比較している。デンマークの試験では、64例の患者がプレドニゾロン単剤又はプレドニゾロン+リツキシマブ併用療法（375 mg/m²を週1回、4週間投与）に無作為に割り付けられた。12ヵ月後の奏効率はプレドニゾロン+リツキシマブ群で有意に高く（75% vs 36%、p= 0.003）、有害事象に関して差は認められなかった。仏国の試験では、32例の患者がプレドニゾン+プラセボ群、プレドニゾン+リツキシマブ群（リツキシマブを1日目と15日目に各1 g投与）に無作為に割り付けられた。主要評価項目である12ヵ月時点における全奏効率はリツキシマブ投与群で有意に高く（75% vs. 31%、p= 0.032）、有害事象も同様であった。理想的には、輸血の必要性、ステロイドの累積投与量、及び健康関連のQOLに対してリツキシマブが与える影響を明らかにするためにより長期間の大規模な試験を実施することが、ファーストラインの標

準治療の確立に役立つと考えられる。しかし、副腎皮質ステロイド薬は再発患者の救済に使用されることが多く、長期使用は感染症、糖尿病、骨折の大きなリスクを伴うことから、高齢者や併存疾患を有する患者には、比較的短期の副腎皮質ステロイド薬にリツキシマブをファーストライン治療として使用することが示唆されている。

- 最新の英国と仏国のガイドラインでは、リツキシマブが推奨されている。これは、比較的多くの症例集積が報告され、その有効性と忍容性の確実性が高まったことを反映している。154例の患者を対象としたメタ・アナリシスでは、リツキシマブに対する温式AIHAの全奏効率は79%であったが、全例がファーストライン治療としてではなく、一部でステロイドを併用していた。リツキシマブを投与されたAIHA患者364例中38例(14%)に有害事象が発現し、その中には18例の重症感染症が含まれていた。奏効した患者の約25～50%は2～3年以内に再発し、長期の奏効率は不明である。

② 特発性CAD

- ファーストライン治療は通常、リツキシマブ(375 mg/m²を週1回、4週間投与)である。温式AIHAと比較して奏効率が低い理由は、基礎疾患としてクローン性のリンパ増殖性疾患が存在するため、又は奏効基準として溶血だけでなく寒冷関連症状やクローン性疾患の改善も含まれているためと考えられる。奏効期間中央値は11ヵ月であったが、奏効した10例中6例はリツキシマブ2コース目においても奏効を認めた。
- リツキシマブとベンダムスチン(BR)、又はリツキシマブとフルダラビンを用いた2つの前方視的対照試験が実施されている。これらの試験は直接比較できるものではないが、使用された奏効基準は同等であり、BRを投与された患者ではCR率が高く、感染症が少なかったようである。併用療法は持続的な奏効を得る機会が多いが、毒性リスクも高まる。BRは、適応となる患者のセカンドライン治療、又は重症患者のファーストライン治療に適している。

3) Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations (溶血性貧血の診断と治療に関するリコメンデーション)⁵²⁾

① 温式 AIHA の治療

- 近年、リツキシマブはセカンドライン治療で選択されるようになっている(約60%の患者)。複数の症例報告、後方視的研究、メタ・アナリシスによると、リツキシマブは約70～80%の全奏効率(半数はCR)、奏効期間中央値は1～2年、無病生存期間は1年時点で約70%、2年時点で55%であることが示されている。前方視的試験による直接比較はされていないが、脾摘とリツキシマブの奏効率は同等であると考えられる。リツキシマブによる治療では、脾摘と比較して長期的な奏効を維持できる患者は少ないようであるが、多くの患者で再発時にリツキシマブが追加投与され、奏効を認めている。奏効までの期間中央値は、初回のリツキシマブ投与後4～6週間

だが、3～4 ヶ月後に奏効することは稀である。最近の前方視的ランダム化比較試験では、ステロイド及びリツキシマブ併用療法を実施した患者の約 70%が 36 ヶ月後も奏効状態にあったのに対し、ステロイド単剤で治療した患者では約 45%だったことが示されており、ファーストライン治療としてステロイド+リツキシマブ併用療法がステロイド単剤より優れていることが強く示唆されている。更に、前方視的なパイロット試験により、低用量リツキシマブ (100mg を週 1 回、4 週投与) +副腎皮質ステロイドの短期コースによるファーストライン治療は、従来のリツキシマブの標準用量での投与と比較して有効であり、steroid-sparing effect を有することが示されている。リツキシマブは、安全性プロファイルが確立しているが (感染性の発現率は約 7%)、特に腫瘍・血液疾患において進行性多巣性白質脳症や B 型肝炎再活性化、他のウイルス感染症が少数例で報告されている。リツキシマブ投与後及びステロイドの長期投与後の B 型肝炎の再活性化を防ぐために、現在では抗ウイルス薬の予防投与が推奨されている。

② CAD の治療

- リツキシマブは、CAD のファーストライン治療として現在推奨されているが、CR 率や奏効の持続期間については不明である。リツキシマブは約 60%の患者で有効で (CR 率は 5～10%)、奏効までの期間中央値は 1～2 ヶ月、奏効期間は 1～2 年である。しかしながら、再発例では、2 コース又は 3 コース目の治療でも奏効が認められる。更に、リツキシマブと経口フルダラビン (40 mg/m² を 1～5 日目に投与) の併用療法では、奏効率が高く (76%)、奏効が持続した (推定奏効期間中央値 6.5 年)。血液毒性や感染症の合併が頻繁に認められるため、リツキシマブ+フルダラビン併用療法はリツキシマブの 1 コース又は 2 コースに不応の患者に対し推奨される。

<日本におけるガイドライン等>

1) 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド (令和 4 年度改訂版)¹⁾

① 温式 AIHA のファーストライン治療

(推奨グレード カテゴリー 2 A) 副腎皮質ステロイドのプレドニゾロン 1 mg/kg が推奨される。

国際コンセンサス会議報告書を参考に、ファーストライン治療にプレドニゾロン 1 mg/kg を推奨し、新規に診断された重症例または副腎皮質ステロイドの長期投与を避ける必要がある症例に、リツキシマブ併用を検討しても良い (適応外)。

② 温式 AIHA のセカンドライン治療

(推奨グレード カテゴリー 2 A) リツキシマブを推奨する (適応外)。

セカンドライン治療には、リツキシマブ、脾臓摘出術 (脾摘)、免疫抑制薬がある。歴史的に脾摘が第二選択と考えられてきたが、脾摘による感染や血栓症の懸念から、現在では副腎皮質ステロイド単独療法でファーストライン治療を受け、無効あるいは初期反応

後に病態が再発した温式 AIHA 患者にはリツキシマブが優先されている。欧米のガイドラインでも、脾摘よりもリツキシマブを推奨している。再発・難治性温式 AIHA 患者の 50%以上が脾摘に反応するが、反応した患者の 25%以上が 1 年以内に再発し、寛解の長期持続性は不明である。

③ CAD に対する治療

(推奨グレード: カテゴリー 2 B) 寒冷回避でも改善しない中等症以上の CAD に対し確立された標準的治療法はない。溶血性貧血に対して抗補体 C1s 抗体薬 (スチムリマブ)、B 細胞を標的とした薬剤 (適応外)^{注1}が推奨されるが、優劣は付け難い。末梢循環不全症状が強い場合は B 細胞を標的とした薬剤 (適応外) が推奨される。

注1 診療ガイドライン本文中の解説から、本剤を指すと判断した。

④ PCH に対する治療

ステロイド不応の PCH (64 歳女性) 例でリツキシマブ投与が有効であったとの報告がある。

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

本邦において、本剤の AIHA に対する開発は行われていない。

(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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での臨床試験成績に関する報告はないが、成人の AIHA 患者に対する本剤の症例報告が公表されている (別表参照)。

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」及び「6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について」に示したとおり、国内で AIHA 患者を対象とした本剤に関する比較試験は実施されていないが、海外においては成人 AIHA 患者を対象にランダム化比較試験等が実施され、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 週間投与の有効性が報告されている。

その他、国内における臨床使用実態が 115 件確認されており (別表参照)、文献報告間で患者背景や併用薬剤に相違はあるものの、本剤を投与することにより、貧血、溶血所見の改善、併用副腎皮質ステロイド薬の漸減や輸血への依存からの脱却等の効果が認められたと報告されている。

本剤は、B 細胞表面の CD20 抗原に対するモノクローナル抗体であり、作用発現に人種差はないことから、上記の海外で実施された臨床試験等の結果、メタ・アナリシス／システマティックレビュー、総説、国内外の診療ガイドライン及び教科書の記述、並びに国内の使用実態の状況を踏まえ、本剤の AIHA 患者に対する有効性が期待できると考える。

(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」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」に示したとおり、成人の AIHA 患者に対して本剤を投与した場合に確認された安全性情報は、これまでに蓄積された本剤の安全性情報と同様であると考えられることから、本剤の特徴的な副作用である infusion reaction や感染症に十分注意し、予防処置を実施することで、本邦においても成人の AIHA 患者に対して本剤の投与は可能であると考えられる。

その他、国内における臨床使用実態が 115 件確認されているが（別表参照）、本剤投与による新たな有害事象の発現や、成人の AIHA 患者で特有な有害事象等は認められていない。

成人の AIHA 患者に対する本剤の投与によって報告された有害事象の多くは軽症から中等症の事象であり、また、本剤でこれまでに確認されている infusion reaction、アレルギー反応や感染症が主な事象であった。これら報告された有害事象については、本剤に特徴的な有害事象として既に添付文書で注意喚起されている。

なお、死亡例に関する報告があるが、その原因は治療とは関連がない場合がほとんどであり、治療と関連がありと判断された症例²⁴⁾では、免疫抑制状態が起因すると考えられたことから、本剤と副腎皮質ステロイド薬の併用や、副腎皮質ステロイド薬又は免疫抑制作用を有する薬剤の治療歴を有する患者においては、免疫抑制状態や感染症に十分な注意が必要と考えられる。

以上より、本剤を成人の AIHA 患者に対して投与する際の安全性については、AIHA の治療に十分精通している医師のもとで、本剤の既承認の効能又は効果と同様の適切な安全対策をとった上であれば、本剤の既知の安全性情報の範囲内であると推定できる。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

「7. 公知申請の妥当性について」の「(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」及び「(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」に示したとおり、本剤は、海外の臨床試験の結果、メタ・アナリシス／システマティックレビュー、国内外の教科書及びガイドラインで示された内容から有効性が期待でき、本剤を成人の AIHA 患者に対して投与することにより安全性上の懸念が生じる恐れはないと考える。

国内の臨床使用実態については、「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について(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」に示したとおり、115 件

の報告があり（別表参照）、臨床現場で成人の AIHA 患者に対して本剤が使用されている実態が確認されている。

以上より、国内外の診療ガイドラインにおいて本剤の使用が推奨されていること、海外の比較試験等の研究にて成人の AIHA 患者に対する本剤の有効性及び安全性が報告されており、メタ・アナリシス／システマティックレビューや総説で本剤に関する報告があり、さらに教科書に成人 AIHA 患者に対する本剤使用の記載があること、国内で成人の AIHA 患者に対する本剤使用の報告があることから、本剤は国内外において成人の AIHA 患者に対する治療選択肢の 1 つとして使用されていると考えられ、公知申請は妥当であるとする。

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

本剤は、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用等の作用メカニズムによって、標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害する。自己抗体が関与する疾患においては、自己抗体産生 B 細胞を傷害、除去することで治療効果を発揮する。

AIHA は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が後天的に産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球寿命が著しく短縮（溶血）することによって生じる免疫性溶血性貧血の総称である¹⁾。自己抗体の出現につながる病因の詳細は不明であるが、温式 AIHA では抗赤血球自己抗体が体温近くである 37℃で、冷式 AIHA（CAD 及び PCH）の場合は体温以下の低温条件でそれぞれ自己赤血球と結合し、凝集、溶血、あるいは抗グロブリン血清の添加によって凝集を引き起こす¹⁾。AIHA は抗体の性状のほか、臨床的表現型、好発年齢等の種々の観点から異なる特徴を有する病態を包含するが、温式 AIHA、冷式 AIHA で自己抗体（温式抗体または冷式抗体）の出現は共通である。したがって、本剤による B 細胞傷害は温式抗体及び冷式抗体の産生を抑制し、AIHA に対する治療効果が期待される。

国内外の診療ガイドラインでは、ファーストライン治療である副腎皮質ホルモン薬に抵抗性を示す温式 AIHA に対するセカンドライン治療として、CAD に対してはファーストライン治療として本剤がそれぞれ推奨されており^{1), 10)}、温式 AIHA 患者のうち、新規に診断された重症例や副腎皮質ステロイド薬の長期投与を避ける必要がある患者等に対するファーストライン治療^{43), 44), 50), 51), 52)}での本剤使用が示されている。さらに、海外の臨床試験、国内の症例報告、総説及びメタ・アナリシス等では、本剤の温式 AIHA 及び CAD に対する有効性及び安全性が報告されている。PCH については、現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型を認めるにとどまっており¹⁾、2000 年以降の国内報告では多くの症例が支持療法（安静、保温、輸液）により改善傾向を示したことが報告されている⁵³⁾。PCH は温式 AIHA 及び CAD と比較して症例数が少なく、国内外の診療ガイドラインにおいてもその治療に関する記述は

限られているが、その中で、症例数は限定されているものの、本剤が副腎皮質ホルモン薬で効果不十分の PCH に対して有効であったとの報告がある⁵⁴⁾。成人・小児共に当該病型については今後も発現する可能性があることが予測され、PCH に対する副腎皮質ホルモン薬治療に抵抗性を示す症例の治療として、本剤が使用される可能性が考えられる。

以上より、効能・効果については、病型を限定することなく「自己免疫性溶血性貧血」と設定し、効能又は効果に関連する注意にて、「診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される温式又は冷式 AIHA 患者に使用する」旨を記載することが適切と考える。

(2) 用法・用量について

AIHA に関する国内外の診療ガイドラインでは、温式 AIHA 及び CAD に対して要望された用法及び用量である「1 回あたり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与」が推奨されている^{1), 15)}。また、学会より提出された要望書に示されているとおり、国内外からの臨床試験の報告や症例報告においても、多くの場合に当該用法・用量が使用されており、有効性及び安全性が認められていることが報告されている。更に、当該用法・用量は本剤の既承認である CD20 陽性の B 細胞性悪性リンパ腫及び免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患の範囲内であり、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性ネフローゼ症候群（なお、ネフローゼ症候群では、1 回あたりの最大投与量を 500mg までとしている）、及び既存治療で効果不十分なループス腎炎の用法・用量と同一であり、日本人における安全性情報の蓄積もある。

したがって、「自己免疫性溶血性貧血」を効能・効果とする場合の用法・用量は、「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。」と設定することが妥当と考える。

(3) 上記（1）及び（2）以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容（注意喚起等）の異同について

欧米等 6 ヶ国及び本邦において、成人の AIHA に対して本剤は承認されていないことから、いずれの国の添付文書においても本要望に関する記載はない。

2) 上記 1) 以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

「7. 公知申請の妥当性について（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」に示したとおり、成人 AIHA 患者に対して本剤を投与した場合に報告された有害事象の多くは、本剤に特徴的な有害事象として既に添付文書で注意喚起されている事象の範囲と考えられ、成人の AIHA 患者に対する本剤の投与に際し、現状より安全性上の懸念が高まる恐れはないと考える。したがって、現状では本剤の安全性に関する新たな注意喚起は不要であり、特に改訂を要する箇所はないと考える。

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

本剤は、英国の診療ガイドラインにて、ファーストライン治療である副腎皮質ホルモン薬に抵抗性を示す温式 AIHA に対するセカンドライン治療として、CAD に対してはファーストライン治療薬としてそれぞれ推奨されており¹⁵⁾、現状では国内の診療ガイドラインにおいても本剤は英国の診療ガイドラインと同様の位置づけがなされている¹⁾。なお、温式 AIHA 患者のうち、特定の患者（重症例、副腎皮質ステロイド薬の長期投与を避ける必要がある患者等）に対してはファーストライン治療^{43), 44), 50), 51), 52)}で、本剤の使用が考慮される。

成人の AIHA 患者における本剤の使用実態としては、「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」に記載のとおり、海外において、前方視的試験、後方視的試験等が報告されており、その他、メタ・アナリシス／システマティックレビューや総説による報告や国内外教科書における記載も確認されている。

また、「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について (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」に記載のとおり、国内の使用実態と臨床的有用性が報告されていることから、臨床使用実態に不足はないと考える。なお、PCH は温式 AIHA 及び CAD と比較して症例数が少なく、国内外の診療ガイドラインにおいてもエビデンスは限られているが、症例数は限定的であるものの、本剤が副腎皮質ホルモン薬で効果不十分の PCH に対して有効であったとの報告がある⁵⁴⁾。

(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

国内でも臨床使用実態があり、現時点では、製造販売後調査等により迅速かつ重点的に情報を収集する必要性はないと考える。承認後は、通常的安全性監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施する必要があると考える。

(3) その他、製造販売後における留意点について

該当なし

10. 備考

該当なし

1 1. 参考文献一覧

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 自己免疫性溶血性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ作成. 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版, 2023.
- 2) Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1976; 13(4): 323-334.
- 3) 小峰光博, 自己免疫性溶血性貧血の長期予後 : 二つの症例集団の追跡調査成績. 平成8年度報告書 (血液系疾患調査研究班特発性造血障害分科会) , pp64-66.
- 4) Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91(4): 460-466.
- 5) Randen U, Trøen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica* 2014; 99(3): 497-504.
- 6) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748.
- 7) Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020; 136(4): 480-488.
- 8) Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* 2014; 124(19): 2930-2936.
- 9) Lecouffe-Desprets M, Néel A, Graveleau J, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. *Autoimmun Rev* 2015; 14(11): 1023-1028.
- 10) Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, et al. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb Res* 2015; 135(1): 50-57.
- 11) Barcellini W, Zaninoni A, Fattizzo B, et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. *Am J Hematol* 2018; 93(9): E243-E246.
- 12) Audia S, Bach B, Samson M, et al. Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. *PLoS One* 2018; 13: e0207218.
- 13) Broome CM, Cunningham JM, Mullins M, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: a 10-year retrospective analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4(4): 628-635.
- 14) Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia--a high-risk disorder for thromboembolism? *Hematology* 2003; 8(1): 53-56.

- 15) Hill QA, Stamps R, Masseyet E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017; 176(3): 395-411.
- 16) Koppel A, Lim S, Osby M, et al: Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion* 2007; 47(10): 1902-1904.
- 17) 米国添付文書 Rituxan[®] (2021 年 12 月改訂版)
- 18) 欧州製品情報 Mabthera[®] (2024 年 10 月改訂版)
- 19) 加国製品情報 Rituxan[®] (2023 年 6 月改訂版)
- 20) Local Coverage Determination (LCD): Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (L38920). Medicare Coverage Database. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=38920&ver=11&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA,CAL,NCD,MEDCAC,TA,MCD,6,3,5,1,F,P&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1> [Cited 2025 Mar 27]
- 21) Billing and Coding: Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (A58582). Medicare Coverage Database. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=58582&ver=14&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA%2CCAL%2CNCD%2CMEDCAC%2CTA%2CMCD%2C6%2C3%2C5%2C1%2CF%2CP&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1> [Cited 2025 Mar 27]
- 22) Local Coverage Determination (LCD): Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (L35026). Medicare Coverage Database. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=35026&ver=75&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA%2CCAL%2CNCD%2CMEDCAC%2CTA%2CMCD%2C6%2C3%2C5%2C1%2CF%2CP&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1> [Cited 2025 Mar 27]
- 23) Billing and Coding: Rituximab (A56380). Medicare Coverage Database. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleId=56380&ver=54> [Cited 2025 Mar 27]
- 24) Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013; 163(3): 393-399.
- 25) Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol* 2009; 84(3): 153-157.
- 26) D'Arena G, Califano C, Annunziata M, et al. Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients. *Eur J Haematol* 2007; 79(1): 53-58.
- 27) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood* 2012; 119(16): 3691-3697.
- 28) Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in

- the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013; 163(1): 118-122.
- 29) Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2007; 92(12): 1695-1698.
 - 30) Berentsen S, Tjønnfjord GE, Brudevold R, et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001; 115(1): 79-83.
 - 31) Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; 103(8): 2925-2928.
 - 32) Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(2): 253-260.
 - 33) NHS England. Clinical Commissioning Policy: Rituximab for cytopenia complicating primary immunodeficiency. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Rituximab-for-cytopenia-complicating-primary-immunodeficiency.pdf> [Cited 2024 Apr 23]
 - 34) Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol* 2017; 92(1): 23-27.
 - 35) Dierickx D, Verhoef G, Hoof AV, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med* 2009; 266(5): 484-491.
 - 36) Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev* 2015; 14(4): 304-313.
 - 37) Cavallaro F, Barcellini W, Fattizzo B. Antibody based therapeutics for autoimmune hemolytic anemia. *Expert Opin Biol Ther* 2023; 23(12): 1227-1237.
 - 38) Cvetković Z, Pantić N, Cvetković M, et al. The Role of the Spleen and the Place of Splenectomy in Autoimmune Hemolytic Anemia-A Review of Current Knowledge. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(18): 2891.
 - 39) Bortolotti M, Barcellini W, Fattizzo B. Molecular pharmacology in complement-mediated hemolytic disorders. *Eur J Haematol* 2023; 111(3): 326-336.
 - 40) Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol* 2023; 14:1180509.
 - 41) Gelbenegger G, Berentsen S, Jilma B. Monoclonal antibodies for treatment of cold agglutinin disease. *Expert Opin Biol Ther* 2023; 23(5): 395-406.
 - 42) Goldman-Cecil medicine 27th ed volume 1. pp1087-1092.
 - 43) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st ed. pp786-788.

- 44) Williams Hematology 10th Edition. pp907-910.
- 45) Wintrobe's Clinical Hematology 15th Edition volume 1. pp776-784.
- 46) 血液疾患最新の治療 2023-2025, 松村到・張替秀郎・神田善伸編集, 東京, 南江堂, 2022, pp1-6.
- 47) 血液専門医テキスト 改訂第4版, 日本血液学会編集, 東京, 南江堂, 2023, pp187-190.
- 48) 専門医のための血液病, 鈴木隆浩・竹中克斗・池添隆之編集, 東京, 医学書院, 2022, pp84-90.
- 49) 内科学 第12版, 矢崎義雄・小室一成総編集, 東京, 朝倉書店, 2022, V-85-86.
- 50) Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev 2020; 41: 100648.
- 51) Hill A and Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018(1): 382-389.
- 52) Barcellini W. Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations. Semin Hematol 2015; 52(4): 304-312.
- 53) 中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 菅野仁. 我が国の発作性寒冷ヘモグロビン尿症～文献的考察. 日本輸血細胞治療学会誌 2021; 67(6): 541-548.
- 54) Koppel A, Lim S, Osby M, et al: Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. Transfusion 2007; 47(10): 1902-1904.
- 55) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. Blood 2012; 119(16): 3691-3697.
- 56) Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood 2009; 113(20): 4834-4840.
- 57) Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood 2010; 116(17): 3180-3184.

6. (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

別表 成人の AIHA に対するリツキシマブの国内使用報告一覧

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
1	臨床血液 2022; 63(6): 709-710.	60 代男性。 ステロイド抵抗性 CAD。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、再生不良性貧血合併。	RTX 単独療法を計 4 回施行。	治療開始後、貧血の改善を認めたが再生不良性貧血に伴う貧血・血小板減少のため化学療法は困難であった。	記載なし
2	医学検査 2022; 71(3): 544-548(J-STAGE). 広島県臨床検査技師会報 2021; 50(1): 19.	50 歳代男性。 温式 AIHA。	RTX 600 mg を 1 週間毎に 3 回投与。 RTX 投与前に血漿交換を実施。	血漿交換実施後に溶血所見の改善を認めていたが、その後の RTX 投与により更なる病態の回復が確認された。	記載なし
3	日本内科学会関東支部関東地方会 2021; 673rd: 58.	20 歳女性。 ステロイド抵抗性 AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。シェーグレン症候群合併。	RTX 投与 (詳細不明)。	RTX 投与後、溶血性貧血と血小板数は著明に改善した。	記載なし
4	日本内科学会関東支部関東地方会 2021; 673rd: 57.	85 歳女性。 AIHA。SLE に合併。MGUS 併発。	RTX 投与 (詳細不明)。 PSL 併用。	経過良好。	記載なし
5	体外循環技術 2021; 48(3): 221.	80 代男性。 CAD。急性 A 型大動脈解離、胸部大動脈瘤合併。	RTX 投与。 血漿交換 2 回併用。	治療後、30℃まで凝集は確認されなかった。	記載なし
6	日本呼吸器学会誌 (Web) 2021; 10: 251. 臨床血液 2021; 62(3): 207.	56 歳男性。 AIHA。ITP (Evans 症候群)、抗 ARS 陽性間質性肺炎、血小板輸血不応症を合併。	RTX 投与 (詳細不明)。 ステロイドパルス、シクロスポリンを併用。	治療開始以降、全ての病態が改善に転じ、6 日間で ICU を退室できた。	記載なし
7	日本血液学会学術集会抄録 (Web) 2020; 82nd: 881 (WEB ONLY).	47 歳男性。 AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。	RTX を 4 回投与。 PSL 併用。	貧血は改善傾向を示し、PSL を減量可能となった。	記載なし
8	日本内科学会関東支部関東地方会 2021; 667th: 28.	81 歳男性。 PSL 抵抗性 CAD。	RTX 単剤治療。	治療開始 6 週間後には Hb10 g/dL まで回復した。	記載なし
9	臨床血液 2021; 62(3): 155(J-STAGE).	33 歳女性。 AIHA。B 細胞リンパ腫併発。妊娠中に診断、出産後治療。	RTX 週 1 回、6 回投与。 PSL 併用。	溶血性貧血の改善を認めた。	記載なし
10	日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2020; 57(4): 236(J-STAGE).	15 歳女性。 温式 AIHA。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL 併用。	AIHA は回復した。 しかし 1 年後、AIHA が再発し、RTX とステロイドに抵抗性であった。	記載なし

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
11	臨床血液 2020; 61(8): 983.	34 歳男性。 AIHA。ITP を合併 (Evans 症候群)、複合免疫不全症を合併。	RTX 投与 (詳細不明)。 PSL 併用。	RTX 投与後は緩徐に改善し、以降再発はない。	感染の合併はない。
12	日本輸血細胞治療学会誌 2020; 66(4): 643-648(J-STAGE).	28 歳女性。 AIHA。ITP を合併 (Evans 症候群)。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 PSL 併用。	効果不十分であったため、RTX 治療終了後に PSL を増量した結果、速やかにデータの改善を認め、輸血不要となった。	記載なし
13	日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2020; 42nd: 317.	17 歳男性 AIHA。臍帯血移植後に発症。	RTX を投与 (詳細不明)。 ステロイドパルス療法併用。	効果は短期間維持されたが、ステロイドの漸減に伴い溶血は再燃した。	記載なし
14	臨床血液 2020; 61(3): 251-256(J-STAGE).	72 歳男性。 AIHA。CLL 合併。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL を併用。	AIHA と脾腫は軽快した。 無治療観察を継続していたが、2 年後に AIHA の再燃を認めた。	記載なし
15	中部リウマチ 2020; 49(2): 32.	64 歳女性。 PSL 抵抗性 AIHA。ITP (Evans 症候群)、混合性結合組織病を合併。	RTX 375 mg/m ² を 4 週投与。	改善を認めた。	記載なし
16	岐阜市民病院年報 2020; (39): 28-30.	43 歳女性。 ステロイド抵抗性 AIHA。臍帯血移植後に発症。	RTX 8 回投与。 PSL 併用。	RTX 治療開始後から回復し、3 週後に退院した。	記載なし
17	日本血液学会学術集会抄録 (Web) 2019; 81st: S217 (WEB ONLY).	49 歳女性。 AIHA。PRCA、LPL に合併。	RTX 単独療法 (詳細不明)。	溶血は回復した。	記載なし
18	Internal Medicine (Web) 2019; 58(22): 3313-3318(J-STAGE).	43 歳男性。 AIHA。特発性多中心性 Castleman 病を合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 9 回投与。 PSL 併用。	貧血は回復した。	記載なし
19	日本輸血細胞治療学会誌 2019; 65(3): 737.	3 例中 1 例が AIHA を合併 (Evans 症候群)。 84 歳男性。 AIHA。ITP を合併 (Evans 症候群)。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL 併用。	血小板数が正常化。その後、Evans 症候群と診断され、PSL と RTX を投与。	記載なし
20	Internal Medicine (Web) 2019; 58(7): 999-1002(J-STAGE).	79 歳男性。 温式 AIHA。	RTX 375 mg/m ² を 1 回投与。 ステロイドを併用。	貧血は回復したが、RTX 投与の 4 日後に多臓器不全のため死亡した。	記載なし

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
21	日本内科学会雑誌 2019; 108(2): 277-280.	74 歳女性。 ステロイド抵抗性 AIHA。ITP を合併 (Evans 症候群)。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与の予定であったが、投与 2 日目に息切れが軽度増悪したため、2 回目の投与は延期し、計 3 回投与した。	RTX 投与 2 週間後から徐々に貧血は改善傾向となった。最終投与から 13 ヶ月後時点で Hb 10 g/dL を維持している。	RTX 投与 2 日目より息切れが軽度増悪した。
22	臨床血液 2018; 59(5): 638(J-STAGE).	76 歳女性。 ステロイド抵抗性 AIHA。ITP を合併 (Evans 症候群)。	RTX を投与 (詳細不明)。	Evans 症候群は改善した。	記載なし
23	臨床血液 2017; 58(11): 2301-2302(J-STAGE).	72 歳男性。 AIHA。CLL に合併。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL を併用。	AIHA は軽快した。	記載なし
24	臨床血液 2017; 58(11): 2268(J-STAGE).	63 歳女性。 治療抵抗性 CAD。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に投与。 現在 4 回目まで投与終了。	貧血は軽度回復し、輸血なく維持している。	記載なし
25	日本内科学会関東支部関東地方会 2018; 647th: 37.	67 歳女性。 AIHA。ITP (Evans 症候群)、肺結核合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 PSL 併用。	現時点で溶血はなく、無治療で経過観察中である。	記載なし
26	Journal of Clinical and Experimental Hematopathology (Web) 2018; 58(3): 136-140(J-STAGE).	75 歳女性。 ステロイド抵抗性 AIHA。CLL 合併。イブルチニブ誘発性。	RTX を 1 週間間隔で 2 回投与。	溶血は改善し、Hb は増加し、AIHA は回復した。	記載なし
27	Transfusion 2018; 58(7): 1606-1610.	33 歳男性。 AIHA。造血幹細胞移植後に発症。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。ステロイド、IVIG を併用。	RTX 投与後、抗体価は減少し、Hb は 6 ヶ月間以上正常値を維持している。	記載なし
28	九州リウマチ学会プログラム抄録集 2018; 56th: 72.	34 歳女性。 難治性 AIHA。ITP (Evans 症候群)、シェーグレン症候群合併。	RTX 投与 (詳細不明)。	寛解を得た。	記載なし
29	日本輸血細胞治療学会誌 2018; 64(2): 357.	70 歳代男性。 IgM 型温式 AIHA。	RTX を投与 (詳細不明)。 ステロイド、血漿交換を併用。	状態は幾分か安定し小康状態となったが、数日後に急変し死亡した。	記載なし
30	日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2018; 62nd: 693.	64 歳男性。 CAD。B 細胞性リンパ腫、RA 様関節炎合併。	RTX 375 mg/m ² を 4 回投与。	4 回目投与日に増悪を認めた。	記載なし

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
31	日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2017; 40th: 271.	20 歳男性。 治療抵抗性 AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。造血幹細胞移植後に発症。	RTX を 1 週間毎に投与。	徐々に回復し、以降、再燃は認めていない。	記載なし
32	日本内科学会関東支部関東地方会 2018; 639th: 63.	75 歳女性。 PSL 抵抗性 AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。	RTX を投与 (詳細不明)	RTX1 回投与後速やかに Hb は上昇し、30 週後 (RTX 最終投与の 25 週後) も Hb の上昇を保っている。	RTX の投与による Infusion reaction や心不全の増悪は認めなかった。
33	広島医学 2018; 71(1): 43.	80 歳男性。 ステロイド抵抗性 AIHA。B 細胞性リンパ腫を合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	RTX の投与全クール終了後より Hb 値の改善を認めた。	記載なし
34	日本医学検査学会 (Web) 2016; 65th: ROMBUNNO.3-58(166) (WEB ONLY).	15 歳女性。 ステロイド抵抗性 IgG 型 CAD。	RTX を投与 (詳細不明)。 ステロイドパルスを併用。	徐々に回復傾向を示し、輸血不要となった。	記載なし
35	日本リンパ網内系学会会誌 2017; 57: 100.	75 歳女性。 PSL 抵抗性 AIHA。CLL 合併。	RTX を 1 週間毎に 2 回投与。	速やかに AIHA は改善した。	記載なし
36	臨床血液 2017; 58(2): 132-137(J-STAGE).	48 歳女性。 ステロイド抵抗性 CAD。脾辺縁帯リンパ腫を合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 8 回投与。	貧血の改善を認めた。	記載なし
37	臨床血液 2016; 57(9): 1632.	48 歳女性。 CAD。SMZL 合併。	RTX を 2 週間毎に 8 回投与。	貧血は顕著に改善した。	記載なし
38	臨床血液 2016; 57(9): 1632.	56 歳男性。 治療抵抗性 CAD。	RTX を投与 (詳細不明)。	反応は一時的であった。	記載なし
39	臨床血液 2016; 57(9): 1631.	79 歳女性。 ステロイド依存性 AIHA。骨髓線維症、CLL/SLL 合併。	RTX を投与 (詳細不明)。 プレドニゾンを漸減投与。	貧血は改善した。	記載なし
40	臨床血液 2016; 57(2): 193.	65 歳女性。 AIHA。同種骨髄移植後に発症。肺アスペルギルス症、AIN、AITP 合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	記載なし	記載なし
41	日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2016; 60th: 594.	63 歳男性。 ステロイド抵抗性 AIHA。膜性腎症合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	記載なし	記載なし

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
42	臨床血液 2015; 56(9): 1751.	3 例。年齢は 44-76 歳。 全例 CAD。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。症状により年間 8 回まで再投与した。	3 例全例で PR に達し、PR 維持期間は 8-36 ヶ月（中央値 24 ヶ月）であった。2 例は RTX 治療を継続し、PR 維持期間はそれぞれ 31 ヶ月、7 年であった。他の 1 例は 8 ヶ月時点で RTX 抵抗性となり、骨髄中 B 細胞の CD20 発現量が減少した。	記載なし
43	臨床血液 2015; 56(9): 1750.	69 歳男性。 CAD。	RTX 375 mg/m ² を 2 週間毎に 4 回投与。	溶血を示す症状は全て消失した。	記載なし
44	臨床血液 2015; 56(9): 1750.	70 歳男性。 ステロイド依存性温式 AIHA。末梢血幹細胞移植後に発症。	RTX 100 mg/body を 1 週間毎に 4 回投与。 PSL を併用。	クームス試験院生徒なり、半年間 AIHA は再発していない。	記載なし
45	臨床血液 2015; 56(9): 1583.	71 歳男性。 ステロイド抵抗性 AIHA。リンパ形質細胞増加症に合併。PRCA に続発。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 8 回投与。	Hb 量が回復した。	記載なし
46	日本輸血細胞治療学会誌 2015; 61(2): 305.	30 歳男性。 AIHA。同種骨髄移植施行後に発症。	RTX を投与（詳細不明）。 ステロイドパルス、γ-グロブリン大量療法を併用。	抗体価は低下した。	記載なし
47	滋賀医学 2015; 37: 119-120.	80 歳代男性。 CAD。原発性マクログロブリン血症合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 ヶ月毎に投与。	IgM の低下及び寒冷期の貧血進行を抑制することができた。	記載なし
48	臨床血液 2015; 56(2): 204-209 (J-STAGE). 臨床血液 2013; 54(9): 1283.	77 歳男性。 CAD。SLL 合併。	RTX 375 mg/m ² を 6 コース投与。 その後 BR 療法を 6 コース施行。	RTX を 6 ヶ月間で 6 コース投与したが、貧血の改善は得られなかった。その後 BR 療法により溶血性貧血は徐々に改善し、6 コース終了後には Hb は回復したが、寒冷凝集素価は陰性化には至らなかった。	記載なし
49	臨床血液 2015; 56(1): 72.	61 歳女性。 ステロイド抵抗性 AIHA。AIN 合併。	RTX を投与（詳細不明）。	RTX 投与も改善を認めなかった。	記載なし

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
50	日本老年医学会雑誌 2014; 51(6): 569-575 (J-STAGE).	81 歳男性。 CAD。SMZL 合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 再燃時、再々燃時も同様に投与。 その後は維持療法として RTX 375 mg/m ² を 1 年毎に 1 回投与。	焼結所見が消失した。 1 年後に再燃したが、RTX の再投与により改善が認められた。さらに 2 年後にも再燃したが、同様の治療で寛解が得られ、以降は RTX の維持療法を 1 年毎に 1 回投与し、初回投与から 5 年後の時点で寛解を維持している。	Infusion reaction や TLS 等の副作用はみられなかった。 再投与時も重篤な副作用は認めなかった。
51	日本内科学会関東支部関東地方会 2015; 612nd: 30.	41 歳男性。 AIHA。ITP (Evans 症候群)、AIN 合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	RTX 投与後、まもなく血球数・臨床症状に改善が見られた。	記載なし
52	Journal of Clinical and Experimental Hematopathology 2014; 54(3): 219-224 (J-STAGE).	80 歳男性。 AIHA。PLL、PRCA 合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 PSL 併用。	投与後、AIHA に関する臨床検査値は正常値となった。	記載なし
53	臨床病理 2014; 62: 125.	2 例中 1 例で RTX 投与。 74 歳女性。 クームス試験陰性の CAD。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 PSL 併用。	Hb は正常化した。	記載なし
54	International Journal of Hematology 2014; 100(5): 490-493.	79 歳女性。 クームス試験陰性 AIHA。PRCA 合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。	RTX 治療開始の 2 ヶ月後に貧血は徐々に回復した。	記載なし
55	臨床血液 2014; 55(9): 1654.	52 歳男性。 治療抵抗性 mixed AIHA。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。	RTX 治療開始の 3 ヶ月後に Hb 量は回復し、LDH は正常値まで低下し、溶血性貧血は改善した。	記載なし
56	臨床血液 2014; 55(7): 822.	60 歳女性。 AIHA。ITP (Evans 症候群)、LPL 合併。	RTX を投与 (詳細不明) ロミプロスチム併用。	貧血は改善した。	記載なし
57	日本血栓止血学会誌 2014; 25(2): 319.	70 歳男性。 AIHA。SLE、AH13 合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 その後ステロイドパルス療法を施行。	AIHA の改善が得られ、再燃なく経過している。	記載なし
58	日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2014; 36th: 284.	30 歳代男性。 ステロイド抵抗性 AIHA。骨髓移植後に発症。	RTX を 1 週間間隔で 4 回投与。	RTX 投与後より徐々に溶血所見は改善し、輸血不要となった。	記載なし

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
59	臨床血液 2013; 54(11): 2053-2055 (J-STAGE).	40 歳代女性。 治療抵抗性 mixed AIHA。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 PSL 併用。	RTX の 1 回目投与直後から LDH は低下に転じ、4 回目投与時点で輸血依存から脱していた。発症から 1 年 4 ヶ月経過時点で、PSL を漸減中だが、再発の徴候を認めていない。	記載なし
60	臨床血液 2013; 54(6): 568-573 (J-STAGE).	67 歳男性。 クームス試験陰性 AIHA。AATP 合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 8 回投与。 PSL 併用。	RTX 投与開始後より貧血の改善が得られ、投与終了後 19 ヶ月経過時点で輸血不要である。	記載なし
61	内科 2013; 112(5): 1049-1052.	81 歳男性。 クームス試験陰性 AIHA。 RA に合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 8 回投与。	貧血症状は改善した。	重篤な有害事象は認められなかった。
62	群馬県医師会報 2013; (780): 4-10.	58 歳女性。 AIHA。	RTX 投与を投与 (詳細不明)。	PSL、アザチオプリン、シクロスポリン、RTX による加療を受けていたが、コントロールが難しい状態が続いた。	敗血症を発症し、死亡した。
63	臨床血液 2013; 54(2): 229-231 (J-STAGE).	68 歳男性。 治療抵抗性 AIHA。CLL に合併。	RTX 375 mg/m ² を 4 回投与した。 PSL 併用。	2 回目の RTX 投与後、徐々に Hb は上昇し溶血反応も抑制傾向を示した。	特に有害事象を認めなかった。
64	臨床血液 2012; 53(12): 2053-2054.	90 歳男性。 治療抵抗性温式 AIHA。	RTX (低用量) を 1 週間毎に 4 回投与。	RTX 投与後 16 日間で Hb は回復し、以降 3 ヶ月間悪化していない。	副作用は認めなかった。
65	International Journal of Hematology 2012; 96(4): 501-505.	54 歳女性。 CAD。	RTX を 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与を 2 コース。	RTX を 2 コース投与後に寛解した。	RTX 単剤治療の 6 年後に LPL を認めた。
66	臨床血液 2012; 53(9): 1443.	19 歳女性。 治療抵抗性 AIHA。潰瘍性大腸炎合併。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL 併用。	RTX 投与後、PSL 減量可能となった。その後、溶血の悪化は認めていない。	記載なし
67	臨床血液 2012; 53(9): 1395.	2 例中 1 例が AIHA。 67 歳男性。 AIHA。AATP 合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	貧血は改善した。	記載なし
68	日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2012; 56th-21st: 690.	55 歳女性。 治療抵抗性 AIHA。SLE 合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 IVIg 併用。	貧血の改善を認めた。	原因不明の胃潰瘍および大腸炎からの消化管出血を認めた。
69	臨床血液 2011; 52(8): 730-731.	56 歳女性。 AIHA。自己免疫性骨髄線維症、橋本病、膀胱癌合併。	RTX を 4 回投与。 PSL 併用。	溶血所見は速やかに消失し、PSL 漸減でも再燃は認めず、膀胱癌手術を施行できた。	記載なし

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
70	臨床血液 2011; 52(8): 726.	68 歳男性。 治療抵抗性 AIHA。CLL 合併。	RTX 375 mg/m ² を 4 回投与。	Hb は増加した。	記載なし
71	臨床血液 2011; 52(9): 1365.	55 歳女性。 ステロイド抵抗性 AIHA。臍帯血移植後に発症。	RTX 375 mg/m ² を 4 回投与。 PSL 併用。	RTX 治療後も溶血は持続し、その後脾摘により AIHA は寛解に達した。	記載なし
72	臨床血液 2011; 52(9): 988.	62 歳男性。 CAD。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL 併用。	治療開始から 4 ヶ月時点で AIHA は完全寛解に至った。	記載なし
73	臨床血液 2011; 52(7): 535-539 (J-STAGE).	73 歳女性。 温式 AIHA。SjS、AIN、AIT 合併。	RTX 100 mg を 3 回投与。	AIHA に対する効果に関する記載なし。	記載なし
74	日本リンパ網内系学会会誌 2011; 51: 97.	77 歳男性。 ステロイド抵抗性 AIHA。CLL 類似疾患合併。	RTX を 1 週間毎に 4 回投与。	溶血所見、貧血ともに回復した。	記載なし
75	日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2011; 33rd: 248.	61 歳女性。 AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。 自家末梢血幹細胞移植後発症。	RTX を投与 (詳細不明)	AIHA に対する効果に関する記載なし。	出血性膀胱炎を発現し膀胱炎を契機に赤血球、血小板が再び輸血依存状態となった。
76	日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小児がん看護学会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2010; 52nd-26th-8th-15th: 349.	15 歳男児。 AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。	RTX を投与 (詳細不明)。	効果は一時的であった。	記載なし
77	国立病院総合医学会講演抄録集 2010; 64th: 503.	55 歳女性。 CAD。悪性リンパ腫合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	寒冷凝集素は減少しなかったが、溶血は改善した。	記載なし
78	臨床血液 2010; 51(9): 1262.	21 歳男性。 治療抵抗性 AIHA。骨髄移植後に発症。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 8 回投与。 タクロリムス、PSL 併用。	貧血は改善した。	RTX2 回投与後に真菌性肺炎を発症し、一時休薬した。
79	臨床血液 2010; 51(9): 1246.	81 歳男性。 CAD。SMZL 合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。	Hb は正常化した。 1 年後に再燃し、RTX を再投与し、改善した。	記載なし
80	永寿総合病院紀要 2009; 21: 51-55.	60 歳男性。 CAD。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。	RTX 投与開始後約 2 ヶ月間は Hb の有意な上昇はないものの輸血依存からは離脱した。3 ヶ月目に入り Hb の低下を認め、PSL 治療を開始した。	PSL 投与開始 21 日目 (RTX 投与開始 4 ヶ月後) に帯状疱疹を発現した。

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
81	日本産婦人科・新生児血液学会誌 2010; 20(1): S115-S116.	26 歳女性。 AIHA。ITP 合併 (Evans 症候群)。	RTX を投与 (詳細不明)。	AIHA に対する効果に関する記載なし。	記載なし
82	日本輸血細胞治療学会誌 2010; 56(2): 260.	83 歳男性。 ステロイド抵抗性 AIHA。DLBCL 合併。	RTX を投与 (詳細不明)。 AZA 併用。	AIHA に対する効果に関する記載なし。	慢性心不全の増悪により死亡した。
83	臨床血液 2009; 50(9): 1248.	2 例。 ①76 歳女性。 ステロイド依存性温式 AIHA。リンパ増殖疾患合併。 ②55 歳女性。 CAD。	2 例とも RTX を投与 (詳細不明) ①は PSL 併用。 ②は RTX 単独投与。	①PSL は減量可能となり、貧血の再発は認めていない。 ②IgM は低下し、貧血の再燃も認めていない。	記載なし
84	日本内科学会関東支部関東地方会 2009; 566th: 31.	64 歳女性。 CAD。CLL を合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	赤血球数の減少が緩徐となったため退院した。	記載なし
85	日本内科学会関東支部関東地方会 2009; 563rd: 29.	81 歳男性。 CAD。SMZL 合併。	RTX を 1 週間毎に 4 回投与。	貧血は消失した。	記載なし
86	日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2009; 53rd-18th: 362.	19 歳女性。 治療抵抗性 AIHA。SLE 合併。	RTX 500 mg を 2 週間毎に 4 回投与。	RTX 投与早期より Hb が増加し、投与終了時には溶血所見は消失した。その後ステロイドとシクロスポリン A の治療を継続しているが、再発はない。	記載なし
87	日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2009; 53rd-18th: 359.	4 例中 1 例が AIHA と ITP を合併 (Evans 症候群)。	RTX 375 mg/m ² を 2 週間毎に 2 回投与。	AIHA に対する効果に関する記載なし。	記載なし
88	愛媛医学 2009; 28(1): 35-36. 日本輸血細胞治療学会誌 2008; 54(6): 663-664.	59 歳男性。 ステロイド抵抗性 CAD。B 細胞性リンパ腫合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	RTX 投与数日後から貧血の改善を認め、4 回投与後には Hb が回復した。	記載なし
89	臨床血液 2008; 49(9): 1045.	2 例中 1 例に RTX 投与。 55 歳女性。 AIHA。リンパ増殖性疾患合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	AIHA に対する効果に関する記載なし。	既存の消化管出血の悪化にて死亡した。

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
90	臨床血液 2008; 49(9): 1035.	79 歳男性。 CAD。B リンパ球増殖性疾患合併	RTX 375 mg/m ² を 4 回投与。	60 日時点で Hb 値は改善傾向を示しており、以降無治療にて貧血は更に改善している。	記載なし
91	徳島市民病院医学雑誌 2008; 21/22: 63-64.	77 歳男性。 ステロイド抵抗性 CAD。	RTX 500 mg を 1 週間毎に 4 回投与。	貧血は徐々に改善した、寒冷凝集素は低下した。	記載なし
92	臨床血液 2008; 49(7): 526.	65 歳女性。 AIHA。WM 合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	効果不十分であった。	記載なし
93	西日本皮膚科 2008; 70(1): 115.	64 歳男性。 CAD。CLL 合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	貧血は徐々に改善に向かった。	記載なし
94	臨床血液 2007; 48(11): 1489-1491.	51 歳女性。 AIHA。SMZL 合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 8 回投与。 PSL 併用。	AIHA の悪化はなく、約 3 年間にわたって寛解状態を維持している。	記載なし
95	臨床血液 2007; 48(9): 1068.	56 歳男性。 治療抵抗性 AIHA。肝移植後に発症。	RTX 375 mg/m ² を投与。 ステロイドパルス療法、AZA 併用。	RTX、ステロイドパルス、AZA の併用療法には抵抗性であった。	記載なし
96	臨床血液 2007; 48(9): 1045.	44 歳男性。 AIHA。ITP (Evans 症候群)、MCD 合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	Evans 症候群の改善を認めた。治療後 6 ヶ月経過時点で再発はない。	記載なし
97	臨床血液 2007; 48(7): 571-575.	75 歳女性。 AIHA。DLBCL 合併。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 3 回投与。 PSL 併用。 その後 R-CHOP 療法を 6 コース施行。	RTX 単剤投与により Hb は改善した。治療終了後 6 ヶ月経過時点で AIHA の再燃はない。	治療経過中、感染症の合併はなかった。
98	沖縄医学会雑誌 2006; 45(3): 72.	71 歳女性。 ステロイド抵抗性 AIHA。CLL に合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	貧血の改善を認めた。 RTX 治療から約 1 年経過時点で AIHA の増悪は認めていない。	重篤な副作用は認めなかった。
99	日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2006; 50th-15th: 322.	55 歳女性。 治療抵抗性 CAD。SLE 合併。	RTX を 2 回投与。	溶血性貧血の著名な改善を認めた。	記載なし
100	臨床血液 2006; 47(9): 1263.	75 歳男性。 治療抵抗性 CAD。DLBCL 合併。	RTX を投与 (詳細不明)。	RTX 投与後すみやかに輸血への反応が認められるようになった。	記載なし

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
101	日本腎臓学会誌 2022; 64(6-W): 736. 国立病院総合医学会 2023; 76th: 311.	67 歳女性。 Evans 症候群及び抗リン脂質抗 体症候群を伴う SLE。ループス腎 炎。	RTX を投与 (詳細不明)。 副腎皮質ホルモン薬、HCQ、 MMF、ワルファリン併用。	RTX 投与後、貧血及び血小板減少に ついて改善傾向にある。	記載なし
102	臨床血液 2022; 63(8): 959-960.	70 代女性。 AIHA。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL 0.5 mg/kg 併用。	全身状態は改善。	記載なし。
103	日本臨床外科学会雑 誌 2021; 82(suppl): S525.	91 歳女性。 AIHA を合併した盲腸 MALT リ ンパ腫。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL 15 mg/day 併用。	PSL を漸減するも貧血の進行は認め なかった。その後 RTX 単剤投与にて AIHA 再燃やリンパ腫の再発所見な く経過している。	記載なし。
104	日本集中治療医学会 学術集会 2022; 49th: 327.	63 歳男性。 AIHA。	RTX を投与 (詳細不明)。 副腎皮質ホルモン薬、ステロイド パルス療法、CHDF、PE 併用。	病態は安定し、透析を離脱した。	記載なし。
105	日本リウマチ学会総 会・学術集会プログラ ム・抄録集 2023; 67:797.	77 歳女性。 キャッスルマン病。AIHA。ITP を 合併 (Evans 症候群)	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL 40 mg/日 (1 mg/kg)、トロンボ ポエチン受容体作動薬併用。	溶血と血小板減少が改善した。PSL を漸減しながら経過観察中。	記載なし。
106	日本血液学会学術集 会抄録 2022; 84th: S265.	45 歳男性。 低悪性度 B 細胞性リンパ腫合併 CAD。	BR 療法 2 コース。 PSL 40 mg/day 併用。	2 コース目の BR 療法後 15 日目にヘ モグロビン値 12.2g/dL に回復した。	2 コース目の BR 療法後 25 日目に悪 寒と発熱が認められ、無顆粒球症に 伴う発熱性好中球減少症と診断され た。
107	日本血液学会学術集 会抄録 2022; 84th: S319.	31 歳男性。 後天性 TTP 合併 Evans 症候群。	RTX を投与 (詳細不明)。 ステロイド併用。	Evans 症候群が 2 回再発し、TTP は 4 年間寛解を維持した。	記載なし
108	日本血液学会学術集 会抄録 2022; 84th: S337.	44 歳女性。 AIHA。	RTX 投与 (詳細不明)。 PSL 1 mg/kg、PE、スチムリマブ併 用。	PSL と RTX 治療から 2 週間後、貧血 症状が急速に悪化したため、PE とス チムリマブによる治療を開始したと ころ、貧血は徐々に改善した。	記載なし。
109	日本透析医学会雑誌 2023; 56(suppl 1): 683.	73 歳男性。 CAD。	RTX 480 mg/body を 1 週間毎に 4 回投与。	春季のため RTX の効果は確認でき ず、RTX 投与開始後約 8 ヶ月後時点 でヘモグロビン値 7.1 g/dL に低下し た。	記載なし。
110	日本内科学会関東支 部関東地方会 2023; 684th: 58.	72 歳男性。 Evans 症候群合併 CIDP。	RTX を投与 (詳細不明)。 第 2 病日より PSL 35 mg/day 開始、 第 10 病日より IVIG 開始、第 20 病日より RTX 開始。	赤血球・血小板数は回復傾向となっ たが、下肢筋力低下は進行した。	記載なし。

6. (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

No.	書誌情報	対象患者 (年齢、性別、疾患)	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性	安全性
111	日本輸血細胞治療学会誌 2023; 69(2): 344.	50 代女性。 PSL 不応 CAD。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 8 回投与、又は BR 療法。 再発予防のためスチムリマブ投与	RTX 375 mg/m ² の 2 回目投与後にヘモグロビン値 8.9 g/dL まで上昇したが、RTX の 8 回目投与終了 4 ヶ月後にヘモグロビン値 5.2 g/dL と貧血が進行した。RTX を再開したが効果を認めなかったため、28 日毎に BR 療法を 4 回施行したところヘモグロビン値 10 g/dL 台まで改善した。 BR 療法終了 2 ヶ月後にヘモグロビン値が再度低下したため、RTX 375 mg/m ² を 28 日毎に 11 回投与し、ヘモグロビン値 8 g/dL 台で安定した。 RTX 中止で溶血発作の再発が予想されるため、スチムリマブを導入したところ、ヘモグロビン値 12 g/dL 台を維持している。	明らかな有害事象は認めていない。
112	日本臨床リウマチ学会プログラム・抄録集 2023; 38th: 289.	年齢及び性別不明。 SLE。難治性 AIHA。	RTX を投与 (詳細不明)。 PSL 1 mg/kg 併用。	貧血は著明に改善し、ビリルビンや LDH の改善がみられたため、RTX が奏功したと考えられた。	記載なし。
113	臨床血液 2022; 63(11): 1590.	60 代男性。 AIHA。	RTX を投与 (詳細不明)。 PE、ステロイド併用。	救命を得た。	記載なし。
114	臨床血液 2023; 64(5): 432.	58 歳男性。 CAS (感染症やリンパ増殖性疾患に続発する CAD) を伴うリンパ形質細胞性リンパ腫。	ベンダムスチン療法、BR 療法。	ベンダムスチン療法や BR 療法の施行により IgM の低下を認めていたが、寒冷凝集素価は低下せず、COVID-19 等の感染症を契機に溶血発作を繰り返していた。腫瘍量と寒冷凝集素価は比例しておらず、溶血発作を繰り返した。	記載なし。
115	臨床血液 2023; 64(7): 697.	48 歳女性。 CAD。	RTX 375 mg/m ² を 1 週間毎に 4 回投与。 PSL 1 mg/kg、血液透析、輸血併用。	緩徐に LDH 及びビリルビンの低下を認め、輸血頻度が減少したが、腎機能の改善は得られなかった。	記載なし。

略語 : AATP, 後天性無巨核球性血小板減少性紫斑病; AH13, 後天性血友病 13; AIHA, 自己免疫性溶血性貧血; AIN, 自己免疫性好中球減少症; AITP, 自己免疫性血小板減少症; ARS, アミノアシル tRNA 合成酵素; AZA, アザチオプリン; BR 療法, ベンダムスチンとリツキシマブの併用療法; CAD, 寒冷凝集素症; CHDF, 持続血液濾過透析; CIDP, 慢性炎症性脱髄性多発神経炎; CLL, 慢性リンパ性白血病; DLBCL, びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫; Hb, ヘモグロビン; HCQ, ヒドロキシクロロキン; ICU, 集中治療室; IgM, 免疫グロブリン M; ITP, 特発性血小板減少性紫斑病; IVIG, 免疫グロブリン大量静注療法; LDH, 乳酸脱水素酵素; LPL, リンパ形質細胞性リンパ腫; MALT, 粘膜関連リンパ組織; MCD, 多中心性キャッスルマン病; MGUS, 単クローン性免疫グロブリン血症; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; PE, 単純血漿交換; PLL, 前リンパ球性白血病; PR, 部分寛解; PRCA, 赤芽球癆; PSL, プレドニゾロン; RA, 関節リウマチ; R-CHOP 療法, リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの併用療法

6. (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

法; RTX, リツキシマブ; SjS, シェーグレン症候群; SLE, 全身性エリテマトーデス; SLL, 小リンパ球性リンパ腫; SMZL, 脾辺縁帯リンパ腫; TLS, 腫瘍崩壊症候群; TTP, 血栓性血小板減少性紫斑病; WM, 原発性マクログロブリン血症.

要望番号	IV-168, 169	要 望 者 名	一般社団法人日本血液学会
要望された医薬品	一 般 名	リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	会 社 名	全薬工業株式会社	
要 望 内 容	効能・効果	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）	
	用法・用量	リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ア 〔特記事項〕 自己免疫性溶血性貧血（以下、「AIHA」）は、赤血球膜上の抗原に対する自己抗体により赤血球の傷害及び溶血が生じる免疫性溶血性貧血の総称であり、自己抗体が体温（37℃）近くで反応する場合（温式 AIHA）と、体温以下の低温条件で反応する場合（冷式 AIHA：寒冷凝集素症〈以下、「CAD」〉）及び発作性寒冷ヘモグロビン尿症〈以下、「PCH」〉）がある。 温式 AIHA、CAD 及び PCH の臨床像は多様であり、重度の貧血等により死亡に至る場合がある。また、慢性的に溶血が持続しステロイド剤等の長期投与が必要となった場合でも、感染症等の生命に重大な影響を及ぼす副作用を発現するおそれがある。 したがって、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。		
	(2) 医療上の有用性についての該当性 ウ 〔特記事項〕 要望された適応について、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）に欧米等 6 カ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「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」に該当すると判断した。 ① 海外の臨床試験や国内外の症例報告等において、温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する本剤の有用性が報告されていること（温式 AIHA：Br J Haematol 2013; 163: 393-9、Am J Hematol 2017; 92: 23-7 等、CAD：Blood 2004; 103: 2925-8、Leuk Lymphoma 2006; 47: 253-60 等、PCH：Transfusion 2007; 47: 1902-4）。また、国内外の診療ガイドラインにおいて、温式 AIHA、CAD 及び		

	PCH に対する治療選択肢として本剤が記載されていること。 ② AIHA は臨床症状や好発年齢等、種々の観点から異なる特徴を有する病態を包含するが、自己抗体（温式抗体又は冷式抗体）により溶血が生じる病態は共通であり、B 細胞傷害作用により自己抗体の産生を抑制する本剤は、温式 AIHA、CAD 及び PCH のいずれに対しても治療効果を示すことが期待されること。
備 考	

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）
インドシアニングリーン
子宮体がん及び子宮頸がんのセンチネルリンパ節の同定

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：インドシアニングリーン	
	販売名：ジアグノグリーン注射用 25 mg	
	会社名：第一三共株式会社	
要望者名	日本婦人科腫瘍学会、婦人科がん患者会「カトレアの森」、リンパ浮腫の患者会「リンパスマイル」	
要望内容	効能・効果	<要望番号IV-117> 次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮体がん <要望番号IV-118> 次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮頸がん
	用法・用量	<要望番号IV-117> 子宮体がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25 mgを20 mLの注射用水で溶解し、1.25 mg/mLの溶液として子宮頸部又は子宮体部に適宜分割して投与する。 <要望番号IV-118> 子宮頸がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25 mgを20 mLの注射用水で溶解し、1.25 mg/mLの溶液として子宮頸部に適宜分割して投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	該当なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

子宮体癌及び子宮頸癌において、診断及び治療を目的として実施される系統的な所属（領域）リンパ節の郭清（以下、「系統的リンパ節郭清」）は、リンパ浮腫、運動障害、知覚障害等の術後後遺症による患者の持続的な QOL 低下を引き起こし得る（Anticancer Res 2017; 37: 4005-15）。以上より、適応疾病は「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」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

センチネルリンパ節は、腫瘍からのリンパ液が最初に到達するリンパ節と定義され、センチネルリンパ節生検により病理組織学的に転移のないことが確認されれば、その所属（領域）リンパ節には転移がないと判断し、不要な系統的リンパ節郭清を回避する根拠となり得る。インドシアニングリーン（以下、「本薬」）は、米国、加国及び豪州において、子宮体癌及び子宮頸癌におけるリンパ節及びリンパ管の描出に係る効能・効果で承認されており、欧米の診療ガイドライン（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms, Version 3.2025、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer, Version 4.2025、Int J Gynecol Cancer; 2021; 31: 12–39、Int J Gynecol Cancer; 2023; 33: 649–66）において、子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定のために用いる薬剤として記載されている。子宮体癌については、本邦の診療ガイドライン（子宮体がん治療ガイドライン2023年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2023. p73-5）及び教科書（産科婦人科臨床 悪性腫瘍. 中山書店; 2020. p128-9）においても、センチネルリンパ節の同定のために用いる薬剤として記載されている。子宮頸癌については、本邦の診療ガイドラインに記載はないものの、本薬を用いたセンチネルリンパ節の同定に係る文献等も踏まえ、センチネルリンパ節が転移陰性の場合の系統的リンパ節郭清の省略が提案されている。また、国内の公表文献等から、当該目的における本邦での使用実態が確認されている。以上より、「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：SPY AGENT GREEN（Novadaq Technologies ULC） ¹⁾	
効能・効果	（該当部分抜粋） 子宮頸癌及び子宮体癌を有する成人の術中管理の構成要素として実施されるリンパマッピングにおけるリンパ節の蛍光イメージング及びリンパ管の描出
用法・用量	（該当部分抜粋） 成人の子宮頸癌及び子宮体癌のリンパマッピングにおける SPY AGENT GREEN の推奨用量は、3 時及び 9 時方向の表層部（1～3 mm）

	及び深部（1～3 cm）の4カ所に対する1.25 mg/mL 溶液1 mLの間質投与（計5 mg）である。
承認年月（または米国における開発の有無）	2018年11月
備考	
2）英国：Verdye（Diagnostic Green Ltd.） ²⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2025年6月現在）。
3）独国：VERDYE（Diagnostic Green GmbH） ³⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2025年6月現在）。
4）仏国：INFRACYANINE 25 mg/10 ml（SERB） ⁴⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2025年6月現在）。
5）加国：SPY AGENT GREEN（Novadaq Technologies ULC） ⁵⁾	
効能・効果	（該当部分抜粋） 間質投与の場合、SPY AGENT GREENは以下に適応される。 固形腫瘍患者の術中管理の構成要素として実施されるリンパマッピングにおける子宮頸部及び子宮体部のリンパ節の蛍光イメージング及びリンパ管の描出
用法・用量	（該当部分抜粋） リンパマッピングでのリンパ節及びリンパ管の蛍光イメージングにおけるSPY AGENT GREENの推奨用量は5 mg（1.25 mg/mL 溶液

	1.0 mL×4 の計 4 mL) である。 1.25 mg/mL の SPY AGENT GREEN を麻酔下で患者の子宮頸部に注入する。子宮頸部の 3 時方向及び 9 時方向の表層部 (1～3 mm) 及び深部 (1～3 cm) に、1.25 mg×4 (1 mL×4) の計 5 mg を注入する。
承認年月 (または加国における開発の有無)	2018 年 12 月
備考	
6) 豪州: SPY AGENT GREEN (Stryker Australia Pty Ltd) ⁶⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) SPY AGENT GREEN (インドシアニングリーン) は、イメージング物質 (色素) であり、以下に適応される。 リンパマッピングが術中管理の構成要素として実施される、子宮頸部及び子宮体部の固形腫瘍を有する女性を対象とした、リンパ節及びリンパ管の可視化
用法・用量	(該当部分抜粋) SPY AGENT GREEN の推奨単回用量は 1.25 mg 溶液を計 5 mg (子宮頸部の 3 時方向及び 9 時方向の表層部 (1～3 mm) 及び深部 (1～3 cm) の 4 カ所に 1 mL ずつ間質投与) である。
承認年月 (または豪州における開発の有無)	2024 年 2 月
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

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

子宮体癌及び子宮頸癌

- 1) Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial (Lancet Oncol.

2018; 19: 1394-403) ⁷⁾

腹腔鏡下根治的手術及び術中センチネルリンパ節マッピングを予定する I 期の子宮体癌患者（169 例）及び子宮頸癌患者（7 例）を対象に、本薬又はイソスルファンブルー使用時のセンチネルリンパ節の同定に係る診断能を検討する無作為化非盲検比較試験が実施された。患者はイソスルファンブルー、本薬の順にセンチネルリンパ節マッピングを行う群（82 例）又は本薬、イソスルファンブルーの順にセンチネルリンパ節マッピングを行う群（81 例）に無作為に割り付けられた。本薬（1.25 mg/mL）及びイソスルファンブルー（10 mg/mL）は、麻酔導入後、子宮頸部の 3 時方向及び 9 時方向の表層部及び深部の計 4 カ所に、それぞれ 1 mL ずつ投与することとされた。

有効性について、本薬使用時及びイソスルファンブルー使用時（以下同順）のセンチネルリンパ節の同定率^{注1)}は、97%（471/485）及び 47%（226/485）であった。また、少なくとも 1 個のセンチネルリンパ節が同定された被験者の割合は 98%（159/163 例）及び 76%（124/163 例）であり、両側で同定された被験者の割合は 81%（132/163 例）及び 32%（54/163 例）であった。

安全性について、本薬又はイソスルファンブルーに関連するアレルギー反応又は有害事象は認められなかった。

注1) 術中に各トレーサーにより同定及び切除された節のうち、病理学的にリンパ節であることが確認されたリンパ節の割合

子宮体癌

2) A prospective investigation of fluorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging. (Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 117 e1–7) ⁸⁾

ロボット支援下手術及び術中センチネルリンパ節マッピングを予定する子宮体癌患者 123 例を対象に、本薬使用時のセンチネルリンパ節の同定に係る診断能が前方視的に検討された。本薬（1.0 mg/mL）は、子宮頸部の 2～3 時方向及び 9～10 時方向に、2 mL を 2 分割して投与することとされた。

有効性について、96.7%（119/123 例）の患者で少なくとも 1 個のセンチネルリンパ節が同定され、80%（99/123 例）の患者で両側骨盤又は傍大動脈のセンチネルリンパ節が同定された。本薬投与からセンチネルリンパ節同定までの時間の平均値は 19.8 分（範囲：5～55 分）であった。リンパ節郭清が実施された 85 例のうち 9 例 14 個のセンチネルリンパ節が郭清組織の病理学的検査により転移陽性と判断され、術中センチネルリンパ節生検の感度^{注2)}は 78.6%（11/14 個）であった。

安全性について、本薬に関連するアレルギー反応又は副作用は認められなかった。

注2) 郭清組織の病理学的検査で転移陽性と判断されたセンチネルリンパ節のうち、術中センチネルリンパ節生検で転移陽性と判断されたセンチネルリンパ節の割合

- 3) A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. (Lancet Oncol. 2017;18: 384-92) ⁹⁾

ロボット支援下手術を予定する I 期の子宮体癌患者385例を対象に、本薬を用いたセンチネルリンパ節の同定に係る診断能が前方視的に検討された。本薬 (0.5 mg/mL) は、麻酔導入後、子宮頸部の3時及び9時の方向の深さ1 cmに、それぞれ1 mLずつ、計1 mg投与することとされた。

有効性について、完全な試験介入 (本薬投与、センチネルリンパ節マッピングの試み及びリンパ節郭清) を受けた340例のうち、86% (293/340例) の患者で1個以上のセンチネルリンパ節の同定に成功^{注3)} した。当該患者集団におけるセンチネルリンパ節の転移病変検出に係る感度^{注4)} は97.2% (35/36例)、陰性的中率^{注5)} は99.6% (257/258例) であった。

安全性について、何等かの試験介入を受けた356例において9% (33/356例) の有害事象が認められ、主な有害事象は術後の神経学的障害 (失神又はめまい、4例)、術後の呼吸逼迫又は不全 (4例)、術後の悪心又は嘔吐 (3例) 並びに腸損傷 (3例) であった。重篤な有害事象は22例に認められ、リンパ節郭清時の尿管損傷は試験介入との因果関係が否定されなかった。

注3) 少なくとも1つの半側骨盤において、子宮頸部から少なくとも1個のリンパ節候補につながるチャンネルが観察されること。

注4) 郭清組織の病理学的検査でリンパ節が転移陽性と判断された被験者における、郭清組織の病理学的検査でセンチネルリンパ節が転移陽性と判断された被験者の割合

注5) 郭清組織の病理学的検査でセンチネルリンパ節が転移陰性と判断された被験者における、郭清組織の病理学的検査で非センチネルリンパ節が転移陰性と判断された被験者の割合

- 4) Green versus blue: Randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. (Gynecol Oncol. 2019;153: 500-4) ¹⁰⁾

腹腔鏡下又はロボット支援下手術を予定する I 期の子宮体癌患者132例を対象に、本薬又はメチレンブルー使用時のセンチネルリンパ節の同定に係る診断能を同一被験者内で比較する無作為化比較試験が実施された。本薬 (1.25 mg/mL) 及びメチレンブルー (10 mg/mL) は、子宮頸部の3時又は9時の方向のいずれかにおいて、表層部及び深さ1~2 cmにそれぞれ1 mLずつ投与することとされた。被験者は、3時又は9時の方向にいずれのトレーサーを投与するかについて無作為に割り付けられた。

有効性について、本薬使用時及びメチレンブルー使用時のセンチネルリンパ節の同定率^{注6)} はそれぞれ90.9% (120/132例) 及び64.4% (85/132例) であった。

本薬の安全性に係る記載はなし。

注6) 各トレーサーを注入した半側骨盤において1個以上のセンチネルリンパ節が同定された患者の割合

5) Prospective clinical trial of robotic sentinel lymph node assessment with isosulfane blue (ISB) and indocyanine green (ICG) in endometrial cancer and the impact of ultrastaging (NCT01818739). (Gynecol Oncol. 2019;153(3):496-9) ¹¹⁾

ロボット支援下子宮摘出術及びリンパ節郭清を予定する早期の子宮体癌患者204例を対象に、本薬及びイソスルファンブルー使用時のセンチネルリンパ節の同定に係る診断能が前方視的に検討された。イソスルファンブルーを子宮頸部の3時及び9時の方向の表層部（1～5 mm）にそれぞれ1 mLずつ投与し、その後、本薬（1 mg/mL）を子宮頸部の3時及び9時の方向にそれぞれ1 mLずつ、計2 mg投与することとされた。

有効性について、1個以上のセンチネルリンパ節が同定された患者は90.2%（184/204例）であり、そのうち75%で両側センチネルリンパ節が同定された。半側骨盤でセンチネルリンパ節が同定された被験者のうち、83%は本薬使用時、64%はイソスルファンブルー使用時に同定された。本薬及びイソスルファンブルー併用時のセンチネルリンパ節の転移病変検出に係る感度^{注7)}は91.3%（21/23例）、陰性的中率^{注8)}は98.8%^{注9)}であった。

安全性について、本薬又はイソスルファンブルーに関連する重篤な有害事象は認められなかった。1例において術後に顔面の腫脹及び全身の発疹が認められ、本薬又はイソスルファンブルーとの因果関係が否定されなかった。当該事象はステロイド及び抗ヒスタミン薬の経口投与により回復した。

注 7) 郭清組織の病理学的検査でリンパ節転移が確認された患者における、郭清組織の病理学的検査でセンチネルリンパ節が陽性と判断された患者の割合

注 8) 郭清組織の病理学的検査でリンパ節転移が確認されなかった患者における、郭清組織の病理学的検査でセンチネルリンパ節が陰性と判断された患者の割合

注 9) Abstract には 98.9%と記載されている。

子宮頸癌

6) Combining Indocyanine Green and Tc99-nanocolloid does not increase the detection rate of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer compared to Indocyanine Green alone. (Gynecol Oncol. 2020; 156: 335-40) ¹²⁾

ロボット支援下の広汎子宮全摘出術又は広汎子宮頸部摘出術並びにセンチネルリンパ節マッピングを予定するⅠ期又はⅡ期の子宮頸癌患者65例を対象に、本薬及びテクネチウムナノコロイド（^{99m}Tc）使用時のセンチネルリンパ節の同定に係る診断能が前方視的に検討された。本薬（2.5 mg/mL）は、手術開始時に、腫瘍周囲の粘膜下の2時、4時、8時及び10時の方向に0.25 mLずつ、計2.5 mg投与され、テクネチウムナノコロイド（^{99m}Tc）（20 MBq）は、手術の1～2時間前に同様の位置に計80 MBq投与することとされた。

有効性について、本薬使用時及びテクネチウムナノコロイド (^{99m}Tc) 使用時のセンチネルリンパ節の両側同定率^{注10)} はそれぞれ98.5% (64/65例) 及び60% (39/65例) であった。転移陽性と判断されたセンチネルリンパ節のうち、35% (7/20個) は本薬のみにより同定され、60% (12/20個) は本薬とテクネチウムナノコロイド (^{99m}Tc) の両方で同定された。

安全性について、本薬の注入又はセンチネルリンパ節同定の手順において有害事象は認められなかった。

注10) 両方の半側骨盤において、上部又は下部のいずれかで1個以上のセンチネルリンパ節が同定された割合

<国内における臨床試験等>

子宮体癌

- 1) The importance of para-aortic lymph nodes in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer by using hysteroscopic radio-isotope tracer injection combined with subserosal dye injection: Prospective study. (Gynecol Oncol. 2016; 140: 400-4) ¹³⁾

子宮摘出術及び後腹膜リンパ節郭清を予定する I A～II 期の子宮体癌患者55例を対象に、本薬又はフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 使用時のセンチネルリンパ節の同定に係る診断能が前方視的に検討された。本薬は、術中に、子宮体部の漿膜下5カ所に注入することとされ、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) は、手術の前日に子宮内膜と筋層の間の5カ所に0.2 mLずつ (計2 mCi) 注入することとされた。

有効性について、本薬使用時、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 使用時及び本薬とフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) の併用時 (以下同順) のセンチネルリンパ節の同定率は98.2% (54/55例)、100% (32/32例) 及び100% (32/32例)、術中センチネルリンパ節生検の最終的な病理学的検査に対する感度は83.3% (10/12例)、87.5% (7/8例) 及び100% (8/8例)、陰性的中率は95.3% (41/43例)、95.8% (23/24例) 及び100% (24/24例) であった。

安全性について、アレルギー反応は認められなかった。

- 2) The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery can eliminate systemic lymphadenectomy for patients with early stage endometrial cancer (Int J Clin Oncol. 2018; 23: 305-13) ¹⁴⁾

腹腔鏡下又は開腹における子宮摘出、両側卵管卵巣摘出術において本薬、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 又はインジゴカルミンを用いたセンチネルリンパ節生検を行った子宮体癌患者211例を対象に、センチネルリンパ節の同定に係る診断能が検討された。本薬 (0.05 mg/mL) 及びインジゴカルミン (2 mg/mL) は、手術開始時に、子宮頸部の0時、3時、6時及び9時の方向の深さ5 mmの位置に5 mL、腹腔内到達時に子宮底部に同量注入され、その40分後にセンチネルリンパ節が同定された。テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) は、手術前日、同様の位置に110 MBq (2 mL) 注入され、その後6時間以内にリンパリンチグラフィーが実施された。

有効性について、本薬、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 及びインジゴカルミン (以下同順) 使用時のセンチネルリンパ節の同定率^{注11)} はそれぞれ73.4% (179/244) 、77.9% (304/390) 及び17.0% (69/406) 、術中センチネルリンパ節生検の感度^{注12)} はそれぞれ90.9% (10/11) 、80.0% (16/20) 及び100% (2/2) であった。

本薬の安全性に係る記載はなし。

注11) 全ての半側骨盤数に対する、1個以上のセンチネルリンパ節が同定された半側骨盤数の割合

注12) 1個以上のリンパ節で転移が認められた半側骨盤数に対する、1個以上のセンチネルリンパ節が同定され、当該リンパ節で転移が認められた半側骨盤数の割合

子宮頸癌

- 1) The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery for uterine cervical cancer using ^{99m}Tc -technetium-tin colloid, indocyanine green, and blue dye. (J Gynecol Oncol. 2017; 28: e13)¹⁵⁾

腹腔鏡下又は開腹で根治的子宮摘出術を行うⅠ期又はⅡ期の子宮頸癌患者119例を対象に、本薬、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 又はインジゴカルミンを用いたセンチネルリンパ節生検の同定に係る診断能が検討された。本薬 (0.05 mg/mL) 及びインジゴカルミン (4 mg/mL) は、手術開始時に、子宮頸部の0、3、6及び9時方向の深さ5 mmの位置に5 mL投与され、その40分後にセンチネルリンパ節が同定された。テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) は、手術前日、同様の位置に2 mL (110 MBq) 投与され、その後6時間以内にリンパリンチグラフィーが実施された。本研究の初期にはテクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 及びインジゴカルミンの併用が行われ、後期には3つのトレーサーの併用が行われた。

有効性について、本薬、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 及びインジゴカルミン使用時 (以下同順) のセンチネルリンパ節の同定率^{注13)} は61.6% (53/86) 、85.8% (182/212) 及び20.2% (46/228) 、術中センチネルリンパ節生検の感度^{注14)} は80.0% (4/5) 、70.3% (19/27) 及び87.5% (7/8) であった。

本薬の安全性に係る記載はなし。

注13) 全ての半側骨盤数に対する、1個以上のセンチネルリンパ節が同定された半側骨盤数の割合

注14) 1個以上のリンパ節で転移が認められた半側骨盤数に対する、1個以上のセンチネルリンパ節が同定され、当該リンパ節で転移が認められた半側骨盤数の割合

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

子宮体癌及び子宮頸癌

- 1) Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes—A Meta-Analysis (Ann Surg Oncol 2016; 23: 3749-56)¹⁶⁾

子宮頸癌又は子宮体癌患者に対する本薬又は他のトレーサー（ブルーダイ、テクネチウム (^{99m}Tc)）^{注15)}を用いたセンチネルリンパ節マッピングの有効性を評価した6つの研究（子宮頸癌103例、子宮体癌435例）についてメタ・アナリシスが実施され、結果は以下のとおりであった。

- ・ 本薬のブルーダイに対する全同定^{注16)}の失敗に関するオッズ比（以下、「OR」）[95%信頼区間（以下、「CI」）、以下同様]は0.27 [0.15, 0.50]、両側同定の失敗に関するORは0.27 [0.19, 0.40]であり、本薬のほうと同定率が高かった。
- ・ 本薬のテクネチウム (^{99m}Tc) に対する全同定の失敗に関するリスク比（以下、「RR」）は1.08 [0.52, 2.26]、両側同定の失敗に関するRRは1.21 [0.80, 1.81]であり、同定率に差異は認められなかった。

注15) 子宮頸部から注入された研究のみが選択された。

注16) 半側骨盤に1個以上のセンチネルリンパ節が同定されること

子宮体癌

2) Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. (Minerva Ginecol. 2018; 70: 194-214) ¹⁷⁾

子宮体癌患者に対するセンチネルリンパ節マッピングの同定率又は診断能を評価した48の研究（5348例）についてメタ・アナリシスが実施され、結果は以下のとおりであった。

- ・ 本薬、ブルーダイ及びテクネチウム (^{99m}Tc)（以下同順）を用いたセンチネルリンパ節の全同定率^{注17)}は94% [92, 96]、86% [83, 89] 及び86% [83, 89]、両側同定率^{注18)}は74% [68, 79]、59% [53, 65] 及び57% [50, 64]であり、本薬で有意な改善が認められた。
- ・ 傍大動脈センチネルリンパ節の同定率^{注19)}は5% [1, 10]、3% [2, 5] 及び9% [4, 17]であり、トレーサー間で差異は認められなかった。
- ・ トレーサーは、70.8%の研究で子宮頸部から、8.3%の研究で子宮筋層の漿膜下から、6.25%の研究で子宮鏡技術を用いた腫瘍周辺へ、1研究で超音波ガイドにより子宮筋層へ注入されていた。12.5%の研究ではそれらが併用されていた。
- ・ 最も多い子宮頸部への注入方法は3時方向及び9時方向の表層部及び深部への注入（17研究）であり、次いで単一の深さへの注入（13研究）、6時方向と12時方向の注入追加（10研究）であった。

注17) センチネルリンパ節マッピングを実施した患者における1個以上のセンチネルリンパ節が同定された患者の割合

注18) センチネルリンパ節マッピングを実施した患者における両側骨盤でそれぞれ1個以上のセンチネルリンパ節が同定された患者の割合

注19) センチネルリンパ節マッピングを実施した患者における傍大動脈領域でセンチネルリンパ節が同定され

た患者の割合

子宮頸癌

- 3) Sentinel lymph node biopsy in early stage cervical cancer: A meta-analysis. (Cancer Med. 2021; 10: 2590-600) ¹⁸⁾

I A～II B期の子宮頸癌患者に対する本薬、ブルーダイ、テクネチウム (^{99m}Tc) 及びブルーダイとテクネチウム (^{99m}Tc) の組合せ（以下同順）を用いたセンチネルリンパ節生検を評価した21の研究（2234例）についてメタ・アナリシスが実施された。特定の側におけるセンチネルリンパ節の同定率は85.5%、75.2%、74.7%及び84%であり、本薬が最も高かった。

（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＞

なし

＜日本における教科書等＞

子宮体癌

- 1) Science and Practice 産科婦人科臨床シリーズ 5 悪性腫瘍 ¹⁹⁾

子宮体癌のセンチネルリンパ節生検について、以下のように記載されている。

- ・ 多施設前方視的検討である FIRES 試験では、本薬による蛍光法にて FIGO I 期 340 例を対象にセンチネルリンパ節生検理論の検証が行われた。センチネルリンパ節同定率は 86%、感度は 97.2%、陰性的中率は 99.6%と良好な結果であり、本薬によるセンチネルリンパ節生検はリンパ節郭清に安全に取って代わる病期分類法であると報告している。
- ・ 最近では、FIGO I / II 期の再発高リスク群体癌 257 例を対象に、本薬の頸部局注による蛍光法でのセンチネルリンパ節生検理論の検証結果が報告された。センチネルリンパ節同定の感度は 98%、陰性的中率は 99.5%と良好な結果であり、再発高リスク群の体癌でもセンチネルリンパ節生検は安全にリンパ節郭清の代替となりうると報告している。
- ・ しかし、子宮体癌には骨盤リンパ節を経ずに卵巣動脈から直接傍大動脈リンパ節へ流入する経路が存在するため、子宮頸部へのトレーサー局注では真の意味での傍大動脈センチネルリンパ節の同定ができていない。傍大動脈リンパ節転移頻度の高い再発高リスク群体癌では、いかに傍大動脈センチネルリンパ節も正確に同定できるかが、今後の重要な課題である。現状では、再発低リスク群体癌において、手技に習熟した施設においては系統的郭清を省略するセンチネルリンパ節ナビゲーションサージェリーが可能であると思われる。

子宮頸癌

(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>

子宮体癌

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Uterine Neoplasm Version 3. 2025²⁰⁾

以下のように記載されている。

- ・ 子宮頸部に色素を注入する方法が、転移リスクの高いリンパ節の同定に有用かつ妥当性の確認された手技である。
- ・ 子宮頸部の表層（1～3 mm）及び必要に応じて深部（1～2 cm）へ注入することにより、子宮頸部及び体部のリンパ経路の起始部の主要な層に色素が送達される。
- ・ 本薬はセンチネルリンパ節マッピングにおいて推奨される画像検査用色素である。

2) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma.²¹⁾

以下のように記載されている。

- ・ 最近の無作為化比較試験により、低侵襲手術を実施する子宮体癌の女性においてメチレンブルーの代わりに本薬を使用することにより、センチネルリンパ節の半側骨盤あたりの同定率が有意に上昇することが明らかになった。
- ・ センチネルリンパ節生検を実施する場合、本薬の子宮頸部への注入は推奨される検出手技である（エビデンスレベルⅡ^{注20)}、推奨グレードA^{注21)}）。

注 20) バイアスの懸念がある（方法論的な質が低い）小規模若しくは大規模な無作為化試験、又はバイアスの懸念のある試験や不均一性の高い試験に基づくメタ・アナリシス

注 21) 強い有効性のエビデンス及びかなりの臨床的ベネフィットがあり、強く推奨される。

子宮頸癌

3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer Version 4. 2025.²²⁾

以下のように記載されている。

- ・ センチネルリンパ節マッピングにおいては、色素又はテクネチウムコロイド（^{99m}Tc）の子宮頸部への直接注入（通常、2又は4カ所）が行われる。
- ・ センチネルリンパ節の同定は色素を用いた直接的な視覚化により手術時に行い、ICGを用いる場合は蛍光カメラを使用する。
- ・ メタ・アナリシスに基づく、本薬により、標準的なブルーダイ/テクネチウム（^{99m}Tc）を用いた方法と同様の全同定率及び両側同定率が得られる。
- ・ 無作為化第Ⅲ相試験（FILM試験）によって、本薬がブルーダイより多くのセンチネルリンパ節（全センチネルリンパ節及び両側センチネルリンパ節）を同定することが示されている。

4) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer—Update 2023.²³⁾

以下のように記載されている。

放射性画像診断による病期分類でリンパ節転移陰性の場合の手術療法において、骨盤リンパ節郭清の前にセンチネルリンパ節生検を行うべきである。本薬を用いたセンチネルリンパ節生検は推奨される手技である（エビデンスレベルⅢ^{注22)}、推奨グレードA^{注23)}）。ブルーダイと放射性コロイドの組合せを用いたセンチネルリンパ節生検は代替手技である（エビデンスレベルⅣ^{注24)}、推奨グレードB^{注25)}）。

注 22) 前方視的なコホート研究

注 23) 強い有効性のエビデンス及びかなりの臨床的ベネフィットがあり、強く推奨される。

注 24) 後方視的なコホート研究又はケース・コントロール研究

注 25) 中等度又は強い有効性のエビデンスがあるが臨床的ベネフィットは限られており、一般に推奨される。

<日本におけるガイドライン等>

子宮体癌

1) 子宮体がん治療ガイドライン 2023 年版²⁴⁾

センチネルリンパ節転移陰性の患者におけるリンパ節郭清の省略の可能性について、以下のように記載されている。

- ・ センチネルリンパ節生検の手技に習熟し、病理医による術中診断の協力体制が整った施設においては、臨床試験としてリンパ節郭清の省略を提案する（推奨の強さ 2（↑）^{注26)}、エビデンスレベル B^{注27)}）
- ・ センチネルリンパ節を同定するトレーサーの種類には、パテントブルーなどを用いる色素法、^{99m}テクネチウムなどを用いるラジオアイソトープ（以下、「RI」）法、本薬による蛍光法があり、多施設の前方視的検討（SENTI-ENDO 試験：NCT00987051）では併用法^{注28)}の方がより高い検出率が得られ、有用であると報告された。多施設の前方視的検討（FIRES 試験：NCT01673022）ではロボット手術時の本薬によるセンチネルリンパ節生検の有用性が報告され国内の実態調査でも 63%（25/40 施設）で本薬が使用され、トレーサーとしての本薬使用が普及されつつある。
- ・ トレーサーをどの部位に投与するかは議論のあるところである。これまでに子宮鏡下に子宮内腔の粘膜下に投与する方法、直視下（または腹腔鏡下）に子宮漿膜下筋層に投与する方法、直視下（経腔的）に子宮頸部に投与する方法などが報告されている。55 の研究を対象としたメタアナリシスでは投与方法による検出率の違いについても検討しているが、子宮体部への投与に比べ子宮頸部へのトレーサー投与は、骨盤領域のセンチネルリンパ節検出率と両側検出率が有意に上昇する一方、傍大動脈領域のセンチネルリンパ節の検出率は有意に低下した。一方で、子宮鏡下でのトレーサー投与では傍

大動脈リンパ節の検出率、感度、陰性的中率ともに 100%であり、子宮頸部からの投与との RCT でも統計学的有意差はないものの子宮鏡下からの投与が傍大動脈リンパ節領域の検出に優れていた。しかしながら、NCCN ガイドライン 2022 年版ではトレーサーの投与部位は子宮頸部とされており、簡便で再現性に優れている点が長所であるが、傍大動脈リンパ節領域の検出には適当とは考えられず、骨盤内のセンチネルリンパ節検出に限定した投与方法と考えるべきである。また、子宮頸部の表層（1～3 mm）への注射と深部（1～2 cm）への注射を組み合わせることで、頸部及び体部におけるリンパ経路の起始部の主要な層にトレーサーを送達するとされている。

- ・ 現在、トレーサーに関して子宮体癌に保険適用があるものではなく、保険収載されるまでは臨床試験として、センチネルリンパ節生検の安全性や有用性及び術中病理学的診断法などに関するデータを集積していくことが必要である。

注 26) “実施する” ことを提案する。

注 27) 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある。

注 28) テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) とパテントブルーの併用

子宮頸癌

2) 子宮頸癌治療ガイドライン 2022 年版²⁵⁾

本薬に関する記載はないが、センチネルリンパ節転移陰性の患者における系統的リンパ節郭清の省略について、本薬を用いたセンチネルリンパ節の同定に係る文献等も踏まえ、以下のように記載されている。

- ・ センチネルリンパ節生検に対して病理医の協力体制が整い、手技に習熟したチームがいる施設においては、センチネルリンパ節が転移陰性の場合に、系統的リンパ節郭清の省略を提案する（推奨の強さ 2（↑）^{注 26)}、エビデンスレベル B^{注 27)}）

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

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

（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

要望内容に係る本薬の使用実態として、以下の内容が報告されている。

1) センチネルリンパ節生検に関するアンケート調査²⁶⁾

日本婦人科腫瘍学会が本邦の婦人科腫瘍指定修練施設に対して行ったセンチネルリンパ節生検に関するアンケート調査（回答施設：181）であり、子宮頸癌又は子宮体癌のセンチネルリンパ節生検の経験がある 34 施設からの回答結果は以下のとおりであった。

- 25 施設で子宮体癌又は子宮頸癌に対して本薬を使用していた。子宮体癌及び子宮頸癌に対する本薬の投与タイミングについて、開腹手術において術前 60 分未満の割合は 82% (14/17 施設)、腹腔鏡手術又はロボット支援下手術において術前 40 分未満の割合は 95% (21/22 例) であった。
- 子宮体癌及び子宮頸癌に対して使用する際の本薬の濃度について、開腹手術では、多い順に 2.5 mg/mL (30%)、0.025 mg/mL (16%)、0.05 mg/mL、0.5 mg/mL、0.625 mg/mL 及び 1.25 mg/mL (各 12%)、0.25 mg/mL (6%) であった。腹腔鏡手術又はロボット支援下手術では、多い順に 2.5 mg/mL (27%)、0.5 mg/mL (18%)、0.025 mg/mL 及び 1.25 mg/mL (各 14%)、0.05 mg/mL、0.25 mg/mL 及び 0.625 mg/mL (各 9%) であった。
- 子宮頸癌に対して使用する際の本薬の投与量及び投与箇所について、開腹手術では、多い順に 1 mL×4 カ所 (33%)、2 mL×2 カ所 (20%)、0.5 mL×4 カ所及び 1 mL×2 カ所 (各 13%)、0.2 mL×4 カ所、0.5 mL×2 カ所及び 4 mL×4 カ所 (各 7%)、腹腔鏡手術又はロボット支援下手術では、多い順に 1 mL×4 カ所 (35%)、2 mL×2 カ所 (30%)、0.2×2 カ所、0.5 mL×2 カ所、0.5 mL×4 カ所、1 mL×2 カ所、1.5 mL×4 カ所、4 mL×2 カ所及び 4 mL×4 カ所 (各 5%) であった。

2) 要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する報告

要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する報告のうち、本薬の用法・用量に関する情報が記載された報告は、表 1 のとおりであった。

表 1 子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節マッピングにおける
本邦での本薬の使用実態

文献 番号	体癌/ 頸癌	病期	術式	例数	投与部位	濃度 (mg/mL)	総投与量 (mL (mg))	投与のタイ ミング	安全性	有効性
27	頸癌	—	開腹広汎子宮 全摘出術	12	腫瘍周囲組織 の数カ所	5	0.4 以上 (2 以上)	同定の 20 ～30 分前	—	9 例で両側同 定
28	頸癌	I A、 I B	腹腔鏡下広汎 子宮全摘出術	12	子宮頸部の 3 時及び 9 時方 向の 2 カ所	0.5	5 (2.5)	術中 (同定 の 5～10 分 程度前)	—	10 例で両側 同定、2 例で 片側同定
29	体癌	I A～ IV	—	131	子宮頸部 子宮体部	0.05 0.05	5 (0.25) 5 (0.25)	手術直前 術中	—	同定率 75.6%
30	頸癌	I A、 I B、 II A	腹腔鏡下手術	40	子宮頸部の 3 時及び 9 時方 向の 2 カ所	0.5	5 (2.5)	術中 (同定 の数分前)	安全に 施行	両側同定率 89%、片側同 定率 11%、 陰性的中率 100%
31	体癌	I A～ III C	腹腔鏡、ロボ ット支援下子 宮・両側卵管 卵巣摘出術	122	子宮頸部の 4 カ 所 (3 時方向及 び 9 時方向の粘 膜下及び間質)	0.25	1 (0.25)	麻酔導入後 (手術直 前)	—	片側同定率 94.3%、両側 同定率 79.5%

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

要望内容について、本薬は、米国、加国及び豪州において、子宮頸癌及び子宮体癌のリンパマッピングにおけるリンパ節の蛍光イメージング及びリンパ管の描出に係る効能・効果で承認されている（3. (1) 項参照）。また、国内外の公表文献において、子宮体癌及び子宮頸癌の術前又は術中に本薬を投与し、赤外線を照射することにより蛍光を発してセンチネルリンパ節を同定可能であること、並びに子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定率がテクネチウム（ ^{99m}Tc ）を用いた放射性同位元素（RI）法^{注29)}と同等かそれ以上であること等が報告されている（5. (1) 及び 5. (2) 項参照）。

加えて、国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、本薬が子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定において有用である旨が記載されており（5. (3) 及び 5. (4) 項参照）、国内の臨床使用実態に係る文献報告において、本薬を用いた子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定に係る臨床使用実態が確認できる（6. (2) 項参照）。

以上より、検討会議は、日本人において、本薬を用いた子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定に係る有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

注29) フィチン酸テクネチウム（ ^{99m}Tc ）は、本邦において子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定に係る効能・効果で承認されている。

(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

本薬を用いた子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定に係る安全性に関する記載があった国内外の公表文献において、本薬又はイソスルファンブルーとの因果関係が否定されない顔面の腫脹及び全身の発疹が1例で認められたが¹¹⁾、ステロイド及び抗ヒスタミン薬の経口投与により回復しており、その他の本薬に起因することが明らかな有害事象の報告はない（5. (1) 及び 6. (2) 項参照）。また、本邦でのジアグノグリーン注射用25の初回承認時（1972年12月）から2025年5月までに収集された市販後の安全性情報において、要望効能・効果及び用法・用量で本薬を使用したときの副作用は報告されていない。以上を踏まえると、要望内容である子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定を目的とした本薬の使用に関して、既承認の他の効能・効果での使用時を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと判断できる。

以上より、検討会議は、日本人において、本薬を用いた子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定に係る安全性は許容可能であると考ええる。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

要望内容について、本薬は米国、加国及び豪州において承認されており、国内外の診療ガイドラインでは、本薬が子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定において有用である旨が記載されている（5.（4）項参照）。また、国内外の臨床試験において、本薬を用いた子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定に係る有効性は示されており（7.（1）項参照）、安全性についても特段の懸念は示されていない（7.（2）項参照）。加えて、複数の報告から、国内において、海外の承認内容や本薬の有用性が確認された国内外の臨床試験等と同様の対象に本薬が用いられ、広く使用されている実態が確認できる（6.（2）項参照）。

以上より、検討会議は、本薬を用いた子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定に係る有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

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

効能・効果及び効能・効果に関連する注意については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定
子宮頸癌、子宮体癌

【効能・効果に関連する注意】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

本剤を用いたセンチネルリンパ節生検は、本検査法に十分な知識と経験を有する医師のもとで、実施が適切と判断される症例において実施すること。なお、症例の選択にあたっては、最新の関連ガイドライン等を参照し、適応となる腫瘍径や部位等について十分な検討を行うこと。

【設定の妥当性について】

海外における承認状況、並びに国内外の臨床試験成績及び診療ガイドラインの記載内容を踏まえて、本薬を用いた子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定に係る有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考えられることから（7.（3）項参照）、上記のように効能・効果を設定することが妥当と判断する。

既承認の乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定における使用時と同様に、子宮体癌及び子宮頸癌において使用する場合にも、センチネルリンパ節生検に関する知識及び経験を有する医師のもとで実施されるべきであり、症例の選択にあたっては、最新の診療ガイドライン等に示された種々の情報に基づき対象とする腫瘍径や部位等も考慮して系統的リンパ節郭清の省略の可能性を総合的に検討する必要があることから、上記の

ように効能・効果に関連する注意を設定することが適切と考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量及び用法・用量に関連する注意については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

子宮頸癌及び子宮体癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして 25 mg を 20 mL の注射用水で溶解し、通常 4 mL を子宮頸部に適宜分割して投与する。

【用法・用量に関連する注意】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

なし

【設定の妥当性について】

以下の 1) ～3) の検討より、検討会議は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定することが妥当と判断する。

1) 投与部位について

投与部位について、子宮体癌の要望用法・用量における投与部位は子宮頸部又は子宮体部とされており、国内の臨床試験及び使用実態において、子宮体部への投与も認められる(5. (1) 及び 6. (2) 項参照)。しかしながら、海外の承認用法・用量、海外の診療ガイドラインにおける投与部位は、子宮体癌、子宮頸癌ともに子宮頸部とされており(3. (1) 及び 5. (4) 項参照)、本薬を子宮体部に投与した際の有効性に係るエビデンスは限られていることから、本薬の投与部位は、子宮体癌、子宮頸癌ともに子宮頸部とすることが妥当と判断する。また、海外承認の根拠となった臨床試験を含む海外臨床試験及び国内の使用実態に係る公表文献において、本薬が子宮頸部の主に 2 又は 4 カ所に分割して投与されていたことから、本薬を子宮頸部に適宜分割して投与する旨記載することが妥当と判断する。

2) 濃度及び総投与量について

本薬の濃度及び総投与量について、米国、加国及び豪州では、承認の根拠となった海外の臨床試験⁷⁾の規定に基づき、濃度は 1.25 mg/mL、総投与量は 5 mg として承認されている。本薬の濃度について、国内の使用実態に係る公表文献における濃度は 0.05～5 mg/mL と幅があるが、国内のアンケート調査の結果から、1.25 mg/mL で投与されている実態が確認できることから(5. (1) 及び 6. (2) 項参照)、要望用法・用量及び海外の承認用法・用量における濃度である 1.25 mg/mL とすることが妥当と判断する。また、総投与量について、要望用法・用量では規定はないが、本薬の診断能に影響を及ぼす可能性が否定できな

いことから、用法・用量に規定することが適切と考える。国内の使用実態に係る公表文献における総投与量は 0.25～2.5 mg であり、海外の承認用法・用量における総投与量（5 mg）の投与実態は直接的には確認できないが、国内のアンケート調査の結果から、約 4 割（開腹手術:42%、腹腔鏡手術又はロボット支援下手術:41%）の施設で 1.25 mg/mL 又は 2.5 mg/mL の濃度、過半数（開腹手術:60%、腹腔鏡手術又はロボット支援下手術:80%）の施設で 4 mL 以上の容量が使用されていることが確認できることから（6.（2）項参照）、総投与量として 5 mg は、本邦における使用実態の範囲内と考える。以上より、総投与量は 4 mL（5 mg）とすることが妥当と判断する。

3) RI 法との併用について

本薬の既承認の効能・効果である乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定について、用法・用量に関連する注意において、「可能な限り本剤とラジオアイソトープ法を併用することが望ましい。その際には、併用する薬剤の電子添文を参照した上で使用すること。」とされている。一方、子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定について、国内外の診療ガイドラインにおいて、本薬を用いた蛍光法と RI 法の併用を推奨する記載はなく、海外のメタ・アナリシスにおいて、本薬を用いた子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定率が RI 法と同等かそれ以上であることが報告されている（5.（2）及び 5.（4）項参照）。以上より、子宮体癌及び子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定における本薬の使用においては、可能な限り RI 法と併用する旨の注意喚起を行う必要はないと判断する。

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

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

（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

なし。

（3）その他、製造販売後における留意点について

なし。

10. 備考

なし

1 1. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書：SPY AGENT GREEN (Novadaq Technologies ULC)
- 2) 英国添付文書：Verdye 5 mg/mL injection (Diagnostic Green Limited)
- 3) 独国添付文書：VERDYE (Diagnostic Green GmbH)
- 4) 仏国添付文書：INFRACYANINE 25 mg/10 ml (SERB)
- 5) 加国添付文書：SPY AGENT GREEN (Novadaq Technologies ULC)
- 6) 豪州添付文書：SPY AGENT GREEN (Stryker Australia Pty Ltd)
- 7) Frumovitz et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 1394-403.
- 8) Paley et al. A prospective investigation of fluorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 117 e1-7.
- 9) Rossi et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18: 384-92.
- 10) Rozenholc et al. Green versus blue: Randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;153: 500-4.
- 11) Backes et al. Prospective clinical trial of robotic sentinel lymph node assessment with isosulfane blue (ISB) and indocyanine green (ICG) in endometrial cancer and the impact of ultrastaging (NCT01818739). *Gynecol Oncol.* 2019;153(3):496-9.
- 12) Lühns et al. Combining Indocyanine Green and Tc99-nanocolloid does not increase the detection rate of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer compared to Indocyanine Green alone. *Gynecol Oncol.* 2020; 156: 335-40.
- 13) Kataoka et al. The importance of para-aortic lymph nodes in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer by using hysteroscopic radio-isotope tracer injection combined with subserosal dye injection: Prospective study. *Gynecol Oncol.* 2016; 140: 400-4.
- 14) Tanaka et al. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery can eliminate systemic lymphadenectomy for patients with early stage endometrial cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018; 23: 305-13.
- 15) Tanaka et al. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery for uterine cervical cancer using 99m-technetium-tin colloid, indocyanine green, and blue dye. *J Gynecol Oncol.* 2017; 28: e13.
- 16) Ruscito et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes—A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3749-56.

- 17) How et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol.* 2018; 70: 194-214.
- 18) Zhang et al. Sentinel lymph node biopsy in early stage cervical cancer: A meta-analysis. *Cancer Med.* 2021; 10: 2590-600.
- 19) Science and Practice 産科婦人科臨床シリーズ 5 悪性腫瘍. 中山書店 2020. P125-30.
- 20) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Uterine Neoplasm Version 3. 2025.
- 21) Concin et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 12-39.
- 22) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer Version 4. 2025.
- 23) Cibula et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer —Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 649-66.
- 24) 子宮体がん治療ガイドライン 2023 年版. 日本婦人科腫瘍学会. 2023. P73-5.
- 25) 子宮頸癌治療ガイドライン 2022 年版. 日本婦人科腫瘍学会. 2022. P102-5.
- 26) Togami et al. Survey of the clinical practice pattern of using sentinel lymph node biopsy in patients with gynecological cancers in Japan: the Japan Society of Gynecologic Oncology study. *Int J Clin Oncol.* 2021; 26: 971-9.
- 27) 古川直人、他. Photo dynamic eye (PDE) 装置を用いた子宮頸癌センチネルリンパ節同定についての検討. *日本産科婦人科学会雑誌.* 2009; 61: 644.
- 28) 梅村康太、他. 子宮頸癌手術におけるインドシアニングリーンを用いた蛍光色素による腹腔鏡下センチネルリンパ節同定法. *日本産科婦人科内視鏡学会雑誌.* 2015; 31: 155-60.
- 29) 田中智人、他. 子宮体癌におけるセンチネルリンパ節生検. 日本癌治療学会学術集会抄録集 54 回. 2016 MS60-1.
- 30) 梅村康太、他. 子宮頸癌における ICG を用いた腹腔鏡下センチネルリンパ節マッピング. *日本産科婦人科学会雑誌.* 2017; 69: 957.
- 31) Togami S, Ushiwaka T, Fukuda M, et al. Comparison of radio-isotope method with 99m technetium and near-infrared fluorescent imaging with indocyanine green for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2022; 52: 24-8.

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）

インドシアニングリーン

リンパ管、リンパ節のリンパ流状態観察（赤外線照射時の蛍光測定による）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：インドシアニンググリーン	
	販売名：ジアグノグリーン注射用 25 mg	
	会社名：第一三共株式会社	
要望者名	日本形成外科学会、日本リンパ浮腫治療学会、日本脈管学会	
要望内容	効能・効果	リンパ管、リンパ節のリンパ流状態観察（赤外線照射時の蛍光測定による）
	用法・用量	2.5～5.0 mg/mL（0.25～0.50%）ICG 溶液を、1 箇所あたり 0.10～0.20 mL を皮下または皮内注射する。（最大量で 0.3 mg/kg 以下）
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	該当なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

（1）適応疾病の重篤性についての該当性

インドシアニンググリーン（以下、「本薬」）は、リンパ浮腫の治療であるリンパ管静脈吻合術において、術前及び術中のリンパ管の同定・走行確認、及び吻合部の開存確認に使用される。リンパ管静脈吻合術においてリンパ管の同定・走行確認、及び吻合部の開存確認ができない場合には、リンパ管静脈吻合術を適切に実施できず、リンパ浮腫の進行を抑制することが困難となるため、病期の進行とともに皮膚状態の悪化及び合併症等が出現し、弾性着衣の使用やスキンケア等の複合的治療の継続が必須となることから、患者の日常生活に著しい影響を及ぼすと考えられる（リンパ浮腫診療ガイドライン、リンパ浮腫学会; 2024）。以上より、「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」に該当すると判断した。

（2）医療上の有用性についての該当性

本邦においては、現時点で、リンパ管静脈吻合術時におけるリンパ管の同定・走行確認、

及び吻合部の開存確認に係る効能・効果で承認されている医薬品はないことから、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

また、医師主導治験として実施された国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目とされた術前蛍光リンパ管造影検査に基づき切開した部位でのリンパ管の同定率〔95%信頼区間〕は97.7%〔95.1～99.2%〕であり、要望内容に係る本薬の有効性が確認された。当該試験において、本薬に関連のある有害事象は57例中1例（注射部位発赤）に認められ処置なく回復したことを踏まえると、要望内容に係る本薬の安全性に大きな問題はないと考えられる。以上より、実施された医師主導治験に基づき要望内容に関する臨床的有用性が示されたと考えられる。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

（1） 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：SPY AGENT GREEN (Novadaq Technologies ULC) ¹⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	要望内容に関する承認はない（2025年6月現在）
備考	
2) 英国：Verdye (Diagnostic Green Ltd.) ²⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	要望内容に関する承認はない（2025年6月現在）
備考	
3) 独国：VERDYE (Diagnostic Green GmbH) ³⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	要望内容に関する承認はない（2025年6月現在）
備考	
4) 仏国：INFRACYANINE 25 mg/10 ml (SERB) ⁴⁾	

効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	要望内容に関する承認はない（2025 年 6 月現在）
備考	
5）加国：SPY AGENT GREEN（Novadaq Technologies ULC） ⁵⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	要望内容に関する承認はない（2025 年 6 月現在）
備考	
6）豪州：SPY AGENT GREEN Indocyanine green（Stryker Australia Pty Ltd） ⁶⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	要望内容に関する承認はない（2025 年 6 月現在）
備考	

（２） 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1）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）	
ガイドラインの根拠論文	
備考	該当するガイドラインはない。
2）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	該当するガイドラインはない。
3) 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	該当するガイドラインはない。
4) 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	該当するガイドラインはない。
5) 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	該当するガイドラインはない。
6) 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	該当するガイドラインはない。

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

なし

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。 <海外における臨床試験等> なし <日本における臨床試験等> 1) A phase III, multicenter, single-arm study to assess the utility of indocyanine green fluorescent lymphography in the treatment of secondary lymphedema. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. (J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2022; 10: 728-37.e3.) ^{7) 8)} リンパ管静脈吻合術を予定している成人の四肢続発性リンパ浮腫患者 (57 例、114 肢) を対象に、当該手術における本薬を用いたリンパ管造影の有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導の国内第Ⅲ相試験が実施された。 本試験は、診断期及び治療期から構成され、診断期に術前の本薬を用いたリンパ管造影及び ^{99m}Tc リンパシンチグラフィ^{注1)} でリンパ管静脈吻合術の適応対象と判断された被験者が治
--

療期に組み入れられた。治療期には術中の本薬を用いたリンパ管造影にて、吻合に適したリンパ管の同定及び吻合部位の開存性の評価が実施された。

本薬（2.5 mg/mL）は、0.2 mL を対象肢（リンパ浮腫の確認された上肢又は下肢）の両側5カ所^{注2)}に皮下投与することとされた。また、術中、リンパ管吻合後に、吻合部位1カ所につき本薬（2.5 mg/mL）0.2 mL を吻合部より末梢側に皮下投与することとされた。

登録された57例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、治療期に組み入れられリンパ管静脈吻合術時に本薬を用いたリンパ管造影が実施された55例が、最大の解析対象集団（以下、「FAS」）とされ、有効性の解析対象集団とされた。FAS とされた症例の評価部位は計263部位^{注3)}であり、上肢及び下肢でそれぞれ57部位及び下肢206部位であった。

有効性について、主要評価項目とされた術前の本薬を用いたリンパ管造影に基づき切開した部位でのリンパ管の同定率〔95%信頼区間〕は97.7%〔95.1～99.2%〕（256/262部位^{注4)}）であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値（80%）を上回った。上肢リンパ管及び下肢リンパ管におけるそれぞれの同定率は100%〔93.7～100%〕（57/57部位）及び97.1%〔93.7～98.9%〕（199/205部位^{注4)}）であった。また、吻合部位の開存性評価において、本薬を用いたリンパ管造影法で開存が確認でき、従来法^{注5)}では確認できなかった割合は16.5%（44/267件）、従来法で同様に開存が確認できた割合は78.7%（210/267件）、従来法のみで開存が確認できた割合は2.2%（6/267件）、いずれの手法でも開存が確認できなかった割合は2.6%（7/267件）であった。

安全性について、安全性解析対象57例における有害事象の発現割合は63.2%（36/57例）であったが、本薬に関連のある有害事象は注射部位発赤1.8%（1/57例）のみであり、処置無しで翌日に回復した。

注1) ヒト血清アルブミンジェチレントリアミン五酢酸テクネチウム（^{99m}Tc）注射液が使用された

注2) 上肢：第2指間、第4指間、橈骨茎状突起遠位端と第1中手骨頭を結ぶ直線上遠位3/4地点、尺骨茎状突起遠位端、長掌筋腱前腕遠位。下肢：第1趾間、第4趾間、内果下、外果下、第5中足骨頭と外果を結ぶ直線上中間点。

注3) 術前観察で線状の蛍光像が観察された部位を切開することとされた。肢を4領域（上肢：尺骨茎状突起より近位6 cm、肘窩より遠位4 cm、肘窩より近位4 cmを境界とする。下肢：内果中央より近位6 cm、膝窩より遠位4 cm、膝窩より近位4 cmを境界とする。）に分け、評価対象とする切開部位は領域内で最大2カ所、かつ連続する線状の蛍光像に対して1カ所とされた。

注4) 欠測の1部位を除く。

注5) 吻合部のリンパ液または血液の移動の視認、又はpatency test（攝子を2本用いて静脈の流れをせき止め、2本の攝子の間を一旦液体の無い状態とした後、末梢側のみ攝子を離して吻合部における液体の移動を確認する）

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

1) Near-infrared fluorescence imaging for the prevention and management of breast cancer-related lymphedema: A systematic review. (Eur J Surg Oncol 2019; 45: 1778-86) ⁹⁾

乳癌術後の上肢リンパ浮腫に対する本薬を用いたリンパ管造影法に関する 33 報 (2016 例) の論文を対象としたシステマティック・レビューであり、リンパ管静脈吻合術におけるリンパ管造影に関する報告 (17 報) に基づき、以下の内容が記載されている。

- ・ Supermicrosurgery によるリンパ管静脈吻合術の術前又は術中に行うリンパ管造影に用いる本薬の濃度は 2.5～5.0 mg/mL、容量は 0.01～0.2 mL、投与経路は皮下投与又は皮内投与であった。
- ・ リンパ管静脈吻合術において本薬を用いたリンパ管造影は、術中の吻合部の開存性を管理する補助として使用でき、本薬を用いたリンパ管造影を行った患者における術後の腕の体積は 12 カ月後で 33～61%、3 年後で 38%減少したと報告されている。

2) Indocyanine green applications in plastic surgery: A review of the literature. (J Plast Reconstr Aesthet Surg 2017; 70: 814-27.) ¹⁰⁾

本薬を用いた蛍光画像検査に関する総説であり、以下の内容が記載されている。

- ・ 本薬を用いた蛍光画像検査の用途は、大きく分けて、①乳癌や悪性黒色腫の手術の際のセンチネルリンパ節の同定のためのリンパ管造影、②リンパ浮腫症に対する診断とリンパ管静脈吻合術の際のリンパ管同定のためのリンパ管造影、③遊離皮弁手術の際の皮弁血流を見るための血管造影である。
- ・ リンパ管静脈吻合術時に本薬を用いたリンパ管造影を行うことで、潜在性の吻合不全領域を検出することができる。
- ・ 慢性リンパ浮腫患者におけるリンパ管造影では、本薬 (2.5 mg/mL) は 0.1～0.3 mL での投与が多く報告されている。

(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>

1) ICG Fluorescence imaging and navigation surgery. ¹¹⁾

以下の内容が記載されている。

- ・ リンパ浮腫に対する手術としてリンパ流再建法が実施されており、その中でも現在ではリンパ管静脈吻合術が主流である。リンパ流を再建する上では、脂肪組織内の細く透明なリンパ管を発見する必要があるが、本薬を用いたリンパ管造影法は、放射線を使用せずにリアルタイムでリンパ管を可視化できるため、リンパ管の同定率が向上する。
- ・ リンパ管静脈吻合術において、本薬を用いたリンパ管造影法によるリアルタイム画像は有用である。この際、本薬は皮内又は皮下に投与される。本薬 25 mg を 2 mL の水で溶解し、注入時の痛みを和らげるため 2 mL の 1%キシロカインを添加して使用する。1 カ所あたり、皮内に 0.04 ml、皮下に 0.06 ml の合計 0.1 ml を投与する。なお、

下肢では3カ所、上肢では5カ所に注入する。本薬を用いたリンパ管造影法により、線維化がなく、吻合に必要な流量の多いリンパ管を検出することは重要である。

＜日本における教科書等＞

2) ICG 蛍光 Navigation Surgery のすべて-光るリンパ節、脈管、臓器を追う¹²⁾

以下の内容が記載されている。

- ・ 本薬を皮下投与し赤外線を照射すれば、正常四肢では本薬が蛍光を発しながらリンパ管内を急速に還流されるのが確認でき、浮腫部では還流機能障害の程度が直視下に容易に確認できる。
- ・ リンパ管静脈吻合術において、本薬を用いたリンパ管造影法を行えば、還流機能を有するリンパ管を皮膚上から識別でき、術中に局所麻酔下の小切開で確実に機能を有するリンパ管を簡単に露出することが可能となった。
- ・ 本薬を用いたリンパ管造影法は、局所麻酔後、立位で本薬 0.2～0.3 ml (0.5% (5 mg/mL)) を両側足背部に皮下投与し、赤外線カメラを用いることで、リンパ管内を移動する蛍光をリアルタイムで観察できる。リンパ浮腫患者においては、本薬が注射部位に留まり中枢側のリンパ管像が観察されない、本薬を注射した足全体に蛍光が広がる、皮膚逆流、中枢側リンパ管の途絶と末梢側リンパ管の蛇行拡張等が観察される。

（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＞

該当なし。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 形成外科診療ガイドライン 2021 年版 改訂第二版¹³⁾

以下の内容が記載されている。

- ・ 本薬を用いたリンパ管造影は、リンパ浮腫の診断、重症度評価、発症リスク評価に有用性ある可能性が高い。また、リンパ管静脈吻合術における術前計画や術中のリンパ管同定において特に有用性が高い（推奨度 2C（弱い推奨、弱い根拠））

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

企業において、要望内容に関連する開発は行っていない。

（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

<本邦における臨床試験成績>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構の支援を受け、医師主導治験として実施された国内第Ⅲ相試験^{7)、8)}において、リンパ管静脈吻合術時における本薬を用いたリンパ管造影に係る有効性及び安全性が確認された(5.(1)項参照)。

<本邦における臨床使用実態>

1) リンパ浮腫画像検査の実態について：日本形成外科学会認定施設を対象とした全国アンケート調査から(リンパ学 2018; 41: 81-5)¹⁴⁾

日本形成外科学会認定施設 318 施設を対象にリンパ浮腫診療に関するアンケート調査を実施した(調査期間：2016 年 8～9 月)。36 施設(11.3%)から回答が得られ、2010～2015 年のリンパ管静脈吻合術の施行件数上位 20 施設のうち 11 施設が回答に含まれていた。回答を得た 36 施設のうち、リンパ管静脈吻合術を実施している施設は 28 施設であり、そのうち 27 施設でリンパ管静脈吻合術時に本薬を用いたリンパ管造影が行われており、その使用実態は以下のとおりであった。

- ・ リンパ管造影に用いた本薬の濃度は、2.5 mg/mL が 52% (14/27 施設)、5 mg/mL が 19% (5/27 施設)、1.25 mg/mL が 7% (2/27 施設)、6.25 mg/mL が 7% (2/27 施設)、不明が 15% (4/27 施設)であった。
- ・ 投与経路は、皮内投与が 59% (16/27 施設)、皮下投与が 22% (6/27 施設)、皮内・皮下投与併用が 19% (5/27 施設)であった。
- ・ 投与部位について回答が得られた施設は上肢 12 施設、下肢 13 施設であった。上肢では、1 カ所目に第 1 指間が 58% (7/12 施設)、第 2 指間が 42% (5/12 施設)であり、2 カ所目に第 4 指間に追加しているのが 58% (7/12 施設)、さらに 42% (5/12 施設)では 3 カ所目に手関節掌側に追加していた。下肢では、1 カ所目に第 1 趾間が 85% (11/13 施設)、第 2 趾間が 15% (2/13 施設)であり、2 カ所目に外果 46% (6/13 施設)、内果 15% (2/13 施設)、第 4 趾間 23% (3/13 施設)、第 3 趾間 8% (1/13 施設)及び足底部 8% (1/13 施設)に追加していた。なお、2 施設では手術時に随時追加していた。
- ・ 濃度と注射総量より総投与量が計算できた施設は上肢 19 施設、下肢 20 施設であり、本薬の総投与量(平均[範囲])は、上肢で 2.4 mg [0.25～6.25 mg]、下肢で 2.7 mg [0.13～6.25 mg]であった。

安全性について、副作用として注射部位の発赤等の軽度の局所症状(3 件)、気分不良等の軽度の全身症状(1 件)が報告されたが、いずれも重篤ではなかった。

2) 本邦における臨床使用実態に関する文献報告¹⁵⁻²¹⁾

要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する報告のうち、リンパ管静脈吻合術におけるリンパ管の同定又は吻合部の開存確認の目的で使用され、本薬の用法・用量に関する情報が記載された報告は、表 1 のとおりであった。

表 1 リンパ管静脈吻合術における本邦での本薬の使用実態

文献 番号	例数	原疾患	濃度 (mg/mL)	各投与量 (mL)	投与 経路	投与部位	安全性	有効性
15	2	子宮頸癌（1 例）、原発性 リンパ浮腫	—	0.5	皮下	上肢：指間・前腕 下肢：趾間、アキ レス腱外側	—	術後浮腫改善。 ^{注3)}
16	9	—	—	0.2	皮下	内果、外果、第1 趾間、第4趾間	—	44%の患者で外果から大腿へ向 かうリンパ管の造影を認めた。
17	1	リンパ管腫 (右鼠径部)	—	0.1	皮下	腹壁、趾間、陰囊	合併症な し	術後2年で再発所見なし。 ^{注3)}
18	74	—	—	— (総投与 量：0.3)	皮内	臍の高さ及び大 腿基部領域の患 肢側中央	—	リンパ浮腫における鼠径リン パ節の描出は、同側のみが13 例、対側のみが51例、両側が 18例に認められた。 ^{注3)}
19	5	—	5.0	—	皮内	両側趾間部、足、 膝関節周辺部	—	有効率 10.4±4.9%。 ^{注3)、注4)}
20	1	乳癌	—	0.2～0.3	皮下	—	—	術後2年で症状が改善。 ^{注3)}
21	2	乳癌（1例）、 膀胱癌（1例）	2.5	—	皮内	—	—	リンパ管静脈吻合術に適した 線状のリンパ管造影所見を確 認できた。

注3) 本薬を用いたリンパ管造影の診断性能ではなく、本薬を用いたリンパ管造影をリンパ管静脈吻合術に併用した際のリンパ浮腫の改善に係る結果。

注4) 術前と比較した術後の患肢の変化割合から術前と比較した術後の非患肢の変化割合を減じた値。

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

公的な研究事業として実施された国内第Ⅲ相試験^{7)、8)}の結果、本薬について、リンパ管静脈吻合術に係るリンパ管の同定に関する有効性が検証され、吻合部の開存確認においても有用性が示された（5. (1) 項参照）。また、国内外の教科書、診療ガイドライン等及び国内の臨床使用実態に係る文献報告においても、リンパ管静脈吻合術の施行に際して、本薬を皮下又は皮内に投与することでリンパ管の同定及び吻合部の開存確認が可能となることが記載、又は報告されている。

以上より、検討会議は、日本人において、本薬を用いたリンパ管造影に係る有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

(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

公的な研究事業として実施された国内第Ⅲ相試験^{7)、8)}において認められた本薬に関連のある有害事象は、既承認の効能・効果で使用した際にも発現することが知られている注射部位発赤のみであった（5. (1) 項参照）。また、国内の臨床使用実態に係る文献報告では有害事

象は認められなかった。

さらに、本邦でのジアグノグリーン注射用 25 の初回承認時（1972 年 12 月）から 2025 年 5 月までに収集した市販後の安全性情報において、要望効能・効果及び用法・用量で本薬を使用したときの副作用は報告されていない。以上を踏まえると、リンパ管静脈吻合術に係るリンパ管の同定及び吻合部の開存確認を目的とした本薬の使用に関して、既承認の他の効能・効果での使用時を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと判断できる。

以上より、検討会議は、日本人において、本薬を用いたリンパ管造影に係る安全性は許容可能であると考ええる。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

公的な研究事業として実施された国内第Ⅲ相試験^{7)、8)}の結果等から、本薬について、リンパ管静脈吻合術に係るリンパ管の同定及び吻合部の開存確認に係る有効性が示され、安全性についても特段の懸念は示されていない（7.（１）及び（２）項参照）。また、国内外の教科書、診療ガイドライン等において、本薬がリンパ管静脈吻合術に係るリンパ管の同定及び吻合部の開存確認に有用である旨が記載されており（5.（３）及び 5.（４）項参照）、公表文献等から、国内において、公的な研究事業として実施された国内第Ⅲ相試験[○]と同様の方法で本薬が広く使用されている実態が確認できる（6.（２）項参照）。

以上より、検討会議は、本薬を用いたリンパ管造影に係る有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

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

公的な研究事業として実施された国内第Ⅲ相試験^{7)、8)}において、リンパ管静脈吻合術に係るリンパ管の同定及び吻合部の開存確認における臨床的有用性が示されたことから（5.（１）項参照）、検討会議は、効能・効果は以下のように設定することが適切と判断する。

【効能・効果】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

リンパ管静脈吻合術に係るリンパ流の評価

（２）用法・用量について

公的な研究事業として実施された国内第Ⅲ相試験^{7)、8)}において、リンパ管静脈吻合術に係るリンパ管の同定及び吻合部の開存確認における臨床的有用性が示されたこと、並びに国内外の教科書、診療ガイドライン等及び国内の臨床使用実態に係る文献報告を踏まえ（7.（１）及び（２）項参照）、検討会議は、用法・用量は以下のように設定することが適切と判断する。

【用法・用量】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

インドシアニングリーンとして 25 mg を 10 mL の注射用水で溶解し、通常 1 mL をリンパ管静脈吻合術を行う肢の皮下又は皮内に適宜分割して投与する。

（３）上記（１）及び（２）以外の添付文書の記載内容について

１）国内外の添付文書の記載内容（注意喚起等）の異同について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

２）上記１）以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

なし。

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

なし。

（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

なし。

（３）その他、製造販売後における留意点について

なし。

１０．備考

なし。

１１．参考文献一覧

- １） 米国添付文書：SPY AGENT GREEN（Novadaq Technologies ULC）
- ２） 英国添付文書：Verdye 5 mg/mL injection（Diagnostic Green Limited）
- ３） 独国添付文書：VERDYE（Diagnostic Green GmbH）
- ４） 仏国添付文書：INFRACYANINE 25 mg/10 ml（SERB）
- ５） 加国添付文書：SPY AGENT GREEN（Novadaq Technologies ULC）
- ６） 豪州添付文書：SPY AGENT GREEN（Stryker Australia Pty Ltd）

- 7) Akita S et al. A phase III, multicenter, single-arm study to assess the utility of indocyanine green fluorescent lymphography in the treatment of secondary lymphedema. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2022; 10: 728-37.e3.
- 8) 「続発性（二次性）リンパ浮腫患者を対象とした ICG 蛍光リンパ管造影によるリンパ浮腫診断・治療の有効性及び安全性を評価する単群オープン試験」総括報告書 1.0 版（作成日：2021 年 3 月 29 日）
- 9) Abbaci M et al. Near-infrared fluorescence imaging for the prevention and management of breast cancer-related lymphedema: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2019; 45: 1778-86.
- 10) Burnier P et al. Indocyanine green applications in plastic surgery: A review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2017; 70: 814-27.
- 11) ICG Fluorescence imaging and navigation surgery. Springer 2016. P423-74.
- 12) ICG navigation surgery のすべて. 株式会社インターメディカ 2008. P288-325.
- 13) 形成外科診療ガイドライン 1 2021 年版. 金原出版株式会社; 2021. P491-3.
- 14) 品岡玲、他. リンパ浮腫画像検査の実態について：日本形成外科学会認定施設を対象とした全国アンケート調査から. リンパ学 2018; 41: 81-5.
- 15) 貴島顕二. 当院におけるリンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合による外科的治療. 京都第二赤十字病院医学雑誌. 2019; 40: 8-12.
- 16) 塗隆志、他. LVA における ICG 注射部位の検討. 日本マイクロサージャリー学会学術集会プログラム・抄録集 45 回 2018: 191.
- 17) 中堀亮一、他. リンパ浮腫に対するリンパ管細静脈吻合術. 小児外科. 2015; 47: 86-90.
- 18) 友枝裕人、他. リンパシンチグラフィーと ICG 蛍光リンパ管造影を用いた続発性下肢リンパ浮腫における下腹部表在性リンパ流の検討. リンパ学. 2013; 36: 79-84.
- 19) 山口憲昭、他. 末梢における静脈角形成術：弁構造を有したリンパ管静脈吻合. リンパ学. 2012; 35: 81-3.
- 20) 長田佳郎. 四肢のリンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合. 信州医学雑誌. 2009; 57: i-ii.
- 21) 津下到、他. リアルタイム画像投影ナビゲーションを用いたリンパ管静脈吻合術の試み. 日本形成外科学会誌. 2022; 42: 485-6.

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）
 ترامチニブ ジメチルスルホキシド付加物
 再発した低異型度漿液性卵巣癌または腹膜癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名： ترامチニブ ジメチルスルホキシド付加物	
	販売名：メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg	
	会社名：ノバルティスファーマ株式会社	
要望者名	公益社団法人日本臨床腫瘍学会、公益社団法人日本婦人科腫瘍学会、卵巣がん体験者の会スマイリー	
要望内容	効能・効果	再発した低異型度漿液性卵巣癌または腹膜癌
	用法・用量	通常、成人には ترامチニブ として 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
	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		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 6 年 9 月 27 日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

3. 公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、有効性及び安全性について以下のように説明している。

- 有効性について、国内外の臨床試験（GOG281/LOGS 試験及び NCCH1901 試験）（別紙の企業見解 p6～7 及び 10～11）並びに国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献等から、遺伝子変異型によらず、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌（腹膜癌、卵管癌及び卵巣癌）に対して ترامチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。
- 安全性について、国内外の臨床試験（GOG281/LOGS 試験及び NCCH1901 試験）の成績（別紙の企業見解 p7～8 及び 11）並びに公表論文において、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌（腹膜癌及び卵巣癌）患者に対して本薬を投与した際に認

められた主な有害事象は、概ね既知の有害事象であり、新たな安全性シグナルは認められなかった。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、上記の企業見解を提出した企業の有効性及び安全性に係る説明に加え、以下の点を確認した。

- 国内外の臨床試験で認められた有害事象は、概ね本邦の添付文書で既に注意喚起されている事象である。
- 米国では2013年、欧州では2014年に承認される等、使用実績が蓄積されている。

以上より、検討会議は、本邦において本薬は再審査期間中¹であり、日本人における安全性の情報収集等を継続する必要があるものの、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巢癌に対する本薬の臨床的有用性は、本報告書に記載した情報により説明可能であることから、追加の臨床試験を実施することなく、本検討会議の公知申請の枠組みで対応可能と判断した。

4. 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

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巢癌

【効能・効果に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈低異型度漿液性卵巢癌〉

- ・ 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、遺伝子変異型によらず、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巢癌（腹膜癌、卵管癌及び卵巢癌）に対する本薬の臨床的有用性は、説明可能と考える（3.「公知申請の妥当性について」の項参照）ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。

（2）用法・用量について

¹ 承認条件として、「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付され、安全性検討事項として、心臓障害、眼障害、肝機能障害、横紋筋融解症、発熱、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、間質性肺疾患、脳血管障害（脳出血、脳血管発作等）、腎機能障害、受胎能の低下、胚・胎児発生に対する影響、成長発達障害が設定されている。初回承認時に付された再審査期間は2026年3月27日に終了予定。

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

通常、成人にはトラメチニブとして 2mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する注意】（要望内容に対して追加する部分のみ抜粋）

〈低異型度漿液性卵巢癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巢癌に対する本薬の臨床的有用性は、説明可能と考える（3.「公知申請の妥当性について」の項参照）ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。

5. 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

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

（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

なし

（3）その他、製造販売後における留意点について

本薬に対しては、既承認の効能・効果に係る審査を踏まえ、医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）²が策定されている。

「3. 公知申請の妥当性について」及び上記（1）における検討等を踏まえ、本要望に係る効能・効果の追加に際し、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと考える。また、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巢癌に対して既承認の効能・効果と同様の追加のリスク最小化活動（下表参照）を実施することが適切と考える。

追加の医薬品安全性監視活動

有効性に関する調査・試験

追加のリスク最小化活動

² 「メキニスト錠 0.5 mg、メキニスト錠 2 mg、メキニスト小児用ドライシロップ 4.7 mg に係る RMP（2024 年 11 月 20 日提出）」

<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査	- 医療従事者向け資材の作成及び配布 - 患者向け資材の作成及び配布
--	--	---

下線：今般追加する効能・効果に対して実施することが適切と考える活動

6. 備考

7. 参考文献一覧

なし

（添付資料）

別紙 開発要請に対する企業見解

別添 第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議（令和 6 年 9 月 27 日）資料 3-4（抄）

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企業見解

トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物

再発した低異型度漿液性卵巣癌または腹膜癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	
	販売名：メキニスト錠 0.5mg, 同錠 2mg	
	会社名：ノバルティスファーマ株式会社	
要望者名	公益社団法人日本臨床腫瘍学会, 公益社団法人日本婦人科腫瘍学会, 卵巣がん体験者の会スマイリー	
要望内容	効能・効果	再発した低異型度漿液性卵巣癌または腹膜癌
	用法・用量	通常, 成人にはトラメチニブとして 2mg を 1 日 1 回, 空腹時に経口投与する。なお, 患者の状態により適宜減量する。
	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	なし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

低異型度漿液性卵巣癌 (LGSOC) 及び低異型度漿液性腹膜癌 (LGSPC) は致死的な疾患であり, 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(検討会議) にて適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断された。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等 6 カ国では承認されていないものの, 海外診療ガイドライン及び海外における教科書の記載内容, 並びに海外臨床試験成績から, LGSOC 及び LGSPC に対して, 欧米等において標準的治療の一つに位置付けられていると考えられ, 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。したがって, 「ウ」に該当すると検討会議にて判断された。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	開発しておらず，承認されていない。
備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	開発しておらず，承認されていない。
備考	
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	開発しておらず，承認されていない。
備考	
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	開発しておらず，承認されていない。
備考	
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	開発しておらず，承認されていない。

備考	
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または豪州における開発の有無)	開発しておらず, 承認されていない。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	1) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer_Vesion 3.2024 2) Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version [NCI]
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発低異型度漿液性癌 (再発 LGSC) 1) Due to the superior outcomes reported in this trial, the NCCN panel recommends trametinib as a category 2A option for patients with recurrent low-grade serous carcinoma. 2) As LGSC is relatively chemoresistant, attention has focused on targeted therapies. Evidence (targeted therapies): Trametinib: Trametinib is a selective, reversible, allosteric inhibitor of MEK1/MEK2. A recent international, randomized, multicenter, phase II/III trial evaluated trametinib in patients with LGSC. [Level of evidence B1]
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1), 2) 記載はなく文献を引用している [文献における用法・用量は, 2mg を 1 日 1 回 (QD) 経口投与する]
ガイドラインの根拠論文	1), 2) Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al (2022) Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet; 399(10324):541-53.
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	1) Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, et al (2024) ESGO-ESMO-

	ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. Ann Oncol; 35(3):248-66. 2) British Gynaecological Cancer Society (BGCS) ovarian, tubal and primary peritoneal cancer guidelines: Recommendations for practice update 2024
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1) Patients with LGSC relapse should be considered for treatment with trametinib after platinum failure [I, A] or for endocrine therapy [II, A]. 2) Low-grade serous ovarian carcinoma (LGSOC) Recommendations: There is a 26 % response rate with trametinib in the advanced/ recurrent setting compared with second line chemotherapy or endocrine treatment (6 %) and this should be considered in those with prior chemotherapy. (Grade B)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載はなく文献を引用している [文献における用法・用量は、2mgを1日1回 (QD) 経口投与する]
ガイドラインの根拠論文	1), 2) Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al (2022) Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet; 399(10324):541-53.
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国 1)と同様
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国 1)と同様
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	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
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	

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

企業で実施した臨床試験はない。

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

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

PubMed において、「“trametinib” AND “low grade serous carcinoma”」を検索式として 2024 年 10 月に検索したが、要望書に記載された [Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al (2022) Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet; 399(10324):541-53.] 以外のものは該当しなかった。

＜海外における臨床試験等＞

1) Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al (2022) Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet; 399(10324):541-53.

試験の種類：ランダム化非盲検多施設共同第 2/3 相医師主導（IIT）試験

対象：18 歳以上の再発 LGSOC 又は LGSPC 患者

主要評価項目：intention-to-treat 集団に対して治験責任医師が評価した無増悪生存期間（PFS）

方法：本試験はトラメチニブ群（130 例）と標準治療群（130 例）の比較試験である。以下にトラメチニブ及び標準治療群の各薬剤の用法・用量を記載した。

- トラメチニブの用法・用量：2 mg を 1 日 1 回（QD）経口投与
- 標準治療群である各薬剤の用法・用量：
 - パクリタキセル：80 mg/m²を 28 日間サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目に静脈内投与
 - ペグ化リボソーマルドキソルビシン：40-50 mg/m²を 4 週間に 1 回静脈内投与
 - トポテカン：4 mg/m²を 28 日間サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目に静脈内投与
 - レトロゾール：2.5 mg を QD 経口投与
 - タモキシフェン：20 mg を 1 日 2 回経口投与

結果：

トラメチニブ群に 130 例（年齢中央値：55.3 歳）、標準治療群に 130 例（年齢中央値：56.6 歳）が登録された。KRAS, BRAF, 又は NRAS 遺伝子変異陽性患者は、トラメチニブ群 22 例（17%）標準治療群 22 例（17%）、遺伝子変異陰性患者はそれぞれ 42 例（32%）、48 例（37%）であった。

有効性評価：

主要解析では、217 件の PFS イベント [トラメチニブ群 101 例（78%）、標準治療群 116 例（89%）] が発生した。トラメチニブ群の PFS 中央値は 13.0 カ月（95%CI 9.9-15.0）であったのに対し、標準治療群では 7.2 カ月（95%CI 5.6-9.9）であった（ハザード比 0.48 [95%CI

0.36-0.64], $p < 0.0001$) [Log-rank 検定 (片側有意水準 2.5%)]. 全生存期間 (OS) 中央値は, 追跡不十分のデータであるが, トラメチニブ群 37.6 カ月, 標準治療群 29.2 カ月 (ハザード比 0.76 [95%CI 0.51-1.12], $p < 0.056$) と, トラメチニブ群で良好な成績であった。

KRAS, BRAF 又は NRAS 変異陽性患者及び変異陰性患者における PFS はともにトラメチニブ群の方が優れていた [それぞれ, ハザード比 0.55 (95% CI 0.28-1.07), ハザード比 0.64 [95%CI 0.39-1.03])。変異状態が PFS の予測因子になることは示されなかった (交互作用の検定, 多重比較調整済 p 値=0.72)。

また, 変異陰性患者における ORR [トラメチニブ群 8.3% (48 例中 4 例), 標準治療群 7.1% (42 例中 3 例)] より変異陽性患者における ORR [トラメチニブ群 50.0% (22 例中 11 例), 標準治療群 9.1% (22 例中 2 例)] は, トラメチニブ群では標準治療群に比べ顕著に良好であったが, 統計学的有意差は認められなかった (交互作用の検定, 多重比較調整済 p 値=0.11)。

安全性評価:

安全性解析対象集団におけるトラメチニブ群(128 例)で高頻度に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象 (AE) は, 発疹 (ざ瘡様発疹, 斑状丘疹状皮疹) (17 例, 13%), 貧血 (16 例, 13%), 高血圧 (15 例, 12%), 下痢 (13 例, 10%), 悪心 (12 例, 9%), 疲労 (10 例, 8%) であった。標準治療群 (127 例) で高頻度に発現した Grade 3 又は 4 の AE は, 腹痛 (22 例, 17%), 悪心 (14 例, 11%), 貧血 (12 例, 10%), 嘔吐 (10 例, 8%) であった (Table 1)。治療関連の死亡はなかった。新たな安全性シグナルは認められなかった。

解釈: トラメチニブは, 再発 LGSOC 及び LGSPC に対する新たな標準治療の選択肢となる。

Table 1 安全性解析対象集団における AE の発現状況 (20%以上の患者に発現した AE)

	トラメチニブ群 (N=128)				標準治療群 (N=127)			
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3
一般・全身障害								
疲労	93 (73%)	47 (37%)	36 (28%)	10 (8%)	74 (58%)	44 (35%)	25 (20%)	5 (4%)
末梢性浮腫	62 (49%)	44 (34%)	18 (14%)	0	15 (12%)	9 (7%)	5 (4%)	1 (1%)
胃腸障害								
腹痛	57 (45%)	37 (29%)	13 (10%)	7 (6%)	60 (47%)	27 (21%)	11 (9%)	22 (17%)
便秘	54 (42%)	43 (34%)	8 (6%)	3 (2%)	49 (39%)	38 (30%)	8 (6%)	3 (2%)
下痢	93 (73%)	57 (45%)	23 (18%)	13 (10%)	43 (34%)	29 (23%)	10 (8%)	4 (3%)
口腔粘膜炎	45 (35%)	34 (27%)	8 (6%)	3 (2%)	23 (18%)	13 (10%)	8 (6%)	2 (2%)
悪心	78 (61%)	43 (34%)	23 (18%)	12 (9%)	65 (51%)	39 (31%)	12 (9%)	14 (11%)
嘔吐	59 (46%)	40 (31%)	10 (8%)	10 (7%)	44 (35%)	24 (19%)	10 (8%)	10 (8%)
皮膚及び皮下組織障害								
皮膚乾燥	56 (44%)	46 (36%)	9 (7%)	1 (1%)	17 (13%)	16 (13%)	1 (1%)	0

(公知申請への該当性に係る企業見解の様式)

要望番号 ; IV-179

ざ瘡様発疹	81 (63%)	52 (41%)	21 (16%)	8 (6%)	13 (10%)	10 (8%)	2 (2%)	1 (1%)
斑状丘疹状皮膚疹	54 (42%)	30 (23%)	15 (12%)	9 (7%)	28 (22%)	21 (17%)	7 (6%)	0
血液及びリンパ系障害								
貧血	67 (52%)	30 (23%)	21 (16%)	16 (13%)	54 (43%)	23 (18%)	19 (15%)	12 (10%)
白血球数減少	28 (22%)	19 (15%)	8 (6%)	1 (1%)	21 (17%)	13 (10%)	5 (4%)	3 (2%)
傷害、中毒及び処置合併症								
アルカリホスファターゼ増加	32 (25%)	29 (23%)	1 (1%)	2 (2%)	11 (9%)	11 (9%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (37%)	43 (34%)	3 (2%)	1 (1%)	15 (12%)	13 (10%)	1 (1%)	1 (1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (22%)	24 (19%)	2 (2%)	2 (2%)	13 (10%)	11 (9%)	2 (2%)	0
クレアチニン増加	26 (20%)	21 (16%)	4 (3%)	1 (1%)	10 (8%)	7 (6%)	3 (2%)	0
代謝及び栄養障害								
食欲不振	34 (27%)	22 (17%)	10 (8%)	2 (2%)	24 (19%)	15 (12%)	8 (6%)	1 (1%)
高血糖	32 (25%)	26 (20%)	6 (5%)	0	25 (20%)	20 (16%)	3 (2%)	2 (2%)
低カリウム血症	26 (20%)	21 (16%)	0	5 (4%)	16 (13%)	11 (9%)	2 (2%)	3 (2%)
低マグネシウム血症	41 (32%)	34 (27%)	6 (5%)	1 (1%)	29 (23%)	27 (21%)	2 (2%)	0
低アルブミン血症	43 (34%)	19 (15%)	20 (16%)	4 (3%)	16 (13%)	8 (6%)	7 (6%)	1 (1%)
神経系障害								
頭痛	27 (21%)	22 (17%)	5 (4%)	0	24 (19%)	19 (15%)	4 (3%)	1 (1%)
末梢性感覚ニューロパチー	36 (28%)	31 (24%)	4 (3%)	1 (1%)	28 (22%)	23 (18%)	4 (3%)	1 (1%)
血管障害								
高血圧	50 (39%)	7 (6%)	28 (22%)	15 (12%)	27 (21%)	8 (6%)	13 (10%)	6 (5%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
呼吸困難	45 (35%)	31 (24%)	10 (8%)	4 (3%)	28 (22%)	20 (16%)	5 (4%)	3 (2%)
感染症及び寄生虫症								
尿路感染	29 (23%)	0	20 (16%)	9 (7%)	18 (14%)	0	12 (9%)	6 (5%)
<日本における臨床試験等> 1) なし								

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

要望書に記載されている文献以外を以下に記載した。いずれも「Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al (2022) Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous

ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet; 399(10324):541-53.」を参照し、トラメチニブは再発 LGSOC 及び LGSPC の治療に有用であることが記載されている。

- 1) Onoprienko A, Bartl T, Grimm C, et al (2024) Novel Targeted Agents in Advanced and Recurrent Low-Grade Serous Ovarian Cancer: A Silver Lining in the Therapy of a Chemoresistant Disease?. Cancers (Basel); 16(19):3268.
- 2) Quesada S, Bini M, Lebreton C, et al (2023) Update on new treatments for rare ovarian tumours. Curr Opin Obstet Gynecol; 35(1):27-33.

(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) なし

<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) National Comprehensive Cancer Network (2024) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer version 3

トラメチニブは再発 LGSC (卵巣癌, 卵管癌, 腹膜癌を含む) に対するカテゴリー2A の選択肢として推奨されている。

- 2) Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, et al (2024) ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. Ann Oncol; 35(3):248-66.

トラメチニブは、プラチナ製剤が無効であった再発 LGSC に対するカテゴリー (I, A) の選択肢として推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) なし

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

再発 LGSC に対する臨床試験成績及び国際的な診療ガイドラインの記載内容から、トラメチニブは海外において標準的治療として位置付けられているものの、本邦においては再発 LGSC に対して承認されておらず、日本臨床腫瘍学会、日本婦人科腫瘍学会及び卵巣がん体験者の会スマイリーから「再発低異型度漿液性卵巣癌又は腹膜癌」に関する効能追加

の要望書が提出された。しかしながら、本邦における再発 LGSOC 患者の年間患者数は約 750 人と推定され*、再発低異型度漿液性卵管癌（LGSFTC）及び再発 LGSPC 患者の推定年間患者はそれぞれ約 30 人*、90 人*と推測される。臨床試験に適格な患者はここからさらに絞られることから、国内臨床試験の実施は現実的でないと考えられ、本邦での開発は計画していない。

*対象患者数の算出方法は以下のとおりである：

卵巣癌、卵管癌及び腹膜癌の患者数は、厚労省患者調査 2023 から算出した。本邦における対象患者数は、卵巣の悪性新生物＜腫瘍＞として 48,000 人、その他及び部位不明の女性生殖器の悪性新生物＜腫瘍＞卵管として 2,000 人、及び後腹膜及び腹膜の悪性新生物＜腫瘍＞として 6,000 人である。卵巣癌の約 90%が上皮性卵巣癌であり、上皮性卵巣癌の約 5%が LGSC と報告されていることを考慮すると（UpToDate 2024）、LGSOC、LGSFTC、LGSPC はそれぞれ 2,160 人、90 人、270 人と算出される。薬物療法の対象となる Stage II-IV に該当する患者は、患者全体のうちの 49.4%であり（卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版、がん情報サービス 2022 年集計）、このうち再発患者数は、約 70%と報告されていることから（Nakayama et al 2024）、それぞれ 746 人、31 人、93 人と推定される。

（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

1) 遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（NCCH1901）

本邦で保険適用済み、あるいは、評価療養として実施されている遺伝子パネル検査を受け、actionable な遺伝子異常（エキスパートパネルにおいて、治療選択肢の結果返却が適当と判断された遺伝子異常）を有することが判明した患者を対象に、それぞれの遺伝子異常に対応する適応外薬を患者申出療養制度に基づいて投与し、治療経過についてのデータを収集することを目的とした特定臨床研究が実施されており、トラメチニブ単剤投与群が設定されている。当該投与群において、5 例の再発 LGSOC 患者が登録され、2 mg QD のトラメチニブの投与経験がある。

対象：治癒切除不能な進行性（転移性及び／又は局所進行）の病変を有し、有効な標準治療が存在しない患者

主要評価項目：各医薬品コホートにおける、測定可能病変を有する患者の治療開始後 16 週までの最良総合効果（BOR）に基づく奏効割合、主な副次的な主要評価項目は、OS、PFS、病勢制御割合（DCR）、AE 発現割合とする。

方法：本邦における保険適用済み、あるいは評価療養として実施されている遺伝子パネル検査を受け、actionable な遺伝子異常を有することが判明した場合、それぞれの遺伝子異常に対応する適応外薬を患者申出療養制度に基づき、治療無効、毒性、又は同意撤回まで投与を継続する。各医薬品における用法・用量は薬剤添付文書の最新版の記載に原則従う。他の医薬品との併用が認められているものを単剤で使用する場合にも添付文書の用法・用量で行う。

結果：国立がん研究センター中央病院よりトラメチニブ群に登録された患者の臨床データ（データカットオフ：2024年11月1日）の提供を受け、ノバルティスファーマ株式会社が予備的に解析を行った結果を以下に示す。「低異型度」及び「再発」の患者の同定は、患者申出療養制度の薬剤提供申請にあたり主治医が登録した社内システムのデータを用いて行った。

本研究のトラメチニブ群には、69例の進行固形癌患者が登録され、このうち59例（年齢中央値:57歳）がトラメチニブの投与を受けた。再発 LGSOC 患者は5例（年齢中央値55歳）であった。いずれの患者も再発例であり、薬物治療歴を有していた。

有効性評価：

再発 LGSOC 患者5例中2例の患者で奏効（PR）が認められ、ORRは40.0%であった。2例とも KRAS 変異を有していた。他の3例の BOR は安定（SD）であり、それぞれ KRAS, BRAF, NRAF 変異を有していた。

安全性評価：

トラメチニブ群に登録された患者59例中50例（84.7%）に AE が発現し、高頻度の AE（10%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加（14例、23.7%）、湿疹様皮膚炎（13例、22.0%）、口内炎（10例、16.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 8例、13.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ ALT 増加 7例、11.9%）であった。35例（59.3%）の患者に Grade 3 以上の AE が認められ、高頻度の Grade 3 以上の AE（5%以上）は、血中 CPK 増加（8例、13.6%）、AST 増加（6例、10.2%）、ALT 増加（5例、8.5%）、貧血（3例、5.1%）であった。治療関連の死亡はなかった。トラメチニブ群全体の安全性プロファイルは、国内外の臨床試験の結果と大きな違いはなく、忍容性は良好であると考えられる。

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

再発 LGSOC 又は LGSPC におけるトラメチニブと標準治療とを比較した国際共同ランダム化非盲検多施設共同第2/3相試験（GOG 281/LOGS 試験）において、遺伝子変異の有無によらない全体集団でトラメチニブ群（N=130）の PFS 中央値は13.0カ月（95%CI 9.9-15.0）であったのに対し、標準治療群（N=130）では7.2カ月（95%CI 5.6-9.9）であった（ハザード比 0.48 [95%CI 0.36-0.64], $p < 0.0001$ ）。全生存期間中央値は、追跡不十分のデータであるが、トラメチニブ群 37.6 カ月、標準治療群 29.2 カ月（ハザード比 0.76 [95%CI 0.51-1.12], $p < 0.056$ ）と、トラメチニブ群に良好な成績が得られている。本試験の結果を基に、欧米の卵巣癌（腹膜癌、卵管癌を含む）のガイドラインでは再発 LGSC 患者に対する治療としてトラメチニブが推奨されている。なお、再発 LGSFTC については GOG 281/LOGS 試験の対象に含まれていない。上皮性卵巣癌、卵管癌、及び腹膜癌は、組

織病理学, 免疫組織化学的検査, 及び分子遺伝学的解析に基づき, 主に 5 つのサブタイプ (高異型度漿液性腺癌, 類内膜癌, 明細胞癌, 粘液癌, 低異型度漿液性腺癌) に分けられ, LGSC に分類される卵巣癌, 卵管癌, 及び腹膜癌については, NCCN 治療ガイドライン及び卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版では同じ治療アプローチが推奨されている。したがって, 再発 LGSFTC に対してもトラメチニブの有効性が期待できると考えることは妥当である。

また, トラメチニブの既承認効能における有効性及び薬物動態の結果に国内外で明らかな差異は報告されていないこと, LGSC の病態に民族差は報告されていないこと等から, 日本人再発 LGSC 患者に対してもトラメチニブの有効性が期待できると考えられる。

本邦においては, NCCH1901 患者申出療養のトラメチニブ群に日本人再発 LGSOC 患者 5 例が登録され, トラメチニブ 2 mg QD 投与時の BOR は 2 例が PR, 3 例が SD であり, ORR は 40.0%であった。評価例数は限定的であり, また GOG 281/LOGS 試験では遺伝子変異の状態を問わない患者集団であったのに対し, 当該プログラムに登録された患者は遺伝子変異陽性集団で, 患者集団の背景に違いはあるものの, 日本人再発 LGSOC 患者に対するトラメチニブの有効性が示されたと考えられる。なお, いずれの患者も薬物治療歴を有するが, 再発時期に関する詳細なデータは収集していない。

(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

GOG 281/LOGS 試験の結果, 外国人再発 LGSC 患者集団におけるトラメチニブの忍容性は良好であると考えられる。トラメチニブの既承認効能及び単剤投与時における安全性及び薬物動態の結果に国内外で明らかな差異は報告されていないことから, 日本人再発 LGSC 患者における忍容性も良好であると考えられる。

本邦においては, NCCH1901 患者申出療養のトラメチニブ群において, 再発 LGSOC 患者 5 例を含む 59 例の日本人患者にトラメチニブ 2 mg QD の投与が行われた。2 mg QD は既承認効能に対する添付文書の用量範囲内である。トラメチニブ群全体で報告された安全性プロファイルは, 過去の臨床試験でみられたトラメチニブ単剤投与時の安全性プロファイルと大きな違いはなかった。

したがって, トラメチニブの合理的かつ十分に理解されている作用機序及び他の癌腫も含めた単剤投与時の臨床データ, 並びにダブラフェニブ併用投与時の臨床使用経験により, 日本人再発 LGSC 患者においても安全性に問題ないと考えられる。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

LGSC は進行期に診断されることが稀ではなく, その結果, 長期予後が不良となる致死的な疾患である (UpToDate 2024)。腫瘍の増殖が緩徐であるため, プラチナ製剤をベースとする化学療法に対して感受性が低い。現時点では有効な治療選択肢に乏しく, 高いアンメットメディカルニーズが存在する。トラメチニブは海外において再発 LGSC に対して標

準的治療として位置付けられているものの、本邦においては再発 LGSC に対して承認されておらず、日本臨床腫瘍学会、日本婦人科腫瘍学会及び卵巣がん体験者の会スマイリーから再発 LGSOC 及び LGSPC に対する効能追加の要望書が提出された。

しかしながら、本邦における再発 LGSOC 又は LGSPC 患者の年間発生数はそれぞれ約 746 人、93 人と推定され、臨床試験に適格な患者はここからさらに絞られることから、国内臨床試験の実施は現実的ではないと考えられる。

海外 IIT 試験 (GOG 281/LOGS 試験) 及び海外のガイドラインの記載から、再発 LGSC 患者に対する本薬の有用性が示されている。トラメチニブの安全性及び薬物動態の結果に国内外で明らかな差異は報告されていないこと、LGSC の病態に民族差は報告されていないこと等から、日本人再発 LGSC 患者に対してもトラメチニブの有用性が期待できる。

NCCH1901 患者申出療養のトラメチニブ群において、登録された再発 LGSOC 患者 5 例でのトラメチニブ 2 mg QD 投与時の BOR は 2 例が PR、3 例が SD であり、ORR は 40.0% であった。評価例数は限定的であり、また GOG 281/LOGS 試験では遺伝子変異の状態を問わない患者集団であったのに対し、NCCH1901 患者申出療養に登録された患者は遺伝子変異陽性集団で、患者集団の背景に違いはあるものの、日本人再発 LGSOC 患者に対するトラメチニブの有効性が示されたと考えられる。

したがって、海外で十分なエビデンスがあり、日本人再発 LGSOC 患者において本薬の奏効も示されたことから、ベネフィットリスクバランスは外国人と同様に良好であると考えられる。したがって、日本人再発 LGSC 患者における本薬の有用性は医学薬学上公知と考えられ、公知申請が妥当であると考ええる。

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

<効能又は効果>

がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌

<効能又は効果に関連する注意>

- ・本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌は原発部位により分類される。しかし、卵巣癌の中で最も頻度が高い高異型度漿液性腺癌 (HGSC) は卵巣、卵管及び腹膜のそれぞれを原発部位として発症する多中心病態であることから FIGO ガイドラインでは集合的に取り扱っており、日本婦人科腫瘍学会のガイドラインにおいても卵管癌及び腹膜癌は卵巣癌と同じ骨盤腔・腹腔内に発生する腫瘍として卵巣癌に準拠した取扱いをしている (Prat J 2014, 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版)。また、LGSC は HGSC と比べ原発部位が明らかにはなっていないものの、前駆病変と考えられている卵巣上皮封入体が卵

巢上皮よりも卵管上皮に由来するものが多いことから、LGSC の起源の一つは卵管であると提唱する報告もある (Chen C 2013)。そのため、効能・効果は、ガイドライン上の取扱いと同様に原発性腹膜癌に加えて卵管癌を含め「卵巢癌」と設定することが妥当と考える。以上より、上項での内容を踏まえ、GOG 281/LOGS 試験において少なくとも 1 つの白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法を受けた後に再発又は進行した遺伝子変異を問わない卵巢癌及び腹膜癌患者を対象としていたことから、トラメチニブ錠の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巢癌」とすることが適切と考える。

本効能に関連する注意事項として、GOG 281/LOGS 試験において手術の補助療法としての本剤の有効性及び安全性を確認していないことから、「本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。」と設定することが必要と考える。

(2) 用法・用量について

<用法及び用量>

通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法及び用量に関連する注意> (該当部分のみ抜粋、下線部追記)

1. 食後に本剤を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
2. 本剤投与により副作用（発熱を除く）が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、ダブラフェニブとの併用において、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準 (表省略)

錠の場合

用量調節の目安 (成人) (表省略)

3. 38.0℃以上の発熱が認められた場合には、本剤を休薬すること。発熱の回復後、24 時間以上発熱がない場合には、休薬前と同一の用量で投与を再開すること。38.0℃未満の発熱又は悪寒、戦慄、寝汗、インフルエンザ様症状等の発熱の初期症状の再発が認められた時点で本剤の休薬を検討すること。必要に応じて、2 項の用量調節の目安を参考に、本剤を減量すること。本剤を休薬しても 4 週間以内に発熱が Grade1 以下又はベースラインに軽快しない場合は、本剤の投与を中止すること。
4. 0.5mg 錠と 2mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2mg を投与する際には 0.5mg 錠を使用しないこと。
5. 他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

要望用法・用量は「通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口

投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」としている。

GOG 281/LOGS 試験での用法・用量はトラメチニブ 2 mg QD で実施され、再発 LGSOC 及び LGSPC 患者において有効性が示された。本邦で実施された NCCH1901 患者申出療養でのトラメチニブの用法・用量は添付文書における既承認効能での用法・用量に従っており、日本人再発 LGSOC 患者 5 例にトラメチニブ 2 mg QD の投与が行われている。評価例数は限定的であるものの、当該用法・用量における日本人再発 LGSOC 患者に対するトラメチニブの有効性が示されたと考えられる。

安全性については、当該用法・用量における国内外の臨床試験のトラメチニブ単剤投与時の安全性プロファイルと同様であると考えられる（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」参照）。NCCH1901 患者申出療養において添付文書に従い有効性及び患者の状態に応じて用量調節が実施された。したがって、既承認効能と同様に、患者の状態に応じて適宜減量しながらトラメチニブを継続することは妥当であると考ええる。

以上より、用法・用量に関しては、海外で十分なエビデンスがあり、日本人においても同様の有効性が期待でき、かつ安全性プロファイルも同様であると考えられる海外での用法・用量と同じ「通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」が妥当と考える。また、用法・用量に関連する注意は、既承認効能のうち成人のみを対象として設定した注意事項と同様に設定することが適切であると考ええる。ただし、7.2 項にある「有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫」に対する注意喚起は、ダブラフェニブとの併用時のダブラフェニブに起因する注意であることから、「ダブラフェニブとの併用において」と明記することとした。また、当該効能については、他の抗悪性腫瘍剤との併用時の評価を行っていないことから、「他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。」と設定することが適切であると考ええる。

（３）上記（１）及び（２）以外の添付文書の記載内容について

１）国内外の添付文書の記載内容（注意喚起等）の異同について

欧米等 6 か国において本効能は承認されていない。

２）上記 １）以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

5 効能又は効果に関連する注意の項において、効能共通の項目として、以下の注意を記載しているが、当該記載は開発要請のあった効能には該当しない注意事項となるため、共通ではなく効能毎の注意事項にする必要がある。

・十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

8 項において、GOG281/LOGS 試験での臨床成績及び NCCH1901 患者申出療養における国内使用成績を参照の上、投与対象患者が検討される必要があるため、公知申請への該当性に係る報告書を熟読する旨の注意喚起を行う必要がある。

・関連文献（「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：トラメチニブ（再発した低異型度漿液性卵巣癌または腹膜癌）」等）を熟読すること。

9.7 小児等の項において、開発要請のあった効能に対して以下の注意事項が必要である。

・小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

なし

（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

なし

（３）その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) Chen C, Li J, Yao G, et al (2013) Tubal origin of ovarian low-grade serous carcinoma. Am J Clin Exp Obstet Gynecol; 1(1):13-36.
- 2) Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al (2022) Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet; 399(10324):541-53.
- 3) Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, et al (2024) ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early,

- advanced and recurrent disease. *Ann Oncol*; 35(3):248-66.
- 4) Moss E, Taylor A, Andreou A, et al (2024) British Gynaecological Cancer Society (BGCS) ovarian, tubal and primary peritoneal cancer guidelines: Recommendations for practice update 2024. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 300:69-123.
 - 5) Nakayama K, Razia S, Ishibashi T, et al (2024) Current concept of low-grade serous ovarian carcinoma. *Transl Cancer Res*; 13(1):6-10.
 - 6) National Comprehensive Cancer Network (2024) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer version 3 2024.
https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Accessed 6-Nov-2024.
 - 7) Onoprienko A, Bartl T, Grimm C, et al (2024) Novel Targeted Agents in Advanced and Recurrent Low-Grade Serous Ovarian Cancer: A Silver Lining in the Therapy of a Chemoresistant Disease?. *Cancers (Basel)*; 16(19):3268.
 - 8) Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version [NCI] https://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/ovarian-epithelial-treatment-pdq#_1518. Accessed 04-Mar-2025.
 - 9) Prat J (2014) Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*; 124 (1):1-5
 - 10) Quesada S, Bini M, Lebreton C, et al (2023) Update on new treatments for rare ovarian tumours. *Curr Opin Obstet Gynecol*; 35(1):27-33.
 - 11) UpToDate. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Histopathology. <https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-histopathology>. Accessed 3-Sep-2024.
 - 12) 厚生労働省 (2023) 令和 5 年患者調査 https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&stat_infid=000040234427. Accessed 16-Jan-2024.
 - 13) 国立がん研究センターがん情報サービス院内がん登録 全国集計 結果閲覧システム 卵巣癌 (卵管, 腹膜含) (2022 年集計) <https://jhcr-cs.ganjoho.jp/hbcrtables/wpCancerSearch.aspx?UnitType=2>. Accessed 7-Nov-2024.
 - 14) 日本婦人科腫瘍学会卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版. <https://jsgo.or.jp/guideline/js/pdfjs/web/viewer.html?file=/guideline/ransou/2020/pdf/flow.pdf>. Accessed 7-Nov-2024.

要望番号	IV-179	要 望 者 名	公益社団法人日本臨床腫瘍学会、公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会、卵巣がん体験者の会スマイリー
要望された医薬品	一 般 名	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	
	会 社 名	ノバルティスファーマ株式会社	
要 望 内 容	効能・効果	再発した低異型度漿液性卵巣癌または腹膜癌	
	用法・用量	通常、成人にはトラメチニブとして 2mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☒ ア 〔特記事項〕 低悪型度漿液性卵巣癌及び腹膜癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。 (2) 医療上の有用性についての該当性 ☒ ウ 〔特記事項〕 欧米等 6 カ国では承認されていないものの、海外診療ガイドライン及び海外における教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績から、低悪型度漿液性卵巣癌及び腹膜癌に対して、欧米等において標準的治療の一つに位置付けられていると考えられ、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。したがって、「ウ」に該当すると判断した。	
備 考			

企業から提出された開発工程表について

開発工程表の提出状況について

- 現在開発を実施しているすべての開発要請先の企業より、2025 年 6 月 4 日時点の状況を踏まえた開発工程表が提出された（第Ⅰ回要望分開発要請 183 件^{※1}、第Ⅱ回要望分開発要請 94 件、第Ⅲ回要望分開発要請 48 件及び第Ⅳ回要望分開発要請 111 件）。
- ※1 本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第 34 回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととしたペグアスパラガーゼを含む。
- 提出された開発工程表の現状については、資料 4-3「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅰ回要望)」、資料 4-4「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)」、資料 4-5「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)」及び資料 4-6「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)」を参照のこと。

開発工程表の評価基準について

- 開発要請を受けた企業が適切な開発計画を立てているか又は開発計画に従って適切に開発を行っているか評価を行う。
- 承認済みの医薬品については、その旨報告を行い、以降の評価を行わない。
- 「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の条件として、開発要請を受けた品目について「半年以内の公知申請」または「一年以内の治験の着手」を求めていることから、以下の基準に基づいて、各開発計画又は実際の開発の状況について評価を行う。

開発工程表の評価基準等

（１）第Ⅰ回要望分開発要請品目（開発要請時：2010 年 5 月、2010 年 12 月、2011 年 5 月、2018 年 3 月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別

に評価を行う。

(2) 第Ⅱ回要望分開発要請品目（開発要請時：2012年4月、2013年1月、2013年7月、2014年11月、2017年3月、2022年1月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(3) 第Ⅲ回要望分開発要請品目（開発要請時：2014年8月、2014年11月、2015年5月、2015年8月、2015年11月、2016年2月、2016年6月、2016年8月、2016年11月、2017年3月、2017年8月、2018年3月、2018年8月、2022年1月、2022年9月、2023年9月、2024年10月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたもの及び公知申請予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別

に評価を行う。

(4) 第Ⅳ回要望分開発要請品目（開発要請時：2016年8月、2017年6月、2017年8月、2018年1月、2018年3月、2018年8月、2018年11月、2019年2月、2019年6月、2019年9月、2020年3月、2020年6月、2020年10月、2021年1月、2021年4月、2021年7月、2021年8月、2021年9月、2021年10月、2022年1月、2022年3月、2022年6月、2022年9月、2023年1月、2023年6月、2023年9月、2024年4月、2024年7月、2024年10、11月、2025年2月、2025年4月、2025年5月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

企業から提出された開発工程表における進捗について

(2025 年 6 月 4 日時点)

資料 4－3 から 4－6 について、前回会議からの進捗は以下のとおり。

1. 開発要請の件数

前回会議からの進捗は以下のとおり。

要望回数	件数の変化（件）	備考
第Ⅳ回	104→111	2025 年 4 月 Ⅳ-144 フルダラビンリン酸エステル Ⅳ-145 フルダラビンリン酸エステル 2025 年 5 月 Ⅳ-72 魚油由来静脈注射用脂肪乳剤（精製魚油エマルジョン） Ⅳ-189 コルヒチン Ⅳ-197 イリノテカン塩酸塩水和物 Ⅳ-202 プレトマニド Ⅳ-203 モキシフロキサシン塩酸塩 に係る開発要請を行った。

2. 開発工程表における進捗

前回会議からの進捗は以下のとおり。

(1) 第Ⅰ回開発要請

前回資料からの変更なし。

(2) 第Ⅱ回開発要請

承認申請済み品目が、1件増え、1件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅱ-5	PDR ファーマ	3-ヨードベンジル グアニジン (¹³¹ I)	ライアット MIBG-I131 静注	MIBG 集積陽性の神経芽腫	公知申請予定→承認申請済み (2025 年 5 月)

(3) 第Ⅲ回開発要請

承認申請済み品目が、1件増え、1件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅲ-④-12	ファイザー	メトロニダゾール	アネメトロ点滴静注液 500mg	嫌気性菌感染症、感染性腸炎、 アメーバ赤痢（小児の用量の追加）	公知申請予定→承認申請済み (2025 年 5 月)

(4) 第Ⅳ回開発要請

承認申請済み品目が、2件増え、3件

公知申請予定品目が、2件増え、34件

その他品目が、5件増え、6件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅳ-5	丸石製薬	ミダゾラム	ドルミカムシロップ 2mg/mL	麻酔前投薬	治験計画届提出済み→承認申請済み（2025年3月）
ⅣS-27	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル 250 セルセプト懸濁用散 31.8%	難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法	公知申請予定→承認申請済み（2025年3月）
Ⅳ-144	サノフィ	フルダラビンリン 酸エステル	フルダラ静注用 50mg	同種造血幹細胞移植の前治療	開発要請発出に伴い、公知申請予定として追加
Ⅳ-145	サノフィ	フルダラビンリン 酸エステル	フルダラ静注用 50mg	同種造血幹細胞移植の前治療（小児）	開発要請発出に伴い、公知申請予定として追加
Ⅳ-72	フレゼニウス カービジ ヤパン	魚油由来静脈注射 用脂肪乳剤（精製 魚油エマルジョン）	－	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給	開発要請発出に伴い、その他として追加
Ⅳ-189	高田製薬	コルヒチン	コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」	ベーチェット病	開発要請発出に伴い、その他として追加
Ⅳ-197	アルフレックス ファーマ	イリノテカン塩酸 塩水和物	トポテシン点滴静注 40mg, 100mg	再発・難治性神経芽腫	開発要請発出に伴い、その他として追加
Ⅳ-202	ヴィアトリ ス製薬合同 会社	プレトマニド	－	適応菌種：多剤耐性結核菌 適応症：多剤耐性肺結核	開発要請発出に伴い、その他として追加

IV-203	バイエル薬品	モキシフロキサシン塩酸塩	アベロックス錠 400mg	適応菌種：モキシフロキサシン塩酸塩に感性の多剤耐性結核菌 適応症：多剤耐性肺結核	開発要請発出に伴い、その他として追加
--------	--------	--------------	---------------	---	--------------------

資料4－3

企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)(2025年6月4日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位: 件)

	第1回開発要請分※ ¹ (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分※ ² (2018年3月)	計
承認済み	104	72	5	2	183
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0
公知申請予定	0	0	0	0	0
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0
合計	104	72	5	2	183

※1 要望番号176(デキサメタゾン)については2010年10月に開発要請

※2 本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第34回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととされたペグアスパラガーゼを含む。

開発要請取り下げ	3	3	0	0	6
----------	---	---	---	---	---

2. 開発工程表の詳細な分類

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

(単位: 件)

	第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
承認済み	104	72	5	2	183
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

(単位:件)

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

(単位: 件)

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
3	3	0	0	6

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(183件)

<第1回開発要請分(104件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
350	セルジーン	レナリドミド	レブラミドカプセル	5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	2010年8月	
27	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン錠	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動	2010年9月	
202	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	2010年10月	
269	ファイザー	プレガバリン	リリカカプセル	末梢性神経障害性疼痛	2010年10月	
190	サノフィ	ドセタキセル	タキシテル点滴静注用	頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌の用法用量の1回最高用量を75mg/m ² へ増大	2010年11月	
15	日本新薬	アザシチジン	ビダーザ注射用	骨髄異形成症候群	2011年1月	
96	ヤンセンファーマ	ガラントミン臭化水素酸塩	レミニール錠	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
319	第一三共	メマンチン塩酸塩	メモリー錠	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
95	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2011年2月	○
122	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○
137	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年2月	○

138	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年2月	○
140	塩野義製薬	シクロホスファミド静注剤	注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年2月	○
212	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○
357	エーザイ	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	小児における維持投与量(mg/kg/日)の目安を以下に示す。 12カ月未満:0.16mg/kg/日 1歳以上15歳未満:0.04~0.10mg/kg/日 (下線部追加)	2011年2月	○
77 a	大塚製薬	レボカルニチン塩化物	エルカルチン錠	カルニチン欠乏症	2011年3月	○
255	日本化薬	ビンブラスチン硫酸塩	エクザール注射用	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ランゲルハンス細胞組織球症	2011年3月	○
238	アボットジャパン	パンクレリパーゼ	リパクレオン顆粒、リパクレオンカプセル	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充	2011年4月	
341	ノバルティス ファーマ	リバスチグミン	イクセロンパッチ	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年4月	
2	富士フイルムRIファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン(123I)注射液	ミオMIBG-I 123注射液	腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断 褐色細胞腫	2011年5月	○
16	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
16	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
17	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月	○
17	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月	○

60	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
60	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
244	田辺三菱製薬	ビソプロロールフマル酸塩	メインテート錠	次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	2011年5月	○
282	エーザイ	ベラパミル塩酸塩	ワソラン静注、ワソラン錠	頻脈性不整脈(発作性上室性頻拍、心房細動・粗動)の小児用法・用量の追加	2011年5月	○
304	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	ネフローゼ症候群	2011年5月	○
342	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
342	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
343	武田薬品工業	リュープロレリン酢酸塩	リュープリン注射用	通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを皮下に投与する。 <u>なお、症状に応じて180 μg/kgまで増量できる。</u> (下線部追加)	2011年5月	○

363	日本血液製剤機構	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「日本血液製剤機構」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
363	日本製薬	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチャク」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
69	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)	注射用ノボセブン ノボセブンHI静注用	血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	2011年6月	○
231	協和発酵キリン	バルプロ酸ナトリウム	デパケン錠、デパケン R錠、 デパケン細粒、デパケンシロップ	片頭痛発作の発症抑制	2011年6月	○
76	中外製薬	エルロチニブ塩酸塩	タルセバ錠	治癒切除不能な膵癌	2011年7月	
89	ファイザー	ガバペンチン	ガバペン錠	通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量について、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。 (下線部追加)	2011年7月	

286	ノーベルファーマ	ホスフェニトインナトリウム水和物	ホストイン静注	・てんかん重積状態 ・脳外科手術又は意識障害(頭部外傷後等)のてんかん発作の発現抑制 ・フェニトインの経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法	2011年7月	
291	MSD	ポリノスタット	ゾリンザカプセル	皮膚T細胞リンパ腫	2011年7月	
11	日本メジフィジックス	ペンテト酸カルシウム三ナトリウム	ジトリペンタートカル静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月	
13	日本メジフィジックス	ペンテト酸亜鉛三ナトリウム	アエントリペンタート静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月	
266	アストラゼネカ	フルベストラント	フェソロデックス筋注用	閉経後乳癌	2011年9月	
278	中外製薬	ペバシズマブ	アバスチン点滴静注用	手術不能又は再発乳癌	2011年9月	
87	ノバルティス ファーマ	カナキヌマブ	イラリス皮下注用	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	2011年9月	
264.2	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカンカプセル、ジフルカン静注液	小児の用法・用量の追加 小児用懸濁剤の剤形追加	2011年11月	○
20	グラクソ・スミスクライン	アトバコン	サムチレール内用懸濁液	ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発生抑制	2012年1月	
55	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	脳神経外科手術時における脳血管の造影(赤外線照射時の蛍光測定による)	2012年2月	○
201	中外製薬	ドルナーゼ アルファ	プルモザイル	嚢胞性線維症における肺機能の改善	2012年3月	
293	a アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ミグルスタット	ブレーザカプセル	ニーマン・ピック病C型	2012年3月	
315	塩野義製薬	メトロニダゾール内服剤、経腔剤	フラジール内服錠 フラジール腔錠	〈適応菌種〉本剤に感性のガードネラ・バジナリス、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、ペプトストレプトコッカス属、モビリンカス属 〈適応症〉細菌性腔症	2012年3月	○

132	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル	らい性結節性紅斑	2012年5月	
246	ジェンザイム・ジャパン	ヒトチロトロピンアルファ(遺伝子組換え)	タイロゲン筋注用	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助	2012年5月	
318	サンノーバ	メナテトレノン	ケイツー・シロップ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防	2012年5月	○
33	ファイザー	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 ノルバスクOD錠	小児への投与 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○
33	大日本住友製薬	アムロジピン ベシル酸塩	アムロジン錠、アムロジンOD錠	小児の場合 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○
64	MSD	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠	高血圧症： 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (下線部追加)	2012年6月	○

331	アストラゼネカ	リシノプリル	ゼストリル錠	高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。<u>通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加)	2012年6月	○
331	塩野義製薬	リシノプリル	ロンゲス錠	高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。<u>通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加)	2012年6月	○
23	日本イーライリリー	アトモキセチン	ストラテラカプセル	注意欠陥／多動性障害(AD/HD) 18歳以上の患者 通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで維持する。 <u>ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。</u> なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年8月	
230	ノバルティス ファーマ	バルサルタン	ディオバン錠	高血圧症 <u>通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。</u> (下線部追加)	2012年8月	○

313	塩野義製薬	メトロニダゾール内服剤	フラジール内服錠	<u>2. 嫌気性菌感染症</u> <u><適応菌種></u> 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 <u><適応症></u> 深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、肺炎、肺膿瘍、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍 <u>3. 感染性腸炎</u> <u><適応菌種></u> 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル <u><適応症></u> 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む） <u>6. アメーバ赤痢</u> <u>7. ランブル鞭毛虫感染症</u> （下線部追加）	2012年8月	○
104	ノーベルファーマ	カルムスチン脳内留置用製剤	ギリアデル	悪性神経膠腫	2012年9月	
156	Meiji Seikaファルマ	スチリペントール	ディアコミット	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法	2012年9月	
195	ノバルティス ファーマ	トブラマイシン	トービー吸入液	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状改善 吸入用製剤の剤形追加	2012年9月	
9	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症（下線部追加）	2012年11月	
77	b 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン内用液	液剤の剤形追加	2012年12月	
77	c 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン静注	静注用製剤の剤形追加	2012年12月	
180	フェリング・ファーマ	デスマプレシン酢酸塩経口剤	ミニリンメルトOD錠	経口剤の剤形追加	2012年12月	
348	a ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	原発性低リン血症性くる病	2012年12月	

159	a	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法との併用)	2012年12月	
159	b	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対する白金製剤を含む化学療法との併用)	2012年12月	
348	b	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	ファンconi症候群	2012年12月	
348	c	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	低リン血症	2012年12月	
273		アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	片頭痛における頭痛発作の予防	2013年2月	○
5		ノーベルファーマ	アミノレブリン酸塩酸塩	アラベル内用剤	悪性神経腫瘍の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	2013年3月	
6		日本新薬	アカンプロサートカルシウム	レグテクト錠	アルコール依存症患者における断酒維持の補助	2013年3月	
349		エーザイ	ルフィナミド	イノベロン錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないレノックス・ガストー症候群(4歳以上)における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	2013年3月	
199		日本新薬	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛 (下線部追加)	2013年6月	
352	a	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠 イーケプラドライシロップ	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法(4歳児以上の小児への適応追加))	錠 2013年5月 DS 2013年6月	
12		日本メジフィジックス	イオフルパン(123I)	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィー ・パーキンソン症候群	2013年9月	
171		ノーベルファーマ	タルク	ユニタルク	悪性胸水の再貯留抑制	2013年9月	
372		CSLベーリング	人免疫グロブリンG	ハイゼントラ皮下注	無ガンマグロブリン血症又は低ガンマグロブリン血症	2013年9月	

193	協和発酵キリン	トピラマート	トピナ錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法(2-16歳の小児における部分発作に対する用法・用量の追加)	2013年11月	
176	日医工	デキサメタゾン	デカドロン錠	抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐) (4mg剤の剤形追加)	2014年2月	
94	日本ベーリンガー・インゲルハイム	カフェインクエン酸塩	レスピア静注・経口液	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)	2014年3月	
203	持田製薬	トレブロスチニル	トレブロスト注射液	肺動脈性肺高血圧(WHO機能分類クラス II、III及びIV)	2014年3月	
205	バイオジェン・アイデック・ジャパン	ナタリズマブ	タイサブリ点滴静注	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	2014年3月	
374	サノフィ	4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体)	メナクトラ筋注	髄膜炎菌(血清型A、C、Y及びW-135)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防	2014年7月	
142	マイラン製薬	システアミン酒石酸塩	ニシスタゴンカプセル	腎性シスチン症	2014年7月	
289	ファイザー	ポリコナゾール	ブイフェンド静注用、ブイフェンド錠	<小児用法・用量の追加> **小児(2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満) ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する(最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する)。 ただし、1回350mg1日2回を上限とする。 **小児(12歳以上で体重50kg以上) ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg1日2回まで増量できる。 <剤形の追加> ブイフェンドライシロップ2800mg	2014年9月	
26	シャイアー	アナグレリド塩酸塩	アグリリンカプセル	本態性血小板血症	2014年9月	
157	ノーベルファーマ	ストレプトゾシン	ザノサー点滴静注用	膵・消化管神経内分泌腫瘍	2014年9月	

53	MSD	ペグインターフェロン α -2b	ペグイントロン	悪性黒色腫における術後補助療法	2015年5月	
292	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド	マントル細胞リンパ腫	2015年6月	
50	バイエル薬品	イロprost	ベンティビス吸入液	成人における肺動脈性肺高血圧症(NYHA機能分類Ⅲ又はⅣ)	2015年9月	
105	テバ・ファーマスーティカル (武田薬品工業が承認取得)	グラチラマー酢酸塩	コパキソン皮下注	多発性硬化症の再発予防	2015年9月	
51	マリノクロットジャパン(富士 フィルムRIファーマが承認取得)	インジウム(111In)ペンテトレ オチド	オクトレオスキャン	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する 原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断	2015年9月	
352	b ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	6歳以上の特発性全般てんかん患者における強直 間代発作に対する併用療法	2016年2月	
81	ノバルティス ファーマ(ノー ベルファーマが承認取得)	オクスカルバゼピン	オクノベル錠 オクノベル懸濁液	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小 児の部分発作の併用療法	2016年7月	
70	ファイザー	エプレレノン	セララ錠	慢性心不全	2016年12月	
200	日本臓器製薬	トラマドール塩酸塩	ツートラム錠50mg、 ツートラム錠100mg、 ツートラム錠150mg	経口徐放剤の剤形追加 慢性疼痛の効能追加	2020年9月	
182	エーザイ	デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え)(JAN) denileukin diftitox (INN)	レミトロ点滴静注用300 μ g	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫	2021年3月	
173	サノフィ	精製Vi多糖体腸チフスワクチ ン	タイフィム ブイアイ注シリンジ	腸チフスの予防	2024年6月	

<第2回開発要請分(72件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
126	ジェンザイム・ジャパン	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	腎移植後の急性拒絶反応の治療	2011年4月	
285	アストラゼネカ	ホスカルネットナトリウム	点滴静注用ホスカビル注	造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症	2011年5月	
139	塩野義製薬	シクロホスファミド	エンドキサン錠	ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)	2011年9月	○
250	日本血液製剤機構	ヒト免疫グロブリン	献血ヴェノグロブリンIH5%静注	全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)	2011年9月	
295	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル	腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児用法・用量の追加	2011年9月	○
196	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法	2011年11月	○
197	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加	2011年11月	○
82	ノバルティス ファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチンLAR筋注用	消化管神経内分泌腫瘍	2011年11月	○
301	ノバルティス ファーマ	メチラポン	メピロンカプセル	クッシング症候群	2011年11月	○
264.1	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカン静注液、ジフルカンカプセル	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	2011年11月	○
100	ブリストル・マイヤーズ	カルボプラチン	パラプラチン注射液	乳癌	2011年11月	○
107	中外製薬	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル錠 カイトリル細粒 カイトリル注 カイトリル点滴静注バッグ	放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2011年12月	○

161	サノフィ	セフォタキシムナトリウム	クラフォラン注射用	通常小児には、セフォタキシムとして1日50～100mg(力価)/kgを3～4回に分けて静脈内に注射する。 なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2～4回に分割投与する。また小児では150mg(力価)/kgまで増量し、3～4回に分割投与する。 <u>なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)/kgまで増量できる。</u> (下線部追加)	2011年12月	○
34	アステラス製薬	アモキシシリン	サワシリン細粒	小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)/kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、 <u>1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。</u> (下線部追加)	2012年2月	○
34	協和発酵キリン	アモキシシリン	パセトシン細粒	小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)/kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、 <u>1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。</u> (下線部追加)	2012年2月	○
47	ノバルティス ファーマ	イマチニブメシル酸	グリベック錠	FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	2012年2月	○
62	日本化薬	エトポシド	ラステットSカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
62	ブリistol・マイヤーズ	エトポシド	ベプシドカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
143	ブリistol・マイヤーズ	シスプラチン	ブリブラチン注	胆道癌	2012年2月	○
143	日本化薬	シスプラチン	ランダ注	胆道癌	2012年2月	○
276	Meiji Seikaファルマ	ベンジルペニシリンカリウム	注射用ペニシリンGカリウム	<適応菌種>梅毒トレポネーマ <適応症>梅毒	2012年2月	○
46	塩野義製薬	イホスファミド	注射用イホマイド	悪性リンパ腫	2012年3月	○

218	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	血管肉腫	2012年3月	○
219	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する食道癌	2012年3月	○
220	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	2012年3月	○
221	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	進行又は再発の子宮頸癌	2012年3月	○
222	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加	2012年3月	○
43	Meiji Seikaファルマ	アンピシリンナトリウム	ピクシリン注射用	小児 アンピシリンとして、通常、小児には1日100～200mg(力価)/kgを3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日400mg(力価)/kgまでとする。 新生児 アンピシリンとして、通常、新生児には1日50～200mg(力価)/kgを2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。	2012年5月	○
112 b	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞) (下線部追加)	2012年8月	
125	中外製薬	スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤	バクタミン錠、バクタミン配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
125	塩野義製薬	スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤	バクタ配合錠、バクタ配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
112 a	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	2012年9月	

340	ファイザー	リネゾリド	ザイボックス錠、ザイボックス注射液	通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに経口投与する。通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10 mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600 mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年11月	○
22	グラクソ・スミスクライン	アトバコン・塩酸プログアニル配合剤	マラロン配合錠	マラリアの治療及び予防	2012年12月	
237	ファイザー	パロモマイシン	アメパロモカプセル	腸管アメーバ症	2012年12月	
265	日本メジフィジックス	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物	ラディオガルダーゼカプセル	タリウム及びタリウム化合物による中毒の治療	2012年12月	
305	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	眩急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック) 眩腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 眩受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善 眩ネフローゼ症候群 眩多発性硬化症の急性増悪 (下線部追加)	2013年3月	○
376	化学及血清療法研究所	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	エイムゲン	A型肝炎の予防 (16歳未満への適応拡大)	2013年3月	
19.1	テルモ	アセトアミノフェン	アセリオ静注	1. 軽度から中等度の疼痛、2. 中等度から重度の疼痛(オピオイドと併用)、3. 解熱。 ただし、疼痛または高熱に迅速に対応する必要がある場合、および／または他の投与経路が適切でない場合等、静脈内投与経路による投与が臨床的に適切な場合に限る。	2013年6月 (新生児の用法用量の追加については検討中)	

229	アツヴィ	パリビズマブ(遺伝子組換え)	シナジス筋注用	下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RSウイルス感染流行初期において ・在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・在胎期間29週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児 ・ <u>24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児</u> ・ <u>24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児</u> (下線部追加)	2013年8月	
124	MSD	ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン注	最大投与量の変更	2013年9月	
12.2	日本メジフィジックス	イオフルパン(123I)	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィー ・レビー小体型認知症	2010年9月	
277	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	卵巣癌	2013年11月	
114	アルフレッサ ファーマ	クロミプラミン	アナフラニール錠	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作	2013年11月	○
148	協和発酵キリン	シナカルセット塩酸塩	レグパラ錠	下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	2014年2月	
239	塩野義製薬	バンコマイシン	塩酸バンコマイシン点滴静注用	＜適応菌種＞メチシリン耐性コアグラールゼ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性腸球菌 ＜適応症＞グラム陽性球菌による血流感染(中心静脈カテーテル感染を含む)、好中球減少時の発熱、ペニシリンアレルギーの代替薬	2014年5月	○
329	グラクソ・スミスクライン	ラモトリギン	ラミクタール錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単剤療法、成人における強直間代発作に対する単剤療法 小児における定型欠伸に対する単剤療法	成人:2014年8月 小児:2015年9月	

308	大日本住友製薬	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠	<効能・効果>2型糖尿病の小児適応の追加 <用法・用量>10歳以上の小児には1日500mgより開始し、維持量は通常1日500m～1500mg、1日最高投与量は2,000mgまでとする	2014年8月	
228	グラクソ・スミスクライン	バラシクロビル	バルトレックス錠、 バルトレックス顆粒	単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の小児適応	2014年11月	
314.2	ガルデルマ	メトロニダゾール	ロゼックスゲル	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減	2014年12月	
251	富山化学工業	ピペラシリンナトリウム	ペントシリン注射用、ペントシリン静注用	最大4gを6時間ごとに1日4回投与の用法・用量変更	2015年3月	
78	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2015年3月	○
186	塩野義製薬	デュロキセチン	サインバルタカプセル	線維筋痛症に伴う疼痛	2015年5月	
8	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	斜視	2015年6月	
168	大鵬薬品工業	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤	ゾシン静注用	発熱性好中球減少症	2015年6月	
250.2	サノフィ	ヒドロキシクロロキン	プラケニル錠	皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス	2015年7月	
353	第一三共	レボフロキサシン	クラビット錠、クラビット細粒	多剤耐性結核	2015年8月	
57	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	ベーチェット病の特殊型(腸管型、神経型、血管型)	2015年8月	
151	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症(複雑性膀胱炎、腎盂腎炎)及び嚢胞性線維症	2015年9月	
152	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	最大投与量の変更	2015年9月	
328	a ノバルティス ファーマ	ラパチニブ	タイケルブ錠	乳癌に対するホルモン剤併用療法(トラスツズマブ併用療法は開発方針について検討中)	2015年11月	
213	日本化薬	ノギテカン	ハイカムチン	進行・再発子宮頸癌	2015年11月	

56	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病	2015年12月	
336	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植	2016年2月	
332	ヤンセン ファーマ	リスベリドン	リスパダール錠、OD錠、細粒、内用液	自閉症障害における易刺激性	2016年2月	
243	サノフィ	ビガバトリン	サブリル散分包	点頭てんかん	2016年3月	
260	アストラゼネカ(ゼリア新薬工業が承認取得)	ブデソニド	ゼンタコートカプセル	経口剤の剤形追加、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病	2016年9月	
283 b	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシン静注用	慢性リンパ性白血病	2016年8月	
75	大原薬品工業	クリサントスパーゼ	アーウィナーゼ筋注用	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫 ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。	2016年12月	
262	アステラス製薬	クエチアピンフマル酸塩	ビブレッソ徐放錠	双極性障害におけるうつ症状の改善	2017年7月	
355	ファイザー	ロラゼパム	ロラピタ静注 2mg	静注剤の剤形追加、てんかん重積状態	2018年9月	
80	塩野義製薬	オキシコドン塩酸塩	オキシコンチンTR錠、オキノーム散	中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛	2020年10月	

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
274.1	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、 頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房 細動、発作性心房細動の予防に使用する場合 成人 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日 30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は 60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与す る。なお、年齢、症状により適宜増減する。 小児 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日 0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に 分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増 減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増 量することができるが、1日投与量として90mgを超 えないこと。 (下線部追加)	2012年5月	○
362	協和発酵キリン	アルテブラーゼ(遺伝子組換 え)	アクチバシン注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後4.5時間以内) (下線部変更)	2012年12月	○
362	田辺三菱製薬	アルテブラーゼ(遺伝子組換 え)	グルトパ注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後4.5時間以内) (下線部変更)	2012年12月	○
268	アツヴィ	フルボキサミンマレイン酸塩	ルボックス錠	小児における強迫性障害	2017年7月	
268	Meiji Seikaファルマ	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール錠	小児における強迫性障害	2017年7月	

<第4回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
※	協和キリン 日本セルヴィエ	ペグアスパラガーゼ	オンキヤスパー点滴静注用 3750 単位	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	2023年6月	
1	ダイドーファーマ	アミファンプリジニン酸塩	ファダプス錠10mg	ランバート・イートン筋無力症候群による筋力低下 の改善	2024年9月	

a-1. 承認申請済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

g. その他(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(6件)

<第1回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
189	ヤンセンファーマ	ドキソルビシン塩酸塩 リボソーム注射剤	ドキシル	多発性骨髄腫	第19回 (平成26年4月22日)	開発企業は国内第I相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
293 b	アクテリオンファーマ シューティカルズジャパン	ミグルスタット	Zavesca	ゴーシェ病 I 型	第23回 (平成27年4月22日)	要望者から、当該疾患領域の治療薬について、昨今の開発状況等を踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。
176	セルジーン	デキサメタゾン	レナデックス錠4mg	抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	第29回 (平成28年11月16日)	要望者から、他企業より同一有効成分含有医薬品が開発されたことを踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。

<第2回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
178	ヤンセンファーマ	デシタビン	DACOGEN	骨髄異形成症候群	第12回 (平成24年7月30日)	開発企業は国内第I/II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
283 c	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシン静注用	多発性骨髄腫	第19回 (平成26年4月22日)	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
35	大鵬薬品工業	パクリタキセル注射剤 (アルブミン懸濁型)	アブラキサン点滴静注用	乳癌に対する4週間1サイクル投与(3週間隔週投与、1週間休薬)の用法・用量の追加	第32回 (平成29年8月23日)	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果を踏まえ、要望者から要望の取り下げる届出があり、要望の取り下げが了承された。

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

資料4-4

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)(2025年6月4日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位: 件)

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	64	11	5	3	2	0	85
承認申請済み	0	0	0	0	0	1	1
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0
公知申請予定	5	2	0	0	0	0	7
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	1	0	0	0	0	1
合計	69	14	5	3	2	1	94

開発要請取り下げ	5	0	0	0	0	1	6
----------	---	---	---	---	---	---	---

2. 開発工程表の詳細な分類

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

(単位: 件)

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	64	11	5	3	2	0	85
承認申請済み	0	0	0	0	0	1	1
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
5	2	0	0	0	0	7

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	1	0	0	0	0	1

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
5	0	0	0	0	1	6

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(85件)

<第1回開発要請分(64件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
II-109	ファイザー	スニチニブリンゴ酸塩	スーテントカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2012年8月	
II-10	協和発酵キリン	L-アスパラギナーゼ	ロイナーゼ注用	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む) 悪性リンパ腫 (筋肉内投与)通常、1日1回体表面積1m2あたり 10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m2あ たり25000K.U.を週1回、筋肉内に注入する。なお、 患者の状態により適宜減する。 (下線部追加)	2013年2月	○
II-77	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	再発・難治性悪性リンパ腫	2013年2月	○
II-150	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫 瘍、性腺外腫瘍)	2013年2月	○
II-37	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-37	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-58	ノバルティスファーマ (グラクソ・スミスクラインより 承継)	オフアツムマブ(遺伝子組換 え)	アーゼラ点滴静注液	再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血 病	2013年3月	
II-96	ノバルティスファーマ	シクロスポリン	ネオーラルカプセル、ネオー ラル内用液	ベーチェット病(眼症状のある場合)、及びその他の 非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であ り、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は 後部の非感染性ぶどう膜炎に限る) (下線部追加)	2013年3月	○
II-98	塩野義製薬	シクロホスファミド水和物	注射用エンドキサン	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-116	協和発酵キリン	ダカルバジン	ダカルバジン注用	褐色細胞腫	2013年3月	○

II-176	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	本態性血小板血症	2013年3月	○
II-177	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	真性多血症	2013年3月	○
II-186	日本化薬	ピンクリスチン硫酸塩	オンコビン注射用	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-273	東亜薬品工業	硫酸マグネシウム	静注用マグネゾール、マグセント注	重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療	2013年3月	○
II-51	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)	ノボセブンHI静注用	<効能・効果> 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制 <用法・用量> 軽度から中等度の出血に対して、270 μg/kgを単回投与する。	2013年5月	○
II-21	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン注	電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止	2013年5月	
II-210	中外製薬	ベバシズマブ	アバステン	悪性神経膠腫	2013年6月	
II-262	全薬工業	リツキシマブ (遺伝子組換え)	リツキサン注	ウェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	2013年6月	○
II-263	全薬工業	リツキシマブ (遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 (成人)	2013年6月	○
II-264	全薬工業	リツキシマブ (遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 (小児)	2013年6月	○
II-141	中外製薬	トラズツマブ (遺伝子組み換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてA法 (1週間間隔投与) の用法・用量の追加	2013年6月	○
II-148	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	小児悪性固形腫瘍	2013年6月	○
II-195	塩野義製薬	プレドニゾロン	プレドニン錠	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2013年9月	○
II-172	CSL ベーリング	人血液凝固第Ⅲ因子	フィブロガミンP静注用	後天性血液凝固第Ⅲ因子欠乏症による出血傾向	2013年9月	○

II-253	ゲルベ・ジャパン	ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル	リピオドール	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療	2013年9月	○
II-242	ヤンセンファーマ	メチルフェニデート塩酸塩	コンサータ錠	成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)	2013年12月	
II-36	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	膀胱癌	2013年12月	
II-36	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	膀胱癌	2013年12月	
II-55	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注	膀胱癌	2013年12月	
II-194	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注	膀胱癌	2013年12月	
II-281	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン	膀胱癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	2013年12月	
II-196	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	
II-196	武田バイオ開発センター(武田薬品工業が承認取得)	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	
II-197	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	
II-197	武田バイオ開発センター(武田薬品工業が承認取得)	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	
II-44	久光製薬	エストラジオール	エストラーナテープ	性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療 (低用量製剤の追加についても承認済)	2014年2月	○
II-279	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	過多月経	2014年6月	○
II-277	ノバルティスファーマ	レボドパ/カルビドパ/エンタカポン(配合剤)	スタレボ配合錠L	パーキンソン病(レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動(wearing-off)が認められる場合)	2014年7月	
II-62	サノフィ	カバジタキセル	ジェブタナ点滴静注	前立腺癌	2014年7月	

II-78	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-79	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-80	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-81	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-82	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-83	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-84	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-85	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	脾臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-86	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-124	協和発酵キリン	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)	ネスブ注射液	骨髄異形成症候群に伴う貧血	2014年12月	
II-276	ユーシービー・ジャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単独療法	2015年2月	

II-268	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	CD20陽性の低悪性度又は濾胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に関する維持療法の用法・用量の追加(下記) 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。	2015年5月	
II-32	ブリistol・マイヤーズ	イピリムマブ	ヤーボイ点滴静注液	悪性黒色腫	2015年7月	
II-220	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防	2015年8月	
II-30	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(小児)	2015年8月	
II-31	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(成人)	2015年8月	
II-219	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	小児の肺動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラス3及び4に限る)	2015年9月	
II-189	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア(成人)	2016年3月	
II-190	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア(小児)	2016年3月	
II-254	ユーシービー・ジャパン	ラコサミド	ビムパット	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法	2016年7月	
II-283	ヤンセンファーマ	レミフェンタニル塩酸塩	アルチバ静注用	全身麻酔の維持における鎮痛(小児)	2016年8月	
II-25	大塚製薬	アリピプラゾール	エビリファイ錠	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性	2016年9月	
II-200	CSL ペーリング	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	ケイセントラ静注用	ビタミンK拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制	2017年3月	
II-20	ブリistol・マイヤーズ スクイブ	アバタセプト	オレンシア点滴静注用	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)	2018年2月	
II-266	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	CD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白血病	2019年3月	

<第2回開発要請分(11件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
II-107	MeijiSeikaファルマ	ストレプトマイシン	ストレプトマイシン	<適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症> マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2014年2月	○
II-73	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシンS注射液	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎	2014年2月	○
II-163	ノバルティスファーマ	パミドロン酸二ナトリウム	アレディア点滴静注	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 2. 乳癌の溶骨性骨転移(化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること) 3. <u>骨形成不全症</u> (下線部の追加)	2014年5月	○
II-88	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患	2014年8月	○
II-203	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル	<効能・効果> 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 <当該効能・効果に関連する使用上の注意> ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄による低酸素発作を起こす患者に投与すること。	2014年11月	○
II-278	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	月経困難症	2014年11月	○
II-178	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	高用量の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-179	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	小児の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-231	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル	ループス腎炎	2016年5月	○

II-168	田辺三菱	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防	2018年8月	○
II-69	武田テバ薬品株式会社	カンデサルタン シレキセチル	プロプレス錠	小児高血圧症	2019年5月	○

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
II-290	MSD	組換え沈降B型肝炎ワクチン (酵母由来)	ヘプタバックス-Ⅱ	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果) 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。 (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)	2014年3月	○
II-290	化学及血清療法研究所	組換え沈降B型肝炎ワクチン (酵母由来)	ビームゲン	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果) 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。 (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)	2014年3月	○
II-87	日本製薬	抗HBs人免疫グロブリン	乾燥HBグロブリン筋注用「ニチヤク」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○
II-87	日本血液製剤機構	抗HBs人免疫グロブリン	ヘブスブリン筋注用 抗HBs人免疫グロブリン筋注「日赤」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○
II-87	化学及血清療法研究所	抗HBs人免疫グロブリン	ヘパトセーラ	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○

<第4回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
II-270	アストラゼネカ	リドカイン塩酸塩	キシロカイン注ポリアンプ	上肢手術における局所(区域)静脈内麻酔	2015年12月	○
II-22	日医工	アミトリプチリン塩酸塩	トリプタノール錠	末梢神経障害性疼痛	2016年2月	○
II-110	サノフィ	スピラマイシン	スピラマイシン錠150万単位 「サノフィ」	先天性トキソプラズマ症の発症抑制	2018年7月	

<第5回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
II-215	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチ ン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ、同 240 万単 位シリンジ	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅 毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の 治療(成人)	2021年9月	
II-216	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチ ン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60 万単位シリンジ、同 240 万単 位シリンジ	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅 毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の 治療(小児)	2021年9月	

<第6回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの(1件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
II-5	PDRファーマ	3-ヨードベンジル グアニジン (¹³¹ I)	ライアットMIBG-I131静注	MIBG集積陽性の神経芽腫	○

a-2. 治験計画届提出済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(7件)

<第1回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-17	第一三共	アドレナリン	ボスミン注	・0.01%注射液の剤型追加 ・心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2025年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	肺結核及びその他の結核症(小児に関する要望)	2025年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2025年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2025年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第2回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-72	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-223	ファイザー	ホリナートカルシウム	ロイコボリン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

g. その他(1件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-183	グラクソ・スミスクライ ン	ピリメタミン	Daraprim	トキソプラズマ脳症を含む重 症トキソプラズマ症の治療お よび再発予防	—	平成29年8月、海外で治験届を提出

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(6件)

<第1回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
II-274	グラクソ・スミスクライン	レチガビン	未定	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する併用療法	第21回 (平成26年10月10日)	開発企業が第Ⅰ相治験に着手したが、海外の副作用の発生状況等により試験が中止されたこと、海外で厳しい使用制限がかけられたこと等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-91	フレゼニウスカービジャパン	魚油由来ω3系静注用脂肪製剤	オメガベン	腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善	第26回 (平成28年2月3日)	海外において腸管不全の適応に対する承認はなく、ガイドラインの記載もないため、第Ⅱ回要望における検討会議の検討対象外であったことから、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-67	KMバイオロジクス	乾燥濃縮人アンチロビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチロビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療	第36回 (平成30年10月17日)	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-67	CSL ペーリング	乾燥濃縮人アンチロビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチロビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療	第36回 (平成30年10月17日)	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-127	ニプロESファーマ	チオペンタールナトリウム	ラボナール注射用	頭蓋内圧亢進症	第37回 (平成31年2月7日)	要望者において、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえた検討が行われた結果、要望者より開発要望が取り下げられた

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
II-7	PDRファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I)	ライアットMIBG-I131 静注	甲状腺髄様癌	第52回 (令和4年8月31日)	開発要請時から医療環境の変化があったこと等を踏まえ、開発要請先企業より医療上の必要性の再検討の依頼がなされ、本会議において、再検討を行った結果、要請の取り下げが了承された。

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)(2025年6月4日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
承認済み	38	3	1	0	0	0	0	42
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	1	1
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0	0
公知申請予定	1	0	0	0	0	1	0	2
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	1	2	0	0	3
合計	39	3	1	1	2	1	1	48

開発要請取り下げ	8	0	0	0	0	0	0	8
----------	---	---	---	---	---	---	---	---

2. 開発工程表の詳細な分類

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

(単位:件)

	第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
承認済み	38	3	1	0	0	0	0	42
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	1	1
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0	0

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	0	0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	0	0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

(単位:件)

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	0	0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
1	0	0	0	0	1	0	2

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	0	0	0	0	0	0

g. その他

(単位:件)

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	0	1	2	0	0	3

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
8	0	0	0	0	0	0	8

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(42件)

<第1回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-13	ノバルティス ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア(成人)	2016年12月	
Ⅲ-①-14	ノバルティス ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア(小児)	2016年12月	
Ⅲ-①-11	武田薬品工業	テデュグルチド(遺伝子組換え)	レベスティブ皮下注用3.8mg	短腸症候群	2021年6月	

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-44	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	胃癌に対する1週間間隔投与の用法・用量の追加	2015年9月	○

<第3回開発要請分(7件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-34	高田製薬	コルヒチン	コルヒチン錠「タカタ」	家族性地中海熱	2016年9月	○
Ⅲ-①-54	田辺三菱製薬	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制(成人)	2016年8月	○
Ⅲ-①-21	中外製薬	オセルタミビルリン酸塩	タミフルドライシロップ	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症(新生児、乳児)	2017年3月	○
Ⅲ-①-69	EAファーマ	ポリエチレングリコール	モビコール配合内用剤	慢性便秘症	2018年9月	○
Ⅲ-①-18	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁	2019年12月	

Ⅲ-①-19	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	2019年12月	
Ⅲ-①-41	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)における低ナトリウム血症の改善	2020年6月	

<第4回開発要請分(6件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-26	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	直腸癌における補助化学療法	2016年8月	○
Ⅲ-①-61	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	【用法・用量】他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人にはA法又はB法、小児にはC法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。 成人 A法:ブスルファンとして1回 0.8mg/kgを2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。 B法:ブスルファンとして1回 3.2 mg/kgを3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1回、4日間投与する。 C法:ブスルファンとして以下の体重別の投与量を2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。 実体重 本剤投与量 [mg/kg] 9kg未満 1.0 9kg以上16kg未満 1.2 16kg以上23kg以下 1.1 23kg超34kg以下 0.95 34kg超 0.8	2018年9月	○
Ⅲ-①-76.1 Ⅲ-①-76.2	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	未治療のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫治療に用いる場合の希釈調製濃度を海外の希釈調製濃度と統一し(用法・用量の変更)、90分間点滴静注に関する用法・用量に関連する使用上の注意を追加。	2020年12月	
Ⅲ-①-42	丸石製薬	ニトロプルシドナトリウム水和物	ニトロプロ持続静注液6mg ニトロプロ持続静注液30mg	急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)	2021年8月	○
Ⅲ-①-43	丸石製薬	ニトロプルシドナトリウム水和物	ニトロプロ持続静注液6mg ニトロプロ持続静注液30mg	高血圧性緊急症	2021年8月	○
Ⅲ-①-60	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	小児の用法用量に関して1日1回投与の追加	2021年8月	○

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(9件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-13	CSL ベーリング	乾燥濃縮人 C1-インアクチペーター	ベリナートP静注用500	侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	2017年3月	○
Ⅲ-①-74	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	慢性特発性血小板減少性紫斑病	2017年6月	○
Ⅲ-③-24	第一三共	アセチルコリン塩化物	オビソート注射用	冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対し、診断を確定するために施行する冠攣縮薬物誘発負荷試験時の冠動脈内投与	2017年8月	○
Ⅲ-①-22.1 Ⅲ-①-22.2	日本イーライリリー	オランザピン	ジブレキサ錠、ジブレキサ細粒、ジブレキサザイデイス錠	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2017年12月	○
Ⅲ-③-25	共和薬品工業株式会社	ドブタミン塩酸塩	ドブトレックス注射液 ドブトレックスキット点滴静注用	当該薬剤を投与することにより、心臓の交感神経を刺激し、心筋収縮力を高め、潜在的な循環動態異常を顕在化させる	2018年9月	○
Ⅲ-③-10	アスペンジャパン	アザチオプリン	イムラン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-③-10	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-④-3	武田薬品工業	ミダゾラム	ブコラム口腔用液 2.5mg/5mg/7.5mg/10mg	(効能・効果) てんかん重積状態 (用法・用量) ミダゾラムとして、生後3ヵ月以上1歳未満には2.5mg(生後6ヵ月以下は医療機関内での投与に限定)、1歳以上5歳未満には5mg、5歳以上10歳未満には7.5mg、10歳以上18歳未満には10mgを口腔内(歯茎と頬の間)に緩徐に注入する。なお、必要に応じて、1回投与量を半量に分割して口腔内の左右に注入することもできる。	2020年9月	-
Ⅲ-③-23	日本歯科薬品	メピバカイン塩酸塩	スキャンドネストカートリッジ 3%	歯科領域における伝達麻酔	2022年12月	○

<第7回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-1.1 Ⅲ-③-1.2	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用	原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫	2018年3月	○

Ⅲ-③-11 Ⅲ-③-26	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	血管及び組織の血流評価	2018年7月	○
Ⅲ-①-80	あすか製薬	レボチロキシナトリウム	チラーゼンS静注液200 μ g	粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症	2020年1月	

<第8回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-④-4	ギリアド・サイエンシズ	ソホスブビル	ソバルディ錠	次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 1.セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 2. セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	

<第9回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-④-19	日本メジフィジックス	フルデオキシグルコース(18F)	FDGスキャン注	大型血管炎の診断における炎症部位の可視化	2018年2月	○
Ⅲ-①-72 Ⅲ-①-72.2 Ⅲ-①-72.3	帝人ファーマ	ランレオチド酢酸塩	ソマチュリン皮下注	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	2020年12月	-
Ⅲ-①-78	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注 10mg/mL	既存治療で効果不十分なループス腎炎	2023年8月	○

<第10回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-54 Ⅲ-④-22	MSD	テモゾロミド	テモダールカプセル テモダール点滴静注用	再発・難治性ユーイング肉腫	2019年2月	○
Ⅲ-④-20	中外製薬	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	アバスチン点滴静注用	卵巣癌(1回10mg/kg(体重)を2週間間隔で投与する用法用量の追加)	2022年6月	○

<第11回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
------	-----	-----	-----	------	------	------

Ⅲ-③-7	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液 50mg・同100mg・同200mg エルプラット点滴静注液50mg・ 同100mg・同200mg	小腸癌	2018年9月	○
Ⅲ-③-8	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注 1000mg	小腸癌	2018年9月	○
Ⅲ-④-1	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン点滴静注用25 mg アイソボリン点滴静注用100 mg	小腸癌	2018年9月	○

＜第12回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-12	ファイザー	メトレキサート	リウマトレックスカプセル2mg	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	2019年3月	○
Ⅲ-②-6,7	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療	2023年12月	
Ⅲ-②-8,9	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	2023年12月	

＜第13回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-19	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発又は難治性の下記疾患 急性骨髄性白血病 (下線部が今回追加部分)	2022年6月	○

＜第14回開発要請分(0件)＞

＜第15回開発要請分(0件)＞

＜第16回開発要請分(0件)＞

＜第17回開発要請分(0件)＞

a-1. 承認申請済みのもの(1件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅲ-④-12	ファイザー株式会社	メトロニダゾール	アネメトロ点滴静注液500mg	嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢 (小児の用量の追加)	○

a-2. 治験計画届提出済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(2件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-②-2	日本新薬	三酸化ニヒ素	トリセノックス点滴静注12mg	未治療の急性前骨髄球性白血病	2025年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-①-73	全薬工業	リツキシマブ (遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	小児のCD20陽性のB細胞性 非ホジキンリンパ腫(バー キットリンパ腫、前駆Bリンパ 球性リンパ腫を含む)	2026年1月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第17回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

g. その他(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-②-1	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ	未定	クリオピリン関連周期性症候群	開発計画検討中

<第15回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-①-49	ノバルティスファーマ	バシリキシマブ(遺伝子組換え)	シムレクト静注用20 mg	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	使用実態調査終了(2025年1月)
Ⅲ-①-50	ノバルティスファーマ	バシリキシマブ(遺伝子組換え)	シムレクト小児用静注用10 mg	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	使用実態調査終了(2025年1月)

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(8件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-①-3	アツヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(成人)	第25回 (平成27年10月14日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-4	アツヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(小児)	第25回 (平成27年10月14日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-3	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(成人)	第27回 (平成28年5月18日)	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-4	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(小児)	第27回 (平成28年5月18日)	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-12	デンツプライシロナ	アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩	未定	歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔	第32回 (平成29年8月23日)	本邦における当該製品の他社における開発状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-②-10	セルジーン	レナリドミド水和物	レブラミドカプセル	再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫	第39回 (令和元年8月26日)	当該疾患に関する現在の治療環境等を考慮して改めて検討を行った結果、要望者より、開発要望が取り下げられた。

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-②-3.1 Ⅲ-②-3.2	ムンディファーマ	Cytarabine liposomal	DepoCyt	悪性リンパ腫に伴う髄膜播種	第29回 (平成28年11月16日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。

<第7回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-④-21	武田薬品工業	recombinant human parathyroid hormone	未定	副甲状腺機能低下症	第57回 (令和5年11月29日)	開発要請先企業における製造状況、国内における類似薬の開発状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)(2025年6月4日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1～10回開発要請分 (2016～2019年分)	第11～24回開発要請分 (2020～2022年分)	第25～30回開発要請分 (2023～2024年分)	第31回開発要請分 (2025年2月)	第32回開発要請分 (2025年4月)	第33回開発要請分 (2025年5月)	計
承認済み	21	38	3	0	0	0	62
承認申請済み	1	1	1	0	0	0	3
治験計画届提出済み	0	5	1	0	0	0	6
公知申請予定	3	4	23	2	2	0	34
その他	0	0	1	0	0	5	6
合計	25	48	29	2	2	5	111

開発要請取り下げ	2	1	0	0	0	0	3
----------	---	---	---	---	---	---	---

a-0. 承認済みのもの(62件)

<第1回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-18	MSD	リバビリン	レベートルカプセル	ソホスブビルとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 (2)セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	
IV-18	中外製薬	リバビリン	コペガス錠	ソホスブビルとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 (2)セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IVS-2 IVS-7	大正製薬	タウリン	タウリン散98%「大正」	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制 ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制	2019年2月	
IV-19	日本新薬	Defibrotide	デファイテリオ	肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症)	2019年6月	

<第4回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-1	クリニジェン	ホスカルネットナトリウム水和物	点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL	造血幹細胞移植後ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎	2019年3月	○
IV-12	マルホ	メトロニダゾール	ロゼックスゲル0.75%	酒さ	2022年5月	○

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(6件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-46	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg、同500mg	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	2020年2月	○
IV-48	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発又は難治性の下記疾患 <u>急性骨髄性白血病</u> (下線部が今回追加部分)	2022年6月	○
IV-50	中外製薬	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 μ g, 同注100 μ g, 同注250 μ g	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	2022年6月	○
IV-50	協和キリン	フィルグラスチム(遺伝子組換え)	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	2022年6月	○
IV-53	中外製薬	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 μ g, 同注100 μ g, 同注250 μ g	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	2022年6月	○
IV-53	協和キリン	フィルグラスチム(遺伝子組換え)	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	2022年6月	○

<第7回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-29	ファイザー	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン	アトガム点滴静注液	効能・効果: 中等症以上の再生不良性貧血 用法・用量: 通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン抗体として40 mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。	2023年3月	

<第8回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-66	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用60mg	悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療	2020年3月	○
IVS-15	ノバルティスファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチン皮下注用50 μ g, 同100 μ g	ジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善	2020年8月	○

<第9回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-30	協和キリン	マイトマイシンC	マイトマイシン眼科外用液用2mg	緑内障観血的手術における補助	2022年12月	○

<第10回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-51 IV-52	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル250 セルセプト懸濁用散31.8%	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制	2021年6月	○
IV-44	ファイザー	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェノトロピンゴークイック注 用12mg, 同5.3mg, ジェノトロ ピンTC注用12mg, 同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善(成人)	2023年12月	
IV-45	ファイザー	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェノトロピンゴークイック注 用12mg, 同5.3mg, ジェノトロ ピンTC注用12mg, 同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善(小児)	2023年12月	
IV-60	ファイザー	組織培養不活化ダニ媒介性 脳炎ワクチン	タイコバック水性懸濁筋注 0.5mL	ダニ媒介脳炎の予防	2024年3月	
IV-61	ファイザー	組織培養不活化ダニ媒介性 脳炎ワクチン	タイコバック小児用水性懸濁 筋注0.25mL	ダニ媒介脳炎の予防	2024年3月	

<第11回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-59a	日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT静注用1g 「JB」	産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対す るフィブリノゲンの補充	2022年3月	○

<第12回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-57	太陽ファルマ	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル注1mg カイトリル注3mg カイトリル点滴静注バッグ 3mg/50mL カイトリル点滴静注バッグ 3mg/100mL	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)	2022年2月	○

<第13回開発要請分(9件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-73	丸石製薬	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)(小児)	2022年2月	○
IV-89	丸石製薬	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)(成人)	2022年2月	○
IV-63	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液 50mg・同100mg・同200mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2023年3月	○
IV-64	協和キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注1000mg	【効能・効果】治癒切除不能な進行・再発の胃癌 【用法・用量】レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 レボホリナートとして1回200 mg/m ² (体表面積)を2時間かけて点滴静注する。レボホリナートの点滴静注終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m ² (体表面積)を静注、さらにフルオロウラシルとして2400～3000 mg/m ² (体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。	2023年3月	○
IV-65	ファイザー	レボホリナートカルシウム水和物	アイソポリン点滴静注用 25mg、アイソポリン点滴静注用100mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2023年3月	○
IV-77	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用 40mg、同125mg、同500mg、同1000mg	川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)	2023年9月	○
IV-85	協和キリン	ロミプロスチム(遺伝子組換え)	ロミプレート皮下注250 μg調製用	【効能・効果】慢性特発性血小板減少性紫斑病(小児に関する要望) 【用法・用量】ロミプロスチム(遺伝子組換え)として、初回投与量1 μg/kgを皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10 μg/kgとする。	2024年11月	○
IV-84	ノバルティスファーマ	エルトロンボパグ オラミン	レボレード錠12.5 mg、 レボレード錠25 mg	慢性特発性血小板減少性紫斑病(小児)	2024年11月	○
IV-87	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病	2024年11月	○

<第14回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-82	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用25mg	肝外胆管(肝門部領域胆管と遠位胆管)の描出	2023年9月	○

<第15回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-43	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒20%・同50% カロナール錠200・同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 関節リウマチ	2023年2月	○
IV-55	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒20%・同50% カロナール錠200・同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 術後疼痛	2023年2月	○

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-74	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ点滴静注500 mg	てんかん重積状態	2022年12月	○

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(14件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-123	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年8月	○
IV-123	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年8月	○
IV-123	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ注射用5千単位、 同1万単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年8月	○
IV-124	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	2022年8月	○
IV-124	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	2022年8月	○
IV-124	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ注射用5千単位、 同1万単位	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	2022年8月	○
IV-125	あすか製薬	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注用75単位「あすか」 HMG注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年8月	○
IV-125	フェリング・ファーマ	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注射用75IU「フェリング」、 HMG注射用150IU「フェリング」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年8月	○
IV-125	富士製薬工業	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注射用75単位「F」 HMG注射用150単位「F」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年8月	○
IV-126	あすか製薬	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	uFSH注用75単位「あすか」 uFSH注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年9月	○
IV-126	富士製薬工業	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	フォリルモンP注75 フォリルモンP注150	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年9月	○
IV-128	ファイザー	ナファレリン酢酸塩水和物	ナサニール点鼻液0.2%	生殖補助医療における早発排卵の防止	2022年8月	○
IV-129	クリニジェン	ブセレリン酢酸塩	スプレキュア点鼻液0.15%	生殖補助医療における早発排卵の防止	2022年8月	○
IV-134	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマーラ錠2.5mg	多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発	2022年9月	○

<第20回開発要請分(7件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-127	日本化薬	セトロレリクス酢酸塩	セトロタイド注射用0.25mg	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止	2022年9月	○
IV-130	富士製薬工業	クロミフェンクエン酸塩	クロミッド錠50mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年9月	○
IV-131	マイランEPD	ジドロゲステロン	デュファストン錠5mg	生殖補助医療における黄体補充	2022年9月	○
IV-132	住友ファーマ	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg ／メトグルコ錠500mg	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	2022年9月	○
IV-133	住友ファーマ	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg ／メトグルコ錠500mg	多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	2022年9月	○
IV-135	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマーラ錠2.5mg	原因不明不妊における排卵誘発	2022年9月	○
IV-136	ファイザー	カベルゴリン	カバサール錠0.25mg	生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制	2022年9月	○

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-97	クリニジェン	カルボプラチン	パラプラチン注射液50 mg、 同150 mg、同450 mg	子宮体癌	2024年6月	○

<第24回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-94 IV-141	塩野義製薬	シクロホスファミド水和物	注射用エンドキサン100 mg 注射用エンドキサン500 mg	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制	2024年2月	○

<第25回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-40	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル 250 セルセプト懸濁用散 31.8%	強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善	2024年6月	○

<第26回開発要請分(0件)>

<第27回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-70	ギリアド・サイエンシズ	エムトリシタビン200 mg及び テノホビルジソプロキシシル マル酸塩300 mg(テノホビル ジソプロキシシルとして245 mg)	ツルバダ配合錠	HIV-1感染症の曝露前予防	2024年8月	○
IV-155	アッヴィ合同会社	アダリムマブ(遺伝子組換え)	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注80mgシリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注40mgペン 0.4mL ヒュミラ皮下注80mgペン 0.8mL	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の効能追加	2025年2月	○

<第28回開発要請分(0件)>

<第29回開発要請分(0件)>

<第30回開発要請分(0件)>

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-27	藤本製薬	ケノデオキシコール酸	フジケノン粒状錠125	脳腱黄色腫症	

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-5	丸石製薬	ミダゾラム	ドルミカムシロップ2mg/mL	麻酔前投薬	

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>

<第26回開発要請分(0件)>

<第27回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IVS-27	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル250 セルセプト懸濁用散31.8%	難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法	○

<第28回開発要請分(0件)>

<第29回開発要請分(0件)>

<第30回開発要請分(0件)>

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(6件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-2	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-62	日本メダック	ロムスチン(CCNU)	未定	神経膠腫	

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-80	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ	未定	成人スチル病	
IV-81	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ	未定	全身型若年性特発性関節炎	

<第22回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IVS-18	サンファーマ	イソトレチノイン (isotretinoin, 13-cis-retinoic acid)	未定	高リスク神経芽腫の維持療法	

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>

<第26回開発要請分(0件)>

<第27回開発要請分(0件)>

<第28回開発要請分(0件)>

<第29回開発要請分(0件)>

<第30回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-183	ノーベルファーマ	Naxitamab-gqgk [Naxitamab、ナキシタマブ]	DANYELZA	再発/難治性高リスク神経芽腫	

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(4件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

＜第17回開発要請分(0件)＞

＜第18回開発要請分(0件)＞

＜第19回開発要請分(0件)＞

＜第20回開発要請分(0件)＞

＜第21回開発要請分(0件)＞

＜第22回開発要請分(0件)＞

＜第23回開発要請分(0件)＞

＜第24回開発要請分(0件)＞

＜第25回開発要請分(0件)＞

＜第26回開発要請分(0件)＞

＜第27回開発要請分(0件)＞

＜第28回開発要請分(0件)＞

＜第29回開発要請分(0件)＞

＜第30回開発要請分(0件)＞

<第31回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)
IV-177	日本メジフィジックス	フルデオキシグルコース (¹⁸ F)	FDGスキャン注	不明熱の原因部位の可視化 (38℃以上の発熱が3週間以上続き、一連の診療 でも発熱の原因部位が不明な場合に利用)	2025年12月
IV-185	中外製薬	エポエチン ベータ ペゴル(遺 伝子組換え)	ミルセラ注シリンジ 12.5 µg, 同 25 µg, 同 50 µg, 同 75 µ g, 同 100 µg, 同 150 µg, 同 200 µg, 同 250 µg	生後3か月以上の小児における腎性貧血	2025年12月

<第32回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)
IV-144	サノフィ株式会社	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50mg	同種造血幹細胞移植の前治療	2025年11月
IV-145	サノフィ株式会社	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50mg	同種造血幹細胞移植の前治療(小児)	2025年11月

<第33回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(30件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-25	チエプラファーム 中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	腓神経内分泌腫瘍	2026年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-26	大原薬品工業	テモゾロミド	テモダールカプセル	腓神経内分泌腫瘍	2026年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IVS-8	中外製薬	ペバシズマブ(遺伝子 組換え)	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	脳放射線壊死に起因する脳浮腫	2027年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-59b	日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT静注用1g 「JB」	心臓血管外科手術における出血に伴う後天性 低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補 充	2025年6月	学会で本剤の適 正使用に関する 調査を実施中	—
IV-71	富士製薬工業	トレチノイン	ベサノイドカプセル10mg	急性前骨髄球性白血病	2025年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-39	住友ファーマ	チオテパ	リサイオ点滴静注液100 mg	中枢神経系原発リンパ腫	2026年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-112 IV-140	ファイザー	メトトレキサート	注射用メトトレキサート5mg / 注射用メトトレキサート50mg	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	2025年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第25回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-160	ファイザー	メトトレキサート	メトトレキサート点滴静注液 200mg／メトトレキサート点滴 静注液1000mg	中枢神経系原発リンパ腫	2026年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-161	日本新薬	シタラビン	キロサイドN注 400mg、 キロサイドN注1g	中枢神経系原発リンパ腫	2026年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-162	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子 組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	中枢神経系原発リンパ腫に対するMATRixレジ メン	2026年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-106	バイエル薬品	レゴラフェニブ水和物	スチバーガ錠40mg	再発・難治性骨肉腫	2025年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-111	バイエル薬品	レゴラフェニブ水和物	スチバーガ錠40mg	再発・難治性骨肉腫	2025年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第26回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IVS-21	第一三共	インドシアニングリーン ン	ジアグノグリーン注射用25mg	リンパ管、リンパ節のリンパ流状態観察(赤外線 照射時の蛍光測定による)	2025年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第27回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-157	ユーシーピージャパン	レベチラセタム	イーケプラ点滴静注500 mg	てんかん重積状態 (小児用量の追加)	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第28回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-117	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用25mg	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮体がん	2025年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-118	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用25mg	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮頸がん	2025年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-168 IV-169	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子 組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	広義の自己免疫性溶血性貧血(温式、冷式を含む)	2026年1月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第29回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-75	ノバルティスファーマ	イマチニブメシル酸塩	グリベック錠100mg	隆起性皮膚線維肉腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-122	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用200mg ジェムザール注射用1g	①局所進行上咽頭癌に対する導入化学療法 ②再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する化学療法	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第30回開発要請分(11件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-83	サノフィ	アレムツズマブ(遺伝子組換え)	マブキャンパス点滴静注30mg	T細胞性前リンパ球性白血病	2025年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-92	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液50mg、同100mg、同200mg	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2025年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-137	大原薬品工業	テモゾロミド	テモダールカプセル20 mg テモダールカプセル100 mg テモダール点滴静注用100 mg	再発・難治性神経芽腫	2025年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-158	大原薬品工業	テモゾロミド	テモダールカプセル20 mg テモダールカプセル100 mg テモダール点滴静注用100 mg	悪性下垂体腺腫(下垂体癌と難治性下垂体腺腫*) *標準治療(外科手術、薬物治療、放射線治療)に抵抗性で再発を繰り返す下垂体腺腫	2025年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-159	サノフィ	ドセタキセル水和物	タキソテール点滴静注用80mg/タキソテール点滴静注用20mg ワンタキソテール点滴静注20mg/1mL/ワンタキソテール点滴静注80mg/4mL	乳癌	2025年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-171	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液50mg、同100mg、同200mg	膵癌	2025年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-172	アルフレッサ ファーマ ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注40mg、同100mg	膵癌	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-173	協和キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注1000mg	膵癌	2025年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-174	ファイザー	レボホリナートカルシウム水和物	アイソボリン点滴静注用25mg アイソボリン点滴静注用100mg	膵癌	2025年8月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-179	ノバルティスファーマ	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	メキニスト錠0.5mg、同錠2mg	がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IVS-25	サンドファーマ	メルファラン	-	網膜芽細胞腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

g. その他(6件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

＜第16回開発要請分(0件)＞

＜第17回開発要請分(0件)＞

＜第18回開発要請分(0件)＞

＜第19回開発要請分(0件)＞

＜第20回開発要請分(0件)＞

＜第21回開発要請分(0件)＞

＜第22回開発要請分(0件)＞

＜第23回開発要請分(0件)＞

＜第24回開発要請分(0件)＞

＜第25回開発要請分(0件)＞

＜第26回開発要請分(0件)＞

＜第27回開発要請分(0件)＞

＜第28回開発要請分(0件)＞

＜第29回開発要請分(0件)＞

<第30回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-190	MSD	ベムプロリズムブ(遺伝子組換え)	キイトルーダ®点滴静注 100mg	がん化学療法後に増悪した絨毛性腫瘍(絨毛癌*、PSTT、ETT) * 臨床的絨毛癌、high-risk GINを含む	海外臨床試験の結果を利用した申請を検討予定

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-72	フレゼニウスカービジャパン株式会社	魚油由来静脈注射用脂肪乳剤(精製魚油エマルジョン)	—	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給	開発工程表及び企業見解の提出前
IV-189	高田製薬株式会社	コルヒチン	コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」	ベーチェット病	開発工程表及び企業見解の提出前
IV-197	アルフレッサファーマ株式会社	イリノテカン塩酸塩水和物	トボテシン点滴静注 40mg,100mg	再発・難治性神経芽腫	開発工程表及び企業見解の提出前
IV-202	ヴィアトリス製薬合同会社	プレトマニド	—	適応菌種:多剤耐性結核菌 適応症:多剤耐性肺結核	開発工程表及び企業見解の提出前
IV-203	バイエル薬品株式会社	モキシフロキサシン塩酸塩	アベロックス錠 400mg	適応菌種:モキシフロキサシン塩酸塩に感性的多剤耐性結核菌 適応症:多剤耐性肺結核	開発工程表及び企業見解の提出前

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
IV-67	サノフィ	ドセタキセル水和物	タキソテル点滴静注用80mg タキソテル点滴静注用20mg ワンタキソテル点滴静注20mg/1mL ワンタキソテル点滴静注80mg/4mL	進行悪性軟部肉腫	第52回 (令和4年8月31日)	要望の効能効果を適切にして再提出を希望するため、要望者より開発要望が取り下げられた
IV-68	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用200mg、同注射用1g	進行悪性軟部肉腫	第52回 (令和4年8月31日)	要望の効能効果を適切にして再提出を希望するため、要望者より開発要望が取り下げられた

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
IV-69	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル25、 サレドカプセル50、 サレドカプセル100	未治療多発性骨髄腫	第53回 (令和4年12月21日)	本邦における下記の適応外薬の治療体系 や医療環境に変更が生じたため、要望者よ り開発要望が取り下げられた

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>

<第26回開発要請分(0件)>

<第27回開発要請分(0件)>

<第28回開発要請分(0件)>

<第29回開発要請分(0件)>

<第30回開発要請分(0件)>

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて
開発企業の募集を行った医薬品のリスト(2025年6月4日時点)

- 下表の医薬品については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いという評価を得て、開発企業の募集を行った医薬品のリストです。
- 開発企業の募集又は開発要請の取扱いについては、「開発要請先企業の指定の考え方について」(参考資料4-2)に基づいて決定しています。

<第Ⅰ回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	シミックホールディングス(株)	承認済
2	デクスラゾキサン	アントラサイクリン系薬剤静脈内投与による血管外漏出	キッセイ薬品工業(株)	承認済
3	ベタイン	ホモシスチン尿症	(株)レクメド	承認済
4	メトロニダゾール	静注剤の剤形追加、嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢	ファイザー(株)	承認済
5	ホメピゾール	エチレングリコール中毒、及びメタノール中毒の治療	武田薬品工業(株)	承認済
6	ニチシノン	チロシン血症Ⅰ型	アステラス製薬(株)	承認済
7	メチレンブルー	薬剤性のメヘモグロビン血症	第一三共(株)	承認済
8	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム塩	注射剤の剤形追加 <適応菌種> 多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌 <適応症> 多剤耐性グラム陰性菌による各種感染症	グラクソ・スミスクライン(株)	承認済
9	プロゲステロン	経腔剤の剤形追加、体外受精-胚移植(IVF-ET)の際の黄体補充	富士製薬工業(株)	承認済
10	亜セレン酸ナトリウム	セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善	藤本製薬(株)	承認済
11	ハイドロモルフォン塩酸塩	癌性疼痛の軽減	第一三共プロファーマ(株)	承認済
12	カルグルミック酸	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	(株)ポーラファルマ	承認済
13	プロゲステロン	経口剤の剤形追加、子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法(HRT)の補助	富士製薬工業(株)	承認済
14	モルヒネ塩酸塩水和物	中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛及び難治性慢性疼痛に対する鎮痛における体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与	武田薬品工業(株) 日本メドトロニック(株) [※]	承認済
15	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム塩	吸入用製剤の剤形追加、腭嚢胞線維症の気道感染症	あり(企業名未公表)	未公表
16	ナフシリン	ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	あり(企業名未公表)	未公表

※ 令和2年2月12日開催の第40回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、日本メドトロニック社にて医療機器開発として進めることについて了承が得られ、日本メドトロニック社により申請され、承認済み。

＜第Ⅱ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(成人)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
2	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(小児)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
3	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(成人)	(株)三和化学研究所	承認済
4	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(小児)	参天製薬(株)	承認済
5	メチロシン	褐色細胞腫	小野薬品工業(株)	承認済
6	カルグルミック酸	イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症における高アンモニア血症の改善	(株)ポーラファルマ	承認済
7	スルファジアジン	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	ノバルティスファーマ(株)	開発計画 検討中
8	ジメチルスルホキシド	間質性膀胱炎	杏林製薬(株)	承認済
9	ペガデマージェ	アデノシン・デアミナーゼ(ADA)欠損症に対する酵素補充療法	帝人ファーマ(株)	承認済
10	イブプロフェン リジン塩	早産児動脈管開存症	千寿製薬(株)	承認済
11	3-ヨードベンジルグアニジン(¹³¹ I)	褐色細胞腫	富士フイルム富山化学(株)	承認済
12	チオテパ	下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 悪性リンパ腫(ブスルファンとの併用)	大日本住友製薬(株)	承認済
13		下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 小児固形癌(メルファランとの併用)		承認済

＜第Ⅲ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	ヒト合成セクレチン	ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激	あり(企業名未公表)	未公表
2	ヒト合成セクレチン	膵外分泌機能検査における膵液分泌刺激	あり(企業名未公表)	未公表
3	イベルメクチン	アタマジラム症(小児)	科研製薬(株)	治験実施中

＜第Ⅳ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4(徐放性製剤)	パーキンソン病の治療	大原薬品工業(株)	治験実施中
2	ヘリウム酸素混合ガス	気道狭窄に伴う呼吸不全の改善	エア・ウォーター(株)	治験実施中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	丸石製薬(株)	承認申請済
4	β-グルクロニダーゼ	ムコ多糖症Ⅶ型に見られる諸症状の改善	アミカス・セラピューティクス(株)	承認済
5	コール酸	先天性胆汁酸代謝異常症	(株)レクメド	承認済
6	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	丸石製薬(株)	承認済
7	Angiotensin Ⅱ	敗血症性ショックや他の血管拡張性ショック患者に対する、血管収縮作用を介した血圧上昇効果	なし	
8	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	サンファーマ(株)	治験実施中
9	Doxylamine succinate／Pyridoxine hydrochloride	妊娠時の悪心・嘔吐	なし	
10	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	東洋製薬化成(株)	治験実施中

＜ドラッグ・ロス解消に向けた取組＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	artesunate	成人および小児の重症マラリアの治療	J-ENTRY Consortium	
2	lefamulin acetate	細菌性の市中肺炎（CABP）の治療	なし	
3	omadacycline tosylate	細菌性肺炎、急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症	なし	
4	obiltoximab	吸入炭疽の治療と予防	J-ENTRY Consortium	
5	avapritinib	成人の切除不能または転移性の消化管間質腫瘍（GIST）で、血小板由来増殖因子受容体 α （PDGFRA）エクソン18に特定の変異（D842V）を有する症例	なし	

※開発に向けた検討依頼品目について

○ 下表の医薬品については、開発企業の募集と併せて、開発に向けた検討依頼先となる企業に対して、その検討を依頼した医薬品のリストです。

＜第Ⅳ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	検討依頼先企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4（徐放性製剤）	パーキンソン病の治療	大原薬品工業（株）	治験実施中
2	Carbidopa/levodopa, 1:4（徐放性製剤）	パーキンソン病の治療	MSD（株）	検討中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	丸石製薬（株）	承認申請済
4	ミダゾラム	麻酔前投薬	アルフレッサファーマ（株）	検討中
5	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	丸石製薬（株）	承認済
6	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	富士製薬工業（株）	※1
7	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	サンド（株）	※1
8	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	サンファーマ（株）	治験実施中
9	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社	検討中
10	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	サンドファーマ（株）	検討中
11	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	帝國製薬（株）	検討中

※1 丸石製薬（株）が同要望に対する製造販売承認を取得したため、本検討会議のスキームに則った開発は不要。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

厚生労働省医政局研究開発政策課
厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

1. 目的

- 国内では承認されていない医薬品や適応（以下「未承認薬・適応外薬」という。）について、
 - ① 欧米での承認実績や論文等で公表された優れた試験成績等のエビデンスに基づいて医療上の必要性を評価するとともに、
 - ② 公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること、
 - ③ また、これまでに得られている治験薬のエビデンスに基づき、既存の治療薬がない及び対象とする疾患の重篤性の観点から、人道的見地から実施される治験への該当性について確認すること、
 - ④ 特定の用途における医療上のニーズが著しく充足されていないこと及びその用途の使用価値を評価すること
- 等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促進するとともに、新薬の開発を阻害することなく、新たな革新的な新薬による治療機会の改善に資することを目的とする。

2. 検討事項

- (1) 医療上の必要性
 - ・ 生命に重大な影響がある疾患である等、適応疾患が重篤であること
 - ・ 当該疾患に係る既存の療法が国内にない等、医療上の有用性があることのいずれにも該当するか否かを検討する。
- (2) 公知申請への該当性及び追加実施が必要な試験
医療上の必要性が高いと評価された未承認薬・適応外薬について、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認する。
- (3) 人道的見地から実施される治験への制度該当性の確認
新たに開始の要望がある人道的見地から実施される治験について、その制度該当性基準である生命に重大な影響がある重篤な疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない未承認又は適応外の治療薬であることへの該当性を確認する。
- (4) 特定用途医薬品への該当性
開発が要望又は提案された特定用途医薬品の候補となる医薬品について、特定用途医薬品の指定基準への該当性を評価する。
- (5) その他
製薬企業が開発を行う医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬について、定期的に関進捗状況を確認する。
その他、必要な事項の検討を行う。

3. 構成員

- 検討会議は、薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者で構成し、各疾患領域に対応する。
- 検討会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。

4. 運営

- 検討会議は、年4回を目途に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。
- 検討会議は、知的財産権等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成・公表する。
- 検討会議は、検討事項について具体的な調査を行うため、各疾患領域に係る専門家からなる専

門作業班会議を開催することができる。

5. 庶務

- 検討会議の庶務は医薬局医薬品審査管理課が行い、医政局研究開発政策課及び保険局医療課がこれに協力する。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員

五十嵐	隆	国立成育医療研究センター	理事長
伊藤	美千穂	国立医薬品食品衛生研究所	生薬部 部長
岩田	敏	熊本大学	特任教授
大江	裕一郎	医療法人財団慈生会野村病院	
北風	政史	医療法人錦秀会 阪和病院・阪和記念病院	統括院長・総長
康	勝好	埼玉県立小児医療センター	副病院長
崔	吉道	金沢大学附属病院	教授・薬剤部長
志賀	剛	東京慈恵会医科大学臨床薬理学	教授
田村	研治	島根大学医学部附属病院 腫瘍内科 / 先端がん治療センター	教授
田村	直人	順天堂大学	膠原病内科 主任教授
戸高	浩司	九州大学病院 ARO 次世代医療センター	センター長・教授
中村	秀文	国立研究開発法人国立成育医療研究センター	研究開発監理部 開発企画主幹
平林	容子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター	センター長
松本	哲哉	国際医療福祉大学医学部感染症学講座	主任教授
宮川	政昭	日本医師会	常任理事
村島	温子	妊娠と薬情報研究会	理事長
柳原	克紀	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学（臨床検査医学）	教授
山口	拓洋	東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野	教授
横谷	進	福島県立医科大学 放射線医学県民健康管理センター	特任教授
渡邊	衡一郎	杏林大学医学部 精神神経科学教室	教授

（※他の専門分野は、必要に応じて適宜参考人として出席を要請。）

第64回検討会議 参考人

花岡	英紀	国立大学法人千葉大学医学部附属病院	臨床試験部 部長・教授
安河内	聡	慈泉会相澤病院 エコーセンター長兼循環器内科顧問	
米盛	勸	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院	腫瘍内科 科長

専門作業班(WG)の設置について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

検討指示

検討案の上程

専門作業班(WG)

7つの班で、品目毎の個別具体的検討

代謝・
その他
WG

循環器
WG

精神・
神経WG

抗菌・
抗炎症
WG

抗がん
WG

生物
WG

小児
WG

※ 小児WGは、分野横断的に対応

各WGに5～10名程度の専門家を配置

＜検討事項＞

○医療上の必要性

○公知申請への該当性

○承認申請のために追加で実施が必要な追加試験 等

企業見解
文献報告
海外規制情報
等

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」
専門作業班(WG)メンバー

OWG座長

WG名	氏名	所属
代謝・その他WG	○花岡 英紀	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授
	小早川 雅男	福島県立医科大学 医療研究推進センター 教授
	岩部 真人	日本医科大学大学院医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野 大学院教授
	大門 貴志	兵庫医科大学 医学部医学科/大学院医学研究科 生物統計学 教授
	鈴木 亮	東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学分野 主任教授
	軒原 浩	国立健康危機管理研究機構 国立国際医療センター 呼吸器内科 医長
循環器WG	○安河内 聡	慈泉会相澤病院 エコーセンター長兼循環器内科顧問
	海野 信也	北里大学名誉教授
	真田 昌爾	神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター長／教授
	大門 貴志	兵庫医科大学 医学部医学科/大学院医学研究科 生物統計学 教授
	橋詰 淳	名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 教授
		名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学 教授(兼任)
	星出 聡	自治医科大学内科学講座循環器内科学部門・臨床研究センター 教授
精神・神経WG	又吉 哲太郎	沖縄大学健康栄養学部管理栄養学科 教授
	○勝野 雅央	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座 神経内科学 教授
	稲垣 中	青山学院大学 保健管理センター 所長 兼 教育人間科学部 教授
	稲田 健	北里大学医学部精神科学 教授
	尾方 克久	国立病院機構東埼玉病院 院長
	小杉 志都子	慶應義塾大学医学部 麻酔学教室 准教授
	許斐 健二	慶應義塾大学医学部 臨床研究推進センター 教授
	住谷 昌彦	国立大学法人東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部 准教授
	大門 貴志	兵庫医科大学 医学部医学科/大学院医学研究科 生物統計学 教授
	吉富 健志	福岡国際医療福祉大学 視能訓練学科 教授
抗菌・抗炎症WG	○宮崎 義継	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 副所長 病原体ゲノム解析研究センター・センター長・真菌部・部長 併任
	井上 彰	東北大学大学院医学系研究科 緩和医療学分野 教授
	川畑 仁人	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 主任教授
	小早川 雅男	福島県立医科大学 医療研究推進センター 教授
	齋藤 好信	日本医科大学武蔵小杉病院 呼吸器内科 部長
	手良向 聡	京都府立医科大学 大学院医学研究科 生物統計学 教授
	花岡 英紀	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授
	坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 附属病院臨床研究センター 教授 / センター長
	藤本 学	大阪大学大学院 医学系研究科 皮膚科学 教授
	堀野 哲也	東京慈恵会医科大学 内科学講座 感染症内科 教授
	横幕 能行	国立病院機構名古屋医療センター 感染症内科 エイズ総合診療部長
抗がんWG	○米盛 勸	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科 科長
	平瀬 主税	近畿大学病院 臨床研究センター 准教授
	大庭 幸治	東京大学大学院情報学環 教授
	柴田 大朗	国立がん研究センター 研究支援センター センター長／生物統計部長
	鈴木 賢一	東京薬科大学薬学部 臨床薬理学教室 教授
	富澤 大輔	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 小児がんセンター 血液腫瘍科 診療部長
	長瀬 通隆	長野県厚生農業協同組合連合会 佐久総合病院 佐久医療センター 腫瘍内科 部長
生物WG	○中川 雅生	医療法人啓信会 京都きづ川病院 病院顧問
	土田 尚	国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部 部長
	荒戸 照世	北海道大学病院臨床研究開発センター 教授
	石川 洋一	明治薬科大学 特任教授
	林 邦彦	順天堂大学 健康データサイエンス研究科 特任教授
小児WG	○森川 和彦	東京都立病院機構 研究推進センター 担当課長／東京都立小児総合医療センター 研究推進センター センター長
	中川 雅生	医療法人啓信会 京都きづ川病院 病院顧問
	土田 尚	国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部 部長
	石川 洋一	明治薬科大学 特任教授
	小村 誠	独立行政法人国立病院機構 浜川医療センター 薬剤部長
	庄司 健介	国立成育医療研究センター病院 教育研修センター センター長／小児内科系専門診療部感染症科 医長
	丹沢 彩乃	国立成育医療研究センター病院 薬剤部 薬歴管理主任
	林 邦彦	順天堂大学 健康データサイエンス研究科 特任教授

※上記は、各WGのコアとなるメンバーであり、必要に応じて、随時、追加して協力依頼を行うものとする。

医療上の必要性の評価の基準について

医療上の必要性の評価の基準について、下記のとおり分類している。

(1) 適応疾病の重篤性

- 重篤性あり {
- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
 - 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
 - ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - エ 該当しない

(2) 医療上の有用性

- 有用性あり {
- ア 既存の療法が国内にない
 - 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
 - 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
 - エ 該当しない

※1 ア、イ、ウのうち複数に該当すると考えられる場合には、もっとも適切と判断されるものにあてはめることとした。

※2 (1)(2)の両方について、ア、イ又はウと評価された場合には、「医療上の必要性の基準に該当」とし、国が企業に開発要請又は開発企業の募集を行う。

※3 一定の要件をみたす国内外未承認薬については、(2)の代わりに以下のア～エで評価するものとする。

(2) 医療上の有用性

- 有用性あり {
- ア 既存の療法が国内にない
 - イ 国内外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
 - ウ —
 - エ 該当しない

開発要請先企業の指定の考え方について

＜共通ルール＞

- 既に開発を行っている企業があれば、当該企業の開発を見守ることとして、要望は処理済み or 対象外とする。
- 開発要請する企業が存在しない場合は、開発企業を公募する。
- 開発企業を公募している品目について、新たに要請先となり得る企業が確認された場合、その時点で開発企業が決まっていなかった場合には、当該企業に対して開発要請する。

1. 未承認薬

要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

該当する企業が複数存在する場合、要請先の優先順位は①＝②とする

- ① 海外で先発医薬品として承認を取得している企業の日本法人企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業^(注1)

(注1)「わが国での開発権を有することが確認された企業」とは、日本法人企業を想定しているが、要望に対する開発権を保有する企業が海外企業であって、その日本法人企業が存在する場合、当該日本法人企業も含む。

2. 適応外薬

要望された品目と既承認薬の関係を（１）～（３）に分類

既承認薬が複数存在する場合、上位（（１）＞（２）＞（３）、１＞２、ただし①＝②）に該当するものから優先的に要請

（１）投与経路、剤形いずれも同じ場合 （注２）

要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

（２）投与経路は同じだが、剤形が異なる場合

１．要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① 海外で先発医薬品として承認を取得している企業の日本法人企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

２．１．以外の場合であって、要望された品目と剤形違いの既承認薬について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

（３）投与経路が異なる場合

１．要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① 海外で先発医薬品として承認を取得している企業の日本法人企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

２．１．以外の場合であって、要望された品目と同一の有効成分を含有する医薬品が日本で承認されており、当該医薬品について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

（注２）要望された品目が、既承認薬の規格違いの製剤開発である場合、企業側の負担も考慮し、効能・効果の追加等、臨床試験が必要となる品目よりも優先的に要請する。

3. 未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

要望された品目の投与経路、効能・効果、用法・用量、剤形等は国内外未承認であることを前提とし、要望された品目と同一の有効成分を含有する既承認薬（国内外は問わない）との関係を（１）～（３）に分類

既承認薬が複数存在する場合、上位（（１）＞（２）＞（３）、１＞２、ただし①＝②）に該当するものから優先的に適用

（１）投与経路、剤形いずれも同じ場合

1. 要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

2. 1. 以外の場合であって、要望された品目と同じ投与経路及び同じ剤形の製剤について海外で承認を取得しており、要望された品目について、わが国での開発権を有することが確認された企業の日本法人企業に対して要請

（２）投与経路は同じだが、剤形が異なる場合

1. 要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

- ① 要望された品目と剤形違いの既承認薬について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

2. 1. 以外の場合であって、要望された品目と剤形違いの製剤について海外で承認を取得しており、要望された品目について、わが国での開発権を有することが確認された企業の日本法人企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

（３）投与経路が異なる場合

1. 要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対す

る検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請)

- ① 要望された品目と同一の有効成分を含有する既承認薬について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

2. 1. 以外の場合であって、要望された品目と同一の有効成分を含有する製剤について海外で承認を取得しており、要望された品目について、わが国での開発権を有することが確認された企業の日本法人企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

人道的見地から実施される治験の制度該当性基準について

人道的見地から実施される治験の制度該当性について、確認要望があった場合には、下記のとおり分類する。

＜制度該当性基準＞

生命に重大な影響がある重篤な疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない未承認又は適応外の治療薬であること。

（１）適応疾病の重篤性（承認まで待てない）

<u>重篤・緊急性あり</u>	ア	生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
	イ	－
	ウ	－
	エ	該当しない

（２）医療上の有用性（既存の有効な治療法がない）

<u>有用性・必要性あり</u>	ア	既存の治療法に有効なものが存在しない
	イ	－
	ウ	－
	エ	該当しない

（１）（２）の両方について、アと評価された場合には、「人道的見地から実施される治験の制度該当性基準に該当」とし、厚生労働省は、主たる治験の治験実施者（いわゆる医師主導治験にあつては当該治験を自ら実施する者と当該治験の治験薬を提供している者）に対して、人道的見地から実施される治験の実施の検討を要請する。

＜留意点＞

注１）人道的見地から実施される治験は、以下の理由等により、実施できない場合も想定され得る。

- ① 既存の治療法に有効なものが存在する、あるいは生命に重大な影響がある重篤な疾患ではない【制度該当性事由】
- ② 治験薬の供給に余裕がないこと等【絶対事由】
- ③ 主たる治験の組入れ期間中である等の理由で主たる治験の実施に悪影響を与えるおそれがあること【時期的事由】
- ④ 患者の病状に鑑みて、明らかにリスクが高いことから、安全性の観点から拡大治験への参加が勧められないこと等【個別事由】

注２）本検討会議においては、制度該当性事由（制度該当性事由を含む複数の事由の場合も含む。）により人道的見地から実施される治験の実施ができないと治験実施者から回答をうけた主治医及び患者が、第三者の観点から、制度該当性について確認することを要望する場合に、該当性の評価を実施する。

特定用途医薬品への該当性の基準について

特定用途医薬品に係る開発の要望があった場合には、要望された医薬品を下記のとおり分類する。

1. 小児の疾病の診断、治療又は予防を用途とするもの

ア 対象とする用途に関して開発を行う必要があること

- ① 用法又は用量の変更
- ② 剤形の追加

イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと

- ① 既存の治療法、予防法又は診断法がないもの（既存の治療法、予防法又は診断法が医薬品を用いるもののみの場合であって、治療法、予防法又は診断法に用いる医薬品として対象とする小児に対する用法及び用量が設定された医薬品がない場合を含む）
- ② 小児にとっての有効性、安全性若しくは肉体的・精神的な患者又は介護者負担の観点から、既存の治療法等より医療上の有用性の高い治療法、予防法又は診断法が必要とされているもの

ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 適応疾患が重篤である、又は重篤な疾患に対して支持的に用いるもの
- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

2. 薬剤耐性を有する病原体による疾病の診断、治療又は予防を用途とするもの

2-1. 薬剤耐性を有する病原体を対象とした薬剤の場合

ア 対象となる用途に用いるために開発を行う必要があるもの

- ① 効能又は効果の変更
- ② 用法又は用量の変更

イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 現在主として用いられている薬剤に耐性を有する（又は有することとなる可能性がある）病原体を対象とするものであること
- ② 当該主として用いられている薬剤以外に対象とする病原体による疾患に対して承認された医薬品がないこと

ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 対象とする薬剤耐性を有する病原体の感染力、当該病原体による疾患の重篤性等の総合的な観点から、医薬品の必要性が高いこと
- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

2-2. 薬剤耐性を有する病原体の発生を抑制するための薬剤の場合

ア 対象となる用途に用いるために開発を行う必要があるもの

- ① 用法及び用量の変更
- ② 効能又は効果の変更

イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと

- ① 既承認の用法及び用量で使用する、対象となる疾患の原因となる病原体に対して薬剤耐性を生じさせることとなるおそれがあること
- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているにもかかわらず、対象とする疾患に対する効能又は効果を有していないこと

ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 薬剤耐性を有する病原体が発生した場合に想定される当該病原体の感染力、当該病原体による疾患の重篤性等の総合的

な観点から、医薬品の必要性が高いこと

- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

※ 特定用途医薬品への該当性の評価結果は、要望された医薬品の製造販売業者へ通知される。

執行部に所属している学会について

令和7年7月4日現在

氏 名	学 会
五十嵐 隆	なし
伊藤 美千穂	日本東洋医学会、日本生薬学会、日本食品化学学会
岩田 敏	日本臨床腸内微生物学会、日本マイコプラズマ学会、 辨野腸内フローラ研究所、日本感染症医薬品協会、日本ワクチンアクション、TDM品質管理機構
大江 裕一郎	なし
北風 政史	なし
康 勝好	なし
崔 吉道	日本医療薬学会、日本病院薬剤師会、薬剤師認定制度認証機構
志賀 剛	日本臨床薬理学会、日本TDM学会、日本不整脈心電学会
田村 研治	日本臨床腫瘍学会、日本腫瘍循環器学会
田村 直人	日本脊椎関節炎学会、日本リウマチ学会、日本臨床免疫学会
戸高 浩司	ARO協議会
中村 秀文	日本小児臨床薬理学会
平林 容子	日本食品衛生学会、日本核酸医薬学会
松本 哲哉	日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会
宮川 政昭	なし
村島 温子	日本母性内科学会、日本先天異常学会
柳原 克紀	日本環境感染学会、日本臨床微生物学会、日本DDS学会、日本嫌気性菌感染症学会、 日本臨床検査医学会、日本感染症学会、日本医療検査科学会、日本化学療法学会
山口 拓洋	日本臨床試験学会、日本薬剤疫学会、日本臨床腫瘍薬学会
横谷 進	なし
渡邊 衡一郎	日本うつ病学会、日本臨床神経精神薬理学会、日本社会精神医学会、日本不安症学会、日本 産業精神保健学会、日本ストレス学会、日本女性心身医学会、東京精神医学会