

第 54 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 5 年 2 月 15 日(水)
オンライン会議
(フクラシア八重洲)

議 事

1. 第Ⅰ～Ⅲ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況等について
2. 第Ⅳ回要望に係る専門作業班（WG）の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 第Ⅰ～Ⅲ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

資料 2-2 第Ⅳ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

公知申請への該当性に係る報告書（案）

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 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム

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

検討会議における検討の進め方

資料1

- ・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

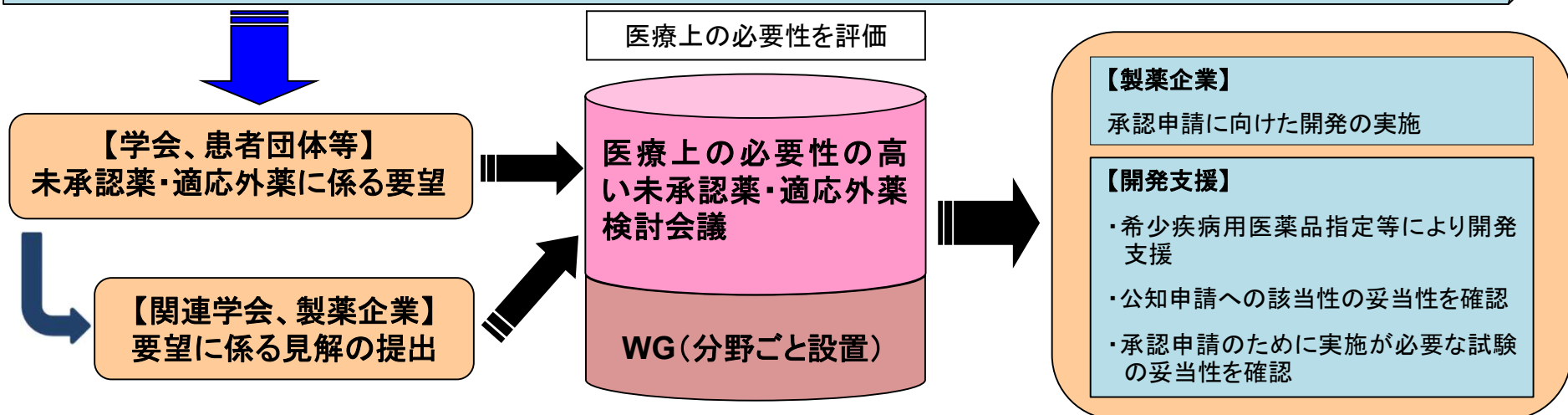
(2)医療上の有用性が次のいずれかの場合

＜未承認薬、適応外薬＞

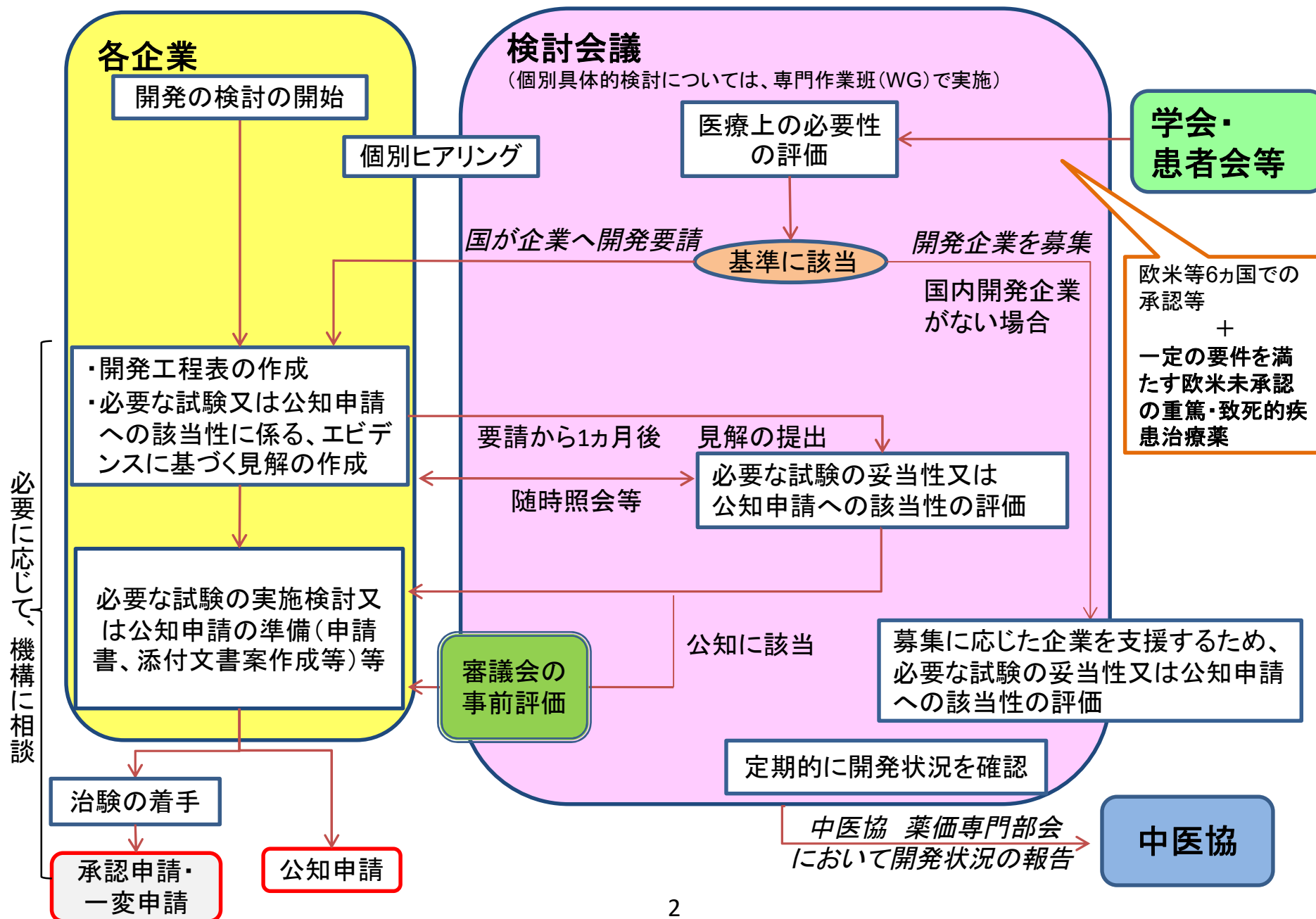
- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

＜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



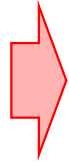
検討会議における検討の進め方



第Ⅰ～Ⅲ回要望に係るWGの検討状況(医療上の必要性)

第53回会議(12/21)前

要望数			832件
WG	検討中		9件
	検討済	必要性高い	346件
		必要性高くない	187件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	346件
		必要性高くない	187件



第53回会議後(～ 1 / 5)

要望数			832件
WG	検討中		9件
	検討済	必要性高い	346件
		必要性高くない	187件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	346件
		必要性高くない	187件



今回会議(2/15)前

要望数			832件
WG	検討中		9件
	検討済	必要性高い	346件
		必要性高くない	187件
対象外	既に開発中		21件
	取下げ等		269件
本会議	検討済	必要性高い	346件
		必要性高くない	187件

<WGで検討中の9品目の内訳 (2/15時点) >

要望内容	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
未承認薬	0	0	0	0	0	0
適応外	2 (1)	0	0	5 (5)	1 (1)	1

※ 括弧内は小児WG検討対象品目

※ 詳細は別添1を参照

第Ⅰ～Ⅲ回要望に係るWGの検討状況(公知該当性)

第53回会議(12/21)前

医療上の必要性が高い とされた要望			346件 /832件
開発 要請※1	WG	公知該当性等を WGで検討中	9件
		公知申請が妥当	125件
		治験開始済み	166件
開発企業を公募※2			39件
検討対象外：取下げ等			7件
	本 会 議	公知申請が妥当	125件



第53回会議後(～1/5)

医療上の必要性が高い とされた要望			346件 /832件
開発 要請※1	WG	公知該当性等を WGで検討中	9件
		公知申請が妥当	125件
		治験開始済み	166件
開発企業を公募※2			39件
検討対象外：取下げ等			7件
	本 会 議	公知申請が妥当	125件



今回会議(2/15)前

医療上の必要性が高い とされた要望			346件 /832件
開発 要請	WG	公知該当性等を WGで検討中	8件
		公知申請が妥当	126件
		治験開始済み	166件
開発企業を公募			39件
検討対象外：取下げ等			7件
	本 会 議	公知申請が妥当	125件

- ※1 開発企業公募後に開発要請したものを含む。
 ※2 開発要請後に開発企業を公募したものを含む。

代謝・その他WGで1件の要望が公知申請が妥当と評価
 ⇒本日審議

<WGで検討中の8品目の内訳(2/15時点)>

要望内容	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
未承認薬	0	0	0	0	0	0
適応外	2 (1)	1 (1)	0	4 (2)	1	0

- ※ 括弧内は小児WG検討対象品目
 ※ 詳細は別添2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

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	Ⅲ-④-17	抗ヒト胸腺細胞ウ サギ免疫グロブリン	腎移植の急性拒絶反応の抑制	サイモグロブリン 1.0～1.5 mg/kg/日を3～7日間投与する。	日本移植学会	サノフィ株式会社	適応外薬		要望者が要望の範囲を検討中
2	Ⅲ-④-18	抗ヒト胸腺細胞ウ サギ免疫グロブリン	小児腎移植の急性拒絶反応の抑制	サイモグロブリン 1.0～1.5 mg/kg/日を3～7日間投与する。	日本移植学会	サノフィ株式会社	適応外薬	○	要望者が要望の範囲を検討中
<抗菌・抗炎症WG>									
3	Ⅲ-④-12	メロニダゾール	成人における既承認効能・効果に対する小児に関する要望 1. 嫌気性菌感染症 <適応菌種> 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、ボルフィロモナス属、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 <適応症> ・敗血症・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、膿胸・骨盤内炎症性疾患・腹膜炎、腹腔内膿瘍・胆嚢炎、肝膿瘍・化膿性髄膜炎・脳膿瘍 2. 感染性腸炎 <適応菌種> 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル <適応症> 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む) 3. アメーバ赤痢	7.5mg/kgを8時間おきに20分以上かけて点滴静注する。最大投与量は成人の最大投与量を超えない。	日本小児感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬	○	抗菌・抗炎症WG(小児WG)今後の方針を検討中
4	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

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
5	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
6	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
7	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
＜抗がんWG＞									
8	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)	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週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 (下線部を削除)	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	使用実態調査中 抗がんWG(小児WG)
＜生物WG＞									
9	Ⅲ-①-29.1	乾燥人フィブリノゲン	大量出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症の出血傾向の改善	注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3gを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。	日本麻酔科学会	一般社団法人 日本血液製剤機構	適応外薬		要望者と要望内容について検討中。
	Ⅲ-①-29.2				日本外傷学会				
	Ⅲ-①-29.3				日本血栓止血学会				

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

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	○		プレフィルドシリンジの要望について、要望者に対応協議中 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。	リファンピシンとの併用剤 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	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	サンド株式会社				

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
＜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

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	8
合計	8

第Ⅳ回要望に係るWGの検討状況(医療上の必要性)

第53回会議(12/21)前

要望数			197件
WG	検討中		51件
	検討済	必要性高い	83件
		必要性高くない	14件
対象外	既開発中		8件
	取下げ等		41件
本会議	検討済	必要性高い	77件
		必要性高くない	10件

第53回会議後(～1/5)

要望数			198件
WG	検討中		52件
	検討済	必要性高い	83件
		必要性高くない	14件
対象外	既開発中		8件
	取下げ等		41件
本会議	検討済	必要性高い	83件
		必要性高くない	14件

今回会議(2/15)前

要望数			198件
WG	検討中		52件
	検討済	必要性高い	83件
		必要性高くない	14件
対象外	既開発中		8件
	取下げ等		41件
本会議	検討済	必要性高い	83件
		必要性高くない	14件

第53回会議で6件の要望について医療上の必要性が高いと評価、
4件の要望について医療上の必要性が高くないと評価
新規1件の要望があり1件を受理した(12/1～1/5)

<WGで検討中の52品目の内訳(2/15時点)>

要望内容	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
未承認薬	1(1)	1(1)	0	0	1	0
適応外	2(1)	14(3)	3(1)	8(3)	17(1)	0
迅速実用化	1(1)	1	2(1)	0	1(1)	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目 ※ 詳細は別添1を参照

第Ⅳ回要望に係るWGの検討状況(公知該当性)

第53回会議(12/21)前

医療上の必要性が高い とされた要望			77件 /197件
開発 要請※1	WG	公知該当性等を WGで検討中	16件
		公知申請が妥当	33件
		治験開始済み	12件
開発企業を公募※2			12件
検討対象外：取下げ等			4件
	本 会 議	公知申請が妥当	33件

- ※1 開発企業公募後に開発要請したものを含む。
 ※2 開発要請後に開発企業を公募したものを含む。

第53回会議後(～1/5)

医療上の必要性が高いとされた要望			83件 / 198件
開発要請	WG	公知該当性等をWGで検討中	22件
		公知申請が妥当	33件
		治験開始済み	12件
開発企業を公募			12件
検討対象外：取下げ等			4件
	本会議	公知申請が妥当	33件

第53回会議で6件の要望について医療上の必要性が高いと評価

今回会議(2/15)前

医療上の必要性が高い とされた要望			83件 /198件
開発 要請	WG	公知該当性等を WGで検討中	20件
		公知申請が妥当	35件
		治験開始済み	12件
開発企業を公募			12件
検討対象外：取下げ等			4 件
	本 会 議	公知申請が妥当	33件

循環器WGで2件（うち小児WGが1件）の要望が公知申請が妥当と評価
 ⇒本日審議

<WGで検討中の20品目の内訳（2/15時点）>

要望内容	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
未承認薬	0	0	0	0	1	0
適応外	4（2）	3（3）	0	1	10(1)	0
迅速実用化	0	0	1	0	0	0

※ 括弧内は小児WG検討対象品目 ※ 詳細は別添1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

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-113	ロナファルニブ	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア 症候群の死亡リスクの減少、異常プロ ジェリン増加を伴うプロジェリア様ミノバ チーの治療	最初、115mg/m ² を1日2回に分け、朝夕食後内服 4カ月後、150mg/m ² 分2に増量	厚生労働科学研究費補 助金難治性疾患等政策 研究事業「早老症のエ ビデンス集積を通じて 診療の質と患者QOLを 向上する全国研究」研 究班	Eiger Biopharmaceuticals	未承認薬	○	企業見解待ち
2	IV-168	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)	＜広義の自己免疫性溶血性貧血(温式、冷式を含む)＞ 通常、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。	日本血液学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	要望書確認中
3	IV-169	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)	＜広義の自己免疫性溶血性貧血(温式、冷式を含む)＞ 通常、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。	日本血液学会	全薬工業株式会社	適応外薬		要望書確認中
4	IVS-27	ミコフェノール酸 モフェチル	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	ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を1,000～1,200 mg/m ² /日(最大投与量 2 g/ 日)分2を経口投与する。	日本小児腎臓病学会	中外製薬株式会社	迅速実用化	○	企業見解依頼中
＜循環器WG＞									
5	IV-54	アミドトリゾ酸ナト リウムメグルミン 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		
6	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	体重1 kgあたり1日1 g (Omegavenとして10 mL)を8 時間～24時間かけ て経静脈的に持続投与する(0.15g /kg/hrを越えない速度で投与する)	日本小児外科学会	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	未承認薬	○	

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-95	ダルテパリン	1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 2.汎発性血管内血液凝固症(DIC) 3. <u>担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症</u>	1.血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。 出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして15～20 国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5～10国 際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして10～15 国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5国際単 位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 2.汎発性血管内血液凝固症(DIC) 通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして1日量75国際単位/kgを24 時間かけて静脈内に持続投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。 3. <u>担がん患者に発症した静脈血栓塞栓症</u> ①発症後30日間：200 IU/kg 1日1回 皮下注。なお、一日投与総 量として18,000IUを超えないこと。 ②発症後2-6ヵ月：150 IU/kg 1日1回 皮下注。なお、一日投与総 量として18,000IUを超えないこと。 <u>プレフィルドシリンジを使用する場合、下記の表に従った一日用量 で投与を行うこと。</u> <u>静脈血栓塞栓症発症後1か月間：</u> 体重 (kg) : 1日1回の用量 (国際単位) 56以下：10,000 IU 57-68：12,500 IU 69-82：15,000 IU 83以上：18,000 IU <u>静脈血栓塞栓症発症後2-6か月間：</u> 体重 (kg) : 1日1回の用量 (国際単位) 56以下：7,500 IU 57-68：10,000 IU 69-82：12,500 IU 83以上：15,000 IU	日本腫瘍循環器学会	ファイザー株式会社	適応外薬		企業見解確認中

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
				69-82 : 12,000 IU 83-98 : 15,000 IU 99以上 : 18,000 IU 使用上の注意への追記希望 ①本製剤は部分トロンボプラスチン時間(aPTT)検査のモニタリングは不要であり、十分な説明の上長期在宅自己投与が可能である。 ②腎機能低下症例の注意点：重度の腎機能障害患者（Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス<30 mL/分）では、抗Xa値をモニタリングして、適切なフラグミン用量を決定すること。 ③減量規定：血小板数により下記の対応を行う。 50000-100000/mm ³ ：至適用量から2500IU/日あるいは1規格を減量し投薬する。 （血小板数100000/mm ³ へ回復するまで）50000/mm ³ 以下：休薬（100000/mm ³ 以上に回復するまで）					
8	IV-98	ドロスピレノン、エチニルエストラジオール ペータデクス(24錠の実薬と4錠のプラセボ錠からなる)	月経困難症、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		企業見解確認中
9	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		企業見解確認中
10	IVS-21	インドシアニングリーン	・肝機能検査(血漿消失率、血中停滞率及び肝血流量測定) ・肝疾患の診断、予後治癒の判定 ・循環機能検査(心拍出量、平均循環時間又は異常血流量の測定) ・心臓血管系疾患の診断 ・血管及び組織の血流評価 ・次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定(乳癌、悪性黒色腫) ・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)	2.5~5.0mg/mL(0.25~0.50%)ICG溶液を、1箇所あたり0.10~0.20mLを皮下または皮内注射する。(最大量で0.3mg/kg以下)	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	第一三共株式会社	迅速実用化		企業見解確認中

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
11	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*。 <u>*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合</u>	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		企業見解確認中
12	IV-117	インドシアニングリーン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 <u>子宮体がん</u>	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25mgを5 mLの注射用水で溶解し、通常5 mL以下を子宮腔部または子宮体部に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
13	IV-118	インドシアニングリーン	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 <u>子宮頸がん</u>	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25mgを5 mLの注射用水で溶解し、通常5 mL以下を子宮腔部に適宜分割して投与する。	日本婦人科腫瘍学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
14	IV-142	一酸化窒素	肺移植周術期において認める肺高血圧の改善。肺移植手術期に認める低酸素血症の改善	・本剤は吸入濃度20ppmで吸入を開始する。 ・十分な効果が得られなかった場合、40ppmまで増量できる。 ・酸素化の改善に伴い、5ppmに減少し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。	日本呼吸器外科学会、 日本胸部外科学会、日本移植学会、日本肺および心肺移植研究会	エア・ウォーター社	適応外薬		対象外と考えられるため、要望者が対応検討中。
15	IV-154	一酸化窒素	小児肺移植における周術期の肺高血圧の改善。小児肺移植に手術期に認める低酸素血症の改善	・本剤は吸入濃度20ppmで吸入を開始する。 ・十分な効果が得られなかった場合、40ppmまで増量できる。 ・酸素化の改善に伴い、5ppmに減少し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。	日本呼吸器外科学会、 日本胸部外科学会、日本移植学会、日本肺および心肺移植研究会	エア・ウォーター社	適応外薬	○	対象外と考えられるため、要望者が対応検討中。

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
16	IV-163	デクスラゾキサン	1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の 血管外漏出 2) 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	1) 通常、成人には、デクスラゾキサンとして、1日1回、投与1日目及び2日目は1000mg/m²（体表面積）、3日目は500mg/m²を1～2時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目及び2日目は各2000mg、3日目は1000mgを上限とする。中等度及び高度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス：40mL/min未満）では投与量を通常の半量とする。 2) 心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法 <u>使用する場合</u>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。 <u>ドキソルビシンあるいはエピルビシン投与前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。ドキソルビシンあるいはエピルビシ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。</u> <u>デクスラゾキサンのドキソルビシンあるいはエピルビシ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ドキソルビシン、600mg/m² デクスラゾキサン：60mg/m²エピルビシン）。デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキソルビシンあるいはエピルビシンを投与する。</u> <u>小児の場合</u> <u>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シンあるいはエピルビシン等治療を継続する小児がん・肉腫において、ドキソルビシンあるいはエピルビシ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。</u>	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	○	要望書確認中

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
17	IV-164	デクスラゾキサン	1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の 血管外漏出 2) 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	1) 通常、成人には、デクスラゾキサンとして、1日1回、投与1日 目及び2日目は1000mg/m ² (体表面積)、3日目は500mg/m ² を1～2 時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間 以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は 投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目 及び2日目は各2000mg、3日目は1000mgを上限とする。 中等度及び高度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアラ ンス: 40mL/min未満)では投与量を通常の半量とする。 2) 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。 ドキシ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。ドキシ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シ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/m ² デクスラゾキサン: 50mg/m ² ドキシソルビン、600mg/m ² デクスラゾキサン: 60mg/m ² エピルビン)。 デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキシソルビンあるいはエピ ルビンを投与する。 成人の場合: 累積ドキシソルビン量300 mg/m ² あるいは累積エピルビン 量540 mg/m ² 腫瘍制御を維持するためにドキシ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、ドキシソルビンあるい 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。 ドキシ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		要望書確認中
18	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		学会見解待ち
19	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、小児・未成年者(青年)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	○	要望書確認中
20	IV-177	フルデオキシゲ 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)	①通常、成人にはFDGスキャン注® 1バイアル(検定日時において185 MBq)を 静脈内に投与し撮像する。投与量(放射能)は、年齢、体重により適宜増減す るが、最小74 MBq、最大370 MBqまでとする。 ②通常、成人にはフルデオキシグルコース(18F)静注「FRI」1バイアル(検定日 時において185 MBq)を静脈内に投与し撮像する。投与量(放射能)は、年齢、 体重により適宜増減するが、最小74 MBq、最大370 MBqまでとする。	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	①日本メジフィジックス株 式会社 ②PDRファーマ株式会社	適応外薬		要望書確認中
<精神・神経WG>									

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
21	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) 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
22	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) 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
23	IV-102	ロラゼパム	①急性興奮の鎮静 ②急性不安の鎮静	通常、成人にはロラゼパムとして4 mgを静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4 mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8 mgを超えないこと。 通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05 mg/kg(最大4 mg)を静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05 mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1 mg/kgを超えないこと。	公益社団法人日本精神神経学会	ファイザー株式会社	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
24	IV-157	レベチラセタム	てんかん重積	20-60mg/kg、最大用量3,000mg	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	○	企業見解待ち
25	IV-166	トラマドール塩酸塩	下記疾患ならびに状態における鎮痛 各種癌、術後	<u>通常、成人にはトラマドール塩酸塩として1回50～100mgを静脈内に注射し、その後必要に応じて4～5時間毎に反復注射する。なお、症状により適宜増減する</u>	日本麻酔科学会	日本新薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
＜抗菌・抗炎症WG＞									
26	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。 <u>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。</u> ※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
27	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。 <u>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。</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															
28	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	エソメプラゾール、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日量を1日2回で1週間経口投与する。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を下表の1日量を1日2回で1日2回1週間経口投与する。 <table><tr><td></td><td>15-30kg未満</td><td>30-40kg未満</td></tr><tr><td>エソメプラゾール</td><td>10mg/日</td><td>20mg/日</td></tr><tr><td>AMPC</td><td>50mg/kg/日</td><td>1500mg/日</td></tr><tr><td>CAM</td><td>15mg/kg/日</td><td>15mg/kg/日</td></tr><tr><td>MNZ</td><td>500mg/日 (25kg以上)</td><td>500mg/日</td></tr></table> 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。		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	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
	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																						
29	IV-70	エムトリシタピン テノホビルジソ ロキシルフマル	HIV感染症の予防	通常、成人には1回1錠(エムトリシタピンとして200mg及びテノホビルジソロキシルフマル酸塩として300mgを含有)を1日1回経口投与する。	日本エイズ学会	鳥居薬品株式会社日本たばこ産業株式会社	適応外薬		企業見解を確認中															
30	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															
31	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															
32	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															
33	IV-155	アダリムマブ(遺伝子組換え)	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として40mgを2週に1回、皮下注射する。	日本脊椎関節炎学会、 日本リウマチ学会、日本AS友の会	アッヴィ合同会社	適応外薬		企業見解を確認中															
＜抗がんWG＞																								
34	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															

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
35	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/m ² とビンブラスチン硫酸塩6mg/m ² 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
36	IV-75	イマチニブメシル酸塩	隆起性皮膚線維肉腫	通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg(400mgを1日2回)まで増量できる。	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		要望者に問合せ中
37	IV-83	アレムツズマブ	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病, T細胞性前リンパ球性白血病	通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本リンパ網内系学会	サノフィ株式会社	適応外薬		使用実態調査依頼中
38	IV-92	オキサリプラチン	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	B法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130 mg/m ² (体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。 C法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして100 mg/m ² (体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。	日本リンパ網内系学会	ヤクルト本社	適応外薬		企業見解を確認中
39	IV-100	イボシデニブ (IDH1阻害剤)	1. 再発又は難治性のIDH1変異陽性の急性骨髄性白血病 2. 通常の強力寛解導入療法の適応とならないIDH1変異陽性の急性骨髄性白血病	通常一日一回・500mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与	一般社団法人日本血液学会	Agios Pharmaceuticals	未承認薬		企業見解を確認中
40	IV-122	ゲムシタビン塩酸塩	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)	① 局所進行上咽頭癌に対する補助化学療法 通常、シスプラチンとの併用療法として、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m ² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 ② 再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対する化学療法 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m ² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目を休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m ² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本頭頸部癌学会	日本イーライリリー	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
41	IV-137	テモゾロミド	再発・難治性神経芽腫	○テモダールカプセル 20 mg、テモダールカプセル 100 mg、テモゾロミド錠 20 mg「NK」、テモゾロミド錠 100 mg「NK」 再発・難治性神経芽腫に対してトポイソメラーゼⅠ阻害剤などとの併用の一剤として、1回 100～150 mg/m²を 1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。これを1コースとして、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。 ○テモダール点滴静注用 100 mg 下記のとおり本剤を 90分間かけて静脈内投与する。 再発・難治性神経芽腫に対してトポイソメラーゼⅠ阻害剤などとの併用の一剤として、1回100～150 mg/m²を1日1回連日 5日間、投与し、16日間以上休薬する。これを1コースとして、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。	日本小児血液・がん学会	MSD 株式会社 日本化薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
42	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/m ² を点滴静注し、3日間投与、もしくは1日400mg/m ² 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		企業見解待ち
43	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	○	企業見解待ち
44	IV-156	ベムラフェニブ	BRAF V600変異を有するエルドハイム・チェスター病 (Erdheim-Chester disease: ECD)	ベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する	日本血液学会	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
45	IV-158	テモゾロミド	下垂体癌、難治性下垂体腺腫	1. <u>**初発の悪性神経膠腫の場合、下垂体癌または難治性下垂体腺腫で放射線治療を併用する場合</u>:放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回75mg/m²(体表面積)を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。 その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200mg/m²に増量することができる。 2. <u>**再発の悪性神経膠腫の場合、下垂体癌または難治性下垂体腺腫で放射線治療を併用しない場合</u>:通常、成人ではテモゾロミドとして1回150mg/m²(体表面積)を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m²に増量することができる。 3. <u>**再発又は難治性のユーイング肉腫の場合</u>:イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本間脳下垂体腫瘍学会	MSD株式会社 日本化薬	適応外薬		企業見解を確認中
46	IV-159	ドセタキセル水和物	乳癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m ² (体表面積)を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。 <u>ただし、1回最高用量は100mg/m²とする。</u>	日本乳癌学会	サノフィ株式会社他	適応外薬		企業見解を確認中
47	IVS-25	メルファラン	網膜芽細胞腫	両側性網膜芽細胞腫: メルファランとして1眼あたり1日1回5mg/m²を眼動脈より投与する。 片側性網膜芽細胞腫: メルファランとして1眼あたり1日1回7.5mg/m²を眼動脈より投与する。	小児血液・がん学会	サンドファーマ株式会社	迅速実用化	○	企業見解を確認中
48	IV-171	オキサリプラチン	治癒切除不能な膵癌 (取消線部削除)	膵癌には、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85 mg/m ² (体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本膵臓学会	ヤクルト本社	適応外薬		要望確認中
49	IV-172	イリノテカン	治癒切除不能な膵癌 (取消線部削除)	膵癌には、イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180 mg/m ² を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。なお、病期、患者の状態により適宜減量する。	日本膵臓学会	ヤクルト本社	適応外薬		要望確認中
50	IV-173	フルオロウラシル	治癒切除不能な膵癌 (取消線部削除)	膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法において、通常、成人にはレボホリナートとして1回200 mg/m ² (体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m ² (体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2,400 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。なお、病期、年齢、患者の状態などにより適宜減量・削除する。	日本膵臓学会	協和キリン株式会社	適応外薬		要望確認中

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
51	IV-174	レボホリナートカルシウム水和物	治癒切除不能な膵癌 (取消線部削除)	膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法において、通常、成人にはレボホリナートとして1回200 mg/m ² (体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m ² (体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2,400 mg/m ² (体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。なお、病期、年齢、患者の状態などにより適宜減量・削除する。	日本膵臓学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望確認中
52	IV-178	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がんおよび腹膜癌	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。	卵巣がん体験者の会スマイリー	ノバルティスファーマ株式会社	適応外薬		要望確認中

未承認薬	3
適応外薬	44
迅速実用化	5
合計	52

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

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-94	シクロホスファミド水和物	同種造血細胞移植(HLA半合致移植)時の移植片対宿主病の抑制	日本造血・免疫細胞療学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確定
2	IV-141	シクロホスファミド水和物	同種造血細胞移植(HLA半合致移植)時の移植片対宿主病の抑制	日本造血・免疫細胞療学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確定
3	IV-112	メトトレキサート	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。	使用実態調査実施予定
4	IV-140	メトトレキサート	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。	使用実態調査実施予定
<循環器WG>									
5	IV-84	エルトロンボバグ オラミン	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	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。	企業見解確認中
6	IV-85	ロミプロスチム(遺伝子組換え)	慢性特発性血小板減少性紫斑病	日本小児血液・がん学会	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
7	IV-87	リツキシマブ(遺伝子組換え)	慢性特発性血小板減少性紫斑病	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
<精神・神経WG>									
8	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
<抗菌・抗炎症WG>									
9	IV-40	ミコフェノール酸モフェチル	強皮症にともなう間質性肺疾患の増悪抑制、改善	日本呼吸器学会	中外製薬株式会社	適応外薬			企業見解未提出
<抗がんWG>									
10	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 バンキョウジャパン	中外製薬株式会社	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
11	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 バンキョウジャパン	MSD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
12	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。	企業見解確認中

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
13	IV-62	ロムスチン(CCNU)	神経膠腫	日本脳腫瘍学会	medac Pharma	未承認薬		公知申請を希望する。	当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当し、承認申請において日本人における当該医薬品の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要があり、その際に日本人を対象とした臨床試験成績は必要である。 詳細な試験計画については、これまでに得られた情報を整理し、実施可能性も考慮した上で機構と治験相談等を実施することを推奨する。 なお、開発方針について、以下の点に留意すること。 ・要望書の内容、海外診療ガイドライン等を踏まえると、少なくとも①再発例におけるロムスチン単独投与及び②切除術等施行後の患者を対象としたロムスチンと他剤との併用投与の2つについて開発することが望ましいこと。 ・英国の承認内容のうち、120 mg/m ² の設定根拠となる臨床試験成績が、企業見解からは確認できないことから、当該用法・用量の適切性については英国での承認の経緯も含めて確認・検討する必要があること。
14	IV-39	チオテバ	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。	企業見解確認中
15	IV-97	カルボプラチン	子宮体癌	公益社団法人日本臨床腫瘍学会	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
16	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			企業見解未提出
17	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	○		企業見解未提出
18	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			企業見解未提出
19	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			企業見解未提出
20	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			企業見解未提出

注) 提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	1
適応外薬	18
迅速実用化	1
合計	20

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）
既存治療で効果不十分なループス腎炎

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	一般社団法人日本リウマチ学会	
要望内容	効能・効果	既存治療で効果不十分なループス腎炎
	用法・用量	1 回当たり 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回投与、又は 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回投与（Day 1、Day 15）
	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

（1）適応疾病の重篤性についての該当性

ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス（以下、「SLE」）の主要な臓器病変の中でも高頻度で発現する。難治性の場合には生命予後を左右する場合があることから、「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

米国、英国、独国、仏国、加国、豪州のいずれにおいても、「ループス腎炎」について承認されていないが、海外において、既存治療抵抗性のループス腎炎に対してリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）が有用である旨を報告した公表文献等がある。また、これらの公表文献等に基づき、海外の診療ガイドラインでは、ステロイド及び免疫抑制剤による治療が奏効しない場合には、本剤の使用を考慮する旨が記載されている。さらに、既存治療で効果不十分なループス腎炎患者を対象とした本剤の国内臨床試験の結果（有効性及び安全性）や、既存治療抵抗性のループス腎炎患者に対して、現時点で十分な治療法がないこと等を考慮し、本剤は、既存治療抵抗性のループス腎炎に対する治療選択肢として「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	
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）	要望内容に係る承認はない（2022年6月現在）
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）	要望内容に係る承認はない（2022年6月現在）
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）	要望内容に係る承認はない（2022年6月現在）
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）	要望内容に係る承認はない（2022年6月現在）
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）	要望内容に係る承認はない（2022 年 6 月現在）
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）	要望内容に係る承認はない（2022 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	American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis ¹⁾
効能・効果 （または効能・効果 に関連のある記載箇 所）	ループス腎炎がステロイドと、ミコフェノール酸モフェチル（以下、「MMF」）又はシクロホスファミド（以下、「CY」）による 6 カ月間の寛解導入療法後も改善しない、あるいは増悪する場合、さらに CY 又は MMF による治療がいずれも奏功しない場合、本剤の投与を考慮する旨の記載がある。
用法・用量 （または用法・用量 に関連のある記載箇 所）	記載なし
ガイドラインの根拠 論文	・ Jónsdóttir T, et al. Rheumatology 2010; 49: 1502-4. ²⁾ ・ Terrier B, et al. Arthritis Rheum 2010; 62: 2458-66. ³⁾ ・ Merrill JT, et al. Arthritis Rheum 2010; 62: 222-33. ⁴⁾ ・ Rovin BH, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 406A. ⁵⁾
備考	
2）英国	
ガイドライン名	① 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis ⁶⁾ ② 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of

	systemic lupus erythematosus ⁷⁾ ③ European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative ⁸⁾
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載箇所)	① 疾患活動性の高い治療抵抗性や難治性のループス腎炎の場合、本剤の投与が推奨される旨の記載がある。 ② 難治性又は再発性のループス腎炎の場合、本剤の使用を考慮する旨の記載がある。 ③ 活動性又は難治性の Class III 又は IV (±V) のループス腎炎に対する治療選択肢として、本剤が記載されている。
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載箇所)	① 本剤 1,000 mg/body を days 0 及び 14 に投与。 ② 記載なし ③ 記載なし
ガイドラインの根拠論文	① ・ Alshaiki F, et al. Eur J Rheumatol 2018; 5: 118-26. ⁹⁾ ・ Weidenbusch M, et al. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 106-11. ¹⁰⁾ ・ Davies RJ, et al. Lupus 2013; 22: 574-82. ¹¹⁾ ・ Jónsdóttir T, et al. Rheumatology 2013; 52: 847-55. ¹²⁾ ・ Zhang J, et al. Cell Biochem Biophys 2015; 72:197-201. ¹³⁾ ・ Gomez Mendez LM, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 1502-9. ¹⁴⁾ ・ McCarthy EM, et al. Rheumatology 2018; 57: 470-9. ¹⁵⁾ ・ Fernández-Nebro A, et al. Lupus 2012; 21: 1063-76. ¹⁶⁾ ・ Kraaij T, et al. J Autoimmun 2018; 91: 45-54. ¹⁷⁾ ・ Groot N, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1965-73. ⁸⁾ ② ・ Díaz-Lagares C, et al. Autoimmun Rev 2012; 11: 357-64. ¹⁸⁾ ・ Boletis JN, et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 2157-60. ¹⁹⁾ ・ Gomez Mendez LM, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 1502-9. ¹⁴⁾ ③ ・ Trachana M, et al. Rheumatol Int 2013; 33: 809-13. ²⁰⁾ ・ Baskin E, et al. Pediatr Nephrol 2010; 25: 111-7. ²¹⁾ ・ Merrill JT, et al. Arthritis Rheum 2010; 62: 222-33. ⁴⁾ ・ Rovin BH, et al. Arthritis Rheum 2012; 64: 1215-26. ²²⁾ ・ Weidenbusch M, et al. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 106-11. ¹⁰⁾ ・ Bang SY, et al. Autoimmune Dis 2012; 2012: 565039. ²³⁾ ・ Watson L, et al. Lupus 2015; 24: 10-7. ²⁴⁾
備考	

3) 独国	
ガイドライン名	英国と同じ
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	英国と同じ
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	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	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

国内開発企業である全薬工業株式会社により実施された海外臨床試験はない。全薬工業株式会社の提携企業である米国 Genentech, Inc.,が実施したループス腎炎を対象とした本剤の海外臨床試験について、以下に試験の概要を示す。

- 1) Rovin BH, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012; 64: 1215-26. ²²⁾

ステロイド+MMF に本剤を上乗せした場合の有効性及び安全性を検討することを目的として、ループス腎炎患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検第 III 相試験 (LUNAR 試験) が実施された。

本試験の対象は、16～75 歳で、過去 12 カ月の腎生検で International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 分類 (以下、「ISN/RPS 分類」) の 2003 年基準で Class III 又は IV (±V) と診断され、抗核抗体陽性、尿蛋白/尿クレアチニン比 (Upr/Ucr) が>1.0 のループス腎炎患者とされた。なお、腎生検による組織診断がスクリーニングの 3 カ月以前に実施された場合には、活動性の尿沈渣所見 (赤血球 >10/HPF、又は赤血球円柱) を認めることとした。50%を超える糸球体硬化症や間質の線維化を認める患者や、糸球体ろ過率の推定値 (eGFR) が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外された。

被験者は本剤群又はプラセボ群に 1:1 の割合で無作為に割り付けられた (144 例〈各群 72

例))。用法・用量は、本剤 1,000 mg 又はプラセボを Day 1、15、168 及び 182 に投与することとされた。MMF は 1,500 mg/日から開始し、忍容性を確認しながら 4 週間までに 3,000 mg/日に増量し、52 週まで投与を継続した。メチルプレドニゾン 1,000 mg を Day 1 に静脈内投与し、3 日以内に再投与した。また、infusion reaction の予防のため、Day 15、168 及び 182 の治験薬投与の前には、メチルプレドニゾン 100 mg を静脈内投与した。経口プレドニゾンは、0.75 mg/kg/日 (最大 60 mg) を Day 16 まで継続した後、16 週までに 10 mg/日以下に漸減した。

有効性の主要評価項目は、52 週後における腎奏効率とされた。結果は下表のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.55$ 、有意水準両側 5%、Wilcoxon の順位和検定)。

表 52 週時点における腎奏効率

	完全寛解 (CR)	部分寛解 (PR)	無効 (NR)
本剤群 (72 例)	19 例 (26.4%)	22 例 (30.6%)	31 例 (43.1%)
プラセボ群 (72 例)	22 例 (30.6%)	11 例 (15.3%)	39 例 (54.2%)

完全寛解 (CR) : ①血清クレアチニン値の正常化 (ベースラインが正常値内であった場合には、ベースライン値の 115%以内の変動)、②非活動性の尿沈渣 (赤血球<5 個/HPF、及び赤血球円柱を認めない)、及び③Upr/Ucr が<0.5。

部分寛解 (PR) : ①血清クレアチニン値がベースライン値の 115%以内の変動、②尿沈渣における赤血球数がベースラインからの上昇が $\leq 50\%$ 、かつ赤血球円柱を認めず、③Upr/Ucr が $\geq 50\%$ の改善により <1.0 への低下 (ただし、ベースラインの Upr/Ucr が>3.0 であった場合は、 ≤ 3.0 へ低下)

投与開始 78 週間までの有害事象の発現状況は下表のとおりであった。有害事象及び副作用の発現頻度は、両群で同程度であったが、本剤群で好中球減少、白血球減少、低血圧の発現頻度が高かった。本剤群で 2 例の死亡 (敗血症、肺胞出血) が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 投与開始 78 週間までの有害事象の発現状況

	プラセボ群 (71 例)	本剤群 (73 例)
何らかの有害事象	68 (95.8)	72 (98.6)
グレード 3 以上の有害事象	31 (43.7)	29 (39.7)
副作用	24 (33.8)	25 (34.2)
死亡	0	2 (2.7)
試験中止に至った有害事象	3 (4.2)	1 (1.4)
重篤な有害事象	29 (40.8)	24 (32.9)
感染症	14 (19.7)	14 (19.2)
日和見感染	1 (1.4)	3 (4.1)
Infusion related	2 (2.8)	1 (1.4)
感染症 (全グレード)	64 (90.1)	62 (84.9)
グレード 3 以上の感染症	15 (21.1)	12 (16.4)
頻発した感染症		
上気道炎	23 (32.4)	21 (28.8)
尿路感染	20 (28.2)	17 (23.3)
带状疱疹	9 (12.7)	11 (15.1)
Infusion related reaction	29 (40.8)	25 (34.2)
薬剤に関連した infusion related reaction	6 (8.5)	12 (16.4)
頻発した infusion related reaction の種類		
血圧上昇	2 (2.8)	4 (5.5)
消化不良	3 (4.2)	2 (2.7)
悪心	3 (4.2)	2 (2.7)
頭痛	2 (2.8)	2 (2.7)
下痢	3 (4.2)	1 (1.4)
味覚障害	3 (4.2)	1 (1.4)

重篤な有害事象の発現頻度は本剤群と比べてプラセボ群で高い傾向であった (プラセボ群 : 74.3/100pt-year vs. 本剤群 : 42.9/100pt-year、以下同順)。いずれの群においても比較的頻度が高かった重篤な有害事象は、貧血 (4.2 % vs. 4.1%)、腎不全 (5.6% vs. 1.4%)、好中球減

少（1.4% vs. 2.7%）であった。重篤な感染症は、両群ともに 14 例認められた。感染症以外で入院が必要となった有害事象は、本剤群と比べてプラセボ群で高い傾向であった（48.1/100pt-year vs. 17.6/100pt-year）。Infusion related reaction の発現頻度は両群で同程度であったが、副作用と判断された infusion related reaction はプラセボ群 8.5%に対し、本剤群で 16.4%であった。

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。

<海外における報告>

成人

- 1) Gomez Mendez LM, et al. Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 1502-9. ¹⁴⁾

ループス腎炎において本剤による治療後に末梢血 B 細胞の枯渇が不十分な場合、腎臓に沈着した尿細管間質性リンパ球の減少も不十分となり、本剤の薬効が十分に発揮されないことにつながると考えられることから、本剤投与後の末梢血 B 細胞の枯渇状態やループス腎炎の完全寛解の関連を評価するため、LUNAR 試験のデータが解析された。

本剤を投与された 68 例を解析対象とし、末梢血 B 細胞の完全枯渇（0 cells/ μ L）を 78 週間にわたって評価した。ロジスティック回帰分析を用い、78 週時点での B 細胞の完全枯渇と腎の完全寛解（Upr/Ucr が<0.5 mg/mg かつ血清クレアチニンが正常値又はベースラインが正常値の場合には 15%未満の上昇）の関連を評価した。

68 例中 53 例（78%）が中央値 182 日（四分位範囲：80～339 日）で完全枯渇に至り、完全枯渇が継続した期間中央値は 71 日（四分位範囲：14～158 日）であった。完全枯渇に至った 53 例中 25 例（47%）が完全寛解に至った一方で、完全枯渇に至らなかった症例 15 例のうち完全寛解に至った症例は 2 例（13%）であり、完全枯渇は完全寛解と関連していた（未調整オッズ比 [95%信頼区間]：5.8 [1.2, 29]）。また、完全枯渇までの期間が延長するのに伴い、完全寛解の割合が低下していた（未調整オッズ比 [95%信頼区間]：0.89 [0.81, 0.98]）。完全枯渇期間 71 日未満（中央値）が完全寛解と関連していた（未調整オッズ比 [95%信頼区間]：4.1 [1.5, 11]）。

- 2) Moroni G, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. Rheumatology 2014; 53: 1570-7. ²⁵⁾

活動性ループス腎炎に対する本剤、MMF 及び CY パルス療法の効果を比較する前方視的非盲検観察試験が実施された。

活動性ループス腎炎患者 54 例が登録された。内訳は、登録時にループス腎炎と診断された

症例が 27 例、ループス腎炎の再燃が 22 例、治療抵抗性が 5 例であった。重症の血小板減少が認められた 3 例を除く 51 例に腎生検を実施し、ISN/RPS 基準に基づく評価を行ったところ、Class III が 9 例、Class IV が 26 例、Class V が 2 例、Class III+IV が 4 例、Class IV+V が 10 例であった。

登録された 54 例は、本剤（17 例）、MMF（17 例）又は CY パルス療法（20 例）による治療を受け、全例でステロイドを併用した。ステロイドは、メチルプレドニゾンパルス療法を 3 日間実施し、プレドニゾン 0.5～0.75 mg/kg/日を 1 カ月間経口投与した後、医師の判断で漸減した。本剤は、メチルプレドニゾンパルス療法 3 日目の終了時と day 18 に 1,000 mg を 2 回投与した。MMF は、2,000～2,500 mg/日を投与した。CY は、500 mg/回を 2 週間間隔で 6 回投与した。治療開始から 4 カ月後に維持療法として、MMF（1,000～2,000 mg/日）、アザチオプリン（1～2 mg/kg/日）又はシクロスポリン（1～2 mg/kg/日）をプレドニゾンに追加して投与した。

有効性の主要評価項目は 3 カ月時点の奏効及び 12 カ月時点の CR とされた。3 カ月時点の奏効は、血清クレアチニンの改善、尿蛋白及び顕微鏡的血尿の 50%の減少と定義した。12 カ月時点の CR は、血清クレアチニン値が 1.2 mg/dL 未満（又は慢性腎不全患者ではベースラインまでの回復）、尿蛋白が 0.5 g/日未満及び尿中赤血球数が 5 個未満/hpf と定義した。

ループス腎炎の平均罹患期間は、MMF 群（3.1 年）及び CY パルス群（1.62 年）と比較して、本剤群（7.1 年）で長く、登録前の平均再発回数も MMF 治療群（0.82 回）及び CY パルス群（0.2 回）と比較して、本剤治療群（2.5 回）で多かった。

3 カ月時点における奏効率は、本剤群 58.8%（10/17 例）、MMF 群 64.7%（11/17 例）、CY パルス群 63.1%（12/19 例）であった。12 カ月時点における CR は、本剤群 70.6%（12/17 例）、MMF 群 52.9%（9/17 例）、CY パルス群 65%（13/20 例）であった。

安全性について、本剤群では、1 例で 2 回目投与時にアレルギー反応、2 例で本剤投与から数週間後に軽度の感染症（インフルエンザ症候群及び胃腸炎）、1 例で耳炎及び殿部膿瘍が認められ、他の 1 例で数週間にわたるびまん性の掻痒感についての訴えがあった。

3) Condon MB, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1280-6. ²⁶⁾

ループス腎炎患者に対して本剤と MMF の併用療法を実施した単施設前方視的観察試験が実施された。

腎生検で ISN/RPS 基準の Class III/IV/V のループス腎炎と診断され、長期の経口ステロイド治療を行っていない 50 例（19～75 歳）を対象とした。本剤 1,000 mg 及びメチルプレドニゾン 500 mg を day 1 及び day 15 に投与し、MMF は 500 mg の 1 日 2 回投与から開始し、ミコフェノール酸の 12 時間トラフ値が 1.2～2.4 mg/L となるよう投与量を調整した（最大 1,500 mg を 1 日 2 回）。

効果判定の定義として、CR は、Upr/Ucr が 50 mg/mmol 未満かつ血清クレアチニン値がベ

ースラインより 15%を超えて上昇していない場合とし、PR は、Upr/Ucr が 300 mg/mmol 未満（ネフローゼ症候群を呈さない）でベースラインから 50%を超えて減少し、かつ血清クレアチニン値がベースラインより 15%を超えて上昇しない場合とした。

活動性の Class IV 又は Class IV+V が 40%（20 例）、Class V が 44%（22 例）であった。50 例中 49 例が追跡可能で、観察期間中央値は 163 週間（範囲：52～237 週間）であった。

観察期間中に CR 又は PR が認められた症例は 45/50 例（90%）であり、奏効までの期間中央値は 37 週間（範囲：4～200 週間）であった。26 週時点までに CR は 16/50 例（32%）、PR は 15/50 例（30%）に認められ、1 年時点までに CR は 26/50 例（52%）、PR は 17/50 例（34%）に認められた。

また、11 例（22%）で 12 回の再燃が認められ、すべてネフローゼ症候群を呈した。寛解から再燃までの期間中央値は 65.1 週間（範囲：20～112 週間）であり、CR 例では 7 例で 8 回、PR 例では 4 例で 4 回の再燃が認められた。再燃した 6 例（7 回）に対して本剤 1,000 mg を 2 回再投与したところ（メチルプレドニゾロンの併用あり又は併用なし）、CR が 3 回、PR が 1 回認められたが、3 回は無効であった。

安全性について、入院を伴う有害事象は 9/50 例（18%）に認められた。5 例は感染症であり、そのうち 1 例は带状疱疹であった。本剤とメチルプレドニゾロンによる寛解導入療法後に 1 例で 2 型糖尿病が発現した。死亡例は 2 例（4%）で、1 例（61 歳）は本剤治療 31 カ月後に重症の末梢血管障害に対する手術の合併症により死亡した（ループス腎炎は CR）。別の 1 例（71 歳）は、本剤初回治療 28 カ月後に自宅で突然死した。本症例は、1 年時点で PR であったため再生検を実施し、18 カ月時点で本剤を再投与した。死亡時もループス腎炎は PR であった。

4) Tsanyan ME, et al. Clinical and morphological improvement of lupus nephritis treated with rituximab. Folia Med 2014; 56: 245-52. ²⁷⁾

ループス腎炎に対する本剤の臨床的及び形態学的な改善効果に関する報告。

ステロイド及び免疫抑制剤による標準治療に抵抗性を示すループス腎炎患者 45 例（23～36 歳）が対象とされた。WHO 分類（2003 年版）に基づく重症度分類は、Class IV が 32 例（71%）、Class III が 8 例（18%）、Class V 及び Class II が各 2 例（4%）、Class I が 1 例（4%）であり、全例でループス腎炎に関連した形態学的所見が確認された。

本剤は、500 mg を 1～4 回又は 1,000 mg を 1～2 回投与した。16 例はメチルプレドニゾロン及び CY パルス療法を併用し、29 例は本剤単独投与であった。

本剤投与開始から 1 年以上後に腎生検が実施された患者は 16 例であり、フォローアップ期間中に CR は 13 例（81.2%）、PR は 1 例（6.3%）に認められた。奏効が認められなかった 2 例のうち、1 例は本剤による治療で効果が得られず、別の 1 例では 1 年半後に再燃が認められた。また、形態学的な改善は 16 例中 11 例で認められた。本剤による治療後に活動性スコアの改善が認められたが、慢性化スコアの改善は認められなかった。

安全性に関する記載はなし。

- 5) Jónsdóttir T, et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. Rheumatology 2010; 49: 1502-4. ²⁾

膜性ループス腎炎（WHO 分類 Class V）と増殖性ループス腎炎（WHO 分類 Class III/IV）に対する B 細胞除去療法の臨床的な結果が比較された。

既存の免疫抑制治療で効果が認められなかった活動性ループス腎炎患者（15～58 歳）43 例（Class III/IV : 28 例、Class V : 15 例）が対象とされた。

本剤は、375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与した。また、CY (500～1,000 mg を 3 週間間隔で 2 回静脈内投与) 及びメチルプレドニゾロン (250 mg を 3 週間間隔で 2 回静脈内投与) を併用し、その後、ステロイドを経口投与で漸減した。

Class III/IV、Class V のいずれにおいても、本剤治療 6 カ月後以降に血清アルブミン値が上昇し、本剤治療 9 及び 12 カ月後に 24 時間あたりの尿蛋白が低下した。

安全性に関する記載はなし。

- 6) Zhang J, et al. Effect of rituximab on serum levels of anti-C1q and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. Cell Biochem Biophys 2015; 72:197-201. ¹³⁾

難治性の重症ループス腎炎に対する本剤及び CY の有効性や血清中の抗 C1q 抗体及び抗好中球細胞質抗体（ANCA）が検討された。

難治性の重症ループス腎炎患者（15～54 歳）84 例（各群 42 例）が CY 群又は本剤群に無作為に割り付けられた。

本剤 375 mg/m² が 2 週間間隔で 4 回（0、2、4 及び 6 週時）静脈内投与された。本剤群では CY が併用され、本剤群及び CY 群のいずれもステロイドが併用された。

有効性は、完全寛解（CR : 1 日尿蛋白 0.5 g 未満かつ血清アルブミン 35 g/L 以上でループス腎炎の徴候が消失）、部分寛解（PR : 1 日尿蛋白 1.5 g 未満かつ血清アルブミン 30 g/L 以上）及び無効（NR : 臨床的改善が認められない場合やループス腎炎の症状が増悪した場合）で評価された。有効率（CR 及び PR）は本剤群 83.3%（35 例）、CY 群 57.1%（24 例）であった。血中抗 C1q 抗体陽性例及び ANCA 陽性例は、本剤群でそれぞれ 11.9%（5 例）及び 26.2%（11 例）、CY 群でそれぞれ 21.4%（9 例）及び 69.0%（29 例）であった。

安全性に関する記載はなし。

- 7) Jónsdóttir T, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab-clinical and histopathological response. Rheumatology 2013; 52: 847-55. ¹²⁾

標準治療に抵抗性を示すループス腎炎患者に対する B 細胞除去療法について、長期の臨床的、組織学的及び血清学的な影響が調査された。

活動性の SLE で腎生検によりループス腎炎と診断され、本剤、CY 静注及びステロイドによる併用療法を実施した 25 例（18～71 歳、WHO 分類 Class III/IV : 15 例、Class V : 9 例、腎生検拒否 : 1 例）を対象とした。2 例を除き、CY 又は MMF を含む標準治療に抵抗性であっ

た。

25 例中 20 例では、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与し、このうち 16 例は CY 併用（1 回目及び 4 回目の本剤投与時に 500 mg を静注）、2 例は MMF 併用、2 例は本剤単独投与であった。3 回目の本剤投与開始時に infusion reaction が発現した 1 例では、本剤の投与回数は 3 回、CY の投与回数は 1 回であった。また、25 例中 5 例では、本剤 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した。ステロイドは治療中に増量し（～0.5 mg/kg）、その後漸減した。

観察期間の平均値は 36 カ月（範囲：9～95 カ月）であった。ベースライン時及び 6 カ月時点における腎機能を評価した結果、クレアチニン平均値には差が認められなかったが（100 nmol/L 及び 84 nmol/L）、血清アルブミン平均値の上昇（27 g/L 及び 33 g/L）、24 時間尿蛋白平均値の減少（3 g/日及び 1.1 g/日）が認められた。また、追跡が可能であった 17 例について、24 時間尿蛋白平均値は、12 カ月時点（1.1 g/日）及び 24 カ月時点（0.5 g/日）でさらに減少傾向が認められ、36 カ月時点まで追跡可能であった 14 例の尿蛋白平均値は 0.1 g/日まで減少した。

ベースライン時及び再生検時（生検までの平均期間 8 カ月（範囲：3～12 カ月））において組織学的評価を行った結果、再生検時に多くの患者で組織学的改善が認められ、活動性の指標は 4.5 から 2.3 に減少したが、慢性化の指標に変化は認められなかった。

効果判定は、BILAG（British Isles Lupus Assessment Group）の活動性指標により評価し、BILAG C を PR、BILAG D を CR とした。観察期間中央値 12 カ月（範囲：6～36 カ月）において、25 例中 22 例で奏効（CR 又は PR）が認められ、観察期間中央値 24 カ月（範囲：6～36 カ月）では 16 例が CR であった。なお、再燃を認めた症例は 6 例（CR：3 例、PR：1 例、無効：2 例）であり、再燃までの平均期間は 29 カ月（範囲：10～64 カ月）であった。17 カ月以内に再燃した 4 例は全例が Class III/IV の症例であり、60 カ月以降に再燃した 2 例はいずれも Class V の症例であった。

安全性について、有害事象は、最初の 6 カ月間で、尿路感染が 3 例、サルモネラ感染が 1 例、帯状疱疹の再活性化が 2 例、infusion reaction が 3 例（軽度 2 例、中等度 1 例）に認められた。また、重篤な有害事象は 4 例で認められ、本剤及び CY の最終投与から 1 週間後に発熱性好中球減少症を発現した 1 例、重篤な好中球減少症を発現した 2 例、治療の 5 カ月後に重篤な壊疽性筋膜炎及び敗血症が発現した 1 例であった。

8) Vigna-Perez M, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. Arthritis Res Ther 2006; 8: R83. ²⁸⁾

既存治療に抵抗性を示し、WHO 分類に基づき活動性ループス腎炎と診断された 22 例（9～56 歳、Class III：2 例、Class IV：18 例、Class V：2 例）が非盲検試験に組み入れられた。免疫抑制剤による治療が全例で継続され、本剤は 500～1,000 mg を day 1 及び day 15 に 2 回投与した。

CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、血清クレアチニン値の正常化及び尿沈渣が正常の場合とし、PR は試験開始時に異常を認めた腎機能評価項目が 40%を超えて改善した場合と定義した。

CR は 5/22 例、PR は 7/22 例であった。また、6 例では奏効（CR 又は PR）とは判定されなかったものの、1 つ以上の腎機能の評価項目の改善が認められた。

安全性について、21/22 例では、本剤投与による重篤な感染症や有害事象を示唆する臨床所見は認められなかった。しかし、1 例において、本剤治療開始 70 日目に、糖尿病に関連した重篤な代謝性アシドーシス及び肺炎を発現し、その 48 時間後にびまん性の肺浸潤による呼吸不全で死亡した。検死の結果、肺に広範囲な出血を伴うヒストプラズマ浸潤を認め、冠動脈にムコール症が認められた。

9) Goswami RP, et al. Cyclophosphamide Versus Mycophenolate Versus Rituximab in Lupus Nephritis Remission Induction: A Historical Head-to-Head Comparative Study. J Clin Rheumatol 2019; 25: 28-35. ²⁹⁾

高用量 CY、低用量 CY、MMF 及び本剤のループス腎炎に対する有効性を比較するため、後方視的観察研究が実施された。

CY 500 mg を隔週で 6 回投与し、その後アザチオプリン（50～100 mg/日）又は MMF（1,000～1,500 mg/日）を投与（低用量 CY）、CY 750～1,200 mg を月 1 回で 6 回投与（高用量 CY）、MMF 1,500～3,000 mg/日、又は本剤による治療を受けたループス腎炎患者を対象とした。有効性評価時点は治療開始 6 カ月後とし、CR は血清クレアチニンが 1.3 mg/dL 未満、尿検査が正常及び 24 時間尿蛋白が 500 mg/dL 未満、PR は血清クレアチニンが 1.3 mg/dL 未満、尿検査が正常及び 24 時間尿蛋白が 500 mg/dL 以上 2,000 mg/dL 未満かつ 50%を超える減少と定義した。

222 例（平均年齢 25.9 歳）が対象とされ、このうち低用量 CY（総曝露量 3 g）が 26 例、高用量 CY（総曝露量平均 5.1 g）が 113 例、MMF（平均投与量 2.2 g/日）が 61 例、本剤（総曝露量平均 1.9 g）が 22 例であった。本剤投与例のうち、6 例は本剤単独投与、16 例は MMF 又は CY との併用投与であった。再発又は難治性のループス腎炎に対しては 1 例が低用量 CY、11 例が高用量 CY、10 例が MMF、14 例が本剤による治療を受けた。

腎奏効率（CR 又は PR）は、低用量 CY : 73.1% (19/26 例)、高用量 CY : 90.3% (102/113 例)、MMF : 72.1% (44/61 例)、本剤 : 90.9% (20/22 例) であった。再発又は難治性のループス腎炎に対する腎奏効率（CR 又は PR）は、低用量 CY : 50% (1/2 例)、高用量 CY : 72.7% (8/11 例)、MMF : 50% (5/10 例)、本剤 : 100% (14/14 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は低用量 CY : 34.6% (9/26 例)、高用量 CY : 26.5% (30/113 例)、MMF : 77% (47/61 例)、本剤 : 31.8% (7/22 例)、入院を要する重篤な有害事象の発現割合は低用量 CY : 7.7% (2/26 例)、高用量 CY : 4.4% (5/113 例)、MMF : 6.6% (4/61 例)、本剤 : 9.1% (2/22 例)、感染症の発現割合は低用量 CY : 23.1% (6/26 例)、高用量 CY : 20.4% (23/113 例)、MMF : 14.7% (9/61 例)、本剤 : 27.3% (6/22 例) であった。また、本剤投与例の 1 例でてんかん発作が認められた。

10) Melander C, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term

renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 579-87. ³⁰⁾

ループス腎炎に対する本剤治療後の長期成績について、後方視的解析が実施された。

本剤による治療開始前 3 カ月以内の腎生検で活動性のループス腎炎と診断され、観察期間が 12 カ月以上であった 20 例 (17~37 歳) を解析対象とした。Class IV が 15 例 (4 例は Class IV+V)、Class V が 5 例であった。また、1 回以上の再燃歴を有する症例は 12 例、1 回以上の免疫抑制剤治療を受けている症例は 18 例 (CY 静注の 15 例を含む) であった。18 例は本剤投与前にネフローゼ症候群様の腎機能障害を呈しており、9 例は急性腎不全を生じていた。

本剤は、375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与した (2 例は 3 回投与)。3 例で CY が併用された。10 例で維持療法として本剤が投与されていた (本剤投与回数の中央値 : 2 回、範囲 : 1~11 回)。本剤の投与目的は、12 例が治療抵抗性に対する治療、6 例が再燃に対する治療、2 例が初回治療であった。

CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、血尿の消失及び eGFR が正常値 (60 mL/min/1.73 m² 以上) 又はベースラインから 50% を超える改善を認めた場合とし、PR は、24 時間尿蛋白が 50% を超えて改善し、eGFR が安定した場合と定義した。

観察期間中央値 22 カ月 (範囲 : 10~51 カ月) において、20 例中 CR は 7 例、PR は 5 例であった。奏効 (CR 又は PR) が認められた 12 例のうち、6 カ月以内の奏効例は 6 例、6 カ月以上 12 カ月以内の奏効例は 5 例であり、1 例は 26 カ月後の奏効であった。Class IV について、10/15 例で奏効 (CR 及び PR 各 5 例) が認められたが、うち 1 例は奏効から 6 カ月後に再燃したため本剤を 2 回投与し、PR となった。また、本剤が無効であった 4/5 例は透析へ移行した。Class V について、2/5 例が CR となり、観察期間中の再燃は認めなかった。一方で、二次性に発現した巣状分節性糸球体硬化症により効果判定ができなかった 1 例を含む 3 例は、本剤が無効であった。

安全性について、Infusion reaction が 3 例 (頭痛 2 例、悪心 1 例) に発現したものの、本剤の忍容性が認められた。観察期間中に感染症が 5 例に発現し、うち透析に至った 2 例 (敗血症性ショック 1 例、敗血性関節炎 1 例) は重篤であった。また、本剤治療中に 1 例で口腔咽頭炎が認められた。本剤投与後 2~18 カ月の観察期間中に、中等度の好中球減少 (800~1500/mm³) が 4 例に認められた。また、本剤が無効であった 2 例で可逆性白質脳症が発現した。死亡例は、10 カ月目に SLE の増悪と高血圧による広範囲な脳出血を発現した 1 例であった。

11) Garcia-Carrasco M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. Lupus 2010; 19: 213-9. ³¹⁾

難治性 SLE 患者に対する本剤治療の有効性及び安全性を検討する試験が実施された。

SLE 患者 52 例 (19~72 歳) に本剤が投与された。13/52 例でループス腎炎を合併しており、臨床所見により診断された症例が 7 例、腎生検により診断された症例が 6 例 (WHO 分類 Class III : 2 例、IV : 4 例) であった。13 例全例で、CY、MMF 又はアザチオプリンのいずれかによる治療にもかかわらず活動性の炎症所見が認められた。

本剤は免疫抑制治療に追加した。本剤 1,000 mg と静注メチルプレドニゾロン 500 mg を day 1 及び day 15 に併用して投与した。

6 カ月時点におけるループス腎炎の CR は、クレアチニン及び血清アルブミン値の正常化、尿沈渣の正常化及び尿中アルブミン漏出量が 0.5 g/日未満となった場合とし、PR は、ベースライン時に異常が認められた腎機能評価項目が 50%以上改善し、腎機能評価項目の悪化が認められない場合と定義した。

6 カ月時点において、CR は 5/13 例 (38.4%)、PR は 5/13 例 (38.4%) であった。

安全性について、ループス腎炎合併例の 1/13 例で本剤の最終投与から 3 カ月後に好中球減少症が認められたが、重篤な感染症を合併は認められなかった。その他、本剤投与後に重篤な有害事象は認められなかった。

12) Li EK, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology* 2009; 48: 892-8. ³²⁾

ループス腎炎に対する本剤+CY 併用投与と本剤単独投与の有効性を比較する非盲検無作為化比較試験が実施された。

24～65 歳の WHO 分類 Class III/IV のループス腎炎患者 19 例（本剤単独群：9 例、CY 併用群：10 例）に対して本剤 1,000 mg/回を 2 週間間隔で 2 回投与した（day 1 及び 15）。CY 併用群では、CY 750 mg を 1 回投与した（day 1）。両群ともにステロイド剤を併用した。

腎の評価には、SLICC Renal Activity/Response Exercises（尿蛋白：0.5～1 g/日（3 点）、1～3 g/日（5 点）、>3 g/日（11 点）。尿沈渣：赤血球数>10 個/hpf（3 点）、白血球数>10 個/hpf（1 点））を用いた。CR は、評価時スコアが 0、PR は、評価時スコアがベースラインより低下するが 0 に達しない場合とした。

48 週時点において、CR は 21%（4 例）、PR は 58%（11 例）に認められた。本剤単独群では、CR は 2 例（22.2%）、PR は 6 例（66.7%）であり、CY 併用群では、CR は 2 例（20.0%）、PR は 5 例（50.0%）であった。

安全性について、8 週時点で、CY 併用群の 1 例に人工呼吸と一時的な血液透析を必要とする肺出血が発現した。感染症が頻発したが、2 例を除き軽度であった。重篤な感染症は、*Staphylococcus aureus* による右臍部膿瘍が 1 例（CY 併用群）、*Pneumocystis carinii* 肺炎が 1 例（本剤単独群）に認められた。その他の有害事象はいずれも軽度であり、治療中止に至った事象は認められなかった。両群間で有害事象の発現頻度に差は認められなかった。

13) Pepper R, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3717-23. ³³⁾

23～69 歳の ISN/RPS 基準 Class III/IV/V のループス腎炎患者 18 例を対象とした前方視的研究。本剤 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した（day 1 及び 15）。必要に応じてメチルプレドニゾロン静注を併用した。また、MMF（1,000 mg/日）による維持療法を実施した。全例でステロイドを併用していた。

有効性について、CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常とし、PR は、尿蛋白が 50%以上改善し、血清クレアチニンが安定又は正常化と定義した。

12 カ月時点において、CR 及び PR は各 6 例 (33.3%) であった。また、9 カ月時点では PR であったものの、12 カ月時点で尿蛋白の増加を伴う再発が認められた症例が 2 例認められた。併用しているステロイドについて、6 例で中止、6 例で減量が可能であった (残りの 6 例は同一用量を維持)。

安全性について、治療に関連する有害事象の数は少なかった。1 カ月時点で高血圧に対するノンコンプライアンスにより 1 例が死亡した。また、1 年以内に、入院を要する感染症が 3 例 (16.7%) に 4 件認められ、本剤投与 3 日後にカニューレ部の蜂巣炎を発現した 1 例、原疾患による心外膜液貯留で入院後に尿性敗血症を発現した 1 例、腎外ループスの再燃に対してステロイドを増量した際に胸部感染症を発現し、本剤投与 1 年後に帯状疱疹を発現した 1 例であった。

14) Davies RJ, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013; 22: 574-82. ¹¹⁾

21~45 歳の既存治療抵抗性ループス腎炎患者 18 例を非盲検試験に組み入れ、本剤 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した。本剤投与時に、CY 500 mg 及びメチルプレドニゾロン 500 mg を併用した。

有効性について、CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常、尿沈渣正常とし、PR は、ベースライン時に異常が認められていたすべての腎機能評価項目が 50%以上改善と定義した。

6 カ月時点で、18 例中 CR は 11 例 (61.1%)、PR は 2 例 (11.1%) に認められた。6 カ月~6 年の間に、ループス腎炎又はネフローゼ症候群の再燃が 5 例 (27.8%) に認められた。

安全性について、2 回目の本剤投与中に急性過敏症反応として一過性の唇の腫脹を認めた 1 例で本剤の投与を中止した。本症例は、長期血液透析中に重症の敗血症を発現し、本剤投与から 6 年後に死亡した。1 例で MRSA による敗血症が発現したが、治療により回復した。その他、本剤投与後に血球減少や血清異常は認められなかった。

15) Contis A, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 517-22. ³⁴⁾

30~44 歳の CY を含む標準治療に抵抗性を示すループス腎炎患者 17 例に対して本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与 (10 例)、又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した (7 例)。全例でプレドニゾンパルス (100~750 mg) を併用した。

有効性について、CR は、尿蛋白が 0.2 g/日未満、GFR が安定又は 90 mL/分以上、尿沈渣正常とし、PR は、尿蛋白が 0.2~0.5 g/日、GFR が安定又は 90 mL/分以上、尿沈渣正常と定義した。

52 週時点において、CR は 4 例 (23.5%)、PR は 5 例 (29.4%) に認められた。

安全性について、注目すべき有害事象として、本剤初回投与から 2 年後に、低ガンマグロブリン血症であった 1 例で大腸菌による腎盂腎炎が認められた。

- 16) Bang SY, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. Autoimmune Dis 2012; 2012: 565039. ²³⁾

標準治療に抵抗性を示す SLE 患者 39 例を対象に本剤が投与された後方視的研究。対象患者の年齢は 32.1±8.6 歳（平均値±標準偏差）であり、39 例中 17 例（43.6%）がループス腎炎合併例であった。

本剤の用法・用量は、500 mg を 2 週間間隔で 2 回（23 例）、375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回（5 例）、1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回（4 例）、500 mg 単回投与（3 例）、その他（4 例）であった。

ループス腎炎に関する有効性について、CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、血尿及び細胞性円柱が消失、eGFR が正常とし、PR は、尿蛋白及び eGFR 値が治療開始前と比べて 50%超改善と定義した。

6 カ月時点で、CR 又は PR は 64.7%（11/17 例）に認められ、全例が PR であった。1 例で再燃が認められたが、本剤の再投与により 6 カ月後に再度奏効した。

安全性について、有害事象は 7/39 例（17.9%）に認められた。軽度の infusion reaction（皮疹、筋肉痛）が 4 例（10.3%）に認められた。感染症（肺炎、結核、膿腫）が 3 例（7.7%）に認められ、うち 1 例が臀部の多巣性膿腫による敗血症性ショックで死亡した。

- 17) Lindholm C, et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2008; 35: 826-33. ³⁵⁾

17～71 歳の本剤が投与された患者 33 例を対象とした後方視的研究。本剤が投与された 33 例のうち、難治性 SLE は 31 例であり、ループス腎炎合併例は 17 例であった。

本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与し、免疫抑制剤と併用した。

ループス腎炎に関する有効性について、CR は、尿中アルブミン量が 0.5 g/日未満、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常、尿沈渣正常とし、PR は、ベースライン時に異常が認められたすべての腎機能評価項目が 50%以上改善し、悪化を認めない場合と定義した。

本剤投与後 6～12 カ月時点において、CR は 2/17 例（12%）、PR は 9/17 例（53%）に認められた。糸球体腎炎の再燃が 4 例で認められ、そのうち 1 例で CY 治療を継続したにもかかわらず活動性の腎炎が認められたため、26 及び 36 カ月後に本剤を再投与した。

安全性について、本剤投与中止は 33 例中 3 例であった。内訳は、初回投与後の下顎骨炎により中止した 1 例、3 回目投与後の発熱、皮疹及び関節炎を伴う血清病により中止した 1 例、2 回目投与終了後から 3 回目投与前までに呼吸不全及び心不全により死亡した溶血性貧血の 1 例であった。本剤最終投与後に好中球減少及び緑膿菌敗血症を発現した 1 例が 2 カ月間入院した。ループス腎炎の 1 例が、23 カ月後に肺感染症により死亡した。自己免疫性血小板減少

症の1例が、18カ月後に拡張型心筋症により死亡した。また、治療抵抗性の重症かつ生命を脅かす自己免疫性溶血性貧血を発現した1例に同種幹細胞移植を行ったが、本剤治療の35カ月後にカンジダ感染により死亡した。その他の26例においては、本剤投与後に重症のアレルギー反応や有害事象は認められなかった。

18) Kotagiri P, et al. Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis. Intern Med J 2016; 46: 899-901. ³⁶⁾

難治性ループス腎炎患者（Class III/IV±V、年齢の中央値33歳〈四分位範囲：24～39歳〉）14例を対象とした前方視的研究。本剤375 mg/m²を1回投与した。免疫抑制剤は継続し、担当医の判断により適宜漸減した。

ループス腎炎に関する有効性について、CRは、Upr/Ucrが35 mg/mmol以下、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常値、尿沈渣正常とし、PR：ベースライン時に異常を認めていた腎機能評価項目が50%以上改善し、悪化を認めない場合と定義した。

5カ月時点（中央値、四分位範囲：4～8カ月）で、CR又はPRは11例（79%）（CR：2例、PR：9例）に認められた。観察期間終了時点（中央値23カ月、四分位範囲：14～24カ月）で6例（55%）が寛解を維持していた。

安全性について、治療開始後1年以内に、入院を必要とする感染症は3例（帯状疱疹、蜂巣炎、大腸菌敗血症）が認められた。進行性多層性白質脳症や好中球減少症は認められなかった。

19) Catapano F, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 3586-92. ³⁷⁾

13～61歳の再発又は難治性のSLE患者31例（ループス腎炎合併例11例を含む）を対象とした後方視的研究。本剤375 mg/m²を1週間間隔で4回投与（15例）、又は1,000 mgを2週間間隔で2回投与した（16例）。本剤が無効又は再燃した15例に対して本剤を再投与した。また、7例では本剤1,000 mgを6カ月毎に2年間投与した。

ループス腎炎に関する有効性について、CRは、尿蛋白が0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニンが安定又は低下とし、PRは、尿蛋白が50%以上改善、尿沈渣の赤血球数/hpfが30個未満、血清クレアチニンが安定又は低下と定義した。

ループス腎炎合併例11例のうち、奏効は10例（CR：4例、PR：6例）に認められた。

安全性について、infusion reactionは14例（45%）で20件認められた。重篤なinfusion reactionは7例（23%）に認められた。重篤な感染症は8例（26%）で11件（胸部感染症9件、帯状疱疹、敗血症各1件）認められたが、いずれも治療により回復した。1例に、本剤初回投与から3週間後と2回目治療の4.5カ月後に一過性の好中球減少が認められた。本剤投与後に3例が死亡した（活動性SLE及び感染症、突然の心停止、末期腎不全による重篤な敗血症）。

20) Boletis JN, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus

nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2157-60. ¹⁹⁾

16～36 歳の増殖性ループス腎炎 (Class III/IV) が再燃した患者 10 例を対象とした前方視的観察研究。本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与した。MMF 及びプレドニゾロンを併用した。

ループス腎炎に関する有効性について、CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニン及びアルブミンが正常とし、PR は、ベースライン時に異常が認められたすべての腎機能評価項目が 50%超改善と定義した。

10 例中奏効は 8 例 (CR : 7 例、PR : 1 例) に認められた。38 カ月時点 (中央値) において、CR を維持していた症例は 6 例であった。

安全性について、観察期間中に重篤な感染症や日和見感染症は認められなかった。

21) Sfrikakis PP, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 501-13. ³⁸⁾

19～38 歳の活動性の増殖性ループス腎炎患者 (WHO 分類 Class III/IV) 10 例が非盲検試験に組み入れられ、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与した。経口プレドニゾロンを併用した。

有効性について、CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常とし、PR は、ベースライン時に異常が認められたすべての腎機能評価項目が 50%以上改善し、悪化を認めない場合と定義した。

10 例中 8 例 (80%) が治療開始から 1～4 カ月 (中央値 2 カ月) で PR となり、そのうち 5 例が治療開始から 2～8 カ月 (中央値 3 カ月) で CR となった。CR の 5 例中 4 例は 12 カ月時点で CR を維持していた。CR の 1 例、PR の 2 例で再燃が認められた。

安全性について、1 例で、本剤 2 回目投与後に過敏反応 (発疹及び発熱) が認められ、治療により回復したが、以降の本剤の投与を中止した。B 細胞数低下中に軽度の上気道感染又は膀胱炎が 3 例で認められた。1 例で肺炎球菌性髄膜炎が認められたが、治療により回復した。

22) Gunnarsson I, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1263-72. ³⁹⁾

19～43 歳の標準治療に抵抗性を示す増殖性ループス腎炎患者 (WHO 分類 Class III/IV) 7 例に対して、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与した。CY 及びステロイドを併用した。

有効性について、CR は、尿中アルブミンが 0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常とし、PR は、ベースライン時に異常が認められていたすべての腎機能評価項目が 50%以上改善し、悪化を認めない場合と定義した。

6 カ月時点において、CR は 3/7 例、PR は 1/7 例に認められた。

安全性について、有害事象は、6 カ月時点までに 7 例中 4 例に認められた (光線過敏性発

疹、限局性の帯状疱疹、発熱性好中球減少症、尿路感染各 1 例)。

- 23) Roccatello D, et al. Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3987-92. ⁴⁰⁾

27～51 歳の重症 SLE 患者 8 例 (ISN/RPS 基準 Class IV/V のループス腎炎合併例 5 例を含む) を対象とした前方視的研究。本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与し、1 週間間隔の最終投与から 1 及び 2 カ月後に 2 回投与した。CY 及びステロイドを併用した。

ループス腎炎を合併した 5 例全例で、治療開始から 3、6 及び 12 カ月後の尿蛋白が改善した。

安全性について、1 例で、本剤初回投与から 5 週間後に無症候性の尿路感染が認められた。また、1 例で、本剤投与から 36 カ月後に、抗体関連型の第 VIII 因子欠乏による劇症の不子宮出血が認められた。本症例は、尿蛋白が突然増加し、重症の多発性関節炎を訴えていた。

- 24) Chavarot N, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. *Medicine* 2017; 96: e7429. ⁴¹⁾

21～47 歳の ISN/RPS 基準 Class V の膜性ループス腎炎患者 15 例を対象とした後方視的研究。本剤は、375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与 (6 例) 又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した (9 例)。13 例で低用量の経口ステロイドを本剤開始時に併用した。本剤の再投与は、最初の 12 カ月間で 4 例 (無効のため投与した 2 例 (8 及び 9 カ月目)、6 カ月目に PR のため 6 カ月目に投与した 2 例) に実施した。

有効性評価について、CR は、Upr/Ucr が 0.5 g/g 未満、GFR が正常又はほぼ正常 (異常であった場合、GFR 正常値の 10%以内の変動) とし、PR は、尿蛋白が 50%減少でネフローゼ状態以下、GFR が正常又はほぼ正常と定義した。

観察期間は 6～112 カ月 (中央値 29 カ月) であった。12 カ月までに 15 例中 13 例で CR 又は PR が認められ (8 例が CR)、CR 又は PR までの期間の中央値は 5 カ月であった。尿蛋白の再燃が 3 例に認められた (12 カ月目、12～29 カ月の間、34 カ月目)。

安全性について、1 例で本剤投与中に口腔咽頭痛を訴えたが、注入速度を遅くしたところ回復した。観察期間中に、有害事象が 2 例に認められた。1 例では本剤投与 6 カ月後に非重篤の鼻気管支炎が発現したが、抗生物質を投与せずに回復した。もう 1 例は本剤投与 26 カ月後に皮膚帯状疱疹ウイルス感染症を発現した。重篤な有害事象は認められなかった。

- 25) Kraaij T, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2018; 91: 45-54. ¹⁷⁾

19～51 歳の重症かつ難治性 SLE 患者 16 例 (ループス腎炎合併例 13 例を含む) が非盲検単群試験に組み入れられた。本剤 1,000 mg は 0 及び 2 週目に投与した。ベリムマブ (遺伝子組

換え) 10 mg/kg は 4、6 及び 8 週目に投与し、その後は 4 週毎に投与した。ループス腎炎又は重症神経学的病変を有する患者は、メチルプレドニゾロンパルス療法を併用した。高用量ステロイドを 1 mg/kg/日 (最大 60 mg/日) から開始し、維持量 7.5 mg/日に向けて漸減した。

ループス腎炎に関する有効性について、CR は、尿蛋白が 0.7 g/日以下、血清アルブミンが正常、腎機能が安定、尿沈渣正常とし、PR は、尿蛋白が 0.7~2.9 g/日かつベースラインから 50%以上低下、血清アルブミンが 30 g/L 超、血清クレアチニンで評価される腎機能が安定と定義した。

24 週時点で、ループス腎炎を合併した 13 例のうち、CR 又は PR は 11 例で認められた (CR は 5 例)。

安全性について、24 週までに有害事象は 16 例全例に 41 件認められた。重要な感染症 (自然治癒のウイルス性胃腸炎) が 1 件、その他の感染症が 15 件認められた。低ガンマグロブリン血症が 3 例に認められた。1 例は投与中止となった。2 例目では IgG 値が 2.5 g/L まで低下し、ウイルス性副鼻腔炎の症状が認められたが、ベリムマブの投与間隔を 8 週間に延長して 3 回投与したところ効果が認められた。3 例目では IgG 値が 3.4 g/L まで低下したが、併用免疫抑制剤の漸減により回復した。

小児

26) Basu B, et al. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1013-21. ⁴²⁾

14 歳未満の小児ループス腎炎患者を対象とした後方視的観察研究。ACR 診断基準で SLE と診断され、腎生検により ISN/RPS 分類基準で活動性ループス腎炎と診断された患者を対象とした。前治療として本剤又は CY を使用した患者、腎代替療法を実施した患者は除外した。

3.5~13.8 歳 (中央値 8.4 歳) の小児活動性ループス腎炎患者 44 例のうち、32 例が本研究に登録され、36 カ月間観察された。導入治療として、メチルプレドニゾロンパルス (15 mg/kg/日を 3 日間) 施行後に、本剤 (375 mg/m²を 1 週間毎に 2 回、17 例)、MMF (1,200 mg/m²/日、12 例)、又は CY パルス (500 mg/m²を 2 週間毎に 6 回、15 例) を経口プレドニゾロンの漸減療法と併用した。維持療法として、全例で MMF (800 mg/m²/日) を治療開始 3 カ月後から、患者の状態により 2~3 年継続した。

CR は、eGFR による腎機能の改善 (90 mL/min/1.73 m² 超、慢性腎機能障害を有する患者はベースラインに回復)、尿蛋白が 0.5 g/日未満、尿沈渣で白血球が 5 個/hpf 以下及び赤血球が 5 個/hpf 以下の場合とし、PR は、ベースラインの eGFR からの低下が 25%以下、尿蛋白がベースラインから 50%以上の低下又は 1 g/日未満とした。再発は、初回寛解導入による安定又は改善後に、免疫学的パラメータの力価上昇を伴うループス腎炎に関連する臨床症状及び腎臓機能に関連する生化学パラメータ (ベースラインの eGFR から 25%低下又は尿蛋白が 1 g/日超) が再度出現又は悪化した場合とした。

寛解導入後 (3 カ月) の CR は、本剤、MMF 及び CY 投与例でそれぞれ 76.5% (13/17 例)、41.7% (5/12 例) 及び 46.7% (7/15 例) であり、PR はそれぞれ 23.5% (4/17 例)、58.3% (7/12

例) 及び 46.7% (7/15 例) であった。36 カ月時点の無再発率は本剤、MMF 及び CY 投与例でそれぞれ 100% (17/17 例)、83% (10/12 例) 及び 53% (8/15 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤、MMF 及び CY 投与例でそれぞれ 29.4% (5/17 例)、58.3% (7/12 例) 及び 100% (15/15 例) であった。重篤な有害事象は、CY 投与例の 4 例に認められた。死亡は CY 投与例の 1 例に認められた。本剤群の 4 例では、本剤投与直後に蕁麻疹を認めたが、それ以外の事象は認められなかった。また、1 例で水痘帯状疱疹感染症を認めたが、入院の必要はなかった。

27) Watson L, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* 2015; 24: 10-7. ²⁴⁾

若年性 SLE 患者における本剤の臨床的適応、有効性及び安全性について明らかにするため、コホート研究が実施された。

17 歳以前に ACR の分類基準に基づいて若年性 SLE と臨床診断され、本剤の投与を受けた患者を、地域の処方記録と英国若年性 SLE コホート研究データベースを用いて特定した。

若年性 SLE 患者 63 例が登録され、本剤投与時の年齢は 14.4 歳 (四分位範囲: 12.0~15.5 歳) であり、若年性 SLE の診断後 1.4 年 (四分位範囲: 0.2~3.0 年) であった。若年性 SLE 診断から本剤投与までの期間が短い症例は腎機能障害を有している傾向があった。全例で本剤 750 mg/m² が約 14 日間隔で 2 回投与され、多くの症例で CY (375 mg/m²) の前投与が行われていた。本剤は 63 例で合計 104 コース (約 14 日間隔での 2 回投与を 1 コースとする) 投与されていた。19 例は 2 コース以上本剤を投与しており、19 例の平均投与コース数は 3.2 コース (範囲: 2~6 コース) であった。本剤を使用した適応について、難治性のループス腎炎が最も多かった (初回コースの 36%)。

本剤による治療後 2.5 カ月 (四分位範囲: 1.6~4.3 カ月) における臨床バイオマーカーの評価 (63 例) では、赤血球沈降速度、C3、C4、クレアチニン、アルブミン、ヘモグロビン、抗 dsDNA 抗体価及び尿アルブミン/クレアチニン比が改善し、IgG、IgA 及び IgM レベルが減少した。また、本剤投与後、経口副腎皮質ステロイドの投与量が減少した。

安全性について、本剤投与全 104 コースのうち 19 コースで有害事象が認められた (18%)。本剤 2 回目の投与の延期が必要となった有害事象が全コースの 8% で認められた。投与延期の理由は、発熱 (3 コース)、好中球減少、食道狭窄手術、薬剤未入手、病院のベッド不足、上気道感染 (各 1 コース) であった。また、免疫グロブリン補充療法が必要となった症例が全コースの 2% に認められた。アレルギー反応は全コースの 6% に認められ、そのうちの 4% は軽度又は中等度であり、2% はアナフィラキシーであった。また、2% の症例では治療後 3 カ月以内に感染症が認められた (1 例はサイトメガロウイルス及びアデノウイルス、1 例が帯状疱疹)。

28) Trachana M, et al. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int* 2013; 33:

809-13.²⁰⁾

11～18 歳の重症かつ難治性のループス腎炎患者 4 例に対して、本剤 375～500 mg/m² を 14～20 日間隔で 4 回投与した。

有効性について、CR は、アルブミン値、尿蛋白 (500 mg/日未満)、血清シスタチン C 値等、腎機能障害に起因するすべての臨床検査値異常が正常化した場合とし、PR は、血清シスタチン C 値の安定化又は正常化を伴う尿蛋白の 50%以上の改善と定義した。

4 例全例が本剤開始後 2～4 カ月で CR を達成し、3 例はフォローアップ期間中も CR を維持した。1 例は本剤投与開始 15 カ月後に再燃したが、本剤を 1 回追加投与し、PR (尿蛋白が 50% 減少) となった。

安全性について、重篤な輸注関連有害事象や重篤な感染症は認められなかった。

29) Willems M, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. J Pediatr 2006; 148: 623-7.⁴³⁾

8.3～19.0 歳の難治性 SLE 患者 11 例 (ループス腎炎患者 8 例 (Class IV : 6 例、Class V : 2 例) を含む) を対象とした後方視的研究。本剤 350～450 mg/m² を 2～12 回投与した。全例で 0.2～1.5 mg/kg/日のプレドニゾンを併用した。2 例では維持療法 (本剤 375 mg/m² を 3～5 カ月毎に単独投与又はアザチオプリン及びメトトレキサートと併用投与) を実施した。

有効性について、CR は、腎機能障害に係る異常値 (アルブミン値、尿蛋白及び/又はクレアチニン値) が正常化とし、PR は、腎機能障害に係る異常値の 1 つ以上が正常化と定義した。

ループス腎炎を有する 8 例のうち、CR は 2 例、PR は 4 例に認められた。CY パルス治療で PR に至らなかった症例においても CR が認められた。奏効 (CR 又は PR) は、本剤初回投与後 2～9 カ月に認められた。奏効例の平均追跡期間は 13.2 カ月 (範囲 : 6～26 カ月) であり、再燃後に本剤 2 コース目の投与で再治療が成功した 1 例を除き、全例で CR 又は PR が持続した。2 例では症状の改善が認められなかった。本剤 2 回目投与後に重症の副作用により本剤の投与を中止せざるを得なかった 1 例では、本剤初回投与から 4 カ月後においても改善は認められなかった。

安全性について、重症の副作用は 11 例中 5 例に認められ、敗血症は 2 例 (1 例では本剤投与 2 カ月以内に発現) であった。重症の血液毒性は 4 例に認められ、2 例では本剤投与の 1～3 日後に発現し、5～10 日以内に回復した。中等症の副作用は 5 例に認められ、重症でない感染症は 3 例に認められた。IgG 値及び IgM 値の低下がそれぞれ 3 例及び 5 例に認められ、4 例では月 1 回の IVIG 投与を実施した。

30) Nwobi O, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Pediatr Nephrol 2008; 23: 413-9.⁴⁴⁾

14.2±3.3 歳 (平均値±標準偏差) の難治性 SLE 患者 18 例 (全例がループス腎炎を合併) を対象とした後方視的研究。本剤は、初回の投与量を 188 mg/m²、2 回目以降の投与量を 375 mg/m² とし、1 週間間隔で合計 2～4 回投与した。

SLE の腎外症状により血液透析を施行した 3 例を除く 15 例（WHO 分類 Class III : 2 例、Class IV : 7 例、Class IV-V : 4 例、Class V : 1 例、不明 : 1 例）中 14 例（93%）で、SLEDAI スコア、抗 ds-DNA 抗体、腎機能及び尿蛋白が改善又は安定した。5 例では B 細胞数の回復を伴う再発により、複数コースの本剤投与が必要となった。

安全性について、漿膜炎及び腎炎の抑制のため CY 及び本剤を併用した 1 例では、黄色ブドウ球菌による心内膜炎を発症し、僧帽弁及び大動脈弁に疣贅が形成された。開心術の後、死亡した。過度の免疫抑制に関連した感染症による死亡と考えられた。

全身性血管炎及びループス腎炎を合併した 1 例では、メチルプレドニゾロン、MMF 及び本剤を併用することで奏効が認められたが、本剤 4 回目投与後に脳血管炎の症状が出現し、痙攣及び脳梗塞が MRI で確認された（IVIG 及び CY の投与により回復）。

約半数の患者で本剤投与に関連する軽度の有害事象（掻痒、悪心、倦怠感）が認められたが、ヒドロコルチゾンの前投与と投与速度を減速して投与することで発現が減少した。

31) Marks SD, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3168-74. ⁴⁵⁾

7.7～16.1 歳の既存の免疫抑制剤に抵抗性の活動性 SLE 患者 7 例を非盲検試験に組み入れ、本剤 750 mg/m²（最大投与量 1,000 mg）を day 1 及び day 15 に投与した。CY 静注及び高用量の経口ステロイドを併用した。7 例中 6 例でループス腎炎を合併していた（WHO 基準 Class II : 2 例、Class III : 2 例、Class IV : 2 例）。

重度で多臓器に病変を認め致死的な状態で、血漿交換を含む標準的治療に効果不十分であった 2 例では、本剤投与後に腎機能の著明な改善及び尿蛋白の低下が認められた。

安全性について、重篤な infusion reaction や遅発性の副作用は認められなかった。

32) Baskin E, et al. The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 111-7. ²¹⁾

4～21 歳のループス腎炎（WHO 基準 Class III/IV）患者 20 例を対象とした後方視的研究。20 例のうち、難治例（メチルプレドニゾロン+CY、アザチオプリン、MMF による治療が無効）の 3 例（Class III : 1 例、Class IV : 2 例）に本剤 375 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回投与した。

1 例で本剤投与後に血清クレアチニンは安定した（1.6～1.8 mg/dL）。他の 2 例では、血漿交換、IVIG 及び本剤による治療を行ったものの、腎機能の悪化が進行した。

安全性について、観察期間中に 1 例で細菌性肺炎が認められた。

<日本における報告>

成人

33) Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 80-6. (IDEC-C2B8-A4 試験、J-GCP 準拠) ⁴⁶⁾

標準治療に抵抗性を示す日本人 SLE 患者を対象とした本剤の多施設共同非盲検第 II 相試験が国内 7 施設で実施された (UMIN000000763)。ACR 及び EULAR/ERA-EDTA による診療ガイドラインにおいて、既存治療抵抗性のループス腎炎に対する治療選択肢として本剤が推奨されていることから、日本人患者に対しても適応できるかを検討するため、本試験に登録された症例のうち、ループス腎炎を合併している症例を対象とした post-hoc 解析を実施した。

ACR 基準 (1997 年改訂版) を満たす抗核抗体陽性の 16~75 歳の SLE 患者で、2 週間以上のステロイド治療 (プレドニゾロン換算 0.75 mg/kg/日超) を継続したが、十分な治療効果が得られなかった被験者が本試験の対象とされた。本試験登録前より開始したステロイド及び免疫抑制剤は、継続して投与した。また、スクリーニング時に高疾患活動性を示した場合、本剤投与開始前 7 日以前よりステロイドの増量を可能とした。

用法・用量は、本剤 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回 (day 1 及び day 15) 投与し、最初の投与から 6 カ月後 (day 169, day 183) に再度投与した。臨床的な改善が認められた時点から、ステロイドの漸減を開始し、2~4 週間毎に約 20%ずつ減量した。

ループス腎炎に対する効果は、LUNAR 試験及び ACR ガイドラインの基準に準じて判定した。LUNAR 試験における CR は、血清クレアチニンがベースラインで異常を認めた場合は正常化、ベースラインで正常範囲であった場合はベースライン時の 115%以下、尿沈渣正常 (赤血球数/hpf が 5 未満かつ赤血球円柱を認めない)、Upr/Ucr が 0.5 未満とし、PR は、血清クレアチニンがベースライン時の 115%以下、尿沈渣は赤血球円柱を認めず赤血球の上昇がベースライン時から 50%未満、Upr/Ucr は、ベースラインが 3.0 未満の場合は Upr/Ucr が 1.0 未満で 50%以上の低下、ベースラインが 3.0 を超える場合 3.0 以下への低下とした。ACR ガイドラインにおける CR は、eGFR がベースラインで異常であった場合 25%以上の上昇、尿沈渣正常 (赤血球数/hpf が 5 未満かつ赤血球円柱を認めない)、Upr/Ucr が 50%以上低下し 0.2 に低下した場合とし、PR は GFR が安定 (ベースラインの 75%以上)、尿沈渣正常、Upr/Ucr が 50%以上低下し 0.2~2.0 に低下した場合とした。

本試験に登録された 34 例のうち、スクリーニング時の Upr/Ucr が 1.0 以上であった 17 例 (ISN/RPS 基準 Class III/IV : 10 例、Class IIb : 1 例、Class VI : 1 例、腎生検未施行 : 5 例) を post-hoc 解析の対象とした。

試験中止に至った症例は 17 例中 2 例であった。1 例は、スクリーニング時に大量の尿蛋白 (Upr/Uc が 10.0) 及び赤血球数/hpf が 50 個を超える血尿を伴う活動性の高いループス腎炎 (Class IV) と診断された症例で、7 カ月間にわたるステロイドパルス療法、血漿交換及び血液透析による前治療歴を有していた。本剤 4 回投与終了後も活動性の高いループス腎炎が確認されたことから、他治療移行のため試験中止となった。もう 1 例は、新規に Class III のループス腎炎と診断された症例で、登録時の血清中の自己抗体量が高値であったことから、本剤 2 回投与後に血漿交換を行うため、試験中止となった。

LUNAR 試験及び ACR ガイドラインの判定基準に基づく奏効率は、下表のとおりであった。

表 ループス腎炎症例における奏効率

		CR	PR	奏効率 [95%信頼区間]
ループス腎炎 (17 例)	ACR 効果判定基準 (%)	35.3	23.5	58.8 [32.9, 81.6]
	LUNAR 効果判定基準 (%)	29.4	23.5	52.9 [27.8, 77.0]
Class III/IV の ループス腎炎 (10 例)	ACR 効果判定基準 (%)	40.0	30.0	70.0 [34.8, 93.3]
	LUNAR 効果判定基準 (%)	40.0	20.0	60.0 [26.2, 87.8]

本剤に関連する有害事象は 154 件発現し、多くは grade 1 又は 2 であり、grade 3 又は 4 の有害事象は 10 件であった。これらの事象は、治療により回復又は改善した。Infusion reaction は 14 件発現したが、すべて grade 1 又は 2 の事象であり、本剤の投与中止に至った事象はなかった。また、本試験における死亡例も認められなかった。

34) 田中良哉, 他. SLE に対する抗 CD20 抗体療法の開発に関する研究. 厚生科学研究費補助金 (免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業) 免疫疾患に対する免疫抑制療法等先端的新規治療法に関する研究 平成 19 年度分担研究報告書.⁴⁷⁾

治療抵抗性の重症 SLE を対象としたパイロットスタディが実施され、本剤の長期有効性、長期安全性等が検討された。

BILAG カテゴリー A を 1 項目以上満たす既存治療抵抗性の SLE 患者 20 例が対象とされた。本剤は、375 mg/m² を 1 週間間隔で 2 回投与した。

疾患活動性スコア SLEDAI は 28 日後に改善し、20 例中 13 例で 1~17 カ月以内に寛解 (SLEDAI=0) に至った。中枢神経 SLE を伴う 13 例は、本剤投与により全例が回復し、ループス腎炎を伴う 11 例中 8 例で尿蛋白が 0.5 g/日以下まで改善した。20 例中 5 例が本剤投与から 7~23 カ月後に再燃し、2 例が本剤を再投与、2 例が静脈内 CY パルス療法により改善した。しかし、1 例では本剤再投与後に著明な HACA 産生を認めたため、パルス療法を施行した。

安全性について、帯状疱疹ヘルペスが 3 例、肺炎及び褥瘡感染症が各 1 例に認められた。また、注射時に浮腫や倦怠感等が認められた。本試験中に 2 例が死亡した。1 例は本剤投与 7 カ月後にくも膜下出血により、もう 1 例は本剤再投与から 6 カ月後に皮質下出血により死亡したが、いずれも本剤との因果関係は認められなかった。

小児

なし

(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。

成人

1) Díaz-Lagares C, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. Autoimmun Rev 2012; 11: 357-64. ⁴⁸⁾

腎生検によりループス腎炎と診断され本剤の治療を受けた患者を対象とした統合解析結果に関する報告。

2009 年 1 月に、SLE 治療を専門とするイギリス及びスペインの 9 施設が参加する UK-BIOGEAS レジストリを設立し、実臨床における成人ループス腎炎に対する本剤の適応外使用に関するデータ収集を開始した。2010 年 12 月までに 151 例が登録された。選択基準として、①1997 年改訂版の ACR 分類基準に基づき SLE と診断され、②本剤投与時の年齢が 14 歳以上、③本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回又は 1,000 mg を 15 日間隔で 2 回投与した 99 例を解析対象とした。

また、MEDLINE で“lupus nephritis”及び“rituximab”をキーワードとして英語の文献（1986 年 1 月 1 日から 2010 年 10 月 14 日まで）を検索し、成人ループス腎炎患者、本剤による治療介入、欧州の患者を 5 例以上含む十分かつ明確な情報を含む文献を 5 報抽出し、65 例を解析対象とした。

UK-BIOGEAS レジストリと文献による統合解析の対象患者は、①SLE の分類基準を満たし、②年齢が 14 歳超、③腎生検でループス腎炎と診断され、④6 又は 12 カ月時点の治療効果判定の定義が同様であることを満たした 164 例とした。

治療効果は、CR を血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常値、尿沈渣正常、尿蛋白が 0.5 g/日未満とし、PR をベースライン時に異常を認めた腎機能評価項目が 50%を超えて改善し、腎機能評価項目の悪化を認めない場合と定義した。

本剤の投与目的は、標準治療抵抗性に対する治療が 82 例（50%）、ループス腎炎再燃に対する治療が 69 例（42%）、初回治療が 13 例（8%）であった。腎生検所見による組織型分類は、Class IV 93 例（57%）、Class III 26 例（16%）、Class V 20 例（12%）、Class II 6 例（4%）、膜性増殖性混合型 19 例（12%）であった。

治療開始後 6 カ月時点において 110 例の有効性評価が可能であり、奏効例（CR 又は PR）は 74 例（67%）（CR 30 例、PR 44 例）であった。組織型分類別の奏効例は、Class III で 16/21 例（76%）、Class IV で 38/62 例（61%）、Class V で 8/11 例（73%）、膜性増殖性混合型で 8/10 例（80%）であった。

治療開始後 12 カ月時点においては 126 例の有効性評価が可能であり、奏効例（CR 又は PR）は 84 例（67%）（CR 38 例、PR 46 例）であった。組織型分類別の奏効例は、Class III で 13/16 例（81%）、Class IV で 45/71 例（63%）、Class V で 11/17 例（65%）、膜性増殖性混合型で 12/16 例（75%）であった。

安全性について、有害事象は、34/164 例（21%）に 45 件認められた。Infusion reaction は 8 例（5%）に認められ、2 例は重症であった。感染症は 20 例（12%）に 21 件認められ、その内訳は、呼吸器感染症 7 件（肺炎 4 件、気道感染症 3 件）、敗血症 5 件、尿路感染症 2 件、骨関節感染症 2 件（化膿性関節炎 1 件、壊死性筋膜炎 1 件）、ウイルス感染症 4 件（帯状疱疹 3 件、サイトメガロウイルス血症 1 件）、肺炎球菌性髄膜炎 1 件であった。本剤投与後に 6 例（4%）で好中球減少（3 例は発熱性好中球減少症）が認められた。また、抗リン脂質抗体陽性の 1 例に 2 件の血栓性事象（肺血栓、脳血栓各 1 件）が認められ、その他に少数例に認められた事象は、脳出血が 1 例、可逆性後白質脳症が 3 例、腭炎が 1 例であった。観察期間中の死亡例は 3 例（敗血症性ショック、脳出血、原疾患の増悪各 1 例）であった。

- 2) Terrier B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. Arthritis Rheum 2010; 62: 2458-66.³⁾

2005 年 9 月から 2009 年 6 月までに 44 施設から SLE 患者 136 例が French Autoimmunity and Rituximab レジストリに登録された。SLE 患者 136 例のうち、腎疾患合併例は 42 例であり、そのうち ISN/RPS 基準に基づき腎生検によりループス腎炎と診断された症例は 40 例（Class IV : 22 例、Class III : 8 例、Class V : 4 例、Class II : 2 例、Class III+IV : 2 例、Class III+V : 1 例、Class IV+V : 1 例）であった。腎疾患合併例 42 例のうち、MMF 抵抗例は 28 例（67%）、CY 抵抗例は 26 例（62%）であり、前治療として MMF 又は CY を投与していない症例は 10 例（24%）のみであった。

本剤の有効性は、3 カ月以上の観察が可能であった症例を対象に評価した。CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、血尿消失及び eGFR 正常化と定義し、PR は、ベースライン時に異常の認められた血清クレアチニン値及び尿蛋白が 50%以上改善した場合と定義した。

ループス腎炎の症例で解析対象となった 31 例中 23 例（74%）に奏効（CR 又は PR）が認められ、CR は 14 例（45%）、PR は 9 例（29%）であった。ループス腎炎に対して本剤を投与した 5 例で再燃が認められた。

安全性について、ループス腎炎に対して本剤と高用量のステロイドを投与した 1 例が、重篤な感染症により死亡した。

- 3) Ramos-Casals M, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. Lupus 2009; 18: 767-76.⁴⁹⁾

2002 年 1 月から 2007 年 12 月までの PubMed データベースに対して、“rituximab”、“anti-CD20”及び“systemic lupus erythematosus”のキーワードで検索し、学会抄録や総説等を除いた 35 報（単群試験 9 報、症例報告 26 報）を選択し、本剤により治療された SLE 患者 188 例を対象とした。103 例（55%）がループス腎炎であった。

本剤の主な投与目的は、ステロイド及び免疫抑制剤に抵抗性を示し、多臓器に障害を有する活動性 SLE 患者の治療であり、105 例（56%）が CY による前治療歴を有していた。

本剤の主な用法・用量は、375 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回投与（73 例〈39%〉）、1,000 mg を 15 日間隔で 2 回投与（35 例〈19%〉）であった。全例でステロイドを併用しており、58 例（31%）が導入期にメチルプレドニゾン静注を併用していた。また、97 例（52%）で CY 静注を、41 例（22%）でメチルプレドニゾン静注と CY を併用していた。

ループス腎炎 103 例における奏効率は 91%（94 例）であった。組織型分類別の奏効率は、Class III : 91%（10/11 例）、Class IV : 96%（55/57 例）、Class V : 100%（4/4 例）、組織型分類不可 : 89%（25/31 例）であった。効果が認められなかった症例は 9 例（Class III : 2 例、Class IV : 1 例、組織型分類不可 : 6 例）であった。

安全性について、SLE 患者 188 例を対象に解析され、有害事象は 44 例（23%）に認められ

た。最も発現頻度が高かった有害事象は感染症（36 例 44 件）であり、その内訳は、皮膚感染 9 件、肺炎 5 件、尿路感染 3 件、敗血症 2 件、CNS 感染 2 件、胃腸炎 1 件、心内膜炎 1 件、その他の詳細不明な感染症報告が 21 件であった。感染症の多くが軽度な細菌感染であり、本剤治療 12 カ月後に進行性多巣性白質脳症を発現した 1 例を除き、抗生物質投与で回復した。PML を発現した症例は難治性 SLE 症例で、長期にわたるステロイド及び免疫抑制剤の治療歴を有していた。肺炎球菌髄膜炎や重篤な肺炎球菌敗血症の発現報告が複数あることから、本剤治療前に肺炎球菌ワクチンの接種が必要かもしれない。また、SLE 関連の心臓弁膜症を有する患者で連鎖球菌による感染性心内膜炎の発現が報告されていることから、心電図により心臓弁膜症が認められた場合には、本剤治療中の抗生物質の予防投与も考慮すべきである。重篤な infusion reaction 及び血液学的異常が各 4 件報告された。その他の有害事象として、本剤投与終了 2 カ月後に発現した広汎な血栓症が報告された。当該症例では抗カルジオリピン抗体及び抗核抗体は低下し、重症のネフローゼ症候群によるとされたが、本剤による血栓症の発現頻度は抗 TNF 抗体よりも低いと考えられる。

4) Weidenbusch M, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 106-11. ¹⁰⁾

リツキシマブによる治療を行った成人ループス腎炎患者（18 歳超）に関する報告を PubMed データベースで検索した。“lupus”、“rituximab”をキーワードとして 2001 年 8 月～2011 年 7 月の文献を検索し、同じキーワードで ISI Web of Knowledge データベースを検索した。文献内容を確認し 26 報を選択した。報告に含めたデータは、①ACR 基準により SLE と診断、②腎生検で活動性のループス腎炎と診断され、血清クレアチニンの上昇の臨床所見が持続している、③1 剤以上の免疫抑制剤による治療歴を有する場合を基準にスクリーニングした。26 報のうち、9 報は前方視的試験、9 報が後方視的試験、8 報が症例報告であった。

300 例（平均年齢 35.1 歳）が対象とされた。ISN/RPS 基準による組織型分類は、Class I/II が 3 例（1%）、Class III が 40 例（13%）、Class IV が 118 例（39%）、Class V が 25 例（8%）、Class III/V 又は Class IV/V の混合型が 25 例（8%）、未分類が 91 例（30%）であった。

本剤の用法・用量は、375 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回投与した症例が 150/297 例（49%）、1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した症例が 113/297 例（37%）であり、34/297 例（11%）は他の用法・用量で投与されていた。

有効性は、特記する場合を除いて ACR 基準又は EULAR/ERA-EDTA 基準により評価され、CR は疾患関連症状の消失、尿沈渣正常、Upr/Ucr 0.5 未満、血清クレアチニンが正常又はベースラインに回復とし、PR は尿沈渣正常、腎機能安定、尿蛋白が 75%低下又は Upr/Ucr 1g/g 未満と定義した。

観察期間平均値 60 週間後（範囲：12～120 週間）における奏効率（CR 又は PR）は 74%であり、組織型分類別の奏効率は、Class III：87%、Class IV：76%、Class V：67%、混合型：74%であった。

- 5) Murray E, et al. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review. Clin Rheumatol 2010; 29: 707-16. ⁵⁰⁾

MEDLINE、Embase、Cinahl、Cochrane library 及び引用文献に対して、“rituximab”及び“systemic lupus erythematosus”をキーワードとして検索し、公表前の報告を企業に確認した。最終的に29報を選択した。

本剤の用法・用量は試験間で様々であり、主に 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与されていた。いずれの用法・用量でも疾患の再燃に先立って B 細胞数の回復が認められた。

ループス腎炎を対象とした小規模なオープン試験の報告 8 件（計 96 例）を対象とした解析では、CR が 26 例（27%）、PR が 37 例（39%）であった。なお、CR は、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常値となり、尿沈渣正常、尿蛋白が 0.5 g/日未満となった場合とし、PR は、異常を認めた腎機能評価項目が 50%を超えて改善した場合と定義した。

安全性について、報告されたほとんどの有害事象は、軽度の infusion reaction であった。しかしながら、まれに血清病様反応、腫瘍崩壊症候群や進行性多巣性白質脳症を含む重篤な副作用が報告されている。

- 6) Duxbury B, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. Lupus 2013; 22: 1489-1503. ⁵¹⁾

MEDLINE 及び Embase において、2002 年 1 月 1 日から 2012 年 10 月 31 日までに公表された報告を対象に、“rituximab”、及び“systemic lupus erythematosus”のキーワードで検索した。無作為化試験又は 10 例以上の成人患者を含む症例報告を選択し、総説、成人 10 例未満又は小児の症例報告、主要な結果が臨床ではない文献及び学会抄録を除く 30 試験 1,243 例を対象に解析した。そのうち、ループス腎炎を対象とした非盲検試験は 11 試験 201 例であった。

201 例の多くは、治療にもかかわらず活動性の増殖性ループス腎炎であった。WHO 分類又は ISN/RPS 基準に基づく分類は、Class III : 22 例、Class IV : 76 例、Class III/IV : 26 例、Class III/V : 12 例、Class IV/V : 6 例、Class V : 12 例、Class II : 3 例であった。4 つの試験では、ループス腎炎に対する初期治療として本剤が使用されていた（SLE に対する前治療はあり）。

本剤の用法・用量は、1,000 mg を 2 回投与（89 例）、375 mg/m² を 4 回投与（61 例）又はその他であった。

CR 及び PR を評価項目とした 10 試験を統合した結果、CR の割合は 36.1%、PR の割合は 37.4%であった。11 試験の総合評価を統合した奏効率は 72.1%であった。

- 7) Alshaiki, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. Eur J Rheumatol 2018; 5: 118-26. ⁹⁾

PubMed 及び EMBASE において、“Rituximab”、“Lupus erythematosus”等のキーワードで検索された 1,801 件から、重複や抄録、症例報告等を除く 10 例以上を対象とした臨床研究の英語論文を抽出し、これらの論文を 2 名の独立した研究者が精査し、31 報についてメタ・アナ

リシスを実施した。

ループス腎炎に関する主な結果の概要を以下に示す。

- ・ 難治性ループス腎炎に関する研究報告が 10 報（計 223 例）含まれた。
- ・ 本剤の用量は研究報告によって異なり、 375 mg/m^2 を 4 回投与、500 又は $1,000\text{ mg}$ を 2 回投与等であった。
- ・ 安全性について、最も一般的な副作用は感染症（尿路又は呼吸器）、infusion reaction、敗血症様症候群、血小板減少症、血清病様反応であった。水痘肺炎による死亡が 1 例、敗血症による死亡が 1 例、MRSA 感染症が 1 例に報告された。
- ・ 有効性について、CR は、ループス腎炎及び SLE でそれぞれ 51%及び 46%であり、PR は、ループス腎炎及び SLE でそれぞれ 27%及び 34%であった。

8) Iaccarino L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. Clin Exp Rheumatol 2015; 33: 449-56. ⁵²⁾

本剤の SLE に対する有効性及び安全性について評価するため、レジストリ研究が実施された。

2003 年 5 月から 2012 年 8 月までに、イタリアの 11 施設から 145 例の SLE 患者のデータが収集された。全症例が ACR の SLE 改訂基準に従って分類され、SLE の難治性症状の定義は他の欧州レジストリと同様に医師判断に基づき行われた。本剤は、1 種類以上の免疫抑制剤が無効で、免疫抑制剤に追加又は置き換えて投与された。

本剤のレジメンは、 $1,000\text{ mg}$ を 2 週間間隔で 2 回投与（A）、 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与（B）、 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与し、4 回目投与の 1 及び 2 カ月後に 2 回投与（C）の 3 種類が用いられた。C のレジメンでは、CY 750 mg のパルスを 2 回（Day 4 及び 17）、メチルプレドニゾロン 15 mg/kg のパルスを 3 回（Day 1、4 及び 8）施行した。

ループス腎炎に関する主な結果の概要を以下に示す。

- ・ ループス腎炎は 68 例であり、尿蛋白及び血清クレアチニン値（平均値±標準偏差）は $4.04 \pm 2.91\text{ g/日}$ 及び $1.09 \pm 0.63\text{ mg/日}$ であった。
- ・ SLE 患者 145 例について、本剤のレジメンは A : 118 例（81.4%）、B : 17 例（11.7%）、C : 10 例（6.9%）であった。59 例で 2 回目の治療コースを実施し、18 例で 3 回目の治療コースを実施した。全ての治療コースを含む追跡期間（平均値±標準偏差）は 27.3 ± 18.5 カ月（範囲：6～84 カ月）であった。
- ・ 本剤を免疫抑制剤に併用した症例は 110 例（75.9%）であった。抗マラリア薬併用例は 34 例（23.4%）、経口ステロイド併用例は 130 例（89.7%）、静注メチルプレドニゾロン（500、750 又は $1,000\text{ mg}$ ）併用例は 13 例（8.9%）であった。
- ・ ループス腎炎患者 68 例において、12 カ月後に腎奏効（CR 又は PR）は 64 例（94.1%）で認められ、そのうち CR は 21 例（30.9%）であった。腎の CR 及び PR は、EULAR によるループス腎炎の診療に関するリコメンデーションに従って定義された。
- ・ 本剤の最終投与から 19.6 ± 21.7 カ月（範囲：6～73 カ月）で、腎奏効例 64 例中 20 例（31.2%）

に腎フレアが認められた。腎フレアに対して本剤を再投与した 20 例中 18 例（90%）で腎奏効が認められた。

- ・ 本剤の初回治療コースにおいて、有害事象は 32/134 例（23.9%）に認められた。感染症は 22 例（16.4%）、infusion reaction は 5 例（3.7%）に認められた。重症の感染症は 8 例（6%）に認められ、その内訳は敗血症 4 例、腸感染、肺感染各 2 例であった。免疫抑制剤やステロイドの併用の有無により、有害事象の発現頻度に差は認められなかった。しかしながら、静注メチルプレドニゾン併用例では感染症の発現割合が高く（併用あり：13.6%、併用なし：0%）、シクロスポリン併用例では敗血症の発現割合が高かった（併用あり：50%、併用なし：7.9%）。
- ・ 2 回目の治療コースにおいて、有害事象は 15/45 例（33.3%）に認められた。感染症は 10 例（22.2%）に認められ、3 例（6.7%）は重症の感染症（上気道 2 例、中枢神経系 1 例）であった。3 回目の治療コースにおいて、有害事象は 5/13 例（38.5%）に認められた。感染症は 3 例（23.1%）に認められたが、いずれも軽度であった。Infusion reaction は 2 コース目では 5 例（11.1%）、3 コース目では 2 例（15.3%）に認められた。
- ・ いずれの治療コースにおいても重症の infusion reaction は認められず、死亡も認められなかった。

小児

- 9) Vazzana KM, et al. Principles of pediatric lupus nephritis in a prospective contemporary multi-center cohort. *Lupus* 2021; 30: 1660-70. ⁵³⁾

The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) レジストリに登録された小児 SLE 患者 677 例を対象として、小児 SLE におけるループス腎炎の合併頻度、診断時期、短期的な腎アウトカム、本剤の導入療法としての使用頻度が検討された。

本剤に関する結果の概要を以下に示す。

- ・ CARRA レジストリに登録された小児 SLE 患者 677 例のうち、216 例（32%）がループス腎炎を有していた。
- ・ 本剤は、小児ループス腎炎患者 55 例（25.5%）、ループス腎炎を合併しない小児 SLE 患者 55 例（12%）に投与されていた。ループス腎炎の病型や年齢、人種、民族、性別等の患者背景により、本剤の投与頻度に違いは認められなかった。
- ・ 本剤投与例では免疫抑制剤が併用されていることが多く、87.3%でミコフェノール酸、67.3%で CY が併用されていた。

- 10) Mahmoud I, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Pediatr* 2017; 187: 213-9. ⁵⁴⁾

小児 SLE に対する本剤の有効性及び安全性を評価することを目的として、システマティック・レビューが実施された。MEDLINE、Scopus、Web of Knowledge、the Cochrane Library、ACR 及び EULAR のデータベースを検索し、本剤が投与された 18 歳未満の SLE 患者を対象

とした臨床試験及び観察研究を調査した。その結果、12 報 (272 例) が対象となった。

ループス腎炎に関する主な結果の概要を以下に示す。

- ・ すべての研究が症例集積研究であり、対照群は設けられていなかった。
- ・ 主に英国、米国、カナダの研究であった (162 例 <60%)。年齢は 6~28 歳であった。SLE の平均発症年齢は 6 報で報告されており、7.8~12.5 歳であった。平均罹病期間は 9 報で報告されており、1.4~4.7 年であった。
- ・ 前治療については、全例で CY 及び MMF が無効であり、多くの患者では 1 種類以上の他の免疫抑制剤 (アザチオプリン、IVIG、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、サリドマイド等) が無効であった。追跡期間は 1~36 カ月であった。
- ・ 難治性ループス腎炎に関する報告は 7 報であった。
- ・ 本剤の投与量は 11 報 (264 例) で報告され、レジメンは多様であった。最も一般的なレジメンは、 $375 \text{ mg/m}^2/\text{週}$ であった。1 コース当たりの投与回数は 2~4 回で、コース数は 1~12 回であった。4 報では、本剤 750 mg/m^2 (最大 $1,000 \text{ mg}$) を約 14 日間隔で 2 回投与していた。7 報で併用薬剤が報告され、重症の疾患に対して CY が併用され、多くの研究でステロイド及び免疫抑制剤 (生物学的製剤でない) が併用されていた。
- ・ ループス腎炎合併例は 89 例 (33%) であり、7 報で 2~12 カ月以内に腎機能の改善及び尿蛋白の減少が報告されている。
- ・ 本剤は steroid-sparing 効果という点で有効と考えられる。7 報で短期から長期 (1~12 カ月) の間にステロイドの投与量を減少させたと報告されている。
- ・ 安全性について、有害事象は 10 報で 78 例に報告された。頻度の高い有害事象は、infusion reaction (14 例)、ウイルス感染症 (10 例) であった。重篤な有害事象は 22 例に認められ、その中には重症の血球減少 (11 例)、中枢神経血管炎 (1 例)、生命を脅かす infusion reaction (2 例) が含まれていた。本剤に関連する重症の感染症は 6 例に認められ、うち 2 例が日和見感染症であった。

11) Vachvanichsanong P, et al. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? Lupus 2013; 22: 545-53. ⁵⁵⁾

小児ループス腎炎の総説において、本剤に関する以下の記載がある。

本剤 (375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与) は、当初、B 細胞性悪性リンパ腫に対して使用されていた。形質細胞には作用しないことから免疫グロブリンを減少させず、感染症の発現率に影響しないとされている。本剤は CY 等の免疫抑制剤と併用され、標準治療に抵抗性の患者に寛解をもたらすことが可能である。

CY 及びステロイドによる一次治療が無効となった後、本剤 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 2~4 回投与した小児期発症の重症ループス腎炎 18 例を対象とした研究では、17 例で疾患活動性スコア、腎機能、尿蛋白、抗 ds-DNA 抗体価が改善した。しかしながら、本剤の複数回投与を必要とした症例 (5 例) や、感染性心内膜炎により死亡した症例 (1 例) も報告されている。

また、CY を含む複数の免疫抑制剤による治療歴を有する小児の難治性ループス腎炎 7 例を

対象とした研究では、本剤 750 mg/m² (最大 1,000 mg) を 1 日目及び 15 日目に投与し、CY 500 ~750 mg を 2 日目及び 16 日目に併用投与したところ、全例で奏効が認められた。維持治療には、経口プレドニゾロン、経口アザチオプリン又は MMF が含まれる。

(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) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st Edition. McGraw-Hill Education; 2022. ⁵⁶⁾

Chapter 356 Systemic Lupus Erythematosus

Life-threatening SLE: proliferative forms of lupus nephritis

既存治療で効果不十分な SLE に対する治療選択肢として、本剤 (375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与、又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与) が記載されている。

また、以下の記載がある。

活動期の SLE に対する B 細胞を標的とした生物学的製剤の使用について、盛んに研究が行われている。特に、標準的な併用療法に抵抗性を示す SLE 患者に対し、抗 CD20 抗体 (rituximab) が広く使用されている。いくつかの非盲検試験では、ループス腎炎や非腎症ループスの両者に対して、有効性が示されている。しかし、腎症 SLE 及び非腎症 SLE に対する前向きプラセボ対照ランダム化比較試験 (腎症状を有する SLE を対象とした 1 試験、腎症状以外の症状を有する SLE を対象とした 1 試験) では、標準的な併用療法に抗 CD20 抗体を追加する群とプラセボを追加する群との間に有意差はみられなかった。

2) Goldman-Cecil Medicine 26th edition. Elsevier; 2020. p1725-34. ⁵⁷⁾

Section XXII Rheumatic diseases

Chapter 250 Systemic Lupus Erythematosus

Figure 250-4 にて、米国ガイドラインで提示されている Class III/IV のループス腎炎に対する寛解導入療法のアルゴリズムが引用されており、6 カ月の寛解導入療法後も改善せず、CY から MMF 又は MMF から CY へ変更しステロイドパルスを併用した治療でも効果を認めない場合には本剤の投与を考慮する旨が示されている。

また、以下の記載がある。

治療

補助治療及びその他の治療

生物学的治療

B 細胞表面に発現する CD20 に特異的なモノクローナル抗体であるリツキシマブは、B 細胞性リンパ腫に対して承認されており、他治療が無効の SLE 患者に対しても使用されている。本剤は、数カ月間にわたり B 細胞を枯渇させ、抗原提示細胞として作用する活性化 B 細胞を除去することにより、T 細胞の活性化を制限すると考えられる。しかし、本剤のループス患者を対象とした比較臨床試験では、有効性が示されていない。活動性の増殖性ループス腎炎

患者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化第 III 相試験では、本剤治療により奏効率が改善し、抗 ds-DNA 抗体価及び C3/C4 レベルを著明に低下させたが、治療 1 年後の臨床アウトカムは改善しなかった。このような状況にもかかわらず、従来の治療法に抵抗性のループス腎炎や血球減少症の患者に対する本剤の使用機会が増加している。

（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＞

- 1) Hahn BH, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res 2012; 64: 797-808. ¹⁾

VIII. 寛解導入療法が奏効しなかった患者における治療変更の推奨

Class III/IV のループス腎炎に対する寛解導入療法において、ステロイド+MMF 又は CY による 6 カ月の治療が奏効しなかった場合、ステロイドパルス療法（3 日間）との併用下、CY から MMF へ、又は MMF から CY への変更を推奨する（level C）。ループス腎炎が 6 カ月間の寛解導入療法後も改善しない、あるいは増悪する場合、CY と MMF による治療がいずれも奏効しない場合には本剤の投与を考慮する（level C）。

本剤の前向き無作為化プラセボ比較試験では、MMF+ステロイド治療に、本剤又はプラセボを上乗せした場合、治療開始 1 年後の有効率に差は認められなかったが、本剤のオープンラベル試験では、ループス腎炎に奏功したことが報告されている。

寛解導入療法としてステロイドと CY 又は MMF を 3 カ月継続したにもかかわらず腎炎が増悪する場合は、他の治療法への変更を推奨する（level C）。MMF+カルシニューリン阻害剤、本剤+MMF については試験が実施中であり、寛解導入療法が奏効しなかった患者に対して考慮されるが、現時点ではデータが十分ではない。

- 2) Fanouriakis A, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2020; 79: 713-23. ⁶⁾

・ 成人の治療抵抗性／難治性ループス腎炎に対する治療

疾患活動性の高い治療抵抗性や難治性ループス腎炎の場合、初回治療選択肢の中で治療法を切り替えるか、本剤（1,000 mg を day 0 及び day 14 に投与）が考慮される（level 2b/c）。

本剤のような B 細胞枯渇療法は適応外ではあるが、単剤療法若しくは MMF 又は CY への追加療法として用いられる。血中 B 細胞の完全な枯渇により、76 週時点での臨床的な寛解が期待される。本剤による治療に反応した後にも再燃を認めることがあるため、再燃予防のための反復投与や、再燃時の再投与が考慮される。

・ 小児のループス腎炎に対する治療

成人発症の SLE に比べて小児期発症の SLE では腎病変が多く認められ、臨床症状としても

現れることも多く、腎フレアは 50%以上の患者で認められる。

2012 年に発表された EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション以降、米国や欧州の小児 SLE やループス腎炎の専門家グループが小児期発症ループス腎炎の管理に関するリコメンデーションを発表しており、これらは主に成人における研究からの外挿データに基づいている。小児・成人にかかわらず、2012 年のリコメンデーションの内容に変更はない。診断、治療及びモニタリングは成人と同様の原則に従う。

3) Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019; 78: 736-45. ⁷⁾

- Table 1 リコメンデーション／ステートメント

- 2. SLE の治療

- 2.4 生物学的製剤

- 2.4.2 臓器障害 (organ-threatening) を伴う SLE で、難治性又は標準的な免疫抑制剤に不耐容／禁忌の場合には本剤の使用を考慮する。(level 2b/C)

- 腎病変に対する治療

- 難治性又は再発性のループス腎炎の場合、本剤の使用を考慮する。

4) Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019; 78: 736-45. ⁸⁾

- 腎フレア及び難治性のループス腎炎に対する治療

- Class III/IV (±V) のループス腎炎で、活動性又は難治性の場合には、他の治療薬に変更する必要がある。例として、MMF による治療を行っている場合には、本剤又は CY 静注に変更する必要がある。成人のループス腎炎を対象とした本剤に関する 2 つの無作為化比較試験では、主要評価項目を達成しなかったため、本剤はループス腎炎の一次治療として推奨されない。しかしながら、成人のループス腎炎に関する観察研究では、本剤は難治性のループス腎炎に対するレスキュー治療として使用されている。小児期発症のループス腎炎における本剤の使用に関するエビデンスは限られている。小児期発症のループス腎炎の観察的コホート研究では、小児 63 例における本剤の効果が報告されており、36%の患者で本剤により治療が開始されている。本剤の忍容性は良好であり、小児の疾患活動性を改善し、経口ステロイドの投与量を有意に減少させたと報告されている。専門家グループは、難治性のループス腎炎では、現在使用されている DMARD に追加して、本剤の使用を考慮することを推奨している。

5) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021; 100: S1-S276. ⁵⁸⁾

10 ループス腎炎

10.2 治療

10.2.3 Class III 又は Class IV のループス腎炎

10.2.3.1 疾患活動性の高い Class III 又は Class IV のループス腎炎に対する初期治療

Practice Point 10.2.3.1.6 :

ループス腎炎治療において B 細胞を標的とした生物学的製剤には新たな役割がある。ベリムマブは疾患活動性の高いループス腎炎の標準療法に上乗せすることが可能である。本剤は治療抵抗性又は難治性のループス腎炎に対して使用を考慮し得る。

10.2.4 Class V のループス腎炎

Practice Point 10.2.4.1 :

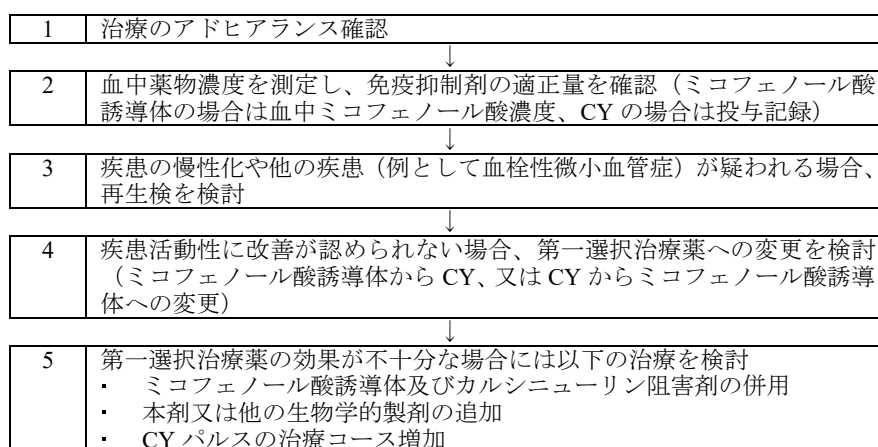
Class V のループス腎炎患者に対して推奨されるアプローチとして、以下の記載がある。

尿蛋白がネフローゼ域に達する症例においては、はじめにレニン-アンジオテンシン阻害剤及び高血圧症治療、次のステップとして免疫抑制剤にステロイド及びその他の薬剤（ミコフェノール酸誘導体、CY、カルシニューリン阻害剤、本剤、アザチオプリン等）1 剤以上との併用療法、その次にヒドロキシクロロキンによる治療を行う。

10.2.4.2 治療効果が不十分な症例のマネジメント

Practice Point 10.2.4.2.1 :

治療効果が不十分な症例に対する治療アルゴリズムとして、以下の記載がある。



10.2.4.3 ループス腎炎の再燃に対する治療

Practice Point 10.2.4.3.1 : 完全又は部分寛解後の再燃に対しては、奏効した導入療法と同様の治療で寛解導入を目指すか、他の第一選択治療に変更する。

10.3.3 小児のループス腎炎に対する治療

Practice Point 10.3.3.1 : 小児のループス腎炎患者に対しては、成人と同様の免疫抑制療法を行うが、治療計画を立てる際には用量調節、成長、生殖能力、心理社会的要因など、小児集団に関連する問題を考慮すること。

6) Tellingan AV, et al. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis.

Neth J Med 2012; 70: 199-207. ⁵⁹⁾

ループス腎炎の治療

寛解導入療法

B 細胞除去療法はループス腎炎に対する有望な治療法として考えられている。複数の小規模な非盲検単群試験で、増殖性ループス腎炎に対する本剤の初期導入療法の有効性が報告されている。一方で、ループス腎炎の治療として、MMF 及びステロイドで治療中の患者に対して、抗 CD20 抗体を上乗せした 2 つの無作為化比較試験では、有意な上乗せ効果が示されなかった。したがって、本剤を導入時の第一選択の補助治療薬として使用することは適切ではない (level A)。

維持療法

難治性のループス腎炎に対する治療

難治性ループス腎炎に対する免疫抑制剤投与の根拠は乏しい。複数の小規模な観察研究で、標準治療に抵抗性を示す活動性のループス腎炎患者に対して本剤が有効であると報告されている。しかし、これらの観察研究で使用されている本剤の投与スケジュールは統一されておらず、解釈を難しくしている。

難治性ループス腎炎に対する本剤の補助治療レジメンは、プレドニゾン 1 mg/kg/日 (最大 60 mg/日) に追加して、1,000 mg を day 1 及び day 15 に投与である。

<日本におけるガイドライン等>

7) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班、日本リウマチ学会. 全身性エリテマトーデス (SLE) の診療ガイドライン (2019 年 2 月 8 日) ⁶⁰⁾

SLE 診療のアルゴリズムにおいて、ループス腎炎 Class III/IV 及び Class V のうち既存治療で効果不十分な場合の 3rd line 治療の選択肢として本剤が記載されている。

また、以下の記載がある。

・ CQ9 ループス腎炎 ISN/RPS 分類 Class V の適切な寛解維持の治療は何か？

推奨文

ループス腎炎 Class V の寛解維持療法には、必要最小限のグルココルチコイドに加えて、MMF、アザチオプリン、カルシニューリン阻害薬の投与を提案する (エビデンスレベル C)。

まとめ

ループス腎炎 Class V に限定した寛解維持療法に関するエビデンスは乏しいが、Class III ± V、Class IV ± V、Class V を含む少数の RCT と分析疫学的研究の結果からループス腎炎 Class V に対し、必要最小限の低用量 PSL (プレドニゾン) と免疫抑制薬の併用による寛解維持療法を行うことを推奨する。併用する免疫抑制薬として国際的には MMF か AZP (アザチオプ

リン) が使用され、我が国では保険診療上の制約から CsA (シクロスポリン)、TAC (タクロリムス)、MZR (ミゾリビン) が長らく使用されてきた。各薬剤とも Class V の寛解維持療法としての推奨に足る質の高いエビデンスを欠くことから現状では Class III、IV に対する治療戦略や特発性膜性腎症に対する TAC、CsA、リツキシマブ (保険適応外) のエビデンスを参考に挙児希望の有無や合併症などを考慮し症例ごとの背景に応じて選択するのがよい。

- 8) 日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会. ループス腎炎に対するリツキシマブ (遺伝子組換え) 使用に関するステートメント (2022 年 2 月 18 日 第 1 版) ⁶¹⁾

ステートメントの目的

リツキシマブ (遺伝子組換え) は、既存治療抵抗性のループス腎炎に対する寛解導入が期待できる薬剤であるが、点滴静注に伴う infusion reaction や感染症などの有害事象を合併する可能性がある。本ステートメントは、国内外での臨床成績を基に本剤投与中の有害事象の予防・早期発見・治療のための対策を提示し、各主治医が適正に薬剤を使用することを目的とする。

1. 対象患者

既存治療抵抗性のループス腎炎

1) ISN/RPS 分類による Class III、IV 及び V の患者で、大量副腎皮質ステロイド、または副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤による治療効果が不十分な患者：ただし、腎生検の実施が適切ではないとき、臨床症状や検査所見からそれらと推定される場合は、疾患活動性を十分確認の上、投与を行うこと。

2) 原則として副腎皮質ステロイドと併用する。

2. 用法・用量

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。

3. 用法・用量に関連する使用上の注意

- ・ 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ステロイドと併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ステロイドの前投与を考慮すること。
- ・ 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
- ・ 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

初回投与：最初の 30 分は 50 mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。

2 回目以降：初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。

- ・ 投与禁忌

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者には投与しないこと。

- ・ 注意事項

- 1) Infusion reaction があらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。
- 2) 本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
- 4) 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
- 5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。
- 6) 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。
- 7) 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。
- 8) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。
- 9) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている。

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、現在までにループス腎炎に対する本剤の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

- 1) Iwata S, et al. Efficacy and Safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. Lupus 2018; 27: 802-11. ⁶²⁾

産業医科大学にて難治性 SLE と診断され本剤を投与された 63 例に関する後方視的研究報告。年齢は 16～68 歳、罹患期間 87.2 カ月、ステロイドは全例に使用され、26 例で中枢神経病変（NPSLE）、38 例でループス腎炎を合併していた。34 例で CY 大量間歇静注療法の治療歴を有していた。本剤は 500 mg/回を 1 週間間隔で 2 回若しくは 4 回、又は 1,000 mg/回を 2 回（day 1 及び 15）若しくは 4 回（day 1、15、168 及び 182）投与した。

主要評価項目として 1 年後の BILAG 反応性を検討した結果、60 例が評価可能（3 例が追跡不能）であり、高反応例 36 例（60%）、中反応例 15 例（25%）であった。ループス腎炎に対する効果は、1 年後に評価可能であった 36 例中 30 例（83.3%）で、BILAG A 又は B から C 又は D に改善した。また、1 年後に Upr/Ucr 比は低下していた。

安全性について、1 年後までに有害事象が 65 件認められた。感染症は 15 件認められたが、いずれも治療により回復した。1 例が脳出血により死亡したが、本剤との因果関係は否定的であった。

- 2) Tanaka Y, et al. Rituximab in the Real-World Treatment of Lupus Nephritis: A Retrospective Cohort Study in Japan. Mod Rheumatol 2022 Feb 15: roac007. doi: 10.1093/mr/roac007 ⁶³⁾

日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会。ループス腎炎に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）使用に関するステートメント（2022 年 2 月 18 日 第 1 版）⁶¹⁾

日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会及び日本小児腎臓病学会により、国内 47 施設を対象に実施されたループス腎炎に対する国内使用実態調査（以下、「国内使用実態調査」）の結果は以下のとおりであった。

患者背景

1) 対象

ループス腎炎の治療の目的で本剤が投与された患者が 26 施設から 115 例登録された。

2) 年齢

平均値±標準偏差：34.7 ± 13.1 歳、中央値（範囲）：34.0 歳（11～69 歳）

3) 組織型分類（ISN/PRS 分類）

Class I : 1 例 (0.9%)、Class II : 8 例 (7.0%)、Class III : 12 例 (10.4%)、Class IV : 40 例 (34.8%)、Class V : 20 例 (17.4%)、Class III+V : 5 例 (4.3%)、Class IV+V : 10 例 (8.7%)、不明/未実施 : 19 例 (16.5%)

4) 本剤による治療介入時のループス腎炎の発症状況

初発 : 47 例 (40.9%)、再発 : 59 例 (51.3%)、不明 : 9 例 (7.8%)

5) 本剤に先行する SLE・ループス腎炎に対する治療歴

有 : 108 例 (93.9%)、無 : 6 例 (5.4%)

〔「有」と回答した 108 例における主な治療の種類 : ステロイド 104 例 (96.3%)、タクロリムス水和物 33 例 (30.6%)、MMF 26 例 (24.1%)、CY 25 例 (23.1%)〕

本剤の用法・用量

表 1 1 回当たりの投与量

	実際の投与量	体表面積当たりの投与量に換算		例数	割合 (%)
		中央値 (mg/m ²)	範囲 (mg/m ²)		
1 回当たりの投与量	375 mg/m ²	—	—	41	35.7
	500 mg/body	341	288 - 397	36	31.3
	600 mg/body	368	359 - 393	6	5.2
	700 mg/body	342	—	1	0.9
	1,000 mg/body	642	547 - 833	31	27.0

表 2 1 コース当たりの投与回数とコース数

1 コース当たりの投与回数	投与回数/コース	コース数	例数	割合 (%)
1 回当たり 375 mg/m ² を 1 週間 間隔で投与*1 (84 例)	4	1	54	47.0
	3	2	1	0.9
	2	5	1	0.9
	2	2	2	1.7
	2	1	22	19.1
	1	2	2	1.7
	1	1	2	1.7
1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で投与 (31 例)	2	3	1	0.9
	2	2	11	9.6
	2	1	16	13.9
	1	2	1	0.9
	1	1	2	1.7

*1 1 回当たり 500、600 及び 700 mg/body 投与例も 375 mg/m² 投与として集計。

併用薬剤の使用状況

表 3 本剤に併用した薬剤の種類と投与量

		例数	本剤治療開始時 1 日投与量 (mg/日) 平均±標準偏差	有効性評価時 1 日投与量 (mg/日) 平均±標準偏差
ステロイド〔プレドニゾン換算量〕		114	39.1 ± 27.4	13.9 ± 9.1
高用量ステロイド〔プレドニゾン換算量〕		1	156.3 (週 1 回×2 回)	0.0
CY 静注療法		1	1200 (単回)	-
		1	500 (月 1 回×2 回)	-
		1	800 (月 1 回)	600 (月 1 回)
免疫抑制剤	ヒドロキシクロロキン硫酸塩	13	192.3 ± 144.1	276.9 ± 83.2
	MMF	27	963.0 ± 921.7	1305.6 ± 694.5
	タクロリムス水和物	23	2.1 ± 1.5	2.6 ± 0.9
	アザチオプリン	9	57.3 ± 66.5	45.0 ± 34.1
	ミゾリビン	8	134.9 ± 109.3	181.3 ± 116.3
	シクロスボリン	5	124.0 ± 121.0	168.0 ± 110.1
	メトトレキサート	2	11.0 ± 1.4 (週 1 回)	12.3 ± 0.4 (週 1 回)

検査値の推移

表 4 臨床検査値

			例数	本剤治療開始時 (平均±標準偏差)	有効性評価時 (平均±標準偏差)
血液・血液生化	白血球数	($\times 10^3/\mu\text{L}$)	115	6.9 ± 3.5	7.2 ± 3.0
	赤血球数	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	115	363.8 ± 73.5	408.2 ± 67.7
	血小板数	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	115	19.6 ± 11.2	24.4 ± 9.9
	血清タンパク	(g/dL)	112	5.9 ± 1.4	6.3 ± 1.6
	血清アルブミン	(g/dL)	115	3.0 ± 0.8	3.8 ± 0.6
	血清クレアチニン	(mg/dL)	115	1.10 ± 1.02	1.01 ± 0.92
尿	尿蛋白 (定量)	(g/日)	17	3.32 ± 3.15	1.76 ± 2.82
	尿蛋白/クレアチニン比	(g/gCr)	59	3.01 ± 3.40	1.03 ± 1.33
	尿蛋白 (定性)		112		
		—		14	41
		±		8	15
		1+		21	23
		2+		26	19
		3+		38	13
		4+		5	1
	尿潜血		113		
腎機能	eGFR	(mL/min/1.73m ²)	115	76.9 ± 41.4	75.5 ± 35.4
	C3	(mg/dL)	94	64.0 ± 27.9	86.0 ± 25.7
	C4	(mg/dL)	91	14.4 ± 9.2	21.8 ± 9.6
	CH50	(U/mL)	103	33.8 ± 16.4	43.5 ± 13.8
	赤沈	(mm/時)	64	39.4 ± 34.1	22.1 ± 19.5
	抗 ds-DNA IgG	(IU/mL)	86	89.7 ± 157.8	21.2 ± 48.6
免疫グロブリン	IgG	(mg/dL)	103	1205.8 ± 812.5	870.0 ± 374.7
	IgA	(mg/dL)	44	259.5 ± 158.9	186.9 ± 108.1
	IgM	(mg/dL)	43	132.9 ± 150.4	60.4 ± 52.3

副作用

副作用は、21.7% (25/115 例) に 45 件が報告された。このうち重篤な副作用は 7.0% (8/115 例) に 12 件報告された。なお、重篤性評価は各医師の判断による。

表 5 副作用一覧

有害事象(副作用)	例数(合計)			375 mg/m ²			1,000 mg/body		
有	25			17			8		
無	90			67			23		
有害事象(副作用)	件数(合計)			375 mg/m ²			1,000 mg/body		
	非重篤	重篤	計	非重篤	重篤	計	非重篤	重篤	計
	33	12	45	21	4	25	12	8	20
Infusion reaction	6	5	11	5	0	5	1	5	6
発熱	1	1	2	1	0	1	0	1	1
関節痛	0	1	1	0	0	0	0	1	1
悪寒	0	1	1	0	0	0	0	1	1
浮腫	0	1	1	0	0	0	0	1	1
発疹	0	1	1	0	0	0	0	1	1
悪心	1	0	1	0	0	0	1	0	1
咽喉刺激感	1	0	1	1	0	1	0	0	0
口腔咽頭痛	1	0	1	1	0	1	0	0	0
その他(事象名の報告なし)	2	0	2	2	0	2	0	0	0
感染症	12	3	15	9	2	11	3	1	4
带状疱疹	2	0	2	2	0	2	0	0	0
硬膜外膿瘍	0	1	1	0	1	1	0	0	0
細菌性腸炎	0	1	1	0	0	0	0	1	1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1	1	0	1	1	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
インフルエンザ	1	0	1	0	0	0	1	0	1
上咽頭炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0

骨髄炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
肺炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
尿路感染	1	0	1	1	0	1	0	0	0
サイトメガロウイルス性腸炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
感染性腸炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
サイトメガロウイルス血症	1	0	1	1	0	1	0	0	0
細菌性肺炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
発熱	1	0	1	0	0	0	1	0	1
腹痛	4	0	4	0	0	0	4	0	4
肝障害	1	1	2	1	0	1	0	1	1
脳梗塞	0	1	1	0	0	0	0	1	1
関節痛	1	0	1	0	0	0	1	0	1
腸炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
頭痛	1	0	1	1	0	1	0	0	0
浮動性めまい	1	0	1	0	0	0	1	0	1
不正子宮出血	1	0	1	1	0	1	0	0	0
血小板数減少	2	0	2	2	0	2	0	0	0
汎血球減少症	0	1	1	0	1	1	0	0	0
無顆粒球症	0	1	1	0	1	1	0	0	0
低 γ グロブリン血症	2	0	2	2	0	2	0	0	0

Renal response

日本リウマチ学会（JCR）リツキシマブ使用調査小委員会が作成した renal response の基準（表 6）に従った、本実態調査における本剤の renal response を図 1 及び 2 に示した。また、LN class 毎の response を図 3 及び 4 に示した。

表 6 Renal Response Criteria

JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-I（ACR 寛解基準 ^{*1} を基に作成）	
1. Complete renal response（CRR）：以下のすべてを満たす場合	• eGFR の$\geq 25\%$上昇（ベースライン値が異常値を示す場合） • 活動性尿沈渣の消失（赤血球数< 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない） • 尿蛋白値$\geq 50\%$の改善による Upr/Ucr 比の 0.2 未満への減少
2. Partial renal response（PRR）：以下のすべてを満たす場合	• eGFR がベースライン値の$\geq 75\%$を維持 • 活動性尿沈渣の消失（赤血球数< 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない） • 尿蛋白値$\geq 50\%$の改善による Upr/Ucr 比の 0.2~2.0 への減少
JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-II（LUNAR 試験の寛解基準 ^{*2} を基に作成）	
1. Complete renal response（CRR）：以下のすべてを満たし、CRR の基準に該当しない場合	• 血清クレアチニン値の正常化（ベースライン値が異常値を示す場合）、またはベースライン値の$\leq 115\%$（ベースライン値が正常値を示す場合） • 活動性尿沈渣の消失（赤血球数< 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない） • Upr/Ucr 比が< 0.5
2. Partial renal response（PRR）：以下のすべてを満たす場合	• 血清クレアチニン値がベースライン値の$\leq 115\%$ • 尿沈渣の改善（赤血球数の増加が$< 50\%$、赤血球円柱を認めない） • Upr/Ucr の$\geq 50\%$の改善（但し、ベースラインの Upr/Ucr が≤ 3.0であった場合は< 1.0まで低下、ベースラインの Upr/Ucr が> 3.0であった場合は≤ 3.0まで低下の条件を満たす）

^{*1} Arthritis Rheum 2006; 54: 421-32.¹³⁵⁾

^{*2} Arthritis Rheum 2012; 64: 1215-26.¹⁷⁾

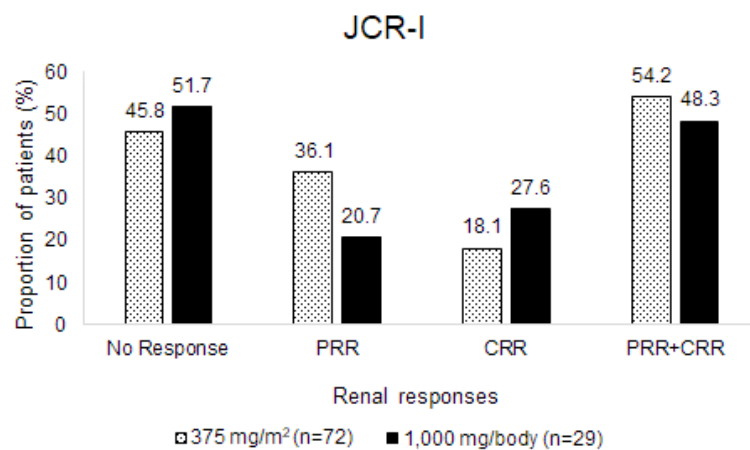


図1 JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-I による renal response

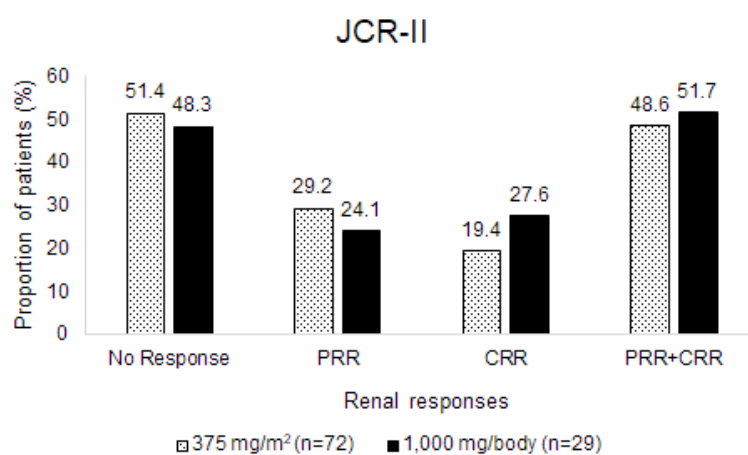


図2 JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-II による renal response

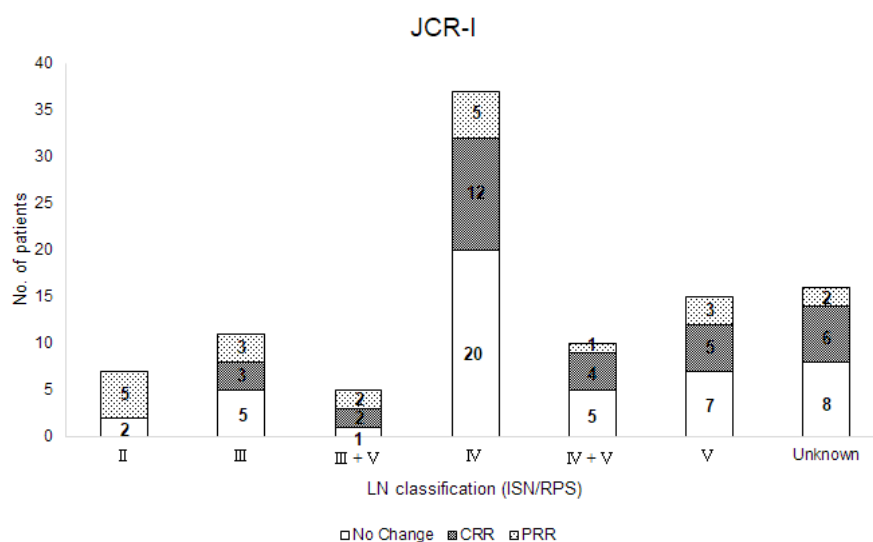


図3 LN class 毎の response (JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-I による)

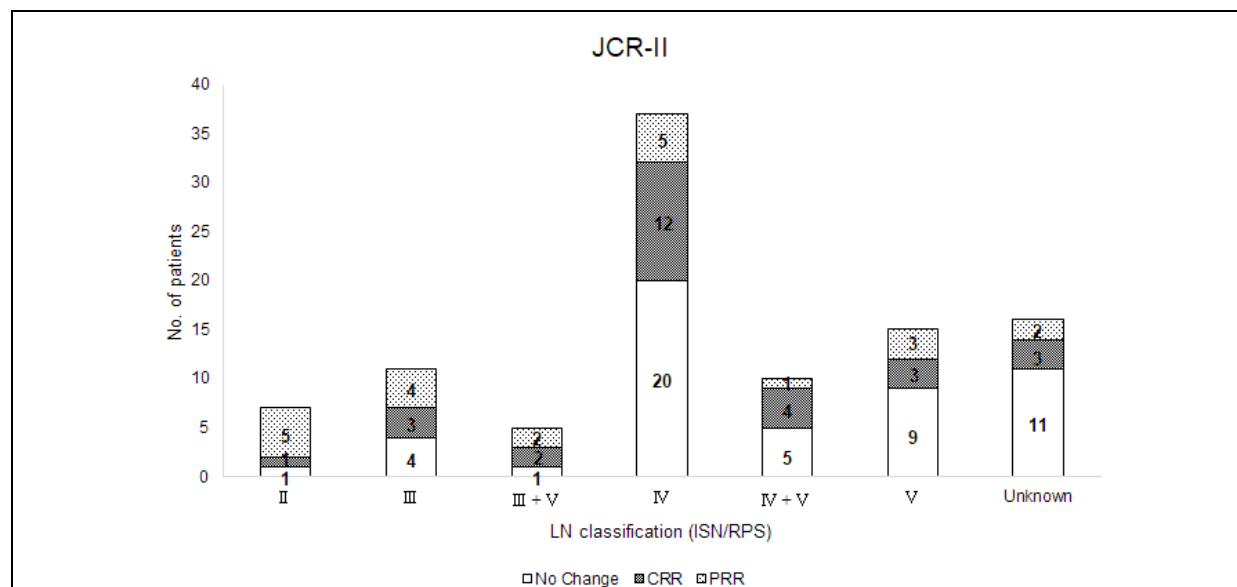


図4 LN class 毎の response (JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-II による)

小児例 (7 歳以上 15 歳未満)

今回調査対象とした計 115 例には小児例 3 例が含まれており、その詳細を表 7 に示した。

表 7 小児報告例一覧

	年齢 (歳)	性別	本剤の用法・用量	有効性* ¹	安全性
症例 1	11	男	1 回当たり 500 mg/body を 1 週間間隔で 2 回投与	基準 I : NR 基準 II : NR	副作用として帯状疱疹を認めたが、回復が確認されている。
症例 2	14	女	1 回当たり 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 2 回投与	基準 I : PR 基準 II : NR	副作用は認められなかった。
症例 3	11	女	1 回当たり 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回投与	基準 I : NE 基準 II : NE	副作用は認められなかった。

*¹JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準による renal response (表 6 参照)。

NE : not evaluable、NR : no response、PR : partial response

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

海外で実施されたループス腎炎患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検第 III 相試験 (LUNAR 試験) において、本剤のプラセボに対する有効性が示されなかったことから、本剤はループス腎炎に対する一次治療としては推奨されていないものの、既存治療で効果不十分な成人及び小児のループス腎炎に対する本剤の有用性が国内外で報告されており、海外の診療ガイドラインでは、ステロイドや免疫抑制剤による治療が奏功しない場合には本剤の投与を考慮する旨が記載されている。また、国内使用実態調査において本剤の既存治療で効果不十分なループス腎炎に対する使用実態が確認され、当該調査結果を踏まえた「ループス腎炎に対するリツキシマブ (遺伝子組換え) 使用に関するステートメント」 (以下、「国内ステートメント」) が公表されている。また、海外の診療ガイドラインでは、小児に対して成人と同様の治療を行う旨が記載されており、国内使用実態調査においても小児に対する投与経

験が確認されている。

以上より、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、既存治療で効果不十分な成人及び小児のループス腎炎に対する本剤の有効性は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

国内外の公表論文等において、既存治療で効果不十分なループス腎炎に対して本剤を投与した際に認められた主な有害事象は、infusion reaction、感染症、血球減少等、本剤の既承認の効能・効果において既知の事象であり、現行の添付文書で注意喚起がなされている。

また、本剤は本邦で 2001 年に承認されて以降、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、難治性ネフローゼ症候群等に係る複数の効能・効果で承認されており、小児を含む日本人における安全性情報が蓄積されている。

以上より、検討会議は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、ループス腎炎に十分な経験・知識を持つ医師のもとで、現行の添付文書に準じて使用されるのであれば、既存治療で効果不十分な成人及び小児のループス腎炎に対する本剤の安全性は許容可能と考える。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の診療ガイドライン、教科書、公表文献等から、既存治療で効果不十分な成人及び小児のループス腎炎に対する本剤の有効性が認められている（「7. （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」の項参照）。

安全性について、国内外の公表文献等で認められた主な有害事象は、本剤の既承認の効能・効果において既知の事象であり、本剤の現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える（「7. （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」の項参照）。

以上より、検討会議は、既存治療で効果不十分な成人及び小児のループス腎炎に対する本剤の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

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

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

○既存治療で効果不十分なループス腎炎

【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）

- ・既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、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患者に使用すること。

【設定の妥当性について】

国内外の診療ガイドライン、教科書、公表文献の記載内容等を踏まえて、既存治療で効果不十分なループス腎炎に対する本剤の有用性は医学薬学上公知であることから（「7.（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、「既存治療で効果不十分なループス腎炎」を効能・効果として設定することは妥当と考える。

また、効能・効果に関連する注意において、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮する旨、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

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

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。

【用法・用量に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

- ・原則として副腎皮質ステロイドと併用すること。
- ・再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験等では、「1回あたり 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」又は「1回あたり 1,000 mg/bodyを2週間間隔で2回投与」の用法・用量で主に投与されていた。海外の診療ガイドラインでは、1回あたり 1,000 mg/bodyを2週間間隔で2回投与する旨が記載されている。本邦で既承認の用法・用量としては主に「1回あたり 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」とされており（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、難治性のネフローゼ症候群）、また、国内使用実態調査では、小児を含めた約70%の症例で1回あたり 375 mg/m²を1～2週間間隔で1～4回投与していることが報告されている。当該調査の結果を根拠として策定された

国内ステートメントでは、「1 回量 375 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回」の投与法が推奨されている。

以上の国内使用実態等を踏まえ、既存治療で効果不十分なループス腎炎に対する用法・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。」と設定することが適切と考える。

国内ステートメントにおいて「原則として副腎皮質ステロイドと併用する」と記載されていること等から、用法・用量に関連する注意において、原則として副腎皮質ステロイドと併用する旨を記載することが適切と考える。また、既承認の疾患（免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、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、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡）において、再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討する旨の記載が用法・用量に関連する注意にあり、既存治療で効果不十分なループス腎炎についても同様の注意喚起を行うことが適切と考える。

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

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

11. 参考文献一覧

- 1) Hahn BH, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res 2012; 64: 797-808.
- 2) Jónsdóttir T, et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. Rheumatology 2010; 49: 1502-4.

- 3) Terrier B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2458-66.
- 4) Merrill JT, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 222-33.
- 5) Rovin BH, et al. Effect of rituximab (RTX) on anti-dsDNA and C3 levels and relationship to response: results from the LUNAR trial. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 406A.
- 6) Fanouriakis A, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 713-23.
- 7) Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 736-45.
- 8) Groot N, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1965-73.
- 9) Alshaiki, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol* 2018; 5: 118-26.
- 10) Weidenbusch M, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 106-11.
- 11) Davies RJ, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013; 22: 574-82.
- 12) Jónsdóttir T, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab-clinical and histopathological response. *Rheumatology* 2013; 52: 847-55.
- 13) Zhang J, et al. Effect of Rituximab on Serum Levels of Anti-C1q and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Refractory Severe Lupus Nephritis. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72:197-201.
- 14) Gomez Mendez LM, et al. Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1502-9.
- 15) McCarthy EM, et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. *Rheumatology* 2018; 57: 470-9.
- 16) Fernández-Nebro A, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus* 2012; 21: 1063-76.
- 17) Kraaij T, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2018; 91: 45-54.
- 18) Díaz-Lagares C, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis:

- pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 357-64.
- 19) Boletis JN, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2157-60.
 - 20) Trachana M, et al. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int* 2013; 33: 809-13.
 - 21) Baskin E, et al. The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 111-7.
 - 22) Rovin BH, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215-26.
 - 23) Bang SY, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 565039.
 - 24) Watson L, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* 2015; 24: 10-7.
 - 25) Moroni G, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology* 2014; 53: 1570-7.
 - 26) Condon MB, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1280-6.
 - 27) Tsanyan ME, et al. Clinical and morphological improvement of lupus nephritis treated with rituximab. *Folia Med* 2014; 56: 245-52.
 - 28) Vigna-Perez M, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R83.
 - 29) Goswami RP, et al. Cyclophosphamide Versus Mycophenolate Versus Rituximab in Lupus Nephritis Remission Induction: A Historical Head-to-Head Comparative Study. *J Clin Rheumatol* 2019; 25: 28-35.
 - 30) Melander C, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 579-87.
 - 31) Garcia-Carrasco M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010; 19: 213-9.
 - 32) Li EK, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology* 2009; 48: 892-8.
 - 33) Pepper R, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3717-23.
 - 34) Contis A, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory

- lupus nephritis: a chart review. Clin Rheumatol 2016; 35: 517-22.
- 35) Lindholm C, et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2008; 35: 826-33.
 - 36) Kotagiri P, et al. Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis. Intern Med J 2016; 46: 899-901.
 - 37) Catapano F, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 3586-92.
 - 38) Sfrikakis PP, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. Arthritis Rheum 2005; 52: 501-13.
 - 39) Gunnarsson I, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. Arthritis Rheum 2007; 56: 1263-72.
 - 40) Roccatello D, et al. Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 3987-92.
 - 41) Chavarot N, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. Medicine 2017; 96: e7429.
 - 42) Basu B, et al. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. Pediatr Nephrol 2017; 32: 1013-21.
 - 43) Willems M, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. J Pediatr 2006; 148: 623-7.
 - 44) Nwobi O, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Pediatr Nephrol 2008; 23: 413-9.
 - 45) Marks SD, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005; 52: 3168-74.
 - 46) Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. Mod Rheumatol 2016; 26: 80-6.
 - 47) 田中良哉, 他. SLE に対する抗 CD20 抗体療法の開発に関する研究. 厚生科学研究費補助金 (免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業) 免疫疾患に対する免疫抑制療法等先端的新規治療法に関する研究 平成 19 年度分担研究報告書.
 - 48) Díaz-Lagares C, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. Autoimmun Rev 2012; 11: 357-64.
 - 49) Ramos-Casals M, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. Lupus 2009; 18: 767-76.
 - 50) Murray E, et al. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review.

Clin Rheumatol 2010; 29: 707-16.

- 51) Duxbury B, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2013; 22: 1489-1503.
- 52) Iaccarino L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 449-56.
- 53) Vazzana KM, et al. Principles of pediatric lupus nephritis in a prospective contemporary multi-center cohort. *Lupus* 2021; 30: 1660-70.
- 54) Mahmoud I, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Pediatr* 2017; 187: 213-9.
- 55) Vachvanichsanong P, et al. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? *Lupus* 2013; 22: 545-53.
- 56) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st Edition. McGraw-Hill Education; 2022.
- 57) Goldman-Cecil Medicine 26th edition. Elsevier; 2020. p1725-34.
- 58) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100: S1-S276.
- 59) Telling AV, et al. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis. *Neth J Med* 2012; 70: 199-207.
- 60) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班、日本リウマチ学会. 全身性エリテマトーデス (SLE) の診療ガイドライン (2019 年 2 月 8 日)
- 61) 日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会. ループス腎炎に対するリツキシマブ (遺伝子組換え) 使用に関するステートメント (2022 年 2 月 18 日 第 1 版)
- 62) Iwata S, et al. Efficacy and Safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27: 802-11.
- 63) Tanaka Y, et al. Rituximab in the Real-World Treatment of Lupus Nephritis: A Retrospective Cohort Study in Japan. *Mod Rheumatol* 2022 Feb 15: roac007. doi: 10.1093/mr/roac007

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
肝外胆管（肝門部領域胆管と遠位胆管）の描出
（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	日本外科学会	
要望内容	効能・効果	肝外胆管（肝門部領域胆管と遠位胆管）の描出（赤外線照射時の蛍光測定による）
	用法・用量	2.5 mg（2.5 mg/mL）を静脈注射する。
	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

腹腔鏡下胆嚢摘出術等の肝胆道手術中には胆管損傷等の回避のために肝外胆管の走行を確認する必要があり、インドシアニンググリーン（以下、「本薬」）は手術中に肝外胆管をリアルタイムに可視化することを目的として使用される。胆管損傷が生じた場合には、例えば、胆道ドレナージチューブの長期留置等により日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「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、要望内容は、「ウ その他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

本薬は、米国及び加国において赤外線照射時の蛍光による肝外胆管の描出に係る効能・効果で承認されており、手術中にリアルタイムに肝外胆管を可視化できる。リアルタイムに肝外胆管を可視化するための医薬品は現時点で国内にないことから、検討会議は、要望内容は、「ア 既存の療法が国内にない」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 Inc.) ¹⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 成人及び12～17歳の小児患者における肝外胆管の可視化
用法・用量	(該当部分抜粋) 成人及び12～17歳の小児に対し、手術の45分前までにSPY AGENT GREEN 2.5 mg/mL 溶液 2.5 mg を単回静脈内投与する。手術中に画像シーケンスを得るために、追加投与が可能である。 総投与量は2 mg/kg を超えないこと。
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：ICG-PULSION (Pulsion Medical Systems SE) 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（2022年12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（2022年12月現在）。
4) 仏国：INFRACYANINE (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（2022年12月現在）。
5) 加国：SPY AGENT GREEN (Novadaq Technologies ULC) ⁵⁾	

効能・効果	(該当部分抜粋) 静脈内投与の場合、SPY AGENT GREEN は以下に適応される。 一般的な低侵襲外科手術を含む、血管、消化管、臓器移植、形成外科、顕微鏡下又は再建手術中における、血流及び組織と臓器灌流の蛍光イメージング。高度画像診断技術又は PINPOINT® Fluorescence Imaging Systems と併用する場合、SPY AGENT GREEN の静脈内投与は、胆管の蛍光イメージング及び必要に応じて術中胆道造影にも適応される。
用法・用量	(該当部分抜粋) 1 回の画像シーケンスにおける推奨用量は、SPY AGENT GREEN 2.5 mg (2.5 mg/mL 溶液を 1 mL) である。手術中に追加の画像シーケンスを得るために、画像診断外科医の判断の下、SPY AGENT GREEN の追加投与 (2～3 回) が可能である。 胆道に本薬を集積させるために、手術の約 45 分前までに SPY AGENT GREEN を静脈内投与する。 SPY AGENT GREEN の総投与量は 2 mg/kg を超えないこと。
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	
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)	
備考	承認はない (2022 年 12 月現在)。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) Randomized trial of near-infrared incisionless fluorescent cholangiography. (Ann Surg 2019; 270: 992-9) ⁶⁾

腹腔鏡下胆嚢摘出術を実施予定の患者を対象に、蛍光胆道造影使用群 (321 例) 及び造影非使用群 (318 例) における胆管同定率を比較する無作為化比較試験が実施された。本薬は、手術の 45 分前までに 0.05 mg/kg を静脈内投与することとされた。

有効性について、胆嚢摘出前の胆嚢管、右肝管、総肝管、総胆管、胆嚢管－総胆管合流部、胆嚢管－胆嚢合流部及び副肝管の同定率^{注1)}は、蛍光胆道造影使用群及び造影非使用群 (以下同順) でそれぞれ 66.6% (213/320 例) 及び 36.2% (113/312 例)、9.1% (29/319 例) 及び 2.2% (7/312 例)、28.9% (92/318 例) 及び 10.9% (34/312 例)、49.4% (157/318 例) 及び 20.6% (64/311 例)、30.1% (96/319 例) 及び 10.0% (31/311 例)、45.1% (144/319 例) 及び 24.4% (76/311 例)、4.1% (13/319 例) 及び 1.3% (4/311 例) であった。また、胆管損傷は造影非使用群 2 例で認められた。

安全性について、本薬投与による有害事象は認められなかった。

注 1) 特定の胆道構造が検出された患者数/特定の胆道構造の検出を検討した患者数

- 2) Prospective evaluation of precision multimodal gallbladder surgery navigation: virtual reality, near-infrared fluorescence, and X-ray-based intraoperative cholangiography. (Ann Surg 2017; 266: 890-7) ⁷⁾

ロボット支援下胆嚢摘出術を実施予定の患者を対象に、蛍光胆道造影例 (54 例)、仮想現実 (virtual reality) による胆道造影例 (43 例) 及び X 線胆道造影例 (52 例) における胆管同定率が比較検討された。本薬は、手術の約 45～60 分前に 0.1～0.4 mg/kg を静脈内投与することとされた。

有効性について、Calot 三角剥離前の胆嚢管－総胆管合流部の同定率は、蛍光胆道造影例、仮想現実 (virtual reality) による胆道造影例及び X 線胆道造影例でそれぞれ 98.1% (53/54 例)、100.0% (43/43 例) 及び 88.5% (46/52 例) であった。また、いずれの造影法を用いた場合においても術後合併症は認められなかった。

本薬の安全性に係る記載はなし。

- 3) Optimal bile duct division using real-time indocyanine green near-infrared fluorescence cholangiography during laparoscopic donor hepatectomy. (Liver Transpl 2017; 23: 847-52) ⁸⁾

腹腔鏡下肝切除術を実施予定の生体ドナー 13 例を対象に、蛍光胆道造影による胆管描出能が評価された。本薬は、肝門部プレートが露出する 30～60 分前に 0.05 mg/kg を静脈内投与することとされた。手術中に赤外線観察装置を使用できなかった 3 例を除く、10 例では術前の核磁気共鳴胆道膵管造影で描出されていた胆管を蛍光胆道造影によりリアルタイムに描出できた。生体ドナー全例で合併症の発現は認められなかった。

4) Near-infrared fluorescent cholangiography facilitates identification of biliary anatomy during laparoscopic cholecystectomy. (Surg Endosc 2015; 29: 368-75) ⁹⁾

腹腔鏡下胆嚢摘出を実施予定の患者 82 例を対象に、蛍光胆道造影及び X 線胆道造影における胆管同定率が比較検討された。本薬は、手術の約 60 分前に 2.5 mg/mL を静脈内投与することとされた。組み入れられた 82 例のうち 20 例においては、手技的又は使用機器の問題で X 線胆道造影が実施できず、蛍光胆道造影のみ実施された。

各症例における本薬投与から切開開始までの時間（平均値±標準偏差）は、73.8±26.4 分であった。

有効性について、82 例全例における Calot 三角剥離後の右肝管、左肝管、総肝管、胆嚢管－総肝管合流部、胆嚢管並びに総胆管の同定率^{注 2)}は、蛍光胆道造影及び X 線胆道造影（以下同順）でそれぞれ 2.4%及び 64.6%、4.9%及び 64.6%、69.5%及び 74.3%、76.8%及び 72.0%、95.1%及び 72.0%、並びに 76.8%及び 75.6%であった。また、蛍光胆道造影及び X 線胆道造影のいずれも実施された 62 例における同定率は、それぞれ 1.6%及び 85.5%、4.8%及び 85.5%、69.4%及び 98.4%、79.0%及び 95.2%、98.4%及び 95.2%、並びに 82.3%及び 100.0%であった。また、いずれの造影法においても胆管損傷又は他の主要な合併症の発現は認められなかった。

安全性について、本薬投与によるアレルギー反応は認められなかった。

注 2) X 線胆道造影が実施できなかった 20 例については、同定できなかったものとして算出した。

5) Fluorescence or X-ray cholangiography in elective laparoscopic cholecystectomy: a randomized clinical trial. (Br J Surg 2020; 107: 655-61) ¹⁰⁾

腹腔鏡下胆嚢摘出術を実施予定の患者を対象に、蛍光胆道造影群（60 例）及び X 線胆道造影群（60 例）における胆管同定率を比較する無作為化比較試験が実施された。本薬は、2.5～7.5 mg（0.05 mg/kg）を麻酔導入直後に静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である Calot 三角剥離前の胆嚢管－総肝管－総胆管合流部の同定率は、蛍光胆道造影群及び X 線胆道造影群（以下同順）でそれぞれ 82%（49/60 例）及び 85%（51/60 例）であった。また、右肝管、左肝管、総肝管、胆嚢管及び総胆管の同定率はそれぞれ 27%（16/60 例）及び 85%（51/60 例）、27%（16/60 例）及び 85%（51/60 例）、87%（52/60 例）及び 85%（51/60 例）、90%（54/60 例）及び 85%（51/60 例）、並びに 93%（56/60 例）及び 85%（51/60 例）であった。術中合併症は蛍光胆道造影群 1 例、術後合併症は X 線胆道造影群 1 例で認められた。

本薬の安全性に係る記載はなし。

<国内における臨床試験等>

1) Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary roadmap for safe surgery. (J Am Coll Surg 2009; 208: e1-4) ¹¹⁾

開腹胆嚢摘出術を実施予定の患者 10 例を対象に、蛍光胆道造影例及び X 線胆道造影例における胆管同定率が比較検討された。本薬は、手術の 1 時間前 (7 例) 又は腹腔鏡手術から開腹手術への切替え時 (3 例) に 2.5 mg (2.5 mg/mL 溶液 1 mL) を静脈内投与することとされた。

本薬投与から胆管観察までの時間 (中央値 [最小値, 最大値]) は、60 [45, 180] 分であった。

有効性について、Calot 三角剥離前の総肝管並びに副肝管の同定率は、蛍光胆道造影例及び X 線胆道造影例でそれぞれ 100% (10/10 例) 及び 80% (8/10 例)、並びに 100% (4/4 例^{注 3)}) 及び 100% (4/4 例) であった。なお、胆嚢管については蛍光胆道造影のみで評価され、同定率は 90% (9/10 例) であった。

安全性について、本薬投与による有害事象は認められなかった。

注 3) 副肝管が認められたのは 4/10 例。

2) Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. (Br J Surg 2010; 97: 1369-77) ¹²⁾

腹腔鏡下胆嚢摘出術を実施予定の患者 52 例を対象に、蛍光胆道造影による胆管同定率が評価された。本薬は、手術室への入室 30 分前又は手術室で挿管後に 2.5 mg (2.5 mg/mL 溶液 1 mL) を静脈内投与することとされた。

本薬の術前投与及び挿管後投与から Calot 三角剥離前の胆管観察までの時間 (中央値 [最小値, 最大値]) は、それぞれ 110 [35, 165] 分及び 28 [13, 73] 分であった。

有効性について、Calot 三角剥離前及び剥離後の胆嚢管、総肝管、胆嚢管－総胆管合流部、右肝管－左肝管合流部並びに副肝管の同定率は、それぞれ 100% (52/52 例) 及び 100% (52/52 例)、96% (50/52 例) 及び 100% (52/52 例)、96% (50/52 例) 及び 100% (52/52 例)、40% (21/52 例) 及び 40% (21/52 例)、並びに 25% (2/8 例^{注 4)}) 及び 100% (8/8 例) であった。また、52 例全例で術後に胆汁漏出は認められなかった。

安全性について、本薬投与による有害事象は認められなかった。

注 4) 副肝管が認められたのは 8/52 例。

3) Techniques of fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy for better delineation of the bile duct anatomy. (Medicine (Baltimore) 2015; 94: e1005) ¹³⁾

腹腔鏡下胆嚢摘出術を実施予定の患者 108 例を対象に、蛍光胆道造影による胆管同定率が評価された。本薬は、手術室への入室前 (43 例) 又は手術室で挿管後 (65 例) に 2.5 mg (2.5 mg/mL 溶液 1 mL) を静脈内投与することとされた。

蛍光胆道造影で胆嚢管－総肝管合流部を同定できた症例及び同定できなかった症例における本薬投与から Calot 三角剥離前の胆管観察までの時間 (中央値 [最小値, 最大値]) は、

それぞれ 90 [15, 165] 分及び 47 [21, 205] 分であった。

有効性について、Calot 三角剥離前及び剥離後の胆嚢管－総肝管合流部、胆嚢管並びに総肝管の同定率は、それぞれ 74% (80/108 例) 及び 92% (99/108 例)、81% (88/108 例) 及び 95% (103/108 例) 並びに 87% (94/108 例) 及び 93% (100/108 例) であった。

安全性について、本薬投与による有害事象は認められなかった。

(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。

1) The best approach for laparoscopic fluorescence cholangiography: overview of the literature and optimization of dose and dosing time. (Surg Innov 2017; 24: 386-96) ¹⁴⁾

腹腔鏡下手術、開腹手術又はロボット支援下手術時に蛍光胆道造影を実施した臨床試験 27 試験 (1057 例) のうち、17 試験で手術の 1 時間前に本薬 2.5 mg が投与され、24 試験で手術の 30～60 分前に本薬が投与されていた。また、1057 例の被験者における胆嚢管の同定率は 98% であった。

2) Optimizing the image of fluorescence cholangiography using ICG: a systematic review and ex vivo experiments. (Surg Endosc 2018; 32: 4820-32) ¹⁵⁾

蛍光胆道造影による胆嚢摘出術を実施した臨床試験 28 試験のうち、2 試験では本薬 0.025 mg/mL 又は 0.125 mg/mL が胆管内に直接注入、26 試験では本薬が静脈内投与されていた。静脈内投与で、最も使用されていた投与量は 2.5 mg であり (13/26 試験)、次いで 0.05 mg/kg (6/26 試験) であった。本薬は、ほとんどの試験で手術の 1～2 時間前、又は 15 分前に投与されていた。また、静脈内投与における胆嚢管の同定率は、本薬 2.5 mg 投与では平均 94%、本薬 0.05 mg/kg 投与では平均 98% であった。

3) Comparison of indocyanine green dye fluorescent cholangiography with intra-operative cholangiography in laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. (Surg Endosc 2021; 35: 1511-20) ¹⁶⁾

腹腔鏡下胆嚢摘出術を実施予定の患者を対象に、蛍光胆道造影と X 線胆道造影による胆管同定率を比較した臨床試験 7 試験 (481 例) について、メタ・アナリシスが実施された。本薬の用法・用量は、0.05 mg/kg (3 試験)、2.5 mg (2 試験) 又は非固定 (2 試験、それぞれ 0.27 ± 0.08 mg/kg 及び 0.1 ± 0.1 mg/kg) であり、いずれも静脈内投与であった。本薬は、2 試験で麻酔後、その他の試験では術前 45～60 分、606 分、60 分、 73.8 ± 26.4 分又は 10.7 ± 8.2 時間に投与されていた。胆嚢管 (5 試験 (275 例))、総胆管 (5 試験 (275 例))、胆嚢管－総胆管合流部 (4 試験 (223 例)) 及び総肝管 (4 試験 (210 例)) の同定率について、メタ・アナリシスを行った結果、蛍光胆道造影による同定率は X 線胆道造影に比して高かった (それぞれリスク比 [95%CI] : 0.90 [0.79, 1.03]、0.82 [0.65, 1.03]、0.68 [0.45,

1.02]、0.58 [0.35, 0.93])。

4) 【蛍光ガイド手術の現状と展望】肝胆膵領域における蛍光ガイド手術の進展（日本外科学会雑誌 2020; 121: 11-8）¹⁷⁾

X 線胆道造影と比較して蛍光胆道造影の利点は、胆管内にカニューレーションすることなく、肝十二指腸間膜の剥離前から胆管像が得られる点であるため、蛍光胆道造影は腹腔鏡下胆嚢摘出術に適すると考えられる旨記載されている。

また、欧米を中心に蛍光胆道造影が腹腔鏡又はロボット支援下胆摘術にも応用され、その有効性を示唆する論文報告も集積している（表 1）。

表 1 胆嚢摘出術における蛍光胆道造影の主な報告

文献	対象患者の アプローチ	例 数	投与量	投与のタイミング	胆管同定率
1	開腹	5	2.5 mg	全身麻酔の前	胆嚢管：100%、総胆管：100%
2 ¹¹⁾	開腹	10	2.5 mg	手術の 1 時間前又は 腹腔鏡から開腹 への移行時	胆嚢管：90%（剥離前）、総胆管：100%（剥 離前）
3	腹腔鏡	1	2.5 mg	手術の 2 時間前	—
4 ¹²⁾	腹腔鏡	52	2.5 mg	手術室入室の 30 分前又は挿管直後	胆嚢管：100%（剥離前）、100%（剥離後）、 総胆管：96%（剥離前）、100% （剥離後）、胆嚢管－総肝管合流部：96% （剥離前）、100%（剥離後）
5	開腹、腹腔鏡	12	2.5 mg	手術の 1～2 時間 前	胆嚢管：100%、総胆管：100%、胆嚢管－ 総肝管合流部：100%
6	腹腔鏡	14	12.5 mg	手術の 30 分前	胆嚢管：71.4%、総胆管：71.4%
7	ロボット支援	12	2.5 mg	手術の 45 分前	胆嚢管：91.7%（剥離前）、100%（剥離後）、 総胆管：50%（剥離前）、83.3%（剥離後）、 胆嚢管－総肝管合流部：25%（剥離前）、 58.3%（剥離後）
8	腹腔鏡	28	0.05 mg/kg	手術の 15 分前	胆嚢管：93%
9	腹腔鏡	15	2.5 mg	挿管直後	胆嚢管：100%、総胆管：100%
10	ロボット支援	45	2.5 mg	手術の 30～45 分 前	胆嚢管：93%（剥離前）、97%（剥離後）、 総胆管：91%（剥離前）、97%（剥離後）、 胆嚢管－総肝管合流部：88%（剥離前）、 97%（剥離後）
11	ロボット支援	23	2.5 mg	手術の 30～45 分 前	—
12	腹腔鏡	30	2.5 mg	挿管直後	胆嚢管：97%、胆嚢管－総肝管合流部：87%
13	腹腔鏡	43	0.05 mg/kg	手術の 1 時間前	胆嚢管：100%、総胆管：79.1%
14	腹腔鏡	23	0.5 mg/kg	挿管直後	胆嚢管：61%（剥離前）、100%（剥離後）、 総胆管：74%（剥離前）、78%（剥離後）、 胆嚢管－総肝管合流部：48%（剥離前）、 74%（剥離後）
15	ロボット支援	184	2.5 mg	手術の 45 分前	胆嚢管：97.8%、総胆管：96.1%、胆嚢管－ 総肝管合流部：83.6%
16 ⁹⁾	腹腔鏡	82	2.5 mg	手術の 1 時間前	胆嚢管：56.1%（剥離前）、95.1%（剥離後）、 総胆管：37.8%（剥離前）、76.8%（剥離後）、 胆嚢管－総肝管合流部：24.4%（剥離前）、 76.8%（剥離後）
17	腹腔鏡	45	0.05 mg/kg	手術の 1 時間前	胆嚢管：97.7%、総胆管：80.0%
18	腹腔鏡	52	0.04 mg/kg	手術の 15 分以上	胆嚢管：100%、総胆管：100%、胆嚢管－

				前	総肝管合流部：100%
19	腹腔鏡	30	0.05 mg/kg	挿管直後	胆嚢管：33.3%（剥離前）、96.7%（剥離後）、 総胆管：66.7%（剥離前）、86.7%（剥離後）
20 ¹³⁾	腹腔鏡	108	2.5 mg	手術前	胆嚢管：81%（剥離前）、95%（剥離後）、 胆嚢管－総肝管合流部：74%（剥離前）、 92%（剥離後）
21	腹腔鏡	71	0.05 mg/kg	手術の1時間前	胆嚢管：100%（剥離前）、総胆管：87.3% （剥離前）
22	腹腔鏡	21	2.5 mg	挿管直後	胆嚢管：47.6%（剥離前）、胆嚢管－総肝 管合流部：71.4%（剥離前）
23	腹腔鏡	12	3.75 mg	手術前	胆嚢管：100%、総胆管：83%
24	ロボット支援	676	2.5 mg	手術の45分前	－
25	腹腔鏡	20	0.2 mg/kg	挿管直後	胆嚢管：22%（剥離前）、72%（剥離後）、 総胆管：11%（剥離前）、39%（剥離後）
26	腹腔鏡	28	5 mg 又は 10 mg	手術の30分～24 時間前	胆嚢管：96%
27	腹腔鏡	11	0.25 mg （胆嚢内 投与）	術中	胆嚢管：91.1%、胆嚢管－総肝管合流部： 91.1%
28 ⁷⁾	ロボット支援	54	0.1 ～ 0.4 mg/kg	手術の45～60分 前	胆嚢管－総肝管合流部：98.2%
29	腹腔鏡	72	25 mg	手術直前～24時間 前	－
30	ロボット支援	35	2.5 mg	－	－
31	ロボット支援	96	－	－	－
32	腹腔鏡	65	2.5 mg	手術の2時間前	胆嚢管：83.1%
33	腹腔鏡	46	1.25 mg （胆嚢内 投与）	術中	胆嚢管：32.6%（剥離前）、84.7%（剥離後）、 総胆管：58.6%（剥離前）、78.2%（剥離後）
34	腹腔鏡	39	2.5 mg	挿管直後	－
35 ⁶⁾	腹腔鏡	321	0.05 mg/kg	手術の45分以上 前	胆嚢管：66.6%（剥離前）、96.6%（剥離後）、 総胆管：49.4%（剥離前）、75.7%（剥離後）、 胆嚢管－総肝管合流部：30.1%（剥離前）、 68.8%（剥離後）

以上の報告を踏まえ、胆癌肝区域のグリソン鞘を先行処理して本薬を静脈内投与することにより肝区域が同定できること、その場合には本薬 2.5 mg を静脈内投与することが一般的であること、及び一度肝細胞に取り込まれた本薬の蛍光は 6 時間以上持続することから、肝離断中にも肝区域境界を確認できる点が蛍光イメージングの長所である旨、記載されている。

（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) Imaging and visualization in the modern operating room¹⁸⁾

蛍光胆道造影において、蛍光を発する胆管と蛍光を発しない周辺臓器のコントラストを高めるために、本薬 2.5 mg を遅くとも造影の 15 分前に静脈内投与する旨記載されている。

2) Minimally invasive oncologic surgery¹⁹⁾

以下のように記載されている。

- 肝臓癌手術時の蛍光胆道造影のために、本薬 2.5 mg を手術前に静脈内投与すること。
- 蛍光胆道造影において、本薬は遅くとも観察の 15 分前に静脈内投与する必要がある、本薬投与から観察までの間隔は約 90 分とすることが最適であること。

<日本における教科書等>

1) Gayet 腹腔鏡下肝胆膵手術ムービーでみる局所解剖²⁰⁾

以下のように記載されている。

- 腹腔鏡下胆嚢摘出術時の蛍光胆道造影として、観察予定時刻の 15 分以上前に本薬 2.5 mg を静脈内投与すること。なお、胆嚢摘出術では、総肝管の位置を把握すること、Calot 三角の背側で南回りの右外側領域肝管がないか確認すること、腹側では Calot 三角内を走行する副肝管がないか確認することが重要であること。
- 胆管内の本薬の蛍光は静脈内投与後少なくとも 3 時間持続することから、静脈内投与のタイミングが早いことに問題はないこと。

2) 東京大学医学部肝胆膵外科、人工臓器・移植外科 手術の流儀²¹⁾

腹腔鏡下肝切除時における蛍光胆道造影として、本薬 2.5 mg を手術前（遅くとも観察の 20 分前）に静脈内投与する旨記載されている。

（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>

1) Safe cholecystectomy multi-society practice guideline and state of the art consensus conference on prevention of bile duct injury during cholecystectomy. (Ann Surg 2020; 272: 3-23)²²⁾

以下のように記載されている。

- 蛍光胆道造影と X 線胆道造影を比較したエビデンスは、現時点では限られており^{注 5)}、胆嚢摘出術時の胆道の確認において、胆管損傷リスクの低減を目的として蛍光胆道造影を使用することは推奨しない。
- 大規模な無作為化比較試験^{注 6)}の結果を踏まえ、胆嚢摘出時の胆道の確認において、白色光源下での観察の補助として蛍光胆道造影の使用を検討することを提案する。

注 5) 蛍光胆道造影と X 線胆道造影における胆管損傷リスクの低減を直接比較した報告はないため、胆管構造の同定率をサロゲートアウトカムとみなした。

注 6) 参考文献 6 の試験に該当する。

<日本におけるガイドライン等>

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

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。

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、蛍光胆道造影に用いた本薬の用法・用量に関する情報が記載された報告は、表 2 のとおりであった。

表 2 蛍光胆道造影における本邦での本薬の使用実態

文献番号	対象・術式	例数	投与量	投与のタイミング	周術期合併症	有害事象
23)	肝移植レシピエント及び胆嚢摘出術施行例	肝移植レシピエント：1、胆嚢摘出患者：5	2.5 mg	手術の 30 分前	－	なし
24)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	1	2.5 mg	手術の 2 時間前	－	－
25)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	42	2.5 mg	麻酔導入後	なし	なし
26)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	1	0.25 mg/kg	手術開始前	－	－
27)	腹腔鏡下肝嚢胞開窓術施行例	1	0.05 mg/kg	手術の 1 時間前	なし	－
28)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	5	2.5 mg	手術の 6～12 時間前	－	－
29)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	7	2.5 mg	手術の 3、6、12 又は 24 時間前	なし	－
30)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	1	2.5 mg	手術の直前	なし	－
31)	開腹胆嚢摘出術施行例	1	2.5 mg	手術の 30 分前	なし	－
32)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	72	25 mg	手術の 0、3、6、9、12、15、18 又は 24 時間前	－	なし
33)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	15	2.5 mg	手術の直前	なし	－
34)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	1	2.5 mg	麻酔導入後	－	－
35)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	17	2.5 mg	麻酔導入後	－	－
36)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	65	2.5 mg	手術日の朝	－	－
37)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	1	2.5 mg	手術の 2 時間前	－	－
38)	腹腔鏡下肝嚢胞開窓術施行例	1	2.5 mg	手術の 1 時間前	なし	－
39)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	8	20 ～ 25 mg	手術の 30 分～24 時間前	－	－
40)	胆道外瘻非留置症例	－	2.5 mg	手術の直前	－	なし
41)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	－	2.5 mg	麻酔導入後	1 例	－
42)	腹腔鏡下肝嚢胞天蓋切除術施行例	9	2.5 mg	手術の 2 時間前	なし	－
43)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	－	2.5 mg	麻酔導入後	1 例	－
44)	開腹胆嚢摘出術施行例	1	2.5 mg	手術の直前	－	－
45)	肝移植ドナー及び腹腔鏡下肝右葉切除術施行例	5	2.5 mg	手術の直前	－	－
46)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	3	2.5 mg	手術の 1 時間前	－	－
47)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	－	2.5 mg	手術前	－	－
48)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	20	2.5 mg 又は	手術の 30 分前 (2.5 mg) 又は手術前	なし	－

			0.25 mg/ kg	日 (0.25 mg/kg)		
49)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	2	2.5 mg	手術中	なし	—
50)	腹腔鏡下肝嚢胞天蓋切除術施行例	6	2.5 mg	麻酔導入後	なし	—
51)	腹腔鏡下肝嚢胞天蓋切除術施行例	2	2.5 mg	手術の直前	—	—
52)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	52	2.5 mg	麻酔導入後	なし	—
53)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	20	2.5 mg	麻酔導入後	—	—
54)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	119	2.5 mg	手術の直前	なし	—
55)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	27	2.5 mg	手術開始時	なし	—
56)	腹腔鏡下肝嚢胞開窓術施行例	2	2.5 mg	麻酔導入後	—	—
57)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例及び開 腹胆嚢摘出術施行例	腹 腔 鏡 下 : 8 例、 開腹 : 4 例	2.5 mg	手術の 1～2 時間前	—	なし
58)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	11	2.5 mg	手術の 3～4 時間前	なし	—
59)	腹腔鏡下胆嚢管切除術施行例	1	2.5 mg	手術開始時	—	—
60)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	1	0.25 mg/ kg	手術開始時	—	—
61)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	6	2.5 mg	手術の直前	—	—
62)	腹腔鏡下胆嚢摘出術施行例	1	2.5 mg	挿管後	なし	—
63)	腹腔鏡下総胆管結石切除術施行例	1	2.5 mg	手術の 1 時間前	—	—
64)	胆道手術施行例	—	2.5 mg	手術の直前	—	なし

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、米国及び加国において肝外胆管の可視化に係る効能・効果で承認されている。また、海外公表文献において、腹腔鏡下胆嚢摘出術、腹腔鏡下肝切除術等の術前に本薬を静脈内投与し、手術中に赤外線を照射することにより蛍光を発して、肝外胆管をリアルタイムで可視化できること、並びに本薬を用いた蛍光胆道造影は造影非使用又は X 線胆道造影と比較して高い割合で総肝管、胆嚢管－総胆管合流部及び総胆管を同定可能であること等が報告されており、それらの公表文献における周術期合併症の発現に関する記載から、本薬を用いた蛍光胆道造影による胆管損傷の回避に関する一定の有用性が確認できる (5. (1) 及び 5. (2) 項参照)。海外教科書においても、術中の蛍光胆道造影に本薬を用いる旨記載されている (5. (3) 項参照)。海外ガイドラインでは、蛍光胆道造影について、胆管損傷リスクの低減を目的として、X 線胆道造影の代替として使用することは推奨しない旨が記載されているものの、白色光源下での胆道観察時には補助的に使用することが提案されている (5. (4) 項参照)。

本邦においても、本薬を蛍光胆道造影に使用することが教科書に記載されている。本邦の使用実態に係る報告からは、本薬を用いた蛍光胆道造影について、本邦の臨床現場で使用された際に総肝管、胆嚢管及び総胆管を高い割合で同定可能であること、及び周術期合併症の発現状況を基に胆管損傷の回避についての一定の有用性が確認できることから、本邦の医療現場においても広く使用され、海外と同様に胆管損傷の回避に関する一定の有効性が得られている状況にあることが推察される (6. (2) 項参照)。

以上より、検討会議は、日本人において、本薬を用いた蛍光胆道造影の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

本薬を用いた蛍光胆道造影の安全性に関する記載があった国内外の公表文献^{6) 8) 9) 11) 12) 13)}では、いずれにおいても有害事象、副作用又は合併症は認められなかった旨が報告されている（5.（１）、5.（２）及び6.（２）項参照）。また、本邦での本薬の初回承認時（1972年12月）から2022年11月までに収集した市販後の安全性情報において、本薬が要望効能・効果で使用された際の副作用は報告されていない。加えて、本要望における用量は既承認の用量を超えるものではない（8.（２）項参照）。以上を踏まえると、要望内容である肝外胆管の造影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、本薬を用いた蛍光胆道造影の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、本薬は米国及び加国において承認されている。海外ガイドラインでは、本薬を用いた蛍光胆道造影を、胆嚢摘出時にX線胆道造影の代替として使用することは推奨しないとされているものの、白色光源下での観察の補助として使用することが提案されており、国内外の教科書では、肝臓癌の手術や腹腔鏡下胆嚢摘出術時の蛍光胆道造影に本薬を用いることが記載されている（5.（３）及び5.（４）項参照）。また、国内外の臨床試験において、本薬を用いた蛍光胆道造影の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同様の用法・用量で本薬が用いられ、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、本薬を用いた蛍光胆道造影の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・効果については、以下のようにすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

肝外胆管の造影

【設定の妥当性について】

海外における承認状況、国内外の臨床試験成績及び教科書、並びに海外ガイドラインの記載内容を踏まえて、本薬を用いた蛍光胆道造影の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考えことから（7.（3）項参照）、本薬に上記のような効能・効果を設定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、以下のようにすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【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 2.5 mg を 1 mL の注射用水で溶解し、静脈内投与する。

【設定の妥当性について】

以下の 1) 及び 2) の検討より、検討会議は、上記のような用法・用量とすることが妥当と判断する。

1) 投与量について

本薬の投与量について、米国及び加国での承認用法・用量における 1 回投与量は 2.5 mg であり、海外の教科書においても本薬 2.5 mg を手術前に投与することとされている（5.（3）項参照）。海外臨床試験には本薬 2.5 mg 投与によって本薬の有用性が確認された報告もあり¹⁰⁾、海外のメタ・アナリシス等を踏まえると、海外における蛍光胆道造影で広く使用されている本薬の投与量は 2.5 mg であると判断できる。国内臨床試験においても本薬 2.5 mg での有用性が報告されており^{11) 12) 13)}、国内の教科書でも本薬 2.5 mg の投与が推奨されている^{20) 21)}。また、国内の使用実態に係る報告においても、要望内容と同様の用量で投与されている実態が確認できる（5.（1）、5.（2）及び 6.（2）項参照）。以上より、蛍光胆道造影における本薬の投与量（2.5 mg）は医学薬学上公知であると判断する。

2) 投与時期について

本薬の投与時期について、米国及び加国での承認用法・用量では胆道に本薬を集積させるために、手術の 45 分前までに投与することとされている。しかしながら、本薬を用いた蛍光胆道造影の機序を踏まえると本薬の投与時期（術前・術中）は肝外胆管の造影の成否に影響を及ぼさないと判断できること、本薬は血中から速やかに消失して肝臓を含む組織に移行する薬物動態学的性質を有することが示唆されていること（「ジアグノグリーン注射用 25 mg」医薬品インタビューフォーム⁶⁵⁾、並びに国内外の臨床試験、総説、メタ・アナリシス及び教科書並びに本邦での使用実態より、本薬は術中から手術の 24 時間前まで

様々な時期で投与され、いずれの投与時期においても本薬の有用性が確認できていること（5.（1）～（3）項、6 項及び 7.（1）項参照）を踏まえると、本薬の投与時期は、肝外胆管を造影する目的や術式等に応じて医師の判断により決定されている状況にあると考える。したがって、本薬の投与時期は、本薬の用法・用量として規定するのではなく、医師の判断により適切な時期に投与できるものとするのが適切であると判断する。

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。

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書：SPY AGENT GREEN（Novadaq Technologies Inc.）
- 2) 英国添付文書：ICG-PULSION（PULSION Medical Systems SE）
- 3) 独国添付文書：VERDYE（Diagnostic Green GmbH）
- 4) 仏国添付文書：INFRACYANINE（SERB）
- 5) 加国添付文書：SPY AGENT GREEN（Novadaq Technologies ULC）
- 6) Dip F, et al. Randomized trial of near-infrared incisionless fluorescent cholangiography. Ann Surg 2019; 270: 992-9.
- 7) Diana M, et al. Prospective evaluation of precision multimodal gallbladder surgery navigation: virtual reality, near-infrared fluorescence, and X-ray-based intraoperative cholangiography. Ann Surg 2017; 266: 890-7.
- 8) Hong SK, et al. Optimal bile duct division using real-time indocyanine green near-infrared fluorescence cholangiography during laparoscopic donor hepatectomy. Liver Transpl 2017;

- 23: 847-52.
- 9) Osayi SN, et al. Near-infrared fluorescent cholangiography facilitates identification of biliary anatomy during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2015; 29: 368-75.
 - 10) Lehrskov LL, et al. Fluorescence or X-ray cholangiography in elective laparoscopic cholecystectomy: a randomized clinical trial. *Br J Surg* 2020; 107: 655-61.
 - 11) Ishizawa T, et al. Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary roadmap for safe surgery. *J Am Coll Surg* 2009; 208: e1-4.
 - 12) Ishizawa T, et al. Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2010; 97: 1369-77.
 - 13) Kono Y, et al. Techniques of fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy for better delineation of the bile duct anatomy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1005.
 - 14) Boogerd LSF, et al. The best approach for laparoscopic fluorescence cholangiography: overview of the literature and optimization of dose and dosing time. *Surg Innov* 2017; 24: 386-96.
 - 15) van den Bos J, et al. Optimizing the image of fluorescence cholangiography using ICG: a systematic review and ex vivo experiments. *Surg Endosc* 2018; 32: 4820-32.
 - 16) Sioh HL, et al. Comparison of indocyanine green dye fluorescent cholangiography with intra-operative cholangiography in laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2021; 35: 1511-20.
 - 17) 石沢武彰、他. 【蛍光ガイド手術の現状と展望】肝胆膵領域における蛍光ガイド手術の進展. *日本外科学会雑誌* 2020; 121: 11-8.
 - 18) *Imaging and visualization in the modern operating room*. Springer; 2015. p271-7.
 - 19) *Minimally invasive oncologic surgery, part I*. Elsevier; 2019. p45-60.
 - 20) Gayet 腹腔鏡下肝胆膵手術—ムービーでみる局所解剖. 南江堂; 2012. p125-7.
 - 21) 東京大学医学部肝胆膵外科、人工臓器・移植外科 手術の流儀. 南江堂; 2017. p261-2.
 - 22) Brunt LM, et al. Safe cholecystectomy multi-society practice guideline and state of the art consensus conference on prevention of bile duct injury during cholecystectomy. *Ann Surg* 2020; 272: 3-23.
 - 23) Mitsuhashi N, et al. Usefulness of intraoperative fluorescence imaging to evaluate local anatomy in hepatobiliary surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 508-14.
 - 24) Ishizawa T, Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience. *Arch Surg* 2009; 144: 381-2.
 - 25) 畠山知也、他. ICG 蛍光法による術中胆道造影の安全性と有効性についての検討. *交通医学*. 2018; 72: 38.
 - 26) 渡辺祐記、他. 術中 ICG 蛍光胆道造影を用いた重複胆嚢管の 1 切除例. 手術. 2019; 73: 1509-13.

- 27) 井上亨悦、他. Indocyanine green 蛍光法が胆管損傷の予防に有用であった肝嚢胞の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2016; 77: 1202-6.
- 28) 太田智之、他. 腹腔鏡下胆嚢摘出術にて ICG 蛍光法を用いたナビゲーションサーージェリーを施行した経験. 第 30 回日本内視鏡外科学会総会. 2017; EP143-07.
- 29) 中山幹大、他. 臨床経験 腹腔鏡下胆嚢摘出術における経静脈的インドシアニンググリーン (ICG) 蛍光法 ICG 静注タイミングの最適化. 外科. 2018; 80: 649-52.
- 30) 新井相一郎、他. 胆管後区域枝の走行異常を伴う急性胆嚢炎に対して ICG 蛍光法を用いて腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した 1 例. 胆道. 2018; 32: 538.
- 31) 山田信広、他. 術中 ICG 蛍光法により Luschka 管を同定し、胆嚢摘出術を施行した 1 例. 第 80 回日本臨床外科学会総会. 2018; RS-27-05.
- 32) Tsutsui N, et al. Optimal timing of preoperative indocyanine green administration for fluorescent cholangiography during laparoscopic cholecystectomy using the PINPOINT Endoscopic Fluorescence Imaging System. Asian J Endosc Surg 2018;11: 199-205.
- 33) 三浦世樹、他. ICG 蛍光法による術中胆道造影を併用した腹腔鏡下胆嚢摘出術の検討. 松戸市立病院医学雑誌. 2017; 27: 9-13.
- 34) 富樫陽彦、他. 腹腔鏡下胆嚢摘出術中にインドシアニンググリーン蛍光胆管造影を行った胆嚢管分岐異常の一例. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2019; 24: MO300-4.
- 35) 砂原正男. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における術中 ICG 蛍光胆道造影の有用性. 胆道. 2019; 33: 565.
- 36) 樋渡清司、他. 蛍光強度評価のため画像解析ソフトを用いた腹腔鏡下胆嚢摘出術の ICG 術中胆道 navigation の有用性の検討. 第 73 回日本消化器外科学会総会. 2018; PS238-3.
- 37) 鶴田祐介、他. 副肝管の術中同定に ICG 蛍光胆道検索が有用であった腹腔鏡下胆嚢摘出術の 1 例. 第 30 回日本内視鏡外科学会総会. 2017; EP010-06.
- 38) 南幸次、他. ICG 蛍光胆道造影法を用いた腹腔鏡下肝嚢胞開窓術の実際. 第 70 回日本消化器外科学会総会. 2015; P-56-5.
- 39) 安田大輔、他. Indocyanine green (ICG) 蛍光法による開腹および鏡視下術中胆道造影法の開発. 昭和医学会雑誌. 2009; 69: 253-62.
- 40) 古泉友丈、他. ICG 蛍光法を用いた胆道手術における手術支援. 第 73 回日本消化器外科学会総会. 2018; P238-1.
- 41) 島田麻里、他. ICG 蛍光法を用いた腹腔鏡下胆嚢摘出術の経験. 第 73 回日本消化器外科学会総会. 2018; P238-4.
- 42) 林憲吾、他. ICG を用いて胆管標識下に行う腹腔鏡下肝嚢胞天蓋切除術. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2018; 23: OS207-2.
- 43) 北村祥貴、他. 【ICG 蛍光法を用いた肝胆道外科手術】 ICG 蛍光法を用いた腹腔鏡下胆嚢摘出術. 手術. 2019; 73: 1437-43.
- 44) 砂河由理子、他. 肝胆道外科領域における ICG 蛍光イメージングの実際 有用性と課題について. 臨牀と研究. 2019; 96: 373-7.

- 45) 大野慎一郎、他. 肝臓外科手術における蛍光イメージングによる胆管同定. 胆道. 2017; 31: 476.
- 46) 大石英人、他. 単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術における ICG 蛍光胆道観察での組織圧迫薄層法の有用性. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2010; 15: 510.
- 47) 渡邊元己、他. 【ICG 蛍光法を用いた肝胆道外科手術】総論 肝胆道外科における蛍光イメージングの現状と展望. 手術. 2019; 73: 1399-404.
- 48) 松村優、他. インドシアニングリーンを用いた蛍光胆道造影 イメージング向上のための投与時期・量の工夫. 第 30 回日本内視鏡外科学会総会. 2017; SF118-06.
- 49) 早阪誠、他. 術中蛍光胆道造影を用いた胆嚢管結石の同定とマネジメント. 第 80 回日本臨床外科学会総会. 2018; O-22-01.
- 50) 木村和孝、他. 肝嚢胞に対するインドシアニンググリーン蛍光法を用いた腹腔鏡下天蓋切除術の 6 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2019; 52: 76-82.
- 51) 片桐敏雄、他. ICG 蛍光法胆管造影ナビゲーションの有用性. 第 29 回日本内視鏡外科学会総会. 2016; OS193-2.
- 52) 田村晃、他. ICG 蛍光法は新たな術中胆道造影法となり得る 腹腔鏡下胆嚢摘出術 52 例の検討から. 第 70 回日本消化器外科学会総会. 2015; P-156-2.
- 53) 田村晃、他. Indocyanine-green (ICG) 蛍光法による術中胆道造影. 日本臨床外科学会雑誌. 2014; 75: 402.
- 54) 片桐敏雄、他. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における ICG 蛍光法における胆道造影の描出能に関する検討. 第 117 回日本外科学会定期学術集会. 2017; SF-39-7.
- 55) 吉屋匠平、他. PTGBD 施行後腹腔鏡下胆嚢摘出術における ICG 蛍光造影法の有用性の検討. 第 117 回日本外科学会定期学術集会. 2017; PS-050-5.
- 56) 白川幸代、他. 腹腔鏡下肝嚢胞開窓術における ICG 蛍光法による術中胆道造影の有用性. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 2014; PS-007-4.
- 57) Tagaya N et al. Intraoperative exploration of biliary anatomy using fluorescence imaging of indocyanine green in experimental and clinical cholecystectomies. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010; 17: 595-600.
- 58) 多賀谷信美、他. ICG 術中蛍光胆道検索を併用した単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術 手術手技のコツおよび非併用例との比較. 胆道. 2011; 25: 619-25.
- 59) Matsudaira S, et al. A patient with cystic duct remnant calculus treated by laparoscopic surgery combined with near-infrared fluorescence cholangiography. Surg Case Rep 2020; 6: 146-9.
- 60) 渡辺祐記、他. 重複胆嚢管の手術に術中 ICG 蛍光胆道造影が有用だった一例. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2018; 23: DP50-7.
- 61) 松田和広、他. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における胆道損傷を回避するための工夫—ICG 蛍光法を用いた術中胆道造影の有用性—. 第 32 回日本小切開・鏡視外科学会. 2019; P-18.

- 62) 齊藤浩志、他. ICG 蛍光胆道造影を用いて腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した右側肝円索の 2 例. 臨床外科. 2020; 75: 627-32.
- 63) 本多正幸、他. ICG 蛍光法による術中胆道造影を併施した腹腔鏡下総胆管結石切石術の一例. 第 32 回日本内視鏡外科学会総会. 2019; MO-181-3.
- 64) 古泉友丈、他. 胆道手術における ICG 蛍光法を用いた手術支援. 第 120 回日本外科学会定期学術集会. 2020; DP-120-8.
- 65) 「ジアグノグリーン注射用 25 mg」医薬品インタビューフォーム

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）
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
川崎病の急性期（静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	
	販売名：ソル・メドロール静注用 40 mg、同 125 mg、同 500 mg、同 1000 mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会、日本川崎病学会	
要望内容	効能・効果	川崎病の急性期（静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例）
	用法・用量	通常、メチルプレドニゾロンとして 30 mg/kg を 1 日 1 回、1～3 日間点滴静注する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	小児に関する要望	

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

川崎病は小児の急性熱性疾患であり、特徴的な合併症である冠動脈瘤（以下、「CAA」）が形成されると血管狭窄や血栓形成により狭心症や心筋梗塞を起こす危険性が高く、心筋梗塞が発現した場合には致死的な経過を辿ることもあることから、「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

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（以下、「本薬」）について、欧米等 6 か国で川崎病の急性期の効能・効果に関する承認はないが、川崎病の静注用免疫グロブリン（以下、「IVIG」）不応例に対する投与は米国及び英国のガイドラインで、同 IVIG 不応予測例に対する投与は英国のガイドラインで、それぞれ推奨されており、国内のガイドラインでも IVIG 不応例及び不応予測例に対する投与が推奨されていることから、「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	
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）	
備考	本薬は米国で承認されているが、要望内容に関する承認はない(2023年1月現在)。
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）	
備考	本薬は英国で承認されているが、要望内容に関する承認はない(2023年1月現在)。
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）	
備考	本薬は独国で承認されているが、要望内容に関する承認はない(2023年1月現在)。
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）	
備考	本薬は仏国で承認されているが、要望内容に関する承認はない(2023年1月現在)。

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）	
備考	本薬は加国で承認されているが、要望内容に関する承認はない（2023年1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）	
備考	本薬は豪州で承認されているが、要望内容に関する承認はない（2023年1月現在）。

（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	Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease a scientific statement for health professionals from the american heart association. (Circulation 2017; 135: e1-73) ¹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	IVIG 不応例に対して推奨される追加療法： 高用量のステロイドパルス療法（通常、メチルプレドニゾロン 20～30 mg/kg を3日間静脈内投与する。その後、経口プレドニゾロンに変更し漸減投与する場合もある）は、IVIG の追加投与の代替治療、又は IVIG の追加投与後の発熱の頻発・再発に対する再治療として考慮しうる。（推奨 Class IIb, エビデンス Level B）
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	20～30 mg/kg を3日間静脈内投与
ガイドラインの根拠論文	1. Pediatrics 2000; 105: E78 ²⁾ 2. J Pediatr 1996; 128: 146-9 ³⁾ 3. J Rheumatol 2006; 33: 803-9 ⁴⁾ 4. Paediatr Child Health 2011; 16: 479-84 ⁵⁾ 5. Arch Dis Child 2008; 93: 142-6 ⁶⁾

	6. J Cardiol 2009; 53: 15-9 ⁷⁾ 7. Pediatr Cardiol 2013; 34: 959-63 ⁸⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Management of Kawasaki disease. (Arch Dis Child 2014; 99: 74-83) ⁹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	診断が確定した川崎病患者のうち高リスクの患者 ^{注1)} 注1) 高リスク患者の特徴 ① IVIG 不応 ② 重症: 乳児 (12 カ月未満)、重度の炎症マーカー [IVIG 投与後の C 反応性タンパク質 (以下、「CRP」) の持続的上昇、肝機能障害、低アルブミン血症及び貧血を含む] を示す患者 ③ 血球貪食性リンパ組織球症又はショックを示す患者 ④ 炎症の持続を伴う進行性の CAA 及び/又は末梢動脈瘤を有する患者 ⑤ 小林スコア ≥5 点 なお、①は IVIG 2 g/kg の投与後に発熱、炎症、臨床症状が 48 時間以上持続した例、⑤は診断病日、年齢、血液検査結果を用いたスコアリングにより IVIG 不応が予測される例。小林スコアに代表される IVIG 不応予測スコアは、非日本人患者では感度が低いため、高リスクの確定診断に用いることを推奨しないが、医師はこれらのスコアに記載されているパラメータを考慮してもよい。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	0.8 mg/kg を 1 日 2 回、5～7 日間若しくは CRP が正常化するまで静脈内投与する。または専門家の助言に基づいて (or seek expert advice to consider) 10～30 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間静脈内投与することを考慮する。
ガイドラインの根拠論文	1. N Engl J Med 2007; 356: 663-75. ¹⁰⁾ 2. Heart 2013; 99: 76-82. ¹¹⁾ 3. Arch Dis Child 2008; 93: 142-6. ⁶⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	標準的使用なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

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

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>

- 1) Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. (J Pediatr 1996; 128: 146-9) ³⁾

IVIG に不応^{注2)} で、さらに IVIG を追加投与しても不応^{注3)} であり、冠動脈拡張の進行が認められた川崎病患者 4 例に、静注用メチルプレドニゾロン（以下、「IVMP」）30 mg/kg を 1～3 回投与した結果、全例で解熱が認められた。なお、IVMP は 1 回あたり 2～3 時間かけて投与することとされた。

IVMP 投与後に冠動脈拡張の進行及び直径 8 mm 以上の CAA が認められた症例はなかった。

IVMP に起因する有害事象は認められなかった。

注 2) IVIG 2 g/kg の投与後 48～72 時間時点で 38℃を超える発熱が持続している又は再燃した場合

注 3) IVIG 1g/kg の追加投与後 48 時間 38℃を超える発熱が持続した場合

- 2) Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. (J Rheumatol 2006; 33: 803-9) ⁴⁾

IVIG に不応^{注4)} の川崎病患者 26 例に対する IVMP の有効性が後方視的に検討された。IVMP の用法・用量別の内訳は、30 mg/kg を 3 回が 11 例、30 mg/kg を 1 回が 8 例、30 mg/kg を 2 回、30 mg/kg を 6 回、25 mg/kg を 3 回、20 mg/kg を 3 回、10 mg/kg 及び 30 mg/kg をそれぞれ各 3 回（計 6 回）、2 mg/kg を 6 回、用量不明を 3 回が各 1 例であった。

有効性について、IVMP 投与後 48 時間以内に 85%（22/26 例）で急速かつ持続的な解熱が認められた。IVMP 投与開始前に 42%（10/24 例）に冠動脈病変（CAA は 4 例）が認められ、IVMP 投与後にはこのうち 6 例（CAA は 2 例）で回復が認められた。IVMP 投与後に新たに冠動脈病変が認められた患者は 7 例（CAA は 4 例）であり、このうち最終評価時（診断後 1 年以上）にも冠動脈病変が認められた患者は 4 例（CAA は 3 例）であった。

安全性について、有害事象として蕁麻疹様皮疹 1 例が認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。

注 4) 少なくとも 1 回の IVIG 2g/kg の投与後 48 時間以内に解熱しない、又は解熱したにもかかわらず IVIG 投与後 48 時間以内に再度発熱した場合

<国内における臨床試験等>

1) Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. (Pediatrics 2012; 129: 1-7) ¹²⁾

川崎病患者に対する IVMP と IVIG の併用療法の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された。組み入れられた 122 例のうち IVIG 不応が予測される (Egami スコア^{注5)} が 3 点以上) 48 例が、IVMP 30 mg/kg と IVIG 2 g/kg の併用投与群 (以下、「IVMP+IVIG 群」) 又は IVIG 2 g/kg の単独投与群 (以下、「IVIG 群」) に無作為に割り付けられた。なお、IVMP は 2 時間かけて単回投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である投与 36 時間後までに 37.5℃未満に解熱した被験者の割合は、IVMP+IVIG 群で 86.4% (19/22 例)、IVIG 群で 23.1% (6/26 例) であり、群間に有意差があった。投与 1 カ月後に冠動脈病変の指標である z スコアが 2.5 以上であった被験者の割合は、IVMP+IVIG 群で 9.1% (2/22 例)、IVIG 群で 38.5% (10/26 例) であった。

安全性について、有害事象は、IVMP+IVIG 群で 27.3% (低体温 6 例、徐脈 2 例を含む)、IVIG 群で 8.5%に認められたが、いずれも投与後 36 時間以内に消失した。重篤な有害事象は認められなかった。

注 5) Egami スコア (下表)

リスク因子	点数
診断時の月齢 6 カ月未満	1 点
治療開始 (診断) 病日 第 4 病日未満	1 点
血小板数 $30 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満	1 点
CRP 8 mg/dL 以上	1 点
ALT 80 IU/L 超	2 点

2) Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. (Pediatr Int 2001; 43: 211-7) ¹³⁾

川崎病患者における IVMP 及び IVIG の有効性及び安全性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。組み入れられた 262 例のうち IVIG に不応^{注6)}であった 17 例が、IVMP 1 日 1 回 20 mg/kg を 3 日間投与する群 (以下、「IVMP 群」) 又は IVIG 1 g/kg を追加投与する群 (以下、「IVIG 追加群」) に無作為に割り付けられた。

有効性について、IVMP の投与又は IVIG の追加投与後の 38.5℃を超える有熱期間 (平均値 $\pm$ SD) は、IVMP 群で 1.4 ± 0.7 日、IVIG 追加群で 4.8 ± 3.4 日であった。また、IVMP 群の 77.8% (7/9 例: 巨大瘤 2 例、小瘤 2 例、拡大病変 3 例)、IVIG 追加群の 62.5% (5/8 例: 巨大瘤 2 例、小瘤 3 例) に冠動脈病変が認められた。なお、IVMP 群の 2 例、IVIG 追加群の 2 例では、IVMP 又は IVIG 追加投与前から冠動脈病変が認められていた。

安全性に係る記載なし。

注 6) IVIG 投与後 48 時間以内に 37.5℃未満かつ CRP の 50%の低下が認められた場合を「IVIG 反応」、IVIG の初回投与 (2 g/kg) 48 時間後において「IVIG 反応」が認められず、IVIG 追加投与 (1 g/kg) 後 48 時間後においても「IVIG 反応」が認められなかった場合に IVIG 不応とした。

3) The clinical utility and safety of a new strategy for the treatment of refractory Kawasaki disease. (J Pediatr 2017; 191: 140-4) ¹⁴⁾

IVIG 不応が予測される^{注 7)} 川崎病患者 71 例に IVIG 2 g/kg と IVMP 30 mg/kg を併用投与した結果、81.6% (58/71 例) に解熱効果^{注 8)} が認められた。なお、IVMP は 2 時間かけて単回投与された。

投与開始前の時点で 25.3% (18/71 例) に冠動脈拡張 (z スコア 2.5 以上 5 未満) が認められ、このうち 94.4% (17/18 例) で投与後に冠動脈拡張の改善 (z スコア 2.5 未満) が認められた。発症 1 カ月後に 13/71 例、発症 1 年後に 6/66 例に冠動脈拡張 (z スコア 2.5 以上 5 未満) が認められたが、いずれの症例においても CAA (z スコア 5 以上又は大きさが 4 mm 以上) は認められなかった。

安全性について、一過性の低体温 (35.2～35.9℃) が 16/71 例に、一過性の収縮期高血圧 (124～139 mmHg) が 5/71 例に、徐脈 (52～59 bpm) が 2/71 例に認められた。

注 7) Egami スコア (注 5) が 3 点以上

注 8) 投与後 36 時間時点で体温が 37.5℃未満となること

4) Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. (Paediatr Child Health 2011; 16: 479-84) ⁵⁾

IVIG に不応^{注 9)} の川崎病患者 21 例^{注 10)} を対象に、IVMP 30 mg/kg/日を 3 日間投与後、プレドニゾロン 1～2 mg/kg/日を 1 週間経口投与し、さらに 1 週間かけてプレドニゾロンを漸減投与した。

有効性について、全例が IVMP 投与後速やかに 37.5℃未満となり、66.7% (14/21 例) でプレドニゾロンの 2 週間の投与期間中、37.5℃未満が維持された。プレドニゾロンの漸減期間に軽度の発熱再燃が認められた 7 例では、プレドニゾロンの用量調節及び投与期間の延長がなされた。発症後 4 週時点で、冠動脈病変は 9.5% (2/21 例) に認められたが、発症後 1 年時点では冠動脈病変は認められなかった。

安全性について、洞性徐脈及び高血圧が各 81.0% (17/21 例)、高血糖が 33.3% (7/21 例)、低ナトリウム血症が 19.0% (4/21 例)、低体温が 14.3% (3/21 例) に認められ、いずれも IVMP 投与後のプレドニゾロン投与期間中に消失した。

注 9) IVIG 2g/kg の初回投与 (発症後 9 日以内) 後 48 時間時点で 37.5℃以上の発熱が持続している又は再燃し、IVIG 2g/kg の追加投与後 24 時間以内に 37.5℃未満にならなかった場合

注 10) うち 2 例は同一患者

5) Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. (Arch Dis Child 2008; 93: 142-6) ⁶⁾

IVIG に不応^{注 11)} の川崎病患者 63 例を対象に、IVMP の有効性が後方視的に検討された。44 例に IVMP (30 mg/kg/日を 3 日間) 及びプレドニゾロン (1 mg/kg/日、漸減) が投与され (以下、「IVMP 投与例」)、19 例に IVIG (1~2 g/kg) が追加投与された (以下、「IVIG 追加投与例」)。なお、IVMP は 2 時間かけて投与された。

有効性について、IVMP 投与例では 77% (34/44 例)、IVIG 追加投与例では 63% (12/19 例) に反応^{注 12)} が認められ、それらの反応例で CAA は認められなかった。IVMP 不応例^{注 12)} の 50% (5/10 例)、追加 IVIG 不応例^{注 12)} の 29% (2/7 例) で CAA が認められ、IVMP 不応例の 3 例では巨大瘤 (8 mm 以上) が認められた。

安全性について、IVMP を投与された 48 例 (IVMP 投与例に加え、追加 IVIG 不応例 7 例のうち、その後 IVMP 投与を受けた 4 例を含む) のうち、高血圧 (SBP $\geq$ 130 mmHg) が 10% (5/48 例)、低体温 ($\leq$ 35 $^{\circ}$ C) 及び洞性徐脈 (<60/分) が各 6% (3/48 例) で認められた。

注 11) IVIG 2g/kg の初回投与後 36 時間時点で発熱が持続している又は再燃した場合

注 12) IVMP 投与例では、IVMP 投与中に発熱が持続する、又は IVMP の投与後に川崎病に関連する発熱、症状及び炎症反応が再燃し、追加の治療が必要な場合を IVMP 不応とした。IVIG 追加投与例では、IVIG の追加投与後 36 時間時点で発熱が持続している又は再燃した場合を追加 IVIG 不応とした。

6) The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. (J Cardiol 2009; 53: 15-9) ⁷⁾

川崎病患者 164 例に IVIG が単回投与され、IVIG 不応^{注 13)} であった 27 例のうち、13 例に IVMP (30 mg/kg/日、3 日間) が投与され (以下、「IVMP 投与例」)、14 例に IVIG (2 g/kg) が追加投与された (以下、「IVIG 追加投与例」)。

有効性について、CAA は、IVMP 投与例では認められず、IVIG 追加投与例では 21.4% (3/14 例) で認められた。IVMP 又は IVIG 追加投与後の有熱期間^{注 14)} (中央値 $\pm$ SD) は IVMP 投与例で 1 $\pm$ 1.3 日、IVIG 追加投与例で 3 $\pm$ 2.4 日であった。総有熱期間 (中央値 $\pm$ SD) は IVMP 投与例で 8 $\pm$ 2.1 日、IVIG 追加投与例で 11 $\pm$ 2.0 日であった。

安全性について、IVMP 投与例の 2 例で徐脈が認められたが、自然に回復した。

注 13) IVIG 2 g/kg の初回投与後 36~48 時間以内に 37.5 $^{\circ}$ C未満に解熱し、かつ CRP が 50%以上低下した場合を IVIG 反応とした。

注 14) 37.5 $^{\circ}$ C超であった期間

7) Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: A prospective study. (Pediatr Cardiol 2013; 34: 959-63) ⁸⁾

川崎病患者 237 例に IVIG が投与され、IVIG 不応^{注 15)}であった 41 例のうち、14 例に IVMP (30 mg/kg/日、3 日間) 及び経口プレドニゾロン (1 mg/日、漸減) が投与され (以下、「IVMP 投与例」)、27 例に IVIG が追加投与された (以下、「IVIG 追加投与例」)。なお、IVMP は 2 時間かけて投与された。

有効性について、IVMP 投与例では 14 例全例で投与後 1 日以内に解熱が認められたが、そのうち 7 例は発熱が再燃したため、追加の IVIG (1~2 g/kg) が投与され、全例で投与後 1 日以内に解熱が認められた。IVIG 追加投与例では 27 例のうち 21 例で投与後 1~3 日以内に解熱が認められた。IVIG 追加投与例のうち、解熱が認められなかった 6 例には IVMP が投与され、全例で投与後 1 日以内に解熱が認められた。診断 30 日後の冠動脈病変は、IVMP 投与例で 5 例 (IVMP 投与後に解熱した 1 例、IVMP 投与で解熱後発熱再燃した 4 例)、IVIG 追加投与例で 7 例 (IVIG 追加投与後に解熱した 5 例、IVIG 追加投与で解熱せず IVMP 投与後に解熱した 2 例) に認められた。

安全性について、IVMP 投与例の 1 例で消化管出血が認められたが、加療により回復した。

注 15) IVIG 2g/kg の初回投与後 36 時間以内に 38℃未満に解熱しなかった、又は 37.5~38℃で CRP が IVIG 投与前値の 50%低下しなかった場合

(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。

1) Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. (Heart 2013; 99: 76-82) ¹¹⁾

川崎病における IVIG 及びステロイドの併用投与時と IVIG 単独投与時の冠動脈病変の発生率を比較したメタ・アナリシスであり、以下のように記載されている。

- ・ 解析対象とされた 9 試験において、IVIG 及びステロイドの併用投与時に IVIG 単独投与時と比べて冠動脈病変の発生リスクが低下した (7.6% vs 18.9%; OR: 0.3; 95% CI 0.20~0.46)。
- ・ 9 試験のうち IVIG 不応のリスクが高い患者を対象とした 3 試験では、冠動脈病変の発生率は、IVIG 及びステロイド (IVMP 30 mg/kg 単回又はプレドニゾロン 2 mg/kg/日を 5 日間) の併用投与時で 10.2%、IVIG 単独投与時で 29.6%であった。
- ・ 9 試験のうちステロイドとして IVMP (30 mg/kg 単回) を投与した 4 試験では、冠動脈病変の発生率は、IVIG 及び IVMP の併用投与時で 15.8%、IVIG 単独投与時で 24.9%であった。

2) Comparison of second-line therapy in IVIg-refractory Kawasaki disease: a systematic review. (Pediatr Rheumatol Online J 2019; 17: 77) ¹⁵⁾

IVIG に不応^{注 16)}の川崎病患者において、IVIG (2 g/kg) の追加投与、IVMP (30 mg/kg/日、

3日間)、又はインフリキシマブ（5～7 mg/kg、単回投与）の有効性及び安全性を検討したメタ・アナリシスであり、IVIG 追加投与及び IVMP 投与後の結果について以下のように記載されている。

- ・ 投与後 36 時間以内の解熱の達成割合（%）（例数）[95%CI]（以下、同様）は、IVIG 追加投与例で 73%（191/263 例）[67, 78]、IVMP 投与例で 72%（59/82 例）[61, 81]であった。
- ・ 投与後 4～8 週時点での非巨大瘤の残存割合は、IVIG 追加投与例で 6%（10/166 例）[3, 11]、IVMP 投与例で 7%（5/71 例）[2, 16]であった。また、巨大瘤の発生割合は、IVIG 追加投与例で 1%（1/166 例）[0, 3]、IVMP 投与例で 6%（4/71 例）[2, 14]であった。

注 16) IVIG 2 g/kg の投与後 36 時間の時点で 38℃超の発熱が持続している場合

（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) Methylprednisolone pulse therapy for nonresponders to immunoglobulin therapy. (Springer Japan 2017; 175-9) ¹⁶⁾

以下のように記載されている。

- ・ 現在のエビデンスは、IVIG 不応が予測される川崎病患者に対する初回治療、及び初回若しくは追加の IVIG に対して不応の川崎病患者のレスキュー治療として、IVMP を投与すべきであることを示している。
- ・ IVMP の用法・用量は、30 mg/kg を 2～3 時間かけて 1 日 1 回、1～3 日間投与する。

＜日本における教科書等＞

- 1) 川崎病学 改訂第 2 版 ¹⁷⁾

以下のように記載されている。

- ・ メチルプレドニゾロンは、IVIG 不応予測例に対する初期 IVIG との併用治療、又は IVIG 不応例に対する追加治療として用いる。
- ・ メチルプレドニゾロン 30 mg/kg を 1 日 1 回、2～3 時間かけて点滴静注する方法が標準的である。初回 IVIG との併用では 30 mg/kg を 1 回のみ投与、IVIG 不応例に対する使用では 30 mg/kg を 1 日 1 回、1～3 日間投与するとの報告が一般的である。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

- 1) Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease a scientific statement for health professionals from the american heart association. (Circulation 2017; 135: e1-73) ¹⁾

以下のように記載されている。

- ・ 川崎病の標準的な初回治療として IVIG とメチルプレドニゾロンの単回パルスの併用投与を行うべきではない（推奨 Class III、エビデンス Level B）。
- ・ IVIG 不応の川崎病患者に対して、高用量のステロイドパルス療法（通常、メチルプレドニゾロン 20～30 mg/kg を 3 日間静脈内投与する。その後、経口プレドニゾロンに変更し漸減投与する場合もある）は、IVIG の追加投与の代替治療、又は IVIG の追加投与後の発熱の再燃・再発に対する再治療として考慮しうる（推奨 Class IIb、エビデンス Level B）。

2) Management of Kawasaki disease. (Arch Dis Child 2014; 99: 74-83) ⁹⁾

以下のように記載されている。

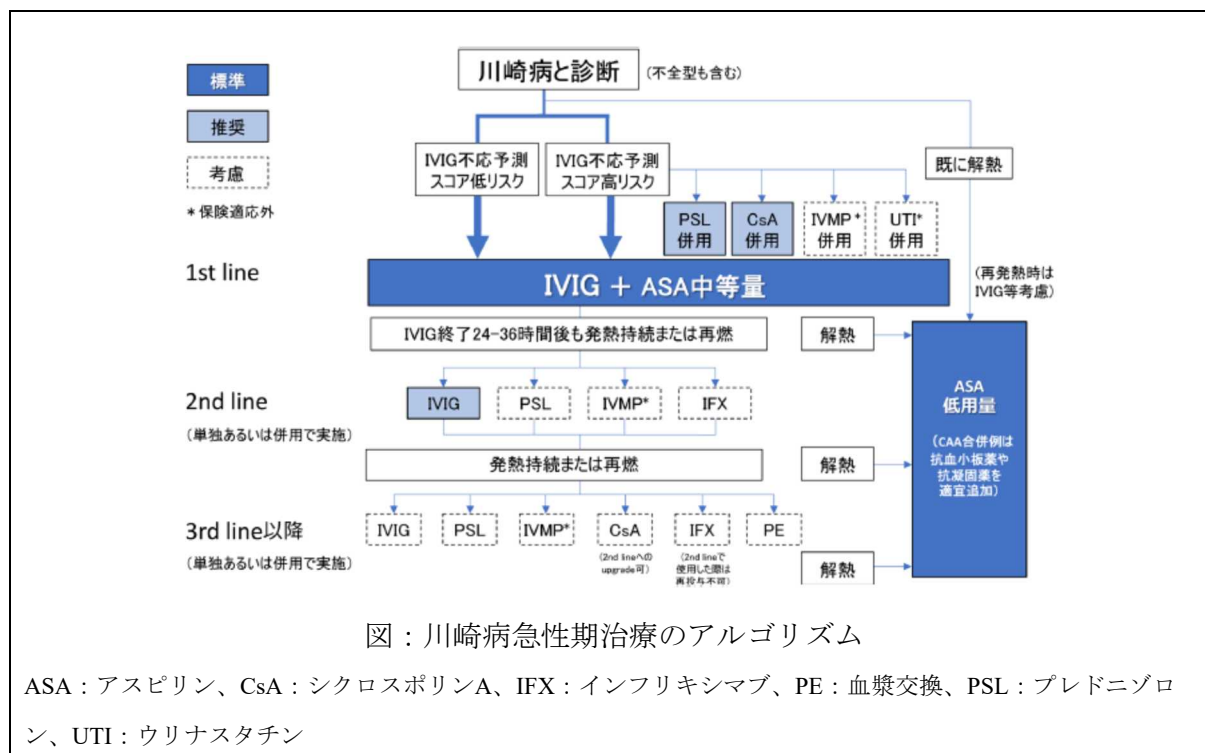
診断が確定した川崎病患者のうち高リスクの患者^{注 1)}において、メチルプレドニゾロン 0.8 mg/kg を 1 日 2 回、5～7 日間若しくは CRP が正常化するまで静脈内投与する。または専門家の助言に基づいて（or seek expert advice to consider）10～30 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間静脈内投与することを考慮する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 川崎病急性期治療のガイドライン 2020年改訂版¹⁸⁾

以下のように記載されている。

- ・ IVMP（メチルプレドニゾロンパルス静注）は、強力で迅速な免疫抑制・抗炎症作用によって早期に血管炎を鎮静化させることを目的として、ステロイド薬の中でも電解質作用が少ないメチルプレドニゾロンを大量に点滴静注する治療法である。
- ・ 初期併用治療：高リスク例に対する IVIG と IVMP（30 mg/kg/回、1 回）の併用によって、不応例も CAA の発生割合も低下することが示された。保険適用外ではあるが、IVIG 不応予測例に対する IVMP の併用を考慮してもよい（推奨 Class IIa、エビデンス Level B）。
- ・ 追加治療：2nd line の追加治療として、IVMP の単独投与あるいは IVIG との併用も考慮される（推奨 Class IIa、エビデンス Level B）。
- ・ 初回 IVIG との併用では IVMP 30 mg/kg を 1 回のみ、IVIG 不応例に対する使用では同量を 1 日 1 回、1～3 日間投与するとの報告が多い。IVMP の半減期が 3 時間と短いことから、IVMP の投与終了後にプレドニゾロンの後療法（1～2 mg/kg/日で開始し 1～3 週間かけて漸減）を行うとの報告もある。



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) Association between dose of glucocorticoids and coronary artery lesions in Kawasaki disease.

(Arthritis Care Res 2018; 70: 1052-7) ¹⁹⁾

2010年7月1日から2015年3月31日の間に診断群分類別包括支払い方式（DPC）の入院患者データベースを用いて、18歳未満の川崎病患者の退院記録を解析し、IVIGの初回投与後2日以内にプレドニゾロン0.5～4 mg/kg/日又はメチルプレドニゾロン10～40 mg/kg/日を投与された患者を比較した。プレドニゾロン投与例（2,453例）及びメチルプレドニゾロン投与例（767例）のうち、傾向スコアマッチングさせたプレドニゾロン投与例744例及びメチルプレドニゾロン投与例744例における冠動脈病変の割合は4.0%（30/744例）及び3.4%（25/744例）であった。

2) 第26回川崎病全国調査 成績 ²⁰⁾

2019年から2020年の2年間に川崎病と診断され、初回IVIG治療を受けた患者（27,211人）のうち3,736人（13.7%）で初回IVIG治療時にステロイドが併用され、そのうち702人（18.8%）でステロイドパルス療法が施行された。初回IVIG不応例（5,541人）のうち1,390人（25.1%）に対してステロイドが投与された。

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

川崎病急性期治療の目標は、炎症を早期に終息させ CAA の発生を抑制することであり、IVIG 不応で発熱が持続・再燃する場合でも一般に冠動脈拡大が始まる前の第 9 病日までに炎症を終息させることを目指す¹⁸⁾。

本薬について、欧米等 6 カ国で要望内容では承認されていないが、国内外の教科書、ガイドライン等の記載内容及び国内の使用実態から、国内外のいずれにおいても IVIG に不応又は不応と予測される川崎病急性期の患者で本薬による治療が標準的に行われていると判断できる (5. (3)、(4) 及び 6. (2) 参照)。また、国内で実施された無作為化比較試験において、IVIG 不応予測例に対し IVMP と IVIG を併用した際、IVIG 単独投与時と比較して解熱した被験者の割合が高く、冠動脈内径 z スコアが 2.5 以上であった被験者の割合が低い傾向が認められ、IVIG 不応例に対し IVMP を単独投与した際、国内のガイドラインで IVIG 不応例に対して推奨されている治療である IVIG 追加単独投与時と比較して有熱期間が短く、冠動脈病変を有する被験者の割合に大きな違いは認められなかったことから、本薬が要望内容の有効性を有することを確認できる (5. (1) 参照)。

以上より、検討会議は、日本人の IVIG 不応又は不応と予測される急性期の川崎病患者に対して本薬を使用した際の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

(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

開発要請を受けた企業は、以下のように説明している。

1) 国内外の臨床試験で認められた有害事象の発現状況 (5. (1) 参照)

本薬の安全性に係る記載のある公表論文において、IVMP 投与時に主な有害事象として低体温、徐脈及び高血圧が認められたが、徐脈及び血圧上昇は本薬の副作用として既に添付文書に記載されている (5. (1) 参照)。また、低体温については、川崎病急性期治療のガイドライン (2020 年改訂版) に本薬の副作用として記載されている。

2) 企業が収集した国内副作用報告の状況

本薬を販売開始した 1980 年から 2022 年 10 月 6 日の期間に収集した国内副作用報告は、以下のとおりであった。

本薬を川崎病の急性期 (IVIG に不応又は不応予測例) に使用した際の副作用は 35 例 77 件であり (2022 年 10 月 6 日時点)、その内訳は表 1 のとおりであった。転帰は、死亡 2 件 (状態悪化、冠動脈拡張各 1 件)、未回復 1 件 (冠動脈瘤 1 件)、後遺症 2 件 (難聴、動脈

塞栓症各 1 件)、不明 2 件 (冠動脈拡張、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮各 1 件) 以外は、回復又は軽快であった。

表 1 本薬の国内副作用報告の内訳

副作用名 (PT)	件数
白血球数増加	13
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	10
洞性徐脈	8
低体温	8
体温低下	3
心拍数減少	3
高血糖	3
冠動脈瘤	3
冠動脈拡張	2
高血圧	2
血圧上昇	2
収縮期血圧上昇	2
気分変化	2
膵炎	1
急性膵炎	1
アスペルギルス感染	1
胃腸出血	1
難聴	1
運動失調	1
うつ病	1
ショック	1
精神運動亢進	1
動脈塞栓症	1
好中球数減少	1
血便排泄	1
血球貪食性リンパ組織球症	1
中毒性皮疹	1
不眠症	1
状態悪化	1

未知の副作用が 21 件認められ、このうち 2 件以上発生した副作用は低体温 8 件、体温低下 3 件、冠動脈瘤 3 件及び冠動脈拡張 2 件であった。しかしながら、いずれも本薬投与との関係は明確ではないことから、現時点で、追加の注意喚起は不要と判断している。

以上の国内副作用報告で報告された副作用は概ね添付文書で注意喚起がなされている事象であった。

以上より、検討会議は以下のように判断する。

国内外の臨床試験で報告された主な副作用である低体温、徐脈及び高血圧は、添付文書やガイドラインにおいて周知の事象であり、既承認の効能・効果での使用時と同様の管理がなされるのであれば本効能で使用するにあたって特段の懸念は認められず、現時点で日本人の川崎病の急性期患者に対する本薬の安全性について大きな問題はない。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬について、欧米等 6 カ国で要望内容では承認されていないが、国内外の教科書、ガイドライン等の記載内容及び国内の使用実態から、国内外のいずれにおいても IVIG に不応又は不応と予測される川崎病急性期の患者で本薬による治療が標準的に行われていると判断できる（5.（3）、（4）及び 6.（2）参照）。

有効性について、国内で実施された無作為化比較試験において、IVIG 不応予測例及び IVIG 不応例に対する IVMP の有効性が認められており、この試験結果等から、本薬の要望効能・効果に関する有効性が期待できる（7.（1）参照）。

安全性について、既承認の効能・効果での使用時と同様の管理がなされるのであれば、日本人の川崎病急性期の患者に本薬を投与した際のリスクはベネフィットを上回らないと判断する（7.（2）参照）。

以上より、検討会議は、川崎病の急性期（IVIG に不応又は不応予測例）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。

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、以下のような設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

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）

【効能・効果に関連する注意】

静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与すること。

【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験で川崎病急性期の IVIG 不応又は不応予測例に本薬を投与した際の有用性が示されており、国内外の教科書及びガイドラインでも、IVMP が IVIG 不応例に対する 2nd line としての追加治療、及び IVIG 不応予測例に対する IVIG との初期併用治療の 1 つとして記載されていること、国内の医療現場で川崎病に対して IVMP が使用されている実態があること（6.（2）参照）を踏まえると、本薬の川崎病の急性期（IVIG に不応又は不応予測例）の治療における有用性は医学薬学上公知であると考え（7.（3）参照）。また、本薬は、同じ位置付けで承認されているプレドニゾロンと同様に、重症で、冠動脈障害の発生の危険がある場合に投与を考慮すべき薬剤と考えることから、効能・効果は「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）」とすることが妥当と判断

する。

なお、要望内容に係る本薬の有効性が示された臨床試験は、いずれも IVIG 不応又は不応が予測される川崎病患者が対象とされており、IVIG に反応性を示す川崎病患者に本薬を投与することの妥当性は示されていない。また、IVIG 不応予測例に限定しない川崎病患者に対する初期治療として IVIG と IVMP (30 mg/kg、単回投与) の併用時の有効性及び安全性を検討した無作為化比較試験において、IVIG 単独投与時を上回る有用性は示されなかった¹⁰⁾。さらに、米国のガイドラインでは川崎病の標準的な初回治療としての IVIG と IVMP の単回パルスの併用投与は推奨されていない (5. (4) 参照)。したがって、効能・効果に関連する注意において、IVIG に不応又は不応が予測される場合のみ使用を考慮するよう注意喚起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適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

通常、メチルプレドニゾンとして 30 mg/kg (最大 1000 mg) を 1 日 1 回、患者の状態に応じて 1～3 日間点滴静注する。

【設定の妥当性について】

米国のガイドラインでは、IVMP の用法・用量は IVIG 不応例に対して 20～30 mg/kg を 3 日間投与するとされており、英国のガイドラインでは、IVIG 不応又は不応予測例に対して 0.8 mg/kg を 1 日 2 回、5～7 日間若しくは CRP が正常化するまで静脈内投与、又は 10～30 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間静脈内投与するとされている (5. (4) 参照)。一方、国内外の臨床試験の用法・用量は、IVIG 不応例では 30 mg/kg を 1～3 日間 (大半の報告は 30 mg/kg を 3 日間) 投与、IVIG 不応予測例では 30 mg/kg の単回投与であり (5. (1) 参照)、国内のガイドラインでも初回 IVIG との併用では 30 mg/kg を 1 回、IVIG 不応例には同量を 1 日 1 回、1～3 日間投与した報告が多い旨記載されている (5. (4) 参照)。したがって、本剤の用量は、1 日 1 回 30 mg/kg とすることが妥当であり、投与期間に関しては IVIG への反応性、患者の状態等に応じて医師が 3 日間を上限として判断する旨規定することが妥当と判断する。

また、本薬の既承認効能・効果において用法・用量が 30 mg/kg/日である場合の 1 日最大投与量が 1000 mg とされていることを踏まえて、要望効能・効果についても 1 日最大投与量を 1000 mg とすることが妥当と判断する。

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。

11. 参考文献一覧

- 1) McCrindle BW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e1–73.
- 2) Wallace CA, et al. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105: E78.
- 3) Wright DA, et al. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996; 128: 146-9.
- 4) Lang BA, et al. Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2006; 33: 803–9.
- 5) Miura M, et al. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. *Paediatr Child Health* 2011; 16: 479-84.
- 6) Furukawa T, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2008; 93: 142–6.
- 7) Ogata S, et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol* 2009; 53: 15–9.
- 8) Teraguchi M, et al. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: A prospective study. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 959–63.
- 9) Eleftheriou D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2014; 99: 74–83.
- 10) Newburger JW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 663-75.
- 11) Chen S, et al. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart* 2013; 99: 76-82.
- 12) Ogata S, et al. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: A

- randomized trial. *Pediatrics* 2012; 129: 1-7.
- 13) Hashino K, et al. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001; 43: 211-7.
 - 14) Ebato T, et al. The Clinical utility and safety of a new strategy for the treatment of refractory Kawasaki disease. *J Pediatr* 2017; 191: 140-4.
 - 15) Crayne CB, et al. Comparison of second-line therapy in IVIg-refractory Kawasaki disease: a systematic review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17: 77.
 - 16) Kawasaki disease, current understanding of the mechanism and evidence- based treatment. Springer Japan, 2017; 175-9.
 - 17) 川崎病学 改訂第2版. 日本川崎病学会編. 2021. p133-6.
 - 18) 川崎病急性期治療のガイドライン（2020年改訂版）. 日本小児循環器学会. 2020.
 - 19) Okubo Y, et al. Association between dose of glucocorticoids and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Arthritis Care & Research*. 2018; 70: 1052-7.
 - 20) 第26回川崎病全国調査成績 <https://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2022/04/a19b047d4b9e6fbb84b6b187236779c8.pdf>（最終確認日：2023年1月27日）

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、2023 年 1 月 20 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 47 件及び第Ⅳ回要望分開発要請 79 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）

- 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)

- 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

資料 4－3 から 4－6 について、前回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	74 → 79	2023 年 1 月 IV-40 ミコフェノール酸モフェチル IV-106 レゴラフェニブ水和物 IV-111 レゴラフェニブ水和物 IV-160 メトトレキサート IV-161 シタラビン IV-162 リツキシマブ（遺伝子組換え） に係る開発要請を行った。 2023 年 1 月 IV-69 サリドマイド に係る開発要請の取り下げを行った。

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

前回資料からの変更なし。

(3) 第Ⅲ回開発要請

承認済み品目が、1件増え、39件承認

その他品目が、1件増え、4件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
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	承認申請済み →承認済み
Ⅲ-④-21	武田薬品 工業	recombinant humanparathyroid hormone	未定	副甲状腺機能低下症	治験計画届提出済み →その他

(4) 第Ⅳ回開発要請

承認済み品目が、2件増え、42件

承認申請済み品目が、2件増え、6件

治験計画届提出済み品目が、1件増え、10件

その他の品目が、6件増え、7件

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が、1件増え、3件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
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	承認申請済み →承認済み
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	承認申請済み →承認済み
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	公知申請予定 →承認申請済み
IV-65	ファイザー	レボホリナートカルシウム水和物	アイソボリン点滴静注用 25mg、アイソボリン点滴静注用 100mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	公知申請予定 →承認申請済み
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	その他（治験準備中） →治験計画届提出済み
IV-40	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	－	強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善	開発要請発出に伴い、 その他（開発工程表作成中） として追加
IV-106	バイエル薬品	レゴラフェニブ水和物	－	転移・再発・難治性骨肉腫	開発要請発出に伴い、 その他（開発工程表作成中） として追加
IV-111	バイエル薬品	レゴラフェニブ水和物	－	転移・再発・難治性骨肉腫	開発要請発出に伴い、 その他（開発工程表作成中） として追加
IV-160	ファイザー	メトトレキサート	－	中枢神経系原発リンパ腫	開発要請発出に伴い、 その他（開発工程表作成中）

					として追加
IV-161	日本新薬	シタラビン	—	中枢神経系原発リンパ腫	開発要請発出に伴い、 その他（開発工程表作成中） として追加
IV-162	全薬工業	リツキシマブ（遺伝子組換え）	—	中枢神経系原発リンパ腫	開発要請発出に伴い、 その他（開発工程表作成中） として追加
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	公知申請予定 →開発要請取り下げ

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)(令和5年1月20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	103	72	5	0	180
承認申請済み	0	0	0	1	1
治験計画届提出済み	1	0	0	1	2
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

(単位:件)

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

	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	103	72	5	0	180
承認申請済み	0	0	0	1	1
治験計画届提出済み	1	0	0	1	2

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

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

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（180件）

<第1回開発要請分（103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	タキソテール点滴静注用	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	○

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
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ヵ月未満: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	○

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
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	エタンプトール塩酸塩	エプトール錠	〈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	サント	エタンプトール塩酸塩	エサンプトール錠	〈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	○

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
304	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	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	リユープロレリン酢酸塩	リユープリン注射用	通常、4週に1回リユープロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180 μ g/kgまで増量できる。 (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「ニチヤク」	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	○

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
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。 <u>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。</u> (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	

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
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	ベバシズマブ	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 フラジール膣錠	〈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、 ブレボテラ・ビビア、ペプトストレプトコッカス属、モビルンカス属 〈適応症〉細菌性膣症	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	○

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
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2.5 mg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。 <u>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。</u> (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 <u>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> <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> <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。</u> (下線部追加)	2012年8月	

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
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 通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、 <u>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	メロニダゾール内服剤	フラジール内服錠	2. 嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 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 ＜適応症＞ 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、 <u>腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍</u> 3. 感染性腸炎 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル ＜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 7. ランブル鞭毛虫感染症 (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	トービイ吸入液	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、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、 <u>重度の原発性腋窩多汗症</u> (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	デスモ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	

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
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	悪性神経膠腫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 <u>鎮痛</u> 疼痛を伴う各種癌 <u>慢性疼痛</u> (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	イーケブラ錠 イーケブラドライシロップ	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	

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
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・経口服液	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	トレプロスチニル	トレプロスト注射液	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	ベンテイビス吸入液	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	

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
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	コバキソン皮下注	多発性硬化症の再発予防	2015年9月	
51	マリクロットジャパン(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	イーケブラ錠	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300µg	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	

<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	トラスツマブ(遺伝子組換え)	ハーセプテン注射用	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	トラスツマブ(遺伝子組換え)	ハーセプテン注射用	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	メトピロンカプセル	クッシング症候群	2011年11月	○

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
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。なお、 <u>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	エトボシド	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	ブリストル・マイヤーズ	エトボシド	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	ブリストル・マイヤーズ	シスプラチン	ブリプラチン注	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	○

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
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	ビクシリン注射用	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、 <u>ST上昇心筋梗塞</u>) (下線部追加)	2012年8月	
125	中外製薬	スルファメキサゾール・トリメプ リム配合剤	バクトラミン錠、バクト ラミン配合顆粒	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	スルファメキサゾール・トリメプ 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。 <u>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。</u> (下線部追加)	2012年11月	○

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
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	ヘキサシアン鉄(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	脳急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック) 脳腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 脳受傷後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 脳ネフローゼ症候群 脳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	アッヴィ	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 ・24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児 (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	

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
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	パラシクロビル	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、带状疱疹、生殖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	

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
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	リスペリドン	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	クエチアピンプマル酸塩	ビプレッソ徐放錠	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	

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
------	-----	-----	-----	------	-----------	------

<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	<u>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</u> <u>成人</u> 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。 <u>小児</u> 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。 <u>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。</u> (下線部追加)	2012年5月	○
362	協和発酵キリン	アルテプラゼ(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	アルテプラゼ(遺伝子組換え)	グルトバ注	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(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(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
※	協和キリン 日本セルヴィエ	ベグアスパラガーゼ	オンキヤスパー点滴静注用 3750 単位	急性リンパ性白血病	

※本品目は、未承認薬検討会議以前のスキームにおいて医療上の必要性が高いとされた品目であるが、第34回検討会議の議論を踏まえ開発要請をおこなったもの。

a-2. 治験計画届提出済みのもの(2件)

<第1回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	要請内容	特記事項
173	サノフィ	チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン	Typhim Vi	腸チフスの感染予防	承認申請準備中

<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(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	特記事項
1	ダイドーファーマ	アミファンプリジンリン酸塩	販売名未定	Lambert-Eaton筋無力症候群による筋力低下の改善	

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)(令和5年1月20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	0	0
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	1	8
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

(単位: 件)

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

	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	0	0
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. 開発要請半年後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	1	8

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istol・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	ネオオーラルカプセル、 ネオオーラル内用液	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	○

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-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	ビ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	○

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-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 ペーリング	人血液凝固第XIII因子	フィブロガミンP静注用	後天性血液凝固第XIII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	

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-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	

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-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	膵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)	ネスプ注射液	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	

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-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 ベーリング	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)	リツキシサン点滴静注 100mg リツキシサン点滴静注 500mg	CD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白血病	2019年3月	

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
------	-----	-----	-----	------	-----------	------

＜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	○

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
------	-----	-----	-----	------	-----------	------

＜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、 <u>生後12時間以内を目安に皮下に注射する。</u> 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、 <u>生後12時間以内を目安に皮下に注射する。</u> 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「ニチャク」	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。 <u>なお、生後12時間以内が望ましい。</u> 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	ヘプスブリン筋注用 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。 <u>なお、生後12時間以内が望ましい。</u> 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。 <u>なお、生後12時間以内が望ましい。</u> 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	○

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
------	-----	-----	-----	------	-----------	------

＜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(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)>

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(8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	2023年6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)	2023年6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	2023年6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	2023年6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(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
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	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

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	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロン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 ベーリング	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロン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。

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)(令和5年1月20日時点)

(単位:件)

	第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	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)	計
承認済み	34	3	1	1	0	0	39
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	2	0	0	0	2
公知申請予定	2	0	0	0	0	0	2
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0	0
その他	1	0	0	0	1	2	4
合計	37	3	3	1	1	2	47

開発要請取り下げ	7	0	0	0	0		7
----------	---	---	---	---	---	--	---

開発要請時期:2014年8月(第1回)、2014年11月(第2回)、2015年5月(第3回)、2015年8月(第4回)、2015年11月(第5回)、2016年2月(第6回)、2016年6月(第7回)、2016年8月(第8回)、2016年11月(第9回)、2017年3月(第10回)、2017年8月(第11回)、2018年3月(第12回)、2018年8月(第13回)、2022年1月(第14回)、2022年9月(第15回)

(単位:件)

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

	第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	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)	計
承認済み	34	3	1	1	0	0	39
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	2	0	0	0	2

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1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	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)	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1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	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)	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1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	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)	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1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	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)	計
2	0	0	0	0	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1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	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)	計
0	0	0	0	0	0	0

g. その他

第1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	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)	計
1	0	0	0	1	2	4

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1～10回開発要請分 (2014～2016年度)	第11回開発要請分 (2017年8月)	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)	計
7	0	0	0	0	0	7

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(39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	○

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
------	-----	-----	-----	------	------	------

＜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	

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
------	-----	-----	-----	------	------	------

＜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)＞

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
------	-----	-----	-----	------	------	------

＜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-インアクチベーター	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	ジプレキサ錠、ジプレキサ細粒、ジプレキササイディス錠	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 ヶ月以上1 歳未満には2.5 mg(生後6 ヶ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5 mg、5 歳以上10 歳未満には7.5 mg、10 歳以上18 歳未満には10 mg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	-

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-③-23	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200μg	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(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-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	-

＜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
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	○

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
------	-----	-----	-----	------	------	------

＜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(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-③-12	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	○

＜第13回開発要請分(1件)＞

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)＞

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)>

<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)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(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(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(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
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	承認申請準備中
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	承認申請準備中

<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)>

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)>

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)>

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)>

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	三酸化二ヒ素	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	2023年5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(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-①-78	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	既存治療で効果不十分なループス腎炎	2023年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜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)＞

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)>

g. その他(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(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	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	外国で承認されている本剤については、2024 年末に製造を中止し、欧米等の外国市場からの撤退が決定したことに伴い、治験薬等の供給が不可となるため治験(第3相試験)及び国内での臨床開発中止を決定。

<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	使用実態調査中
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	使用実態調査中

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(7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	アッヴィ	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	アッヴィ	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(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)＞

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)(令和5年1月20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1～5回開発要請分 (2016～2017年度分)	第6～8回開発要請分 (2018年度分)	第9～11回開発要請分 (2019年度分)	第12～14回開発要請分 (2020年度分)	第15～22回開発要請分 (2021年度分)	第23回開発要請分 (2022年6月)	第24回開発要請分 (2022年9月)	第25回開発要請分 (2023年1月)	計
承認済み	6	8	3	3	22	0	0	0	42
承認申請済み	0	1	0	3	2	0	0	0	6
治験計画届提出済み	1	0	4	1	4	0	0	0	10
公知申請予定	3	0	2	5	1	1	2	0	14
その他	0	0	0	0	1	0	0	6	7
合計	10	9	9	12	30	1	2	6	79
開発要請取り下げ	0	0	2	0	1	0	0	0	3

a-0. 承認済みのもの(42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	レベトールカプセル	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 急性骨髄性白血病 (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(0件)>

＜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(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-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	○

＜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「J B」	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(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-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	○

＜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	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」	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(0件)＞

＜第24回開発要請分(0件)＞

＜第25回開発要請分(0件)＞

a-1. 承認申請済みのもの(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(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	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。	

<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(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
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	○
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	○
IV-65	ファイザー	レボホリナートカルシウム水和物	アイソボリン点滴静注用 25mg、アイソボリン点滴静注用100mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	○

<第14回開発要請分(0件)>

<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	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	○
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	○

<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)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(10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	個別事情
IV-27	藤本製薬	ケノデオキシコール酸	未定	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(4件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
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キック注用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)	
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キック注用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)	
IV-60	ファイザー	ダニ媒介脳炎ウイルスワクチン(一般名未定)	未定	ダニ媒介脳炎の予防(成人)	
IV-61	ファイザー	ダニ媒介脳炎ウイルスワクチン(一般名未定)	未定	ダニ媒介脳炎の予防(小児)	

＜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(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	個別事情
IV-5	丸石製薬	ミダゾラム	未定	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(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)>

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)>
<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)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(14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	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	膵神経内分泌腫瘍	2023年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-26	MSD	テモゾロミド	テモダールカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2023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	ベバシズマブ(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	2024年9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	2024年9月	学会で本剤の適正使用に関する調査を準備中	—
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	2023年4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(4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-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(静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例)	2023年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-84	ノバルティスファーマ	エルトロンボパゴオラミン	レボレード錠12.5mg、 レボレード錠25mg	慢性特発性血小板減少性紫斑病(小児)	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-85	協和キリン	ロミブロスチム(遺伝子組換え)	ロミプレート皮下注250 μ g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】ロミブロスチム(遺伝子組換え)として、初回投与量1 μ g/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 μ g/kgとする。	2023年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
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	2023年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<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	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-82	第一三共	インドシアニンゲ リン	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	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<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	チオテバ	リサイオ点滴静注 液100 mg	中枢神経系原発リンパ腫	2025年4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(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-97	ブリストル・マイ ヤーズスクイブ	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	2023年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第24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-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	血縁者間同種造血細胞移植 (HLA 半合致移 植) 時の移植片対宿主病の抑制	2023年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
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 セート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	2024年2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(0件)>

g. その他(7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(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	治験準備中

＜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(6件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-40	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	—	強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善	開発工程表作成中
IV-106	パイエル薬品	レゴラフェニブ水和物	—	転移・再発・難治性骨肉腫	開発工程表作成中
IV-111	パイエル薬品	レゴラフェニブ水和物	—	転移・再発・難治性骨肉腫	開発工程表作成中
IV-160	ファイザー	メトレキサート	—	中枢神経系原発リンパ腫	開発工程表作成中
IV-161	日本新薬	シタラビン	—	中枢神経系原発リンパ腫	開発工程表作成中
IV-162	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	—	中枢神経系原発リンパ腫	開発工程表作成中

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	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	未治療多発性骨髄腫	公知申請の該当性を検討中	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

<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)>

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(令和5年1月20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	コリスチンメタンス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	アルデスロイキン	悪性黒色腫	あり(企業名未公表)	未公表
16	安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤	尿素サイクル異常症患者における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下	武田薬品工業(株)	未公表
17	リロナセプト	12歳以上のクリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome、CAPS)の中の、家族性寒冷蕁麻疹症(familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS)およびMuckle-Wells 症候群(MWS)における炎症症状の軽減	あり(企業名未公表)	未公表
18	コリスチンメタンス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
19	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	ペガデマーズ	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 13	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
		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) あり(企業名未公表)	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) あり(企業名未公表)	未公表 未公表
3	イベルメクチン	アタマジラミ症(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)	開発計画検討中
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)	治験準備中
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	承認申請済
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)	開発計画検討中

※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)	検討中
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)	治験準備中
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	マイラン製薬(株)	検討中
10	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	武田テバファーマ(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	サンドファーマ(株)	検討中
12	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。