

再審査報告書

平成 31 年 4 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	ロイスタチン注 8 mg
有効成分名	クラドリビン
申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
承認の 効能・効果	①ヘアリーセル白血病 ②再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫
承認の 用法・用量	①ヘアリーセル白血病の場合 通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.09mg/kg の 7 日間持続点滴静注を 1 コースとする。 ②再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫の場合 1) 7 日間持続点滴静注 通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.09mg/kg を 7 日間持続点滴静注し、3～5 週間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。 2) 2 時間点滴静注・5 日間連日投与 通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.12mg/kg を 1 日 1 回 2 時間かけて点滴静注する。これを 5 日間連日行い、少なくとも 23 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。
承認年月日	①平成 14 年 1 月 17 日（ヘアリーセル白血病） ②-1) 平成 14 年 12 月 16 日（リンパ腫） ②-2) 平成 21 年 3 月 24 日（リンパ腫の間欠投与）
再審査期間	① 10 年 ②-1) ①の残余期間（平成 14 年 12 月 16 日～平成 24 年 1 月 16 日） ②-2) ①の残余期間（平成 21 年 3 月 24 日～平成 24 年 1 月 16 日）
承認条件	②-1) の承認時 再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること。
備考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認時に実施が必要とされた市販後臨床試験は実施していないものの、申請者の説明を考慮し（別紙参照）、承認条件について、更なる特段の対応は必要ないと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ロイスタチン注 8mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

ヘアリーセル白血病	
目的	調査対象疾患であるヘアリーセル白血病（以下、「HCL」）は、本邦では極めて希な疾患であるため、国内における本剤の有効性及び安全性をさらに調査する。
重点調査項目	Japanese variant 症例に対する本剤の有効性及び安全性
調査方法	全例調査方式
対象患者	ヘアリーセル白血病で本剤を初めて投与した患者
実施期間	平成 14 年 6 月～平成 23 年 4 月
目標症例数	設定なし
観察期間	最終コース投与開始後 4 ヶ月。 なお、本剤投与終了 1 年後から 1 年に 1 回、可能な限り追跡調査を実施する。
実施施設数	88 施設
収集症例数	103 例
安全性解析対象症例数	103 例
有効性解析対象症例数	88 例
備考	観察期間終了後に（本剤投与開始後 120 日以降）本剤が再投与された情報が記入された症例 18 例は、調査票を別にし、別集計した。

表 2 使用成績調査の概要

再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「B-NHL」）、マンツル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）	
目的	本剤の使用実態下における安全性、有効性について下記事項を調査する。 ①使用実態下における副作用等の発現状況 ②安全性に影響を及ぼす要因 ③有効性に関する情報 ④追跡調査による患者の予後
調査方法	中央登録方式
対象患者	再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫
実施期間	平成 15 年 6 月～平成 23 年 3 月
目標症例数	200 例
観察期間	初回コース開始から最終コース投与終了後 5 週間までとし、最終コース投与終了後 6 週目以降を追跡調査期間とする。なお、追跡調査は本剤の最終コース終了後から 3 年間とする。
実施施設数	83 施設
収集症例数	209 例
安全性解析対象症例数	203 例
有効性解析対象症例数	154 例
備考	追跡調査の実施は 109 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査 (HCL)

4.1.1 副作用発現状況

本調査における主な副作用発現状況¹⁾は表3のとおりであった。承認時までの国内Ⅱ相臨床試験 (JK6251-2 試験) の副作用発現割合 100% (10/10 例) と比較して高くはなく、副作用の種類には大きな差はなく、製造販売後において副作用の発現割合が大きく増加した事象はみられなかった。また、本剤が再投与された症例 18 例にみられた副作用は 11 例 51 件で同種の副作用であった。再投与時のみに発現がみられた副作用は、結膜炎、上気道の炎症及び腎尿細管性アシドーシス各 1 例であり、副作用発現割合の特異的な上昇はみられなかった。

表3 使用成績調査 (HCL) における主な副作用発現状況

項目	合計	本剤投与時期	
		本剤投与時	本剤再投与時
調査症例数	103	103	18
副作用発現症例数	87	86	11
副作用発現件数	438	398	51
副作用発現割合 (%)	84.5	83.5	61.1
副作用名	発現数 (%)	発現数 (%)	発現数 (%)
血液およびリンパ系障害	38 (36.9)	37 (35.9)	4 (22.2)
貧血	23 (22.3)	22 (21.4)	2 (11.1)
発熱性好中球減少症	11 (10.7)	11 (10.7)	0
肝胆道系障害	13 (12.6)	12 (11.7)	1 (5.6)
肝障害	8 (7.8)	7 (6.8)	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	19 (18.4)	19 (18.4)	0
発疹	11 (10.7)	11 (10.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (11.7)	11 (10.7)	2 (11.1)
発熱	9 (8.7)	8 (7.8)	2 (11.1)
臨床検査	74 (71.8)	73 (70.9)	10 (55.6)
ALT 増加	14 (13.6)	12 (11.7)	2 (11.1)
AST 増加	11 (10.7)	8 (7.8)	3 (16.7)
好酸球数増加	10 (9.7)	9 (8.7)	1 (5.6)
GGT 増加	12 (11.7)	10 (9.7)	2 (11.1)
ヘモグロビン減少	10 (9.7)	9 (8.7)	1 (5.6)
リンパ球数減少	13 (12.6)	9 (8.7)	5 (27.8)
好中球数減少	25 (24.3)	25 (24.3)	2 (11.1)
血小板数減少	26 (25.2)	24 (23.3)	2 (11.1)
総蛋白減少	8 (7.8)	7 (6.8)	1 (5.6)
赤血球数減少	9 (8.7)	7 (6.8)	2 (11.1)
白血球数減少	51 (49.5)	46 (44.7)	8 (44.4)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

MedDRA/J version (14.1)

¹⁾ 副作用発現件数が合計 8 件以上のものをまとめた。

4.1.2 重点調査項目

診断名（亜型分類）が Japanese variant 症例における副作用発現状況を表 4 に示す。診断名（亜型分類）別の副作用発現割合は、欧米型典型例 94.1% (48/51 例)、Japanese variant 69.6% (16/23 例)、Prolymphocytic variant 33.3% (1/3 例) であった。各診断名別でみられた主な副作用発現状況²⁾ を表 5 に示す。全ての診断名（亜型分類）において、器官別大分類の臨床検査及び血液およびリンパ系障害の事象が多くを占めており、診断名別に特徴的な副作用発現傾向はみられなかった。

表 4 Japanese variant 症例有無別の副作用発現割合

検討要因	全体	Japanese variant 症例	Japanese variant 症例以外*	不明・未記載
安全性解析対象症例数	103	23	79	1
副作用発現症例数	86	16	69	1
副作用発現割合 (%)	83.5	69.6	87.3	100

※：欧米型典型例 51 例、Prolymphocytic variant 3 例、分類不能 25 例を含む

表 5 診断名（亜型分類）別の副作用発現状況

	欧米型典型例	Japanese variant	Prolymphocytic variant	分類不能	不明・未記載
感染症および寄生虫症	13 (25.5)	1 (4.3)	0	4 (16.0)	1 (100)
敗血症	4 (7.8)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	24 (47.1)	4 (17.4)	1 (33.3)	8 (32.0)	0
貧血	15 (29.4)	3 (13.0)	1 (33.3)	3 (12.0)	0
発熱性好中球減少症	9 (17.6)	0	0	2 (8.0)	0
胃腸障害	8 (15.7)	0	0	2 (8.0)	0
便秘	4 (7.8)	0	0	1 (4.0)	0
肝胆道系障害	8 (15.7)	3 (13.0)	1 (33.3)	0	0
肝機能異常	4 (7.8)	1 (4.3)	0	0	0
肝障害	4 (7.8)	2 (8.7)	1 (33.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (25.5)	2 (8.7)	1 (33.3)	2 (8.0)	1 (100)
発疹	8 (15.7)	0	1 (33.3)	1 (4.0)	1 (100)
腎および尿路障害	1 (2.0)	3 (13.0)	1 (33.3)	1 (4.0)	0
腎機能障害	0	2 (8.7)	1 (33.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (15.7)	2 (8.7)	0	1 (4.0)	0
発熱	7 (13.7)	1 (4.3)	0	0	0
臨床検査	43 (84.3)	13 (56.5)	1 (33.3)	16 (64.0)	0
ALT 増加	8 (15.7)	2 (8.7)	0	2 (8.0)	0
AST 増加	3 (5.9)	2 (8.7)	0	3 (12.0)	0
C-反応性蛋白増加	5 (9.8)	0	0	1 (4.0)	0
好酸球数増加	5 (9.8)	1 (4.3)	0	3 (12.0)	0
GGT 増加	6 (11.8)	3 (13.0)	0	1 (4.0)	0
ヘモグロビン減少	6 (11.8)	0	0	3 (12.0)	0
リンパ球数減少	3 (5.9)	2 (8.7)	0	4 (16.0)	0
好中球数減少	14 (27.5)	5 (21.7)	0	6 (24.0)	0
血小板数減少	15 (29.4)	4 (17.4)	1 (33.3)	4 (16.0)	0
総蛋白減少	3 (5.9)	2 (8.7)	1 (33.3)	1 (4.0)	0
赤血球数減少	4 (7.8)	0	0	3 (12.0)	0
白血球数減少	29 (56.9)	7 (30.4)	1 (33.3)	9 (36.0)	0

MedDRA/J version (14.1)

²⁾ Japanese variant の 2 件以上、他の亜型分類では 4 件以上の副作用がみられたものについてまとめた。

4.2 使用成績調査 (B-NHL 及び MCL)

4.2.1 副作用発現状況

本調査における主な副作用発現状況³⁾ は表 6 に示す。承認時までの国内臨床試験〔国内Ⅱ相臨床試験 (JK6251-3) 及び国内Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (JK6251-5 試験)〕における副作用発現割合は 97.1% (66/68 例) と比較して高くはなく、副作用の種類には大きな差はなく、製造販売後において副作用の発現割合が大きく増加した事象はみられなかった。また、用法・用量別では、副作用の種類に大きな違いはなく、特異的な発現がみられた事象もなかった。B-NHL 及び MCL の副作用発現割合は、88.4% (145/164 例) 及び 91.9% (34/37 例) であった。

追跡期間中では 26 例 39 件の副作用がみられ、副作用発現割合は 23.9% (26/109 例) であり、副作用の種類に特異的なものはなかった。

表 6 使用成績調査 (B-NHL 及び MCL) における主な副作用発現状況

項目	合計	本剤投与方法		
		7日間持続 点滴静注	2時間点滴静注 5日間連日投与	その他
調査症例数	203	88	109	6
副作用発現症例数	181	78	97	6
副作用発現件数	711	283	397	31
副作用発現割合 (%)	89.2	88.6	89.0	100
副作用名	発現数 (%)	発現数 (%)	発現数 (%)	発現数 (%)
血液およびリンパ系障害	62 (30.5)	23 (26.1)	36 (33.0)	3 (50.0)
貧血	44 (21.7)	15 (17.0)	27 (24.8)	2 (33.3)
好中球減少症	10 (4.9)	5 (5.7)	5 (4.6)	0
汎血球減少症	9 (4.4)	4 (4.5)	5 (4.6)	0
代謝および栄養障害	15 (7.4)	9 (10.2)	5 (4.6)	1 (16.7)
低アルブミン血症	8 (3.9)	5 (5.7)	3 (2.8)	0
低蛋白血症	10 (4.9)	5 (5.7)	4 (3.7)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (10.3)	11 (12.5)	10 (9.2)	0
発熱	12 (5.9)	7 (8.0)	5 (4.6)	0
疾患進行	10 (4.9)	5 (5.7)	5 (4.6)	0
臨床検査	155 (76.4)	64 (72.7)	85 (78.0)	6 (100)
ALT 増加	18 (8.9)	8 (9.1)	10 (9.2)	0
AST 増加	17 (8.4)	7 (8.0)	10 (9.2)	0
血中アルブミン減少	14 (6.9)	5 (5.7)	9 (8.3)	0
血中クレアチニン増加	9 (4.4)	5 (5.7)	3 (2.8)	1 (16.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	19 (9.4)	8 (9.1)	10 (9.2)	1 (16.7)
血中尿素増加	8 (3.9)	2 (2.3)	6 (5.5)	0
ヘモグロビン減少	25 (12.3)	11 (12.5)	14 (12.8)	0
リンパ球数減少	56 (27.6)	22 (25.0)	29 (26.6)	5 (83.3)
好中球数減少	58 (28.6)	21 (23.9)	34 (31.2)	3 (50.0)
血小板数減少	95 (46.8)	35 (39.8)	54 (49.5)	6 (100)
総蛋白減少	16 (7.9)	7 (8.0)	8 (7.3)	1 (16.7)
白血球数減少	128 (63.1)	47 (53.4)	75 (68.8)	6 (100)

MedDRA/J version (14.1)

³⁾ 副作用発現件数が合計 8 件以上のものをまとめた。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は 134 例 252 件〔未知・重篤 52 例 82 件、既知・重篤 92 例 160 件、未知・非重篤 36 例 44 件（重複症例含む）〕であった。感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用⁴⁾は、表 7 のとおりであった。いずれの副作用も集積状況、重篤度、症例経過に基づき使用上の注意の改訂の要否及びその他の安全確保措置の実施の必要性について検討した結果、現行の添付文書による注意喚起を引き続き行うことで、更なる対策は不要と考える。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（件数）

副作用等の種類	総数	重篤	非重篤
	127	83	44
感染症および寄生虫症	7	7	0
肺炎	4	4	0
敗血症	3	3	0
敗血症性ショック	2	2	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	4	4	0
骨髄異形成症候群	4	4	0
血液およびリンパ系障害	4	4	0
汎血球減少症	4	4	0
神経系障害	4	1	3
意識変容状態	2	1	1
味覚異常	2	0	2
呼吸器、胸部および縦隔障害	2	2	0
間質性肺疾患	2	2	0
皮膚および皮下組織障害	2	0	2
点状出血	2	0	2
腎および尿路障害	2	2	0
急性腎不全	2	2	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14	14	0
疾患進行	14	14	0
臨床検査	11	4	7
CD8 リンパ球増加	2	0	2
好中球数減少	2	2	0
好中球数増加	2	0	2
白血球数減少	3	3	0
好中球百分率増加	3	0	3

MedDRA/J version (14.1)

再審査期間終了以降から平成 30 年 12 月 31 日までに機構に報告した副作用は 28 例 60 件であり、感染症報告はなかった。機構に報告した副作用のうち、主な副作用は、敗血症やサイトメガロウイルス感染等の感染症、好中球減少症や骨髄機能不全等の骨髄抑制関連、急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の二次発癌であったが、いずれの副作用もすでに「使用上の注意」において注意喚起をしていることから、追加の安全対策は不要と考える。

なお、これら副作用以外の副作用は、集積件数が少ない、又は情報が十分でない等の理由から、

⁴⁾ 副作用発現件数が総数 2 件以上のものをまとめた。転帰死亡のため、「使用上の注意」から予測できないと評価した症例を含む。

現時点における安全対策は不要と考えた。今後も情報の収集に努め、定期的集積情報を確認し安全対策の要否を検討していくこととする。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査 (HCL)

5.1.1 有効率 (抗腫瘍効果)

有効性の判定は、好中球数の基準等を定めた効果判定基準に基づき、完全奏効 (CR⁵⁾)、部分奏効 (PR⁶⁾) 及び不変 (NR⁷⁾) について、担当医師が総合判定を行った。

本調査及び本剤再投与時の有効率 (抗腫瘍効果) は表 8 に示す。承認時の国内第 II 相臨床試験 (JK6251-2 試験) における有効率は 70.0% (7/10 例) で、同程度であった。

表 8 有効率 (抗腫瘍効果)

	CR	PR	NR	有効率 (有効例の割合)	有効例以外 の割合
使用成績調査 88 例	38.6% (34/88 例)	31.8% (28/88 例)	29.5% (26/88 例)	70.5% (62/88 例)	29.5% (26/88 例)
再投与時 [*] 17 例	21.4% (3/14 例)	42.9% (6/14 例)	35.7% (5/14 例)	64.3% (9/14 例)	35.7% (5/14 例)

※再投与症例 17 例のうち評価不能 3 例を除いた。

5.1.2 重点調査項目

診断名 (亜型分類) が Japanese variant 症例における有効率を表 9 に示す。診断名 (亜型分類) 別の副作用発現割合は、欧米型典型例 87.5% (35/40 例)、Japanese variant 50.0% (10/20 例)、Prolymphocytic variant 50.0% (1/2 例)、分類不能 60.0% (15/25 例) であり、Japanese variant で有効率が低かった。Japanese variant 症例では、Japanese variant 以外の症例に比べて、臨床病期が Stage III の割合 [55.0% (11/20 例)] が他の Stage より高く、この偏りが有効率に影響を与えた可能性が考えられた。以上より、他の診断名 (亜型分類) と比較し有効率は低かったが、臨床における問題はないと考えた。

⁵⁾ Complete Response

⁶⁾ Partial Response

⁷⁾ No Response

表 9 診断名（亜型分類）別及び臨床病期別の有効率

背景要因		全体		診断名（亜型分類）			
				Japanese variant		Japanese variant 以外 ^{※2}	
		有効率（%）	構成比 ^{※3}	有効率（%）	構成比	有効率（%）	構成比
総計		70.5	62/88	50.0	10/20	76.1	51/67
臨床病期 ^{※1}	Stage I	76.2	16/21	50.0	3/6	86.7	13/15
	Stage II	73.1	19/26	100	1/1	72.0	18/25
	Stage III	58.1	18/31	45.5	5/11	65.0	13/20
	Stage A	100	2/2	—	0/0	100	2/2
	Stage B	100	4/4	100	1/1	100	3/3
	Stage C	100	2/2	—	0/0	100	2/2
	不明・未記載	50.0	1/2	0	0/1	—	0/0

※1：Jansen 臨床病期分類で評価した。

※2：診断名（亜型分類）が「不明・未記載」の症例を除き集計した。

※3：有効例／症例数

5.2 使用成績調査（B-NHL 及び MCL）

有効性評価（抗腫瘍効果判定）は、「NHL の国際ワークショップ判定基準⁸⁾」に準拠して作成した抗腫瘍効果判定効果基準に基づき、担当医師が判定を行った。CR、CRu⁹⁾（不確定完全奏効）、PR、SD¹⁰⁾（安定）、PD¹¹⁾（進行）の5段階で判定し、PR 以上を有効例として集計した。

本調査における抗腫瘍効果判定を表 10 に示す。国内第 II 相臨床試験（JK6251-3 試験）及び国内第 I / II 相臨床試験（JK6251-5 試験）における有効率（抗腫瘍効果）55.9%（33/59 例）と同程度であった。B-NHL 及び MCL の有効率は、64.5%（80/124 例）及び 58.6%（17/29 例）であった。

本剤の用法・用量別の有効率は、7 日間持続点滴静注群で 58.5%（38/65 例）、2 時間点滴静注・5 日間連日投与群で 66.3%（57/86 例）であり、同等であった。

表 10 有効率（抗腫瘍効果）

CR	CRu	PR	SD	PD	有効率 (有効例の割合)	有効例以外の 割合
18.8% (29/154 例)	11.7% (18/154 例)	32.5% (50/154 例)	19.5% (30/154 例)	17.5% (27/154 例)	63.0% (97/154 例)	37.0% (57/154 例)

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中において、国内において緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。外国の措置報告 2 件及び研究報告 1 件があった（表 11）。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点に対応中の事案はない。

⁸⁾ Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkins Lymphomas; J.Clin.Oncol 17 (4) 1244-1253, 1999

⁹⁾ CR/unconfirmed

¹⁰⁾ Stable disease

¹¹⁾ Progressive disease

表 11 外国の措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 企業中核データシート（以下、「CCDS」）の改訂（平成 17 年 11 月） 骨髄異形成症候群に関する注意喚起が追記された。 ② CCDS の改訂（平成 22 年 2 月） 重篤な感染症、二次発癌、妊産婦及び授乳婦に関する注意喚起が追記された。
研究報告	① 慢性リンパ性白血病（CLL）の治療に本剤が投与された患者において、肺癌の発現リスク上昇が示唆された研究報告（平成 16 年 3 月）
備考	

再審査期間終了以降から平成 30 年 12 月 31 日までに、国内において緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。外国の措置報告は 3 件（製品回収 2 件、CCDS 改訂 1 件）あり、研究報告はなかった。外国の措置報告の製品回収 2 件は、オーストラリア・ニュージーランド及びフランスにおけるもので、使用期限の表示誤りや安定性試験で規格外が出たもので、いずれも国内では流通していないバッチ/ロット製品であった。また、CCDS 改訂は本剤投与により致死性の症例を含む進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されたことに伴う改訂であり、米国や欧州では添付文書や製品情報に PML の症例が報告されたことが追記された。本剤の添付文書についても重大な副作用に追記し、注意を喚起した（平成 30 年 4 月）。

7. 承認条件

申請者は、以下の理由より、承認条件である市販後臨床試験の実施は困難であったと説明した。

- 本剤の持続投与法¹²⁾によるB-NHL及びMCLに対する承認審査過程において、海外では、間欠投与法¹³⁾による用法・用量にてB細胞性慢性リンパ性白血病の適応が承認されていることから、患者のQOLや医療現場での安全管理の面などを考慮し、本邦においてもB-NHL及びMCLに対し間欠投与法での開発を検討する必要があるとされた。当該指摘を踏まえ、申請者は、間欠投与法に係る開発を最優先として行ったこと。なお、間欠投与法については、平成19年1月に承認申請を行い、平成21年3月に承認された。
- 承認条件が付与された、持続投与法によるB-NHL及びMCLの効能・効果追加承認申請当時（平成14年10月）（以下、本承認申請）にはリツキシマブ（CD20モノクローナル抗体）が唯一の適応薬であったところ、平成21年10月までの間に4剤（フルダラ錠10mg、ゼヴァリン・イットリウム（⁹⁰Y）静注用セット、フルダラ静注用50mg、トレアキシン点滴静注用100mg）がB-NHL及びMCLの適応にて承認申請され、本剤の間欠投与法による治験に加えて他剤の治験も多数実施されている状況であったこと。
- 本承認申請当時は、B-NHL及びMCLの標準的な治療法は確立されていなかったが、平成20年頃には、当該疾患に対する臨床的位置付けは、リツキシマブと化学療法の併用療法が主流となり、また経口剤としての利便性が期待されたフルダラ錠（本剤と同じプリンヌクレオシド誘導体）の上市に伴い、臨床現場において本剤の持続投与法が選択される機会は極めて限られてきたこと。
- 臨床現場における使用実態として、B-NHLを対象とした使用成績調査（実施期間：平成15年6月～平成23年3月）における投与方法別の使用実態を確認したところ、平成16年には約半数が

¹²⁾ 7日間持続点滴静注

¹³⁾ 2時間点滴静注・5日間

間欠投与を行っており、その後経時的に間欠投与の実施割合が増加し、平成19年には全例が間欠投与を行っていた。当該情報等より、臨床現場において、本剤の投与方法として間欠投与方法が選択されている状況にあり、持続投与方法に係る臨床試験の実施は倫理的に困難であったこと。

また、申請者は、本剤単剤による持続投与方法の臨床的有用性を示した下記の公表論文を当機構に提示した。

- ・ 本剤単剤治療（持続投与方法）における報告¹⁴⁾は、平成14年6月から平成15年7月における再発・難治性低悪性度B細胞性リンパ腫8例（持続投与方法）の使用経験例を報告した論文であり、奏効率は85.7%（6/7例）、副作用はほぼ全例に好中球減少、血小板減少、リンパ球減少の血液学的毒性がみられている。論文の筆者は、症例総数は少数ではあるものの、再発難治療例に対して有効な治療戦略の一つであると報告している。

8. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

機構は、承認条件である製造販売後臨床試験未実施に対する申請者の説明について、承認以降に本剤適応疾患に対する治療体系や本剤の使用実態の変化により、本剤の持続投与方法による製造販売後臨床試験の実施は困難であったとする申請者の説明は理解可能と考える。また、公表論文に基づくと、本剤は治療選択肢の一つであり、本剤の臨床的有用性は否定されておらず、間欠投与方法に係る開発も行われ、本剤の更なる臨床的有用性の明確化が行われたと考えられることから、承認条件について更なる特段の対応は必要ないと判断した。

以上

¹⁴⁾ 中島康博 ほか：再発・難治性低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対する cladribine 単独療法. 臨床血液 **45**(7) : 568-570, 2004