

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	一般社団法人 日本血液製剤機構	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-58
	成分名 (一般名)	人免疫グロブリン G (ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)
	販売名	献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 0.5g/10mL 献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 1g/20mL 献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 2.5g/50mL 献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 5g/100mL 献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 10g/200mL
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	腎移植における抗ドナー抗体陽性レシピエントの移植前脱感作 ・ドナーに対する抗体が陽性で、血漿交換療法によっても脱感作ができず移植の適応とならない患者を移植ができるレベルまで抗体価を低下させる。
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1日1回 1g/kg 体重を点滴投与する。最大4回までとする。

	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/>小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 70 人 <推定方法> 2013 年の実績をまとめた腎移植臨床登録集計報告^{企業 1)}によると、レシピエントの術前抗体検査 (フローサイトメトリー法) を実施した中で抗ドナー抗体 (T-cell) が陽性 (+及び±) の症例は 976 例中 45 例 (4.6%) であった。生体腎移植数は年々増加傾向にあり、2013 年には 1,431 例であった。実施症例数を 1,500 例と仮定し上記の 4.6% を乗じると 69 例となる。これらのうちには保険適用である二重濾過血漿交換療法のみで抗体が陰性化する症例もあると思われるが、年間最大約 70 例が対象となると推定した。</p>	
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>現在開発中 (<input checked="" type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) <input type="checkbox"/>現在開発していない (<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input type="checkbox"/>国内開発なし) (特記事項等) </p>	
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) </p>	
<p>「医療上の</p>	<p> 1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない </p>	

<p>必要性に係る基準への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>(上記に分類した根拠)</p> <p>末期腎不全患者に対する根治的な治療方法は腎移植しかなく、対症療法としての透析療法は週3回、1回4時間程度も拘束される負担の大きな治療である。現在、本邦では約30万人もの透析患者が存在し、基本的にはその全員が腎移植の適応と考えられるが、死体腎の提供が進まないことから生体腎移植が大半を占め、年々移植数は増加しているとはいえ年間1,600例程度が現状であり、圧倒的にドナー不足である。このような状況の中で、生体腎移植ドナーが確保できている患者であっても、そのドナーに対する抗体が陽性の場合には移植ができず、透析を一生継続しなければならない。</p> <p>以上のことから、適応疾病の重篤性としては、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」にあてはまると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>米国では移植希望リストに登録している患者の約30%が感作例で脱感作の適応といわれている^{企業2)}。本邦にこのような高感作例がどの程度存在するのか報告はないが、配偶者からの移植や二次移植例といった高感作例は今後増加していくものと思われる。要望書にあるように、海外では欧米諸国を中心にエビデンスに基づいたIVIgによる脱感作療法が実施されており、米国では公的保険の対象とされ^{要望9)}、少なくとも英国、加国及び豪州ではガイドラインに記載され推奨されている^{要望10) 要望11) 要望12) 要望13) 要望15)}。さらに最近ではIVIgにリツキシマブを組み合わせたより強力な脱感作療法も検討されている。しかし、本邦においてはこれらの薬剤は適応外であり、ドナーに限られる生体腎移植にあって、レシピエントがドナーに対する抗体を有している場合は移植の実施機会を損なうことになる。このような状況を打開するために、海外でエビデンスに基づき標準的に用いられているIVIg療法を本邦に導入することは非常に有用であると考えられ、本療法の医療上の有用性としては、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境等の違い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」に最もあてはまると考える。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国に)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・	

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		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	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)		
	ガイドライン の根拠論文		

		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

要望書にあるように、本邦ではドナーに対する抗体陽性レシピエントを脱感作する方法で保険適用されているのは血漿交換療法しかなく、この血漿交換療法によっても脱感作できない患者を対象にすることから、要望書に記載された効能・効果は妥当であると考えます。

<要望用法・用量について>

要望書にあるように、生体腎移植が主流の本邦では短期間で脱感作できることが望まれており、日本移植学会所属施設の臨床研究において、血漿交換療法実施後に IVIG

を総量 2～4g/kg 投与することで一定の抗体価減少効果が認められている。しかしながら、本用法・用量による有効性及び安全性のエビデンスが十分ではないことから、当機構において臨床試験を実施中である。

< 臨床的位置づけについて >

要望書にあるように、欧米諸国ではドナーに対する抗体陽性レシピエントの脱感作療法として高用量の IVIG 療法が標準的に使用されており^{要望 9) 要望 10) 要望 11) 要望 12) 要望 13) 要望 15)}、最近ではリツキシマブとの併用によるさらに強力な脱感作療法も検討されている。このように、高用量 IVIG 療法は脱感作療法の土台と位置付けられており、臨床的位置づけは高いと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作の適応取得のために臨床試験を計画し、PMDA による対面助言（2013 年 3 月 27 日：P2821）を受けた。PMDA の助言を踏まえて策定した下記の試験計画に基づき、臨床試験を実施中である。

試験デザイン：多施設共同、オープン試験

試験の目的：抗ドナー抗体陽性レシピエントを対象に、治験薬（IVIG）による脱感作療法の有効性及び安全性について検討する

対象患者：移植前脱感作が必要な腎不全患者

主な選択基準：

- ① 慢性腎臓病の病期分類でステージ 4 期又は 5 期の患者
- ② ABO 血液型適合の生体腎移植を希望しており、ドナーに対して CDC-T 陰性かつ FCXM-T 陽性の患者
- ③ 二重濾過血漿交換療法 2 回目実施翌日の FCXM-T が陽性であること

用法・用量：治験薬を 1 日 1 回 1g/kg 体重を 4 日間点滴静注する

主要評価：治験薬 4 回目投与翌日の FCXM-T の陰性化率

開発の相：第Ⅱ相／第Ⅲ相

目標症例数：15 例

実施施設数：13 施設

治験実施期間：2013 年 10 月～2015 年 9 月

[備考]

脱感作に成功し移植を実施した場合には、移植後のデータも収集する。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

企業 1) 腎移植臨床登録集計報告 (2014) 2013 年実施症例の集計報告と追跡調査結果.移植 2014; 49 : 240-60.

企業 2) Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo. AA. Clinical Aspects of Intravenous Immunoglobulin Use in Solid Organ Transplant Recipients. Am J Transplantation 2011; 11: 196-202.