

(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	株式会社ベネシス	
要望された医薬品	要望番号	II-222
	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 IH
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	腎移植における抗ドナーHLA 抗体陽性レシピエントの移植前脱感作 ・ドナーの HLA 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。)	月 1 回 2g/kg 体重を静注する。投与は術前 4 回とし、1 回投与量及び投与回数は抗体価により適宜増減する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)	
「医療上の必要性	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)	

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。)

- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

要望書にあるように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、脳死における臓器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千数百例が現状であり、圧倒的にドナー不足である。このような状況の中で、せつかく生体腎移植ドナーを確保していても、そのドナーのHLAに対する抗体が陽性の場合には移植ができず、一生涯負担の大きな透析を繰り返すしかないことになる。したがって、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

レシピエントがドナーのHLAに対する抗体陽性(クロスマッチ陽性)で血漿交換療法を行っても脱感作できない場合、ドナーが確保されている生体腎移植においてもこれまでは移植が断念されている。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が^{企業1)}、本邦にこのような高感作例がどの程度いるのかの報告はない。本邦の移植数は海外に比べると極めて少ないが、夫婦間移植や以前の輸血歴等で抗体陽性となるケース以外に、初回の腎移植後、年数を経てグラフト不全となり再移植の適応となる高感作ケース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、各国のガイドラインで推奨されている。さらに最近ではリツキシマブとIVIgを組み合わせ、更なる脱感作療法が海外で検討されているが、臓器提供が進まず生体移植に頼るしかない本邦では、有効性が不明な新たな脱感作療法を試すことは難しいと考えられる。したがって、海外でエビデンスに基づき標準治療的に用いられているIVIg療法は、本邦において非常に有用であると考えられ、「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」に該当すると考える。
備考	

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] なし	
	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	<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	

<p>的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	〔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・ 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	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
備考			

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(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>

1) 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

る。なお、抗体陽性レシピエントを脱感作して移植を実施することの意義として、ジョンズホプキンス大の Montgomery RA ら^{企業2)}は、血漿交換療法と低用量 IVIG を組み合わせた脱感作療法を実施して移植した結果、適合腎を待って透析を続けた患者と比べ 8 年生存率が 2 倍に改善できたことを報告している。

< 要望用法・用量について >

1) 海外のガイドラインで推奨され、二重盲検比較試験で有効性が確認されている用量である。用法については、海外の IVIG 製剤と投与速度が違うことから、要望書に記載の 2g/kg を 2~5 日に分けて投与することが妥当と考えられる。

< 臨床的位置づけについて >

1) 要望書にあるように、米国 NIH によりプラセボ対照の無作為化二重盲検比較試験が実施され、プラセボに比べ有意に抗体価が減少したこと及び有意に移植実施率が向上したことが 2004 年に報告されて以降、高感作例の脱感作療法として高用量の IVIG 療法が off label 使用されるとともに公的保険の対象とされ、現在では標準的治療法として位置づけられていると考えられる。また、抗体陰性例の移植と変わらない予後の成績も出ており、英国、カナダ、オーストラリアではガイドラインの中に IVIG による脱感作療法が提示され、カナダ、オーストラリアではドナー抗体陽性の脱感作に IVIG 療法を推奨している。しかしながら最近では、リツキシマブと IVIG との併用によるさらに強力な脱感作療法が海外で検討されるようになってきており、要望書に記載されているとおり IVIG 単独での脱感作は過去のものになりつつあると考えられる。脱感作における IVIG 療法は、その安全性に問題があるという報告はなく、抗補体作用や感染防御作用もあることから抗体産生の抑制だけでなく移植後におけるプラスの効果も期待される。脱感作療法として血漿交換しかできない本邦では、海外に比べ患者さんに提供できる療法が限られていることから、まずベースとなる IVIG 療法を保険適用にすることが必要であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) IVIG による脱感作療法は、海外において承認は取得していないが、以下の理由により公知申請を希望する。

- ・海外のガイドライン、教科書に記載／推奨されており、標準的療法と位置づけられていると考えられる。

- ・極めて十分とはいえないが、無作為化二重盲検比較試験で有効性が証明されており、オープン試験による一定のエビデンスも蓄積されている。

- ・本邦での使用実績もある。

5. 備考

< その他 >

1)

6. 参考文献一覧

企業 1) S.C. Jordan, M. Toyoda, J. Kahwaji, A. A. Vo. Clinical Aspects of Intravenous Immunoglobulin Use in Solid Organ Transplant Recipients. Am J Transplantation 2011; 11: 196-202.

企業 2) Montgomery RA, Phil D, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, et al. Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients and Survival. N Engl J Med 2011; 365: 318-26.