

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本造血細胞移植学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	10 位 (全 14 薬剤 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ダクリズマブ
	販売名	ゼナパックス
	会社名	Hoffmann-La-Roche
	国内関連学会	日本血液学会、日本小児血液学会 (選定理由) 主として血液疾患に対して行われる造血幹細胞移植後の症例が対象となるため
	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"/> 適応外薬 未承認薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	急性移植片対宿主病の治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1 mg/kg (1 時間点滴) で 1 回/週を 4-5 回継続する。
	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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 適応疾患の重篤度は極めて高い。 <input 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性 GVHD は、極めて予後不良である。</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>極めて、有用性は高い。</p> <p>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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>現在、本邦では、GVHD の治療薬として、保険で認可されているものは、カルシニューリン阻害剤(シクロスポリン、タクロリムス)とステロイド剤のみである。通常、カルシニューリン阻害剤は GVH 予防として用いられるため、治療薬としては、ステロイド剤が投与される。このため、ステロイド剤に抵抗性を示す GVHD に対しては、治療薬がない。また、移植後、血栓性微小血管症や腎障害を併発する患者では、その副作用のため、カルシニューリン阻害剤を用い辛い。ダクリズマブには、腎障害という副作用がないため、カルシニューリン阻害剤の代替薬として、用いることができる。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
英国	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	独 国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏 国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加 国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪 国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></p>	<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	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	
	英 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	
	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	
	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	
	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			

		文	
		備考	
	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	

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) PubMedにて、GVHDに対する治療および予防目的で、ダクリズマブが
- 2) 用いられた文献を検索した。

<海外における臨床試験等>

1. Miano M, Cuzzubbo D, Terranova P, et al. Daclizumab as useful treatment in refractory acute GVHD: a paediatric experience. Bone Marrow Transplant. 2009 Mar;43:423-7.

13人のステロイド抵抗性の小児患者に対して、1 mg/kgの投与量で、day 1, 4, 8, 15, 22に投与された。GVHDの完全寛解率46%、部分寛解率46%であった。結果として、46%の患者が、観察期間の中央値461日で生存中であった。

2. Perales MA, Ishill N, Lomazow WA, et al. Long-term follow-up of patients treated with daclizumab for steroid-refractory acute graft-vs-host disease. Bone Marrow Transplant. 2007;40(5):481-6.

57人のステロイド抵抗性患者に対して、ダクリズマブ1 mg/kgを、day 1, 8, 15, 22 and 29に投与された。54%の患者で、GVHD scoreの改善がしめされた。

特に、18歳以下の患者で有効率が高かった。日和見感染症が、95%の患者で発生したが、ダクリズマブの輸注に伴う副作用が見られなかった。死因は、GVHD + 感染症が79%、GVHD 5%、慢性GVHD 2%、再発 14%であった。注意深い患者選択とウイルス感染症と真菌感染症のしっかりした予防が必要である。

3. Wolff D, Wilhelm S, Hahn J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with daclizumab in patients with transplantation-associated microangiopathy or renal insufficiency associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:445-51.

移植後の Transplant-associated microangiopathy (TAM) or renal insufficiency (RI)は、致死率が高い。GVHDを発症している、13人のTAMと5人のRIの患者に対して、カルシニューリン阻害剤の代わりにダクリズマブを1 mg/kg weeklyで投与された。13人のTAM患者の内9人で、TAMの完全寛解を得た。2人はstable diseaseで、1人がno responseであった。5人のRI患者では、3人がRI患者が改善し、2人がRIの安定化が認められた。GVHDに関しては、完全寛解(4人)、部分寛解(2人)、反応ない(8人)であった。11/14がダクリズマブ開始39日(中央値)で亡くなった。これらの結果は、カルシニューリン阻害剤のダクリズマブへの置換が可能であることを示した。死亡率が高いのは、原病の重篤度の高さを示すものと考えられる。

4. Rao K, Rao A, Karlsson H, et al. Improved survival and preserved antiviral responses after combination therapy with daclizumab and infliximab in steroid-refractory graft-versus-host disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31:456-61.

22人のステロイド抵抗性GVHDの小児患者に対して、ダクリズマブとインフリキマブの併用療法を行った。22人中19人でGVHDの改善が認められた。反応までの期間の中央値は、15日であった。7人が再燃し、その内の3人が、2回目の治療を受けた。22人の内、7人が慢性GVHDを発症した。副作用として、13人がウイルスの活性化を、4人が真菌感染症を発症したが、感染症関連死を来したのは2人だけであった。ウイルスに対する免疫反応性に関して、CMVやEBVに対する反応は保持されていた。死因は、GVHD 2人、obliterative bronchiolitis 2人、敗血症 2人であった。インフリキマブとの併用で、有効性が高まる可能性が示唆された。

5. Rager A, Frey N, Goldstein SC, et al. Inflammatory cytokine inhibition with combination daclizumab and infliximab for steroid-refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46:430-5.

17人のステロイド抵抗性GVHDの成人患者に対して、ダクリズマブとインフリキマブの併用がなされた。ダクリズマブは、day 1に1.5 mg/kg、day 4, 8, 15.

22 に、1 mg/kg が投与された。インフリキマブは、day 1, 8, 15, 22 に 10 mg/kg の投与量で投与された。Response rate は 47% (完全寛解 24%、部分寛解 24%) であった。しかし、中央値 6.7 月で、全員死亡した。原病の重篤度を物語っているが、8 名が感染症で死亡しており、感染症対策を強化する必要がある。

<日本における臨床試験等>

1) なし

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

1) Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? Bone Marrow Transplant. 2007 Oct;40(8):709-19.

造血幹細胞移植に関連した血栓性微小血管症の患者に対して、ダクリズマブが有望な薬剤として、紹介されている。

2) Rodriguez V, Anderson PM, Trotz BA, et al. Use of infliximab-daclizumab combination for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the liver and gut. Pediatr Blood Cancer. 2007 ; 49:212-5.

肝 GVHD および消化管 GVHD に対して、ダクリズマブとインフリキシマブの併用が有効であることを述べられている。

(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) 存在すると思われるが、具体的に調べることはできませんでした。

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) なし

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(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) なし

(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) 上記に示したように、ステロイドに抵抗性となった GVHD は、極めて予後不良である。その上、保険で認可された薬剤が存在しない。この状況を変える必要がある。さらに、血栓性微小血管症や腎障害を併発する患者では、その副作用のため、カルシニューリン阻害剤をしづらい。即ち、現況においては、腎機能低下が存在しても、カルシニューリン阻害剤を使い続ける以外に選択肢がない。腎障害という副作用がないダクリズマブは、カルシニューリン阻害剤の代替薬として用いることができるため、極めて有用性が高い。

<要望用法・用量について>

1) 1 mg/kg、週 1 回。4-5 週続ける。

<臨床的位置づけについて>

1) ステロイドに抵抗性 GVHD、血栓性微小血管症や腎障害併発の GVHD 患者に対する GVHD 治療薬として、開発を進める。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) ステロイドに抵抗性 GVHD、血栓性微小血管症や腎障害併発患者の GVHD 患者に対するダクリズマブの第 I/II 相試験。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Miano M, Cuzzubbo D, Terranova P, et al. Daclizumab as useful treatment in refractory acute GVHD: a paediatric experience. Bone Marrow Transplant. 2009 Mar;43:423-7.

2) Perales MA, Ishill N, Lomazow WA, et al. Long-term follow-up of patients treated with daclizumab for steroid-refractory acute graft-vs-host disease. Bone Marrow Transplant. 2007;40(5):481-6.

3) Wolff D, Wilhelm S, Hahn J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with daclizumab in patients with transplantation-associated microangiopathy or renal insufficiency associated with graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2006;38:445-51.

4) Rao K, Rao A, Karlsson H, et al. Improved survival and preserved antiviral responses after combination therapy with daclizumab and

infliximab in steroid-refractory graft-versus-host disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2009; 31:456-61.

5) Rager A, Frey N, Goldstein SC, et al. Inflammatory cytokine inhibition with combination daclizumab and infliximab for steroid-refractory acute GVHD. Bone Marrow Transplant. 2011; 46:430-5.

6) Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? Bone Marrow Transplant. 2007 Oct;40(8):709-19.

7) Rodriguez V, Anderson PM, Trotz BA, et al. Use of infliximab-daclizumab combination for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the liver and gut. Pediatr Blood Cancer. 2007 ; 49:212-5.