

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 checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本移植学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	3 位 (全 8 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン静注用
	販売名	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
	会社名	ジェンザイム・ジャパン
	国内関連学会	日本心臓移植研究会 (選定理由) 本申請の対象臓器である心移植を専ら扱う学会であるため。
	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 checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1.5 mg/Kg を 7~14 日間連続投与 白血球数が 2000-3000/mm <sup>3</sup> 又は、血小板数が 50000-75000/mm <sup>3</sup> になれば、半量に減量する。白血球数が 2000/mm <sup>3</sup> 以下又は、血小板数が 50000/mm <sup>3</sup> 以下になれば中止する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 小児においても、治療抵抗性の拒絶反応を発症することは稀ではなく、予後は成人より不良であるため。
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

<p>に係る基準」への該当性 (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><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</p> <p><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> <p>心の移植後には、腎臓と同様、拒絶反応が発症し、現在承認されているステロイドのパルス療法やカルシニューリン阻害薬の増量では治療できない拒絶反応が発症することも稀ではない。上記の臓器において、これら治療抵抗性の拒絶反応を治癒できないと予後は極めて不良であり、致死的事であることがほとんどである。また仮に治癒したとしても、移植グラフト機能が著しく傷害されたり、慢性拒絶反応に移行したりしやすく <b>mobidity</b> も極めて低い状態となるため、アの基準に該当すると考えた。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</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>まず、現在承認されているステロイドのパルス療法やカルシニューリン阻害薬の増量では治療できない拒絶反応が発症した場合には、後述する抗体製剤を使用しない限り、国内外ともに既存の療法はない。文献的には、放射線照射療法、光化学療法などが散見されるが、合併症も多く、予後不良であり、本製剤を含む抗体製剤の無効例にのみ施行されている例がほとんどである。</p> <p>これまで国内において、当該疾患が発症した際には、ムロモナブ-CD3 注射液（販売名：オルソクロン OKT 3 注 5mg 5mL）(OKT3) 又は抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン注射液（販売名：リンフォグロブリン注射液 100mg）などを適応外薬として使用してきたが、これらの薬剤もすでに製造・販売が中止されており、本薬剤の替わる薬剤は存在しないため、既存の療法が国内にないと考えた。</p>
<p>備考</p>	

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 (該当国にチ</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国   <input checked="" type="checkbox"/> 英国   <input checked="" type="checkbox"/> 独国   <input checked="" type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 1989 1380 2031"> <tr> <td data-bbox="406 1989 502 2031"></td> <td data-bbox="502 1989 1380 2031">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		

エックシ、該 当国の承認内 容を記載す る。)	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）	Thymoglobuline (Genzyme Europe)
		効能・効果	<u>固形臓器移植における免疫抑制療法</u> - 腎、心移植における移植片拒絶の予防 - 腎移植におけるステロイド抵抗性移植片拒絶の治療 <u>サイモグロブリンは通常他の免疫抑制剤と併用して使用される。</u>
		用法・用量	<u>固形臓器移植における免疫抑制療法</u> 移植片拒絶の予防： 腎移植後に 1～1.5mg/kg/日を 3～9 日間投与する。累積投与量は 3～13.5mg/kg に相当する。 <u>心移植後に 1～2.5mg/kg/日を 3～5 日間投与する。累積投与量は 3～12.5mg/kg に相当する。</u> ステロイド抵抗性移植片拒絶の治療： 腎移植後に 1.5mg/kg/日を 7～14 日間投与する。累積投与量は 10.5～21mg/kg に相当する。
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Thymoglobuline (Genzyme Europe)
		効能・効果	<u>固形臓器移植における免疫抑制療法</u> - 腎、心、肝、膵移植における移植片拒絶の <u>予防</u> - 腎、心、肝、膵移植におけるステロイド抵抗性移植片拒絶の治療 再生不良性貧血
		用法・用量	固形臓器移植における免疫抑制療法 <u>移植片拒絶の予防：</u> 腎、膵、肝移植後に 1～1.5mg/kg/日を 2～9 日間投与する。 <u>心移植後に 1～1.5mg/kg/日を 2～5 日間投与する。</u> <u>ステロイド抵抗性移植片拒絶の治療：</u> <u>1.5mg/kg/日を 3～14 日間投与する。</u> 再生不良性貧血：2.5～3.5mg/kg/日を 5 日間
		備考	

			投与する。
		備考	CD3 のモニタリングを行なう
仏国		販売名（企業名）	Thymoglobuline (Genzyme France)
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>移植時の免疫抑制：移植片拒絶の予防または治療</u></li> <li>・ 造血幹細胞移植後の急性及び慢性移植片対宿主病の予防</li> <li>・ ステロイド抵抗性急性移植片対宿主病の治療</li> <li>・ 再生不良性貧血の治療</li> </ul>
		用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>移植時の免疫抑制：</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>急性移植片拒絶の予防：1～1.5mg/kg/日を腎、脾または肝移植の場合は移植後2～9日間、心移植の場合は移植後2～5日間投与する。または、総投与量として心移植の場合は2～7.5mg/kg、他臓器移植の場合は2～13.5mg/kgを投与する。</u></li> <li>・ <u>急性移植片拒絶の治療：1.5mg/kg/日を3～14日間、または総投与量として4.5～21mg/kgを投与する。</u></li> </ul> </li> <li>・ 造血幹細胞移植後の急性及び慢性移植片対宿主病の予防： <ul style="list-style-type: none"> <li>血縁 HLA 不適合または非血縁 HLA 適合ドナーからの移植（骨髄または末梢血幹細胞）の場合は、サイモグロブリン 2.5mg/kg/日を移植4日前から2日前または1日前までまたは総投与量として7.5～10mg/kgを投与することが推奨される。</li> </ul> </li> <li>・ 造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性移植片対宿主病の治療： <ul style="list-style-type: none"> <li>用量は症例により決定する。通常2～5mg/kg/日を5日間投与する。</li> </ul> </li> <li>・ 再生不良性貧血の治療： <ul style="list-style-type: none"> <li>2.5～3.5mg/kg/日を5日間、または総投与量として12.5～17.5mg/kgを投与する。</li> </ul> </li> </ul>
		備考	骨髄異形成症候群における有用性は臨床試験では証明されていない。

	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</u>  <u>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	
		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	
	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>

【PubMedでの検索】 2011年9月22日

1. 検索式

(thymoglobulin) AND (“heart transplantation”)

2. 検索結果 35報

3. その中より、治療抵抗性の拒絶反応の治療を目的としたサイモグロブリンの使用であると考えられる文献（Case Report 及び後方視的検討）を検索したが、すべて免疫抑制導入療法に関する論文であった。というのは、すでに本剤を含む抗体製剤は、心臓における治療抵抗性の拒絶反応の治療薬として確立しており、すでに教科書レベルの事実になっているからである。

また、心移植が実施可能な医療機関は日本国内でも限定的であることから、国内で施行された全症例を調査した。

<海外における臨床試験等>

心臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応（ステロイド抵抗性の拒絶反応、再発を繰り返す拒絶反応など）の治療法として、1990年代には OKT3 を初めとした臨床試験が行なわれたが、2000年代に入り、ATG/ALG 又は OKT3 を治療抵抗性の拒絶反応に使用することが確立された治療として認められているので、本剤の海外の臨床試験に相当する論文はなかった。液性で難治性の拒絶反応に有効だったという症例報告 1 報をここに表記した。

**Stendahl G, Berger S, Ellis T, et al. Humoral rejection after pediatric heart transplantation: a case report.** (文献 1)

10 才女児の心臓移植 2 年後に、人工心肺装置 (ECMO) が装着するほど重症の液性拒絶反応を発症し、本剤、リツキサソと血漿交換を行い、回復した。4 年後も液性拒絶の再発なく、経過良好である。

<日本における臨床試験等>

2011 年 9 月 10 日までに施行された 110 例中、induction 療法で 6 例 (すべて OKT3)

され、術後 CNI を減量したが拒絶反応を予防できている。移植後の腎機能障害に 5 例 (OKT3 例 2, リンフォグロブリン 3 例) 使用し、CNI を一時中止したが拒絶反応を認めていない。 CNI free にしても AR なし、難治性の拒絶反応 4 例 (すべてリンフォグロブリン: 液性拒絶反応 3 例を含む) で使用され、血行動態が不安定になった 3 例 (内、1 例は術後補助循環使用) を含み全例で拒絶反応は治癒した。

国内において小児例で難治性の拒絶反応に ATG を使用した例はまだない。

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

メタ・アナリシスの報告はなく以下に代表的な Peer-reviewed journal の総説を挙げる。

Lindenfeld JA, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. Part I: Cardiac Rejection and Immunosuppressive Drugs. *Circulation* 2004, 110:3734-3740 (文献2)

ALG/ATG 並びに OKT3 は、心臓移植後のステロイド抵抗性の拒絶反応に有効である。

## (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) Emery RW, Miller LW: *Handbook of cardiac transplantation*. 1<sup>st</sup> Edition P119-127 (文献3)

ステロイド抵抗性の拒絶反応には、抗胸腺細胞・リンパ球抗体製剤か、抗 CD3 モノクローナル製剤 (OKT3) を使用する。

2) Shumway SJ, Shumway NE: *Thoracic Transplantation*. 1<sup>st</sup> Edition (1995) P195-205

(文献4)

ステロイド抵抗性の拒絶反応には、抗胸腺細胞・リンパ球抗体製剤か、抗 CD3 モノクローナル製剤 (OKT3) を使用する。

3) Franco KL. *Pediatric cardiopulmonary transplantation*. 1<sup>st</sup> Edition (1997) P22 (文献4)

ATG/ATS 並びに OKT3 は、小児の心臓・肺移植後の難治性の拒絶反応に有効である。

これらの論文は古いが、これまでに OKT3 又は ATG/ALG 以外に心臓移植後のステロイド抵抗性の拒絶反応に有効な薬剤は開発されていない。

<日本における教科書等>

松田暉監修: *心臓移植 第一版* (2011) P222-223 Springer Japan (文献5)

心臓移植待機中から腎機能障害があり早期に CNI を投与しにくい場合や、CNI 開始後に腎機能障害をきたした場合に、induction 療法並びに、ステロイド抵抗性の拒絶反応を発症した時の治療に用いると書かれている。



(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) 心臓:

**国際心肺移植学会 Task Force 2: Immunosuppression and Rejection (2010年11月)** (文献6) (P24-26頁)

①血行動態が不安定な時、並びにステロイドパルス投与後12~24時間以内に臨床症状・所見が改善しない場合には、抗胸腺細胞抗体を用いたCytolytic療法を行うこと (Class I. Evidence C)

②再発性又はステロイド抵抗性の細胞性拒絶反応には、抗胸腺細胞抗体の使用を校正すること (Class I. Evidence C)

③抗体関連型拒絶反応において、移植心の免疫関連性の障害を軽減するために、多量のステロイドの静脈内投与と抗胸腺細胞抗体を用いた Cytolytic 療法を行うこと (Class I. Evidence C)

<日本におけるガイドライン等>

1) 特になし

(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) 今回要望している臓器については、本邦において臨床試験が実施されていない。本邦において適応外で本剤が各臓器に使用された際の有効性及び安全性の情報は、公表文献、学会報告、各施設の調査 (心臓、肺、膵臓、小腸は国内施行例全例の調査) 等から収集した。

(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) 本剤の無作為化比較試験は存在しないものの、上記のガイドラインや総説、さらには国内の使用経験より、心移植後の難治性の拒絶反応の有効性が認められており要望は妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 1.5 mg/Kg を7~14日間連続投与は、国外で標準化された投与量であり、下記のように白血球数、血小板数をモニタリングすることにより、安全に使用可能であり、妥当な両と考える。

白血球数が 2000-3000/mm<sup>3</sup> 又は、血小板数が 50000-75000/mm<sup>3</sup> になれば、半量に減量する。白血球数が 2000/mm<sup>3</sup> 以下又は、血小板数が 50000/mm<sup>3</sup> 以下になれば中止する。

<臨床的位置づけについて>

現在承認されているステロイドのパルス療法やカルシニューリン阻害薬の増量では

治療できない拒絶反応が発症した場合には、後述する抗体製剤を使用しない限り、国内外ともに既存の療法はない。文献的には、放射線照射療法、光化学療法などが散見されるが、合併症も多く、予後不良であり、本製剤を含む抗体製剤の無効例にのみ施行されている例がほとんどである。

これまで国内において、当該疾患が発症した際には、ムロモナブ-CD3 注射液（販売名：オルソクロン OKT 3 注 5mg 5mL）（OKT3）又は抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン注射液（販売名：リンフォグロブリン注射液 100mg）などを適応外薬として使用してきたが、これらの薬剤もすでに製造・販売が中止されており、本薬剤の替わる薬剤は存在しないため、本剤が使用できるようになれば、現時点では治癒又は救命できないような患者を救うことができ、非常に臨床的な意義が大きい。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし

#### 5. 備考

<その他>

世界的には、臓器移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療薬として広く認められている薬剤であり、OKT3 が国内で販売されなくなった現在、治療抵抗性の拒絶反応を発症した患者を救うには本剤しかないものと考えられる。今後、臓器提供が増加し、臓器移植症例が多くなった場合、治療抵抗性の拒絶反応を発症する患者も増加することが予想される。これらの患者が死亡することでドナー並びにドナー家族の尊いご意思が無駄になることがないように、難治性の拒絶反応に対する治療を講じることができるようになることが強く期待される。

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Saito S, Matsumiya G, Fukushima N, et al. Successful Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Humoral Cardiac Allograft Rejection. Circ J 2009; 73: 970 - 973
- 2) Lindenfeld JA, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. Part I: Cardiac Rejection and Immunosuppressive Drugs. Circulation 2004, 110:3734-3740
- 3) Emery RW, Miller LW: Handbook of cardiac transplantation. 1<sup>st</sup> Edition
- 4) Shumway SJ, Shumway NE: Thoracic Transplantation. 1<sup>st</sup> Edition (1995)
- 5) Franco KL. Pediatric cardiopulmonary transplantation. 1<sup>st</sup> Edition (1997)
- 6) 松田暉監修：心臓移植 第一版 (2011) P222-223 Springer Japan
- 7) 国際心肺移植学会 Task Force 2: Immunosuppression and Rejection (<http://www.ishlt.org/publications/guidelines.asp>)

[別添資料 (添付文書) ]

- ① 米国添付文書
- ② 仏国添付文書