

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本移植学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2位 (全5要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リツキシマブ</p>
	<p>販売名</p>	<p>リツキサシ</p>
	<p>会社名</p>	<p>ロッシュ、全薬工業</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本肝移植研究会、日本血液型不適合研究会 (選定理由) 日本の肝移植施設はすべて前者の施設会員である。後者は血液型不適合移植に関する網羅的かつ最大の組織である。</p>
<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>	
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載)</p>	<p>ABO 血液型不適合肝移植における術前脱感作治療</p>

	する。)	
	用法・用量 (要望する用法・ 用量について記載 する。)	リツキサシ375mg/m ² 静脈内点滴投与 1回 (全身状態により適宜減量)
	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)
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。)	約 年間 50 例 人 ＜推定方法＞ 日本肝移植研究会および日本血液型不適合研究会の登録結果から 推定。	
国内の承認 内容 (適応外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 作用機序：補体依存性細胞障害作用 適応症：CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ種 用法、用量：一回量 375mg/m ² を1週間間隔で点滴静注する。最大 投与回数は8回とする。	
「医療上の 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、該当すると 考えた根拠に ついて記載す る。)	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) <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) 肝移植は末期肝不全患者の唯一の救命手段である。生体肝移植 が中心である我が国においては血液型不適合肝移植は全体の約 15%を占めている。2004年ころから国内で使用されはじめ、現在 リツキサシなくして血液型不適合移植は不可能な状況である。 2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 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 <input type="checkbox"/> 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 脾臓摘出、血漿交換、肝持続注入療法、大量免疫グロブリン療 法が試みられてきた。実際それらの治療法は有効ではあったが、 成人日本人 381 例の調査において、リツキサシを含めて有効性を 多変量解析すると、有為に血液型不適合関連拒絶を抑制し得たの	

	は、リツキサンのみであった。
備考	H. Egawa, S. Teramukai, H. Haga, M. Tanabe, A. Mori, T. Ikegami, N. Kawagishi, H. Ohdan, M. Kasahara, K. Umeshita. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: A Japanese multicenter study. Am J Transplantation 2014;14:102-114.

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)	血液型不適合移植に関しては該当なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	血液型不適合移植に関しては該当なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	血液型不適合移植に関しては該当なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	血液型不適合移植に関しては該当なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	血液型不適合移植に関しては該当なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪州	販売名 (企業名)	血液型不適合移植に関しては該当なし	
	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、該当国にチェックし、
 該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 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	該当なし
	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	該当なし
	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	該当なし
	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	該当なし
	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	該当なし
		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 (または効能・効果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	該当なし
		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 rituximab, ABO incompatible liver transplantation
- 2) all years

<海外における臨床試験等>

- 1) 韓国から22例の報告が1編。他は3例と10例の報告のみ。

1. Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Kang ES, Park JB, Lee JH, Kim SJ, Paik SW, Lee SK, Kim DW. ABO-incompatible living donor liver transplantation is suitable in patients without ABO-matched donor. *Journal of hepatology* 2013;59:1215-1222.

22例にリツキサン 375mg/m²を移植2週間前に一回投与。全例生存し抗体関連拒絶は皆無であった。下記のJapan protocolに従ったもの。

2) 海外では脳死臓器提供が多くその際は血液型適合臓器が配分されるためまれである。報告は症例報告のみ

<日本における臨床試験等* >すべて後ろ向き研究である

10例以上の報告は日本のみ。統計処理に耐えられる症例数を備えた多施設研究は、下記の文献2と3のみ。

2. Egawa H, Ohmori K, Haga H, Tsuji H, Yurugi K, Miyagawa-Hayashino A, Oike F, Fukuda A, Yoshizawa J, Takada Y, Tanaka K, Maekawa T, Ozawa K, Uemoto S. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13(4):579-88.

京都大学単施設の研究報告。リツキサン使用例と非使用例で肝移植前後のB細胞数の推移を示した。術前1週間前に投与すると直前投与例よりも有効に末梢血中B細胞数が減少した。抗体関連拒絶の際のメモリーB細胞の関与を示唆した。術前にB細胞を減少させることで術後移植による感作時に新たな抗体産生が抑制されると考えられた。

3. Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Fukushima M, Shimazu M. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology* 2008; 47(1):143-52.

2000年以前はカリシュニリン阻害薬とステロイドと代謝拮抗薬の組み合わせで脾臓摘出と血漿交換を追加してきた。年少児では比較的成績が良かったが、年長児から成人になると、その生着率は20%であった。2000年、術後門脈あるいは肝動脈から肝臓に薬剤を注入する方法が日本で開発され生着率が60%に改善した。さらに2004年頃からB細胞に対するモノクローナル抗体であるリツキサンが組み合わせられるようになった。このプロトコールはJapan protocolとして世界中で認知されている。

4. H. Egawa, S. Teramukai, H. Haga, M. Tanabe, A. Mori, T. Ikegami, N. Kawagishi, H. Ohdan, M. Kasahara, K. Umeshita. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: A Japanese multicenter study. *Am J Transplantation* 2014;14:102-114.

世界最大の症例数を備えた多施設研究。日本肝移植研究会 2012年集計では、

2006年以降の我が国のほぼすべての成人症例でリツキサンが使用され、リツキサン使用による抗体関連拒絶の発生率が有為に抑制されている。これまでのいずれの治療法よりも有為に有効であった。成人357例での使用が報告され、副作用は、腎障害1名、肺水腫1名、敗血症1名、白血球減少1名であり、いずれも適切な治療で回復している。

※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. Current status of organ transplantation in Japan. Egawa H, Tanabe K, N.Fukushima, Date H, Sugimati A, Haga H. American Journal of Transplantation 2012;12(3):523-30.

持続注入療法とリツキサンにより血液型不適合肝移植の成績は向上した。リツキサンの有効性を背景に持続中流療法の省略が試みられている。

(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) ない

<日本における教科書等>

1. 江川裕人 日本における ABO 血液型不適合肝移植の統計 2011 高橋公太/田中紘一編 日本 ABO 血液型不適合移植研究会 16-20, 2012
日本血液型不適合移植研究会の公式出版物であり、国内では教科書的な位置づけである。2011 集計では 216 例の不適合成人症例でリツキサンが使用され、その優れた効果が報告されている。

(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) ない

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本移植学会編 「血液型不適合肝移植におけるリツキサン脱感作療法ガイド」

日本肝移植研究会2012年集計では、2006年以降の我が国のほぼすべての成人症例でリツキサンが使用され、リツキサン使用による抗体関連拒絶の発生率が有為に抑制されている。成人357例での使用が報告され、副作用は、腎障害1名、肺水腫1名、敗血症1名、白血球減少1名であり、いずれも適切な治療で回復している。 B型肝炎症例では移植患者は全例抗ウイルス治療をするので問題にならない。

標準的な使用量、投与方法、投与時の注意、副作用、副作用に対する処置、適応が医師用である為の院内手続きについて詳細に記載されている。

(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) 腎移植で治験中である。

(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) 日本人 375 例の実績を基に効能・効果を確認した。

<要望用法・用量について>

1) 日本人 375 例の実績を基に、安全かつ有効な用法・容量を設定した。

<臨床的位置づけについて>

1) 生体肝移植が中心である我が国においては血液型不適合肝移植は全体の約 15% を占めている。2004 年ころから国内で使用されはじめ、2013 年にはリツキサンなくして血液型不適合移植は不可能な状況である。有効性安全性も確認されている。末期肝不全患者の救命に欠くことのできない薬剤である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 肝移植に関しては 375 例の実績があり、日本人における効果・安全性が確認されている。新たな試験は必要ない。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

1. Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Kang ES, Park JB, Lee JH, Kim SJ, Paik SW, Lee SK, Kim DW. ABO-incompatible living donor liver transplantation is suitable in patients without ABO-matched donor. *Journal of hepatology* 2013;59:1215-1222.
2. Egawa H, Ohmori K, Haga H, Tsuji H, Yurugi K, Miyagawa-Hayashino A, Oike F, Fukuda A, Yoshizawa J, Takada Y, Tanaka K, Maekawa T, Ozawa K, Uemoto S. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13(4):579-88.
3. Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Fukushima M, Shimazu M. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology* 2008; 47(1):143-52.
4. Egawa H, S. Teramukai, H. Haga, M. Tanabe, A. Mori, T. Ikegami, N. Kawagishi, H. Ohdan, M. Kasahara, K. Umeshita. Impact of rituximab desensitization on

blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: A Japanese multicenter study. Am J Transplantation 2014;14:102-114.

5. Egawa H, Tanabe K, Fukushima N, Date H, Sugimati A, Haga H. Current status of organ transplantation in Japan. American Journal of Transplantation 2012;12(3):523-30.
6. 江川裕人 日本における ABO 血液型不適合肝移植の統計 2011 高橋公太/田中紘一編 日本 ABO 血液型不適合移植研究会 16-20, 2012
7. 日本移植学会編 「血液型不適合肝移植におけるリツキサン脱感作療法ガイド」
8. リツキサン添付文書