

(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	ジェンザイム・ジャパン	
要望された医薬品	要望番号	II-78
	成分名 (一般名)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
	販売名	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
	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。)	(小児)臓器移植(心移植)後の治療抵抗性拒絶反応
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1.5mg/kg を 7~14 日連続投与
	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)
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 (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「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 <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	

<p>(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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 心移植後にステロイドやカルシニューリン阻害剤で管理できない拒絶反応が発症した場合の予後は極めて不良で、致死的であることが多い。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>■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 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 (上記に分類した根拠) ステロイドやカルシニューリン阻害剤で管理できない急性拒絶反応には、適応外であるがムロモナブ CD3 が主に使用され、バシリキシマブも使用されていると推測される。しかし、ムロモナブ CD3 の供給が、平成 23 年末に中止されてことに伴い、このような緊急性を要する重大な急性拒絶反応を治癒する選択肢がなくなっている。</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

<p>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。)</p>	<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> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		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	
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>																					
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	

<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		
	<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	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>

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>

心移植後のステロイドやカルシニューリン阻害剤の治療抵抗性拒絶反応においては、現在認可された治療方法がないことから妥当な要望と考える。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は本邦で承認されている腎移植後の急性拒絶反応の治療時と同じであり、要望されている臓器移植後の治療抵抗性拒絶反応においても、海外で通常用いられる用法・用量であることから妥当と考える。

小児における心移植後の急性拒絶反応の治療に本剤が使用された報告は極めて限られており^{要望文献¹⁾}、小児における用法・用量の妥当性を評価することは出来なかった。しかしながら、本邦における承認適応症（中等度以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病及び腎移植後の急性拒絶反応の治療）においては、成人と同じ用法・用量が用いられており、その用量は体重1kg当たりで規定されていることより、成人と同じ用法・用量は妥当と考える。なお、小児の腎移植後の急性拒絶反応の治療における国内症例報告^{企業追加¹⁾}では、本剤1.5mg/kg、7日間が使用され、その有効性及び安全性が報告されている。

<臨床的位置づけについて>

海外の報告においてもステロイドやカルシニューリン阻害剤の治療に抵抗性の拒絶反応においては、主にムロモナブ CD3 又は本剤が使用されている。また、臓器移植後の拒絶反応が治療できない場合にあっては、その予後は極めて不良で致命的となることが予測されるが、ムロモナブ CD3 の供給が中止されている状況を鑑み本剤の臨床的位置付けは極めて重要となっていると思われ、本要望は、臨床的位置づけにおいても妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

以下の理由により、本剤の市販後においてこれら臓器移植後の治療抵抗性拒絶反応に使用された症例のデータを集計し、海外での臨床使用報告及びガイドライン等と併せて、本剤の有効性及び安全性を検討する。

理由 1：臓器移植後の治療抵抗性拒絶反応を発症する症例数は、小児・成人併せても表 1 に示すとおり、極めて少なく、臨床試験は實際上、実施不可能である。

表 1 年間治療抵抗性拒絶反応発症例数

移植臓器	移植例数 (2009年)	拒絶反応発症率(%)***	拒絶反応発症例数	治療抵抗性拒絶反応発症率(%)***	治療抵抗性拒絶反応発症例数
心臓	4*	19.5	0.8	3.3	0.1
肺	471*	11.2	52.8	1.9	9.1
肝臓	21*	25.8	5.4	3.7	0.8
膵臓	12*	17.8	2.1	9.6	1.2
小腸**	1**	28.8	0.3	18.7	0.2

*臓器移植移植ファクトブック 2010¹⁾

** (社) 日本臓器移植ネットワーク Homepage²⁾

***米国 OPTN annual report 2009³⁾

理由 2：上述のように治療抵抗性拒絶反応を発症する症例は限られているものの、本剤は、平成 23 年 4 月 22 日付で、「腎移植後の急性拒絶反応の治療」の適応が追加承認され、それに伴う全例を対象とした使用成績調査において平成 23 年 11 月までに 8 例の報告があり、また、平成 23 年 3 月に膵移植後の急性拒絶反応の治療 1 例に本剤が使用されている。本邦におけるこれらの臓器移植後の使用経験は表 2 のとおりであり、これらのデータを集計することにより、日本人患者における本剤の有効性と安全性はある程度考察可能と考える。

心臓		肺		肝臓		膵臓		小腸		合計	
小児	成人	小児	成人	小児	成人	小児	成人	小児	成人	小児	成人
0	0	0	0	0	4	0	3*	1	1	1	8

*膵・腎移植 2 例を含む。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 臓器移植ファクトブック 2010
 - 2) (社) 日本臓器移植ネットワーク Homepage
(<http://www.jotnw.or.jp/datafile/offer/2010.html>)
 - 3) 米国 OPTN2009 annual report
 - 4) ドイツ添付文書
 - 5) 英国添付文書
 - 6) カナダ添付文書
 - 7) オーストラリア添付文書
- 追加 1) 第 47 回日本移植学会総会 要旨 (移植 46:235, 2011)