

(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

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	11 位 (全 14 薬剤 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	シロリムス
	販売名	ラパマイシン
	会社名	ファイザー株式会社
	国内関連学会	日本血液学会、日本小児血液学会、日本リンパ網内系学会 (選定理由) 同種造血幹細胞移植に関連した学会であるため。
	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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 <div style="text-align: right;">未承認薬</div>
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	移植片対宿主病の予防・治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	4~12mg / 日 (血中濃度が 3-12ng/ml となるよう用量を調整する)
	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 <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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 移植片対宿主病は重症化すると致死的であるため。</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><input checked="" 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><input type="checkbox"/> 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) 現在 GVHD 予防・治療として国内でも用いられているシクロスポリン、タクロリムスと作用機序、副作用のスペクトラムが異なる。そのため、シクロスポリン、タクロリムスが無効の症例でも有効性が期待できるほか、これらの薬剤が副作用により使用できない症例に対しても投与が可能である。</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" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</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>承認なし</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">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</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="2">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</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を下線)		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	
	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)	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	
	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) 急性移植片対宿主病に対する治療、2) 慢性移植片対宿主病に対する治療、3) 急性移植片対宿主病の予防に関する代表的な文献について述べる。これらは、後述するシロリムスに関する総説の中で重要な文献として挙げられているものである。無作為化比較試験については、現在米国において行われている。

<海外における臨床試験等>

1) Hoda, D., J. Pidala, et al. (2010). "Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease." *Bone Marrow Transplant* 45(8): 1347-1351.

目的：ステロイド抵抗性・ステロイド不耐性の急性移植片対宿主病に対するシロリムスの効果を検討する。

方法：ステロイド抵抗性 31 例、ステロイド不耐性 3 例の急性移植片対宿主病に対し、シロリムスを初期用量の中央値 6mg (3-8mg)、維持用量 1-2mg/day で投与した。血中濃度の目標は、4-12 ng/ml とした。シロリムス開始時には、全例においてタクロリムス（目標血中濃度 3-7 ng/ml）が併用されていた。

結果：全奏効率は 76% であり、完全奏効率は 44% であった。毒性については、シロリムス投与開始 30 日以内の好中球減少率および血小板減少率の中央値はそれぞれ 57%、61% であった。また、シロリムス投与開始後の高脂血症の最大グレード（CTC クライテリア）は、grade 0 が 10 例、grade 1 が 12 例、grade 2 が 3 例であった。BMT-CTN クライテリアにおける移植後微小血管内皮障害は、grade 1 を 5 例、grade 2 を 2 例に認めたが、タクロリムスの減量（3 例）ないし中止（4 例）によってコントロールできた。

結論：難治性急性移植片対宿主病に対し、シロリムスは有効である。

- 2) Jurado, M., C. Vallejo, et al. (2007). "Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease." *Biol Blood Marrow Transplant* 13(6): 701-706.

目的：難治性慢性移植片対宿主病に対するシロリムスの効果を検討する。

方法：難治性慢性移植片対宿主病に対してシロリムスによる治療を施行された 47 例につき、後方視的に解析した。カルシニューリン阻害剤などとの併用療法として、シロリムス 2mg/day（目標血中濃度 5-10ng/ml）を投与した。

結果：38 例（81%）において奏功（完全奏功 18 例、部分奏功 20 例）を認めた。主要な毒性は軽度の腎障害であり、クレアチニン値 1.4-2.0 mg/dl が 7 例、21.-2.7 mg/dl となった症例が 7 例であった。水分摂取の増加およびカルシニューリン阻害剤の原料により、ほとんどの症例においてシロリムスの継続が可能であった。移植後微小血管内皮障害は、4 例において認められた。血漿交換およびシロリムス・タクロリムスの中止により軽快し、うち 3 例においては、シロリムスを問題なく再開できた。

結論：慢性移植片対宿主病の治療におけるシロリムスの安全性、有効性が示された。

- 3) Rodriguez, R., R. Nakamura, et al. (2010). "A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens." *Blood* 115(5): 1098-1105.

目的：HLA 適合同胞をドナーとした造血幹細胞移植における移植片対宿主病予防としてタクロリムスとシロリムスの併用療法の有効性を検討する。

方法：シロリムスは、初期用量として 12mg を移植 3 日前に内服、以後 4mg/day を維持用量とした（目標血中濃度 3-12ng/ml）。

結果：2-4 度の急性移植片対宿主病は 43%、3-4 度は 19%であった。移植後 2 年における非再発死亡率は 10.2%と非常に低かった。毒性については、移植後微小血管内皮障害を 19%に認めた。ブスルファンとシクロフォスファミドによる移植前処置を用いられた症例では、特に頻度が高かった（55%）。

結論：タクロリムスとシロリムス併用は、急性移植片対宿主病予防として有効である。移植前処置にブスルファンを投与された症例では、移植後微小血管内皮障害のリスクが高い可能性があり、注意が必要である。

<日本における臨床試験等>

日本における移植片対宿主病に対するシロリムスの臨床試験に関するまとまった報告は無い。

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

- 1) Cutler, C. and J. H. Antin (2010). "Sirolimus immunosuppression for graft-versus-host disease prophylaxis and therapy: an update." *Curr Opin Hematol* 17(6): 500-504.

シロリムスは、ステロイド抵抗性の急性移植片対宿主病および慢性移植片対宿主病に対し、投与を考慮されるべきである。また、シロリムスは、移植片対宿主病の予防に関しても有望である。現在、既存の免疫抑制療法に比べて優位性があるかどうか検討する目的で、ランダム化試験が実施されている。

(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) 標準的治療としての記載はされていない。

<日本における教科書等>

1) 標準的治療としての記載はされていない。

(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

本邦における臨床使用実態についてまとまった報告は無い。

(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>

海外における臨床試験により、本薬剤は、急性移植片対宿主病の予防および治療、慢性移植片対宿主病の予防、のいずれに対しても有効であることが示されている。

<要望用法・用量について>

先行論文に基づいて設定するが、体格の違い等により海外の用量と変更が必要である可能性があり、血中濃度が 3-12ng/ml となるよう投与量を調整するのが妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

現在、急性移植片対宿主病の予防の中心は、カルシニューリン阻害剤（タクロリムス、シクロスポリン）とメソトレキセートの併用である。カルシニューリン阻害剤は、脳症（タクロリムス脳症、シクロスポリン脳症）を合併し中止を余儀なくされる症例があるほか、重篤な腎障害などの合併症を引き起こす可能

性がある。また、メソトレキセートは、骨髄抑制作用により造血細胞移植後の生着を遅延させるほか、粘膜障害（口内炎等）の合併症がある。シロリムスは、これらの薬剤と副作用のスペクトラムが異なるため、シロリムスの使用により移植成績を向上させることが期待できる。さらに、慢性移植片対宿主病に対しては、現在用いられている治療（カルシニューリン阻害剤、ステロイド剤等）の有効性は限られており、本薬剤が治療の中心となる可能性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 移植片対宿主病のリスクが高い移植（HLA 不適合血縁者間移植、非血縁者間移植）における急性移植片対宿主病予防の第 I/II 相試験
 - 2) 治療抵抗性の急性移植片対宿主病に対する治療の第 I/II 相試験
 - 3) 慢性移植片対宿主病に対する治療の第 I/II 相試験
- 以上につき、シロリムスの血中濃度モニタリングを併用しながら行う。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Hoda, D., J. Pidala, et al. (2010). "Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease." *Bone Marrow Transplant* 45(8): 1347-1351.
- 2) Jurado, M., C. Vallejo, et al. (2007). "Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease." *Biol Blood Marrow Transplant* 13(6): 701-706.
- 3) Rodriguez, R., R. Nakamura, et al. (2010). "A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens." *Blood* 115(5): 1098-1105.
- 4) Cutler, C. and J. H. Antin (2010). "Sirolimus immunosuppression for graft-versus-host disease prophylaxis and therapy: an update." *Curr Opin Hematol* 17(6): 500-504.