

(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<br>(該当するものにチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 学会<br>(学会名; 日本造血細胞移植学会 )<br><input type="checkbox"/> 患者団体<br>(患者団体名; )<br><input type="checkbox"/> 個人<br>(氏名; ) |  |
| 優先順位                    | 12 位 (全 14 薬剤 要望中)  |  |
| 要望する医薬品                 | 成分名<br>(一般名)  | トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) 注射用  |
|                         | 販売名   | リコモジュリン  |
|                         | 会社名   | 旭化成ファーマ  |
|                         | 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<br>(選定理由)<br>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<br>(該当するものにチェックする。)  | <input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬<br><p style="text-align: center;">適応外薬</p> |
| 要望内容                    | 効能・効果<br>(要望する効能・効果について記載する。)   | 汎発性血管内血液凝固症, <u>造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症)</u>   |
|                         | 用法・用量<br>(要望する用法・用量について記載する。)   | 380 U/kg/日   |
|                         | 備考<br>(該当する場合はチェックする。)  | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(特記事項等)   |
| 「医療上の必要性に係る基準」への        | 1. 適応疾病の重篤性<br><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)<br><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>該当性<br/>(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"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br/>(上記の基準に該当すると考えた根拠)<br/>造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群(肝中心静脈閉塞症)は、重症例では60~90%の致死率が報告されているため。</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><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<br/>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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<br/>(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></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)<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>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) <u>に下線</u> |  | 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) <u>に下線</u>   |                                    |  |    |          |      |       |  |       |  |    |  |    |          |      |       |  |       |  |    |  |    |          |      |       |  |       |  |    |  |    |          |      |       |  |
| 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  |                                    |  |    |          |      |       |  |       |  |    |  |    |          |      |       |  |       |  |    |  |    |          |      |       |  |       |  |    |  |    |          |      |       |  |

|    |   |  |      |
|----|---|--|------|
|    |   | 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   |      |
|    | 欧米等 6 か国での標準的使用状況<br>（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。） | <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<br>〔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<br>ン名   | 標準的使用なし  |      |
|    | 効能・効果<br>（または効能・<br>効果に関連の<br>ある記載箇所）   |  |      |
|    | 用法・用量<br>（または用法・<br>用量に関連の<br>ある記載箇所）   |  |      |
|    | ガイドライン<br>の根拠論文   |  |      |
|    | 備考  |  |      |
| 英国 | ガイドライ<br>ン名   | 標準的使用なし  |      |
|    | 効能・効果<br>（または効能・<br>効果に関連の<br>ある記載箇所）   |  |      |
|    | 用法・用量<br>（または用法・<br>用量に関連の<br>ある記載箇所）   |  |      |
|    | ガイドライン<br>の根拠論文   |  |      |
|    | 備考  |  |      |
| 独国 | ガイドライ<br>ン名   | 標準的使用なし  |      |

|  |       |                               |         |
|--|-------|-------------------------------|---------|
|  |       | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |         |
|  |       | 用法・用量<br>(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<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |         |
|  |       | 用法・用量<br>(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<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |         |
|  |       | 用法・用量<br>(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<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  |
|  | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>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にて肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）に対するトロンボモデュリン使用の報告につき検索した。

<海外における臨床試験等>

1) なし

<日本における臨床試験等>

臨床試験の報告は無いが、下記3篇の症例報告が公表されている。

1) Ikezoe, T., K. Togitani, et al. (2010). "Successful treatment of sinusoidal obstructive syndrome after hematopoietic stem cell transplantation with recombinant human soluble thrombomodulin." Bone Marrow Transplant 45(4): 783-785.

肝類洞閉塞症候群と診断された2例に対してトロンボモデュリンを投与したところ改善を認めた。

2) Ohwada, C., M. Takeuchi, et al. (2011). "Successful treatment with recombinant soluble thrombomodulin of two cases of sinusoidal obstructive syndrome/hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation." Am J Hematol 86(10): 886-888.

3) Nakamura, D., M. Yoshimitsu, et al. (2011). "Recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of hepatic sinusoidal obstructive syndrome

post allogeneic hematopoietic SCT." Bone Marrow Transplant in press.

一方で、造血幹細胞移植後にトロンボモデュリンと投与して脳出血を起こした症例が報告されており、注意が必要であると考えられる。

- 4) Tsubokura, M., T. Yamashita, et al. (2011). "Fatal intracranial hemorrhage following administration of recombinant thrombomodulin in a patient after cord blood transplantation." Bone Marrow Transplant 46(7): 1030-1031.

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

- 1) なし

(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) なし

<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)

(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>

肝類洞閉塞症候群は、重症化すると予後は極めて不良であり、現在のところ有効な治療法は存在しない。発症機序には過剰な凝固反応と高サイトカイン状態が関与しているものと考えられている。トロンボモデュリンは、汎発性血管内血液凝固症に対して承認されている薬剤であり、過剰な凝固反応と高サイトカイン状態のいずれに対しても効果があることが明らかとなっている。肝類洞閉塞症候群は症例数が限られ、通常の薬剤のような臨床試験を行うことは困難と考えられるため、上記の症例報告に基づいて本要望を行うものである。

<要望用法・用量について>

汎発性血管内血液凝固症に対して承認されている投与量である 380 U/kg とする。

<臨床的位置づけについて>

肝類洞閉塞症候群に対する治療の第一選択として用いる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 肝類洞閉塞症候群に対するトロンボモデュリン アルファの第 I/II 相試験を少数例にて行う

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Ikezoe, T., K. Togitani, et al. (2010). "Successful treatment of sinusoidal obstructive syndrome after hematopoietic stem cell transplantation with recombinant human soluble thrombomodulin." *Bone Marrow Transplant* 45(4): 783-785.
- 2) Ohwada, C., M. Takeuchi, et al. (2011). "Successful treatment with recombinant soluble thrombomodulin of two cases of sinusoidal obstructive syndrome/hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation." *Am J Hematol* 86(10): 886-888.
- 3) Nakamura, D., M. Yoshimitsu, et al. (2011). "Recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of hepatic sinusoidal obstructive syndrome post allogeneic hematopoietic SCT." *Bone Marrow Transplant* in press.
- 4) Tsubokura, M., T. Yamashita, et al. (2011). "Fatal intracranial hemorrhage following administration of recombinant thrombomodulin in a patient after cord blood transplantation." *Bone Marrow Transplant* 46(7): 1030-1031.