

(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	7 位 (全 14 薬剤 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	インフリキシマブ
	販売名	レミケード
	会社名	田辺三菱製薬
	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 type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <div style="text-align: right;">適応外薬</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 (GVHD)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	5mg/kg を点滴静注、1 コース 3 回 (初回、2 週後、6 週後)
	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	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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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 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>GVHD に対する免疫抑制薬はあるものの、GVHD 発症の原因となるサイトカインのひとつである TNF-α をターゲットとした分子標的治療薬はない。</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>	<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 か国での承認内容]</p>																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="399 1339 1391 1384">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 data-bbox="399 1384 507 1579" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1384 762 1429">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1384 1391 1429">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1429 762 1473">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1429 1391 1473"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1473 762 1518">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1473 1391 1518"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1518 762 1579">備考</td> <td data-bbox="762 1518 1391 1579"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1579 507 1774" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1579 762 1624">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1579 1391 1624">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1624 762 1668">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1624 1391 1668"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1668 762 1713">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1668 1391 1713"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1713 762 1774">備考</td> <td data-bbox="762 1713 1391 1774"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1774 507 1968" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="507 1774 762 1818">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1774 1391 1818">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1818 762 1863">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1818 1391 1863"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1863 762 1908">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1863 1391 1908"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1908 762 1968">備考</td> <td data-bbox="762 1908 1391 1968"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1968 507 1995">仏国</td> <td data-bbox="507 1968 762 1995">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1968 1391 1995">承認なし</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
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	
	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。)	<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	不明	
	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	不明	
	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	不明	

		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	不明
		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	不明
		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	不明
		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 を利用して、GVHD x Infliximab で検索を行なった。検索結果 GVHD に対する Infliximab の臨床試験に関する英文論文を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Dec;15(12):1555-62.

A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease.

An open-labeled, phase III trial was conducted to determine if the addition of infliximab to steroids could improve results for patients with newly diagnosed grade II-IV aGVHD. Patients with newly diagnosed aGVHD derive no benefit from the addition of anti-TNF-alpha therapy with infliximab when compared to corticosteroids alone¹⁾.

2) Bone Marrow Transplant. 2007 Sep;40(5):473-80.

Infliximab for GVHD therapy in children.

We retrospectively evaluated the efficacy and safety of infliximab 10 mg/kg i.v. once a week for a median of eight doses (range 1-162) in 24 children with steroid-resistant GVHD. Infliximab appears to be well-tolerated and to have activity in steroid-resistant GVHD²⁾.

3) Haematologica. 2004 Nov;89(11):1352-9.

Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. We performed a retrospective analysis to evaluate the activity of infliximab

in 32 patients with severe steroid-refractory acute GVHD. We conclude that infliximab is active in the treatment of severe steroid-refractory acute GVHD, particularly when the intestine is involved. Infections commonly followed its administration³⁾.

4) Blood. 2004 Aug 1;104(3):649-54.

Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD.

In this study we retrospectively evaluated 134 patients who had steroid-refractory acute GVHD. In conclusion, infliximab was well tolerated and active for the treatment of steroid-resistant acute GVHD, particularly with gastrointestinal tract involvement. Survival after steroid-resistant acute GVHD continues to be problematic. The possibility of excessive fungal and other infections must be explored further⁴⁾.

5) Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14:1783-89.

Addition of Infliximab to Standard Acute Graft-versus-Host Disease Prophylaxis following Allogeneic Peripheral Blood Cell Transplantation

The addition of infliximab to standard GVHD prophylaxis did not lower the risk of GVHD and was associated with an increased risk of bacterial and invasive fungal infections¹²⁾.

<日本における臨床試験等>

1) 日本では臨床試験の発表論文がない。

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

1) Bull Cancer. 2007 Jan;94(1):33-41.

Role of monoclonal antibodies in the treatment of acute graft versus host disease

Recent experimental data indicate that acute GvHD develops in three phases: epithelial-cell injury caused by the conditioning regimen (Pre transplant phase); activation of donor T lymphocytes (T-cell activation phase); and the effector phase. Unfortunately, little progress has been done in the treatment of acute GvHD. Several approaches using monoclonal antibodies against cytokines or other molecules involved in the pathophysiology of acute GvHD have been used, especially for the treatment of steroid resistant acute GvHD⁵⁾.

2) Semin Oncol. 2003 Aug;30(4):509-19.

Monoclonal antibodies for the prevention and treatment of graft-versus-host disease.

Among newly developed agents suitable for the prevention and treatment of GvHD, monoclonal antibodies hold much promise. Monoclonal antibodies currently available, such as infliximab and anti-interferon-gamma

(anti-IFN-gamma), are capable of blocking of the action of initiating and effector cytokines. Daclizumab, infliximab, visilizumab, and ABX-CBL have shown promising activity in steroid-resistant acute GvHD in early clinical testing. This review summarizes current experience with monoclonal antibodies in the management of acute and chronic GvHD. Over the next decade, however, the challenge will be to define the relative place of these antibodies in the therapeutic armamentarium for GvHD and their impact on long-term survival⁶⁾.

(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) The EBMT-ESH Handbook The 2008 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation Chapter 11. Graft versus host disease

In case of visceral GvHD, despite concerns about toxicity, second line treatment can be either polyclonal antibodies (i.e. ATG) or monoclonal antibodies.⁷⁾

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本造血細胞移植学会ガイドライン GVHD⁸⁾

TNF 阻害(保険適応外)

1 TNF 阻害薬として、人の免疫グロブリンとマウスの免疫グロブリンのキメラで・モノクローナル抗 TNF 抗体で・ある Infliximab と、可溶性 TNFp75 受容体と IgG の Fc 部分の融合タンパクで・ある Etanercept か・使用されている。前者か・可溶性 TNF, 細胞膜結合型 TNF の両者を標的とするのに対し、後者は TNF の細胞上のレセプターへの結合を阻害する。結核, 真菌など・の感染症の発症リスクの上昇に注意か・必要で・ある⁹⁾。

2 Infliximab(保険適応外)

Infliximab は欧米で・は 10mg/kg を週 1 回, 平均 4 回程度の点滴投与か・行われている。しかし この用法・用量は GVHD に対する臨床試験によって決定されたもので・はなく, わか・国で・は, クロウン病に対する投与法に準拠し, 5mg/kg の投与か・行われている¹⁰⁾。全奏成功率(CR+PR) は60-80%程度で・, 臓器別有効率で・は, 消化管, 皮膚で・高いか・, 肝臓に対する有効率は 50%以

下で「ある」^{3, 4 11)}. 小児例で「の」使用経験も報告されている²⁾. また初期治療として、mPSL 単剤と mPSL+infliximab 併用の第 III 相ランダム化比較試験が「行われたか」、有効性に差はみられていない¹¹⁾.

(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) Leuk Lymphoma, 2003 Dec;44(12):2095-7.

Infliximab for the treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease in three patients after allogeneic hematopoietic transplantation.

Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is a serious complication of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). Patients with severe aGVHD not responding to treatment with steroids have a poor prognosis. We treated three patients with severe aGVHD refractory to steroids with infliximab. Patients (MDS 1, NHL 1, ALL 1) developed grade II-IV GVHD at a median of 13 days (range 9-17) after non-myeloablative PBSCT (HLA mismatched). All patients had received treatment with high-dose steroids for a median of 7 days (range 7-10) in addition to mycophenolate mofetil (MMF) (one). Infliximab was given in 3 weekly doses of 5 mg/kg. In one of three patients a partial resolution of diarrhea and minor improvement of skin were observed. One patient died with refractory GVHD. Infliximab is apparently an effective drug for the treatment of aGVHD, but can be more effective at doses of 5 mg/kg or higher and/or by administering it repeatedly every week¹⁰⁾.

2) Infliximab が奏功したステロイド抵抗性消化管 GVHD の一例
札幌北楡病院 宮園卓宣等、第 67 回日本血液学会発表(2005 年)

3) 日本小児血液学会雑誌、20, 1, 16-21, (2006)

Infliximab for Pediatric Patients with Graft-versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

急性 GVHD に対して免疫抑制剤の継続が困難な 4 例に対して Infliximab を投与し、3 例で臨床効果が認められた。

(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) Infliximab は GVHD の発症に関与する炎症性サイトカインである TNF- α を選択的に抑制する分子標的薬である。感染症対策を講ずることで安全性を確保して、GVHD の発症予防および難治性の GVHD に対する効果が期待される。

<要望用法・用量について>

1) 安全性が確立されているクローン病に対する投与法に準拠し、5mg/kg の点滴静注を、1 コース3回（初回、2 週後、6 週後）投与することが妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 移植前処置後の組織障害による GVHD 発症前の TNF- α 産生の抑制を目的としての Infliximab 予防投与と、急性 GVHD 発症後の活性化 T 細胞からの TNF- α 産生を抑制することを目的とした発症早期の投与が期待される。また、難治性の消化管 GVHD に対する効果が期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) Infliximab 予防投与による急性 GVHD の発症頻度、重症度をエンドポイントとした前向き第 II 相臨床試験

(方法) 非血縁者間同種移植症例を対象として、GVHD 予防に移植前処置後に Infliximab を投与した症例の急性 GVHD、感染症の発症頻度および生存率を解析する。

2) 急性 GVHD 発症後、初期治療として mPSL と infliximab の第 II/III 相ランダム化比較試験

(方法) 非血縁者間同種移植症例を対象として、GradeII 以上の急性 GVHD を発症した症例の初期治療として mPSL と infliximab にランダム化し、GVHD の改善効果、感染症の発症頻度および生存率を解析する。

3) ステロイド抵抗性消化管 GVHD に対する Infliximab の第 II 相臨床試験

(方法) ステロイド抵抗性消化管 GVHD 症例を対象として、Infliximab 5mg/kg を点滴静注、1 コース3回（初回、2 週後、6 週後）投与し、GVHD の改善効果、感染症の発症頻度および生存率を解析する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Couriel DR et al. A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Dec;15(12):1555-62.

2) Sleight BS et al. Infliximab for GVHD therapy in children. Bone Marrow Transplant. 2007 Sep;40(5):473-80.

3) Patriarca F et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Haematologica. 2004 Nov;89(11):1352-9.

4) Couriel D et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment

of acute GVHD. Blood. 2004 Aug 1;104(3):649-54.

5) Bay JO et al. Role of monoclonal antibodies in the treatment of acute graft versus host disease. Bull Cancer. 2007 Jan;94(1):33-41.

6) Bruner RJ et al. Monoclonal antibodies for the prevention and treatment of graft-versus-host disease. Semin Oncol. 2003 Aug;30(4):509-19.

7) The EBMT-ESH Handbook The 2008 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation Chapter 11. Graft versus host disease

8) 日本造血細胞移植学会ガイドライン GVHD

9) Marty FM et al. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. Blood. 2003 Oct 15;102(8):2768-76.

10) Yamane T et al. Infliximab for the treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease in three patients after allogeneic hematopoietic transplantation. Leuk Lymphoma. 2003 Dec;44(12):2095-7.

11) Antin JH et al. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2004 Oct;10(10):655-68.

12) Hamadani M et al. Addition of Infliximab to Standard Acute Graft-versus-Host Disease Prophylaxis following Allogeneic Peripheral Blood Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14:1783-89.