

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	3 位 (全 8 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン静注用
	販売名	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
	会社名	ジェンザイム・ジャパン
	国内関連学会	日本肝臓移植研究会 (選定理由) 本申請の対象臓器である肝臓移植を専ら扱う学会であるため。
	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
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1.5 mg/Kg を 7~14 日間連続投与 白血球数が 2000-3000/mm ³ 又は、血小板数が 50000-75000/mm ³ になれば、半量に減量する。白血球数が 2000/mm ³ 以下又は、血小板数が 50000/mm ³ 以下になれば中止する。
	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) 小児においても、治療抵抗性の拒絶反応を発症することは稀ではなく、予後は成人より不良であるため。
「医療上の必要性	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)	

<p>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。)</p>	<p><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> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>肝臓の移植後には、腎臓と同様、拒絶反応が発症し、現在承認されているステロイドのパルス療法やカルシニューリン阻害薬の増量では治療できない拒絶反応が発症することも稀ではない。上記の臓器において、これら難治性の拒絶反応を治癒できないと予後は極めて不良であり、致死的事であることがほとんどである。また仮に治癒したとしても、移植グラフト機能が著しく傷害されたり、慢性拒絶反応に移行したりしやすく mobidity も極めて低い状態となるため、アの基準に該当すると考えた。</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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>まず、現在承認されているステロイドのパルス療法やカルシニューリン阻害薬の増量では治療できない拒絶反応が発症した場合には、後述する抗体製剤を使用しない限り、国内外ともに既存の療法はない。文献的には、放射線照射療法、光化学療法などが散見されるが、合併症も多く、予後不良であり、本製剤を含む抗体製剤の無効例にのみ施行されている例がほとんどである。</p> <p>これまで国内において、当該疾患が発症した際には、ムロモナブ-CD3 注射液（販売名：オルソクロンOKT3注 5mg 5mL）(OKT3) 又は抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン注射液（販売名：リンフォグロブリン注射液 100mg）などを適応外薬として使用してきたが、これらの薬剤もすでに製造・販売が中止されており、本薬剤の替わる薬剤は存在しないため、既存の療法が国内にないと考えた。</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</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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" data-bbox="403 1989 1377 2031"> <tr> <td data-bbox="403 1989 507 2031"></td> <td data-bbox="507 1989 1377 2031">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	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）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Thymoglobuline (Genzyme Europe)
		効能・効果	<u>固形臓器移植における免疫抑制療法</u> - <u>腎、心、肝、膵移植における移植片拒絶の</u> <u>予防</u> - <u>腎、心、肝、膵移植におけるステロイド抵</u> <u>抗性移植片拒絶の治療</u> 再生不良性貧血
		用法・用量	固形臓器移植における免疫抑制療法 <u>移植片拒絶の予防：</u> <u>腎、膵、肝移植後に 1～1.5mg/kg/日を 2～9</u> <u>日間投与する。</u> <u>心移植後に 1～1.5mg/kg/日を 2～5 日間投与</u> <u>する。</u> <u>ステロイド抵抗性移植片拒絶の治療：</u> <u>1.5mg/kg/日を 3～14 日間投与する。</u> 再生不良性貧血：2.5～3.5mg/kg/日を 5 日間 投与する。
		備考	CD3 のモニタリングを行なう
	仏国	販売名（企業名）	Thymoglobuline (Genzyme France)
		効能・効果	・ <u>移植時の免疫抑制：移植片拒絶の予防または</u> <u>治療</u> ・ <u>造血幹細胞移植後の急性及び慢性移植片対</u> <u>宿主病の予防</u> ・ <u>ステロイド抵抗性急性移植片対宿主病の治</u> <u>療</u> ・ <u>再生不良性貧血の治療</u>
用法・用量		・ <u>移植時の免疫抑制：</u> - <u>急性移植片拒絶の予防：1～1.5mg/kg/日</u> <u>を腎、膵または肝移植の場合は移植後 2</u> <u>～9 日間、心移植の場合は移植後 2～5</u> <u>日間投与する。または、総投与量とし</u>	

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			て心移植の場合は 2~7.5mg/kg、他臓器移植の場合は 2~13.5mg/kg を投与する。 ・急性移植片拒絶の治療：1.5mg/kg/日を 3~14 日間、または総投与量として 4.5~21mg/kg を投与する。 ・造血幹細胞移植後の急性及び慢性移植片対宿主病の予防： 血縁 HLA 不適合または非血縁 HLA 適合ドナーからの移植（骨髄または末梢血幹細胞）の場合は、サイモグロブリン 2.5mg/kg/日を移植 4 日前から 2 日前または 1 日前までまたは総投与量として 7.5~10mg/kg を投与することが推奨される。 ・造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性移植片対宿主病の治療： 用量は症例により決定する。通常 2~5mg/kg/日を 5 日間投与する。 ・再生不良性貧血の治療： 2.5~3.5mg/kg/日を 5 日間、または総投与量として 12.5~17.5mg/kg を投与する。
		備考	骨髄異形成症候群における有用性は臨床試験では証明されていない。
	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	
	<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	
効能・効果			

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		(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	
		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	
		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>

【PubMedでの検索】 2011年9月22日

1. 検索式

(thymoglobulin) AND (“liver transplantation”)と(“steroid-resistant rejection”) AND (“liver transplantation”)

2. 検索結果 延べ201報

3. その中より、治療抵抗性の拒絶反応の治療を目的としたサイモグロブリンの使用であると考えられる文献 (Case Report 及び後方視的検討) を検索したが、多くは免疫抑制導入療法に関する論文であった。というのは、すでに本剤を含む抗体製剤は、肝臓における治療抵抗性の拒絶反応の治療薬として確立しており、すでに教科書レベルの事実になっているからである。ここでは、計 32 例の症例報告 2 報述べる。

また、肝臓が実施可能な医療機関は日本国内でも限定的であることから、国内症例の過半数となる北海道大学、東京大学、京都大学、大阪大学の全症例を調査した。

<海外における臨床試験等>

Schmitt T, Phillips M, Sawyer RG, et al. Anti-thymocyte globulin for the treatment of acute cellular rejection following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2010; 55:3224-3234. (文献1)

肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応を来たした症例20例 (ステロイド抵抗性13例、重症拒絶6例と重症・反復性の自己免疫性肝炎1例) に本剤を使用し、全例で拒絶は改善した。3例で再発を見たが、慢性拒絶の例はなかった。平均65.5ヶ月の経過で、3例死亡 (敗血症2例、C型肝炎再発1例) を認めた。内1例が小児例 (14歳) で、拒絶は治療し、5年4ヶ月経過後も良好であった。

Aydogan C, Sexmis S, Aktas S, et al Steroid-resistant acute rejections after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2010;8(2):172-7. (文献2)

285 の成人肝移植症例の内、12 例でステロイド抵抗性の拒絶反応を発症し、本剤で治療し、10 例で拒絶反応は治療した。2 例は慢性拒絶に移行した。重篤な副反応や感染症を認めず、平均 38 ヶ月の経過後再発を認めていない。内 8 例が小児例で、6 例で拒絶反応は治療し、2 例は慢性拒絶に移行した。

<日本における臨床試験等>

国内では本剤の使用例はなく、北海道大学、京都大学、東京大学、大阪大学 4 施設において、ステロイド抵抗性拒絶反応 11 例に OKT3 を使用し、すべて拒絶反応は治療した (2 例は後に死亡)。

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

メタ・アナリシスの報告や Peer-reviewed journal の総説はない

(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>

Busuttil、Klintmalm 編 : Transplantation of the Liver 2nd Edition (2005) Elsevier Saunders (文献 3-1) (1223 頁) (文献 3-2) (1266-1269 頁)

肝臓移植の免疫抑制導入薬として本剤を用いると、非投与と比較して拒絶反応が少ない。特に腎機能低下を合併する症例では、CNI の開始を遅らせても、拒絶反応の頻度が増加しない (文献 7-1 : 1223 頁)。

肝臓移植の場合、拒絶反応を認めた場合、まずは CNI の増量、ミコフェノール酸モフェチルなどの添加を行い、無効な場合、ステロイド療法を行う。これでも無効な場合、抗体製剤を用いるが、抗インターロイキン 2 受容体抗体 (抗 IL2R 抗体) の有効性は証明されていない。一般に OKT3 が使用されてきたが、それでも無効な場合には、本剤などの抗胸腺細胞又はリンパ球抗体製剤が用いられる (文献 7-2 : 1266-1269 頁)。

<日本における教科書等>

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>

なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 特になし

(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

1) 今回要望している臓器については、本邦において臨床試験が実施されていない。本邦において適応外で本剤が各臓器に使用された際の有効性及び安全性の情報は、公表文献、学会報告、各施設の調査 (心臓、肺、脾臓、小腸は国内施行例全例の調査) 等から収集した。

(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) 本剤の無作為化比較試験は存在しないものの、上記のガイドラインや総説、さらには国内の使用経験より、肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の有効性が認められており要望は妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 1.5 mg/Kg を 7~14 日間連続投与は、国外で標準化された投与量であり、下記のように白血球数、血小板数をモニタリングすることにより、安全に使用可能であり、妥当な両と考える。

白血球数が 2000-3000/mm³ 又は、血小板数が 50000-75000/mm³ になれば、半量に減量する。白血球数が 2000/mm³ 以下又は、血小板数が 50000/mm³ 以下になれば中止する。

<臨床的位置づけについて>

現在承認されているステロイドのパルス療法やカルシニューリン阻害薬の増量では治療できない拒絶反応が発症した場合には、後述する抗体製剤を使用しない限り、国内外ともに既存の療法はない。文献的には、放射線照射療法、光化学療法などが散見されるが、合併症も多く、予後不良であり、本製剤を含む抗体製剤の無効例にのみ施行されている例がほとんどである。

これまで国内において、当該疾患が発症した際には、ムロモナブ-CD3 注射液（販売名：オルソクロン OKT 3 注 5mg 5mL）（OKT3）又は抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン注射液（販売名：リンフォグロブリン注射液 100mg）などを適応外薬として使用してきたが、これらの薬剤もすでに製造・販売が中止されており、本薬剤の替わる薬剤は存在しないため、本剤が使用できるようになれば、現時点では治癒又は救命できないような患者を救うことができ、非常に臨床的な意義が大きい。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし

5. 備考

<その他>

世界的には、臓器移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療薬として広く認められている薬剤であり、OKT3 が国内で販売されなくなった現在、治療抵抗性の拒絶反応を発症した患者を救うには本剤しかないものと考えられる。今後、臓器提供が増加し、臓器移植症例が多くなった場合、難治性の拒絶反応を発症する患者も増加することが予想される。これらの患者が死亡することでドナー並びにドナー家族の尊いご意思が無駄になることがないように、治療抵抗性の拒絶反応に対する治療を講じることができるようになることが強く期待される。

6. 参考文献一覧

- 1) Schmitt T, Phillips M, Sawyer RG, et al. Anti-thymocyte globulin for the treatment of acute cellular rejection following liver transplantation. Dig Dis Sci 2010; 55:3224-3234.
- 2) Aydogan C, Sexmis S, Aktas S, et al Steroid-resistant acute rejections after liver transplant. Exp Clin Transplant. 2010;8(2):172-7.
- 3) Busuttil, Klintmalm 編: Transplantation of the Liver 2nd Edition (2005) Elsevier Saunders

[別添資料（添付文書）]

- ① 米国添付文書
- ② 仏国添付文書