

(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 日本移植学会 (学会名；) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
優先順位	1位 (全5要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	バシリキシマブ (抗 CD25 抗体製剤：遺伝子組換え) 静注用
	販売名	シムレクト静注用 20mg、小児用静注用 10mg
	会社名	ノバルティスファーマ株式会社
	国内関連学会	日本心臓移植研究会 (選定理由) 本申請の対象臓器である心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 type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCP を準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載)	・ 下記のような場合の心臓移植後の拒絶反応の予防並びに治療

	する。)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心臓機能低下例 ・ ステロイド非使用が好ましい例（C型肝炎陽性例、小児など） ・ その他、カルシニューリン阻害薬（CNIを一時的に中止又は減量しなければならない時
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重35kg以上では20mgを、35kg未満では10mgを、移植手術2時間前と移植後4日目の2回投与する ・ 本薬剤に対する重篤な過敏反応や移植片が生着しなかったときには二回目の投与は行わない
	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) 小児例は成長・長期合併症の点で早期にステロイドを減量又は中止しなければならない例が多く、また術後の腎機能障害を成人に比して起こし易いので、小児においても適応を希望する
希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	約 <u>3-5</u> 人 <推定方法> 現在国内では年間 30-40 件の心臓移植が行われており、その内小児例は 3-5 例である。今後、脳死臓器提供が増加すれば、それに比例して増加すると予想される。	
国内の承認内容（適応外薬のみ）	(効能・効果) 腎移植後の急性拒絶反応の抑制 (用法・用量) <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重35kg以上では20mgを、35kg未満では10mgを、移植手術2時間前と移植後4日目の2回投与する ・ 本薬剤に対する重篤な過敏反応や移植片が生着しなかったときには二回目の投与は行わない 	
「医療上の必要性に係る基準」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。)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input checked="" 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) ステロイド非使用又は減量が好ましい場合（C型肝炎陽性例、小児など）、腎機能低下、悪性腫瘍などで CNI を一時的に中止又は減量しなければならない場合には、拒絶反応を発症し易く、治療に難渋する場合も少なくない。時には、致命的なる場合もある。 たとえ致命的でなくても、腎機能障害の遷延、C型肝炎の再発、小児では	

	<p>発達障害など、予後を規定するような合併症を引き起こすので、イ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>国内では、上記の状態になって、CNI やステロイドを減量もしくは中止した際には、ミコフェノール酸モフェティル（販売名：セルセプト）やエベロリムス（販売名：サーティカン：心臓移植、腎臓移植でのみ承認）を使用するしかなく、CNI やステロイドを中止にすることはできない（拒絶反応を発症し、移植グラフトが機能廃絶し、レシピエントが死亡するため）。</p> <p>これまでは、ムロモナブ-CD3 注射液（OKT3）（販売名：オルソクロン OKT3 注 5mg 5mL）又は抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン注射液（ATG）（販売名：リンフォグロブリン注射液 100mg）を適用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、これらの薬剤の替わる薬剤は承認されていないため、既存の療法が国内にないと考えた。</p> <p>後述するように、本剤は心臓移植後に OKT3 や ATG と同等の拒絶反応抑制効果を持つとともに、副作用、耐用性については優れているので、特に、腎機能低下例、ステロイド非使用が好ましい例（C型肝炎陽性例、小児など）、その他、カルシニューリン阻害薬（CNI）を一時的に中止又は減量しなければならない時には有用である。</p> <p>また、腎機能障害は移植後の予後、生活水準と費用のどの面においても重要な合併症であり、これを予防することは極めて価値が高いと考える。</p>
備考	

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</p> <p>(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>	
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	<p>米国</p>	<p>販売名（企業名）</p>
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	

		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。）

米国 英国 独国 仏国 加国 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	Clinical Guidelines For Transplant Medications (BC TRANSPLANT: British Columbia 州のガイドライン) (文献 1) (53-57 頁)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	腎臓移植及び膵臓移植 <ul style="list-style-type: none"> 移植直後の拒絶反応の抑制 (パネル反応抗体が80%以上のような拒絶の高リスク症例ではなく、再移植後または多臓器移植などの低又は中リスクの症例、HLAが1つ以上ミスマッチ)

		<p>チである場合が、良い適応である)</p> <p>肝臓移植</p> <ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害 (クレアチニンクリアランス 50ml/min未満、血清クレアチニン値150 μ mole/L以上) を伴った症例。一時的にCNIを減量できる) <p>肺及び心肺移植</p> <ul style="list-style-type: none"> 全ての肺及び心肺移植患者の導入療法として適応
	<p>用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> 20mgを移植手術2時間前と移植後4日目の2回投与する (腎臓、膵臓) 20mgを移植手術中と移植後4日目の2回投与する (肝臓、肺、心肺) (16-17歳の小児はこの用法・用量のため、この記載を残した) <p>小児 (2-15歳)</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 mg/m²(最大20mg)を移植手術2時間前と移植後4日目の2回投与する
	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>

【PubMedでの検索】2013年11月7日

1. 検索式

(Basiliximab) AND ("heart transplantation")

2. 検索結果 66報

3. 小児期心臓移植後に導入治療としてのシムレクトの使用（特に腎機能障害などを伴って CNI の減量又は一時的中止の必要な症例での使用）であると考えられる文献〔症例報告 1 報、後方視的検討 2 報、後方視的検討 2 報（内 1 報は国内）、国際統計 1 報〕を選択した。

また、心移植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、各医療機関に使用状況を調査した。

<海外における臨床試験等>

1) Ford KA, Cale CM, Rees PG, et al. Initial data on basiliximab in critically ill children undergoing heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2005;24: 1284-8.

（文献2）

移植前に人工心肺（ECMO）又は右心補助心臓装着（15例）、カテコラミ使用（9例）、腎機能障害（4例）のある小児計29例（平均年齢7.8歳）心臓移植後に本剤を使用した。移植後早期の死亡は、肺高血圧、右心不全でECMO装着の1例だけであった。本剤使用中、CNI を休薬（19例）又は減量したが、拒絶反応は71回の心筋生検で4回しかなく、リスクのない心臓移植症例と同程度以下であった。感染症の頻度もロウリスク例と差がなく、本剤の副反応は見られなかった。

2) Grundy N, Simmonds J, Dawkins H, et al. Pre-implantation basiliximab reduces incidence of early acute rejection in pediatric heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2009;28:1279-84. （文献3）

小児心臓移植後に、移植前から本剤を57例に、人工心肺終了後に本剤を33例に使用し、本剤非使用例29例と後方視的に検討した。移植前から本剤をした場合、それ以外の2群に比して、有意に移植後1年以内の急性拒絶反応の頻度が少なかったが、感染症の頻度に差はなかった。

3) Dipchand A, Kirk R, Edwards LB, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirteenth official pediatric heart transplantation report-2013 J Heart Lung Transplant 2013;32(10):979-988. （文献4）

（9頁）

国際心肺移植学会の統計によると、小児心臓移植後においてinduction療法は増加傾向にあり、使用例は全体の71%となっている。使用される薬剤の25%がIL2R抗体製剤であった。

<日本における臨床試験等>

2013年2月28日までに施行された152例中、PRA高値例などの拒絶反応のハイリスク例、腎機能軽度低下例など20例にinduction療法として使用された。カルシニューリン阻害薬（CNI）を通常より減量して投与したが、拒絶反応の頻度は増加せず、腎機能障害も改善した。また、移植後の腎機能障害例8例で、CNIを一時的に中止したが、拒絶反応を認めることなく、腎機能は改善した。国内で心臓移植の経験のある7施設全てで使用されたことがある。

国内で9例の小児例に心臓移植が行われているが、3例は移植直後から induction 療法として本剤が、3例は移植後の腎機能障害で ATG (1例) または本剤 (2例) が使用された。全例、腎機能障害は改善し、拒絶反応を認めていない。また、海外渡航移植後の小児 1例で移植後リンパ急増多症 (PTLD) のために多発性の小腸穿孔を来し、腎機能障害を伴った例で本剤を使用し、CNI を減量したが拒絶反応は認めなかった。

1) Ueno T, Fukushima N, Kogaki S, et al. **First Pediatric Heart Transplantation From a Pediatric Donor Heart in Japan. Circ J 2012; 76 :752-754.** (文献5)

国内の小児ドナーからの小児心臓移植例の報告であるが、心臓移植後に腎機能障害を発症したため、本剤を使用してタクロリムスを一旦中止した。腎機能改善後、シクロスポリンに変更したが、拒絶反応を認めなかった。

2) Fukushima N. **Posttransplant Lymphoproliferative Disorder after Cardiac Transplantation in Children: Life Threatening Complications Associated with Chemotherapy Combined with Rituximab. Review article. ISRN Transplantation Volume 2013, Article ID 683420 (文献6) (2頁)**

本誌は小児の PTLD の review であるが、PTLD による小腸多発穿孔例で、本剤を使用し、CNI を減量した例 (上記の例) を報告している。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

メタ・アナリシスの報告はなく以下に代表的な Peer-reviewed journal の総説を挙げる。

1) Denfield SW. **Strategies to Prevent Cellular Rejection in Pediatric Heart Transplant Recipients. Pediatr Drugs 2010; 12 (6): 391-403 (文献7)**

小児心臓移植においても、腎機能障害は重大な合併症であり、予後をしている。移植後に腎機能障害をきたさない事は重要であり、何らかの induction 療法が必要である。また、ステロイドの使用は、感染症の頻度を増加させるだけでなく、成長障害もきたすため、小児心臓移植では早期にステロイドから離脱する事が推奨されている。この際、移植直後に induction 療法を行うことが有効である。ATGの方が、抗IL2抗体製剤より拒絶反応を有意に抑制させるが、副反応 (ショックなど) の頻度が高い。

2) Zuckermann AO, Aliabadi AZ. **Calcineurin-inhibitor minimization protocols in heart transplantation. Transpl Int J 2009;22:78-89. (文献8)**

移植前に腎機能障害があるなど、CNI 投与量を最小限にしたい場合には、induction 療法が有効である。腎機能障害の高リスク症例の心臓移植使用後に本剤使用すると、シクロスポリン投与開始を遅らせ、投与量を減量しても、非使用群と比較して、拒絶反応の頻度、重症度に差はなく、血清クレアチニン値は有意に低値である。

(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) **Heart Handbook: International Transplant Nurses Society (文献9) (25頁)**

この本は、各国の医学書を元に、患者に説明するために作成された本であり、心臓移植

後の免疫抑制薬の基本となる使用法が書かれているが、免疫抑制導入療法に用いる薬として紹介されている。

<日本における教科書等>

1) 松田暉監修：心臓移植 第一版 (2011) Springer Japan 222-223 頁 (文献 10)

心臓移植待機中から腎機能障害があり早期に CNI を投与しにくい場合や、CNI 開始後に腎機能障害をきたした場合に用いる。

(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) 国際心肺移植学会 Task Force 2: Immunosuppression and Rejection (2010 年 11 月)

(文献 11) (20 頁)

まだ検討症例数が少ないので Level などは示していないが、腎機能低下例、小児例で本剤の使用を推奨している。ATG の方が有意に拒絶などが少ないが、安全性 (副反応、感染症のリスクなど) の面で本剤が優れていると記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本循環器学会 小児期心疾患における薬物治療 XIV 小児臓器移植の免疫抑制薬 (文献 12) (238 頁)

小児の心臓移植では、移植前にシムレクトを投与して CD25 要請細胞を減少させると。急性拒絶反応が減少すると述べている

2) 日本移植学会ガイドライン 心臓移植におけるバシリキシマブ (文献 13)

腎機能低下例、ステロイド非使用が好ましい例 (C 型肝炎陽性例、小児など)、その他、カルシニューリン阻害薬 (CNI を一時的に中止又は減量しなければならない時に、本剤の使用を推奨している。

(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、膵臓、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、腎機能障害などにより CNI を減量又は一時的に中止する症例や、拒絶反応のハイリスク症例において、心移植後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) 要望する用法・用量は、海外で推奨されている量であるとともに、国内での使用例もこれに準拠した用法・用量を投与しており、副作用、効果の面で妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 本薬剤は、上記6カ国で腎臓以外の臓器移植後の薬剤として保険収載されていないが、心臓移植の23%の症例で移植直後の免疫抑制導入療法薬として使用されている(文献8)。今回の要望は、その状況を踏まえた上で、単なる導入薬ではなく、移植後のリスクが高いと予想される症例[腎機能障害などCNIの減量又は中止しなければならない症例(文献2)、拒絶反応のハイリスク症例]に限り、本剤を使用することを要望するものである。現時点で本剤に替わる薬剤はなく、腎機能障害など、ハイリスク症例に限って使用すれば、明らかに予後、QOLの両面で成績を改善させ、さらに有用性が高いものになると考える。

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>

「臓器の移植に関する法律」が改正され脳死臓器提供が増加したが、未だにその数は待機患者に比してすくなく、待機中に腎機能障害や感染症をきたす症例も少なくない。このような患者で、心臓移植後の成績を良好にするには、これらの合併症を悪化させないような併用薬が必須である。国内で使用経験から考えて、年間3-5例の使用が見込まれる。本薬剤の使用に伴う医療費は増大するが、腎機能障害など、ハイリスク症例に限って使用すれば、明らかに予後、QOLの両面で成績を改善させ、医療費の大幅な軽減に繋がるものと考えられる。

6. 参考文献一覧

- 1) Clinical Guidelines For Transplant Medications (BC TRANSPLANT: British Columbia州のガイドライン)
- 2) Ford KA, Cale CM, Rees PG, et al. Initial data on basiliximab in critically ill children undergoing heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2005;24:1284-8
- 3) Grundy N, Simmonds J, Dawkins H, et al. Pre-implantation basiliximab reduces incidence of early acute rejection in pediatric heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2009;28:1279-84.
- 4) Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirteenth official pediatric heart transplantation report-2010 J Heart Lung Transplant 2010;29(10):1089-1103.
- 5) Ueno T, Fukushima N, Kogaki S, et al. First Pediatric Heart Transplantation

From a Pediatric Donor Heart in Japan. Circ J 2012; 76 :752-754.

- 6) Fukushima N. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder after Cardiac Transplantation in Children: Life Threatening Complications Associated with Chemotherapy Combined with Rituximab. Review article. ISRN Transplantation Volume 2013, Article ID 683420
- 7) Denfield SW. Strategies to Prevent Cellular Rejection in Pediatric Heart Transplant Recipients Pediatr Drugs 2010; 12 (6): 391-403.
- 8) Zuckermann AO, Aliabadi AZ. Calcineurin-inhibitor minimization protocols in heart transplantation Transpl Int J 2009;22:78-89.
- 9) Heart Handbook: International Transplant Nurses Society 2005
(http://www.texasransplant.org/heart/images/flyer_heartTransplant.pdf)
- 10) 松田暉：心臓移植 第一版（2011）P222-223 Springer Japan
- 11) 国際心肺移植学会 Task Force 2: Immunosuppression and Rejection
(<http://www.isHLT.org/publications/guidelines.asp>)
- 12) 日本循環器学会 小児期心疾患における薬物治療 XIV小児臓器移植の免疫抑制薬。循環器病の診断と治療に関するガイドライン2012：234-243.
- 13) 日本移植学会ガイドライン 心臓移植におけるバシリキシマブ

[別添資料（添付文書）]

- ① 米国添付文書
- ② 欧州添付文書
- ③ 英国添付文書
- ④ ドイツ添付文書
- ⑤ フランス添付文書
- ⑥ カナダ添付文書
- ⑦ 豪州添付文書