

(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

<p>要望者 (該当するものに チェックする。)</p>	<p><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 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1位 (全5要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>バシリキシマブ (抗 CD25 抗体製剤 : 遺伝子組換え) 静注用</p>
	<p>販売名</p>	<p>シムレクト静注用 20mg、小児用静注用 10mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ノバルティスファーマ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小腸移植研究会 (選定理由) 本申請の対象臓器である小腸の移植を専ら扱う学会 であるため。</p>
	<p>未承認薬・適応 外薬の分類 (該当するものに チェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p>(<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)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p>(<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)</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・ 効果について記載)</p> <p>・ 下記のような場合の小腸移植後の拒絶反応の予防 並びに治療</p>	

	する。)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小腸機能低下例 ・ 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>1-3</u> 人 <推定方法> 現在国内では年間 1-5 例 (生体移植約 1-3 例を含む) の小腸移植が行われており、その内小児例は 1-3 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 (致死的な疾患) <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、致死的な場合もある。 たとえ致死的でなくても、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、本剤は小腸移植後に 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 (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		

<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 checked="" 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 (または効能・効果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>

【PubMedでの検索】2013年12月27日

1. 検索式

(Basilximab) AND (“intestinal transplantation)

(Daclizumab) AND (“intestinal transplantation)

2. 検索結果 64報

3. 小児例における抗 IL2R 抗体製剤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 1 報と国際統計 1 報を選択した。

また、小腸の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、国内で施行された全症例を調査した。

<海外における臨床試験等>

1) Bond GJ, George V, et al. Evolutionary experience with immunosuppression in pediatric intestinal transplantation. J Pediatr Surg 2005;40:274-280. (文献1)

小腸移植後に、本剤24例、従来療法52例、ATG 37例に使用し、比較検討した。Inductionを行なった群で、従来群に比して生存率・生着率が有意に良好であった。

2) Kato, T, Tzakis AG, Selvaggi G, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children. Ann Surg 2006;243: 756-766. (文献2)

小腸移植後に抗IL2R抗体製剤51例、従来療法25例、他の抗体製剤18例を使用し、後方視的に比較検討し、抗IL2R抗体製剤使用群が優位に生存率が良好であった。

3) Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, et al. 2003 report of the intestine transplant registry: A new era has dawned. Ann Surg 2005;241: 607-613. (文献3)

1998年以降全世界で施行された小腸移植459例のうち、52%で本剤が使用されており、

induction非施行群に比して、有意に生存率が良好であった。この症例の内、約60%が小児例であった。

<日本における臨床試験等>

2012年6月までに施行された小腸移植（脳死・生体）24例中、induction療法として6例使用され、2例生存している。死亡症例の4例の死亡原因は直接当該製剤によるものではないと考えられる。難治性の拒絶反応の治療として1例使用され、拒絶の再発を認めたが、サイモグロブリンで治癒した。本薬剤の使用により、CNIの投与量を減量でき、腎機能障害・感染症の頻度が減ったことが、小腸移植の成績の向上しに貢献したものと考えられる。このうち小児例は3例であった。

※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) Campara M, Tzvetanov IV, & Oberholzer J. Interleukin-2 receptor blockade with humanized monoclonal antibody for solid organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10(6):959-969. (文献4)

抗 IL2 抗体製剤は、臓器移植後の拒絶反応の予防に大変有効な薬剤である。安全性についても、悪性腫瘍、感染症、死亡の頻度を増加させない。小腸移植の Induction療法としても有効である。

（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>

特になし

<日本における教科書等>

特になし。

（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>

特になし

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本移植学会ガイドライン 小腸移植におけるバシリキシマブ (文献5)

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、小腸の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、他のいずれの臓器においても40%以上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。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、C型肝炎ウイルス陽性例でステロイドの減量又は中止しなければならない症例など)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、小腸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。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) Bond GJ, George V, et al. Evolutionary experience with immunosuppression in pediatric intestinal transplantation. J Pediatr Surg 2005;40:274-280.
- 2) Kato, T, Tzakis AG, Selvaggi G, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children. Ann Surg 2006;243: 756-766.

- 3) Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, et al. 2003 report of the intestine transplant registry: A new era has dawned. Ann Surg 2005;241: 607-613.
- 4) Campara M, Tzvetanov IV, & Oberholzer J. Interleukin-2 receptor blockade with humanized monoclonal antibody for solid organ transplantation. Expert Opin Biol Ther 2010;10(6):959-969.
- 5) 日本移植学会ガイドライン 小腸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