

(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	2 位 (全 8 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	日本肝臓移植研究会 (選定理由) 本申請の対象臓器である肝臓の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。)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下記のような場合の肝臓移植後の拒絶反応の予防並びに治療 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	成人 <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 ・ 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 小児 <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>体重35kg以上では20mgを、35kg未満では10mgを、</u>

		<p><u>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</u></p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><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</p>
<p>「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。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</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) 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><input type="checkbox"/> 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) 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チル (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するため)。 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</p>	

	<p>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、本剤は肝臓移植で 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、いずれの臓器においても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>	
	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			
豪州	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 みを、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 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	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 ・ 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

	<p>載箇所)</p> <p>の症例、HLAが1つ以上ミスマッチである場合が、 良い適応である)</p> <p><u>肝臓移植</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害 (クレアチンクリアランス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。<u>一時的にCNIを減量できる)</u> <p><u>肺及び心肺移植</u></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 (または用法・用量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) <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
	<p>ガイドラインの根拠論文</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I et al. Immunoprophylaxis with basiliximab in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. Liver Transplantation 2002; 8(2):123-131. (文献2) 2. Neuhaus P, Clavien P, Kittur D et al. Improved treatment response with basiliximab after liver transplantation: results from a double blind randomized placebo-controlled trial. Liver Transplantation 2002; 8 (2):132.142. (文献3)
	<p>備考</p>
豪州	<p>ガイドライン名</p> <p>不明</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>

	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】2011年9月22日

1. 検索式

(Basiliximab) AND (“liver transplantation)

2. 検索結果 118報

3. 肝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、C型肝炎陽性などで早期にステロイドを離脱しなければならない症例など）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、肝臓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>

Arora N, McKiernan PJ, Beath SV, et al. Concomitant basiliximab with low-dose calcineurin inhibitors in children post-liver transplantation *Pediatr Transplantation* 2002; 6: 214-218. (文献4)

移植前に腎機能障害を伴った小児期肝臓移植後（肝臓再移植2例、化学療法後1例）3例に本剤を使用した。全例で移植後の腎機能の改善を認め、早期の拒絶反応は通常と差はなかった。

Gras JM, Gerkens S, Beguin C, et al. Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: Clinical and pharmacoeconomic study in 50 children. *Liver Transpl* 14:469-477, 2008. (文献5)

小児肝臓移植後に本剤使用50例、非使用34例を前方視的に比較検討した。本剤使用例では、ステロイドを投与しなかった。3年生存・生着率には差がなかったが、拒絶反応・ウイルス感染症の頻度が有意に低く、身長が有意に高かった。

Ganschow R, Grabhorn E, Schulz A, et al. Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 741-745. (文献6)

小児肝臓移植後の54例に本剤を使用し、historicalな対象群と比較検討した。本剤使用群では早期にステロイドを減量し、全例12ヶ月以内に中止した。生存率には差はなかったが、急性拒絶反応の頻度が有意に低かった。移植後リンパ球増多症、慢性拒絶の頻度には差が

なかった。

<日本における臨床試験等>

国内でのデータは集積できなかった。

(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。

Dell-Olio D, Kelly DA. Calcineurin inhibitor minimization in pediatric liver allograft recipients. *Pediatr Transplantation* 2009; 13: 670–681. (文献7)

小児肝臓移植後の早期にCNIを減量するか、休薬するには何らかのinduction療法が必要である。小児肝臓移植後のATGのデータは少なく、抗IL2抗体製剤の報告が多い。後方視的研究ばかりであるが、拒絶反応の頻度は低下するが、感染症の頻度は少なく、ステロイドを離脱するのに、有用であると報告されている。

(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>

Busuttil, Klintmalm 編 : *Transplantation of the Liver 2nd Edition* (2005) Elsevier Saunders (文献8) (1223頁) (1266-1269頁)

本剤が、他の抗体製剤同様の拒絶反応抑制効果がありながら、抗体製剤の副作用(発熱などの副反応、白血球・血小板減少、感染症など)がない有用な薬剤であると紹介している。特に腎機能障害でCNIを減量しなければならない症例、C型肝炎などでステロイドを減量もしくは中止しなければならない症例での使用を推奨している。

<日本における教科書等>

特になし

<日本におけるガイドライン等>

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>

British Transplantation Society Guidelines for Liver Transplantation for Patients with Non-Alcoholic Steato-Hepatitis First Edition (April 2011) (文献10) 35頁 (<http://www.bts.org.uk/transplantation/immunosuppression/>)

Recommendation 23: 非アルコール性肝疾患に対する肝臓移植後に、ステロイドフリーもしくはステロイド早期離脱(3ヶ月以内)を考える場合には、induction療法(たとえば抗胸腺細胞抗体製剤やインターロイキン2受容体抗体)を考慮すべきである (Level B, Class IIa)

Knechtle SJ: Guidance for Liver Transplant Immunosuppression *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 886-887 (文献14)

C型肝炎陽性者のようにステロイドフリー又はステロイド早期離脱を必要とする場合、感染症を合併してステロイド・CNIを減量したい場合、腎機能障害を合併してCNIの開始

を遅らせたい場合には、抗 IL2 受容体抗体を使用する。

<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、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、肝臓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>

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、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)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、肝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。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える。

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) Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I et al. Immunoprophylaxis with basiliximab in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. Liver Transplantation 2002; 8(2):123-131.
- 3) Neuhus P, Clavien P, Kittur D et al. Improved treatment response with basiliximab after liver transplantation: results from a double blind randomized placebo-controlled trial. Liver Transplantation 2002; 8 (2):132.142.
- 4) Arora N, McKiernan PJ, Beath SV, et al. Concomitant basiliximab with low-dose calcineurin inhibitors in children post-liver transplantation Pediatr Transplantation 2002: 6: 214-218.
- 5) Gras JM, Gerkens S, Beguin C, et al. Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: Clinical and pharmacoeconomic study in 50 children. Liver Transpl 14:469-477, 2008.
- 6) Ganschow R, Grabhorn E, Schulz A, et al. Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. Pediatr Transplant 2005: 9: 741-745.
- 7) Dell-Olio D, Kelly DA. Calcineurin inhibitor minimization in pediatric liver allograft recipients. Pediatr Transplantation 2009: 13: 670-681.
- 8) Busuttil, Klintmalm編: Transplantation of the Liver 2nd Edition (2005) Elsevier Saunders
- 9) British Transplantation Society Guidelines for Liver Transplantation for Patients with Non-Alcoholic Steato-Hepatitis First Edition (April 2011) (<http://www.bts.org.uk/transplantation/immunosuppression/>)
- 10) Knechtle SJ: Guidance for Liver Transplant Immunosuppression American Journal of Transplantation 2011; 11: 886-887

[別添資料 (添付文書)]

- ① 米国添付文書

- ② 欧州添付文書
- ③ カナダ添付文書
- ④ 豪州添付文書