

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

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 (学会名 ; 一般社団法人日本移植学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</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 (遺伝子組換え)</p>	
	<p>販売名</p>	<p>シムレクト小児用静注用 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>日本肝移植学会 (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。</p>	
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>	
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>肝移植後の急性拒絶反応の抑制</p>	
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、幼児・小児にはバシリキシマブ (遺伝子組換え) として 20mg を総用量とし、10mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。</p>	
	<p>備考</p>	<p>(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やすいので、小児においても適応を希望する。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>	
<p>希少疾病用医</p>	<p>約 30-35 人 <推定方法> 現在国内では生体肝移植、脳死肝移植を合わせて年間約 400 件の</p>		

<p>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。)</p>	<p>肝臓移植が行われている。その内小児例は 130-140 例である。諸外国の使用実績からは、約 20-25%が適応となると考えられる。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。</p>
<p>国内の 承認内 容(適応 外薬の み)</p>	<p>(効能・効果) 腎移植後の急性拒絶反応の抑制 (用法・用量) 通常、幼児・小児にはバシリキシマブ(遺伝子組換え)として 20mg を総用量とし、10mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。静脈内注射に際しては、本剤 1 バイアルを添付の溶解液(注射用水) 2.5mL で溶解し、全量を投与する。</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。複数 の項目に 該当する 場合は、 最も適切 な 1 つに チェック する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 <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(術後感染高危険群、小児など)、腎機能低下、悪性腫瘍などでカルシニューリン阻害剤(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、致死的となる場合もある。 たとえ致死的でなくても、腎機能障害の遷延や小児における発達障害など、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> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <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

III-①-50

	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>国内の肝移植における免疫抑制療法は、CNI (タクロリムス、シクロスポリン)、ステロイド、また核酸代謝拮抗剤 (ミコフェノール酸 モフェチル、アザチオプリン) を組み合わせて実施されていることが多い。また中長期的には mTOR 阻害剤 (エベロリムス) が使用されることもある。</p> <p>国内では、「1. 適応疾病の重篤性」に示すような状態となり、CNI やステロイドを減量もしくは中止を要する場合、上記の選択肢を組み合わせて免疫抑制を行わざるを得ないが、適切に免疫状態を管理できなかった場合、拒絶反応が発現し、重篤な場合には移植肝の廃絶により患者が死に至る可能性がある。そこで、上記薬剤に加えて抗体製剤による免疫抑制の有用性が報告されている。</p> <p>その他の肝移植後の免疫抑制剤として有用性が報告されている抗体製剤であるムロモナブ-CD3 (OKT3) や抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン注射液 (ATG) はすでに製造・販売が中止されている。また欧米からその有用性が報告されている抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (rATG)、及び抗 IL-2 受容体抗体 (本剤及びダクリズマブ) は、本邦における肝移植において承認されていない。</p> <p>以上より医療上の有用性として、「ア 既存の療法が国内にない」とした。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 개국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)	<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 개국での承認内容]	
	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)	肝移植に係る承認なし

る。)		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	英国	販売名（企業名）	肝移植に係る承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	独国	販売名（企業名）	肝移植に係る承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	肝移植に係る承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）	肝移植に係る承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名（企業名）	肝移植に係る承認なし	
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 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以下線）		
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)			

III-①-50

		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)	肝臓移植 ・ 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 mol/L 以上) を伴った症例。一時的に CNI を減量できる)
	用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	小児 (2-15 歳) ・ 12 mg/m ² (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	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)
	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】 2021年7月19日

1. 検索式

(Basiliximab) AND (liver transplantation)

2. 検索結果 240 報

3. 肝臓移植後に導入治療としてのバシリキシマブの使用（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、成長障害や長期合併症の点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を選択した。

<海外における使用状況に関する論文>

1) **Kim W, Lake J, Smith M, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report:Liver. Am J Transplant. 2019;19 Suppl 2:184-283.** (文献 4)

年間 8,000 件を超える肝移植が施行されている米国における全国データによると肝移植後の拒絶反応抑制の為に導入治療として、小児例の約 30%に抗 IL-2 受容体抗体が使用されていた。

<海外における臨床試験等>

1) **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 5)

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 例にバシリキシマブ（移植当日と移植後 4 日目に 10mg 静注）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。

2) **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 6)

小児(15歳未満)肝臓移植後にバシリキシマブ使用50例、非使用34例を前方視的に比較検討した。バシリキシマブ使用例（移植当日と移植後4日目に体重35kg未満の小児には10mg静注、体重35kg以上の小児には20mg投与）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。

3) **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 7)

小児肝臓移植後の54例にバシリキシマブを使用し（移植当日と移植後4日目に体重30kg未満の小児には10mg静注、体重30kg以上の小児には20mg投与）、historicalな対照群と比較検討した。バシリキシマブ使用群では早期にステロイドを減量し、全例12カ月以内に中止した。生存率に差はなかったが、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。

4) Mouzaki M, Yap J, Avinashi V, Babu A, Fu A, Deangelis M, Van Roestel K, et al. Basiliximab with delayed introduction of calcineurin inhibitors as a renal-sparing protocol following liver transplantation in children with renal impairment. *Pediatr Transplant* 2013;17:751-756. (文献8)

術前に腎機能障害を有する患児に対して、バシリキシマブ(体表面積 m^2 あたり12mgを手術当日、術後4日目に投与)を用いた免疫抑制プロトコルを用いることで、術前に腎機能を有さない患児(バシリキシマブを使用しないプロトコル)と同等の術後腎機能を示し、かつ急性拒絶反応の頻度は変わらなかった。

<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。

※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

1) Dell-Olio D, Kelly DA. Calcineurin inhibitor minimization in pediatric liver allograft recipients. *Pediatr Transplantation* 2009; 13: 670-681. (文献9)

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IL-2受容体抗体製剤(バシリキシマブを手術当日と術後4日目に投与)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>

1) Busuttil, Klintmalm編: *Transplantation of the Liver 3rd Edition* (2015) Elsevier Saunders (文献10) (1349頁)

バシリキシマブが、他の抗体製剤に比べて副作用が少なく、かつ感染症や移植後リンパ増殖性疾患の発生リスクが上昇しないことを紹介している。免疫抑制導入プロトコルとして用いられる事例が増えており、リンパ球クロスマッチ陽性症例やABO不適合症例、感染ハイリスク群、心血管リスク

を有する症例、また腎機能障害例などで有益と考えられると記載されている。

<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>

1) British Transplantation Society Guidelines for Liver Transplantation for Patients with Non-Alcoholic Steato-Hepatitis First Edition (April 2011) (文献11)

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カ月以内)を考える場合には、induction療法(例えば抗胸腺細胞抗体製剤やIL-2受容体抗体)を考慮すべきである(Level B, Class IIa)。

2) Charlton M, Levitsky J, Aqel B, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. Transplantation 2018;102:727-743. (文献12)

抗IL-2受容体抗体を用いた免疫抑制導入は広く行われるようになってきており、しばしば腎機能障害がある患者に対して腎毒性のあるCNIの使用を遅らせる目的で使用されている。小児肝移植においては、1/3の施設で抗IL-2受容体抗体あるいは抗胸腺細胞グロブリンが使用されている。

3) Knechtle SJ: Guidance for Liver Transplant Immunosuppression American Journal of Transplantation 2011; 11: 886-887 (文献13)

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IL-2受容体抗体を使用する。

<日本におけるガイドライン等>
特に無し

(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

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。2016年～2019年までに肝移植を実施した施設に対するアンケート調査結果によると上記期間5年間に成人105件、小児13件でバシリキシマブが使用

された。

(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>

バシリキシマブ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>

要望する用法・用量は、海外の臨床研究等で使用されている量(移植当日と移植後4日目に10mg 静注)であり、副作用、効果の面で妥当であると考えられる。

<臨床的位置付けについて>

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20%以上の症例で移植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、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、術後感染症後危険群でステロイドの減量又は中止しなければならない症例等に、バシリキシマブを使用することを要望するものである。現時点でバシリキシマブに替わる薬剤はなく、前述の症例に使用すれば、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。

(理由) 海外諸国から報告されている無作為比較試験の結果の他、米国における全国データでは成人症例の約20%、小児症例の約30%に免疫抑制導入療法として用いられるという使用実績等、データが蓄積されており、その有用性についてのエビデンスは示されていると考えられることから。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<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少なく、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。バシリキシマブを用

いることが可能となれば腎機能障害例に対して腎毒性のある薬剤の使用を軽減可能となったり、感染症合併例に対して易感染性を助長するステロイドの減量が可能となったりすることで、明らかに予後、QOL の両面で成績を改善させ、結果として医療費の大幅な軽減に繋がるものと考える。

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) Kim W, Lake J, Smith M, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report:Liver *Am J Transplant*. 2019;19 Suppl 2:184-283.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Mouzaki M, Yap J, Avinashi V, et al. Basiliximab with delayed introduction of calcineurin inhibitors as a renal-sparing protocol following liver transplantation in children with renal impairment. *Pediatr Transplant* 2013;17:751-756.
- 9) Dell-Olio D, Kelly DA. Calcineurin inhibitor minimization in pediatric liver allograft recipients. *Pediatr Transplantation* 2009; 13: 670-681.
- 10) Busuttil、Klintmalm 編 : *Transplantation of the Liver 3rd Edition* (2015) Elsevier Saunders
- 11) 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/>)
- 12) Charlton M, Levitsky J, Aqel B, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2018;102:727-743.

III-①-50

- 13) 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