

(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</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。</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</p> <p><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</p> <p><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肝臓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"> <li>・ 肝機能低下例</li> <li>・ 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）</li> <li>・ 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</li> </ul>
	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"> <li>・ 20mgを移植手術2時間前と移植後4日目の2回投与する</li> <li>・ 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</li> <li>・ 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</li> </ul>
	備 考 （該当する場合はチェックする。）	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 （特記事項等）
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。）	<p>約 <u>200-250</u> 人          &lt;推定方法&gt;          現在国内では年間約 450-500 例（脳死約 35-45 例を含む）の肝臓移植が行われており、上記の適用条件にあう成人例は、これまでの経験で約 40% 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。</p>	
国内の承認内容（適応外薬のみ）	<p>（効能・効果）          腎移植後の急性拒絶反応の抑制          （用法・用量）  <b>成人</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20mgを移植手術2時間前と移植後4日目の2回投与する</li> <li>・ 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</li> </ul>	
「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>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（致命的な疾患）</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）</p> <p>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。</p> <p>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、本剤は肝臓移植後に 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 (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> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="391 1747 502 1803">米国</td> <td data-bbox="502 1747 758 1803">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="758 1747 1396 1803">承認なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="502 1803 758 1848">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1803 1396 1848"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="502 1848 758 1892">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1848 1396 1892"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="502 1892 758 1937">備考</td> <td data-bbox="758 1892 1396 1937"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1937 502 2033">英国</td> <td data-bbox="502 1937 758 2033">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="758 1937 1396 2033">承認なし</td> </tr> </table>		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）
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		
	<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	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"> <li>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つ以上ミスマッチである場合が、良い適応である)</li> </ul> 肝臓移植

		<ul style="list-style-type: none"> <li>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 <math>\mu</math> mole/L以上）を伴った症例。一時的にCNIを減量できる）</li> </ul> <p>肺及び心肺移植</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>全ての肺及び心肺移植患者の導入療法として適応</li> </ul>
	用法・用量 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p><b>成人</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>20mgを移植手術中と移植後4日目の2回投与する（肝臓、肺、<u>心肺</u>）</li> </ul>
	ガイドラインの根拠論文	<ol style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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）</li> </ol>
	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 (“liver transplantation)

2. 検索結果 139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5報（内3報は国内）〕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>

1) Cantatovich M, Metrakos P, Giannetti N, et al. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor “holiday” in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction. *Transplantation* 2002;73:1169-1172. (文献4)

11例の成人臓器移植後（心臓7例、肝臓2例、心腎2例）の急性腎機能障害に対して、抗IL2抗体製剤を使用して、一時的（平均21±51日）にCNIを中止し、腎機能は改善し、拒絶反応を認めなかった。

2) Lupo L, Panzara P, Tandoi F, et al. Basiliximab versus steroids in double therapy immunosuppression in liver transplantation: A prospective randomized clinical trial. *Transplantation* 2008;86: 925-931. (文献5)

肝臓移植後に、本剤26例、ステロイド21例を使用し比較検討した。全体として、拒絶反応の頻度には差がなかったが、本剤使用群では有意に1年生存率が高かった（84.3% vs 61.0%）。C型肝炎陽性例では、本剤使用群の方が、有意に拒絶反応が少なかった。感染症には差がなかった。

3) Verna EC, Farrand ED, Elnaggar AS, et al. Basiliximab induction and delayed calcineurin inhibitor initiation in liver transplant recipients with renal insufficiency. *Transplantation* 2011;91: 1254-1260. (文献6)

移植前後に腎機能障害（透析又は血清クレアチニン値1.5mg/dl以上）を伴った肝臓移植後に本剤を102例に使用した。その際、CNIを一時的に休薬又は減量した。その群と、腎機能正常群で本剤非使用の127例と後方視的に比較検討した。30日及び1年生存・生着率、1年後のクレアチニン1.5mg/dl以上、治療を要する拒絶の頻度に差はなかった。

<日本における臨床試験等>

①北海道大学の経験

100例近くの症例にinductionとして用いている。本剤使用群が入院日数、拒絶反応、

細菌感染症などで非使用群 (control) に比べて成績がよく、検査値でも血清クレアチニン、尿素窒素、総ビリルビンなどが低値であった。

#### ②C型肝炎陽性例での経験

i) 大阪大学：

1) **Marubashi Dono K, Nagano H, et al. Steroid-free living donor liver transplantation in adults: impact on hepatitis C recurrence. Clin Transplant 2009; 23: 904-913.** (文献7)

HCV陽性例29例に使用し、ステロイドフリー率100%、HCV再発率10% (一般的に50%) であった。但しPREEMPTIVEなPEG-IFN使用している

ii) 東京大学：

1) **Togashi J, Sugawara Y, Tamura S, et al. Basiliximab as therapy for acute rejection after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. BioScience Trends. 2011; 5(2):57-60.** (文献8)

HCV肝炎患者3例のステロイド抵抗性の拒絶反応の治療に使用し、拒絶反応の治療を見ている。但し、1例肺炎で移植後8ヶ月目に死亡している。

#### ③腎機能障害例での経験

1) **Marubashi S, Dono K, Nagano H, et al. Efficacy of minimal dosage of calcineurin inhibitor for living donor liver transplant recipients with preoperative renal dysfunction. Hepatogastroenterology. 2011 Mar-Apr;58(106):508-11.** (文献9)

大阪大学で腎機能障害 (クレアチンクリアランス 50ml/min 未満) の症例 17 例のうち、本剤を 6 例し、従来の免疫抑制群 (N 群) 8 例、CNI 低用量で本剤未使用の群 (LD 群) 3 例と比較検討した。本剤使用群では術後腎不全ならなかったが、N 群で 1 例腎不全となった。感染症の頻度は本剤使用群で N 群に比し有意に少なかった (1 例 vs 4 例)。結果、2 年生存率は本剤が N 群、LD 群より良好であった (各々 100%、64%、45%)。

※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) **Ramirez CB, Marino I. The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. Expert Opin Biol Ther. 2007; 7,137-148.** (文献8)

本剤は、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。特に、拒絶反応のハイリスク症例、ステロイドフリー又は早期離脱を計画する症例、術前後に腎機能障害を呈する症例でCNIの開始を遅らせたい場合に有効である。Induction療法としては、移植当日と4日目に投与すれば、経済的である。

### (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) **Busuttil, Klintmalm 編 : Transplantation of the Liver 2<sup>nd</sup> Edition (2005) Elsevier**



**Saunders** (文献 11) (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

(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 12) 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)

2) **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 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) **日本移植学会ガイドライン 肝臓移植におけるバシリキシマブ** (文献 14)

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) 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 >

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、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する。

#### 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) Lupo L, Panzara P, Tandoi F, et al. Basiliximab versus steroids in double therapy

immunosuppression in liver transplantation: A prospective randomized clinical trial. Transplantation 2008;86: 925-931.

- 5) Cantatovich M, Metrakos P, Giannetti N, et al. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor “holiday” in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction. Transplantation 2002;73:1169-1172.
- 6) Verna EC, Farrand ED, Elnaggar AS, et al. Basiliximab induction and delayed calcineurin inhibitor initiation in liver transplant recipients with renal insufficiency. Transplantation 2011;91: 1254-1260.
- 7) Marubashi K, Dono K, Nagano H, et al. Steroid-free living donor liver transplantation in adults: impact on hepatitis C recurrence. Clin Transplant 2009; 23: 904-913
- 8) Togashi J, Sugawara Y, Tamura S, et al. Basiliximab as therapy for acute rejection after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. BioScience Trends. 2011; 5(2):57-60.
- 9) Marubashi S, Dono K, Nagano H, et al. Efficacy of minimal dosage of calcineurin inhibitor for living donor liver transplant recipients with preoperative renal dysfunction. Hepatogastroenterology. 2011 Mar-Apr;58(106):508-11.
- 10) Ramirez CB, Marino I. The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. Expert Opin Biol Ther. 2007; 7, 137-148.
- 11) Busuttil, Klintmalm編: Transplantation of the Liver 2<sup>nd</sup> Edition (2005) Elsevier Saunders
- 12) 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/>)
- 13) Knechtle SJ: Guidance for Liver Transplant Immunosuppression American Journal of Transplantation 2011; 11: 886-887
- 14) 日本移植学会ガイドライン 肝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