

(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</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</p>	<p>・ 下記のような場合の小腸移植後の拒絶反応の予</p>

	(要望する効能・効果について記載する。)	防並びに治療 <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"> ・ 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 ・ 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 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。)	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、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。	
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) 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 	
「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	

	<p>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)</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</p>	<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> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 1960 1378 2011"> <tr> <td data-bbox="406 1960 507 2011"></td> <td data-bbox="507 1960 1378 2011">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		

当国の承認内容を記載する。)	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	
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 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

(Basiliximab) AND (“intestinal transplantation)

(Daclizumab) AND (“intestinal transplantation)

2. 検索結果 64報

3. 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) Sudan DL, Chinnakotla S, Horslen S, et al. Basiliximab Decreases the Incidence of Acute Rejection After Intestinal Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 202;34:940-941. (文献1)

小腸移植後に、本剤22例、従来療法65例に使用し、比較検討した。本剤使用群で拒絶反応の頻度 (8例 vs 56例: P<0.01)、初回拒絶反応までの期間 (38日 vs 15日: P<0.01)、30日以内の拒絶反応の発症 (2例 vs 47例: P<0.01) の点で有意に良好であったが、感染症 (ウイルス性、細菌性とも) には差がなかった。

2) 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2)

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。

<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、拒絶の再発を認めしたが、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。

※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3)

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4)

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、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する。

6. 参考文献一覧

1) Sudan DL, Chinnakotla S, Horslen S, et al. Basiliximab Decreases the Incidence

of Acute Rejection After Intestinal Transplantation. Transplantation Proceedings, 202:34:940-941.

- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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