

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-155
	成分名 (一般名)	バシリキシマブ (遺伝子組換え) 静注用 (バシリキシマブ (遺伝子組換え))
	販売名	シムレクト 静注用 20 mg
	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 (要望された効能・効果について記載する。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下記のような場合の心臓移植後の拒絶反応の予防並びに治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎機能低下例</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> </li> </ul>
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 mg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>
	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)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本剤に対する要望の適応は外国で承認されておらず、また現在でも開発計画はない。国内における心移植数は2010年で23件と非常に限られており(企	

	<p>業-4), 国内での開発には限界がある。</p> <p>本剤は, 国内外で心移植時の導入療法として使用され, 免疫抑制の強化, 並びに CNI など併用免疫抑制剤の減量に伴う有用性が報告されている (要望-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 企業-1, 3, 4)。よって, 国内においても心移植患者における導入療法として本剤の有用性は期待できるが, 国内外で心移植患者を対象とした検証的試験は実施されておらず, その有用性が検証されるには至っていない。</p> <p>したがって, 国内でその有用性を検証するための試験の実施は, 症例数確保の観点から困難であり, 開発は困難であると考えた。</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, 分類し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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>ステロイド非使用又は減量が好ましい場合, 腎機能低下及び悪性腫瘍などで 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, 拒絶反応を発症しやすい。一方で, 免疫抑制が過剰であった場合には感染症が発現し, 治療に難渋する場合も多く, 致死的となる場合もある。致死的な経過に至らない場合でも, 腎機能障害の遷延などの予後に影響する合併症を引き起こす場合があることから, 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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>国内の心移植における免疫抑制療法は, カルシニューリン阻害剤 (CNI: シクロスポリン, タクロリムス), 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) 又は mTOR 阻害剤 (エベロリムス), 及びステロイドの 3 剤を組み合わせて実施されている (企業-4)。</p> <p>CNI やステロイドを減量若しくは中止を要する場合には, この限られた選択肢の中で免疫抑制を管理せざるを得ないが, 適切に管理できなかった場合には, 拒絶反応が発現し, 移植心の廃絶により患者が死に至る危険が伴う。</p> <p>これまで, 抗体製剤としてムロモナブ-CD3 注射液 (OKT3) 又は抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン注射液 (ATG) を適用外薬と使用することもあつ</p>

	たが、これらの薬剤も既に製造・販売が中止されている。また、外国で使用されている抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンは、心移植において承認されていないため、国内における心移植の適応を有した抗体製剤の選択肢はない。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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)	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。)

米国    英国    独国    仏国    加国    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
	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
	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
	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

		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) (要望-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)	肺及び心肺移植 全ての心肺移植患者の導入療法として適応
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	20 mgを移植手術中と移植後4日目に2回投与する
		ガイドラインの根拠論文	腎移植患者及び肝移植患者における本剤を用いた根拠論文は添付されているが、心移植患者を対象に本剤を用いた根拠論文は添付されておらず、他の適応症のデータに基づき推奨されている。
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		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>

1)

学会からの要望書に追加する内容として以下の資料を追加・再掲する。

【PubMedでの検索】2011年12月15日

1. 検索式

(Basiliximab) AND (heart transplantation)

2. 検索結果 57報

3. 本検索結果から、本剤を用いたプロスペクティブ、無作為化比較対照試験のうち、いずれも小規模試験ではあるが、組入れ例数が1群25例以上であった3試験の概略を以下に示す。

<海外における臨床試験等>

**Segovia J, Rodriguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, et al. (2006) A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR Study. Transplantation.; 81(11): 1542-8. (要望-5)**

本試験は、新規成人心移植患者を対象として、本剤群（移植後0日目、4日目に20mgを静注投与）とOKT3群（移植後0～6日に5mg/日を静注投与）とを比較する、多施設共同、12ヵ月、オープン、無作為化比較試験である。併用免疫抑制剤は、CsA、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）及びステロイドであった。本剤群に48名、OKT3群に51名が組入れられた。本試験の主要評価項目である安全性事象（発熱、急性肺水腫、低血圧、頭痛、下痢、神経系障害、リンパ球性髄膜炎又はその他副作用）のいずれかの事象が発現した割合は、本剤群がOKT3群と比較して有意に低かった（4% vs.43%,  $p<0.0001$ ）。副次的評価項目であるグレード3A以上の生検で確認された急性拒絶反応の発現率に本剤群とOKT3群とで違いはなかった（39.6% vs. 40.4%）。

**Mattei MF, Redonnet M, Gandjbakhch I, et al. (2007) Lower risk of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin as induction therapy. Heart Lung Transplant; 26(7): 693-9. (要望-4)**

本試験は、新規成人心移植患者を対象として、本剤群（移植後0日目、4日目に20mgを静注投与）とATG群（移植後3～5日に2.5mg/kg/日を静注投与）とを比較する、多施設共同、6ヵ月、オープン、無作為化比較試験である。併用免疫抑制剤は、CsA、MMF及び

ステロイドであった。本剤群に 38 名，ATG 群に 42 名が組入れられた。本試験の主要評価項目である安全性事象（血清病，アナフィラキシー又は急性過敏症，発疹，治療を要した感染症，発熱，血小板減少症，白血球減少症又はリンパ増殖性疾患）のいずれかの事象が発現した割合は，本剤群が ATG 群と比較して有意に低かった（50.0% vs.78.6%,  $p<0.01$ ）。副次的評価項目である効果不十分（グレード 1B 以上の急性拒絶反応，血行動態異常を伴う急性拒絶反応，抗体治療を要した急性拒絶反応，移植心廃絶，死亡又は追跡調査不能）の発現率に本剤群と ATG 群とで違いはなかった（63.2% vs. 66.7%）。

**Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, et al. (2005) A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. J Heart Lung Transplant; 24(9): 1297-304. (企業-1)**

本試験は，新規成人心移植患者を対象として，本剤群（移植後 0 日目，4 日目に 20 mg を静注投与）とプラセボ群とを比較する，多施設共同，12 ヶ月，二重盲検，無作為化比較試験である。併用免疫抑制剤は，CsA，ミコフェノール酸モフェチル（MMF）及びステロイドであった。本剤群に 25 名，プラセボ群に 31 名が組入れられた。本試験の主要評価項目である安全性のプロファイルに本剤群とプラセボ群との間で著しい差はみられなかった（重篤な有害事象発現率 84% vs. 61.3%，感染症発現率 84% vs. 74.2%）。副次的評価項目であるグレード 3A 以上の生検で確認された急性拒絶反応又は血行動態異常を伴う急性拒絶反応の初回発現までの移植後平均期間は，本剤群がプラセボ群よりも長かったが（73.7±59.68 日 vs. 40.6±53.30 日），有意な差ではなかった。本剤の薬力学的効果の指標である，IL-2 受容体抑制期間（閾値濃度持続期間）は 38±13 日であった。

また，PubMedでは検索されなかったが，海外における本剤の使用状況を示す資料として，以下の報告がなされていた。

**OPTN/SRTR 2009 Annual Report: Table 11.6a Immunosuppression use for induction, 1999 to 2008 recipients with heart transplants. (企業-2)**

米国（OPTN/SRTR）の集計によると，2008年に心移植を受けた患者（2,110名）のうち，52.3%の患者が何らかの抗体導入療法を受けていた。抗IL-2受容体抗体であるバシリキシマブ投与患者の心移植患者全体に対する割合は14.0%，ダクリズマブの割合は11.1%であった。

**(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況**

学会からの要望書に記載されている他に追加資料なし。

**(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況**

学会からの要望書に記載されている他に以下の資料を追加する。

<海外における教科書等>

**Harrison TR, Resnick WR, Wintrobe MM, et al. (2011) Harrison's principles of internal medicine. 18<sup>th</sup> edition; McGraw-Hill Professional, Chapter 235: Cardiac transplantation**

### and prolonged assisted circulation. (企業-3)

多くの移植プログラムで、ポリクローナル又はモノクローナル抗 T 細胞抗体を用いた抗体導入療法が、移植後早期の拒絶反応の発現抑制及び重症化の軽減を目的として実施されている。近年では、抗 IL-2 受容体モノクローナル抗体（バシリキシマブ、ダクリズマブ）が導入療法として用いられており、過剰免疫抑制に至ることなく拒絶反応を抑制している。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

学会からの要望書に記載されている他に追加資料なし。

### (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

学会からの要望書に記載されている他に以下の資料を追加する。

#### 日本心臓移植研究会 (2010) 本邦心臓移植登録報告. 移植; 45(6): 633-7. (企業-4)

国内で 2010 年までの心臓移植患者 73 名（心肺移植 1 名含む）のうち、腎機能障害を有するなどの理由により 24 名（32.9%）に対して導入療法が実施され、うち半数（12 名）がバシリキシマブ投与患者であった。

### (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 >

本剤は、腎移植において移植後の上記の国内外の使用経験、ガイドラインや総説より、心移植患者（特に、腎機能障害などにより CNI を減量又は一時的に中止を必要とする患者、免疫学的高リスク患者など）において、心移植後の急性拒絶反応の抑制及びその有用性が報告されており、期待できるが、心移植患者においてその有用性が完全に検証されるには至っておらず、更なる検討が必要と考えられる。

#### < 要望用法・用量について >

要望用法・用量は、移植後 0 日目及び 4 日目に本剤 20 mg を投与するものであり、加国 BC 州ガイドラインで推奨され（要望-1）、その他に報告されている使用経験と同様である。国内での使用経験もこれと同じ用法・用量に基づいており、いずれも国内外で承認されている腎移植において用いられる用法・用量と違いはない。

心移植患者を対象として検討した本剤の薬力学的効果（IL-2 受容体発現抑制期間）は、同じ用法及び用量を用いた既承認の腎移植と同様であることが報告されており（企業-1）、大規模な有効性を検証する試験は実施されていないが、本剤の有効性は期待できるものと考えられた。プラセボ群と比較した小規模な比較対照試験において、本剤群の忍容性及び安全性に大きな違いはないとされ（企業-1）、国内の使用経験においても、日本人特有の安全性の懸念は報告されていない（要望-7）。したがって、国内外で同じ用法・用量が用

いられている腎移植同様、日本人心移植患者においても要望用法・用量の適応は可能であると考えた。

<臨床的位置づけについて>

本剤は、海外6カ国で腎臓以外の臓器移植後の免疫抑制剤として承認及び保険収載されていないが、心臓移植の27%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（要望-6）。今回の要望は、その状況を踏まえた上で、単なる導入療法ではなく、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、免疫学的ハイリスク症例に対し（要望-2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 企業-3, 4）、免疫抑制を強化する目的で本剤を使用することが考えられる。

現在心移植において使用可能な免疫抑制剤の選択肢は限られており、特に本剤のように導入療法として用いることができる抗体製剤は、承認されていない。したがって、腎機能障害を有する患者、免疫学的ハイリスクな患者など、個々の患者の状態に応じた治療の選択肢として本剤は位置づけられると考えられ、心移植後の予後及びQOLの両面で移植成績を改善することに寄与することが期待できる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当なし

#### 5. 備考

<その他>  
該当なし。

#### 6. 参考文献一覧

要望書参考文献

- 要望-1 BC TRANSPLANT (2011) Clinical guidelines for transplant medications.
- 要望-2 Cantatovich M, Metrakos P, Giannetti N, et al. (2002) Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor “holiday” in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction. *Transplantation.*; 73(7): 1169-72.
- 要望-3 Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH, et al. (2005) Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*; 24(9): 1327-31.
- 要望-4 Mattei MF, Redonnet M, Gandjbakhch I, et al. (2007) Lower risk of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin as induction therapy. *Heart Lung Transplant*; 26(7): 693-9.
- 要望-5 Segovia J, Rodriguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, et al. (2006) A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR Study. *Transplantation.*; 81(11): 1542-8

- 要望-6 Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. (2010) The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-seventh official adult heart transplant report-2010. *J Heart Lung Transplant*; 29(10): 1089-103.
- 要望-7 Oda N, Kato T, Komamura K, et al. (2010) Clinical course and outcome of heart transplant recipients. *Int Heart J*; 51(4): 264-71.
- 要望-8 Ramirez CB, Marino I. (2007) The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther.*; 7(1), 137-48.
- 要望-9 Zuckermann AO, Aliabadi AZ. (2009) Calcineurin-inhibitor minimization protocols in heart transplantation. *Transpl Int J*; 22: 78-89.
- 要望-10 International Transplant Nurses Society (2005) Heart Handbook. (Internet) Available from: <[http://www.texasransplant.org/heart/images/flyer\\_heartTransplant.pdf](http://www.texasransplant.org/heart/images/flyer_heartTransplant.pdf)> (Accessed 6 Jan 2011)
- 要望-11 松田暉 (2011) 心臓移植. 第一版; Springer Japan, p.222-3
- 要望-12 Taylor D, Meiser B, Webber S, et al. (2010) The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. (Internet) Available from <<http://www.ishlt.org/publications/guidelines.asp>> (Accessed 6 Jan 2011)

#### 企業見解書追加文献

- 企業-1 Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, et al. (2005) A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*; 24(9): 1297-304.
- 企業-2 OPTN/SRTR 2009 Annual Report: Table 9.6a Immunosuppression use for induction, 1999 to 2008 recipients with liver transplants. (Internet) Available from: <[http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009/906a\\_li.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009/906a_li.pdf)> (Accessed 20 Dec 2011)
- 企業-3 Harrison TR, Resnick WR, Wintrobe MM, et al. (2011) Harrison's principles of internal medicine. 18<sup>th</sup> edition; McGraw-Hill Professional, Chapter 235: Cardiac transplantation and prolonged assisted circulation.
- 企業-4 日本心臓移植研究会 (2010) 本邦心臓移植登録報告. *移植*; 45(6): 633-7.

#### [別添資料 (添付文書) ]

- ① 米国添付文書 (2005年9月版)
- ② 欧州添付文書 (2011年7月版)
- ③ 加国添付文書 (2011年9月版)
- ④ 豪州添付文書 (2011年6月版)