

(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-156
	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肺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、また現在でも開発の計画はない。国内における肺移植数は 2010 年で 36 件と非常に限られてお	

	<p>り（企業-4）、国内での開発には限界がある。</p> <p>本剤は、国内外で肺移植時の導入療法として使用され、免疫抑制療法の強化、並びに CNI などの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, 企業-2, 3）。よって、国内においても、肺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、国内外で肺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><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、致命的となる場合がある。また、致命的な経過に至らない場合でも、腎機能障害などの生命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>国内の肺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）、及びステロイドの 3 剤を組み合わせられて実施されている。</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、場合によっては移植肺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</p>

	腺細胞ウマ免疫グロブリン注射液（ATG）を適用外薬として使用することもあったが、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、肺移植において承認されていないため、国内における肺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。)	<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		
		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、肺移植患者を 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	
	h 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>

【PubMedでの検索】2011年12月19日

##### 1. 検索式

(Basiliximab) AND (lung transplantation)

##### 2. 検索結果 28報

3. 本検索結果から、組入れ例数が1群25例以上であった無作為化、比較対照試験は報告されていなかった。

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 12.6a Immunosuppression use for induction, 1999 to 2008 recipients with lung transplants (企業-1)**

米国 (OPTN/SRTR) の集計によると、2008年に肺移植を受けた患者 (1,478名) のうち、62.7%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肺移植患者全体に対する割合は28.8%、ダクリズマブの割合は14.0%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 266: Lung transplantation. (企業-2)**

抗 T 細胞抗体又は抗 IL-2 受容体抗体を用いた抗体導入療法が 50%程度の施設で実施され、CNI（シクロスポリン又はタクロリムス）、核酸代謝拮抗剤（アザチオプリン又はミコフェノール酸前駆体）及びプレドニゾロンが基礎的に用いられている。

#### （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。

**大藤剛宏，山根正修，杉本誠一郎，他.(2010) ハイリスク肺移植における basiliximab induction therapyの検討. 移植; 45(S): 198. (企業-3)**

岡山大学で過去三年間に肺移植例 18 名を対象に、本剤を投与した高リスク肺移植 6 名 [術前末梢型膜型人工肺装着例 (ECMO) 2 名，術後 ECMO3 名，術前低腎機能 1 名] をそれ以外の 12 名を低リスク群としてレトロスペクに検証した。全例 CNI を低濃度で管理し、急性拒絶反応発現率は平均 1.3 回であった。生存率は本剤投与高リスク群で、100% (移植後 30 日)，50% (1 年)，50% (1 年) であったのに対し、低リスク群では 100% (30 日)，90% (1 年)，90% (2 年) であった。本剤投与高リスク群での死因は全例感染で、低リスク群では移植後リンパ増殖性疾患であった。

#### （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、肺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、肺移植患者（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）において、肺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、肺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）、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・用量に基づいていると考えられ（企業-3, 4）、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。

国内の使用経験は非常に限られているが、国内外で同じ用法・用量が用いられている腎移植同様、日本人肺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、肺移植の 29%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

(企業-1)。したがって、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て（要望-2, 3, 4, 5, 企業-2, 3）, 免疫抑制を強化する目的で本剤が使用されると考えられる。

現在、肺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、肺移植後の予後及び 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 Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. (2010) The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report-2010. J Herat Lung Transplant; 29(10): 1104-18.
- 要望-3 Clinckart F, Bulpa P, Jamart J, et al. (2009) Basiliximab as an alternative to antithymocyte globulin for early immunosuppression in lung transplantation. Transplantation Proceedings; 41: 607-9
- 要望-4 Ramirez CB, Marino I. (2007) The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. Expert Opin Biol Ther.; 7(1), 137-48.
- 要望-5 松田暉 (2011) 心臓移植. 第一版; Springer Japan, p.222-3
- 要望-6 Lung Transplant Program UCSF Medical Center (2005) Lung Transplant Manual

##### 企業見解書追加参考文献

- 企業-1 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-2 Harrison TR, Resnick WR, Wintrobe MM, et al. (2011) Harrison's principles of internal medicine. 18<sup>th</sup> edition; McGraw-Hill Professional, Chapter 266: Lung transplantation.
- 企業-3 大藤剛宏, 山根正修, 杉本誠一郎, 他. (2010) ハイリスク肺移植における basiliximab induction therapy の検討. 移植; 45(S): 198.

企業-4 肺および心肺移植研究会 (2011) 本邦における肺移植の現状 -肺および心肺移植研究会 Registry Report-. (Internet) Available from:  
<[http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/\\_src/sc1269/838C83W83X83g838A815B838C837C815B83g](http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/_src/sc1269/838C83W83X83g838A815B838C837C815B83g)> (Accessed 19 Dec 2011)

[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)