

(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

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本移植学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2 位 (全 8 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	バシリキシマブ (抗 CD25 抗体製剤: 遺伝子組換え) 静注用
	販売名	シムレクト 静注用 20mg、小児用静注用 10mg
	会社名	ノバルティスファーマ株式会社
	国内関連学会	膵・膵島移植研究会、臨床腎移植学会 (選定理由) 本申請の対象臓器である膵臓移植を専ら扱う学会であるため。
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 (要望する効能・効果について記載する。)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下記のような場合の膵臓移植後の拒絶反応の予防並びに治療 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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 小児 <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重35kg以上では20mgを、35kg未満では10mgを、

		<p>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</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</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すると考え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>(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、致死的な場合もある。</p> <p>たとえ致死的でなくても、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><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チル (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、本剤は対象とする臓器の移植で 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>膵臓移植の場合、腎臓移植後又は腎臓移植と同時に行なわれるため、そのような症例では腎臓移植として保険適応となっているが、膵臓単独で移植を行うこともあり、その際に腎機能障害を合併している事が多いので、本剤の保険適応は非常に意義があると考ええる。</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>	
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	

	<table border="1"> <tr> <td>用法・用量</td> <td>.</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	用法・用量	.	備考	
用法・用量	.				
備考					
<p>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 みを、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。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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	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	ガイドライ	不明		

	国	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	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 ・ <u>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</u>

		<p>が、良い適応である)</p> <p>肝臓移植</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 μ mole/L以上) を伴った症例。一時的にCNIを減量できる) <p>肺及び心肺移植</p> <ul style="list-style-type: none"> 全ての肺及び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)	<p>成人</p> <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 (腎臓、膵臓) 20mgを移植手術中と移植後4日目の2回投与する (肝臓、肺、心肺) <p>小児 (2-15歳)</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 mg/m² (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	
	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】2011年9月22日

1. 検索式

(Basiliximab) AND (“transplantation”)

2. 検索結果 763報

3. 主に腎臓に言及した文献 568 報を除くと、196 報の文献が得られた。その中より、難治性の拒絶反応の治療を目的としたシムレクトの使用であると考えられる文献（Case Report 及び後方視的検討）を心臓 2 報、肺 2 報、肝臓 4 報（3 報は国内）、膵臓 1 報、小腸 1 報と総説 1 報を選択した。

また、心、肺、肝臓、膵臓、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、各医療機関に使用状況を調査した。肝臓については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、心、肺、膵臓、小腸については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>

Chow FYF, Polkinghorne K, Saunderson A, et al. Historical controlled trial of OKT3 versus basiliximab induction therapy in simultaneous pancreas-renal transplantation. NEPHROLOGY 2003;8; 212-216. (文献2)

膵腎同時移植後に、本剤16例、OKT3 12例を使用し比較検討した。生存率、生着率、拒絶反応に差はなかった。移植後の腎機能、日和見感染の頻度は本剤使用群で有意に低かった。

Zhang R, Florman S, Paramesh A, et al. Pancreas transplantation in african american patients using basiliximab induction. Am J Med Sci 2009;337(5):307-311. (文献3)

アフリカ系アメリカ人の膵臓単独移植後45人に本剤を使用すると、生存率・生着率の両面で白人アメリカ人と同等であった。

<日本における臨床試験等>

2010年12月まで行われた膵移植 86 例中 75 例（膵腎同時 68 例、その他 7 例）で使用されており、全例移植前の腎機能障害のための induction 療法として使用された。非使用例との prospective または retrospective な比較臨床試験はないが、膵臓移植後の成績は欧米に比しても良好である。

(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4)**

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。

2)

(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>

Gruessner RWG、Sutherland DER 編 : Transplantation of Pancreas 1st Edition (2004) Springer (文献 5) (270-278 頁)

腎臓移植の免疫抑制導入療法として本剤が FDA で認可されて以来、膵臓移植後に抗 IL2R 抗体製剤が使用される頻度は漸増し、現在では最も用いられる導入療法薬となった (全体の約 40%) (270 頁)。本剤は、OKT3 や ATG に比較して、副反応や白血球・血小板減少、感染症のリスクが少ない特徴がある。

<日本における教科書等>

野澤眞澄監修 : 膵臓移植。糖尿病根治を目指して第一版 (2009) Springer Japan 241 頁 (文献 6)

本剤の使用により、拒絶反応の発生率の減少、生着率の改善が見られ、併用薬剤ときに CNI、ステロイドの減量が可能になる。

<日本におけるガイドライン等>

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>

<日本におけるガイドライン等>

1) 特になし

(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

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、心、肺、肝臓、膵臓、小腸の移植後の難治性の拒絶反応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>

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(文献1,2,5,13-17,20)。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(文献12,19)、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(文献11-13)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、心、肺、肝臓、膵臓、小腸の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。国内で使用経験から考えて、心臓移植の20-30%、肺移植の30-50%、肝臓の20-30%、膵臓の80%以上(膵腎同時移植、腎臓移植後の膵臓移植を含む)、小腸の30%以上で使用されることが予想され、年間200-300例の使用が見込まれる。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考えられる。

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) Chow FYF, Polkinghorne K, Saunder A, et al. Historical controlled trial of OKT3 versus basiliximab induction therapy in simultaneous pancreas-renal transplantation. NEPHROLOGY 2003;8; 212-216
- 3) Zhang R, Florman S, Paramesh A, et al. Pancreas transplantation in african american patients using basiliximab induction. Am J Med Sci 2009;337(5):307-311.
- 4) Ramirez CB, Marino I. The role of basiliximab induction therapy in organ

transplantation. Expert Opin Biol Ther. 2007; 7,137-148.

5) Gruessner RWG、Sutherland DER編 : Transplantation of Pancreas 1st Edition (2004) Springer

6) 野澤眞澄監修 : 膵臓移植。糖尿病根治を目指して第一版 (2009) Springer Japan
[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