

(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	III-①-49
	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 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 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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
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。)	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 ● 肝機能低下例 ● 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 (要望された用法・用量について記載する。)	● 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 ● 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 2 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)

	る。)	
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 年間 <u>112-132</u> 人</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p> <p>現在国内では年間約 400-450 件の肝臓移植が行われており、小児例は 120 件程度であり、成人例は 280-330 件である。要望書の記載に基づき上記の適用条件にあう成人例は 280-330 件の約 40%とした。</p>	
現在の国内の開発状況	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中</p> <p>（ <input type="checkbox"/> 治験実施中                      <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない</p> <p>（ <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                      ）</p> <p>（特記事項等）</p>	
企業としての開発の意思	<p><input type="checkbox"/> あり                      <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>（開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>）</p> <p>本剤に対する要望の適応は外国で承認されておらず、今後も開発計画はない。国内における肝移植件数は 2012 年で年間 422 件であり、レシピエントの年齢が 20 歳以上の成人肝移植は 287 件であった。さらに、治験を実施する場合、主な除外基準として再移植や再々移植例（肝移植件数 422 件中 29 件、約 7%）や ABO 不適合症例（肝移植件数 422 件中 51 件、約 12%）、急性肝不全（初回移植例 393 件中 37 件、約 10%）が挙げられる（企業-1）。これらハイリスク症例を除いた治験の対象患者は、年間 211 件程度と考えられる。このうち本剤の対象となるのは、上記のとおり全体の約 40%の 84 件程度であるため、治験を実施する場合、さらに他の選択・除外基準を考慮すると、対象となる患者は国内で年間 80 名に満たないと考えられる。そのため、国内でも治験の実施を前提とした開発計画はない。</p> <p>なお、本剤は外国において、肝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。これら外国の報告に基づき、国内においても本剤の有用性が期待されるため、2012 年の肝移植件数 422 件に対し、抗 IL-2 受容体抗体が 41 名に使用されている（企業-1）。さらに要望書にあるとおり、日本移植学会が肝移植時の導入療法として、本剤の使用ガイドラインを策定する見込みであるなど（要望</p>	

	<p>-14), 適応外にもかかわらず肝移植時の導入療法として今後も一定の割合で本剤が使用されると考えられる。したがって, 今後実際にガイドラインが公表され, 本剤が使用された症例での詳細な情報がさらに公表・蓄積されることで, 日本人における本適応症に対する本剤の有用性を説明できる場合には, 公知申請も考慮すべき方策であると考えられた。</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 (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 (C型感染陽性例, 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, 致死的となる場合もある。</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 (上記に分類した根拠)</p> <p>国内の肝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: タクロリムス, シクロスポリン), 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 やステロイドの非使用若しくは減量を要する場合には, この限られた選択肢の中で免疫抑制剤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肝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 (rATG), 及び抗IL-2受容体抗体 (本剤及びダクリズマブ [Dac]) は, 肝移植において承認されていない</p>

	ため、国内における肝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)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	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	<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。)</p>	[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) (53-56 頁) (要望 -1)
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	<u>肝臓移植</u> <u>腎機能障害 (クレアチンクレアランス</u> <u>50 mL/min 未満, 血清クレアチニン値</u> <u>150 μmol/L 以上) を伴った症例。移植後, 腎</u> <u>機能が回復するまで CNI の投与開始を遅らせ</u> <u>ることができる。</u>
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	<u>移植手術中又は移植手術直後, 及び移植後 4 日</u> <u>目に 20 mg ずつ, 計 2 回投与する。</u>
		ガイドライ ンの根拠論 文	1. Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I, et al. (2002) Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. Liver Transpl.; 8(2): 123-31. (要 望-2) 2. Neuhans P, Clavien P, Kittur D, et al. (2002) Improved treatment response with basiliximab after randomized placebo-controlled trial. Liver Transpl.; 8(2): 132-42. (要望-3)
		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>

【PubMed での検索】2014 年 8 月 6 日

1. 検索式：(Basiliximab) AND (liver transplantation) AND (randomized)
2. 検索結果：22 報
3. 本検索結果から、以下の 2 項目に該当する試験のうち、組入れ例数が 1 群 50 名以上であった試験の概略を以下に示す。なお、a に該当する報告は 2 報（要望-3、企業-2）、b に該当する報告は 2 報（企業-3、4）であった。
  - a. 本剤と標準療法とのプロスペクティブ、無作為化比較対照試験
  - b. CNI の中止/減量による腎機能低下の抑制、ステロイド離脱/減量を目的とする、本剤を含む免疫抑制療法を用いたプロスペクティブ、無作為化比較対象試験

<海外における臨床試験等>

要望-3) Nauhaus P, Clavien PA, Kittur D, et al. (2002) Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. Liver Transpl.; 8(2):132-42.

(Clinical Guidelines For Transplant Medications [BC Transplant: British Columbia 州のガイドライン] の引用文献番号 10)

目的：新規肝移植患者を対象に、バシリキシマブの有効性及び安全性を評価する。

方法：本試験は、多施設共同、12 ヶ月、二重盲検、無作為化比較試験である。被験者は移植手術の前に以下の 2 群にランダム化された。

- 本剤群（188 名：64 名の HCV 陽性被験者を含む）：シクロスポリン、ステロ

イド, バシリキシマブ (移植手術日, 及び移植後 4 日目にそれぞれ 20 mg を投与)

- プラセボ群 (193 名 : 69 名の HCV 陽性被験者を含む) : シクロスポリン, ステロイド, プラセボ

結果 : 主要な有効性評価項目である移植後 6 ヶ月間の効果不十分 (生検で確認された急性拒絶反応 [BPAR], 死亡又は移植肝廃絶) の発現率は, 本剤群がプラセボ群と比較して低かったが, 有意差は認められなかった (44.1% vs 52.8%,  $p=0.091$ )。本結果を HCV 特性ごとに評価した場合, HCV 陽性コホートでの BPAR 発現率は本剤群とプラセボ群とで差はなかったが (39.1% vs 36.2%), HCV 陰性コホートでの BPAR 発現率は本剤群でプラセボ群と比較して有意に低く (33.1% vs 47.6%,  $p=0.034$ )。試験全体の有効性結果が本剤群とプラセボ群とで差が認められなかった要因として, HCV 再発の影響が考えられた。効果不十分の項目に HCV 再発を加えて評価した場合, 効果不十分の発現率は, 本剤群でプラセボ群と比較して有意に低かった (51.6% vs 64.8%,  $p=0.009$ )。安全性の評価項目として, 感染症及び重篤な感染症の発現率は, 本剤群とプラセボ群とで同様であった (感染症: 80.3% vs 83.4%, 重篤な感染症: 37.2% vs 35.8%)。

企業-2) Schmeding M, Sauer IM, Kiessling A, et al. (2007) Influence of basiliximab induction therapy on long term outcome after liver transplantation, a prospectively randomized trial. *Ann Transplant.*; 12(3):15-21.

目的 : 新規肝移植患者を対象に, バシリキシマブによる導入療法の安全性及び有効性を評価する。

方法 : 本試験は, 単施設, 36 ヶ月, オープン, 無作為化比較試験である。被験者は移植手術の前に以下の 2 群にランダム化された。

- 本剤群 (51 名) : タクロリムス, ステロイド, バシリキシマブ (移植手術日及び移植後 4 日目にそれぞれ 20 mg を投与)
- 非投与群 (48 名) : タクロリムス, ステロイド

結果 : 有効性の評価項目である拒絶反応の発現率は本剤群と非投与群とで同様であった (それぞれ 56% vs 51%)。また, 安全性評価項目のうち, 本剤群で非投与群よりも発現率が高かったのは重度なウイルス感染 (それぞれ 41% vs 32%) 及び真菌感染 (19% vs 10%) であった。重度な細菌感染の発現率は投与群間で差はなかった (いずれも 58%)。

企業-3) Lladó L, Xiol X, Figueras J, et al. (2006) Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: results from a prospective multicenter randomized study. *J Hepatol.*; 44(4):710-6.

目的 : 新規肝移植患者を対象に, ステロイド非使用の免疫抑制療法の有効性及び安全性を評価する

方法：本試験は、多施設、12 ヶ月間、非盲検、無作為化比較試験である。被験者は移植手術の前に以下の 2 群にランダム化された。

- ステロイド群 (102 名)：シクロスポリン、バシリキシマブ (移植手術日、移植後 4 日目にそれぞれ 20 mg 投与)、ステロイド
- ステロイド非投与群 (96 名)：シクロスポリン、バシリキシマブ (移植手術日、移植後 4 日目にそれぞれ 20 mg 投与)

結果：有効性評価項目である生検で確認された急性拒絶反応 (BPAR) は、ステロイド群とステロイド非投与群とで差は認められなかった (13% vs 18%,  $p=0.33$ )。本結果を HCV 特性ごとに評価した場合、HCV 陽性コホートでは、投与群間で BPAR の発現率に差は認められなかったが (16% vs 9%,  $p=0.37$ )、HCV 陰性コホートでは、ステロイド群でステロイド非投与群と比較して BPAR の発現率が低かった (10% vs 24%,  $p=0.05$ )。安全性の評価項目として感染症の発現率はステロイド群とステロイド非投与群とで差は認められなかった (51% vs 47%)。しかし、糖尿病患者コホートでは、ステロイド群がステロイド非投与群と比較して、感染症の発現率が高い傾向が認められ (61% vs 38%)、細菌性感染症の発現率は有意に高値であった (54% vs 14%,  $p=0.005$ )。

企業-4) Fllipponi F, Callea F, Salizzoni M, et al. (2004) Double-blind comparison of hepatitis C histological recurrence rate in HCV+ liver transplant recipients given basiliximab+steroids or basiliximab+placebo, in addition to cyclosporine and azathioprine. *Transplantation.*; 78(10):1488-95.

目的：新規肝移植患者を対象に、ステロイド非使用の免疫抑制療法の有効性及び安全性を評価する

方法：本試験は、多施設、12 ヶ月、二重盲検、無作為化比較試験である。被験者は移植手術の前に以下の 2 群にランダム化された。

- ステロイド群 (74 例)：シクロスポリン、アザチオプリン、バシリキシマブ (移植手術日、移植後 4 日目にそれぞれ 20 mg 投与)、ステロイド
- プラセボ群 (66 例)：シクロスポリン、アザチオプリン、バシリキシマブ (移植手術日、移植後 4 日目にそれぞれ 20 mg 投与)、プラセボ

結果：有効性評価項目である、移植 12 ヶ月後までの生検で確認された HCV 再発率は、ステロイド群とプラセボ群とで差は認められなかった (41.2% vs 37.5%,  $p=0.354$ )。死亡、移植肝廃絶、及び有害事象によってランダム化された治療を中止した被験者の割合は、ステロイド群でプラセボ群と比較して高かった (28.8% vs 15.6%,  $p=0.03$ )。生検で確認された急性拒絶反応 (BPAR) の発現率は、ステロイド群でプラセボ群より有意に低かったが (24.3% vs 39.4%,  $p=0.04$ )、治療が必要となった急性拒絶反応 (tAR) の発現率は両群で同様であった (29.7% vs 37.9%)。移植肝生着率及び生存率は、ステロイド群と比較してプラセボ群で高い傾向にあった (移植肝生着率：72.9% vs 84.8%, 生存率：81.5% vs 89.0%)。安全性の評価項目として、感染症の発現率は、両群で差は認められなかった (86.5% vs 81.8%)。

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。

企業-5) Kim WR, Smith JM, Skeans MA, et al. (2014) OPTN/SRTR 2012 Annual data report: Liver. Am J Transpl.; 14(S1): 69-96.

米国 (OPTN/SRTR) の集計によると、2012 年に肝移植を受けた患者 (6256 名) のうち、30%程度の患者が何らかの導入療法を受けていた。また、抗 IL-2 受容体抗体 (本剤又は Dac) が投与された患者の割合は、肝移植を受けた患者全体の 20%程度であった。

<日本における臨床試験等\*>

学会からの要望書に記載されている他に追加資料なし

※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

企業-6) Wang XF, Li JD, Peng Y, et al. (2010) Interleukin-2 receptor antagonists in liver transplantation : a meta-analysis of randomized trials. Transplant Proc.; 42(10): 4567-72.

抗 IL-2 受容体抗体 (本剤又は Dac) のメタ・アナリシスである。12 試験 (本剤 4 試験 [本剤投与例 360 名], Dac 8 試験 [Dac 投与例 1173 名]) の無作為化比較試験を評価対象として移植後 1 年以内の BPAR の発現リスクを評価した。抗 IL-2 受容体抗体 (本剤及び Dac) は BPAR のリスクを有意に減少することが示された (リスク比 0.82 [95%CI 0.68-0.99])。サブグループ解析の結果、BPAR リスク比は本剤投与群では 0.90(95%CI 0.74-1.10)であり有意ではなかったが、Dac 投与例では 0.75(95%CI 0.57-0.99) であり有意であった。

また、7 試験 (1439 名) を評価対象として、肝移植後 1 年以内の糖尿病の新規発症のリスクを評価した結果、抗 IL-2 受容体抗体 (本剤及び Dac) によってリスクが低下することが示された (リスク比 0.75 [95%CI 0.62-0.91])。サブグループ解析の結果、糖尿病新規発症のリスク比は本剤投与群では 0.57 (95%CI 0.26-1.24) であり有意ではなかったが、Dac 投与群では 0.77 (95%CI 0.63-0.93) であり有意であった。

なお、本剤及び Dac のいずれにおいても、感染症やその他の副作用のリスク増大は認められなかった。

企業-7) Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, et al. (2011) Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. Hepatology.; 54(2): 541-54.

抗 IL-2 受容体抗体 (本剤又は Dac) のメタ・アナリシスである。評価対象とした無作為化比較試験は、18 試験 (本剤 7 試験 [本剤投与例 494 名], Dac 11 試験 [Dac 投与例 1052 名]) であった。抗 IL-2 受容体抗体 (本剤及び Dac) は BPAR のリスク

を有意に減少することが示された（リスク比 0.83 [95%CI 0.76-0.94]）。本剤単独では、BPAR のリスク比はわずかに有意ではなかったが（リスク比 0.87 [95%CI 0.76-1.03]）、meta-regression では、本剤群と比較した Dac 群の BPAR リスク比に有意な差は認められないことから（リスク比 0.96 [95%CI 0.77-1.19], p=0.63）、本剤と Dac 群とで明確な治療効果の差を示すものではないと考えられた。さらに、抗 IL-2 受容体抗体は、CNI の減量あるいは移植直後の開始時期を遅らせることで、標準療法と比較して良好な推定 GFR（差の平均 6.29 mL/min [95%CI 1.66-10.91]）が得られるとともに、腎機能障害の発現率が低かった（リスク比 0.46 [95%CI 0.27-0.78]）。また移植後糖尿病の発現リスクも、標準療法と比較して低かった（リスク比 0.56 [95%CI 0.39-0.82]）。

企業-8) Rostaing L, Saliba F, Calmus Y, et al. (2012) Review article: use of induction therapy in liver transplantation. *Transplant Rev (Orland)*; 26(4):246-60.

肝移植における導入療法の総説である。肝移植患者における導入療法の適切性に関しては、これまでに得られているエビデンスや論理的根拠に基づいて推定できる。導入療法として rATG 又は抗 IL-2 受容体抗体が使用されている。抗 IL-2 受容体抗体による導入療法は、プラセボと同様の安全性プロファイルを有しており、CNI の減量又は投与開始時期を遅らせる、若しくはステロイドを使用しない治療レジメンにおける有用性が検討されている。今後、導入療法の使用に関して適応を明確にするためには、プロスペクティブな比較対照試験の実施が必要である。

企業-9) Turner AP, Knechtle SJ. (2013) Induction immunosuppression in liver transplantation: a review. *Transpl Int*; 26(7):673-83.

肝移植における導入療法の総説である。2009 年の米国における抗体導入療法は肝移植患者全体の 25%程度の患者に実施されている。また、成人肝移植患者の 15%が抗 CD25 モノクローナル抗体（本剤又は Dac）、10%が ATG（サイモグロブリン）を使用していた。本剤は、安全性のリスクが低いために、導入療法として頻繁に使用されている。成人患者に対しては、CNI の導入を遅延させることで腎機能低下を抑制するために使用される。また、小児患者に対しては、本剤が最も多く使用されている抗体製剤であり、ステロイドの減量又は離脱、ステロイドの減量又は離脱による成長遅延への効果、及び急性拒絶反応の抑制のために使用される。

### （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追加資料なし

### （4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

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追加資料なし

(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>

本剤に対する肝移植の適応は、外国でも承認されていない。しかし、肝移植において国内外の使用経験、ガイドラインや総説より、肝移植患者の中でも特に、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、HCV 陽性などによりステロイドの減量又は中止しなければならない患者において、一定の有用性が報告されている。そのため、日本人肝移植患者においても本剤の有用性が期待できると考えるが、日本人肝移植患者における本剤の有効性及び安全性データは限られている。

<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、報告されている使用実績と同様である。国内での使用経験も同様の用法・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。

肝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・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いる。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。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、日本人肝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、米国では肝移植の約 30% の症例で移植直後の導入療法が実施され、内訳は抗 IL-2 受容体抗体（本剤又は Dac）が約 20%、T cell depleting 抗体（サイモグロブリン等）が約 10%であった。

現在、肝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、肝移植後の予後及び QOL の両面で移植成績の改善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)

5. 備考

## 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. 7.8 Basiliximab (Simulect<sup>®</sup>). Guidebook for the solid organ transplant programme.; Chapter7: 53-56
- 要望-2 Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I, et al. (2002) Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl.*; 8(2): 123-31.
- 要望-3 Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, et al. (2002) Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation : results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl.*; 8(2): 132-42.
- 要望-4 Lupo L, Panzara P, Tandoi F, et al. (2008) Basiliximab versus steroids in double therapy immunosuppression in liver transplantation: A prospective randomized clinical trial. *Transplantation.*; 86: 925-31.
- 要望-5 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-6 Verna EC, Farrand ED, Elnaggar AS, et al. (2011) Basiliximab induction and delayed calcineurin inhibitor initiation in liver transplant recipients with renal insufficiency. *Transplantation.*; 91(11): 1254-60.
- 要望-7 Marubashi S, Dono K, Nagano H, et al. (2009) Steroid-free living donor liver transplantation in adults: impact on hepatitis C recurrence. *Clin Transplant.*; 23(6): 904-13.
- 要望-8 Togashi J, Sugawara Y, Tamura S, et al. (2011) Basiliximab as therapy for acute rejection after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Biosci Trends.*; 5(2): 57-60.
- 要望-9 Marubashi S, Dono K, Nagano H, et al. (2011) Efficacy of minimal dosage of calcineurin inhibitor for living donor liver transplant recipients with preoperative renal dysfunction. *Hepatogastroenterology.*; 58(106): 508-11.
- 要望-10 Ramirez CB, Marino IR. (2007) The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther.*; 7(1): 137-48.
- 要望-11 Chinnakotla S, Klintmalm GB. (2005) Induction and maintenance of immunosuppression. *Transplantation of the liver. 2<sup>nd</sup> edition*; Elsevier Saunders.; XI(75): 1213-34.

要望-12 British Transplantation Society (2011) British transplantation society guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steato-hepatitis. 1<sup>st</sup> edition.

要望-13 Knechtle SJ (2011) Guidance for liver transplant immunosuppression. *Am J Transplant.*; 11: 886-7.

要望-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

[要望書 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

企業見解書追加参考文献

企業-1 日本肝移植研究会. (2013) 肝移植症例登録報告 (第一報) . 移植; 48(6): 362-8.

企業-2 Schmeding M, Sauer IM, Kiessling A, et al. (2007) Influence of basiliximab induction therapy on long term outcome after liver transplantation, a prospectively randomised trial. *Ann Transplant.*; 12(3):15-21.

企業-3 Llado L, Xiol X, Figueras J, et al. (2006) Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: results from a prospective multicenter randomized study. *J Hepatol.*; 44(4):710-6.

企業-4 Fllipponi F, Callea F, Salizzoni M, et al. (2004) Double-blind comparison of hepatitis C histological recurrence rate in HCV+ liver transplant recipients given basiliximab+steroids or basiliximab+placebo, in addition to cyclosporine and azathioprine. *Transplantation.*; 78(10):1488-95.

企業-5 Kim WR, Smith JM, Skeans MA, et al. (2014) OPTN/SRTR 2012 Annual data report: Liver. *Am J Transpl.*; 14(S1): 69-96.

企業-6 Wang XF, Li JD, Peng Y, et al. (2010) Interleukin-2 receptor antagonists in liver transplantation : a meta-analysis of randomized trials. *Transplant Proc.*; 42(10): 4567-72.

企業-7 Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, et al. (2011) Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology.*; 54(2): 541-54.

企業-8 Rostaing L, Saliba F, Calmus Y, et al. (2012) Review article: use of

induction therapy in liver transplantation. *Transplant Rev (Orland)*;  
26(4):246-60.

企業-9 Turner AP, Knechtle SJ. (2013) Induction immunosuppression in liver  
transplantation: a review. *Transpl Int*.; 26(7):673-83.