

(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-157   |
|             | 成分名<br>(一般名)  | バシリキシマブ (遺伝子組換え) 静注用<br>(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<br>(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<br>(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肝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<br>(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<br>(該当する場合はチェックする。)  | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(特記事項等)   |
| 現在の国内の開発状況  | <input type="checkbox"/> 現在開発中<br>[ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ]<br><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない<br>[ <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 ]<br>(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<br>(開発が困難とする場合、その特段の理由)<br>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。現在の国内における肝移植数は 2009 年で 471 件であり、このう   |  |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>ち成人肝移植は約 80%と限られており（企業-6），国内での開発には限界がある。</p> <p>本剤は，国内外の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（要望-2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 企業-4, 5）。よって，国内においても肝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，外国で実施された本剤の検証的な試験結果は，本剤の有効性を検証するには至っておらず（要望-3），追加試験実施などの開発計画はない。</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<br/>（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（C型肝炎陽性例など），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，致命的となる場合もある。致命的な経過に至らない場合でも，腎機能障害の遷延，C型肝炎の再発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：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肝の廃絶により患者が死に至</p> |

|    |  |
|----|--|
|    | <p>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は、肝移植において承認されていないため、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。</p> |
| 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などの状況

|  |   |                                    |      |
|--|---|------------------------------------|------|
| <p>欧米等 6 か国での承認状況<br/>(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には下線）</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  |                                    |      |
| 豪州   | 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<br>(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<br>ン名                           |  |  |
|   |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |  |
|   |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |  |
|   |  | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |  |
|   |  | 備考                                    |  |  |
|   | 英国   | ガイドライ<br>ン名                           |  |  |
|   |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |  |
|   |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |  |
|   |  | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |  |
|   |  | 備考                                    |  |  |
|   | 独国   | ガイドライ<br>ン名                           |  |  |
|   |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |  |
|   |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |  |
|   |  | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |  |

|    |  |   |  |
|----|--|---|--|
|    |  | 備考  |  |
| 仏国 |  | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|    |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所)     |  |
|    |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所)     |  |
|    |  | ガイドライ<br>ンの根拠論文                           |  |
|    |  | 備考  |  |
| 加国 |  | ガイドライ<br>ン名                               | Clinical Guidelines For Transplant Medications<br>(BC TRANSPLANT: British Columbia 州のガイド<br>ライン) (要望-1) (53-57 頁)  |
|    |  | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) | <u>肝臓移植</u><br>・ <u>腎機能障害 (クレアチニンクリアランス<br/>50 mL/min未満, 血清クレアチニン値<br/>150 μmol/L以上) を伴った症例。一時的にCNI<br/>を減量できる)</u>  |
|    |  | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) | <u>20 mgを移植手術中と移植後4日目に2回投与す<br/>る</u>  |
|    |  | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文                       | 1. Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I et al.<br>(2002) Immunoprophylaxis with basiliximab, a<br>chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal<br>antibody, in combination with<br>azathioprine-containing triple therapy in liver<br>transplant recipients. Liver Transpl.; 8(2):<br>123-31. (要望-2)<br>2. Neuhaus P, Clavien P, Kittur D et al. (2002)<br>Improved treatment response with basiliximab<br>after liver transplantation: results from a double<br>blind randomized placebo-controlled trial. Liver<br>Transpl.; 8(2): 132-42. (要望-3) |
|    |  | 備考  |  |

|  |    |   |  |
|--|----|---|--|
|  | 豪州 | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>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19日

1. 検索式

(Basiliximab) AND (liver transplantation) AND (randomized)

2. 検索結果 17報

3. 本検索結果から、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のうち、組入れ例数が各群 25 例以上であった 2 試験の概略を以下に示す。

<海外における臨床試験等>

**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. (BC 州ガイドライン引用文献番号 10, 要望-3)**

本試験は、新規肝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）又は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 及びステロイドであった。本剤群に 188 名（64 名の HCV 陽性例を含む）、プラセボ群に 193 名（69 名の HCV 陽性例を含む）が組入れられ

た。本試験の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, 有意な差はみられなかった (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 の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 の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み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 肝炎再発を加えて評価した場合, 本剤群の発現率は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%)。

**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-1)**

本試験は, 新規肝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) 又は非投与群とを比較する, 単施設, 36 ヶ月, オープン, 無作為化比較試験である。併用免疫抑制剤は, タクロリムス及びステロイドであった。本剤群に 51 名, 非投与群に 48 名が組入れられた。本剤の主要な評価項目である安全性のうち, 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。重度な細菌感染は投与群間に違いはなかった (いずれも 58%)。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%)。

なお, Neuhaus らが報告した試験 (要望-3) における本剤の薬物動態及び薬力学的効果に関して, 以下の報告がある。

**Kovarik JM, Nashan B, Neuhaus P, et al. (2001) A population pharmacokinetic screen to identify demographic-clinical covariates of basiliximab in liver transplantation. Clin Pharmacol Ther.; 69(4): 201-9. (企業-2)**

本剤の移植後 12 週間の薬物動態を評価した結果, IL-2 受容体抑制期間 (閾値濃度持続期間) は  $38 \pm 16$  日であり, 移植後 1 週間で排出された累積腹水量 (特に 10 L 以上の場合) に負の相関が示唆された。

なお, BC 州ガイドラインの根拠論文とされた論文のうち, 無作為化比較試験ではない試験結果を, 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ともに以下に示す。

**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. (BC州ガイドライン引用文献番号 11, 要望-2)

本試験は、新規肝移植患者を対象として、本剤の安全性及び忍容性を検討する、多施設共同、1群、12ヵ月、オープン試験である。本剤（移植後0日目、4日目に20mg）を静注投与し、併用免疫抑制剤はCsA、アザチオプリン及びステロイドであった。101名の患者が組入れられた。主要評価項目である免疫抑制剤に伴う有害事象として、感染症の発現率は82.2%であり、このうち重篤な感染症は28.7%であった。悪性腫瘍は5%（5名）発現したが、このうち3名は移植前より悪性腫瘍を有するものであった。有効性の評価項目であるBPARの発現率は、22.8%であった。

### OPTN/SRTR 2009 Annual Report: Table 9.6a Immunosuppression use for induction, 1999 to 2008 recipients with liver transplants (企業-3)

米国（OPTN/SRTR）の集計によると、2008年に肝移植を受けた患者（6,318名）のうち、26.6%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肝移植患者全体に対する割合は6.7%、ダクリズマブ（Dac）の割合は7.9%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、以下のメタ・アナリシスを追加する。

### 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-4)

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、12試験 [本剤4試験（本剤投与例360名）、Dac8試験（Dac投与例1173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0.82 (95%CI 0.68-0.99)]。このうち本剤単独でのBPARリスク比は0.90 (95%CI 0.74-1.10) で有意ではなかった。

上記報告において、本剤で評価した無作為化試験のうち、最も大規模な試験は、Neuhausらが報告した試験であり、上記リスク比の結果のみで本剤の有効性を結論付けるものではないと考えられる。2011年に報告されたより広範なデータを対象とした最新のメタ・アナリシスでは、Dacと同様の本剤の有用性が示唆されている。

### 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-5)

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、19試験 [本剤7試験（本剤投与例494名）、Dac12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みられていないことから [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)] を得ることができるとともに、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 (0.39-0.82)]。

### (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 >

本剤は、肝移植において上記の国内外の使用経験、ガイドラインや総説より、肝移植患者（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、HCV 陽性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）において、肝移植後の急性拒絶反応の抑制による有用性が報告されており、期待できるが、肝移植患者における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いる（企業-2）。一方で、Neuhaus らが報告しているプラセボ対照の比較試験において、プラセボ群と比較した本剤の有効性に有意な差が検証されなかった（要望-3）。これは HCV 陽性患者における肝炎再発の影響が考えられ、肝炎再発を有効性の評価項目に追加した有効性の再検討では、プラセボ群に対する本剤の有効性の有意な差が示されたことから、本剤の有効性は期待できると考えられる。本検討での本剤群の安全性はプラセボ群と大きな差はみられておらず、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, 8, 9）、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27%の症例で移植直後の導入療法が実施され、そのうちの約4割で本剤が用いられている（企業-3）。本データは、肝移植において抗体導入療法をすべての患者で行う必要性はないが、ガイドラインなどで示されている通り、移植後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限り（要望-4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 企業-4, 5, 6）、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、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 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 P, 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 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-5 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-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: 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: 1-6

要望-10 Ramirez CB, Marino I. (2007) The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther.*; 7(1), 137-48.

要望-11 Klintmalm GB (2005) *Transplantation of the liver*. 2<sup>nd</sup> edition; Elsevier Saunders

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

企業見解書追加参考文献

企業-1 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-2 Kovarik JM, Nashan B, Neuhaus P, et al. (2001) A population pharmacokinetic screen to identify demographic-clinical covariates of basiliximab in liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther.*; 69(4): 201-9.

企業-3 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-4 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-5 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-6 日本肝移植研究会. (2010) 肝移植症例登録報告. *移植*; 45(6): 621-32.

[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）