

令和 8 年 5 月 28 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販売名] シムレクト静注用 20 mg、同小児用静注用 10 mg
[一般名] バシリキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 30 日

令和 8 年 5 月 19 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別記 i	略語等一覧	Enzyme-linked immunosorbent assay	Enzyme-linked immunosolbent assay

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 8 年 5 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①シムレクト静注用 20 mg、②同小児用静注用 10 mg
- [一 般 名] バシリキシマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 6 月 30 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にバシリキシマブ（遺伝子組換え）21.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤
- ②1 バイアル中にバシリキシマブ（遺伝子組換え）10.90 mg を含有する凍結乾燥注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
- [特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づく申請
- [審査担当部] 新薬審査第一部
- [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

下記の臓器腎移植後の急性拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

(下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量]

① 〈効能共通〉

通常、成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を総用量とし、20 mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。静脈内注射に際しては、本剤 1 バイアルを日局注射用水 5 mL で溶解し、全量を投与する。

〈腎移植〉

初回投与は移植術前2時間以内に、2回目の投与は移植術4日後に行う。

〈肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植〉

初回投与は移植術前2時間以内、移植術中又は移植術後速やかに行う。2回目の投与は移植術4日後に行う。

② 〈効能共通〉

通常、幼児・小児にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として20 mgを総用量とし、10 mgずつ2回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前2時間以内に、2回目の投与は移植術4日後に行う。静脈内注射に際しては、本剤1バイアルを日局注射用水2.5 mLで溶解し、全量を投与する。

〈腎移植〉

初回投与は移植術前2時間以内に、2回目の投与は移植術4日後に行う。

〈肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植〉

初回投与は移植術前2時間以内、移植術中又は移植術後速やかに行う。2回目の投与は移植術4日後に行う。

(下線部追加、取消線部削除)

審査報告 (1)

令和 8 年 3 月 31 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①シムレクト静注用 20 mg、②同小児用静注用 10 mg
[一般名] バシリキシマブ (遺伝子組換え)
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 30 日
[剤形・含量] ①1 バイアル中にバシリキシマブ (遺伝子組換え) 21.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤
②1 バイアル中にバシリキシマブ (遺伝子組換え) 10.90 mg を含有する凍結乾燥注射剤

[申請時の効能・効果]

下記の臓器腎移植後の急性拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植

(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

① <効能共通>

通常、成人にはバシリキシマブ (遺伝子組換え) として 40 mg を総用量とし、20 mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。~~初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。~~
静脈内注射に際しては、本剤 1 バイアルを日局注射用水 5 mL で溶解し、全量を投与する。

<腎移植>

初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

<肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植>

初回投与は移植術前 2 時間以内、又は移植術に伴い大量の出血や体外式膜型人工肺 (ECMO) の使用が想定される場合には移植術中若しくは移植術後速やかに行う。2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

② <効能共通>

通常、幼児・小児にはバシリキシマブ (遺伝子組換え) として 20 mg を総用量とし、10 mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。~~初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。~~

静脈内注射に際しては、本剤 1 バイアルを日局注射用水 2.5 mL で溶解し、全量を投与する。

<腎移植>

初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

<肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植>

初回投与は移植術前 2 時間以内、又は移植術に伴い大量の出血や体外式膜型人工肺 (ECMO) の使用が想定される場合には移植術中若しくは移植術後速やかに行う。2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	25
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

バシリキシマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、ヒトインターロイキン（IL）-2 受容体 α 鎖（IL-2R α : CD25 抗原）に対するキメラ型モノクローナル抗体であり、T 細胞の分化・増殖に必要な IL-2 の作用を選択的に阻害し、臓器移植後の急性拒絶反応を抑制すると考えられている。本邦においては、2002 年 1 月に本薬 20 mg 製剤が「腎移植後の急性拒絶反応の抑制」の効能・効果で承認され、その後、2008 年 6 月に小児患者に対する用法・用量及び本薬 10 mg 製剤の剤形追加が承認された。

臓器移植後の急性拒絶反応は移植臓器の生着を妨げるリスク因子であり、臓器移植後は免疫抑制療法により拒絶反応を抑制し、移植片廃絶のリスクを低減することが重要である。臓器移植後の急性拒絶反応の抑制を目的とした免疫抑制療法としては、相加的又は相乗的な免疫抑制作用や個々の薬剤の投与量を減らして副作用を軽減することを目的に、カルシニューリン阻害剤（CNI）やステロイド、ミコフェノール酸 モフェチル等の複数の免疫抑制剤が併用されている。CNI やステロイドは移植臓器を問わず標準的に用いられているが、CNI では腎毒性や耐糖能異常、脂質異常症、高血圧等、ステロイドでは耐糖能異常や高血圧、クッシング様症状、小児での成長障害等の副作用のリスクがあるため、CNI やステロイドの投与量を最小化できる免疫抑制療法が必要とされている。このような背景から、本薬は腎移植以外の臓器移植に係る適応を有していないものの、国内外の実臨床下で腎移植以外の臓器移植においても一定の割合で使用されており、臓器移植後の免疫抑制療法に関する海外の複数のガイドラインでは、免疫抑制療法の強化、腎機能障害を有する患者で CNI の投与開始延期・減量等を目的とした本薬の使用が推奨されている（Transplantation 2018; 102: 727-43 等）。

以上のような状況を踏まえ、一般社団法人日本移植学会より、本薬の肝移植後の急性拒絶反応の抑制に係る効能追加の開発要望が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（未承認薬等検討会議）において医療上の必要性が高いと判断され、開発要請が行われた。また、同会議では、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に対する本薬の開発可能性も検討することが望ましいと評価された。

当該開発要請及び未承認薬等検討会議における評価を踏まえ、申請者と日本移植学会の共同研究で臓器移植後の急性拒絶反応の抑制を目的とした本薬の使用に関する全国実態調査が実施され、本邦における肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植での本薬の使用実態が確認された。申請者は、当該調査結果に加えて、国内外のガイドラインや公表文献等を踏まえ、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づき、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本薬は、2025 年 6 月時点で、欧米を始め世界 110 以上の国と地域で承認されているが、腎移植以外の臓器移植後の急性拒絶反応の抑制に係る効能・効果で承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本薬の CD25 や T 細胞に対する作用については初回承認時に評価済みであることから（「シムレクト注射用 20 mg 審査報告書」（平成 13 年 10 月 25 日））、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」については初回承認時に評価済みであることから（「シムレクト注射用 20 mg 審査報告書」（平成 13 年 10 月 25 日））、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。なお、本薬の血清中本薬濃度は ELISA 法で測定され、定量下限は 0.06 µg/mL であった。また、抗本薬抗体は ELISA 法で測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 III 相試験（C304 試験）（CTD 参考資料 5.3.5.1-1：試験番号 CHI621C304 <1997 年 8 月～1999 年 6 月>）

成人の新規肝移植患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価することを目的にプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施され、本薬を投与したときの薬物動態が検討された（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.4.1 参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 20 mg を移植日（再灌流後 6 時間以内）及び移植後 4 日目に静脈内投与することとされた。

本薬が投与された 188 例のうち、本薬が 2 回投与された 184 例が薬物動態解析対象集団とされた。薬物動態について、本薬の初回投与後の血清中薬物動態パラメータ¹⁾は表 1 のとおりであった。

表 1 本薬の初回投与後の血清中薬物動態パラメータ（推定値）

用法・用量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC (day·µg/mL)	CL (mL/h)	V _c (L)	V _{ss} (L)	t _{1/2} (day)
20 mg を移植日及び移植後 4 日目に投与	184	3.6±0.7	37±17	55±26	5.7±0.9	9.7±4.2	8.7±6.7

平均値±標準偏差

移植後 2 週間の腹水排水量と CL 及び V_c に相関が認められ（図 1）、腹水排水量の増加に伴い CL 及び V_c は増大した。

¹⁾ 得られた本薬の薬物動態データ（計 184 例、951 測定時点）を用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version IV）。本薬の薬物動態は、一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。母集団薬物動態モデルを用いて個別の薬物動態パラメータを推定し、薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。

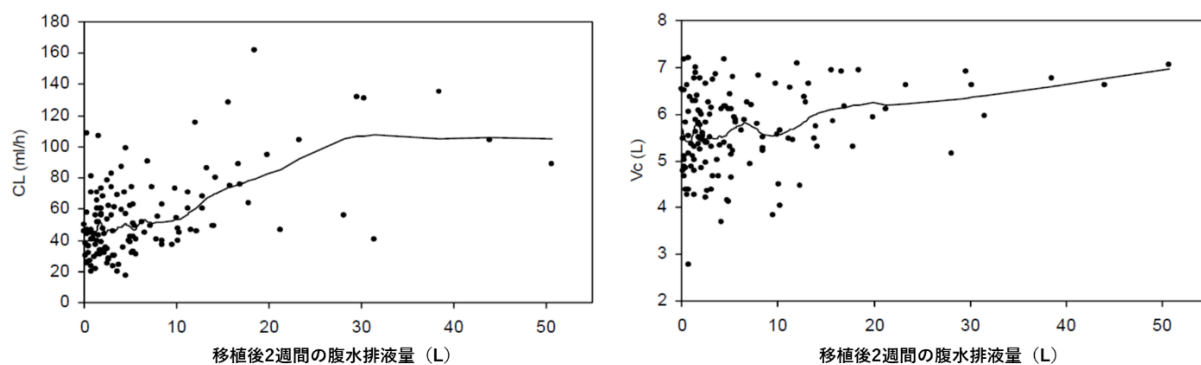


図1 腹水排液量と薬物動態パラメータの関係

移植後4日目の本薬投与前の血清中本薬濃度（平均値±標準偏差）は $0.98 \pm 0.66 \mu\text{g/mL}^2$ であり、1例を除き閾値濃度（ $0.1 \mu\text{g/mL}^3$ ）以上であった。閾値濃度持続期間（平均値±標準偏差）は 38 ± 16 日⁴⁾であった。

本薬投与開始後に免疫原性が評価された参加者における抗本薬抗体の発現状況について、抗本薬抗体が検出された参加者の割合は0.6%（1/180例）であった。

6.2.2 公表文献

肝移植及び心移植後の急性拒絶反応の抑制に対する本薬の使用に関する公表文献から、CD25陽性細胞発現抑制効果を検討した結果、表2のとおり、いずれの臓器移植においても本薬投与後にCD25陽性細胞発現抑制が認められた。また、本薬の薬物動態は表2のとおりであった。なお、肺、膵及び小腸移植に関して、本薬投与時の薬物動態や薬力学について検討した公表文献での報告はなかった。

²⁾ 本薬が投与された188例のうち、本薬2回目投与前の血清中本薬濃度が得られた185例のデータから算出した。

³⁾ 15歳以上の新規肝移植患者を対象とした海外試験（Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 66-72）で、CD25陽性細胞発現抑制期間及び $0.1 \mu\text{g/mL}$ 以上の血清中本薬濃度の持続期間は、それぞれ 23 ± 5 日及び 23 ± 7 日であったことから、 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 以上の閾値濃度持続期間が薬理作用の指標とされた。

⁴⁾ 消失相で定量下限値以上の測定値が2点以上あった167例については、ノンコンパートメント解析法から得られた $t_{1/2}$ （平均値±標準偏差： 9.3 ± 6.7 日）に基づき推定された。また、消失相で定量下限値以上の測定値が1点あった12例については、測定値が得られた時点と測定値が定量下限値未満となった最初の時点の中間点を閾値濃度持続期間として推定された。

表2 肝移植及び心移植に対する本薬投与時の CD25 陽性細胞発現抑制 (公表文献)

臓器	文献	対象患者	血清中本薬濃度又は CD25 陽性細胞の推移
肝臓	症例報告 (国内) ^{a)}	肝移植患者 4 例	CD25 陽性細胞発現抑制期間は 39 ± 5 日であり、腎移植患者 12 例に本薬を投与した際の CD25 陽性細胞発現抑制期間 (42 ± 4 日) と同様であった。
	症例報告 (国内) ^{b)}	成人肝移植患者 6 例	CD25 陽性細胞発現割合は術後 1 日目において 0.1% であり、術後 42 日目でも持続していた。
	症例報告 (国内) ^{c)}	成人肝移植患者 28 例	CD25 陽性細胞発現割合は、移植前の 12.5% から、移植後 4 週間までに 1% 未満に減少し、その後徐々に回復した (移植後 3 カ月: 3.4%、移植後 6 カ月: 6.0%、移植後 12 カ月: 8.9%)。
	臨床研究報告 (海外) ^{d)}	成人肝移植患者 24 例	本薬 10 mg を 4 回 (移植日並びに移植 2 日後、4 日後及び 6 日後) 投与された 11 例における血清中薬物動態パラメータは、 C_{max} : $2.14 \pm 0.87 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC : $21.9 \pm 9.7 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であった。本薬 20 mg を 2 回 (移植日及び移植 4 日後) 投与された 12 例における血清中薬物動態パラメータは、 C_{max} : $3.66 \pm 0.90 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC : $24.7 \pm 7.9 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であった。また、移植後 2 週間の血液消失量と CL に正の相関が認められた。 CD25 陽性細胞発現割合が測定された 20 例において、CD25 陽性細胞発現割合は、移植前の 16% から 0.9% に減少し、移植後 2~3 週間維持され、移植後約 4~5 週間で移植前と同等の発現率に回復した。閾値濃度持続期間は 23 ± 7 日であった。
	臨床研究報告 (海外) ^{e)}	小児肝移植患者 40 例	体重 40 kg 未満の患者では本薬 10 mg を 2 回、体重 40 kg 以上の患者では本薬 20 mg を 2 回投与された 19 例における血清中薬物動態パラメータは、 C_{max} : $5.6 \pm 1.4 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC : $35 \pm 12 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であった。閾値濃度 (0.1 $\mu\text{g/mL}$) 持続期間は 37 ± 11 日であった。年齢による違いは認められなかった。
心臓	臨床研究報告 (米国) ^{f)}	成人心移植患者 25 例	本薬 20 mg を 2 回 (移植日及び移植 4 日後) 投与され血清中本薬濃度が得られた 24 例における血清中薬物動態パラメータは、 C_{max} : $5.4 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$ 、 CL : $36 \pm 13 \text{ mL/h}$ 、分布容積: $8.9 \pm 1.9 \text{ L}$ 、 $t_{1/2}$: $8.3 \pm 2.7 \text{ day}$ であった。閾値濃度を腎移植と同じ 0.2 $\mu\text{g/mL}$ とした場合、移植術後 4 日目の本薬投与前の血清中本薬濃度は全例で閾値濃度を上回っていた (平均値 \pm 標準偏差: $1.2 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$)。閾値濃度持続期間は 38 ± 13 日であった。
	症例報告 (英国) ^{g)}	小児心移植患者 29 例	移植術後に ECMO を使用した患者を除き、本薬初回投与後 2~3 週間は CD25 陽性細胞は検出されなかった。約 1 週間毎に CD25 陽性細胞数を測定した患者では、本薬初回投与後 42 日目に初めて CD25 陽性細胞が検出された。一方で、移植術後に ECMO を使用した患者では、本薬初回投与後 12~13 日目に CD25 陽性細胞が検出された。

a) 日外会誌 2006; 107: 452、b) 移植 2004; 39: 698-9、c) Clin Transplant 2011; 25: 61-8、d) Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 66-72、e) Pediatr Transplant 2002; 6: 224-30、f) J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1297-304、g) J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1284-8

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝移植及び心移植患者に本薬を投与した際の薬物動態及び薬力学について

申請者は、臨床試験や公表文献から情報が得られた肝移植及び心移植患者における本薬の薬物動態及び薬力学について、以下のように説明している。

成人の肝移植患者において移植後 2 週間の腹水排液量及び血液消失量と本薬の CL との正の相関が認められていることから (6.2.1 及び 6.2.2 参照)、移植術後の出血や腹水の影響により本薬の血中濃度が低下する可能性が懸念される。一方で、C304 試験における閾値濃度持続期間 (6.2.1 参照) や公表文献における CD25 陽性細胞発現抑制期間 (6.2.2 参照) は、日本人の腎移植患者における値 ⁵⁾ と明確な差異はなかった。また、国内使用実態調査 (7.2 参照) において、術後 1 週間の腹水排液が 10 L 以上の肝移植患者及び 10 L 未満の肝移植患者における移植後 6 カ月間の急性拒絶反応の発現割合はそれぞれ 18.2% (2/11 例) 及び 26.0% (20/77 例) であり、急性拒絶反応の抑制効果に明確な差異はなかった。したがって、移植術後の出血及び腹水が本薬の有効性に臨床上問題となる影響を及ぼす結果は得られていないと考える。また、小児の肝移植患者並びに成人及び小児の心移植患者においても、本薬 20 mg を移植日及び移植 4 日後に投与することで、CD25 陽性細胞発現抑制が認められることが報告されている (6.2.2 参照)。

⁵⁾ 閾値濃度 (0.2 $\mu\text{g/mL}$) 持続期間: 49 ± 10 日、CD25 陽性細胞発現抑制期間: 51 ± 9 日 (「シムレクト注射用 20 mg」審査報告書 (平成 13 年 10 月 25 日)、「シムレクト小児用静注用 10 mg」審査報告書 (平成 20 年 2 月 14 日))

なお、肝移植や心移植では、移植術に伴う大量の出血により、血中本薬濃度が低下し、CD25 陽性細胞発現抑制効果が得られない可能性が考えられる。そこで、C304 試験では、初回投与のタイミングを再灌流後 6 時間以内と規定していた。また、心移植等の際には ECMO が使用されることがあるが、ECMO では、回路への薬物の吸着やプライミング液による血液希釈効果等により分布容積が増大し、血中薬物濃度が低下することが報告されていることから (J Thorac Dis 2018; 10: S629-41、日外感染症会誌 2020; 17: 193-200)、本薬においても同様の機序で ECMO 使用により血中本薬濃度が低下するおそれがある。したがって、大量の出血や ECMO の使用により、血中本薬濃度が低下し、CD25 陽性細胞発現抑制効果が得られない可能性があることから、大量の出血や ECMO の使用が想定される場合は本薬の初回投与を移植術中又は移植術後速やかに行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された資料より、肝移植及び心移植患者における本薬の薬物動態について適切に考察されており、大量の出血や ECMO の使用が想定される場合は本薬の初回投与を移植術中又は移植術後速やかに行うよう注意喚起した上であれば、臨床薬物動態の観点からは、本薬の臨床使用における特段の懸念点はないと判断した。なお、移植術後の出血、腹水等の影響により本薬の血中濃度が低下する可能性がある旨は、添付文書で情報提供することが適切と考える。本薬の用法・用量の適切性については、国内外のガイドラインや公表文献、使用実態調査の結果等も踏まえて、7 項において議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、評価資料の提出はなく、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の有用性が医学薬学上公知であることを示すために、診療ガイドライン、臓器移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の使用実態調査の結果、公表文献及び海外第 III 相試験の成績がそれぞれ提出された。

7.1 診療ガイドライン

肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制について、国内外の診療ガイドラインにおける本薬に関する記載は、以下のとおりであった。

<肝移植>

- Clinical Guidelines for Liver Transplantation (https://www.transplant.bc.ca/PublishingImages/health-professionals/transplant-resources/refer-a-patient-for-transplant/Liver-Transplant-Clinical-Guidelines-Final_17Nov25.pdf (最終確認日：2026 年 3 月 31 日)) :
 - 腎機能障害を有する肝移植患者、腎障害のリスク因子を有する肝移植患者及び移植直後の CNI 投与に忍容性がない肝移植患者において、本薬は標準的な抗体導入療法である。なお、本薬の用法・用量は、本薬 20 mg を移植術直後及び移植後 4 日目にそれぞれ静脈内投与である。
- International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients (Transplantation 2018; 102: 727-43) :
 - CNI による腎機能障害を避けるために、本薬を投与して CNI の投与開始を遅らせる又は減量することが推奨される。
- European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines on liver transplantation (J Hepatol

2024; 81: 1040-86) :

➤ 肝移植における免疫抑制療法として、臓器移植後の腎機能障害のリスクを有する患者では、TACの投与開始の延期かつ本薬を用いた導入療法が強く推奨される。

- Asian Liver Transplant Network Clinical Guidelines on Immunosuppression in Liver Transplantation (Transplantation 2019; 103: 470-80) :

➤ CNIによる腎機能障害を避けるために、本薬を投与してCNIの投与開始を遅らせることが推奨される。

<心移植>

- 日本循環器学会/日本心不全学会/日本小児循環器学会合同ガイドライン 心臓移植に関するガイドライン 2025年改訂版 (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Saiki.pdf (最終確認日: 2026年3月31日)) :

➤ 成人患者のハイリスクな心移植では、本薬を用いた導入療法が有益と考えられ、術後の状態が安定するまでCNI投与の開始を遅らせることで腎機能障害を軽減できると考えられる。

➤ 小児患者の移植では、腎機能が未熟であるため、本薬を使用して早期にCNIの投与量を減量することが望ましい。

- Clinical Guidelines for Adult Heart Transplantation in British Columbia (<https://www.transplant.bc.ca/Documents/Health%20Professionals/Clinical%20guidelines/HeartTransplantClinicalGuidelines.pdf> (最終確認日: 2026年3月31日)) :

➤ cPRAが20%未満かつバーチャルクロスマッチ又はフロークロスマッチ陰性である全ての心移植患者に対して、本薬を用いた導入療法が推奨される。なお、本薬の用法・用量は、本薬20mgを移植日当日及び移植後4日目にそれぞれ静脈内投与である。

- Report from the 2018 consensus conference on immunomodulating agents in thoracic transplantation: Access, formulations, generics, therapeutic drug monitoring, and special populations (J Heart Lung Transplant 2020; 39: 1050-69) :

➤ 心移植患者に対する導入療法の一つとして、本薬が使用される。

<肺移植>

- Medication Guidelines for Solid Organ Transplants (<https://www.transplant.bc.ca/Documents/Health%20Professionals/Clinical%20guidelines/AMB.03.007.pdf> (最終確認日: 2026年3月31日)) :

➤ 肺移植後の拒絶反応の抑制のために本薬を使用することが推奨される。

<膵移植>

- Medication Guidelines for Solid Organ Transplants (<https://www.transplant.bc.ca/Documents/Health%20Professionals/Clinical%20guidelines/AMB.03.007.pdf> (最終確認日: 2026年3月31日)) :

➤ HLAミスマッチが1以上の脳死又は生体移植、かつ中等度リスク以下の腎移植及び膵移植同時移植では、拒絶反応の抑制のために本薬を使用することが推奨される。

- UK Guidelines on Pancreas and Islet Transplantation (<https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2019/09/FINAL-Pancreas-guidelines-FINAL-version-following-consultation.-Sept-2019.pdf> (最終確認日: 2026年3月31日)) :

➤ 2回目以降の膵島移植の抗体導入療法として、本薬を移植日と移植後4日目に投与することが

推奨される。

- Clinical Guidelines for Pancreatic Islet Transplantation (BC Transplant 2014) :
 - 2 回目以降の膵島移植の抗体導入療法として、本薬を使用することが推奨される。なお、本薬の用法・用量は、本薬 20 mg を移植病棟に戻り次第及び移植後 4 日目にそれぞれ静脈内投与である。

7.2 国内使用実態調査

国内における、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植時の急性拒絶反応の抑制を目的とした導入療法としての本薬の使用実態を把握するために、申請者と日本移植学会との共同で後方視的な国内使用実態調査が実施された。日本移植学会が実施した事前調査に基づき、2016 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までの期間に肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植で本薬が投与された 321 例に加えて 2016 年以前に小腸移植で本薬が投与された 6 例の計 327 例が調査対象とされた。調査対象とされた 327 例のうち、登録不能症例 3 例及び本薬投与が導入療法ではなかった不適格例 4 例を除く計 320 例⁶⁾ の移植患者の情報が収集された (表 3)。

表 3 移植臓器別の移植患者の背景 (国内使用実態調査)

臓器 (評価例数)	肝臓 (104 例)	心臓 (133 例)	肺 (72 例)	膵臓 (2 例)	膵島 (4 例)	小腸 (6 例)	
移植時年齢 (平均値±標準偏差 (歳))	44.6±18.9	38.0±20.0	38.5±17.9	46.0±0.0	53.0±7.1	17.3±11.0	
年齢区分 (% (例数))	15 歳以上	92.3 (96)	78.9 (105)	86.1 (62)	100 (2)	100 (4)	66.7 (4)
	15 歳未満	7.7 (8)	21.1 (28)	13.9 (10)	0	0	33.3 (2)
性別 (% (例数))	男性	53.8 (56)	67.7 (90)	45.8 (33)	0	25.0 (1)	50.0 (3)
	女性	46.2 (48)	32.3 (43)	54.2 (39)	100 (2)	75.0 (3)	50.0 (3)
移植時体重 (% (例数))	35 kg 未満	6.7 (7)	18.0 (24)	23.6 (17)	0	0	66.7 (4)
	35 kg 以上	93.3 (97)	82.0 (109)	76.4 (55)	100 (2)	100 (4)	33.3 (2)
移植臓器の種類 (% (例数))	生体	71.2 (74)	0	12.5 (9)	0	0	33.3 (2)
	脳死	28.8 (30)	100 (133)	87.5 (63)	100 (2)	100 (4)	66.7 (4)
移植回数 (% (例数))	初回	95.2 (99)	100 (133)	94.4 (68)	50.0 (1)	0	100 (6)
	2 回目以降	4.8 (5)	0	5.6 (4)	50.0 (1)	100 (4)	0
血液型適合性 (ドナー一人目) (% (例数))	一致	76.9 (80)	94.0 (125)	73.6 (53)	50.0 (1)	100 (4)	66.7 (4)
	適合	13.5 (14)	6.0 (8)	26.4 (19)	50.0 (1)	0	33.3 (2)
	不適合	9.6 (10)	0	0	0	0	0
抗ドナー抗体 HLA-class1 (% (例数))	陰性	38.5 (40)	59.4 (79)	40.3 (29)	100 (2)	100 (4)	33.3 (2)
	陽性	8.7 (9)	9.8 (13)	5.6 (4)	0	0	0
	不明	52.9 (55)	30.8 (41)	54.2 (39)	0	0	66.7 (4)
抗ドナー抗体 HLA-class2 (% (例数))	陰性	36.5 (38)	62.4 (83)	38.9 (28)	100 (2)	75.0 (3)	33.3 (2)
	陽性	7.7 (8)	5.3 (7)	6.9 (5)	0	0	0
	不明	55.8 (58)	32.3 (43)	54.2 (39)	0	25.0 (1)	66.7 (4)

国内使用実態調査における本薬の投与状況は、成人患者は表 4 及び小児患者は表 5 のとおりであった。

成人患者では、大半の患者が総用量 40 mg を 2 回に分け、20 mg ずつ投与された。初回投与のタイミングについては、肝移植及び心移植では移植術中又は移植術後に投与された患者が 9 割以上であったものの、既承認の腎移植と同様に、移植術前に投与された患者も認められた。肺移植では全ての患者が移植術後、小腸移植及び膵移植では移植術前又は移植術中、膵島移植では腎移植と同様に移植術前に投与された。2 回目の投与日の中央値は、いずれの臓器でも 4.0 日であり、移植臓器によらず、多くは腎移植と同様に移植後 4 日目に投与されていた。

⁶⁾ 肝臓及び小腸の同時移植患者 1 例を含む。移植臓器別の集計では、当該患者はいずれの臓器でも集計対象とされた。

小児患者では、腎移植⁷⁾と同様に、35 kg未満の患者では総用量20 mgを2回に分け、10 mgずつ投与されることが多く、35 kg以上の患者では概ね成人と同じ用量であった。投与日については成人と同様であった。2回目の投与日は成人と同様に、移植臓器によらず、移植後4日目に投与されていた。

表4 国内使用実態調査における本薬の投与状況(成人)

臓器 (評価例数)		肝臓 (96例)	心臓 (105例)	肺 (62例)	脾臓 (2例)	脾臓 (4例)	小腸 (4例)
投与回数及び用量 (% (例数))	20 mg×1回	0	1.0 (1)	0	0	0	0
	20 mg×2回	100 (96)	94.3 (99)	96.8 (60)	100 (2)	100 (4)	50.0 (2)
	10 mg×1回	0	0	0	0	0	0
	10 mg×2回	0	1.9 (2)	1.6 (1)	0	0	0
	その他	0	2.9 (3)	1.6 (1)	0	0	50.0 (2) ^{d)}
初回投与日 (中央値 [範囲] (日)) ^{a)}		0.0 [0, 3]	0.0 [0, 2]	1.0 [0, 3]	0.0 [0, 0]	0.0 [0, 0]	0.0 [0, 0]
初回投与の タイミング (% (例数))	移植術前	3.1 (3)	4.8 (5)	0	50.0 (1)	100 (4)	25.0 (1)
	移植術中(再灌流前)	40.6 (39)	2.9 (3)	0	50.0 (1)	0	50.0 (2)
	移植術中(再灌流後)	9.4 (9)	33.3 (35)	0	0	0	25.0 (1)
	移植術後	46.9 (45)	59.0 (62)	100 (62)	0	0	0
初回投与の タイミング (中央値 [範囲] (時間)) ^{b)}	移植術前	1.0 [1, 1]	4.0 [1, 4]	—	—	1.0 [1, 1]	—
	移植術中(再灌流前)	1.0 [1, 1]	1.0 [1, 2]	—	—	—	4.0 [0, 8]
	移植術中(再灌流後)	1.0 [0, 24]	3.0 [1, 20]	—	—	—	—
	移植術後	24.0 [0, 72]	4.5 [1, 48]	24.0 [1, 72]	—	—	—
2回目投与日 (中央値 [範囲] (日)) ^{c)}		4.0 [4, 6]	4.0 [3, 6]	4.0 [3, 7]	4.0 [4, 4]	4.0 [4, 4]	4.0 [2, 4]

—: 該当なし

a) 初回投与日-移植日

b) 「日」でデータが収集されている場合には、1日=24時間として、時間に換算して集計された。

c) 2回目投与日-移植日

d) 1例は移植時の年齢が15歳の患者であり、体表面積換算に基づく用量である15.2 mgを2回投与され、もう1例は20 mgを3回(移植術前、移植術後2日目及び6日目)投与された。

表5 国内使用実態調査における本薬の投与状況(小児(15歳未満))

臓器 (評価例数)		肝臓		心臓		肺	小腸
		35 kg未満 (7例)	35 kg以上 (1例)	35 kg未満 (24例)	35 kg以上 (4例)	35 kg未満 (10例)	35 kg未満 (2例)
投与回数及び用量 (% (例数))	20 mg×1回	0	100 (1)	0	0	0	0
	20 mg×2回	0	0	0	50.0 (2)	10.0 (1)	0
	10 mg×1回	0	0	0	0	10.0 (1)	0
	10 mg×2回	85.7 (6)	0	75.0 (18)	50.0 (2)	80.0 (8)	0
	その他	14.3 (1)	0	25.0 (6)	0	0	100 (2) ^{d)}
初回投与日 (中央値 [範囲] (日)) ^{a)}		0.0 [0, 0]	—	0.0 [0, 0]	0.0 [0, 0]	1.0 [0, 1]	0.0 [0, 0]
初回投与の タイミング (% (例数))	移植術前	0	0	0	0	0	50.0 (1)
	移植術中(再灌流前)	100 (7)	0	0	0	0	50.0 (1)
	移植術中(再灌流後)	0	0	12.5 (3)	25.0 (1)	0	0
	移植術後	0	100 (1)	87.5 (21)	75.0 (3)	100 (10)	0
初回投与の タイミング (中央値 [範囲] (時間)) ^{b)}	移植術前	—	—	—	—	—	—
	移植術中(再灌流前)	1.0 [1, 1]	—	—	—	—	—
	移植術中(再灌流後)	—	—	3.0 [1, 3]	—	—	—
	移植術後	—	—	1.0 [1, 6]	1.0 [1, 1]	24.0 [3, 24]	—
2回目投与日 (中央値 [範囲] (日)) ^{c)}		4.0 [4, 5]	—	4.0 [3, 5]	4.0 [4, 4]	4.0 [3, 4]	3.0 [2, 4]

—: 該当なし

a) 初回投与日-移植日

b) 「日」でデータが収集されている場合には、1日=24時間として、時間に換算して集計された。

c) 2回目投与日-移植日

d) 2例とも10 mgを3回投与され、1例は移植術前、移植後2日目及び4日目に投与され、もう1例は移植術中(再灌流前)、移植後4日目及び7日目に投与された。

有効性について、国内使用実態調査における急性拒絶反応等の発現状況は、表6のとおりであった。

⁷⁾ 腎移植における小児用量は、総用量20 mgを2回に分けて静脈内投与とされているが、体重35 kg以上の場合は、総用量40 mgを2回に分けた投与を考慮するよう注意喚起されている。

表 6 急性拒絶反応等の発現状況 (国内使用実態調査)

臓器 (評価例数)	肝臓 (104例)		心臓 (133例)		肺 (72例)		小腸 (6例)		脾臓 (2例)	脾臓 (4例)
	成人 (96例)	小児 (8例)	成人 (105例)	小児 (28例)	成人 (62例)	小児 (10例)	成人 (4例)	小児 (2例)	成人 (2例)	成人 (4例)
移植後 6 カ月間										
急性拒絶反応	22.9 (22)	25.0 (2)	10.5 (11)	10.7 (3)	8.1 (5)	20.0 (2)	50.0 (2)	50.0 (1)	0	0
移植片廃絶	6.3 (6)	25.0 (2)	0	0	3.2 (2)	10.0 (1)	0	100 (2)	0	0
死亡	6.3 (6)	12.5 (1)	0	0	3.2 (2)	10.0 (1)	0	100 (2)	0	0
移植後 12 カ月間										
移植片廃絶	8.3 (8)	25.0 (2)	0	0	3.2 (2)	20.0 (2)	0	100 (2)	0	0
死亡	8.3 (8)	12.5 (1)	2.9 (3)	0	8.1 (5)	20.0 (2)	0	100 (2)	0	0

割合% (例数)

安全性について、国内使用実態調査において移植後 6 カ月間で有害事象は 77.2% (247/320 例)、副作用は 30.6% (98/320 例) に認められた。全体で 10%以上に認められた有害事象とその副作用の発現割合は表 7 のとおりであった。

表 7 全体で 10%以上に認められた有害事象とその副作用としての発現割合 (国内使用実態調査、移植後 6 カ月間)

	有害事象			副作用		
	全体 (320例)	成人 (273例)	小児 (47例)	全体 (320例)	成人 (273例)	小児 (47例)
全有害事象	77.2 (247)	80.2 (219)	59.6 (28)	30.6 (98)	29.7 (81)	36.2 (17)
貧血	17.8 (57)	19.0 (52)	10.6 (5)	2.2 (7)	2.6 (7)	0
AST 増加	15.0 (48)	16.1 (44)	8.5 (4)	1.9 (6)	2.2 (6)	0
ALT 増加	14.7 (47)	15.4 (42)	10.6 (5)	1.6 (5)	1.5 (4)	2.1 (1)
CRP 増加	14.1 (45)	15.4 (42)	6.4 (3)	4.4 (14)	4.4 (12)	4.3 (2)
CMV ウイルス血症	13.4 (43)	14.7 (40)	6.4 (3)	7.8 (25)	8.1 (22)	6.4 (3)
血中ビリルビン増加	12.8 (41)	14.3 (39)	4.3 (2)	2.2 (7)	2.6 (7)	0
血中クレアチニン増加	11.9 (38)	13.6 (37)	2.1 (1)	3.1 (10)	3.3 (9)	2.1 (1)
低アルブミン血症	11.6 (37)	13.6 (37)	0	1.3 (4)	1.5 (4)	0
LDH 増加	11.6 (37)	12.5 (34)	6.4 (3)	2.2 (7)	2.6 (7)	0
γGTP 増加	10.6 (34)	11.7 (32)	4.3 (2)	1.6 (5)	1.8 (5)	0

MedDRA ver.27.1 LLT 発現割合% (例数)

移植後 6 カ月間において、死亡に至った有害事象の発現割合は、全体で 4.7% (15/320 例：カンジダ感染及び敗血症各 2 例、C 型肝炎増悪、カンジダ・アルビカンス感染、ステノトロフォモナス・マルトフィリア感染、レジオネラ菌性肺炎、悪性症候群、移植後リンパ増殖性障害、栄養障害、肝移植片機能不全、肝性脳症、急性腎障害、呼吸不全、初期機能不全移植片、食道癌、低酸素脳症、脳出血、脳膿瘍、肺水腫及び腹膜炎各 1 例〈重複あり〉) であったが、本薬との因果関係ありとされた事象は認められなかった。重篤な有害事象は、全体で 30.9% (99/320 例) に認められ、全体で 1%以上に認められた重篤な有害事象は表 8 のとおりであった。重篤な有害事象のうち、1 例 (成人、アナフィラキシー) は本薬との因果関係ありとされたが、転帰は回復であった。

表 8 全体で 1%以上に認められた重篤な有害事象 (国内使用実態調査、移植後 6 カ月間)

	全体 (320例)	成人 (273例)	小児 (47例)
重篤な有害事象	30.9 (99)	31.5 (86)	27.7 (13)
呼吸不全	3.4 (11)	3.7 (10)	2.1 (1)
胆管炎	2.8 (9)	2.9 (8)	2.1 (1)
敗血症	2.2 (7)	2.2 (6)	2.1 (1)
心不全	2.2 (7)	2.2 (6)	2.1 (1)
ALT 増加	1.6 (5)	1.5 (4)	2.1 (1)
脳出血	1.3 (4)	1.5 (4)	0
心タンポナーデ	1.3 (4)	1.5 (4)	0
AST 増加	1.3 (4)	1.5 (4)	0
白血球数減少	1.3 (4)	1.5 (4)	0

MedDRA ver.27.1 LLT 発現割合% (例数)

7.3 公表文献

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の有効性及び安全性が検討された公表文献について、PubMed (2025年2月13日時点) で抽出⁸⁾された本薬の有効性及び安全性に関する公表文献のうち、本薬が投与された患者数が25例以上である文献がさらに抽出された。また、日本人については、①PubMed で抽出⁸⁾された公表文献のうち、日本人が対象の文献、②医中誌 (2025年2月13日時点) で抽出⁹⁾された日本人が対象の本薬の有効性及び安全性に関する公表文献のうち、個別症例報告を除く、3例以上に本薬が投与されている文献がさらに抽出された。なお、抽出された国内外の公表文献のうち、本薬の有効性及び安全性の結果が記載されていない場合並びに総説、副次解析及び主論文の追加報告で新たな結果が記載されていない場合は除外された。以上の条件で170報が抽出され、このうち、無作為化比較試験及びメタアナリシスが、主要な公表文献として提出された。

<肝移植>

主要な公表文献として14報が提出された(表9)。

表9 肝移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の主要な公表文献

文献	対象	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性に係る 主な結果	安全性に係る 主な結果
無作為化比較試験 (本薬が投与された患者数が25例以上)				
肝①	生体肝移植患者 (成人) 本薬+TAC+AZA (52例) と TAC+AZA+ステロイド (52 例) の比較	20 mg を再灌流後 12 時 間以内及び移植後4日目に それぞれ静脈内投与/ TAC+AZA 併用	本薬+TAC+AZA 群と TAC+AZA+ス テロイド群との間で移植後 6 カ月間の BPAR の発現率 (本薬+TAC+AZA 群: 19.2%、TAC+AZA+ステロイド群: 21.2% (以下同順))、初回の AR 発現 日 (58 日、53 日) 及び移植肝の生着/ 患者の生存期間 (610 日、554 日) に差は認 められなかった。	移植後 6 カ月間の移植後糖尿病の発 症率は、TAC+AZA+ステロイド群 (51.6%) と比較して本薬+TAC+ AZA 群 (15.6%) で低かった。
肝②	生体肝移植患者 (成人) 本薬+減量TAC+MMF+減 量ステロイド (42例) と TAC +MMF+ステロイド (47例) の比較	20 mg を移植術中及び移 植後 4 日目にそれぞれ静 脈内投与 / 減量 TAC+MMF+減量ステ ロイド併用	移植後 12 カ月間の生存率は、本薬+減 量 TAC+MMF+減量ステロイド群 (82%) と TAC+MMF+ステロイド群 (83%) との間で差は認められなかつ た。移植後 6 カ月間の ACR の発現率は、 TAC+MMF+ステロイド群 (17.0%) と 比較して本薬+減量 TAC+MMF+減量 ステロイド群 (9.5%) で低かった。	移植後 6 カ月間の腎機能障害の発現 率は、TAC+MMF+ステロイド群 (19.14%) と比較して本薬+減量 TAC+MMF+減量ステロイド群 (7.14%) で低かった。
肝③	肝移植患者 (成人) Arm 1: TAC 徐放性製剤 0.2 mg/kg/日 (283 例)、Arm 2: 本薬+TAC 徐放性製剤 0.15 ~0.175 mg/kg/日 (287 例)、 Arm 3: 本薬+TAC 徐放性製 剤 0.2 mg/kg/日 (274 例) の 比較	20 mg を、移植術中又は 術直後速やかに、及び移 植後 4 日目にそれぞれ静 脈内投与 / TAC 徐放性 製剤+MMF+ステロイ ド併用	移植後 24 週間の効果不十分 (移植肝廃 絶、死亡又は BPAR) の無発現率は、Arm 1、2 及び 3 で、それぞれ 72.0%、77.6% 及び 73.9%であった。移植後 24 週間の BPAR の発現率は、Arm 1 (17.9%) 及び Arm 3 (16.8%) と比較して、Arm 2 (12.1%) で低かった。	移植後 24 週時点の推定 eGFR (MDRD4) は、Arm 1 (67.4 mL/min/1.73m ²) と比較して、Arm 2 (76.4 mL/min/1.73m ²) 及び Arm 3 (73.3 mL/min/1.73m ²) で高かった。 有害事象の発現割合は群間で同様で あった。
肝④	肝移植患者 (成人) 本薬+CsA (26 例) と CsA+ ステロイド (21 例) の比較	20 mg を再灌流後 8 時間 以内及び移植後 4 日目に それぞれ静脈内投与/ CsA 併用	BPAR の発現率は、本薬+CsA 群で 15.4%、CsA+ステロイド群で 28.6%で あった。移植後 36 カ月間の生存率は、 本薬+CsA 群で 84.3%、CsA+ステロイ ド群で 61.0%であった。	感染症及びその他の有害事象の発現 状況は両群間で同様であった。
肝⑤	肝移植患者 (小児) 本薬+TAC+ステロイド (75 例) と TAC+ステロイド (75 例) の比較	移植日及び移植後 4 日目に 、体重 35 kg 以下では 1 回 10 mg、体重 35 kg 超 では 1 回 20 mg をそれぞれ 静脈内投与 / TAC+ステ ロイド併用	移植後 2 年間の ACR 発現率は、本薬+ TAC+ステロイド群 (17.3%) と比較し て TAC+ステロイド群 (32.0%) で高か った。移植後 2 年間の移植肝生着率及び 生存率に両群間で差は認められなかつ た。	移植後の合併症及び感染症の発現率 に両群間で差は認められなかった。

⁸⁾ 本薬名 ("basiliximab") 及び各移植名 ("cardiac transplantation"/"heart transplantation", "liver transplantation", "lung transplantation", "small bowel transplantation"/"intestine transplantation", "pancreas transplantation", "islet transplantation") の組合せでそれぞれ検索された。

⁹⁾ 本薬名 ("バシリキシマブ") と各移植名 ("心移植"/"心臓移植", "肝移植"/"肝臓移植", "肺移植", "膵移植"/"膵臓移植", "膵腎同時移植", "小腸移植", "膵島移植") の組合せでそれぞれ検索された。

文献	対象	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性に係る 主な結果	安全性に係る 主な結果
肝⑥	肝移植患者（小児） 本薬＋TAC＋ステロイド（36例）とTAC＋ステロイド（36例）の比較	再灌流後6時間以内及び移植後4日目に、体重35kg以下では1回10mg、体重35kg超では1回20mgをそれぞれ静脈内投与、移植後に腹部ドレーンからの排液量が70mL/kg超の場合には3回目として1回目及び2回目と同量を追加投与/TAC＋ステロイド併用	移植後12カ月間の生存率（本薬＋TAC＋ステロイド群：88.6%、TAC＋ステロイド群：91.4%（以下同順））及び移植肝の生着率（80.0%、85.5%）は、両群で同様であった。移植後12カ月間のBPARの無発現率は、TAC＋ステロイド群（67.7%）と比較して、本薬＋TAC＋ステロイド群（87.7%）で高かった。	感染症の発現割合は、TAC＋ステロイド群（72.3%）と比較して本薬＋TAC＋ステロイド群（50%）で低かった。
肝⑦	肝移植患者（年齢区分不明） 本薬＋TAC＋ステロイド（51例）とTAC＋ステロイド（48例）の比較	20mgを移植日及び移植後4日目にそれぞれ静脈内投与/TAC＋ステロイド併用	ARの発現率は、両群で同様であった（本薬＋TAC＋ステロイド群：56%、TAC＋ステロイド群：51%）。	重度のウイルス感染及び真菌感染の発現率は、TAC＋ステロイド群と比較して本薬＋TAC＋ステロイド群で高かった（本薬＋TAC＋ステロイド群：41%及び19%、TAC＋ステロイド群：32%及び10%）。一方、重度の細菌感染の発現率に両群で差は認められなかった（いずれも58%）。
メタアナリシス				
肝⑧	肝移植患者（成人）	—/—	本薬非投与群（ステロイド導入）と比較して本薬群の移植肝廃絶及び死亡のリスクが有意に低かった（移植肝廃絶ハザード比：0.44 [0.28, 0.70]、死亡ハザード比：0.53 [0.31, 0.93]）。再移植、AR及び治療を要したARの発現リスクに両群間で差は認められなかった。	重篤な有害事象、腎障害及び有害事象の発現リスクに両群間で差は認められなかった。
肝⑨	肝移植患者（成人）	—/—	AR発現リスクは抗IL-2R抗体非投与群と比較して抗IL-2R抗体群（本薬又はdaclizumab）で低かった（オッズ比：0.75 [0.57, 0.98]）。抗IL-2R抗体群と抗IL-2R抗体非投与群の間で死亡リスクに差は認められなかった。本薬又はdaclizumabの各部分集団において、抗IL-2R抗体非投与群と比較してAR及び死亡のリスクに差は認められなかった。	—
肝⑩	肝移植患者（小児）	—/—	移植後6カ月以降のAR発現リスクは抗IL-2R抗体非投与群と比較して抗IL-2R抗体群（本薬又はdaclizumab）で低かった（リスク比：0.38 [0.22, 0.66]）。ステロイド抵抗性のARの発現リスクは抗IL-2R抗体非投与群と比較して抗IL-2R抗体群で低い傾向であった（リスク比：0.44 [0.19, 1.03]）。	抗IL-2R抗体非投与群と比較して抗IL-2R抗体群の腎障害、新規発症高血圧、PTLD及び感染症のリスクに差は認められなかった。
肝⑪	肝移植患者（年齢区分不明）	—/—	本薬非投与群と本薬群の移植後1年間のBPARに差は認められなかった。移植後1年間のBPARのリスクは本薬非投与のステロイド群と比較して本薬を含むステロイドフリー群で低かった（リスク比：0.62 [0.39, 0.97]）。本薬非投与群と本薬群の移植後1年間の移植肝生着及び死亡リスクに差は認められなかった。	新規発症高血圧及び移植後糖尿病のリスクは、本薬非投与のステロイド群と比較して本薬を含むステロイドフリー群で低かった（リスク比：それぞれ0.62 [0.42, 0.93]及び0.56 [0.34, 0.91]）。本薬群と本薬非投与群の間で感染症及びCMV感染のリスクに差は認められなかった。
肝⑫	肝移植患者（年齢区分不明）	—/—	抗IL-2R抗体非投与群と抗IL-2R抗体群（本薬又はdaclizumab）との間で死亡、移植肝廃絶（死亡を含む）及び急性拒絶反応の発現リスクに差は認められなかった。	移植後糖尿病の発現リスクは、抗IL-2R抗体非投与群と比較して抗IL-2R抗体群で低かった（リスク比：0.45 [0.35, 0.61]）。抗IL-2R抗体非投与群と抗IL-2R抗体群との間で、死亡、有害事象、感染症、CMV感染、HCV再燃、悪性腫瘍、PTLD、透析導入、高脂血症及び高血圧の発現リスクに差は認められなかった。
肝⑬	肝移植患者（年齢区分不明）	—/—	変量効果モデルを用いて評価した場合、抗IL-2R抗体非投与群と抗IL-2R抗体群（本薬、daclizumab等）との間で、AR発現リスクに差は認められなかった（リスク比：0.84 [0.67, 1.05]）。一方、固定効果モデルを用いて評価した場合、	変量効果モデルを用いて評価した場合、抗IL-2R抗体非投与群と抗IL-2R抗体群との間で、有害事象発現リスクに差は認められなかった（リスク比：0.97 [0.92, 1.03]）。一方、固定効果モデルを用いて評価した場合、有害事

文献	対象	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性に係る 主な結果	安全性に係る 主な結果
			AR 発現リスクは抗 IL-2R 抗体非投与群と比較して抗 IL-2R 抗体群で低かった (リスク比: 0.83 [0.73, 0.96])。抗 IL-2R 抗体非投与群と抗 IL-2R 抗体群との間で、死亡及び移植肝廃絶 (死亡含む) の発現リスクに差は認められなかった。	象発現リスクは抗 IL-2R 抗体非投与群と比較して抗 IL-2R 抗体群で低かった (リスク比: 0.97 [0.95, 0.99])。抗 IL-2R 抗体非投与群と抗 IL-2R 抗体群との間で、感染症、CMV 感染、HCV 再燃、悪性腫瘍、PTLD、透析導入、高脂血症及び高血圧の発現リスクに差は認められなかった。
肝④	肝移植患者 (年齢区分不明)	20 mg を移植日及び移植後 4 日目にそれぞれ静脈内投与/ー	移植後 1 年間の BPAR の発現リスクは、抗 IL-2R 抗体非投与群と比較して抗 IL-2R 抗体群で低かった (リスク比: 0.82 [0.68, 0.99])。一方、本薬非投与群と本薬群との間で BPAR の発現リスクに差は認められなかった。抗 IL-2R 抗体非投与群と抗 IL-2R 抗体群との間で移植後 1 年間の死亡及び移植肝廃絶の発現リスクに差は認められなかった。	抗 IL-2R 抗体非投与群と抗 IL-2R 抗体群との間で移植後 1 年間の感染症、CMV 感染、悪性腫瘍、新規発症高血圧及び腎障害のリスクに差は認められなかった。抗 IL-2R 抗体非投与群と比較して抗 IL-2R 抗体群の移植後新規糖尿病のリスクは低かった (リスク比: 0.75 [0.62, 0.91])。本薬群と本薬非投与群との間で移植後糖尿病のリスクに差は認められなかった。

ー: 結果の記載なし又は該当なし、□ 内は 95%CI

肝①: HPB (Oxford) 2021; 23: 666-74、肝②: Ann Hepatol 2020; 19: 541-5、肝③: Am J Transplant 2015; 15: 1843-54、肝④: Transplantation 2008; 86: 925-31、肝⑤: Transplantation 2024; 108: 1769-75、肝⑥: Am J Transplant 2006; 6: 1913-21、肝⑦: Ann Transplant 2007; 12: 15-21、肝⑧: Cochrane Database Syst Rev 2020; 1: CD013203、肝⑨: Ann Med 2017; 49: 365-76、肝⑩: Pediatr Transplant 2014; 18: 839-50、肝⑪: Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2017; 16: 139-46、肝⑫: Cochrane Database Syst Rev 2014: CD010252、肝⑬: Cochrane Database Syst Rev 2014: CD010253、肝⑭: Transplant Proc 2010; 42: 4567-72

<心移植>

主要な公表文献として 6 報が提出された (表 10)。

表 10 心移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の主要な公表文献

文献	対象	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性に係る 主な結果	安全性に係る 主な結果
無作為化比較試験（本薬が投与された患者数が 25 例以上）				
心①	心移植患者（成人） 本薬＋CsA＋MMF＋ステロイド（本薬群）（38 例）と ATG＋CsA＋MMF＋ステロイド（ATG 群）（42 例）の比較	20 mg を移植日及び移植後 4 日目にそれぞれ静脈内投与/CsA＋MMF＋ステロイド併用	移植後 6 カ月間の複合評価項目（死亡、移植心廃絶、Grade 1B 以上の AR、血行動態異常を伴う AR、抗体療法を必要とする AR 又は追跡調査不能）の発現率は、本薬群で 63.2%、ATG 群で 66.7%であり、差は認められなかった。	安全性の複合評価項目（治療を要した感染症、発熱、血小板減少症又は白血球減少症）の発現率は、ATG 群と比較して本薬群で低かった（本薬群：50.0%、ATG 群：78.6%）。感染症による死亡は、本薬群では認められなかったものの、ATG 群では 6 例に認められた。
心②	心移植患者（成人） 本薬＋CsA＋MMF＋ステロイド（本薬群）（48 例）と OKT3（muromonab） ^{a)} ＋CsA＋MMF＋ステロイド（OKT3 群）（51 例）の比較	20 mg を人工心肺離脱後 4～6 時間以内及び移植後 4 日目にそれぞれ静脈内投与/CsA＋MMF＋ステロイド併用	本薬群と OKT3 群との間で移植後 12 カ月間の BPAR（Grade 3A 以上）の発現率に差は認められなかった（本薬群：39.6%、OKT3 群：40.4%）。移植後 12 カ月間の生存率は、本薬群及び OKT3 群でそれぞれ 94%及び 88%であった。	因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で認められなかった一方、OKT3 群で 23 件報告された。事前に定義された注目すべき有害事象の発現件数は、本薬群と比較して OKT3 群で多かった（本薬群：5 件、OKT3 群：42 件）。このうち、発現例数が多かった事象は、発熱及び急性肺浮腫であり（それぞれ 13 例及び 5 例）、いずれも OKT3 群のみで認められた。
心③	心移植患者（成人） 本薬＋CsA＋MMF＋ステロイド（本薬群）（25 例）とプラセボ＋CsA＋MMF＋ステロイド（プラセボ群）（31 例）の比較	20 mg を移植日及び移植後 4 日目にそれぞれ静脈内投与/CsA＋MMF＋ステロイド併用	移植後 6 カ月間の初回 BPAR（Grade 3A 以上）までの平均発現期間は、プラセボ群（40.6±53.30 日）と比較して本薬群（73.7±59.68 日）で長い傾向が認められた。移植後 6 カ月間の BPAR の発現例数は各群 9 例であった。	安全性のプロファイルは、本薬群とプラセボ群との間で明確な差異は認められず、本薬群及びプラセボ群において、重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 84.0%及び 61.3%、感染症の発現割合は 84.0%及び 74.2%であった。
メタアナリシス				
心④	心移植患者（成人）	—/—	以下の 3 つの主要な点が推奨された。 ①非導入療法と比較して本薬の標準的な術後使用は推奨されない。 ②非導入療法と比較して ATG の標準的な使用は推奨されない。 ③導入療法が望ましい場合、本薬と比較して ATG の使用を提案する。	—
心⑤	心移植患者（成人）	—/—	無作為化比較試験では、本薬と ATG 又は非導入療法との間に意義のある差異は認められなかった。確実性は低いものの、観察研究では、本薬は、非導入療法と比較して 30 日死亡率（オッズ比：1.13 [1.06, 1.20]）及び 1 年死亡率（オッズ比：1.11 [1.02, 1.22]）を上昇させる可能性がある。同様に確実性は低いものの、観察研究では、本薬と比較して ATG は、30 日死亡率（オッズ比：0.85 [0.80, 0.92]）、1 年死亡率（オッズ比：0.87 [0.79, 0.96]）及び全死亡率（ハザード比：0.84 [0.76, 0.93]）を低下させる可能性がある。	—
心⑥	心移植患者（年齢区分不明）	—/—	変量効果モデルを用いて評価した場合、抗 IL-2R 抗体非投与群と抗 IL-2R 抗体群（本薬、daclizumab 又は BT563）との間で、BPAR（Grade 3A 以上）のリスクに差は認められなかった（リスク比：0.73 [0.46, 1.17]）。一方、固定効果モデルを用いて評価した場合、抗 IL-2R 抗体非投与群と比較して抗 IL-2R 抗体群の BPAR（Grade 3A 以上）のリスクは有意に低かった（リスク比：0.73 [0.59, 0.90]）。	抗 IL-2R 抗体非投与群と抗 IL-2R 抗体群との間で、死亡、移植心廃絶（死亡を含む）、感染症、CMV 感染、PTLD、悪性腫瘍、移植心冠動脈病変及び高血圧のリスクに有意差は認められなかった。

—：結果の記載なし又は該当なし、□内は 95%CI

a) 抗 CD3 モノクローナル抗体

心①：J Heart Lung Transplant 2007; 26: 693-9、心②：Transplantation 2006; 81: 1542-8、心③：J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1297-304、心④：Clin Transplant 2024; 38: e15270、心⑤：Clin Transplant 2024; 38: e15326、心⑥：Cochrane Database Syst Rev 2013: CD008842

<肺移植>

主要な公表文献として1報が提出された(表11)。加えて、主要な文献以外の症例対照研究等の公表文献が13報提出されており、うち4報で非導入療法との比較に基づき本薬の有効性を示唆する結果が報告されている(表11)。

表11 肺移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の公表文献

文献	対象	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性に係る 主な結果	安全性に係る 主な結果
主要な文献(メタアナリシス)				
肺①	肺移植患者(成人) 本薬投与118例、アレムツズマブ投与199例	-/-	本薬と比較してアレムツズマブのARのリスクは低かった(オッズ比:0.12 [0.03, 0.55])。本薬とアレムツズマブとの間で死亡のリスクに有意差は認められなかった(オッズ比:1.25 [0.31, 5.00])。	本薬とアレムツズマブとの間で感染症のリスクに有意差は認められなかった(オッズ比:0.69 [0.35, 1.36])。
主要な文献以外の公表文献(臨床集計)				
肺②	肺移植患者(成人) 本薬投与11,045例、非導入療法8,003例、アレムツズマブ投与1,556例、ATG投与1,421例	-/-	多変量解析の結果、非導入療法と比較して本薬投与の長期死亡リスクは低かった(ハザード比:0.84 [0.80, 0.88])。また、プロベンシテスコアマッチングの結果、非導入療法と比較して本薬投与の死亡リスクは低く(ハザード比:0.86 [0.82, 0.90])、本薬投与と比較して非導入療法のAR発現リスクは高かった(ハザード比:1.383 [1.287, 1.486])。	プロベンシテスコアマッチングの結果、本薬投与と比較して非導入療法の透析導入リスクは高かった(ハザード比:1.252 [1.086, 1.444])。
肺③	肺移植患者(成人) 本薬投与2,804例、非導入療法2,575例、アレムツズマブ投与738例	-/-	移植後の生存期間の中央値は、非導入療法と比較して本薬及びアレムツズマブでそれぞれ長かった(非導入療法:1,967日、本薬:2,352日、アレムツズマブ:2,321日)。多変量解析の結果、非導入療法に対して本薬は、患者の生存に関連する独立した因子であった(ハザード比:0.88)。	死因となった非CMV感染の発現率は、非導入療法及び本薬と比較してアレムツズマブで高かった(非導入療法:22.3%、本薬:20.8%、アレムツズマブ:29.9%)。一方で、死因となったBOSの発現率は、非導入療法及び本薬と比較してアレムツズマブで低かった(非導入療法:14.1%、本薬:15.9%、アレムツズマブ:7.5%)。非導入療法及び本薬と比較してアレムツズマブで、死因となったPTLD発現率(非導入療法:1.5%、本薬:0.4%、アレムツズマブ:4.5%)及びその他の悪性腫瘍の発現率(非導入療法:5.1%、本薬:6.2%、アレムツズマブ:9.0%)は高かった。
肺④	肺移植患者(成人) 本薬投与4,611例、非導入療法6,950例	-/-	多変量解析の結果、非導入療法と比較して本薬の死亡リスクは低かった(ハザード比:0.846)。	-
肺⑤	肺移植患者(成人) 本薬投与3,563例、非導入療法7,145例、アレムツズマブ投与824例、ATG/抗リンパ球グロブリン投与(1,326例)	-/-	移植後の生存期間の中央値は、非導入療法及びATG/抗リンパ球グロブリンと比較して本薬及びアレムツズマブで長かった(非導入療法:63.2カ月、ATG/抗リンパ球グロブリン:62.2カ月、本薬:75.1カ月、アレムツズマブ:75.5カ月)。単変量解析の結果、非導入療法と比較して本薬の死亡リスクは低かった(ハザード比:0.822)。また、ATG/抗リンパ球グロブリンと比較して本薬の死亡リスクは低かった(ハザード比:0.890)。	-

-: 結果の記載なし又は該当なし、□内は95%CI

肺①: Transplant Proc 2018; 50: 3723-31、肺②: Clin Transplant 2022; 36: e14782、肺③: Am J Transplant 2016; 16: 2334-41、肺④: Lung 2015; 193: 789-97、肺⑤: Clin Transplant 2014; 28: 450-61

<膵移植>

主要な文献に該当する公表文献は、抽出されなかった。なお、主要な文献以外の公表文献が18報提出されており、うち4報で、ケースコントロール研究での他の抗体製剤との比較又は前向き非対照試験の結果に基づき、本薬の有効性を示唆する結果が報告されている(表12)。

表 12 膵移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の公表文献

文献	対象	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性に係る 主な結果	安全性に係る 主な結果
膵①	膵移植患者（年齢区分不明、 膵腎同時移植を含む） 本薬投与 126 例 抗 T 細胞抗体群 191 例 (ATG 投与 139 例、アレムツズマブ 投与 52 例)	-/-	観察期間（平均±標準偏差）は 5.2±2.4 年であった。本薬群と抗 T 細胞抗体群との間で死亡率に差は認められず（本薬群：5%、抗 T 細胞抗体群：3%）、移植膵廃絶率についても差は認められなかった（本薬群：17.4%、抗 T 細胞抗体群：17%）。本薬群と抗 T 細胞抗体群との間で、移植膵の拒絶反応の発現例数に差は認められなかった（本薬群：43 例、抗 T 細胞抗体群：48 例）。	-
膵②	膵腎同時移植患者（年齢区分不明） 本薬投与 226 例、アレムツズマブ投与 105 例	20 mg を移植術中及び移植後 4 日目にそれぞれ静脈内投与/ TAC+MMF +ステロイド併用	本薬群とアレムツズマブ群との間で、移植後 2 年時点の生存率には差は認められず（本薬群：94.6%、アレムツズマブ群：98.9%）、移植膵の生着率についても差は認められなかった（本薬群：85.3%、アレムツズマブ群：91.6%）。	CMV 感染の発現率は、アレムツズマブ群と比較して本薬群で低かった（本薬群：16.4%、アレムツズマブ群：29.3%）。
膵③	膵島移植患者（成人） 本薬投与 26 例	-/1 回目の移植：ATG + エタネルセプト + TAC + シロリムス（本薬投与せず）、2 回目以降の移植：エタネルセプト + タクロリムス + シロリムス併用（本薬の投与あり）	初回移植後 1 年目に HbA1c 7%未満かつ重症低血糖発作の消失が確認された患者の割合は 87.5% (42/48 例) であり、2 年目では 71% (34/48 例) であった。	初回移植後 1 年目までに 48 例中 21 例で 30 件の重篤な有害事象が発現し、うち 22 件は移植手技又は免疫抑制に関連する事象であった。免疫抑制に関連した事象は、血球減少症、腹痛、中毒性薬物濃度、薬剤性反応（蕁麻疹、血清病、サイトカイン放出）、感染症及び腎機能障害であった。1 年目以降 2 年目までに 8 件の重篤な有害事象が発現し、うち 2 件は免疫抑制に関連した感染症であった。
膵④	膵島移植患者（成人） 本薬投与 8 例	20 mg を移植日及び移植後 4 日目にそれぞれ静脈内投与/1 回目の移植：ATG + エタネルセプト + CNI + MMF（本薬投与せず）、2 回目以降の移植：エタネルセプト + CNI + MMF 併用（本薬の投与あり）	初回移植後 1 年目に HbA1c 7.4%未満かつ重症低血糖発作の消失が確認された患者の割合は 75% (6/8 例) であり、2 年目では 57.1% (4/7 例) であった。	3 件の重篤な有害事象が発現し、いずれも免疫抑制に関連した好中球減少症であった。死亡又は障害に至った重篤な有害事象は認められなかった。移植手技に関連した出血事象は認められなかった。

-：結果の記載なし又は該当なし、

膵①：Transplantation 2021; 105: S32、膵②：Am J Transplant 2008; 8: 1702-10、膵③：Diabetes Care 2016; 39: 1230-40、膵④：Transplant Direct 2025; 11: e1765

＜小腸移植＞

主要な文献に該当する公表文献は、抽出されなかった。なお、主要な文献以外の公表文献が 7 報提出されており、うち 4 報はいずれも安全性に係る海外の後ろ向きチャートレビュー又は後ろ向きコホート研究の報告であり（表 13）、残りの 3 報はいずれも国内使用実態調査（7.2 参照）の対象となった患者に関する国内の文献であった。

表 13 小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の公表文献

文献	対象	本薬の用法・用量/ 併用療法	有効性に係る 主な結果	安全性に係る 主な結果
小腸①	小腸又は多臓器移植を受けた16歳以上の患者(成人) 本薬投与28例(他に4例がATGと併用)	20 mg を術前及び移植後4日目にそれぞれ静脈内投与、手術中に大量出血が生じた場合には追加で20 mg を静脈内投与/TAC+シロリムス+ステロイド併用	—	術後30日間の感染症の発現率は57.5%、初回感染までの平均期間±標準偏差は10.78±8.99日であった。23例の患者に36件の感染が記録され、感染症を発症した患者のうち、56.5%が1回、30.4%が2回、13%が3回感染症を発症した。最も多い感染部位は腹部であり、次いで、血液、尿、肺、創部の順であった。
小腸②	小腸移植患者(小児) グループI(本薬投与)43例、 グループII(ATG+TAC)11例、 グループIII(アレムツブマ+TAC)9例	—/TAC+ステロイド併用	—	PTLDの発現割合は、全体で14.2%(9/63例)であり、グループ別では、グループIで16.2%(7/43例)、グループIIで9%(1/11例)、グループIIIで11.1%(1/9例)であり、3つのグループの間で差は認められなかった。
小腸③	小腸移植患者(小児) 本薬投与88例(他に5例がATGと併用)	移植日及び移植後4日目に、体重35 kg未満では1回10 mg、体重35 kg超では1回20 mgをそれぞれ静脈内投与/TACを含むレジメン併用	—	真菌感染の発現割合は25.5%(25/98例)であり、カンジダ感染が59件、侵襲性アスペルギルス症が4件であり、 <i>Candida albicans</i> が最も多い病原体であった。腹腔内カンジダ感染は移植後1カ月以内、菌血症は6カ月以降に発現する傾向が認められた。
小腸④	小腸移植患者(小児) 本薬投与88例(他に5例がATGと併用)	移植日及び移植後4日目に、体重35 kg未満では1回10 mg、体重35 kg超では1回20 mgをそれぞれ静脈内投与/TACを含むレジメン併用	—	アデノウイルス感染は23.5%に認められ、主に移植後6カ月以内に発現し、好発部位は小腸であった。

—：結果の記載なし又は該当なし

小腸①：Transpl Infect Dis 2013; 15: 441-8、小腸②：Pediatr Transplant 2013; 17: 472-8、小腸③：Transpl Infect Dis 2010; 12: 497-504、小腸④：Transplantation 2010; 90: 198-204

7.4 臨床試験

7.4.1 肝移植患者を対象とした海外第III相試験(C304試験) (5.3.5.1-1: CHI621C304試験 <1997年8月~1999年6月>)

新規の脳死肝移植患者(目標参加者数:340例¹⁰⁾¹¹⁾)を対象に、ステロイド及びシクロスポリンとの併用での本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外8カ国30施設で実施された。

表 14 主な選択・除外基準

<p>(主な選択基準)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新規脳死肝移植を受けている ・18歳以上75歳以下 ・同種移植片のコア生検が可能である ・ABO血液型が同一又は適合する移植片が移植されている <p>(主な除外基準)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2回目以降の肝移植である又は多臓器移植である ・過去5年以内に悪性腫瘍の既往を有する(ただし、切除された扁平上皮癌又は基底細胞癌及び5 cm未満の限局性肝癌を除く) ・抗生物質の全身投与を必要とする重度の活動性感染症を有する ・劇症肝不全を有する ・術前の血清学的検査でHIV-1陽性又はHIV-2陽性である ・移植前の血清クレアチニンが176.8 µmol/L (2.0 mg/dL)を超える、又は移植前に透析を受けている
--

¹⁰⁾ 主要評価項目である「移植後6カ月間のBPAR発現率」について、群間差15%(プラセボ群50%、本薬群35%)と仮定し、有意水準両側5%のもとで検出力80%を確保するために必要参加者数は340例(各群170例)と算出された。

¹¹⁾ HCV抗体(陽性/陰性)を割付因子とし、HCV抗体陽性の参加者を全体の最大25%とすることとされていたものの、HCV抗体陽性の参加者の割合が参加国により異なり、患者組入れが困難な実施医療機関があったことから計画を変更し、特定の実施医療機関では最大50%までHCV抗体陽性の参加者を許容した。目標参加者数の約30%(106例)が移植後3カ月間の評価を完了した時点で、HCV抗体別のBPARの発現率を盲検下で確認し、目標参加者数の適切性を再検討したところ、参加者数追加の必要性が示唆されたものの、既に381例の参加者が組み入れられており、参加者数の追加はしないこととなった。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 20 mg を、移植日（移植肝の再灌流後 6 時間以内）及び移植後 4 日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。ステロイドは、術中にメチルプレドニゾロンを静脈内投与した後に、経口投与又は静脈内投与で継続し、6 カ月間かけて漸減することとされた。シクロスポリンは、術後に経口投与を開始し、血中トラフ濃度に基づく調整の上、12 時間間隔で投与を継続することとされた。

無作為化された 381 例（プラセボ群 193 例、本薬群 188 例）全例に治験薬が投与され、ITT 集団とされ、ITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。移植後 12 カ月間の観察期間における治験中止例は、62 例（プラセボ群 33 例、本薬群 29 例）であり、中止理由は、「死亡」53 例（プラセボ群 28 例、本薬群 25 例）、「同意撤回」4 例（プラセボ群 2 例、本薬群 2 例）、「来院せず」2 例（プラセボ群 1 例、本薬群 1 例）、「有害事象」2 例（プラセボ群 2 例）及び「その他」1 例（本薬群）であった。

有効性について、主要評価項目である「移植後 6 カ月間の BPAR の発現率」の結果は表 15 及び図 2 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群でそれぞれ低い傾向が認められたものの、事前に規定された成功基準¹²⁾を満たさなかった。

表 15 主な有効性の結果 (ITT 集団)

	プラセボ群 (193 例)	本薬群 (188 例)
主要評価項目		
移植後 6 カ月間の BPAR の発現率 (% (例数))	43.5 (84 例)	35.1 (66 例)
群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{a)}	-8.4 [-18.5, 1.8] ^{b)}	
副次評価項目		
移植後 6 カ月間の効果不十分 (BPAR、死亡又は移植肝廃絶) の発現率 (% (例数))	52.8 (102 例)	44.1 (83 例)
群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{a)}	-8.6 [-18.6, 1.4]	
移植後 6 カ月間の死亡の発現率 (% (例数))	10.9 (21 例)	8.5 (16 例)
移植後 6 カ月間の移植肝廃絶の発現率 (% (例数))	6.7 (13 例)	4.3 (8 例)
移植後 12 カ月間の生存率 (% (例数))	83.9 (162 例)	86.7 (163 例)
群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{a)}	3.1 [-4.2, 10.4]	
移植後 12 カ月間の移植肝の生着率 (% (例数))	92.2 (178 例)	93.6 (176 例)
群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{a)}	1.2 [-4.1, 6.5]	

a) 点推定値は Kaplan-Meier 推定量により算出され、信頼区間は Greenwood の公式により算出された分散を用いて正規近似法により算出された。

b) 試験の成功基準：95%CI に 0 が含まれない

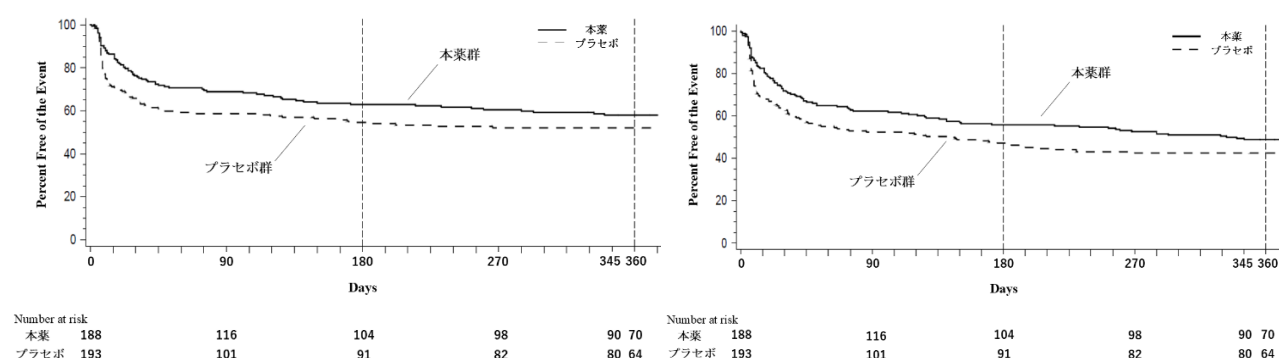


図 2 BPAR (左図) 及び移植後の効果不十分 (BPAR、死亡又は移植肝廃絶) (右図) の Kaplan-Meier 曲線

移植後 12 カ月間¹³⁾の安全性について、有害事象はプラセボ群で 99.5% (192/193 例)、本薬群で 99.5% (187/188 例) に、副作用はプラセボ群で 37.3% (72/193 例)、本薬群で 34.6% (65/188 例) に認められた。いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象は表 16 のとおりであった。いずれかの群で 5%以上

¹²⁾ 移植後 6 カ月間の BPAR の発現率に対する Kaplan-Meier 推定量に基づく群間差の 95%信頼区間が 0 を含まない。

¹³⁾ C304 試験の観察期間は 12 カ月間とされた。

に認められた副作用は、ウイルス感染（プラセボ群 5.7%（11/193 例）、本薬群 9.6%（18/188 例））、高血圧（プラセボ群 2.6%（5/193 例）、本薬群 6.9%（13/188 例））、血小板減少症（プラセボ群 5.7%（11/193 例）、本薬群 5.9%（11/188 例））、乏尿（プラセボ群 5.7%（11/193 例）、本薬群 3.7%（7/188 例））、腎機能異常（プラセボ群 5.7%（11/193 例）、本薬群 3.7%（7/188 例））及び尿路感染（プラセボ群 6.2%（12/193 例）、本薬群 3.7%（7/188 例））であった。

表 16 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象（移植後 12 カ月間、ITT 集団）

	プラセボ群 (193 例)	本薬群 (188 例)
全有害事象	99.5 (192)	99.5 (187)
高血圧	56.0 (108)	66.0 (124)
腹痛	48.7 (94)	50.0 (94)
高血糖	41.5 (80)	41.5 (78)
下痢	32.1 (62)	40.4 (76)
悪心	43.0 (83)	39.9 (75)
貧血	48.7 (94)	38.8 (73)
疼痛（筋・骨格系障害） ^{a)}	37.3 (72)	38.3 (72)
不眠症	41.5 (80)	37.2 (70)
背部痛	37.3 (72)	35.1 (66)
発熱	36.8 (71)	35.1 (66)
胸水	31.1 (60)	34.0 (64)
腎機能異常	43.5 (84)	33.5 (63)
頭痛	37.3 (72)	33.0 (62)
便秘	42.5 (82)	32.4 (61)
低マグネシウム血症	26.9 (52)	29.3 (55)
血小板減少症	24.9 (48)	27.1 (51)
乏尿	23.3 (45)	27.1 (51)
低カリウム血症	29.0 (56)	26.6 (50)
嘔吐	28.0 (54)	24.5 (46)
下肢浮腫	17.1 (33)	24.5 (46)
激越	24.9 (48)	23.9 (45)
肝機能異常	27.5 (53)	23.4 (44)
外科的創傷合併症	24.9 (48)	22.9 (43)
そう痒症	18.7 (36)	22.9 (43)
腹水	30.6 (59)	21.8 (41)
肝炎	24.9 (48)	21.8 (41)
疼痛（一般的全身障害） ^{a)}	17.1 (33)	21.8 (41)
呼吸困難	17.1 (33)	21.3 (40)
ウイルス感染	16.6 (32)	20.7 (39)
胆嚢炎	10.4 (20)	20.2 (38)

MedDRA ver.27.1 PT 発現割合%（例数）

a) 同一の PT であるものの、異なる器官別分類で報告された

移植後 12 カ月間における死亡の発現状況は、表 17 のとおりであり、このうち、プラセボ群の移植片対宿主病/心停止、脳出血/敗血症性ショック、敗血症からの多臓器不全、肺炎/呼吸窮迫症候群/急性腎不全及び腎機能障害/心不全/胸水各 1 例、本薬群の移植片対宿主病/敗血症性ショック及び敗血症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 73.1%（141/193 例）、本薬群 77.1%（145/188 例）、重篤な副作用は、プラセボ群 15.0%（29/193 例）、本薬群 13.8%（26/188 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は表 18 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 2 例（原発性機能不全及び発作各 1 例）、本薬群の 1 例（肺高血圧）に認められ、プラセボ群の発作 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。

表 17 移植後 12 カ月間における死亡及び死因 (ITT 集団)

	死亡 ^{a)}	死因
プラセボ群 (193 例)	16.1 (31)	多臓器不全及び敗血症性ショック各 2 例 重篤な細菌感染/肝ステントからの失血/心肺停止、敗血症/胆汁漏出、敗血症/肝不全、敗血症性ショック/呼吸不全からの心停止、脳膿瘍/敗血症性ショック、移植片対宿主病/心停止、肺臓炎、腹膜炎/敗血症、脳出血/敗血症性ショック、頭蓋内出血、肺不全/敗血症、心停止/移植肝廃絶(血栓症)、多臓器不全/播種性血管内凝固、多臓器不全(肝不全、腎機能異常及び腹膜炎も含む)、脾炎/慢性拒絶反応/肺炎、脳内出血、肺炎/呼吸困難/食欲不振、肺水腫/腎不全、痙攣/頭蓋内出血/動脈血栓症/発熱/腹水/腹膜炎/肺水腫、敗血症からの多臓器不全、貧血/呼吸不全、脳動脈瘤(血管形成術中の脳底動脈破裂)、肺炎/呼吸窮迫症候群/急性腎不全、肺炎、肝炎/CMV/心不全/多臓器不全、腎機能障害/心不全/胸水及び肺炎/脳症各 1 例
本薬群 (188 例)	13.3 (25)	敗血症及び移植片対宿主病/敗血症性ショック各 2 例 肝膿瘍/血栓症、敗血症/腸炎、出血/心膜タンポナーデ、脳卒中/脳出血、敗血症(移植肝機能低下後)、多臓器不全(多重感染)、胆管炎/肝膿瘍、脳卒中、無顆粒球症/心拡大/肺梗塞、肺炎/敗血症、劇症肺塞栓症、胆管癌(再発)、心不全/感染、肝不全/敗血症、経過不良/肝酵素上昇、脳症/多臓器不全、脳症(リステリア感染)、肺炎/CMV/急性肺不全/移植肝廃絶、心不全、昏睡/敗血症性ショック及び敗血症性ショック/急性肝炎各 1 例

a) 発現割合% (例数)

表 18 いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象とその副作用 (移植後 12 カ月間、ITT 集団)

	重篤な有害事象		重篤な副作用	
	プラセボ群 (193 例)	本薬群 (188 例)	プラセボ群 (193 例)	本薬群 (188 例)
全体	73.1 (141)	77.1 (145)	15.0 (29)	13.8 (26)
発熱	8.8 (17)	11.7 (22)	1.6 (3)	2.1 (4)
胆嚢炎	4.1 (8)	10.1 (19)	0	0.5 (1)
胆管瘻	7.8 (15)	9.0 (17)	0	0
肝機能異常	10.4 (20)	9.0 (17)	2.1 (4)	1.6 (3)
腹痛	7.3 (14)	8.5 (16)	0	0
敗血症	8.8 (17)	8.0 (15)	1.6 (3)	2.1 (4)
肝炎	6.7 (13)	5.9 (11)	1.6 (3)	1.6 (3)
腎機能異常	7.3 (14)	5.3 (10)	1.6 (3)	0.5 (1)
胆管狭窄	5.7 (11)	5.3 (10)	0.5 (1)	0
ウイルス感染	4.1 (8)	5.3 (10)	1.0 (2)	1.1 (2)
肺炎	7.3 (14)	4.3 (8)	1.6 (3)	0.5 (1)
腹膜炎	6.2 (12)	2.7 (5)	1.6 (3)	0.5 (1)

MedDRA ver.27.1 PT 発現割合% (例数)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性及び安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植の臓器移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

7.R.1.1 開発の経緯と有効性について

申請者は、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の開発経緯及び有効性について、以下のように説明している。

本薬は、抗 CD25 モノクローナル抗体であり、IL-2R を介した活性型 T 細胞の分化及び増殖を抑制し、臓器移植後に発現する急性拒絶反応を抑制することが期待され、2002 年 1 月に腎移植後の急性拒絶反応の抑制の効能・効果で承認され、その後、2008 年 6 月に小児患者に対する用法・用量が追加された。2022 年の本邦における臨床腎移植統計では、生体腎移植の 80.5% (1,198/1,488 例)、献腎移植の 80.7% (155/192 例) で本薬が投与されており (移植 2023; 58: 189-208)、本薬は腎移植における標準的な抗体導入療法として位置付けられている。

腎移植以外の臓器移植では、新規の脳死肝移植患者を対象に実施された海外第 III 相試験である C304 試験において、「移植後 6 カ月間の BPAR の発現率」及び「移植後 6 カ月間の効果不十分 (BPAR、死亡又は移植肝廃絶) の発現率」は、プラセボ群と比較して本薬群でそれぞれ低い傾向が認められたもの

の、統計学的な有意差は認められなかった(7.4.1 参照)。当該結果を受け、国内外における肝移植での本薬の臨床開発は一旦中止した。ただし、主要評価項目である「移植後 6 カ月間の BPAR の発現率」について、HCV 抗体(陽性/陰性)別の部分集団解析の結果、HCV 抗体陽性集団では本薬群とプラセボ群では同程度であったものの(プラセボ群 36.2%、本薬群 39.1%)、HCV 抗体陰性集団ではプラセボ群と比較して本薬群で低い傾向であった(プラセボ群 47.6%、本薬群 33.1%)。そこで、全体集団において、両群間で統計学的有意差が認められなかった要因の 1 つとして C 型肝炎再発の影響が考えられたことから、事後解析として、「効果不十分」の定義に C 型肝炎再発を加えた「移植後 6 カ月間の効果不十分(BPAR、死亡、移植肝廃絶又は C 型肝炎再発)の発現率」を検討した。その結果、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が低い傾向が認められた(プラセボ群 64.8% (125/193 例)、本薬群 51.7% (97/188 例))。

しかしながら、腎移植以外の臓器移植においても、CNI の投与延期及び減量やステロイドの減量及び早期離脱のために、国内外で本薬は一定の割合で使用されてきた。このような状況を踏まえ、肝移植後の急性拒絶反応の抑制に対する本薬の開発について、日本移植学会より開発要望が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、厚生労働省より開発要請がなされた。また、同会議では、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に対する本薬の開発可能性も検討することが望ましいと評価された。

以上の経緯を踏まえ、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植を対象とした国内使用実態調査(7.2 参照)を実施した。国内使用実態調査等を含む下記の状況等を踏まえると、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の有効性は医学薬学上公知であると考えられる。

- 臓器移植後の免疫抑制療法に関する国内外の診療ガイドラインにおいて、免疫抑制療法の強化、腎機能障害を有する患者での CNI の投与開始延期や減量等を目的として、本薬の投与が推奨されていること(7.1 参照)
- 国内使用実態調査及び国際的に信頼できる学術雑誌等の公表文献において肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植での本薬の使用実績が示されていること(7.2 及び 7.3 参照)
- 新規の脳死肝移植患者を対象に実施された C304 試験は海外試験であり、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の有効性及び安全性が検討された公表文献の多くが海外の臨床研究の報告であったものの、下記の点を考慮すると、日本人患者に対する本薬の有効性の医学薬学上公知の根拠とすることは可能であること
 - 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の医療環境に明確な国内外差は認められないこと
 - 本薬の既承認の効能・効果である腎移植において、本薬の有効性及び安全性に明確な国内外差は認められていないこと(「シムレクト注射用 20 mg 審査報告書」(平成 13 年 10 月 25 日))
 - 本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められていないこと(「シムレクト注射用 20 mg 審査報告書」(平成 13 年 10 月 25 日))

機構は、以下のように考える。

本薬は海外において肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る効能・効果では承認されておらず、肝移植患者を対象とした C304 試験において、主要評価項目である「移植後 6 カ月間の BPAR の発現率」が事前に設定された成功基準を満たさなかった。ただし、C304 試験の

主要評価項目の結果については、C 型肝炎再発の影響が考えられ、事後解析ではあるものの「移植後 6 カ月間の効果不十分 (BPAR、死亡、移植肝廃絶又は C 型肝炎再発) の発現率」では、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が低い傾向が認められている。さらに、提出された海外の診療ガイドラインや公表文献、国内使用実態調査の結果等から国内外の医療現場における十分な使用実績が確認でき、本薬の有効性を示唆する比較試験成績やメタアナリシス結果も複数報告されている。これらの点を踏まえると、肝移植後の急性拒絶反応の抑制について、本薬の有効性は期待できる。心移植及び肺移植についても、提出された海外の診療ガイドラインや公表文献、国内使用実態調査の結果等から国内外の医療現場における使用実績が確認でき、本薬の有効性を示唆するメタアナリシス結果も報告されていることから、本薬の有効性は期待できる。膵移植及び小腸移植については、国内使用実態調査における本薬投与例数や、海外診療ガイドライン、公表文献等での情報は限られていたものの、国内外での一定の使用実績は確認でき、本薬の作用機序を踏まえると、膵移植及び小腸移植においても本薬の有効性は期待できると考えられる。以上より、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の有効性は医学薬学上公知であると判断した。

7.R.1.2 安全性について

申請者は、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の安全性について、以下のように説明している。

新規の脳死肝移植患者を対象に実施された海外第 III 相試験 (C304 試験) の本薬群及び国内使用実態調査において認められた有害事象は、本薬の既知の事象又は各臓器移植に関連する既知の事象が大半であり、本薬の新たに注意すべき安全性の懸念は認められていない。したがって、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植においても、現行の本薬の添付文書のとおり、免疫抑制療法及び臓器移植患者の管理に精通している医師が適切に投与するのであれば、本薬の安全性は忍容可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 効能・効果について

機構は、国内外のガイドラインや国内使用実態調査、公表文献等から、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に係る本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であり (7.R.1 参照)、本薬の効能・効果を申請どおりに、以下のとおり設定することは適切であると判断した。

<効能・効果> (申請時からの変更点なし)

下記の臓器移植後の急性拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

7.R.3 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬の用法・用量は、国内外の診療ガイドラインで推奨されている用法・用量、国内使用実態調査における大半の用法・用量及び海外第 III 相試験 (C304 試験) における本薬群の用法・用量を踏まえ、既承認の腎移植と同様に、成人患者では、40 mg を総用量とし、20 mg ずつ移植日及び移植後 4 日目の 2 回

に分けて静脈内投与、小児患者では、20 mg を総用量とし、10 mg ずつ移植日及び移植後 4 日目の 2 回に分けて静脈内投与と設定することが適切と考える。

ただし、初回投与のタイミングについては、腎移植のように一律に移植術前 2 時間以内と規定するのではなく、移植臓器及び個々の患者の状態に応じて選択することが適切であると考え。肝移植については、肝移植患者を対象とした C304 試験では、移植術による大量出血により本薬が体内から消失することを懸念して再灌流後 6 時間以内と規定しており、国内使用実態調査では、腎移植と同様に移植術前に投与された患者も存在する一方、移植術中又は移植術後に投与された患者が 9 割以上であった。心移植及び肺移植については、主に当該臓器移植の際に使用される ECMO は、本薬の血中濃度低下による本薬の有効性の減弱の要因となり得ることがあり (6.R.1 参照)、国内使用実態調査において、心移植では移植術中又は移植術後に投与された患者が 9 割以上であり、肺移植では全例¹⁴⁾で移植術後に投与されていた。その他の臓器移植については、国内使用実態調査において、小腸移植及び膵移植では移植術前及び移植術中に、膵島移植では腎移植同様の移植術前に投与されていた。以上より、初回投与については、移植術前 2 時間以内、又は移植術に伴い大量の出血や ECMO の使用が想定される場合には移植術中若しくは移植術後速やかに行う旨を用法・用量に設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、本薬の用量、投与回数及び 2 回目の投与タイミングについては、申請どおりに設定することが適切である。初回投与のタイミングについては、移植臓器及び個々の患者の状態に応じて選択可能な設定とすることは妥当であるが、国内使用実態調査では小腸移植及び膵移植でも移植術中に本薬が投与されていたこと、免疫抑制療法及び臓器移植患者の管理に精通している医師により、大量の出血や ECMO の使用が想定される場合を含め個々の患者の状態に応じて選択されるべきであることを考慮すると、移植術中又は移植術後速やかに本薬の初回投与を行う際の具体的な状況について、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することが妥当である。以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のとおり設定することが適切と判断した。

<用法・用量> (申請時から下線部追加、取消線部削除)

成人 (シムレクト静注用 20 mg) :

〈効能共通〉

通常、成人には本薬として 40 mg を総用量とし、20 mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。静脈内注射に際しては、本薬 1 バイアルを日局注射用水 5 mL で溶解し、全量を投与する。

〈腎移植〉

初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

〈肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植〉

初回投与は移植術前 2 時間以内、又は移植術に伴い大量の出血や体外式膜型人工肺 (ECMO) の使用が想定される場合には移植術中又若しくは移植術後速やかに行う。2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

小児 (シムレクト小児用静注用 10 mg) :

〈効能共通〉

¹⁴⁾ 肺移植 62 例中 44 例を登録した医療機関が標準的に移植後 1 日目に本薬を投与していた。

通常、幼児・小児には本薬として 20 mg を総用量とし、10 mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。静脈内注射に際しては、本薬 1 バイアルを日局注射用水 2.5 mL で溶解し、全量を投与する。

〈腎移植〉

初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

〈肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植〉

初回投与は移植術前 2 時間以内、又は移植術に伴い大量の出血や体外式膜型人工肺 (ECMO) の使用が想定される場合には移植術中又若しくは移植術後速やかに行う。2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

〈用法・用量に関連する注意〉 (申請時から下線部追加)

〈肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植〉

- 移植術に伴い大量の出血や体外式膜型人工肺 (ECMO) の使用が想定される場合等には、初回投与は移植術中又は移植後速やかに行うことを考慮すること。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

機構は、7.R.1 項における検討を踏まえると、本申請に係る本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であり、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施は不要と判断した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号)に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の抑制に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 19 日

申請品目

[販 売 名] ①シムレクト静注用 20 mg、②同小児用静注用 10 mg
[一 般 名] バシリキシマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性及び安全性について」、「7.R.2 効能・効果について」、「7.R.3 用法・用量について」及び「7.R.4 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 審査報告 (1) の「7.1 診療ガイドライン」項に記載されているガイドラインに加え、AASLD から発出されている肝移植に係るガイドラインにおける本薬の記載内容も確認することが適切と考える。

機構は、上記 AASLD のガイドラインの内容は以下のとおりであり、肝移植における導入療法として本薬の使用が記載されていることを確認した。

- AASLD AST Practice Guideline on adult liver transplantation: Diagnosis and management of graft-related complications (https://journals.lww.com/lt/fulltext/2026/03000/aasld_ast_practice_guideline_on_adult_liver.17.aspx (最終確認日: 令和 8 年 4 月 9 日))
 - 成人の肝移植において、本薬による免疫導入療法は、CNI の開始を遅らせ、腎機能を改善させるために用いることができる。データが十分ではないため、肝腎同時移植又は ABO 不適合肝移植において、本薬による免疫導入療法を一律に行うことは推奨されない。

2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
19	表 15	移植後 6 カ月間の効果不十分の発現率 本薬群 44.2 (83 例)	移植後 6 カ月間の効果不十分の発現率 本薬群 44.1 (83 例)
19	表 15	移植後 12 カ月間の生存率 プラセボ群 83.4 (162 例)	移植後 12 カ月間の生存率 プラセボ群 83.9 (162 例)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

下記の臓器腎移植後の急性拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

(下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量]

① <効能共通>

通常、成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を総用量とし、20 mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。静脈内注射に際しては、本剤 1 バイアルを日局注射用水 5 mL で溶解し、全量を投与する。

<腎移植>

初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

<肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植>

初回投与は移植術前 2 時間以内、移植術中又は移植術後速やかに行う。2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

② <効能共通>

通常、幼児・小児にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 20 mg を総用量とし、10 mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。静脈内注射に際しては、本剤 1 バイアルを日局注射用水 2.5 mL で溶解し、全量を投与する。

<腎移植>

初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

<肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植>

初回投与は移植術前 2 時間以内、移植術中又は移植術後速やかに行う。2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

(下線部追加、取消線部削除)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases	—
ACR	Acute cellular rejection	急性（細胞性）拒絶反応
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	Acute rejection	急性拒絶反応
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	Antithymocyte globulin	抗胸腺細胞グロブリン
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BOS	Bronchiolitis obliterans syndrome	閉塞性細気管支炎
BPAR	Biopsy proven acute rejection	生検で確認された急性拒絶反応
CD25	Cluster of differentiation 25	—
CD52	Cluster of differentiation 52	—
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNI	Calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤
cPRA	Calculated panel reactive antibody	—
CsA	Ciclosporin	シクロスポリン
ECMO	Extracorporeal membranous oxygenation	体外式膜型人工肺
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intention-to-treat	—
LLT	Lowest level term	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸 モフェチル
PT	Preferred term	基本語
PTLD	Post-Transplant lymphoproliferative disorders	移植後リンパ増殖性障害
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TAC	Tacrolimus	タクロリムス
V _c	Volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	バシリキシマブ（遺伝子組換え）