

審議結果報告書

平成 23 年 3 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サイモグロブリン点滴静注用25mg
[一 般 名] 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
[申 請 者] ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 5 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 23 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は平成 30 年 7 月 15 日までとされた。

[承 認 条 件]

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 23 年 2 月 10 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]	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
[一 般 名]	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
[申 請 者 名]	ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 5 月 18 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを 25mg 含有する用時 溶解注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 及び (6) 新効能・新用量医薬品
[特記事項]	迅速処理 (「医薬品の審査及び調査の迅速処理について」〈平成 22 年 6 月 24 日 薬食審査発 0624 第 1 号〉)
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 2 月 10 日

[販 売 名] サイモグロブリン点滴静注用 25mg
[一 般 名] 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
[申 請 者 名] ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 5 月 18 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 中等症以上の再生不良性貧血
造血幹細胞移植の前治療
造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
腎移植後の急性拒絶反応の治療

(下線部追加)

[用法・用量] 中等症以上の再生不良性貧血
通常、1 日 1 回体重 1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5～3.75mgを、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mLで希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 5 日間とする。
造血幹細胞移植の前治療
通常、1 日 1 回体重 1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5mgを、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mLで希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植 5 日前より 4 日間とする。
造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
通常、1 日 1 回体重 1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5～3.75mgを、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mLで希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 5 日間とする。
腎移植後の急性拒絶反応の治療
通常、1 日 1 回体重 1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 1.5mgを、1 バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg）あたり、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 50mLで希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 7～14 日間とする。

(下線部追加、点線部記載整備)

[承認条件] 中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

腎移植後の急性拒絶反応の治療

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 23 年 1 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名]	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
[一 般 名]	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
[申 請 者 名]	ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 5 月 18 日
[剤形・含量]	1バイアル中に抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを 25mg 含有する 用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	中等症以上の再生不良性貧血 造血幹細胞移植の前治療 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 <u>腎移植後の急性拒絶反応の治療</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	中等症以上の再生不良性貧血 通常、1日1回体重 1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5~3.75mgを、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 5 日間とする。 造血幹細胞移植の前治療 通常、1日1回体重 1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5mgを生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植 5 日前より 4 日間とする。 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 通常、1日1回体重 1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5~3.75mgを生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 5 日間とする。 <u>腎移植後の急性拒絶反応の治療</u> <u>通常、1日1回、体重 1Kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 1.5mgを、1バイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg)あたり、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 7~14 日間とする。</u>
------------	---

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

末期腎不全患者では、尿毒症症状の改善、治療のために透析療法や腎移植が行われる。透析技術の進歩により透析療法による生命予後は改善しているものの、透析のために長時間拘束されることによる QOL の低下や長期透析による合併症が問題とされている。一方、腎移植は末期腎不全患者に対する根治的治療手段であるが、腎移植後には移植腎を生着させるために種々の免疫抑制剤が投与される。これらの免疫抑制療法が不十分な場合、急性拒絶反応が発症するが、拒絶反応に対する薬物療法を実施しても治療効果が認められない場合は、移植腎の廃絶に至り、透析療法に戻ることを余儀なくされる。

本邦における腎移植後の急性拒絶反応に対する治療の第一選択はステロイドパルス療法であり、無効の場合、ステロイド抵抗性の急性拒絶反応として、ムロモナブ-CD3（抗 CD3 モノクローナル抗体、以下、「OKT3」）及びグスペリムス塩酸塩が使用される。

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（以下、「本薬」）は T 細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25 及び TCR $\alpha\beta$ ）及び白血球表面抗原（CD11a）に対し高い親和性を有するポリクローナル抗体であり、本邦では、本薬は「中等症以上の再生不良性貧血」、「造血幹細胞移植の前治療」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」の効能・効果で 2008 年 7 月に承認されている。本邦における OKT3 の製造販売元であるヤンセン ファーマ株式会社は、2011 年中に OKT3 の販売を中止することを決定していることから、販売中止後は本邦で特にステロイド抵抗性の急性拒絶反応に対し使用可能な抗体製剤が存在しなくなることが危惧されている。一方、海外では、腎移植後のステロイド抵抗性の急性拒絶反応に対する抗体製剤として、OKT3 のほかに本薬等のポリクローナル抗体製剤も使用されていることを踏まえ、「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」（平成 21 年 6 月 18 日 厚生労働省医政局研究開発振興課 医薬食品局審査管理課）に対し、2009 年 8 月に「日本移植学会」より要望書が提出された。

以上の状況を踏まえ、申請者は、海外成書及び公表論文等の情報、本邦における本薬の腎移植後の急性拒絶反応の治療に関する臨床研究結果等を取りまとめた結果、本薬の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する有効性は期待できると考え、本薬の承認事項一部変更承認申請に至った。

本薬は 1984 年 4 月にフランスで「腎移植、心移植時の拒絶反応の予防又は治療、移植片対宿主病の治療、再生不良性貧血の治療」の効能・効果で承認されて以来、2010 年 12 月現在、米国、欧州を始め世界 58 ヶ国で各臓器移植後の急性拒絶反応の予防又は治療に関する効能・効果で承認されている。

なお、本申請については、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高いと判断され、厚生労働省から通知が発出されている（「医薬品の審査及び調査の迅速処理について」平成 22 年 6 月 24 日 薬食審査発 0624 第 1 号）。また、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、平成 22 年 12 月 13 日付で申請者に対し開発要請が行われている。

2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の初回申請時に皮膚移植片の生着延長作用が確認されており（平成 20 年 5 月 15 日 サイモグロブリン点滴静注用 25mg 審査報告書）、腎移植における拒絶反応の抑制作用において期待される作用機序は同様であると判断されたことから、本申請において提出された資料に新たなものはないと判断した。

(ii) 薬物動態試験及び毒性試験成績の概要

薬物動態試験及び毒性試験に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな臨床薬理試験は実施されていない。本薬に関する総ての刊行物の収集を目的に構築された米国ジェンザイム社のデータベースから、腎移植後の急性拒絶反応の治療に関連し、本薬の薬物動態が検討された公表論文等を抽出し、MEDLINE 及び EMBASE の検索により、抽出した各資料の著者による他の公表論文等の資料も精査し、最終的に、以下の「(2) 本薬の薬物動態及び薬力学を検討した報告」の項に示した公表論文 3 報が選定された。なお、国内の公表論文に対する検索は実施されていない。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験に関する資料は提出されていない。

(2) 本薬の薬物動態及び薬力学を検討した報告

1) 腎移植患者における本薬の薬物動態 (5.3.3.2.1 : Clin Nephrol 45: 29-32, 1996)

腎移植後の急性拒絶反応の予防又は治療を要する患者（計 11 例）を対象に、本薬投与時の分布及び排泄が検討された。

用法・用量は、本薬 2~6mg/kg¹を 1 日 1 回 5~10 日間静脈内投与（1 コース）することとされ、各患者の白血球数に応じて投与量を調節しながら、合計 14 コースまで投与された²。

本薬の消失半減期について、血漿中濃度推移はいずれも指数関数的に減少する傾向を示し、本薬の消失半減期（平均値〈最小値, 最大値〉）は 29.8 日（14.3 日, 45.0 日）であった（6 例で計 9 コースでの検討）。また、本薬の見かけの分布容積（平均値〈最小値, 最大値〉）は 0.12L/kg（0.07L/kg, 0.17L/kg）であった（5 例で計 5 コースでの検討）。

¹ Pasteur Merieux 社のウサギ由来抗胸腺細胞グロブリン製剤の場合 2mg/kg/日が投与され、Fresenius AG 社のウサギ由来抗胸腺細胞グロブリン製剤の場合 6mg/kg/日が投与された

² シクロスポリン、プレドニゾン及びアザチオプリンが併用投与された

2) 腎移植/心移植患者における本薬の薬物動態/薬力学 (5.3.4.2.1 : Transplant Proc 29: 24S-26S, 1997)

腎移植又は心移植が施行された患者 (計 30 例) を対象に、本薬投与時の薬物動態及び薬力学的効果 (末梢血中のサイトカイン濃度、末梢血リンパ球数等) が検討された。

用法・用量は実施された施設によって異なり、① 本薬 1.25mg/kg を 1 日 1 回 10 日間、又は② 初日に本薬 2.5mg/kg、2~4 日目の間に 1.5mg/kg/日へ減量し、1 日 1 回 5~7 日間、それぞれ静脈内投与することとされた³。

投与開始後 24 時間までに得られた血清中濃度のデータから算出した消失半減期は 44.2 時間であり、投与 10 日後から得られた消失半減期は 13.8 日間であった。

投与 48 時間後までの末梢血中のサイトカイン (TNF α 、IL-6、IL-1 β 及び IFN γ) 濃度については、TNF α 及び IL-6 は投与 3 時間後に顕著な上昇が認められたが、IL-1 β 及び IFN γ の顕著な上昇は認められなかった。また、末梢血中リンパ球サブセット (CD2、CD 3、CD4、CD8、CD16、CD25 及び CD45) 数については、本薬投与によりいずれも減少し、その傾向は 3 ヶ月間持続したが、このうち CD45 に対する作用は小さかった。

ウサギ由来 IgG に対する抗体反応 (IgG 又は IgM 抗体の産生) は、①では 40.0% (8/20 例) に、②では 60.0% (6/10 例) の患者に認められ、発現時期は、①では移植後 2 週間以降、②では本薬投与後 4~13 週間であった。

3) 腎移植患者における本薬の薬物動態/薬力学 (5.3.4.2.2 : Transpl Immunol 9: 29-36, 2001)

腎移植後に急性拒絶反応を呈した患者 (計 80 例) を対象に、本薬を投与したときの本薬及び活性体⁴の血清中濃度推移が検討された。

用法・用量は、本薬 1.5mg/kg を 1 日 1 回 7~14 日間静脈内投与することとされた⁵。

総投与症例 80 例のうち、本薬 1.5mg/kg/日又はそれに近い投与量で投与され、投与日数が 6 日以上患者 51 例が、血清中濃度推移等の解析対象とされた。

本薬の血清中濃度推移は投与日数が長期になると高くなる傾向がみられ、C_{max} は 66 μ g/mL (投与日数 6 日目) ~171 μ g/mL (投与日数 14 日目) の範囲であった。活性体の血清中濃度推移は投与日数が 10 日で頭打ちとなり、C_{max} は約 0.8 μ g/mL であった。活性体の血清中濃度推移は本薬と比べて急速に減少する傾向にあった。

抗サイモグロブリン抗体は投与開始~5 日目 6%、6~14 日目 41%、21 日目 68%、30 日目 70%及び 90 日目 29%の患者に認められた。

<審査の概略>

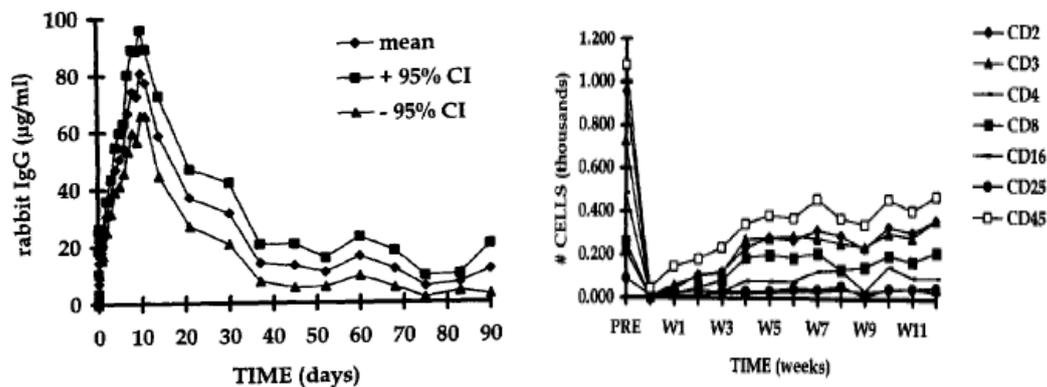
(1) 本薬投与時の薬物動態と薬力学的効果との関係について

「<提出された資料の概略> 2) 腎移植/心移植患者における本薬の薬物動態/薬力学 (5.3.4.2.1 : Transplant Proc 29: 24S-26S, 1997)」における本薬投与時の血中濃度と末梢血中の各 CD 抗原陽性リンパ球数推移を図 1 に示した。

³ シクロスポリン、プレドニゾロン及びアザチオプリンが併用投与された

⁴ ヒトリンパ球に結合している本薬濃度

⁵ シクロスポリン、プレドニゾロン及びアザチオプリンが併用投与された



<図1 本薬投与時の血中濃度と末梢血中リンパ球数推移 (Transplant Proc 29: 24S-26S, 1997) >

機構は、図1より、本薬の血中濃度は投与開始後2ヵ月程度である程度低下すること、本薬の血中濃度が高い時期は各末梢血中リンパ球数が抑えられ、本薬の血中濃度の減少に伴い、末梢血中の各CD抗原陽性リンパ球数は徐々に回復する傾向が認められることを確認した。しかし、当該試験はシクロスポリン等の免疫抑制剤が複数併用されていること、血中濃度についてヒトリンパ球に結合している本薬の濃度は測定されていないこと等から、本情報から薬物動態と薬力学的効果との関係について明確に判断することは困難と考える。

(2) 本薬投与時の抗サイモグロブリン抗体産生の影響について

機構は、本薬投与時の抗サイモグロブリン抗体産生の状況と、抗体産生の程度に応じて本薬の用量を調整する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

「<提出された資料の概略> (2) 本薬の薬物動態及び薬力学を検討した報告 3) 腎移植患者における本薬の薬物動態/薬力学 (Transpl Immunol 9: 29-36, 2001)」で示した公表論文において、抗サイモグロブリン抗体陽性患者では陰性患者と比べて血中濃度が速やかに消失する傾向にあった。しかし、腎移植後の急性拒絶反応発現時に抗サイモグロブリン抗体価をモニターしながら本薬の用量を調節することは、測定施設が海外であることから実施困難であり、ガイドライン等の本薬の推奨用量においても抗サイモグロブリン抗体価を勘案した用量調節に関して特段言及されていないことから、抗体産生の有無による投与量の調節は必ずしも必要な措置ではないと考える。

一方、本薬を再度投与する場合には、抗体産生の状況を考慮すべきと考えられるが、前回投与から長期間経過している場合には抗サイモグロブリン抗体は検出されないと想定されること、本薬投与時には試験投与を事前に行ってアレルギー反応の有無を確認することから、実際の臨床現場では、血清クレアチニン値等の経過から予測される治療効果が得られない場合のみ抗体測定が考慮されることになると思われる。

機構は、腎移植後の急性拒絶反応の治療において、抗サイモグロブリン抗体価をモニターしながら本薬の用量を調節することが現時点で困難であることは理解した。ただし、本薬の治療効果が不十分な症例におけるウサギ血清に対する抗体産生の状況について、製造販売後調査等で可能な範囲で確認し、抗体産生と本薬の血中濃度、並びに用量との関係について医療現場に

情報提供することが適切と考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな臨床試験は実施されていない。本薬の腎移植後の急性拒絶反応の治療に関連する総説、ガイドライン及び公表論文、並びに本邦で現在実施中である臨床研究の成績が提出された。

また、公表論文については、本薬の加熱処理導入前の製剤を用いた論文を除外するために19年以降に公表された論文を対象とし、キーワードを「Thymoglobulin」とし、MEDLINEではMeSH用語である「XXXXXXXXXX」、EMBASEでは「XXXXXXXXXX」及び「XXXXXXXXXX」を用い、検索が実施された。また、本薬に関する総ての刊行物の収集を目的に構築された米国ジェンザイム社のデータベースを用いた検索も行われた。これらの検索結果から得られた候補に関し、「本薬を用いた試験」、「本申請の適応症を対象とした試験」、「無作為化比較対象試験」及び「本薬群として個別に解析されている試験」に絞り込んだ結果、以下の「(3) 公表論文」の項に示した4報が選定された。

なお、国内では臨床研究の登録患者以外に腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的に本薬が投与された患者はないことから、国内の公表論文に対する検索は実施されていない。

(1) 総説、ガイドライン、教科書等

海外のガイドライン2編、総説2編及び教科書2編が提出された。

1) 5.4-7 : Guidelines on Renal Transplantation, European Association of Urology, 2009

T細胞性の急性拒絶反応に対しては、メチルプレドニゾン(500mg~1,000mg)の静脈内投与によるステロイドパルス療法を3日間行う。ステロイド抵抗性拒絶反応である場合、さらにステロイドパルス療法を3日間行い、併用されている免疫抑制剤の見直しを行う。重度の拒絶反応の場合、併用されている免疫抑制剤についてシクロスポリンからタクロリムスへの変更を考慮し、重度のステロイド抵抗性を示す場合、抗リンパ球グロブリン(antilymphocyte globulin: 以下、「ALG」)又はOKT3等のT細胞減少作用を有する生物学的製剤を用いることを考慮してもよい。これらの生物学的製剤を使用する際には、他の免疫抑制剤を減量するか中止し、T細胞のモニタリングを毎日行い、投与量を必要最小限とする(いずれも推奨レベルB⁶)。

2) 5.4-8 : KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients (Am J Transplant Suppl 3: S1-S155, 2009)

細胞性の急性拒絶反応に対する治療として、最初にコルチコステロイドによる治療を行うことが推奨されており(グレード1D⁷)、コルチコステロイドに反応しない場合及び急性拒絶反応が再発した場合、リンパ球減少作用を有する抗体製剤又はOKT3による治療を行うことが提案されている(グレード2C⁸)。

⁶ 無作為化臨床試験は実施されていないが、臨床試験で比較的良好に検討されている

⁷ エビデンスレベルは非常に低い、治療法として推奨されている

⁸ エビデンスレベルは低い、治療法として提案されている

3) 5.4-13 : Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients (Cochrane Database Syst Rev 19: CD004756, 2006)

腎移植後急性拒絶反応の治療に使用されるポリクローナル抗体（抗胸腺細胞グロブリン〈antithymocyte globulin : 以下、「ATG」〉製剤〈本薬及びAtgam⁹〉及びALG製剤）及びモノクローナル抗体（OKT3）の有効性を比較検討する目的で、コクラン比較試験中央レジスタ（Cochrane Central Register of Controlled Trials -CENTRAL- 〈Cochrane Library 第2版, 2005〉）等のデータベースから無作為化比較試験21試験（49報、総症例数1,387例）を抽出し、データ解析が実施された。

腎移植患者におけるステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療に関して、拒絶反応からの回復、拒絶反応再発の予防、移植片喪失の予防、死亡、サイトメガロウイルス（以下、「CMV」）感染症、悪性腫瘍、及び1年後の血清クレアチニン値の各項目について、モノクローナル抗体（OKT3）投与とポリクローナル抗体（ATG製剤又はALG製剤）の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性については、発熱、悪寒及び倦怠感等の症候群が、ポリクローナル抗体（ATG製剤又はALG製剤）に比べてモノクローナル抗体（OKT3）では約3倍の頻度で認められた。

4) 5.4-36 : Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin[®]), Drugs 70: 691-732, 2010

本薬の腎移植後の急性拒絶反応の治療に関し、本薬とAtgamの有効性及び安全性を比較検討した多施設共同無作為化二重盲検比較試験（「(3) 公表論文 1) 海外臨床試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 SANG-93-3-K-THY-R < 19■■年■■月～19■■年■■月 > 〈Transplantation 66: 29-37, 1998〉）」の項参照）や、ステロイド抵抗性を有する腎移植後の急性拒絶反応患者を対象とした本薬とOKT3の単施設無作為化比較試験（「(3) 公表論文 2) 5.3.5.1.2 : Transplant Proc 26: 273-274, 1994」の項参照）等の報告が紹介されている。

5) 5.4-18 : Principles and Practice of Renal Transplantation: 349-413, Martin Dunitz, 2000

ステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療薬として本薬、Atgam及びOKT3の使用が確立しているものの、これらの薬剤の使い分けを示したガイドラインはない旨が記載されている。また、本薬1.5mg/kgを末梢静脈内から6時間かけて投与し、合計7～14日間投与することにより十分な効果が得られる旨、安全性情報としては、ポリクローナル抗体を投与時に頻繁に認められる副作用として悪寒、発熱、関節痛、血小板減少症、白血球減少症等があり、投与量又は投与期間の増加に伴い、CMV感染及び移植後リンパ増殖性疾患（post-transplant lymphoproliferative disorder : 以下、「PTLD」）の発現頻度が増加する旨等が記載されている。

6) 5.4-19 : Kidney Transplantation: Principles and Practice 6th edition: 309-332, Saunders, 2008

ステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療薬として、ウサギ由来ATG製剤が最も汎用されている旨、ATG製剤の用量は、本薬1.5mg/kg及びAtgam 15mg/kgであるが、投与期間は一般に5～14日間とされている旨、ポリクローナル抗体に共通で頻繁に認められる有害事象として、発熱、蕁麻疹、発疹及び頭痛がある旨等が記載されている。

⁹ 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン製剤（本邦未承認）

(2) 臨床研究

1) 5.3.5.4.1 : 国内臨床研究 <20■■年■■月～継続中 (20■■年■■月カットオフデータ) >

生体又は献腎移植後 3 ヶ月以内にステロイド抵抗性急性拒絶反応を発現した患者 (目標症例数 10 例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、臨床研究が国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1.5 mg/kg を 1 日 1 回 7～14 日間連日静脈内投与することとされた。

総投与症例 7 例全例が安全性及び有効性解析対象集団とされた。なお、2 例は「尿路感染症」及び「帯状疱疹」によりそれぞれ 4 日間及び 6 日間で投与が中止された。

有効性について、主要評価項目である投与終了 14 日後の血清クレアチニン値が投与前値よりも低い患者の割合は、85.7% (6/7 例) であった。

安全性について、投与開始から投与終了 90 日後までに、有害事象及び被験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」) は 7 例全例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は「発熱」、「白血球数減少」及び「CMV 血症」各 6 例、「リンパ球数減少」4 例及び「倦怠感」2 例であり、いずれも被験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、7 例中 6 例に認められ、「白血球数減少・リンパ球数減少」、「リンパ球数減少」、「ポリオーマウイルス関連腎症」、「帯状疱疹・白血球数減少」、「発熱」及び「CMV 血症」の各 1 例は被験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 公表論文

1) 海外臨床試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 SANG-93-3-K-THY-R <19■■年■■月～19■■年■■月> 〈Transplantation 66: 29-37, 1998〉 (以下、「公表論文①」))

18 歳以上で、初回又は 2 回目の腎移植後に生検で拒絶反応が確認された患者のうち、組織学的に軽度であるがステロイド抵抗性の拒絶反応を呈する患者¹⁰、並びに組織学的に中等度又は重度の拒絶反応を呈する患者¹¹ (目標症例数 200 例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 25 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1.5mg/kg 又は Atgam 15mg/kg を 1 日 1 回 7～14 日間静脈内投与することとされた¹²。投与期間中に血小板数 50,000～75,000/mm³ 又は白血球数 2,000～3,000/mm³ に減少した場合、投与量を半減することが可能とされた。

総投与症例数 163 例 (本薬群 82 例及び Atgam 群 81 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、治験薬投与後に拒絶反応を呈していないことが判明した 1 例を除く 162 例が intent to treat (ITT) 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。なお、本薬群及び Atgam 群の投与回数 (中央値 [最小値, 最大値]) は、本薬群 10 回 [3 回, 14 回] 及び Atgam 群 10 回 [4 回, 14 回] であった。

有効性について、主要評価項目である寛解率¹³は本薬群 87.8% (72/82 例) 及び Atgam 群 76.3%

¹⁰ Banff 分類 (Kidney Int 44: 411-422, 1993) でグレード I であり、250mg/日以上メチルプレドニゾロンを連続 3 日間以上静脈内投与したにもかかわらず、血清クレアチニン値の 10% 以上の上昇が認められた患者

¹¹ Banff 分類 (Kidney Int 44: 411-422, 1993) でグレード II 又は III の患者

¹² ステロイド、アザチオプリン及びシクロスポリンが併用投与された

¹³ 投与終了時点又は投与終了後 14 日に、2 日間以上間隔を空けて測定された血清クレアチニン値が、2 回連続してベース

(61/80例)、群間差 [片側95%信頼区間] は11.4% [1.6%, -] であり、片側95%信頼区間が非劣性限界値-20%よりも高かったことから、Atgam群に対する本薬群の非劣性が検証された。

投与開始後90日までの安全性について、有害事象は本薬群100.0% (82/82例) 及びAtgam群100.0% (81/81例) に認められ、副作用は本薬群79.3% (65/82例) 及びAtgam群74.1% (60/81例) に認められた。いずれかの投与群で20.0%以上に認められた有害事象を表1に示した。いずれかの投与群で20.0%以上に認められた副作用は「悪寒」(本薬群48.8% <40/82例> 及びAtgam群27.2% <22/81例>)、「白血球減少症」(本薬群37.8% <31/82例> 及びAtgam群14.8% <12/81例>)、「血小板減少症」(本薬群28.6% <21/82例> 及びAtgam群30.9% <25/81例>) 及び「発熱」(本薬群24.4% <20/82例> 及びAtgam群32.1% <26/81例>) であった。

<表1 いずれかの群で20.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群 (82例)		Atgam群 (81例)			本薬群 (82例)		Atgam群 (81例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	82	100.0%	81	呼吸困難	28.0%	23	19.8%	16
発熱	63.4%	52	63.0%	51	無力症	26.8%	22	32.1%	26
悪寒	57.3%	47	43.2%	35	頻脈	26.8%	22	23.5%	19
白血球減少症	57.3%	47	29.6%	24	高カリウム血症	26.8%	22	18.5%	15
疼痛	46.3%	38	44.4%	36	嘔吐	24.4%	20	19.8%	16
頭痛	40.2%	33	34.6%	28	貧血	23.2%	19	22.2%	18
腹痛	37.8%	31	28.4%	23	筋肉痛	20.7%	17	12.3%	10
血小板減少症	36.6%	30	44.4%	36	関節痛	19.5%	15	22.2%	18
下痢	36.6%	30	32.1%	26	便秘	17.1%	14	21.0%	17
高血圧	36.6%	30	28.4%	23	振戦	11.0%	9	21.0%	17
悪心	36.6%	30	28.4%	23	浮動性めまい	8.5%	7	24.7%	20
末梢性浮腫	34.1%	29	34.6%	28					

MedDRA/J ver12.1

死亡例は本薬群3例(「汎血球減少症・移植後リンパ腫・呼吸困難・敗血症・心不全」、「腹痛・両下肢痛・痙攣・無呼吸・左肺ラ音・左肺底ラ音・錯乱」及び「心筋梗塞」各1例)及びAtgam群1例(「劇症型PTLD」)であり、本薬群の「汎血球減少症・移植後リンパ腫・呼吸困難・敗血症・心不全」及びAtgam群の「劇症型PTLD」は治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は本薬群58.5% (48/82例) 及びAtgam群59.3% (48/81例) に認められ、重篤な副作用は本薬群18.3% (15/82例) 及びAtgam群11.1% (9/81例) に認められた。

2) 5.3.5.1.2 : Transplant Proc 26: 273-274, 1994 (以下、「公表論文②」)

ステロイド抵抗性の急性拒絶反応を初めて呈した腎移植患者¹⁴を対象に、無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬¹⁵1.5mg/kg又はOKT3 5mgを1日1回10日間静脈内投与することとされた¹⁶。

総投与症例59例(本薬群32例及びOKT3群27例)のうち、OKT3群の1例の初回投与後に「ショック」が認められ、薬剤の投与が中止された。

ライン時の値以下であった患者の割合

¹⁴ 急性拒絶反応が疑われ、メチルプレドニゾン 15mg/kg を2回静脈内投与しても明らかな改善が認められない場合に生検が実施され、組織所見が細胞性拒絶反応優位であった患者

¹⁵ 加熱処理導入前の製剤が用いられた

¹⁶ 総ての患者においてシクロスポリン、アザチオプリン及びプレドニゾンが併用され、OKT3投与時の初回投与効果の抑制目的で、初回投与の1時間前にメチルプレドニゾン 15mg/kg を投与することが可能とされ、OKT3投与例27例中11例でメチルプレドニゾンが追加投与された

有効性について、投与開始時及び投与開始後数ヵ月¹⁷までの血清クレアチニン値の変化は、それぞれ本薬群では 7.06±3.32mg/dLから 2.93±2.19mg/dL、OKT3 群では 6.11±3.59mg/dLから 2.60±1.19mg/dLと、両投与群ともに低下が認められた。1年間及び2年間の追跡調査後の移植片生着率は、それぞれ本薬群 67%及び 63%、OKT3 群 93%及び 88%と、本薬群よりOKT3 群で高かった。

安全性について、投与後早期に発現する副作用（発熱、血小板減少、白血球減少及びショック等）は本薬群 72%（23/32 例）及びOKT3 群 67%（18/27 例）に認められた。また、「CMV 感染症」は本薬群 44%（14/32 例）及びOKT3 群 30%（8/27 例）、「ヘルペスウイルス感染症」は本薬群 19%（6/32 例）及びOKT3 群 4%（1/27 例）、「細菌感染症」は本薬群 28%（9/32 例）及びOKT3 群 4%（1/27 例）¹⁸に認められ、感染症全体では本薬群 72%及びOKT3 群 41%に認められた。

3) 5.3.5.1.3 : Transpl Int 11: 231-236, 1998（以下、「公表論文③」）

ステロイド抵抗性の急性拒絶反応¹⁹を初めて呈した腎移植患者を対象に、本薬又はOKT3 低用量投与時の有効性及び安全性を検討する無作為化比較試験が実施された。

用法・用量について、本薬群は体重 40kg未満の場合 25mg、体重 40～75kgの場合 50mg、体重 75kg超の場合 75mgを 1日 1回静脈内投与することとされ、OKT3 群は 5mgを 1日 1回 3日間静脈内投与後、25mgを 1日 1回 7日間静脈内投与することとされた。投与期間は 10日間とされた²⁰。

総投与症例は 60 例（本薬群 31 例及び OKT3 群 29 例）であった。また、累積投与量は本薬群 484±110mg 及び OKT3 群 32±4mg であり、1日平均投与量は本薬群 0.75mg/kg/日及び OKT3 群 0.05mg/kg/日であった。

有効性について、治療薬投与終了後 3ヵ月の拒絶反応の累積再発率は本薬群 28%及び OKT3 群 38%であった。また、移植片機能喪失を呈した患者は、治療後 3ヵ月時点で本薬群 3%及び OKT3 群 10%であり、追跡調査終了時点（観察期間 531±331 日）で本薬群 13%及び OKT3 群 21%であった。血清クレアチニン値に基づく移植片機能について、投与開始時、治療終了時及び終了後 45 日時点で、それぞれ本薬群 5.80±3.93mg/dL、3.46±2.86mg/dL 及び 2.77±2.05mg/dL、OKT3 群 5.06±3.27mg/dL、2.68±1.88mg/dL 及び 2.73±1.51mg/dL であった。

安全性について²¹、「発熱」は本薬群で6%及びOKT3群52%、「白血球・血小板減少」は本薬群22%及びOKT3群17%、「CMV感染」は本薬群39%及びOKT3群45%、「ヘルペスウイルス感染」は本薬群10%及びOKT3群7%、「重度の細菌感染」は本薬群6%及びOKT3群10%、「尿路感染」は本薬群4%及びOKT3群7%、「モノクローナル免疫グロブリン血症」は本薬群6%及びOKT3群10%、並びに「固形腫瘍」は本薬群0%及びOKT3群7%に認められた。死亡例は本薬群3例（投与開始9日後、290日後及び369日後）及びOKT3群1例（投与開始36日後）であった。

¹⁷ 測定時点として、「serum creatinine at months」と記載されている

¹⁸ 「細菌感染症」について、公表論文②には「本薬群 28%（9/27 例）及びOKT3 群 4%（1/32 例）」と記載されているが、下線部は誤記と考えられるため、本報告書では「本薬群 28%（9/32 例）及びOKT3 群 4%（1/27 例）」と記載した

¹⁹ 急性拒絶反応が疑われ、メチルプレドニゾン 15mg/kg の静脈内投与を連日 2 回行っても血清クレアチニン値の明らかな低下がみられない場合

²⁰ シクロスポリン、アザチオプリン及びプレドニゾンが併用され、両群とも初回投与効果の抑制目的で、初回投与の 1 時間前にメチルプレドニゾン 5mg/kg が静脈内投与された

²¹ 腫瘍及び死亡は追跡調査終了時点、各感染症は投与開始後 3ヵ月間、その他の有害事象は投与開始後 3 週間で集計されている

4) 5.3.5.1.4 : Clin Transplant 17: 69-74, 2003 (以下、「公表論文④」)

ステロイド抵抗性の急性拒絶反応²²を呈した腎移植患者を対象に、本薬又はOKT3のTリンパ球数連日測定に基づく個別化治療の可能性を検討する無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬群では、投与1日目に2mg/kgを静脈内投与することとされ、2日目以降は免疫磁気分離法によるCD2陽性T細胞数の測定を連日行い、細胞数が50/mm³を超えた日のみ1mg/kgを投与することとされ、OKT3群は、投与1日目にOKT3 5mgを静脈内投与することとされ、2日目以降は、T細胞数が50/mm³未満の日は2.5mg、T細胞数が50/mm³を超えた日は5mgを投与することとされた²³。治療期間は10日間とされた。

総投与症例は55例(本薬群27例及びOKT3群28例)であり、累積投与量(平均値±標準偏差)は本薬群345±151mg(平均投与回数2.3回〈最小1回, 最大4回〉)及びOKT3群32.5±6.8mgであった。

有効性について、治療開始時から治療終了後1週間及び3ヵ月の血清クレアチニン値(平均値±標準偏差)は、それぞれ本薬群3.48±1.41mg/dL、2.46±0.87 mg/dL及び1.91±0.51 mg/dL、OKT3群3.73±1.06 mg/dL、2.53±1.31 mg/dL及び2.18±1.20 mg/dLであった。本薬及びOKT3群の各1例で拒絶反応による移植片機能喪失が認められた。治療終了後3ヵ月以内に本薬群44.4%(12/27例)及びOKT3群50.0%(14/28例)で生検により再拒絶反応が確認され、長期フォローアップ期間中(平均観察期間32ヵ月)に慢性拒絶反応による移植片機能喪失が本薬群1例(移植後30ヵ月)及びOKT3群2例(移植後6ヵ月及び8ヵ月)に認められた。

治療終了後3ヵ月間の安全性について、「CMV感染症」は本薬群14例及びOKT3群11例、「細菌性肺炎」は本薬群3例及びOKT3群3例、「尿路感染症」は本薬群1例及びOKT3群0例に認められた。長期フォローアップ期間も含めて確認された死亡例は、本薬群3例(「肺炎・敗血症」〈治療終了後14日に死亡〉、「脳血管障害」〈治療終了後2週間に死亡〉及び「大腸癌」〈治療終了後34ヵ月に死亡〉各1例)及びOKT3群1例(「大腸癌」〈治療終了後40ヵ月に死亡〉)であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の審査方針について

「<提出された資料の概略>(1) 総説、ガイドライン、教科書等」に記載されているように、腎移植後の急性拒絶反応の治療、特にステロイド治療に抵抗性を示す患者に対する治療法としては、リンパ球減少作用を示す薬剤としてモノクローナル抗体製剤であるOKT3及び本薬を含むポリクローナル抗体製剤の使用が言及されている。しかし、国内にOKT3以外の腎移植後の急性拒絶反応の治療の効能・効果を有する抗体製剤は存在せず、2011年中にOKT3の供給が世界的に中止された後には、ステロイド抵抗性の腎移植後の急性拒絶反応の治療に使用可能な抗体製剤が国内に無くなるのが危惧される状況にある。ステロイド抵抗性の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対してはグスペリムス塩酸塩も使用可能であるが、本薬等の抗体製剤

²² 急性拒絶反応診断後に、メチルプレドニゾン静脈内投与を4日間(1日目に500mgを投与後、250mgを連日3回投与)施行後1日目に血清クレアチニン値の低下が認められない場合

²³ シクロスポリン、プレドニゾン及びアザチオプリンが腎移植当日から併用され、サイトカイン放出症候群の予防を目的に、両群とも初回投与1.5時間から2時間前にメチルプレドニゾン250mg、30分前にインドメタシン50mg及びdexchlorpheniramine 5mgをそれぞれ静脈内投与することとされた

が T リンパ球に対する直接的な抑制作用を示すのに対し、グスペリムス塩酸塩は B 及び T リンパ球の増殖抑制を作用機序としており、主に T リンパ球が関与している急性拒絶反応の治療においてはグスペリムス塩酸塩が常に抗体製剤の代替薬となり得るとは限らないと考えられる。

「日本臨床腎移植学会・日本移植学会 腎移植臨床登録集計報告（移植 45: 237-242, 2010; 移植 45: 608-620, 2010）」では、国内における 2009 年の 1 年間で実施された腎移植の件数は 1,312 件（生体腎移植 1,123 件及び献腎移植 189 件）、移植後 1 年以内の急性拒絶反応の発現率は生体腎移植 14.6%及び献腎移植 18.1%と報告されているため、国内においてステロイド抵抗性の腎移植後の急性拒絶反応を発症する患者数はさらに限られていると考えられることから、今後開発を行うとしても長期間を要することが予想される。また、早急な治療が必要とされる急性拒絶反応に対して、治療効果が期待できる抗体製剤が使用できない状況が続くことが腎移植医療に与える影響を考慮し、海外における長期の使用実績があり、本邦において既に再生不良性貧血等の効能・効果で使用実績のある本薬について、国内外の腎移植医療の差異の有無等について確認した上で、海外の総説及びガイドライン等を参考に、国内臨床研究及び海外公表論文に基づいて審査を行う方針とした。

(2) 本薬の臨床的位置付けについて

1) 国内外の腎移植に係る医療実態の差異について

本申請では、本薬の有効性及び安全性を説明するための公表論文が 4 報選定されたが、機構は、これらの公表論文に記載された臨床試験は、総て 1990～2000 年前後に海外で実施されたものであることから、腎移植に係る医療環境及び腎移植後の急性拒絶反応の治療方法等について、各臨床試験の実施時期と現在、並びに海外と国内の医療実態について比較し、これらの公表論文を現時点において本邦での承認申請に利用可能と判断した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

腎移植に係る医療環境に関する日本及び米国の実態について、日本については 1999 年、2000 年及び 2009 年の「日本腎移植臨床研究会・日本移植学会 腎移植臨床登録集計報告（移植 36: 91-105, 2000; 移植 37: 1-11, 2001; 移植 44: 548-558, 2009）」及び「臓器移植ファクトブック 2009（日本移植学会広報委員会編）」を基に、米国については「OPTN/SRTR 2008 Annual Report」及び「USRDS（United States Renal Data System）」を基に調査し、比較した。なお、欧州については米国に比べて腎移植に係る詳細な公表データが限られており、詳細な比較は困難であった。

① 腎移植の医療環境について

年間移植件数は、1990～2000 年前後と比べて現在ではいずれの国でも増加しているが、米国の年間移植件数は日本の 10 倍以上である。また、移植臓器の由来については、1990～2000 年前後及び現在ともに日本では生体腎が 80%以上であるが、米国では献腎が 60%以上を占める。レシピエントの背景については、1990～2000 年前後と比べて、現在では日本及び米国とも年齢が高くなり、腎移植までの透析期間も長くなる傾向がみられる。なお、レシピエントの年齢、腎移植までの透析期間、原疾患等については、いずれの時期でも国内外で異なる傾向にある。

② 移植片生着率について

日本及び米国ともに、1990～2000 年前後と比べて、現在では免疫抑制剤等の治療法の進歩によって拒絶反応の発生率が低下し、移植片生着率の向上がみられている。

③ 診断法について

急性拒絶反応の診断法は、日本、米国において 1990～2000 年前後と現在で特に大きな変化はない。近年の免疫抑制療法の治療法の進歩により、主な所見として血清クレアチニン値の上昇のみが認められる場合が多く、画像検査や腎生検等の補助診断によって鑑別診断が行われる。

④ 薬物治療について

腎移植後の急性拒絶反応に対する薬物治療の実態について、米国において 1 年間に急性拒絶反応が認められた患者に対して使用された薬剤の割合²⁴は、1997 年はステロイド 58.7%及び OKT3 21.6%、2001 年はステロイド 80.1%、本薬 18.2%及び OKT3 11.8%、並びに 2006 年はステロイド 73.3%、本薬 33.6% 及び OKT3 4.4%と推移しており、米国での本薬の承認(1998 年 12 月)以降、ステロイド及び本薬の使用割合が増加し、OKT3 の使用割合が減少している。OKT3 は、i) 投与開始直後に産生される抗体により 2 回目以降で効果が減弱する可能性があること、ii) サイトカインの大量放出による高熱及び血管透過性の亢進に伴う肺水腫を起こす可能性があること、iii) 肺水腫予防のために透析による除水強化が行われるが、拒絶反応で減少した尿量が脱水によりさらに減少し、腎機能を悪化させる可能性があること等から、本薬及び Atgam 承認後、使用割合が減少したと推測される。

一方、日本における腎移植後の急性拒絶反応の治療実態はデータとして得られていないが、成書には、始めにステロイドパルス療法を 2～3 日間行い、改善の傾向が認められない場合、又は生検で血管性拒絶反応の組織変化が認められた場合は、ステロイド抵抗性拒絶反応と判断し OKT3 による治療を行う旨が記載されている(腎移植における免疫抑制療法〈高橋公太編〉, 日本医学館, 1997)。日本では、1998 年以降急性拒絶反応の治療薬として新たに承認された薬剤はないため、現在も上述の治療が行われていると考えられる。

以上、①～④の検討から、腎移植の医療環境は 1990～2000 年頃と現在では大きく異なっているものの、急性拒絶反応に対する診断法は同様であり、また、急性拒絶反応に対する治療法に関しては、米国における本薬承認取得時(1998 年 12 月)と日本の現状に大きな違いはないと考えられる。また、海外の種々のガイドライン及び総説でも、〈提出された資料の概略〉(3) 公表論文に示した各試験成績に基づいて本薬の腎移植後の急性拒絶反応に対する有用性が説明されている。

以上より、これらの海外公表論文を本邦での承認申請に利用することが妥当と判断した。

機構は、日本と米国では、ドナーの種類(生体腎及び献腎)の割合等、腎移植に係る医療環境には異なる点が認められているが、ドナーの種類については、日本の腎移植レシピエントの経過追跡調査(移植 42: 545-557, 2007)において、移植後 1 年以内の急性拒絶反応の発現率は生体腎移植 19.6%及び献腎移植 16.8%と報告されており、急性拒絶反応の発現率にドナーの違いによる明らかな差異は認められていないことを確認した。また、急性拒絶反応の診

²⁴ 複数薬剤の併用あり

断法に大きな差異はなく、日本の現時点における腎移植後の急性拒絶反応の治療に関する薬物療法は「<提出された資料の概略> (3) 公表論文」の項に示した各試験の実施時期における薬物療法と特段の差異はないことを確認した。

2) ステロイド抵抗性の腎移植後の急性拒絶反応の治療における本薬の位置づけについて

機構は、「<提出された資料の概略> (1) 総説、ガイドライン、教科書等」より、ポリクローナル抗体製剤である本薬は、腎移植後の急性拒絶反応の治療において、OKT3と同様にステロイド抵抗性を示す場合の治療薬の一つとして位置付けられていることを確認した。

(3) 国内臨床研究の実施状況について

本邦における本薬の使用経験を蓄積することを目的とした、医師による臨床研究が20██年██月より開始されている。機構は、当該国内臨床研究の試験実施計画書によれば、有効性及び安全性の評価期間が投与終了後90日までとされているが、他の公表論文では投与後1~2年間の長期間の移植片生着率、急性拒絶反応の再発率等も評価されていることから、より長期間フォローアップを行うことが必要ではないか、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

移植後3ヵ月以上経過すると、慢性拒絶反応の発現や原疾患の再発等が生じることから、本薬の有効性及び安全性を評価する目的では90日間の観察期間で十分と考えられるが、本臨床研究に登録された症例の移植腎生着状況や急性拒絶反応の再発などの長期間のフォローアップ成績は、日本移植学会及び日本臨床腎移植学会が毎年実施している腎移植に関するデータ収集の中で対応され、集計される予定である。ただし、本臨床研究における90日以降のフォローアップ成績について、申請者としても担当医師より少なくとも3ヵ月に1回程度の頻度で症例報告書を提出するよう依頼し、申請者はこれらのデータを規制当局からの要請に基づき随時情報提供できるよう準備することとする。有害事象に関しても、90日の観察期間中と同様、担当医師に対して申請者への報告を継続して依頼することとする。

機構は、発現した急性拒絶反応に対する本薬の治療効果及び安全性は3ヵ月程度で把握可能と考えられるものの、急性拒絶反応の再発、生着の有無等、治療後の長期経過に関する情報を得ておくことは重要であることから、国内臨床研究での長期間のフォローアップについて、関連学会の協力を得て申請者が実施を予定している対応は必要と考える。また、本邦での本薬の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する使用経験は極めて限られていることから、長期間のフォローアップによって得られた安全性及び有効性の結果を速やかに臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(4) 有効性について

機構は、以下の1)及び2)の検討から、腎移植後のステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療に対する本薬の有効性は期待できると考えるが、本薬の有効性については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 評価項目について

提出された公表論文のうち、本薬及びAtgamの有効性を比較検討することを目的とした公

表論文①では、主要評価項目として血清クレアチニン値を指標とした「寛解率」が設定され、国内臨床研究においても本薬の投与終了後 14 日目の血清クレアチニン値が投与前値よりも低い患者を「有効」とする設定とされていることから、機構は、血清クレアチニン値を指標に有効性を評価することの臨床的意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

腎移植後の急性拒絶反応の治療の最終目標は、拒絶反応を治療し移植腎機能を回復することであり、拒絶反応からの回復を示す評価指標としては、拒絶反応発症以前の血清クレアチニン値への回復、及び病理学的診断による拒絶反応所見の重症度の低下が考えられる。血清クレアチニン値に影響を与える要因として、拒絶反応以外にもカルシニューリン阻害剤投与による腎毒性や尿路感染症等があり、これらの影響を検討する必要があるが、病理学的診断とは異なり、定量的な指標であり、腎機能の臨床的診断として迅速に判断できることから、臨床現場でも一般的に使用されている指標である。拒絶反応が継続した場合、血清クレアチニン値はさらに上昇するため、既に拒絶反応が発症した時点の血清クレアチニン値をベースラインとし、ベースライン以下への回復を確認することは、拒絶反応の治療効果を検討する上で重要と考える。

機構は、以下のように考える。

急性拒絶反応を発症し、それが持続することにより腎機能のさらなる低下が認められ、最終的に腎機能の廃絶に至ることから、腎機能の臨床的診断として臨床現場で一般的に使用されている定量的な指標である血清クレアチニン値を、臨床試験又は臨床研究における拒絶反応からの回復を示す評価指標として検討することは理解可能と考える。ただし、急性拒絶反応の治療に対する有効性を検討する上で、移植腎の機能を維持するという本来の目的から考えると、移植片の生着率や拒絶反応再発の抑制率等についても評価することが望ましいと考える。なお、国内臨床研究について、本薬投与例 7 例全例において本薬投与後 90 日間に急性拒絶反応の再発はなく、移植腎の生着も全症例で確認されていることから、現時点において短期間での成績に問題は認められていないものの（「2）各公表論文及び国内臨床研究における本薬の有効性について」の項参照）、長期間フォローアップによって得られる移植片の生着率、拒絶反応の再発率等に関する情報は速やかに臨床現場に情報提供していくとともに、製造販売後調査においても情報を収集していく必要があると考える。

2) 各公表論文及び国内臨床研究における本薬の有効性について

<提出された資料の概略> (3) 公表論文の項に示した各比較試験の有効性の結果を表 2 に示した。

＜表 2 各公表論文における本薬の有効性の比較＞

公表論文	①		②		③		④	
引用元	Transplantation 66: 29-37, 1998		Transplant Proc 26: 273-274, 1994		Transpl Int 11: 231-236, 1998		Clin Transplant 17: 69-74, 2003	
実施時期	1998～1998年		1989～1991年		1992～1995年		1996～1999年	
対象患者	ステロイド抵抗性でない患者も含む		ステロイド抵抗性		ステロイド抵抗性		ステロイド抵抗性	
投与群	本薬群	Atgam 群	本薬群	OKT3 群	本薬群	OKT3 群	本薬群	OKT3 群
組入れ時症例数	82	81	32	27	31	29	27	28
投与量	1.5mg/kg/日	15mg/kg/日	1.5mg/kg/日	5mg/日	0.75mg/kg/日 ^{a)}	0.05mg/kg/日 ^{a)}	2mg/kg/日 ^{b)}	5mg/日 ^{b)}
投与期間	7～14日間		10日間		10日間		10日間	
観察期間	1年間		不明 ^{c)}		531±331日		平均32ヵ月	
血清クレアチニン値 (mg/dL)								
投与前	4.2±2.6	4.4±2.8	7.06±3.32	6.11±3.59	5.80±3.93	5.06±3.27	3.48±1.41	3.73±1.06
投与終了時	2.9±2.3	3.6±2.6	4.71±3.08	3.77±3.06	3.46±2.86	2.68±1.88	2.87±1.38	2.78±1.63
投与終了後1週間	-	-	-	-	-	-	2.46±0.87	2.53±1.31
1ヵ月	2.6±1.9	2.9±2.1	-	-	2.77±2.05 ^{d)}	2.73±1.51 ^{d)}	-	-
3ヵ月	2.0±0.8	2.1±1.0	2.93±2.19 ^{e)}	2.60±1.19 ^{e)}	-	-	1.91±0.51	2.18±1.20
移植片生着率								
1～3ヵ月	94%	90%	-	-	96%	90%	-	-
6ヵ月	-	-	-	-	93%	90%	-	-
1年	83%	75%	67%	93%	89%	81%	-	-
2年	-	-	63%	88%	-	-	-	-
拒絶反応								
3ヵ月以内累積再発率	-	-	-	-	28%	38%	44%	50%
3ヵ月以内拒絶反応抑制率	-	-	84%	96%	-	-	-	-

いずれの試験も免疫抑制剤（ステロイド+シクロスポリン/タクロリムス+ミコフェノール酸モフェチル/アザチオプリン）が併用されている

^{a)} 1日平均投与量

^{b)} 投与1日目の投与量（2日目以降、CD2陽性T細胞数に応じて用量調節）

^{c)} 1989～1991年の3年の間に実施されたと記載されている

^{d)} 45日目の血清クレアチニン値

^{e)} 投与終了後数ヵ月の血清クレアチニン値

公表論文①については、対象患者は必ずしもステロイド抵抗性を示す患者ではなく、対照薬は抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンである Atgam（国内未承認）であったが、本薬群及び Atgam 群間に、治療後の血清クレアチニン値の低下及び移植腎生着率に大きな差は認められなかった。また、治療開始前の拒絶反応の重症度（Banff 分類〈Kidney Int 44: 411-422, 1993〉）別のサブグループ解析の結果、主要評価項目である寛解率は、いずれの重症度においても Atgam 群より本薬群で高い傾向が認められ（表 3）、投与開始後 30 日時点での移植片生着率及び血清クレアチニン値のベースラインからの変化量も概ね同様の傾向であった。

＜表 3 公表論文①における投与開始前の拒絶反応の重症度別寛解率^{a)}＞

ベースライン時 Banff 分類グレード	本薬群		Atgam 群	
	例数	寛解率 (例数)	例数	寛解率 (例数)
全体	82	87.8% (72 例)	80	76.3% (61 例)
グレード I (軽度)	10	90.0% (9 例)	8	87.5% (7 例)
グレード II (中等度)	58	89.7% (52 例)	58	75.9% (44 例)
グレード III (重度)	14	78.6% (11 例)	14	71.4% (10 例)

^{a)} 投与終了時点又は投与終了後14日に、2日間以上間隔を空けて測定された血清クレアチニン値が、2回連続してベースライン時の値以下であった患者の割合

ステロイド抵抗性の急性拒絶反応を呈した患者に対して本薬及び OKT3 が投与された公表論文②～④では、治療後の血清クレアチニン値の低下は本薬群と OKT3 群で同程度であった。移植腎生着率、拒絶反応累積再発率（拒絶反応抑制率）、移植腎機能喪失（死亡を含む）については、公表論文②では本薬群で OKT3 群より劣る傾向がみられたが、公表論文③及び④

では本薬群と OKT3 群の間に特に差はみられなかった。

国内臨床研究については、ステロイド抵抗性の急性拒絶反応を呈した患者を対象に現在実施中であり、20 年 月月末カットオフデータに基づく血清クレアチニン値による有効性の評価結果を表 4 に示した。

＜表 4 国内臨床研究における血清クレアチニン値 (mg/dL) の推移 (20 年 月カットオフデータ) ＞

症例	本薬投与日数	本薬投与前	最終投与日	投与終了後 14 日	投与終了後 90 日	有効性評価 ^{a)}
全体 (平均値±標準偏差)		2.81±1.14	1.84±0.52	2.06±0.54	1.92±0.58	
A	10 日	2.14	0.97	1.27	1.31	有効
B ^{b)}	5 日	5.12	2.40	2.52	1.22	有効
C	7 日	3.01	2.22	2.46	2.15	有効
D	7 日	2.75	2.50	1.98	2.18	有効
E	7 日	2.91	1.87	2.34	2.90	有効
F	10 日	2.14	1.58	2.51	1.99	無効
G ^{b)}	6 日	1.59	1.27	1.36	1.67	有効

いずれの症例も免疫抑制剤 (ステロイド+シクロスポリン/タクロリムス+ミコフェノール酸モフェチル) が併用されている

a) 投与終了14日後の血清クレアチニン値が投与前値よりも低い場合、有効と判断

b) 7日間の投与期間を満たさずに投与が中止された

有効性評価が「無効」であった 1 例 (症例F) は、本薬投与開始後 4 日目以降は投与前値と比べて血清クレアチニン値の低下が認められているが、投与終了後 14 日には投与前値より高くなった。当該症例について、本薬投与開始前の腎生検では動脈内膜炎の重症度がv2であったが、投与開始後 11 日目に施行された腎生検ではv0 まで改善²⁵し、本薬が実質的に奏効したと考えられた。また、本薬投与終了後にカルシニューリン阻害剤であるタクロリムスの血清トラフ濃度の上昇傾向が認められたため、タクロリムスの投与量を調整したところ、血清クレアチニン値の改善が認められたことから、投与終了後 14 日の血清クレアチニン値の再上昇はタクロリムスによる腎毒性の可能性が高いと判断された。

また、本薬投与例 7 例全例において、本薬投与後 90 日間に急性拒絶反応の再発はなく、移植腎の生着も全症例で確認され、20 年 月カットオフ以降に収集されたデータ (観察期間〈中央値 [最小値, 最大値]〉 : 150 日 〈87 日, 248 日〉) においても同様の結果であった。

機構は、公表論文①についてはステロイド抵抗性ではない患者も組み入れられていることから、当該公表論文における有効性の成績についてステロイド抵抗性の有無別で示すよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

公表論文①では、患者の組入れに際し、生検で軽度の拒絶反応の場合はステロイド抵抗性の患者に限定されたが、生検で中等度又は高度の拒絶反応の場合はステロイドの前投与歴やステロイド抵抗性の有無にかかわらず組入れ可能とされていた。したがって、確実なステロイド抵抗性の患者は、生検で軽度の拒絶反応と判定された患者 (本薬群 12.2% 〈10/82 例〉及び Atgam 群 10.0% 〈8/80 例〉) のみであり、全体でのサブグループ解析は不可能である。なお、急性拒絶反応発現後のステロイド治療の有無別での本薬投与患者における有効性 (寛解率) は、ステロイド治療有りの場合 89.5% (17/19 例)、ステロイド治療無しの場合 87.3% (55/63 例) であり、ステロイド治療の有無による明らかな差は認められなかった。

²⁵ Banff 分類 (Am J Transplant 7: 518-526, 2007) では、動脈内膜炎の重症度の定量化のために v0~v3 という指標が用いられ、v0: 動脈内膜炎なし、v1: 乾湿細胞浸潤、軽~中等度動脈内膜炎、v2: 血管腔の 25%以上に及ぶ中等度から高度な動脈内膜炎、v3: 全層性動脈炎、動脈フィブリノイド変性、壊死、と分類されている

機構は、本薬の有効性について、以下のように考える。

公表論文①では国内未承認の Atgam が対照薬とされているものの、i) 主要評価項目である血清クレアチニン値を指標とした寛解率について Atgam 群に対する本薬群の非劣性が検証され、その他の評価項目も本薬群と Atgam 群で同程度の有効性を示す傾向にあること、ii) 大部分の患者でステロイド抵抗性か否かが不明確であるが、高度な血管性病変を有しステロイド抵抗性が十分想定される Banff 分類グレードⅢの患者に対しても本薬は Atgam と同様の有効性が示唆されており(表 3)、また、「<提出された資料の概略> (1) 総説、ガイドライン、教科書等」を確認した結果、Atgam はステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療薬として、本薬及び OKT3 と同様に使用されている旨が記載されていることを踏まえると、公表論文①から、本薬の有効性は示唆される結果であると考え。また、OKT3 が対照薬とされた公表論文②～④では、用法・用量が試験間で異なるものの、ステロイド抵抗性の急性拒絶反応に対する本薬群と OKT3 群の有効性について、公表論文②で長期的な移植腎の生着率が OKT3 群に比べて本薬群でやや劣る傾向が認められている点以外では大きな差異は認められていない。さらに、国内臨床研究では対照群は設定されていないが、ステロイド抵抗性の急性拒絶反応を呈した患者 7 例中 6 例で血清クレアチニン値の低下が認められ、本薬の有効性が示唆されている。

以上のことから、本邦での腎移植患者におけるステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療に対する本薬の有効性は期待できると考える。

(5) 安全性について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討から、適切な注意喚起を行った上で本薬が使用される限り、安全性について既承認効能・効果に対する使用時に加えて新たな問題が生じる可能性は低いと考えるが、国内における本申請効能・効果での使用経験は限られており、特に投与終了後 90 日以降の安全性情報が極めて限られているため、国内臨床研究の長期間フォローアップ情報を収集し、迅速に臨床現場に情報提供するとともに、製造販売後には全例を対象に本薬の安全性情報を収集する必要があると考える。

安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 国内臨床研究及び公表論文①～④における安全性について

国内臨床研究及び公表論文①～④において認められた有害事象の概略は「<提出された資料の概略>」の項に示したとおりである。国内臨床研究及び公表論文①～④において認められた死亡例及び重篤な有害事象の一覧を表 5 に示した。

なお、国内臨床研究における投与終了 90 日後の観察日以降に収集された有害事象は、「発熱」、「好中球減少・多発性関節炎」及び「脱毛・鼻汁」が各 1 例に認められ、「好中球減少・多発性関節炎」の 1 例は重篤な有害事象とされ、被験薬との因果関係が否定されなかった(観察期間〈中央値〔最小値, 最大値〕〉: 150 日〈87 日, 248 日〉)。

<表 5 国内臨床研究及び公表論文①～④において認められた死亡及び重篤な有害事象一覧>

		投与群	事象名
死亡 ^{a)}	国内臨床研究	本薬	なし
	公表論文①	本薬	汎血球減少症 ^{b)} ・移植後リンパ腫 ^{b)} ・呼吸困難 ^{b)} ・敗血症 ^{b)} ・心不全 ^{b)} ・腹痛・両下肢痛・痙攣・無呼吸・左肺ラ音・左肺底ラ音・錯乱、心筋梗塞、他2例(詳細不明) ^{c)}
		Atgam	劇症型PTLD ^{b)} 、他1例(詳細不明) ^{c)}
	公表論文③	本薬	3例(詳細不明)
		OKT3	1例(詳細不明)
	公表論文④	本薬	肺炎・敗血症、脳血管障害、大腸癌
OKT3		大腸癌	
重篤な有害事象 ^{d)}	国内臨床研究	本薬	白血球数減少 ^{b)} ・リンパ球数減少 ^{b)} ・リンパ球数減少 ^{b)} ・シェードモナス性尿路感染、CMV感染 ^{b)} ・発熱 ^{b)} ・ポリオーマウイルス関連腎症 ^{b)} ・帯状疱疹 ^{b)} ・白血球数減少 ^{b)}
	公表論文① ^{e)}	本薬	副鼻腔炎・血清病、心房細動・頻脈・胸痛・クレアチニン増加・胃腸出血、発疹、低血圧、血小板減少症、白血球減少症・血小板減少症、貧血・低リン酸血症、発熱・酸素飽和度低下・体温上昇・呼吸困難、白血球減少症、高カリウム血症、血清病・胸痛、胸痛・頻脈・発熱・悪寒・振戦・呼吸困難、発疹・蕁麻疹、汎血球減少症・リンパ腫様反応・呼吸困難・無呼吸・敗血症・心不全、発熱・CMV・低血圧・呼吸困難・十二指腸炎・食道びらん・出血性胃炎
		Atgam	尿路感染・リンパ腫、血小板減少症・PTLD・思考異常、関節症・急性胃腸炎、腹痛・急性胃腸炎・貧血、発熱・白血球減少症、発熱・凝固・PTLD・血小板減少症、腹痛・腰痛・腹水、クレアチニン増加、悪心・嘔吐

同一患者に認められた事象名は「・」で連結

a) 公表論文②では死亡例について言及されていない

b) 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象

c) 投与開始90日以降から1年の間に認められた死亡例

d) 公表論文②～④は有害事象の重篤度が示されていない

e) 申請者は、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の情報のみ保有していることから、本表で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のみを示している

機構は、国内臨床研究での検討例数は限られているものの、認められた重篤な有害事象のうち複数例で認められている事象は血球減少に関連する事象のみであること、その他は免疫抑制作用を示す薬剤投与時に十分な注意を払う必要がある感染症に関連する事象であること、海外で実施された臨床試験(公表論文①)で認められた事象と比べても、ポリオーマウイルス関連腎症を除いて特段懸念すべき事象は現時点で認められていないことを確認した(ポリオーマウイルス関連腎症の詳細については「③ 長期の安全性について ii) BK ウイルス感染症(BK ウイルス腎症)及び進行性多巣性白質脳症について」の項参照)。

2) 本薬投与時に特に注意すべき有害事象について

本薬の投与に際し、既承認効能・効果において種々の注意喚起がなされているが、添付文書で特に注意喚起がなされている内容及び腎移植において注意すべき事象を中心に、以下の①～③の検討を行った。

① 投与に伴う事象について

i) アナフィラキシー及び過敏症

国内臨床研究及び公表論文①～④では、本薬群にアナフィラキシーは報告されなかった。

一方、国内製造販売後情報²⁶⁾(2008年11月～2010年11月(総投与例数1,934例))において、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシーショック」が各2例、「薬剤過敏症」が1例報告され、「薬剤過敏症」を除いて重篤であった。また、海外市販後情報²⁷⁾(2008年1月～2009年12月(推定投与例数[]例))において、腎移植患者の拒絶反応の予防又は治療で「アナフィラキシー反応」2例、「アナフィラ

²⁶⁾ 既承認効能・効果における製造販売後調査及び自発報告により収集された情報

²⁷⁾ 自発報告、文献報告、PSUR等の規制当局に報告した情報及び臨床試験により収集された情報

キシーショック」及び「過敏症」各1例、その他の適応症で「アナフィラキシー反応」3例、「アナフィラキシーショック」4例、「アナフィラキシー様反応」及び「過敏症」が各1例報告され、いずれも重篤であった。

ii) サイトカイン放出症候群

国内臨床研究及び公表論文①ではサイトカイン放出症候群は報告されず、国内製造販売後情報（2008年11月～2010年11月〈総投与例数1,934例〉）で重篤な事象として1例報告された。また、海外市販後情報（2008年1月～2009年12月〈推定投与例数[]例〉）において、腎移植患者の拒絶反応の予防又は治療で5例、その他の適応症で10例報告され、いずれも重篤であった。

iii) 注射部位反応

国内臨床研究では「注入部位腫脹・注入部位疼痛・局所腫脹」及び「疼痛」が各1例に認められ、公表論文①では「注射部位炎症」が本薬群 2.4% (2/82 例) 及び Atgam 群 2.5% (2/81 例)、「注射部位疼痛」が本薬群 1.2% (1/82 例) 及び Atgam 群 9.9% (8/81 例)、「注射部位膿瘍」が本薬群 1.2% (1/82 例) 及び Atgam 群 0.0% (0/81 例) に認められた。また、国内製造販売後情報（2008年11月～2010年12月〈総投与例数2,011例〉）において、「注入部位腫脹」及び「注入部位疼痛」が各1例に認められた。また、海外市販後情報（2008年1月～2010年12月〈推定投与例数[]例〉）では、腎移植患者の拒絶反応の予防又は治療で「注入部位腫脹」が1例、「注入部位疼痛」が2例、「注入部位反応」が6例及び「注入部位血管外漏出」が4例の、計13例に認められ、その他の適応症で「注射部位腫脹」、「注射部位疼痛」、「注入部位紅斑」、「注射部位反応」、「注入部位反応」及び「注入部位血管外漏出」が各1例の計6例に認められた。なお、国内臨床研究又は国内製造販売後情報で認められた各事象はいずれも重篤ではなく、海外市販後情報におけるその他の適応症の「注入部位紅斑」、「注射部位反応」及び「注入部位反応」は重篤とされた。

海外市販後情報ではその他の適応症と比べて腎移植患者の拒絶反応の予防又は治療で注射部位反応の発現例数がやや多い傾向にあったが、申請者は、本薬の PSUR（2009年1月～2009年12月）から海外における適応症別の使用患者数割合は、固形臓器移植と血液疾患領域の適応で約2:1であると想定されるため、発現頻度で見た場合、適応症間での発現状況に大きな違いはないと考察している。

機構は、国内臨床研究及び公表論文等において、本薬投与時にショック等を防止するためのステロイド等の前投薬の実施状況並びに前投薬の有無による安全性の差異について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内臨床研究では、本薬投与時のショック等の防止として、コルチコステロイド、アセトアミノフェン及び/又は抗ヒスタミン剤の投与を推奨しており、全例にいずれかの薬剤が前投薬されていた。したがって、前投薬の有無による安全性の差異を検討することは困難であるが、「発熱」が6例、「注入部位疼痛・投与部位痛」が1例に認められ、「発熱」の1例は

重篤と判断されている。なお、各公表論文でも前投薬は実施されているものの、詳細は不明である。

機構は、上記 i) 及び ii) に関して、本申請効能・効果に特化した懸念は認められていないことを確認した。

また、上記 iii) について、国内で認められた事象は重篤ではないこと、海外市販後情報ではその他の適応症の中に肝移植等の固形臓器移植時の情報も含まれていると考えられるため、適応症間での発現頻度に大きな違いはないと判断することは困難と考えるものの、腎移植患者の拒絶反応の予防又は治療で認められた各事象はいずれも重篤ではないことを確認した。本申請効能・効果では、用法・用量における希釈方法の違いから投与時の本薬濃度が既承認効能・効果に係る投与時より高くなることから（「(7) 用法・用量について 2) 希釈方法について」の項参照）、投与に伴う有害事象の発現に対して影響する可能性も考えられ、製造販売後調査においてこれらの事象の発現状況について引き続き情報収集する必要があると考える。

なお、前投薬については、本申請において新たに得られた情報は限られているため、現行どおり添付文書の重要な基本的注意の項において推奨する旨の注意喚起を行うことで差し支えないと考えるものの、製造販売後調査において前投薬の情報を収集し、必要に応じて注意喚起の方策等を再度検討していくことが適切と考える。

② 投与開始初期の安全性について

i) 血球減少

国内臨床研究では、「白血球数減少」が 85.7% (6/7 例)、「リンパ球数減少」が 57.1% (4/7 例) 及び「血小板数減少」が 14.3% (1/7 例) に認められた。公表論文①では「白血球減少症」が本薬群 57.3% (47/82 例) 及び Atgam 群 29.6% (24/81 例) に、「血小板減少症」が本薬群 36.6% (30/82 例) 及び Atgam 群 44.4% (36/81 例) に認められた。公表論文③では「白血球・血小板減少」が本薬群 22% 及び OKT3 群 17% に認められた。

国内製造販売後情報（2008 年 11 月～2010 年 11 月〈総投与例数 1,934 例〉）及び海外市販後情報（2008 年 1 月～2009 年 12 月〈推定投与例数 ██████████ 例〉）においても血球減少に関する有害事象は報告されているが、海外市販後情報において腎移植後の拒絶反応の予防又は治療とその他の適応症で特に発現傾向に差はなかった。

しかし、国内臨床研究及び公表論文①のいずれにおいても重篤な有害事象として「白血球減少症」及び「血小板減少症」が報告されているため、本薬投与時には過剰な免疫抑制のリスクを可能な限り避ける必要があるとし、申請時添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、血小板又は白血球数をモニタリングし、本薬の減量又は投与中止を検討する旨の注意喚起が行われている。

機構は、本薬投与時の血球減少について、海外市販後情報では特段適応間に差は認められていないものの、公表論文①では「白血球減少症」の発現率が Atgam 群に比べて本薬群で高い傾向にあり、国内臨床研究及び公表論文①のいずれにおいても重篤な有害事象とし

て報告されていること（「1）国内臨床研究及び公表論文①～④における安全性について」の項参照）を確認した。

また、血球減少に対する添付文書での注意喚起について、申請者の対応に特に問題はなく、本薬投与により血球減少が認められることは既承認効能・効果においても十分認知されている内容であることから、本申請効能・効果の製造販売後においても十分な注意を払って投与する必要があると考える。

ii) 血清病

国内臨床研究では認められず、公表論文①では、本薬群2.4% (2/82例) 及びAtgam群0.0% (0/81例) に認められ、公表論文③では本薬群9.8% (3/31例) 及びOKT3群0.0% (0/29例) に認められた。

また、国内製造販売後情報（2008年11月～2010年11月〈総投与例数1,934例〉）において7例認められ、うち3例は重篤であった。海外市販後情報（2008年1月～2009年12月：推定投与例数[]例）において、腎移植後の拒絶反応の予防又は治療で17例、その他の適応で33例に認められた。

なお、血清病はⅢ型アレルギー反応であり、他の複数の免疫抑制剤との併用療法が行われる臓器移植患者では、再生不良性貧血患者より発現率が低いと考えられる。

機構は、本薬投与時の血清病の発現率について、公表論文③においてOKT3投与時に比べて高い傾向がみられること、海外ではその他の適応で多く発現している傾向にあることを確認した。添付文書においては既に本薬の副作用として血清病が記載されているものの、国内臨床研究の長期フォローアップ及び製造販売後調査において、引き続き発現状況を確認する必要があると考える。

③ その他の安全性について

i) 感染症

国内臨床研究では「CMV血症」が85.7% (6/7例)、「带状疱疹」、「シュードモナス性尿路感染」及び「ポリオーマウイルス関連腎症」が各14.3% (1/7例) に認められ、「CMV血症」の1例、「带状疱疹」、「シュードモナス性尿路感染」及び「ポリオーマウイルス関連腎症」は重篤な有害事象とされた。公表論文①では、総ての感染症の発現率は、本薬群36.6% (30/82例) 及びAtgam群27.2% (22/81例) であり、公表論文②ではOKT3群に比べて本薬群で発現率が高い傾向が認められたが、公表論文③及び④では本薬群とOKT3群間に特段の差異はみられなかった。

機構は、国内臨床研究、各公表論文等で本薬投与時に感染症が比較的多く認められていることから、本薬投与時の感染症に対する対処法（予防、診断及び治療）について、海外での本適応及び国内外での他の適応における方針を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

臓器移植患者では、免疫抑制剤の使用により感染症のリスクが増大する。感染症に対する標準的な予防法及び治療法は国により異なるため、添付文書には感染症に関する一般的

な事項を記載し、本薬を投与する総ての患者に対して、慎重な観察及び感染症に対する適切な処置を行うことを推奨している。なお、本邦での対策としては、2009年に実施した市販直後調査結果等に基づき、感染症に対する注意喚起文書を同年12月に医療従事者に配布した。また、再生不良性貧血の免疫抑制療法における本薬の治療の手引きを作成し、医療従事者に対し注意喚起を行っているが、本適応症についても同様の対応を行う予定である。

機構は、国内臨床研究及び公表論文等において、本薬投与により感染症が発現していることを確認した。本邦の添付文書において既に感染症に対する注意喚起がなされているが、製造販売後の情報や最新の知見等に基づく適切な予防及びモニタリングを実施し、感染症発現時には速やかに対応できるよう、十分な対策をとる必要があると考える。また、本適応では腎移植医療が行われる医療機関での使用が想定され、免疫抑制作用に起因する感染症の発現リスクについて既に一定の知識を有していると考えられるが、本適応についても本薬による感染症発現リスクに関する内容も含めて治療の手引き等を作成し、医療従事者に対して注意喚起・情報提供を行うことが適切と考える。

ii) BK ウイルス感染症 (BK ウイルス腎症) 及び進行性多巣性白質脳症について

申請者は、国内外での本薬投与例におけるBKウイルス感染症 (BKウイルス腎症) 及び進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : 以下、「PML」) の発現状況について、以下のように説明している。

BKウイルス感染に関して、国内臨床研究では「ポリオーマウイルス関連腎症」が1例に認められているが、公表論文①～④では認められていない。

一方、本薬がフランスで初めて承認された1984年4月以降2010年9月14日までに収集された本薬の国内外の市販後情報では、BKウイルス感染が27例報告されている (腎移植患者16例、造血幹細胞移植又は移植片対宿主病患者10例及び脾/腎移植患者1例)。このうち、国内報告症例は造血幹細胞移植を受けた患者1例のみであった。腎移植患者16例のうち、13例について報告されている公表論文 (Clin Transplant 22: 532-541, 2008) では、BKウイルス感染は全般的な免疫の低下が原因であり、単一の特定の免疫抑制剤を原因とみなすのは難しいと考察されている。

PMLについては、海外において1例のみ報告され (J Heart Lung Transplant 28: 395-398, 2009)、本症例は肺移植後の38歳の女性患者で、PML、敗血症、肺感染及び呼吸不全を発現し、急性肺感染及び呼吸不全により死亡した。本症例はステロイド、アザチオプリン及びタクロリムスによる免疫抑制療法を受けていたが、拒絶反応が複数回発現したため、ステロイド投与を4回、本薬投与を2回、alemtuzumab²⁸投与を1回受けており、本薬2回目の投与から14.5ヵ月後にPMLと診断された。肺移植手術後約2年半の間に本薬1.5 mg/kg/日を3日間投与されたが、これらの事象の発現は、本薬及びalemtuzumab等による強力な免疫抑制作用と関連している可能性が高いと著者によって考察された。

以上より、BKウイルス感染及びPMLの発症要因は複数の免疫抑制剤投与による全般的な免疫機能低下が原因であると考えられており、本薬との明確な関連は明らかにされていない。

²⁸ 本邦未承認

いと考えるが、BKウイルス感染については、国内臨床研究で1例、国内外の市販後情報で27例報告されていることから添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬はTリンパ球減少作用に基づく免疫抑制作用を有しているため、他の免疫抑制剤と同様にBKウイルス感染及びPMLの発現リスクを高める可能性があると考えられ、実際に国内臨床研究においてポリオマウイルス関連腎症の発現が認められている。BKウイルス感染及びPMLは、予後が不良であるが経過が緩徐で臨床症状が乏しいこと、投与量の減量以外に有効な対処法がないことから、他の免疫抑制剤と同様、適切な注意喚起を行うことが必要と考える。

iii) 悪性腫瘍及び移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)

PTLDについて、国内臨床研究では認められておらず、公表論文①における本薬投与開始後90日間での発現率は、本薬群2.4% (2/82例) 及びAtgam群2.5% (2/81例) であり、両群で同程度であった。公表論文③ではモノクローナル免疫グロブリン血症の発現が、本薬群6% 及びOKT3群10%に報告されている。また、国内製造販売後情報 (2008年11月～2010年11月〈総投与例数1,934例〉) において「エプスタイン・バーウイルス (以下、「EBV」) 関連リンパ増殖性障害」11例、「リンパ増殖性障害」4例等が認められ、海外市販後情報 (2008年1月～2009年12月〈推定投与例数 [] 例〉) において、腎移植後の拒絶反応の予防又は治療で「EBV関連リンパ増殖性障害」1例及び「PTLD」3例、その他の適応症で「EBV関連リンパ増殖性障害」19例、「リンパ増殖性障害」6例、「PTLD」3例等が認められた。

その他の悪性腫瘍の発現状況について、国内臨床研究及び公表論文① (本薬投与開始後90日間) では認められておらず、公表論文③ではOKT3群にのみ7%に発現し、公表論文④では、本薬群及びOKT3群に大腸癌による死亡が各1例認められた。また、国内外の市販後情報では、血液疾患領域の原疾患に起因する悪性腫瘍が殆どであった。

以上を踏まえ、申請者は、本薬を含む免疫抑制剤の使用は、PTLD等の悪性腫瘍の発現リスクを高める可能性があるが、本薬に限定したリスクではなく、複数の免疫抑制剤の併用に関連していると考察している。

機構は、国内臨床研究、公表論文及び市販後情報における PTLD を含む悪性腫瘍の発現について、現時点で既承認の他疾患への適用時と比べて本適応で特に懸念を要する点は認められないことを確認した。しかし、腎移植後の患者では、悪性腫瘍の発現リスクが一般人口より高く、特に皮膚癌、リンパ腫及びカポジ肉腫の発現リスクは、移植の待機リストにある透析患者と比較してもそれぞれ 2.5 倍、9 倍及び 3 倍高い旨が報告されていること (Am J Transplant 4: 905-913, 2004)、腎移植患者において、腎移植導入目的の抗リンパ球抗体の投与と PTLD 発現リスク上昇との関連が報告されていること (Am J Transplant 4: 87-93, 2004) から、本薬投与後の PTLD を含めた悪性腫瘍の発現には今後も引き続き注意すべきであり、国内臨床研究の長期間フォローアップ及び製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

(6) 効能・効果について

機構は、提出された国内臨床研究の成績、公表論文等から、腎移植患者におけるステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療に対する本薬の有効性は期待でき（「(4) 有効性について」の項参照）、安全性について、現時点で得られている情報は非常に限られているものの、国内外の市販後情報も参考にすると、既承認効能・効果と比べて有害事象のプロファイルに特段の差異は認められていないと考えた（「(5) 安全性について」の項参照）。したがって、本薬の効能・効果は OKT3 と同様に「腎移植後の急性拒絶反応の治療」とすることが適切と考える。ただし、国内臨床研究はステロイド抵抗性の拒絶反応を有する患者を対象に実施されていること、総説、ガイドライン及び教科書等において本薬は OKT3 と同様にステロイド抵抗性を示す場合の治療薬の一つとして位置付けられていることを踏まえると、添付文書においてステロイド抵抗性の急性拒絶反応を呈する患者に対して本薬を投与するよう注意喚起する必要があると考える。効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量について以下のように検討したが、本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 投与量及び投与期間について

腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する本薬の推奨用法・用量を 1 日 1 回 1.5mg/kg、投与期間を 7～14 日間と設定した根拠について、申請者は、以下のように説明している。

「<提出された資料の概略> (3) 公表論文」の項に示した各公表論文について、本薬及び Atgam の有効性を比較検討することを目的とした公表論文①では、本薬 1.5mg/kg を 1 日 1 回 6 時間以上かけて点滴静注し、7～14 日間投与することと設定された。その結果、有効性について Atgam 群に対する非劣性が検証され、安全性も忍容可能であった。また、ステロイド抵抗性の急性拒絶反応患者を対象とした公表論文②においても、本薬 1.5mg/kg を 1 日 1 回 10 日間投与した結果、血清クレアチニン値の低下が認められた。

その他、ステロイド抵抗性の急性拒絶反応患者に対する本薬低用量（1 日平均投与量 0.75mg/kg/日、10 日間投与）での有効性を検討した公表論文③では、血清クレアチニン値について、低用量投与時にも特段有効性の低下は認められないと結論されている（血清クレアチニン値の本薬投与前の値は記載されていない）。一方、本薬を初日に 2mg/kg、2 日目以降は T 細胞モニタリングによる減量及び投与回数の調整（CD2 陽性 T 細胞数が $50/\text{mm}^3$ を超えた日のみ 1mg/kg を投与）を行った場合の本薬の有効性が検討された公表論文④では、平均投与回数は 2.3 回（最小 1 回、最大 4 回）であり、血清クレアチニン値の低下はみられたものの、拒絶反応の再発率が他の公表論文に比べて高く、用法・用量に問題があった可能性があると考えられている。拒絶反応の再発には種々の原因が考えられるため一概に結論付けられないが、公表論文④の結果からは、7 日間未満の投与期間は推奨されないと考えられる。

国内外において、本薬の用量反応性を検討した試験は実施されていないため、用量と臨床的な有効性、拒絶反応の再発、感染症の発症等との関係に基づく至適用量は見い出されていないのが現状であるが、欧米での臨床使用経験から、本薬 1.5mg/kg/日で 7～14 日間（又は 5～14 日間）投与が、ガイドライン及び教科書等（「<提出された資料の概略> (1) 総説、ガイドライン、教科書等」の項参照）で推奨される用法・用量となっている。欧米での承認用

法・用量も、本薬 1.5mg/kg/日を 7～14 日間投与とされている。

国内臨床研究においても本薬 1.5mg/kg が 1 日 1 回 7～14 日間投与された結果、本薬の有効性が示唆されており、安全性についても特段の問題がないと考えられることから、本邦における申請用法・用量を、欧米の承認用法・用量と同様に 1.5mg/kg を 1 日 1 回 7～14 日間投与と設定した。

機構は、以下のように考える。

本薬について、有効性及び安全性に関する用量反応性を検討した試験は実施されておらず、至適用量を判断する根拠データは存在しない。

しかし、① 海外の総説、ガイドライン、教科書等において、本薬の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対して本薬 1.5mg/kg/日で最大 14 日間を目安に投与することが推奨されていること、② 米国で実施された本薬及び Atgam の有効性を比較検討した臨床試験（公表論文①）では本薬 1.5mg/kg を 1 日 1 回 7～14 日間投与することと設定され、本試験成績を基に欧米においては本薬 1.5mg/kg を 1 日 1 回 7～14 日間投与が承認用法・用量とされていること、③ 同様の用法・用量で検討された国内臨床研究でも本薬の有効性が示唆されていることから、本邦における本薬の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する用法・用量について、海外既承認国の用法・用量と同様の設定とすることは許容可能と考える。

ただし、国内における当該用法・用量での投与経験は非常に限られており、また、公表論文①では本薬が 13～14 日間投与された患者が 23.0%（18/82 例）認められるものの、国内臨床研究では本薬の投与は最大 10 日間であり、14 日間投与した経験はないことから、製造販売後には腎移植後の急性拒絶反応の治療に対して本薬が投与された全症例を対象に調査を実施し、得られた情報を基に本用法・用量の適切性について確認していく必要があると考える。

2) 希釈方法について

国内臨床研究では本薬 1 バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg）を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 50mL で希釈しており、本申請効能・効果における本薬投与時の希釈方法は、本邦における既承認の効能・効果での希釈方法と異なり希釈倍率が低い（投与液の濃度が高い）設定となっている。機構は、申請者に対し、既承認の効能・効果と比べて希釈方法が異なる理由を説明するとともに、希釈倍率が低くなる（投与液の濃度が高くなる）ことにより安全性に影響を及ぼす可能性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

腎移植後の急性拒絶反応を発症した場合、既承認の効能・効果と異なり、腎機能の低下による体内水分量の増加が認められる。したがって、本薬投与による水分量増加をなるべく避けることを目的として、投与容量を減量することとした。投与液の濃度は、本申請効能・効果では体重に関係なく 0.45mg/mL であり、一方、既承認効能・効果に対する用量は 2.5～3.75mg/kg であることから、例えば体重 60kg の場合 0.28～0.41mg/mL となる。このように、既承認効能・効果では体重により投与濃度が大きく異なることとなるが、体重差による注射部位反応を検討したデータはないものの、既承認効能・効果の申請時に提出した国内臨床試験 3 試験では 2.5mg/kg 群と 3.75mg/kg 群で注射部位反応の発現に差はみられなかった。以上より、濃度の違いが注射部位反応の発現に及ぼす影響は低いものと考えられる。

なお、本申請効能・効果に対する本薬の希釈方法は、欧米の同適応における希釈方法と同様である。

機構は、本適応の患者においては腎機能の低下による体内水分量の増加を最小限に留める必要があるとの説明は理解できることから、海外既承認国と同様に、本申請効能・効果に対する投与時の本薬濃度について既承認効能・効果への投与時より高い設定とすることは許容可能と考える。しかし、本邦における当該希釈方法を用いた際の本薬の投与経験は極めて限られており、濃度の違いが投与直後の安全性に及ぼす影響等は明らかになっていないと考えることから、投与直後の安全性情報について製造販売後調査で情報を収集し、既承認の他疾患の安全性プロファイルと比較検討できるようにする必要があると考える。

(8) 小児への投与について

機構は、本邦における小児の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する OKT3 の使用状況を説明し、小児における本薬の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

日本移植学会の集計によると、2006 年における本邦での腎移植件数は 1,136 件であり、そのうち 0～19 歳は 8.4% (96 件) であった。本邦での OKT3 の使用成績調査 (1991 年 6 月～2001 年 3 月実施) では、安全性解析対象症例 328 例のうち 15 歳未満の割合が 6.1% (20/328 例：0～7 歳未満 8 例及び 7 歳～15 歳未満 12 例) で、1991 年～2010 年までの有害事象収集症例数 (使用成績調査における収集症例数は除く) では、15 歳以下の小児投与例は全報告例数のうち 15.4% (40/260 例) であった。以上より、本邦での小児腎移植患者の割合は腎移植患者全体の 8～15%と考えられる。一方、OKT3 の出荷数量を踏まえた腎移植後の急性拒絶反応の治療症例数は年間 50 例程度と考えられ、小児患者を全体の 8～15%と考えた場合、年間 4～8 例程度と推測されるが、これらの患者のほとんどで本薬が使用されると考えられる。

機構は、海外市販後情報及び本邦における他の効能・効果での製造販売後情報において小児に対する使用経験があれば、それらのデータを提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外市販後情報 (2008 年 1 月～2010 年 12 月〈小児に対する投与例数は不明〉) では、有害事象を発現した 15 歳未満の小児症例は 179 例に認められた。重篤な有害事象は 155 例であった。重篤な有害事象の中で報告例数の多かった事象は、「急性拒絶反応」21 例、「EBV 関連リンパ増殖性障害」17 例、「急性移植片対宿主病」13 例、「多臓器不全」及び「発熱」各 11 例であった。なお、腎移植後の急性拒絶反応の予防又は治療に対して使用された際の 15 歳未満の小児における有害事象は 11 例に報告され、複数例に認められた有害事象は「腎移植拒絶反応」の 2 例のみであった。

一方、国内製造販売後情報 (2008 年 11 月～2010 年 6 月〈小児に対する投与例数は約 200 例〉) では、15 歳未満の小児症例において重篤な有害事象は 9 例に報告され、2 例以上に認められた重篤な有害事象は「発熱」4 例、「EBV 関連リンパ増殖性障害」3 例及び「EBV 感染」2 例であった。

機構は、本薬の小児への投与に関して、以下のように考える。

今回提出された公表論文及び国内臨床研究では小児に対して本薬を投与した際の成績は報告されておらず、腎移植後の急性拒絶反応の治療における小児での有効性及び安全性について検討することは困難である。一方、国内外の市販後データでは、他の適応症において、成人と大きく異なるような事象の報告は現時点までに認められていないものの、小児ではCMV及びEBV陰性例が多いことから、移植後にEBVに初感染することによるPTLDの発症リスクが高いこと、CMV感染症発現リスクが高いこと等が報告（Transplantation 79: 958-963, 2005; Transplantation 71: 1065-1068, 2001）されており、特に感染症の発現や長期的な安全性において懸念される点がある。しかし、小児腎不全患者において腎移植は重要な治療法であり、2011年のOKT3の供給中止後には使用可能な抗体製剤がなくなることを踏まえると、現段階では、小児に対する投与経験は極めて限られており十分な情報がないこと、腎機能や感染症等の有害事象の発現について慎重に観察を行う必要があることを情報提供することが適切と考える。ただし、製造販売後調査等で小児に対する投与時の情報を収集し、成人との有害事象プロファイルの差異等について検討していく必要があると考える。

小児に対する本薬投与の可否については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(9) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬は2008年7月16日に「中等症以上の再生不良性貧血」、「造血幹細胞移植の前治療」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」の効能・効果について承認を取得し、現在全例調査を実施中である。腎移植後の急性拒絶反応の治療に対しては、従来の効能・効果における安全性プロファイルと大きく異なる点はないと考えられるものの、日本人での使用経験は非常に限られている。したがって、本申請効能・効果に対しても製造販売後調査を実施することは必要と考えるが、腎移植を実施する施設は限定されることから、腎移植の多い上位約40施設に限定した4年間の全例調査を実施する予定である（表6）。

<表6 特定使用成績調査実施計画骨子（案）>

目的	使用実態下における本薬の安全性及び有効性の把握
対象患者	腎移植後の急性拒絶反応を呈する患者
調査方法	腎移植の実施件数の多い約40施設における全例調査
観察期間	投与開始から6ヵ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、体重、本剤の使用目的、原疾患、合併症、既往歴、腎移植歴、輸血歴、血液型、透析の有無〈透析期間〉、血清ウイルス検査等） ・ドナーに関する情報（血液型、年齢、性別、血清ウイルス検査等） ・腎移植に関する情報（移植日及び移植の種類〈生体腎又は献腎〉） ・血清HLAの適合 ・急性拒絶反応に関する情報（発現日、重症度及びステロイド抵抗性の有無） ・本剤の使用状況（投与開始日、投与終了日、投与量、点滴時間及び投与液量） ・併用された免疫抑制剤 ・免疫抑制剤以外の併用薬及び併用療法 ・安全性（副作用の有無及びその内容〈種類、重篤度及び発現頻度〉） ・有効性（血清クレアチニン値、生着の有無及び急性拒絶反応の再発の有無）
調査予定期間	4年間（登録期間3年6ヵ月）

機構は、国内において本薬の本申請効能・効果に対する臨床試験は実施されておらず、使用経験も非常に限られていること、承認後にも本薬を投与される患者数は少ないと想定されるこ

とから、本薬が国内で使用された場合には、腎移植の多い上位約 40 施設に限定して調査を行うのではなく、可能な限り全例に対して有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があると考える。

製造販売後調査の調査方法、調査期間、調査項目等については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

III. 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判断

本申請においては適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

IV. 総合評価

提出された資料（公表論文等）から、腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する本薬の有効性は期待でき、また、本薬投与によるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、機構は、審査方針について、有効性について、安全性について、効能・効果について、用法・用量について、小児への投与について及び製造販売後の検討事項について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 2 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
[一 般 名]	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
[申 請 者 名]	ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 5 月 18 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 審査方針について

総説、ガイドライン、教科書等では、特にステロイド治療に抵抗性を示す腎移植後の急性拒絶反応の治療法として、抗体製剤である OKT3 及び本薬の使用が言及されているが、OKT3 の供給が中止された後には、使用可能な抗体製剤が国内に無くなることが危惧される状況にある。

一方、国内においてステロイド抵抗性の腎移植後の急性拒絶反応を発症する患者数は限られていると考えられ、今後開発を行うとしても長期間を要すること、早急な治療が必要とされる急性拒絶反応に対して、治療効果が期待できる抗体製剤が使用できない状況が続くことが腎移植医療に与える影響を考慮すると、海外における長期の使用実績があり、本邦において既に再生不良性貧血等の効能・効果で使用実績のある本薬について、国内外の腎移植医療環境の差異を確認した上で、海外の総説及びガイドライン等を参考に、国内臨床研究及び海外公表論文のデータに基づいて審査を行う方針とすることが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 有効性について

提出された国内臨床研究及び各公表論文における有効性の主要な評価指標は、血清クレアチニン値とされていたが、急性拒絶反応の持続により腎機能のさらなる低下が認められ、最終的に腎機能の廃絶に至ることから、腎機能に関する定量的な指標である血清クレアチニン値を、拒絶反応からの回復を示す評価指標として検討することは理解可能と考えた。また、国内臨床研究及び各公表論文のデータを踏まえた本薬の有効性について、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (4) 有効性について」に示した内容から、本邦での腎移植患者におけるステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療に対する本薬の有効性は期待できると考えた。

しかし、移植腎の機能を維持するという急性拒絶反応治療の本来の目的から考えると、移植片の生着率や拒絶反応再発の抑制率等についても評価することが望ましいと考えることから、国内臨床研究の長期間フォローアップによって得られる移植片の生着率、拒絶反応の再発率等に関する情報は速やかに臨床現場に情報提供していくとともに、製造販売後調査においても情報を収集していく必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 安全性について

機構は、国内臨床研究、各公表論文並びに国内外の市販後情報を踏まえた検討から、適切な注意喚起を行った上で本薬が使用される限り、安全性について既承認効能・効果に対する使用時に加えて新たな問題が生じる可能性は低いと考えた。しかし、国内における本申請効能・効果での使用経験は限られており、特に投与終了後 90 日以降の安全性情報が極めて限られていることから、国内臨床研究の長期間フォローアップ情報を収集し、迅速に臨床現場に情報提供するとともに、製造販売後には全例を対象に本薬の安全性情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(4) 効能・効果について

機構は、上記の (1) ～ (3) を踏まえ、本薬の効能・効果は OKT3 と同様に「腎移植後の急性拒絶反応の治療」とすることが適切と考えた。なお、国内臨床研究はステロイド抵抗性の拒絶反応を有する患者を対象に実施されていること、総説、ガイドライン、教科書等において本薬は OKT3 と同様にステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合の治療薬の一つとして位置付けられていることを踏まえると、ステロイド療法で十分な治療効果が得られない急性拒絶反応を呈する患者に対して使用するよう注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本薬の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のように整備するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

腎移植後の急性拒絶反応の治療

<効能・効果に関連する使用上の注意>

○腎移植後の急性拒絶反応の治療の場合

本剤は、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。

(5) 用法・用量について

1) 投与量及び投与期間について

機構は、海外の総説、ガイドライン、教科書等において、腎移植後の急性拒絶反応の治療に対しては、本薬 1.5mg/kg/日を最大 14 日間を目安に投与することが推奨されていること、本薬及び Atgam の有効性を比較検討した臨床試験（公表論文①）では本薬 1.5mg/kg を 1 日 1 回 7 ～14 日間投与することと設定され、本試験成績を基に欧米においては本薬 1.5mg/kg の 1 日 1 回 7～14 日間投与が承認用法・用量とされていること、同様の用法・用量で検討された国内臨床研究でも本薬の有用性が示唆されていることから、本邦においても、海外既承認国の用法・用量と同様の設定とすることは許容可能と考えた。ただし、国内における当該用法・用量での投与経験は非常に限られており、国内臨床研究では本薬を 14 日間投与した経験はないことから、製造販売後には全例を対象に調査を実施し、得られた情報を基に用法・用量の適切性を確

認する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、その他に以下の意見が出された。

- ・ 国内臨床研究における本薬の 14 日間投与の経験はないことから、国内臨床研究における各患者の投与期間を情報提供することが望ましいと考える。

機構は、国内臨床研究における各患者の本薬の投与期間を添付文書で情報提供するよう申請者に求め、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

2) 希釈方法について

機構は、腎移植後の急性拒絶反応の治療時には体内水分量の増加を最小限に留める必要があり、投与時の本薬濃度を既承認効能・効果における投与時より高い設定とすることは許容可能と考えるが、本邦における当該希釈方法を用いた際の本薬の投与経験は極めて限られており、濃度の違いが投与直後の安全性に及ぼす影響等は明らかになっていないと考えることから、投与直後の安全性について製造販売後調査で情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

3) 用法・用量に関連する使用上の注意について

用法・用量に関連する使用上の注意に関して、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 用法・用量に関連する使用上の注意に記載を予定している本薬投与時の血球減少に関する注意喚起について機構の判断に異論はないが、本薬はポリクローナル抗体であり、OKT3 に比べて細胞性免疫の抑制の選択性は低いと考えられることから、本適用ではステロイドパルス療法が併用される可能性が高いこともあり、感染症の発現に対しては十分な注意が必要と考える。

機構は、感染症に対しては添付文書において重要な基本的注意、重大な副作用の項で既に注意喚起されているが、本効能・効果に際しても十分注意が必要であり、製造販売後にも情報を収集し確認する必要があると考えた。

また、本薬はウサギ血清由来製剤であり、本薬を含むウサギ血清製剤の投与歴のある患者に本薬を投与した場合、アレルギー反応を発現するおそれがあることから原則禁忌とされており、本薬をやむを得ず再投与する際には、投与に先立って原則として本薬に対する抗体の有無を確認する旨が＜用法・用量に関連する使用上の注意＞において注意喚起されているが、機構は、本薬再投与時の抗体測定の実態について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本邦において、全例調査を実施している既承認の効能・効果に対し、2011 年 1 月 14 日時点で本薬の再投与例数として 88 例（全投与例数 2,042 例）を確認しているが、本薬又はウサギ血清製剤の投与歴のある患者に対する本薬投与を前提とした抗体検査は現時点までに 9 例で実施されたのみである。実態として抗体検査がほとんど実施されていない理由は、試験投与により、抗体価の測定よりも確実かつ広範に生体反応を確認できるためである。なお、米国、欧州等の海外においては、本薬再投与前に抗体価の測定は実施されていない。

上記の状況を踏まえ、現在、抗体検査を実施せずに本薬をやむを得ず再投与する際には、本

薬の試験投与の実施及び副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行い、患者の状態を十分観察するよう医療従事者に注意喚起を行って対応している状況にある。本申請効能・効果においては、急性拒絶反応発症後、治療開始までの時間は限られ、抗体検査判定後の投与では治療が間に合わないことが想定されるため、現状のように本薬の試験投与及び副腎皮質ホルモン剤等の前投与の実施を徹底させる予定である。

機構は、本薬の再投与は原則禁忌であるものの、治療上やむを得ず再投与する際には、可能であれば抗体の有無を確認することが望ましいが、状況に応じて、本薬の試験投与、副腎皮質ホルモン剤等の前投与等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもとで対応することが適切と考えた。

以上を踏まえ、機構は、本薬の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

通常、1日1回、体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は7～14日間とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 記載省略（変更なし）
2. 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者に本剤をやむを得ず再投与する際には、投与に先立って、本剤に対する抗体の有無を確認する等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと投与すること。
3. 腎移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。
 - (1) 血小板数が $50,000\sim 75,000/\text{mm}^3$ 又は白血球数が $2,000\sim 3,000/\text{mm}^3$ の場合、本剤の減量を考慮すること。
 - (2) 持続的で重度の血小板減少症（ $<50,000/\text{mm}^3$ ）又は白血球減少症（ $<2,000/\text{mm}^3$ ）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。

(6) 小児への投与について

機構は、国内臨床研究及び各公表論文では小児に対して本薬を投与した際の成績は報告されておらず、本申請効能・効果における小児での有効性及び安全性について検討することは困難と考える。一方、国内外の市販後データでは、他の適応症において、成人と大きく異なるような事象の報告は現時点まで認められていないものの、小児では移植後にEBVに初感染することによるPTLDの発症リスクが高いこと、CMV感染症発現リスクが高いこと等が報告されており、特に感染症の発現や長期的な安全性において懸念される点がある。しかし、小児腎不全患者に

において腎移植は重要な治療法であることから、小児への投与も考慮して用法・用量に「成人には」と明記せず小児に対する投与も可能とすること、及び現段階では小児に対する投与経験は極めて限られており十分な情報がないこと、腎機能や感染症等の有害事象の発現について慎重に観察を行う必要があることを情報提供することが適切と考えた。また、製造販売後調査等で小児に対する投与時の情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断について、小児への投与はデータがなく安全性に対して慎重に対応すべきとの意見が出されたものの、小児への投与を可能とすることについては専門委員から支持された。機構は、上記対応をとり、必要な情報を臨床現場に適宜フィードバックする必要があると考える。

(7) 製造販売後調査等について

機構は、申請者が提示している製造販売後調査計画の骨子（案）（表 6）について、腎移植の多い上位約 40 施設に限定して調査を行うのではなく、承認条件を付した上で、腎移植後の急性拒絶反応の治療に対して本薬の投与が行われた全症例を対象として安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、その他、全例で 5 年間は調査を行うべきであり、適宜中間報告を求めることが適切と考えるとの意見も出された。

機構は、上記を踏まえた製造販売後調査計画書（案）を提出するよう申請者に求め、申請者より、表 7 に示した内容で特定使用成績調査を実施する予定であり、また、当該調査で得られた情報を基に、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因（投与量、投与期間、前投薬、重症度等）の考察や、必要に応じて小児に対する安全性及び有効性の解析を実施する等の回答を得たことから、機構はこれを了承した。

<表 7 特定使用成績調査実施計画骨子（案）>

目的	本薬投与時の安全性及び有効性の把握
対象患者	腎移植後の急性拒絶反応を呈する患者
調査方法	全例調査
観察期間	投与開始から6ヵ月間。なお、生着の有無、悪性腫瘍等については投与開始から2年間実施する。
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、体重、本薬の使用目的、原疾患、合併症、既往歴、腎移植歴、輸血歴、血液型、透析の有無〈透析期間〉、血清ウイルス検査等） ・ドナーに関する情報（血液型、年齢、性別、血清ウイルス検査等） ・腎移植に関する情報（移植日及び移植の種類〈生体腎又は献腎〉） ・血清HLAの適合 ・急性拒絶反応に関する情報（発現日、重症度及びステロイド抵抗性の有無） ・本薬の使用状況（投与開始日、投与終了日、投与量、点滴時間及び投与液量） ・併用された免疫抑制剤 ・免疫抑制剤以外の併用薬及び併用療法 ・前投薬の有無及びその薬剤 ・安全性（有害事象〈本薬投与に伴う有害事象、血球減少、血清病、感染症、悪性腫瘍及びPTLDについては重点調査項目〉） ・有効性（血清クレアチニン値、生着の有無及び急性拒絶反応の再発の有無）
調査予定期間	6年6ヵ月間（登録期間4年6ヵ月間）

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
22	表 5 公表論文①の死亡例	本薬群： <u>他 2 例</u> （詳細不明） Atgam群： <u>他 1 例</u> （詳細不明）	本薬群： <u>他 3 例</u> （詳細不明） Atgam群： <u>他 2 例</u> （詳細不明） (下線部変更)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬について効能・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。本申請は既承認の効能・効果とは異質の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品としての申請であり、現在、本薬は既承認の効能・効果に対する再審査期間中であるため、追加する効能・効果、用法・用量に対する再審査期間は既承認の効能・効果に対する残余期間（平成 30 年 7 月 15 日まで）とすることが適当と判断する。

[効能・効果]

中等症以上の再生不良性貧血
造血幹細胞移植の前治療
造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
腎移植後の急性拒絶反応の治療

(下線部追加)

[用法・用量]

中等症以上の再生不良性貧血
通常、1 日 1 回体重 1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5～3.75mgを、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mLで希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 5 日間とする。
造血幹細胞移植の前治療
通常、1 日 1 回体重 1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5mgを、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mLで希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植 5 日前より 4 日間とする。
造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
通常、1 日 1 回体重 1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5～3.75mgを、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mLで希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 5 日間とする。
腎移植後の急性拒絶反応の治療
通常、1 日 1 回体重 1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 1.5mgを、1 バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg）あたり、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 50mLで希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 7～14 日間とする。

(下線部追加、点線部記載整備)

[承認条件]

中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤

の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

腎移植後の急性拒絶反応の治療

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(下線部追加)