

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 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 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 9 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の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。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸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、製造販売後に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 26 年 8 月 20 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]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 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) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

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。

肝移植、肺移植、脾移植及び小腸移植の場合

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。投与期間は最大14日間とする。

心移植の場合

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1.5～2.5mg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。投与期間は最大14日間とする。

（下線部追加、波線部変更）

[承認条件]

肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸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、製造販売後に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 (1)

平成 26 年 7 月 24 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]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 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>下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療</u> <u>腎移植、心移植、肺移植、肝移植、膵移植、小腸移植</u> (下線部追加、波線部変更)
[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>臓器移植後の急性拒絶反応の治療</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。

(波線部変更)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

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、2008 年 7 月に「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・効果で、2011 年 4 月に「腎移植後の急性拒絶反応の治療」の効能・効果で承認されている。

臓器移植における拒絶反応は、主に移植後 5 日～3 ヶ月の間に発現する急性拒絶反応と、移植 3 ヶ月以降に発現する慢性拒絶反応に大きく分類され、いずれの場合にも、拒絶反応によって移植臓器の廃絶が起り、生命予後に大きな影響を及ぼすことが知られている。移植臓器の種類に拘わらず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、ステロイドパルス療法が無効の場合は、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン及び抗ヒト T リンパ球抗体等の抗体製剤が使用される。しかし、本邦において、現時点で臓器移植後の拒絶反応の治療に関する効能・効果で承認されている抗体製剤は「腎移植後の急性拒絶反応の治療」の効能・効果を有する本薬のみであり、腎臓以外の他の臓器の移植における拒絶反応の治療に対して承認されている薬剤はないことから、適応外であるものの本薬や他の抗体製剤¹が使用されてきた実態があった。

このような状況を踏まえ、一般社団法人 日本移植学会より、本薬に対する心臓、肺、肝臓、膵臓及び小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療の効能・効果の追加について要望書が提出され、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、平成 24 年 4 月 6 日に厚生労働省から開発要請²が行われた。申請者は、各臓器移植においてステロイドパルス療法が無効の急性拒絶反応を発現する症例は非常に限られる³ため検証的試験の実施は困難であることを踏まえ、日本移植学会による国内使用実態調査、国内外の成書、総説、ガイドライン、公表論文等のエビデンス等から、本薬の心臓、肺、肝臓、膵臓及び小腸移植後の急性拒絶反応に対する有効性及び安全性に係る根拠資料を纏めることにより、本薬の効能・効果及び用法・用量を変更する製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

なお、本薬は、2014 年 3 月現在、欧米をはじめ世界 73 ヶ国で承認されている。急性拒絶反応の治療に関する効能・効果は、フランスでは移植臓器の種類を特定せずに承認され、今般申請された臓器移植において使用されているほか、ドイツでは腎臓、心臓及び肝臓移植に対して承認されている。また、小児については、小児用量が別途設定されている国はなく、基本的には

¹ 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンやムロモナブ-CD3 (OKT3) が使用されていたが、ともに既に製造が中止されている

² 開発要請は当時本薬の製造販売承認を有していたジェンザイム・ジャパン株式会社に対して行われ、その後、平成 24 年 10 月に申請者に本薬の製造販売承認が継承された

³ 国内における近年の移植実施数は、心移植 37 件、小腸移植 1 件（以上、2013 年 1 年間の実施数）、肺移植 44 件、肝移植 422 件、膵移植 28 件（以上、2012 年 1 年間の実施数）であった。また、海外のデータに基づくと、移植患者のうち、抗体製剤による急性拒絶反応の治療が必要となる患者の割合は約 3~20%と推定される（p.16~17 参照）。

成人と同一用量で使用されている。

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

薬理試験、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) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要、並びに臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験に関する新たな資料は提出されていない。

(ii) 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ず、日本移植学会による国内使用実態調査結果、及び本薬の肝臓、脾臓、小腸、肺及び心臓移植後の急性拒絶反応の治療に関連する成書、総説、ガイドライン及び公表論文が参考資料として提出された。なお、国内では心移植後の急性拒絶反応の治療に本薬を使用した例がなく、肺移植では国内使用例が1例であったため、参考資料として、類薬である抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（以下、「リンフォグロブリン」）及び抗CD3モノクローナル抗体のムロモナブ-CD3（以下、「OKT3」）の使用実態調査結果も併せて提出された。

公表論文については、申請者によって本薬又は抗胸腺細胞免疫グロブリン、及び各種臓器移植に関連する用語を検索語として「PubMed」（2013年11月時点）、医学中央雑誌刊行会のデータベース（以下、「医中誌Web」）（2013年9月時点）及び「EMBASE」（2014年3月時点）を用いて検索され、抽出された文献のうち、使用薬剤、投与量及び投与日数、有効性及び安全性の結果について記載されている文献が選定された。

(1) 肝移植

1) 教科書

5.3.5.4-9 : Transplantation of the Liver. 2nd Edition, p.1213-1234 及び p.1263-1274, RW. Busuttil, GB. Klintmalm eds., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005

ステロイド抵抗性の急性拒絶反応に対して OKT3 又は抗胸腺細胞免疫グロブリンが用いられる。投与期間は製剤の種類と効果に基づいて1~2週間とされる。小児患者について、ステロイド療法に応答しない場合は OKT3 が使用される。

2) 国内使用実態調査

5.3.5.2-3 : 本薬の国内使用実態調査結果（肝移植後の急性拒絶反応に対する治療）（日本移植学会）

日本移植学会に所属する医療機関を対象に肝移植後の急性拒絶反応の治療を目的として本薬が使用された症例について調査⁴が行われ、5 医療機関から成人及び小児⁵計 12 例が報告された。12 例のうち 11 例で、ステロイド抵抗性急性拒絶反応の治療を目的として本薬が投与された⁶。

本薬の用法・用量及び有効性について表 1 に示す。本薬の 1 回投与量は、成人 1.3mg/kg [1.0~2.5mg/kg]、小児 1.8mg/kg [1.6~1.8mg/kg]、全体では 1.345 mg/kg [1.0~2.5mg/kg] であった。投与日数は、成人 6 日間 [3~7 日間]、小児 8 日間 [7~9 日間]、全体では 6.5 日間 [3~9 日間] であった（以上、中央値 [範囲]）。有効性は、症例 12 を除くすべての症例で肝機能検査値によって判定が行われ、症例 5 ではリンパ球混合試験、症例 7 では肝生検の結果も合わせて判定された。

<表 1 肝移植後の急性拒絶反応の治療に対する本薬使用例>

症例	年齢	用法・用量	有効性			
			主治医判定	急性拒絶反応の再発の有無	本薬投与 6 ヶ月後の生着の有無	本薬投与 6 ヶ月後の生存の有無
1	29 歳	1.5mg/kg、5 日間	有効	無	生着	生存
2	61 歳	1.21mg/kg、7 日間	有効	無	生着	生存 ^{e)}
3	67 歳	1.28mg/kg、6 日間	有効	無	生着	生存
4	46 歳	1.0mg/kg、5 日間	有効	無	生着	生存
5	59 歳	1.3mg/kg、3 日間	有効	無	生着	生存
6	58 歳	1.3mg/kg、6 日間	判定不能 ^{c)}	無	生着	生存 ^{f)}
7	1 歳	0.07mg/kg、1 日間 ^{a)} 1.8mg/kg、7 日間	有効	無	生着	生存
8	0 歳	0.06mg/kg、1 日間 ^{a)} 1.6mg/kg、8 日間	有効	無	記載なし	生存 ^{g)}
9	16 歳	0.07mg/kg、1 日間 ^{a)} 1.8mg/kg、9 日間	有効	無	生着	生存
10	57 歳	1.39mg/kg、6 日間	判定不能 ^{d)}	無	廃絶	死亡 ^{h)}
11	37 歳	1.3mg/kg、7 日間	無効	無	廃絶	死亡 ⁱ⁾
12	26 歳	2.5mg/kg、7 日間 ^{b)}	無効	無	記載なし	死亡 ^{j)}

a) 試験投与

b) ステロイド投与後に出血が増悪したため本薬が投与された症例

c) 本薬の投与開始前より合併していた胆管狭窄症のために、急性拒絶反応の指標である肝機能検査値が影響を受けた可能性があるため主治医が判断したため判定不能とされた

d) 本薬投与後に肝血流が改善する傾向が認められたものの、最終的に肝不全となったため判定不能とされた

e) 本薬投与開始 301 日後に肝不全及び敗血症性ショックのため死亡

f) 本薬投与開始 120 日後のデータ（調査終了日と本薬投与開始日が接近しており、調査票記入日が本薬投与開始 120 日後であった）

g) 本薬投与開始 28 日後のデータ（調査終了日と本薬投与開始日が接近しており、調査票記入日が本薬投与開始 28 日後であった）

h) 本薬投与開始 10 日後に菌血症のため死亡

i) 本薬投与開始 28 日後に浸潤性肺アスペルギルス症のため死亡

j) 本薬投与開始 12 日後にコントロール不能の出血のため死亡（本薬との因果関係は否定されている）

⁴ 2013 年 6 月に、過去全ての期間を対象として調査が実施され、調査対象とした医療機関からの回収率は 100% であった

⁵ 調査時点の年齢が 16 歳の症例は小児として集計している

⁶ 1 例（表 1 症例 12）は急性拒絶反応と判断され、ステロイド投与後に出血（本薬投与前から合併していた潰瘍性大腸炎に起因する回腸末端及び直腸からの出血）が増悪したため本薬が投与された

安全性について、因果関係が否定できない有害事象⁷は 12 例中 11 例（成人 8 例及び小児 3 例）に認められた。成人では発熱 1 例及び感染症 7 例（サイトメガロウイルス〈cytomegalovirus：以下、「CMV」〉感染：5 例、菌血症：1 例、CMV 血症・浸性肺アスペルギルス症：1 例）であった。小児では infusion reaction：3 例、感染：2 例（CMV 感染：1 例、敗血症・EBV 感染症疑い・肺炎：1 例）、CRP 上昇：2 例、血清病：1 例、汎血球減少：1 例であった。重度の有害事象は、成人では菌血症及び浸潤性肺アスペルギルス症：各 1 例（いずれも転帰死亡）、小児では敗血症及び血清病：各 1 例（いずれも転帰回復）であった。

3) 公表論文

① 5.3.5.1-3 : Transplantation 97: 470-473, 2014

肝移植後の年次プロトコール肝生検によりステロイド抵抗性拒絶反応が認められ、本薬又は OKT3 が投与された外国人 C 型肝炎合併肝移植患者 32 例⁸を対象としたレトロスペクティブ研究。32 例のうち、本薬は 17 例に、OKT3 は 15 例に投与された。本薬は 1.5mg/kg/日を平均 8 日間⁹、OKT3 は 5mg/日を 10 日間投与された。平均追跡調査期間は本薬群 3.2 年、OKT3 群 4.3 年であった。

有効性について、移植後 1、2 及び 5 年における生存率¹⁰は、本薬群ではそれぞれ 82.4%（14/17 例）、76.5%（13/17 例）及び 41.2%（7/17 例）、OKT3 群ではそれぞれ 80.0%（12/15 例）、73.3%（11/15 例）及び 46.7%（7/15 例）であった。移植後 2 年までに、C 型肝炎ウイルスによる移植片の廃絶が本薬群及び OKT3 群各 4 例に認められ、いずれの症例も移植片関連併発症候群により死亡した。ステロイド抵抗性拒絶反応の治療 1 年後及び 2 年後に線維化ステージが 2 以上であった患者の割合は、本薬群ではそれぞれ 73%及び 79%、OKT3 群ではそれぞれ 69%及び 75%であった。ステロイド抵抗性拒絶反応の治療 1 年後及び 2 年後の線維化ステージの平均値は、本薬群ではそれぞれ 2.4 及び 2.8、OKT3 群ではそれぞれ 1.9 及び 2.3 であった。

② 5.3.5.2-10 : Clin Transplant. 25: E584-591, 2011

肝移植後に胆汁うっ滞に関連した中程度から重度の急性拒絶反応を発現し、本薬又は/及び OKT3 が投与された外国人小児 14 例¹¹を対象としたレトロスペクティブ研究。14 例（12.7 歳 [0.9~23.4 歳]）のうち、12 例には本薬のみ、1 例には OKT3 のみが投与された。残りの 1 例は本薬の投与を受けた後、効果が認められなかったため OKT3 が投与された。また、14 例のうち、6 例が急性拒絶反応の一次治療として、8 例がステロイドパルス療法後の二次治療として本薬又は/及び OKT3 が投与された。本薬の用法・用量は 1.5mg/kg/日、投与期間は 8 日間 [5~13 日] であった¹²。14 例中 13 例は投与後 16 週 [7~112 週] でアミノトランス

⁷ 主治医が本薬との因果関係が否定できないと判断した事象について情報収集が行われた

⁸ 米国の 1 施設において 2002 年 2 月~2010 年 8 月に C 型肝炎ウイルス陽性で肝移植を受けた患者が検討対象とされた

⁹ 症状に応じて 7~14 日間投与することとされた

¹⁰ Kaplan-Meier 法により算出された

¹¹ 米国の 1 施設において 2003~2010 年に肝移植を受けた患者が検討対象とされた

¹² OKT3 については、投与容量の記載のみで (<30kg の場合 2.5mL、30kg< の場合 5mL)、製剤濃度の記載がないため、投与量は不明

フェラーゼ及びビリルビンが正常化した。1例（本薬群）は最終追跡調査時点でも移植片の機能正常化は認められなかった。追跡期間2.9年〔1.1～7.2年〕において、全例が生存し、再移植及び移植後リンパ増殖性障害（Post-transplant lymphoproliferative disorder: 以下、「PTLD」）の発現はなかった（以上、中央値〔範囲〕）。認められた有害事象は発熱、発疹、筋肉痛、頭痛、高血圧、骨髄抑制、高血糖、蜂巣炎、血栓性静脈炎、血清クレアチニン値上昇であった。また、数例で初期投与量の減量が必要であったが、投与中止に至った症例はなかった。

③ 5.3.5.2-11 : *Pediatr Transplant. 15: E15-18, 2011*

生後16ヵ月の白人小児における症例報告。肝移植当日に免疫抑制導入療法として本薬1.5mg/kg、メチルプレドニゾロンナトリウム、ミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil: 以下、「MMF」）及びタクロリムス水和物（以下、「タクロリムス」）が投与された。移植後9日目にアラニンアミノトランスフェラーゼ及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「γ-GT」）が上昇し、移植後10日目に肝生検により軽度から中等度の急性細胞性拒絶反応と診断され、ステロイドパルス療法とタクロリムス増量による治療が行われた。移植後15日目にステロイド抵抗性急性拒絶反応と判断されたため、本薬1.5mg/kgを15日目以降に計13回投与された。移植後21日目（本薬投与開始後6日目）にγ-GTが悪化し、肝生検で軽度の抗体関連性拒絶反応の併発が認められたが、血漿分離交換の実施により改善を認めた。移植後1.5年までに拒絶反応は発現していない。

(2) 膵移植

1) 教科書

5.3.5.4-10 : *Transplantation of the Pancreas. 1st Edition, p.267-300, RWG. Gruessner, DER. Sutherland, eds., Springer, Berlin, 2004*

本薬及びOKT3は急性移植片拒絶反応の治療に対して効果的である。

2) 国内使用実態調査

5.3.5.2-6 : 本薬の国内使用実態調査結果（膵移植後の急性拒絶反応に対する治療）（日本移植学会）

日本移植学会に所属する医療機関を対象に膵移植後の急性拒絶反応の治療を目的として本薬が使用された症例について調査¹³が行われ、4医療機関から成人4例が報告された。本薬の使用目的は、全例がステロイド抵抗性急性拒絶反応であった。

本薬の用法・用量及び有効性について表2に示す。本薬の1回投与量は1.5mg/kg〔1.39～1.64mg/kg〕、投与日数は4日間〔1～5日間〕であった（以上、中央値〔範囲〕）。有効性は、臨床検査値により判定が行われた。

¹³ 2013年6月に、過去全ての期間を対象として調査が実施され、調査対象とした医療機関からの回収率は100%であった

＜表 2 膵移植後の急性拒絶反応の治療に対する本薬使用例＞

症例	年齢	用法・用量	有効性			
			主治医判定	急性拒絶反応の再発の有無	本薬投与6ヵ月後の生着の有無	本薬投与6ヵ月後の生存の有無
1 ^{a)}	48歳	1.39mg/kg、5日間	有効	無	生着	生存
2	41歳	1.5mg/kg、3日間	判定不能 ^{b)}	不明	廃絶 ^{d)}	生存
3	52歳	1.5mg/kg、1日間	判定不能 ^{c)}	無	生着	生存
4	32歳	1.64mg/kg、5日間	有効	有	生着	生存

a) 膵腎同時移植

b) 本薬投与後に抗体関連拒絶反応と診断され、血漿交換療法、リツキシマブ（遺伝子組換え）及び免疫グロブリンによる治療に変更されたため、本薬の有効性は判定不能であった

c) infusion reaction のため1日間で投与を終了した症例であり、有効性は判定不能であった

d) 本薬投与開始 81 日後

安全性について、因果関係が否定できない有害事象⁶⁾は4例に認められた。内訳は発熱4例、白血球減少、高血圧、悪寒が各1例であった（重複あり）。重度の有害事象は発熱1例（転帰回復）であった。

3) 公表論文

5.3.5.2-7 : Clin Transplant. 16 suppl 7: 34-44, 2002

海外の膵移植施行例のうち本薬が投与された54コース（45例）¹⁴⁾を対象としたレトロスペクティブ研究。症例の内訳は膵臓移植が36コース（29例〈膵単独移植16例、腎移植後膵移植13例〉）、膵腎同時移植が18コース（16例）であった。本薬の使用目的は、膵臓移植の36コースのうち、14コースが導入療法、17コースが一次拒絶反応の治療、5コースが治療抵抗性拒絶反応¹⁵⁾の治療であった。また、膵腎同時移植18コースのうち、5コースが導入療法、10コースが一次拒絶反応の治療、3コースが治療抵抗性拒絶反応の治療であった。本薬の投与量の中央値は1.5mg/kg/日、投与期間は6日間〔3～10日間〕（中央値〔範囲〕）であった。

有効性について一次拒絶反応及び治療抵抗性拒絶反応の治療の目的で本薬が投与された症例における有効率（拒絶反応からの回復率）を表3に示す。また、一次拒絶反応及び治療抵抗性拒絶反応の治療の目的で本薬が投与された症例における移植後6ヵ月時点の生存率、生着率及び再発率はそれぞれ92%、63%及び29%であった。

＜表 3 一次拒絶反応及び治療抵抗性拒絶反応の治療の目的で本薬が投与された症例における本薬の有効率＞

使用目的	一次拒絶反応の治療	治療抵抗性拒絶反応の治療
膵臓移植	13/17 (76%)	3/5 (60%)
膵腎同時移植	8/10 (80%)	2/3 (67%)
合計	26/35 (74.3%)	

単位：コース数

安全性について、有害事象は54コース中42コース（78%）に発現した（本薬投与後30日以内に発現した事象）。主な有害事象は白血球減少症（24コース）、血小板減少症（9コース）、発熱・悪寒、貧血（各8コース）、頭痛（3コース）、関節痛、胃腸出血、息切れ、耳痛及び血清病（各1コース）であった。感染症は17例（37.8%）に25件が発現し、内訳は細菌感染16件、ウイルス感染5件（CMV感染4件、ポリオーマウイルス性腎症1件）、

¹⁴⁾ 米国の1施設において1995年から2000年までの間に膵移植を受けた患者が検討対象とされた

¹⁵⁾ ステロイド、OKT3及びパシリキシマブ（遺伝子組換え）等の抗体製剤による治療に対して抵抗性を示す拒絶反応

真菌症 1 件、トキソプラズマ症 1 件及びエールリッヒア症 2 件であった。また、PTLD が 2 例 (4.4%) に発現した。死亡例は 3 例 (心停止及び PTLD 〈本薬投与後 60 日〉、敗血症及び多臓器不全 〈本薬投与後 105 日〉、敗血症 〈本薬投与後 155 日〉) であった。

また、本薬の減量が必要であったのは 54 コース中 26 コース (48%) であり、主な理由は白血球減少症 (22 コース)、発熱 (2 コース)、血小板減少症 (2 コース) であった。本薬の投与中断が必要であったのは 54 コース中 25 コース (46%) であり、主な理由は白血球減少症 (17 コース)、発熱 (8 コース) であった。持続性の発熱 2 例及び感染 1 例の 3 例を除き、本薬投与が再開された。

(3) 小腸移植

1) 総説

5.3.5.2-12 : Pediatric Transplantation 1: 111-118, 1997

小腸移植後の重度の急性拒絶反応の治療に対して抗胸腺細胞免疫グロブリンが使用される。

2) 国内使用実態調査

5.3.5.2-8 : 本薬の国内使用実態調査結果 (小腸移植後の急性拒絶反応に対する治療) (日本移植学会)

日本移植学会に所属する医療機関を対象に小腸移植後の急性拒絶反応の治療を目的として本薬が使用された症例について調査¹⁶が行われ、3 医療機関から成人及び小児⁵計 5 例が報告された。本薬の使用理由について、症例 1、症例 4、症例 5 はステロイド抵抗性急性拒絶反応、症例 2 及び 3 は進行性かつ重度の急性細胞性拒絶反応であった。

本薬の用法・用量及び有効性を表 4 に示す。本薬の 1 回投与量は成人 1.7mg/kg [1.5~2.6mg/kg]、小児 1.567mg/kg [1.333~1.8mg/kg] で、全体では 1.7mg/kg [1.333~2.6mg/kg] であった。投与日数は成人 10 日間 [5~10 日間]、小児 6.5 日間 [6~7 日間] で、全体では 8.5 日間 [5~10 日間] であった (以上、中央値 [範囲])。

¹⁶ 2013 年 9 月に、過去全ての期間を対象として調査が行われ、調査対象とした医療機関からの回収率は 100%であった

<表 4 小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する本薬使用例>

症例	年齢	用法・用量	有効性			
			主治医判定	急性拒絶反応の再発の有無	本薬投与6ヵ月後の生着の有無	本薬投与6ヵ月後の生存の有無
1	10歳	1.8mg/kg、7日間	有効	無	記載なし	死亡 ^{d)}
2	27歳	1.8mg/kg、10日間	有効	無	生着 ^{b)}	生存 ^{b)}
3	35歳	1回目：2.1mg/kg、7日間	有効	有	生着	生存
		2回目：1.6mg/kg、10日間	有効	有	生着	生存
		3回目：1.6mg/kg、10日間	有効	無	生着	生存
4	20歳	1回目：1.5mg/kg、5日間	有効	有	生着	生存
		2回目：2.6mg/kg、10日間	有効	無	生着	生存 ^{e)}
5	16歳	1.5mg/kg、5日間 0.5mg/kg、1日間 ^{a)}	無効	無	生着 ^{c)}	生存 ^{c)}

a) 1.5mg/kg を5日間投与後に0.5mg/kg で1日間投与された

b) 本薬投与開始113日後のデータ（調査終了日と本薬投与開始日が接近しており、調査票記入日が本薬投与開始113日後であった）

c) 本薬投与開始67日後のデータ（調査終了日と本薬投与開始日が接近しており、調査票記入日が本薬投与開始67日後であった）

d) 最終の小腸内視鏡で拒絶反応は認められず粘膜は再生していたが、本薬投与前から合併していた脳膿瘍及び脳出血のため、本薬投与開始67日後死亡

e) 移植片の壊死による敗血症のため本薬の1回目投与開始後516日（2回目投与終了後247日）に死亡

安全性について、因果関係の否定できない有害事象⁶は5例すべてに認められた。内訳は成人では血小板減少が2例、掻痒、皮疹、胸水、呼吸困難、発熱、リンパ球減少症が各1例であった（重複あり）。小児では、血小板減少、脳膿瘍及び脳出血、急性腎不全、高アミラーゼ血症が各1例（重複あり）であった。重度の有害事象は、脳膿瘍及び脳出血・急性腎不全の小児1例（転帰死亡）、及び血小板減少の成人1例（転帰不明）であった。

(4) 肺移植

1) 総説、教科書

① 5.3.5.4-4 : Thoracic Transplantation. 1st Edition, p.195-204, WB Saunders, 1995

急性拒絶反応に対しては、ステロイドパルス療法が第一選択であり、効果が認められない場合には抗胸腺細胞免疫グロブリンを併用する。

② 5.3.5.4-8 : Proc Am Thorac Soc. 6: 54-65, 2009

急性細胞性拒絶反応の治療の第一選択肢はステロイドパルス療法であり、効果が不十分の場合には抗胸腺細胞免疫グロブリンやOKT3、抗インターロイキン-2受容体抗体が併用されている。

2) 国内使用実態調査

① 5.3.5.2-2 : 本薬の国内使用実態調査結果（肺移植後の急性拒絶反応に対する治療）（日本移植学会）

日本移植学会に所属する医療機関を対象に肺移植後の急性拒絶反応の治療を目的として本薬が使用された症例について調査¹⁷が行われ、成人1例（52歳）が報告された。本症例は、前治療としてステロイドパルス療法、血漿交換、免疫グロブリン大量静注療法及びリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）が投与されており、ステロイド抵抗性急

¹⁷ 2013年9月に、過去全ての期間を対象として調査が実施され、調査対象とした医療機関からの回収率は100%であった

性拒絶反応の治療の目的で本薬が投与された。

本薬の用法・用量は 1.5mg/kg/日を 7 日間投与であった。有効性について、投与開始後 3 日目より臨床検査値及び胸部画像所見の改善が認められ、膜型人工肺装置及び人工呼吸器からの離脱が可能となり、主治医により有効と判定された。また、投与開始 17 日後の調査時点において移植片の生着及び生存が確認された¹⁸。安全性について、有害事象⁶及び臨床検査値異常は報告されなかった。

② 5.3.5.4-7 : OKT3 及びリンフォグロブリンの国内使用調査結果 (日本移植学会)

日本移植学会に所属する医療機関を対象に肺移植後の急性拒絶反応の治療を目的として OKT3 及びリンフォグロブリンが使用された症例について調査が行われ、2013 年 6 月末時点までの肺移植施行例 315 例 (脳死肺移植 173 例、生体肺移植 141 例及び心肺同時移植 1 例)のうち、急性拒絶反応の治療を目的とした OKT3 使用例 6 例 (小児 2 例 (8 歳及び 13 歳)、成人 4 例 (32~52 歳)) が報告された¹⁹。

(5) 心移植

1) 総説、ガイドライン、教科書

① 5.3.5.4-1 : Circulation. 110: 3734-3740, 2004

本薬は心移植患者におけるステロイド抵抗性の拒絶反応の治療に使用される。副作用としては、発熱、寒気、発疹及びサイトカイン放出症候群等のアレルギー反応、高血圧、下痢及び頭痛がある。血清病も起こる可能性がある。白血球減少症と血小板減少症は、投与量の減量又は投与中止のいずれかを要する可能性がある。

② 5.3.5.4-2 : 心臓移植, 布田伸一、福嶋教偉 編, p.195-257, 丸善出版, 2012

本薬はステロイドパルス療法が無効の急性拒絶反応の治療に使用される。用法・用量は、本薬 2.5mg/kg/日を 5 日間とし、小児には半量を 1 日 2 回に分けて投与してもよい。治療終了後 3~7 日目に心筋生検を行い、治癒が確認されれば中止する。治癒傾向があれば必要に応じて数日間投与を再開し、治癒傾向がなければ別の抗胸腺細胞免疫グロブリン又は抗ヒト T リンパ球免疫グロブリンの投与を考慮する。

安全性について、アナフィラキシーや血清病に注意が必要である。アナフィラキシー等の過敏症への対策として、投与はできるだけ緩徐に行い、投与開始後 1~2 時間は慎重に患者の状態を観察する。

③ 5.3.5.4-3 : Handbook of Cardiac Transplantation. 1st Edition, P. Ferraro, M. Carrier eds., p.119-127, Hanley & Belfus, Philadelphia, 1996

重度の急性拒絶反応を呈する患者の第一選択は、静注メチルプレドニゾロン療法であり、ポリクローナル抗リンパ球免疫グロブリン (抗胸腺細胞免疫グロブリン、抗ヒト T リンパ球

¹⁸ 調査終了日と本薬投与開始日が接近しており、調査票記入日が本薬投与開始 17 日後であった

¹⁹ 6 例全例で拒絶反応の治療が確認された

免疫グロブリン) 又は OKT3 を拒絶反応の持続又は再発時のレスキュー療法として投与し、場合によっては静注メチルプレドニゾロン療法と併用投与してもよい。

④ **5.3.5.4-4 : Thoracic Transplantation. 1st Edition, SJ. Shumway, NE. Shumaway eds., p.195-204, Wiley-Blackwell, Hoboken, 1995**

急性細胞性拒絶反応に対して、一般的にステロイドパルス療法が行われ、より重症の拒絶反応に対してはポリクローナル抗リンパ球免疫グロブリンや OKT3 を追加する。

⑤ **5.3.5.4-5 : Pediatric Cardiopulmonary Transplantation. 1st Edition, KL. Franco ed., p.1-26, Futura Pub Co. Leander, 1997**

抗胸腺細胞免疫グロブリンは急性拒絶反応の治療に高い効果を示し、副作用は、高熱、頭痛、嘔吐、発疹、関節痛、血清病等である。また、PTLD 等のリスクがある。

⑥ **5.3.5.4-6 : J Heart Lung Transplant. 29: 914-956, 2010 (国際心肺移植学会〈International Society of Heart and Lung Transplantation : 以下、「ISHLT」〉ガイドライン)**

ステロイドパルス療法に抵抗性の急性拒絶反応の治療には抗胸腺細胞免疫グロブリンが使用される。本薬の投与量は 0.75~1.5mg/kg/日、投与期間は 5~14 日間である。小児に対する用量は 1.5mg/kg/日で投与期間は 3~7 日間 (通常 5 日間) である。

2) 国内使用実態調査

5.3.5.4-7 : OKT3 及びリンフォグロブリンの国内使用調査結果 (日本移植学会)

日本移植学会に所属する医療機関を対象に心移植後の急性拒絶反応の治療を目的として OKT3 及びリンフォグロブリンが使用された症例について調査²⁰が行われ、2013 年 6 月末時点における心移植施行例 164 例 (心肺同時移植 1 例を含む) のうち、急性拒絶反応の治療を目的としたリンフォグロブリン使用例 4 例 (成人) が報告された²¹。

3) 公表論文

① 5.3.5.1-1 : Ann Transplant. 8: 25-36, 2003

146 例の外国人心移植患者²²を対象としたレトロスペクティブ研究。146 例全例に対して、移植前にアザチオプリン投与、移植中にメチルプレドニゾロンパルス療法、移植後にプレドニゾン及びシクロスポリン投与が行われた。その後の定期的な心内膜心筋生検 (endomyocardial biopsy : 以下、「EMB」) により ISHLT グレードが $\geq 3A$ で重度の拒絶反応と判断された症例に対し、メチルプレドニゾロンパルス療法及びプレドニゾン投与が行われ、

²⁰ 日本移植学会において、2013 年 4 月時点で本薬を心移植時に使用した症例がないことが把握されていたため、本薬の使用実態調査は実施されなかった。また、製造中止になるまで OKT3 及びリンフォグロブリンが使用されてきた実態があったため、OKT3 及びリンフォグロブリンの使用実態が調査された。調査対象とした医療機関からの回収率は 100%であった。

²¹ 4 例全例で拒絶反応の治療が確認された

²² ポーランドの 1 施設において 1994 年 10 月~1999 年 9 月に心移植が実施された症例が対象とされた (観察期間 2000 年 6 月まで)

このうち、ステロイドパルス療法後も拒絶反応の改善が認められなかった患者及び血行動態の悪化が認められた 15 例がステロイド抵抗性細胞性拒絶反応（steroid resistant cellular rejection：以下、「SRR」）と判断された。残りの 131 例は対照群とされた。

SRR と判定された 15 例のうち、10 例に本薬 2.5～3mg/kg を 3 日間、3 例に MMF 2.0～6.0g を 10～14 日間、2 例に追加の高用量ステロイドが投与された。15 例のうち血行動態の悪化がみられた 6 例にはいずれも本薬が投与された²³。

有効性について、本薬投与例 10 例のうち、血行動態の悪化がみられた 6 例は、3 例が死亡し、残りの 3 例は EMB による改善が認められた。血行動態が安定していた 4 例は EMB による改善が認められた。MMF 投与例は 3 例とも EMB による改善が認められた。高用量ステロイド投与例 2 例は、一時、重度の拒絶反応の兆候が認められたが、その後拒絶反応の程度は改善した。1 年生存率²⁴は、SRR 群 67% 及び対照群 89% であった。

安全性について、感染症の発現状況は表 5 のとおりであった。

<表 5 感染症の発現状況>

	SRR 群			対照群 (131 例)
	本薬 (10 例)	MMF (3 例)	高用量ステロイド (2 例)	
感染症に関連する死亡	10.0% (1 例)	33.3% (1 例)	0.0% (0 例)	5.3% (7 例)
急性拒絶反応治療中の 重篤な細菌感染	40.0% (4 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	8.4% (11 例)
急性拒絶反応治療に 関連しない重篤な細菌感染	0.0% (0 例)	66.7% (2 例)	0.0% (0 例)	6.9% (9 例)
急性拒絶反応治療中の 重篤な真菌感染	20.0% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	12.2% (16 例)
サイトメガロウイルス感染	66.7% ^{a)} (4 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	9.2% (12 例)
慢性ウイルス性肝炎 (B 型及び C 型)	50.0% ^{a)} (3 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	5.3% (7 例)

a) 本薬が投与された 10 例のうち、4 例は 1 ヶ月以内に死亡したため、残る 6 例のみ評価対象とされた

② 5.3.5.1-2 : Clin Transplant. 11: 316-321, 1997

心移植後にステロイド抵抗性又は再発急性拒絶反応が認められ、本薬又は OKT3 が投与された外国人心移植患者 24 例²⁵を対象としたレトロスペクティブ研究。24 例のうち、本薬は 8 例に、OKT3 は 16 例に投与された。本薬は 2.5mg/kg/日を初回用量とし、その後 1.5mg/kg/日を 4～6 日間、OKT3 は 5mg/日を 5～7 日間投与された。

有効性について、2 回目の EMB において、ISHLT グレードが 2 未満となった割合は、本薬群 100.0% (8/8 例)、OKT3 群 87.5% (14/16 例) であった。追跡調査期間中 (2 回目の EMB 以降 4～88 ヶ月間) に、急性拒絶反応が本薬群 25.0% (2/8 例) OKT3 群 68.8% (11/16 例) に発現し、高用量メチルプレドニゾロン療法により改善した。移植片動脈硬化病変の発現状況について、追跡調査期間中に冠動脈造影において移植片アテローム性動脈硬化症が本薬群 16.7% (1/6 例) 及び OKT3 群 13.3% (2/15 例) に認められた。

安全性について、追跡調査期間中の死亡は本薬群で 1 例 (肺炎) 及び OKT3 群で 3 例 (二

²³ ISHLT ガイドライン等 (5.3.5.4-6) では、血行動態の悪化している患者に対して抗胸腺細胞免疫グロブリンの使用が推奨されている

²⁴ Kaplan-Meier 法により算出された

²⁵ カナダの 1 施設において 1988 年 6 月～1994 年 3 月に心移植を受けた患者が検討対象とされた

次急性拒絶反応²⁶、不整脈、原発巣不明の転移性腺癌) 報告された。感染症の発現状況について、移植後 1 ヶ月以内の感染症の発現割合は、本薬群で 25.0% (2/8 例 : CMV 感染、帯状疱疹)、OKT3 群で 37.5% (6/16 例 : CMV 感染及び帯状疱疹各 3 例、細菌性尿路感染及び急性気管支炎各 2 例、急性トキソプラズマ網膜炎 1 例 (重複あり)) であった。PTLD は認められなかった。悪性腫瘍の発現状況については、OKT3 群で 2 例 (乳腺癌、原発巣不明の転移性腺癌) に認められ、本薬群には認められなかった。

③ 5.3.5.2-1 : Progress in Transplantation 20: 288-291, 2010

10 歳のアフリカ系米国女性患者の症例報告。心移植から 2 年後に血行動態の悪化が認められ、入院後 24 時間以内に人工呼吸装置が装着された。当初は細胞性拒絶反応が原因と考えられ、本薬 (0.5~1.25mg/kg/日を 4 日間) 及び高用量メチルプレドニゾロンの投与が開始されたが、HLA 抗体分析の結果、抗体関連性拒絶反応と診断されたため、入院 3 日目より血漿分離交換、免疫グロブリン及びリツキシマブによる治療が開始された。その結果、臨床症状の回復が認められ、人工呼吸装置から離脱し、入院 6 週間後に退院した。安全性について、入院 2 週間後に感染症及び脳症の徴候 (CMV 感染及びアスペルギルス感染) が認められたが、抗ウイルス剤及び抗真菌剤の投与により、いずれも回復した。

<審査の概略>

(1) 本薬の審査方針について

国内外の成書、総説及びガイドライン等には、各臓器移植後の急性拒絶反応に対し、本薬を含む抗胸腺細胞免疫グロブリンや抗リンパ球抗体等の抗体製剤が、特に第一選択であるステロイドパルス療法に抵抗性を示す患者に対する治療法であると記載されており、国内外の使用が確認された (「<提出された資料の概略>」の項参照)。本薬以外に国内外で臓器移植後の急性拒絶反応に対して使用されてきた主な抗体製剤としてはリンフォグロブリン及び OKT3 があるが、いずれも適応外で心臓、肺、肝臓、膵臓及び小腸移植における急性拒絶反応の治療に使用されていたものであり、現在、全世界的に製造販売が中止されている²⁷。他に、抗リンパ球抗体としては、抗 CD25 モノクローナル抗体であるバシリキシマブ (遺伝子組換え) (以下、「バシリキシマブ」) が本邦で承認されているが、効能・効果は「腎移植後の急性拒絶反応の抑制」であり、基本的に拒絶反応を抑制するために腎移植時の導入療法として使用される薬剤である。現在、本邦で臓器移植の急性拒絶反応の治療に関する効能・効果で承認されている抗体製剤は、「腎移植後の急性拒絶反応の治療」の効能・効果を有する本薬のみであり、また、腎以外の臓器移植における急性拒絶反応の治療を効能・効果として承認されている薬剤はないため、腎以外の臓器移植後の急性拒絶反応の治療に使用可能な薬剤の早期承認が望まれている。

一方、国内における近年の移植実施数は、心移植 37 件 (2013 年 1 年間の実施数)、肺移植 44 件 (生体移植 11 件、脳死移植 33 件)、肝移植 422 件 (生体移植 381 件、脳死移植 41 件 (肝

²⁶ 服薬不遵守によるものとされている

²⁷ 本邦で販売されていた当時の効能・効果は、リンフォグロブリンは「再生不良性貧血」、ムロモナブ-CD3 は「腎移植後の急性拒絶反応の治療」

腎同時移植 1 件を含む)) 及び膵移植 28 件 (生体移植 1 件、脳死移植 27 件 (膵腎同時移植 18 件を含む)) (以上、2012 年 1 年間の実施数) であった²⁸。小腸移植については、2013 年は 1 件のみであり、1996 年から 2013 年 6 月までの実施数は計 25 件 (生体移植 12 件、脳死移植 13 件) であった²⁹。臓器移植患者のうち、抗体製剤による急性拒絶反応の治療が必要となる患者の割合は、移植臓器の種類によって異なるものの、海外データからは約 3~20%と想定され³⁰、国内の臓器移植件数が限られている中で、本薬の投与が必要となる急性拒絶反応を呈する患者はさらに限られ、本薬の有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施するには困難が予想される。

以上の状況、及び本薬は、本邦では腎移植後の急性拒絶反応の治療薬として、また海外では各臓器移植後の急性拒絶反応の治療薬として承認され使用経験が蓄積されていることを踏まえ、機構は、各臓器移植における医療実態の差異 (急性拒絶反応の診断方法、治療方法) の有無を確認した上で、国内使用実態調査結果、国内外の成書、総説、ガイドライン、公表論文等に基づいて、本薬の各臓器移植後の急性拒絶反応の治療における有効性及び安全性について審査を行うこととした。

(2) 国内外における急性拒絶反応の診断及び治療の異同と本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、国内外の教科書、「臓器移植ファクトブック 2013 (日本移植学会広報委員会編)」等に基づき、各臓器移植に係る国内外の医療実態 (臓器移植後の急性拒絶反応の診断方法及び治療方法等) について以下のように説明している。

1) 急性拒絶反応の診断について

本邦における急性拒絶反応の診断基準は、いずれの臓器においても欧米の病理診断の基準³¹に準拠して作成されており国内外で差は認められない。また、いずれの臓器においても成人と小児で大きな差はないと考えられる。

2) 急性拒絶反応の薬物治療について

臓器移植後の急性拒絶反応は、基本的に移植臓器の種類に関係なく同じ機序によって生じることから、薬物治療法も移植臓器の種類によらずほぼ同じであり、また、成人と小児における薬物治療法の差異も特段認められない。一般的な移植後の免疫抑制療法は、カルシニューリン阻害剤を基本に代謝拮抗薬及びステロイド製剤を加えた 3 剤併用療法に、必要に応じて抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンや抗リンパ球抗体等の抗体製剤が併用される。急性拒絶反応が発生した場合の第一選択はステロイドパルス療法で、通常、メチルプレドニゾロン 500~1,000mg/日の静脈内投与が 2~3 日間行われる。ステロイドパルス療法が無効の場合には、抗

²⁸ 臓器移植ファクトブック 2013 (日本移植学会広報委員会編)、臓器移植ネットワークホームページ、「肝移植症例登録報告 (日本肝移植研究会)」 (移植 48: 362-368, 2013)

²⁹ 「本邦小腸移植症例登録報告 (日本小腸移植研究会)」 (移植 48: 390-394, 2013)

³⁰ 米国 Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR) の 2010 年の年次報告書より。2008 年に各臓器移植を受けた患者のうち、拒絶反応の治療に抗体製剤が使用された患者の割合。心移植では約 3.5%、肺移植は約 3.7%、肝移植は約 1.4%、膵移植では約 3~10%、小腸移植では約 21%であった。

³¹ 心移植及び肺移植では ISHLT 分類、肝移植及び膵移植では Banff 基準が一般的に用いられる。小腸移植については、現時点では国際的に標準化された基準はないものの、国内外とも、小腸内視鏡検査、小腸粘膜生検を用いた診断がなされている。

体制剤が使用される。国内の教科書等で示されている急性拒絶反応の治療方針は、海外の治療方針を参考に作成されており、国内外で薬物治療の方法に大きな差はないと考えられる。

なお、用いられる抗体製剤の種類について、移植臓器の種類によって多少傾向の違いはあるものの、概ね、近年は本薬の使用割合が増える傾向が認められている。また、急性拒絶反応の治療にエベロリムス、MMF、バシリキシマブ等、導入療法で用いられている薬剤が使用されることもあるが、これらの薬剤を急性拒絶反応の治療に使用することを支持するエビデンスはなく、ISHLT ガイドラインでは、特に血行動態の悪化している場合にはバシリキシマブを急性拒絶反応の治療に使用すべきでないと記載されている。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明及び「<提出された資料の概略>」の項に示した国内外の成書、総説、教科書、ガイドライン、公表論文から、国内外で急性拒絶反応に対する診断方法及び薬物治療の方法に大きな差異はないと考える。また、国内外において、本薬は心臓、肺、肝臓、膵臓及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療において、ステロイドパルス療法が無効の場合の治療薬として使用されていると考えられ、特に国内外で差異はないものとする。

(3) 有効性について

申請者は、国内使用実態調査及び公表論文における有効性を表 6～9 に示し、各臓器移植における本薬の有効性について、1) ～5) のように説明した。

<表 6 国内使用実態調査における本薬の有効性>

移植臓器 資料番号	肝		膵	小腸		肺
	5.3.5.2-3		5.3.5.2-6	5.3.5.2-8		5.3.5.2-2
投与例数 ^{a)}	成人 9 例	小児 3 例	成人 4 例	成人 3 例 (投与回数 6 回 ^{c)})	小児 2 例	成人 1 例
一日投与量 (mg/kg) 中央値 [範囲]	1.3 [1.0～2.5]	1.8 [1.6～1.8]	1.5 [1.39～ 1.64]	1.7 [1.5～2.6]	1.333 ^{d)} 及び 1.8	1.5
投与期間 (日) 中央値 [範囲]	6 [3～7]	8 [7～9]	4 [1～5]	10 [5～10]	6 及び 7	7
主治医判定による 有効率	55.6% (5/9 例)	100.0% (3/3 例)	50.0% (2/4 例)	100.0% (6/6 回)	50% (1/2 例)	100.0% (1/1 例)
本薬投与後 6 ヶ月生着率	62.5% (5/8 例 ^{b)})	100.0% (2/2 例 ^{b)})	75.0% (3/4 例)	100.0% (5/5 回 ^{b)})	0.0% (0/1 例 ^{b)})	— ^{e)}
本薬投与後 6 ヶ月生存率	62.5% (5/8 例 ^{b)})	100.0% (2/2 例 ^{b)})	100.0% (4/4 例)	100.0% (2/2 例 ^{b)})	0.0% (0/1 例 ^{b)})	— ^{e)}

- a) 調査時点の年齢が 16 歳の症例は小児として集計している
b) 調査票記入時点で 6 ヶ月に達していない症例は解析対象外とされた
 なお、解析対象外とした症例は、小児の肝移植 1 例を除き、すべて調査票記入時点で移植片の生着、生存が確認されている。小児の肝移植 1 例は調査票記入時点の生存が確認されている（移植片の生着の有無は記載がないため不明）
c) 1 例では 3 回の急性拒絶反応に対して本薬各 1 回（計 3 回）投与、1 例では 2 回の急性拒絶反応に対して本薬各 1 回（計 2 回）投与、1 例では 1 回の急性拒絶反応に対して本薬 1 回投与
d) 1.5mg/kg を 5 日間投与後に 0.5mg/kg で 1 日間投与された
e) 本薬投与開始 17 日後時点の移植片の生着及び生存が確認されている（調査終了日と本薬投与開始日が接近しており、本薬投与開始 17 日後が調査票記入日である）

<表 7 海外公表論文における有効性（肝移植）>

報告者	Benjamin MM		Kerkar N	Martin T
資料番号	5.3.5.1-3		5.3.5.2-10	5.3.5.2-11
使用理由	ステロイド抵抗性細胞性拒絶反応		胆汁うっ滞に関連した拒絶反応	細胞性と抗体関連性拒絶反応を併発
投与薬剤	本薬	OKT3	本薬	本薬
投与例数	成人 17 例	成人 15 例	小児 13 例	小児 1 例
一日投与量	1.5mg/kg	5mg	1.5mg/kg	1.5mg/kg
投与期間（日）	8 ^{a)}	10	8 [5~13] ^{b)}	13 回 ^り
1 年生存率	82.4% (14/17 例)	80.0% (12/15 例)	100.0% (12/12 例 ^{c)})	100.0% (1/1 例)
その他の有効性評価項目	2 年後生着率 76.5% (13/17 例)	2 年後生着率 73.3% (11/15 例)	有効率 ^{d)} 84.6% (11/13 例 ^{e)})	移植後 1.5 年までに拒絶反応の再発なし

- a) 平均値
 b) 中央値 [範囲]
 c) 本薬が投与された後 OKT3 が投与された 1 例は除外した
 d) アミノトランスフェラーゼ及びビリルビン値の正常化
 e) 本薬投与によっても有効性が得られなかったため OKT3 に切り替えられた症例については、本薬の効果は無効として取り扱った
 f) 15 日目以降に計 13 回投与された

<表 8 海外公表論文における有効性（脾移植）>

報告者	Trofe J
資料番号	5.3.5.2-7
使用理由	急性拒絶反応及び治療抵抗性拒絶反応
投与薬剤	本薬
投与例数	成人 26 例 (35 コース)
一日投与量 (mg/kg)	1.5
投与期間（日）	6 [3~10] ^{c)}
有効率 ^{a)}	74.3% (26/35 コース)
生着率 ^{b)}	63%
生存率 ^{b)}	92%

- a) 拒絶反応の回復で評価
 b) 6 ヶ月時点の生着率又は生存率（一次拒絶反応の治療及び治療抵抗性拒絶反応の治療に本薬が使用された症例を合わせた生着率又は生存率）
 c) 中央値 [範囲]

<表 9 海外公表論文における有効性（心移植）>

報告者	Zakliczyński M	Cantarovich M		Stendahl G
資料番号	5.3.5.1-1	5.3.5.1-2		5.3.5.2-1
使用理由	ステロイド抵抗性細胞性拒絶反応	ステロイド抵抗性又は再発急性同種移植片心拒絶反応		抗体関連型拒絶反応疑い ^{b)}
投与薬剤	本薬	本薬	OKT3	本薬
投与例数	成人 10 例	成人 8 例	成人 16 例	小児 1 例
一日投与量	2.5~3mg/kg	初回 2.5mg/kg その後 1.5mg/kg	5mg	0.5~1.25mg/kg
投与期間（日）	3	4~6	5~7	4
有効率 ^{a)}	70.0% (7/10 例)	100.0% (8/8 例)	87.5% (14/16 例)	—
1 年生存率	60.0% (6/10 例)	—	—	100.0% (1/1 例)

- a) ISHLT の病理組織学的診断基準による EMB スコアでの評価。5.3.5.1-1 では投与前からのスコアの低下、5.3.5.1-2 では 2 回目の EMB スコアが 2 未満で有効性ありと判定
 b) 当初細胞性拒絶反応の疑いで本薬が投与されたが、その後、抗体関連型拒絶反応が疑われたため、リツキシマブ及び免疫グロブリンの投与、血漿分離交換が行われた症例

1) 肝移植

海外公表論文では、本薬 1.5mg/kg を投与したときの 1 年生存率は 80% 以上であり、生着率や臨床検査値の正常化率についても 70% 以上であった (表 7)。また、成人と小児で投与量に差異は認められず、1 年生存率にも大きな差異は認められなかった。一方、国内使用実態調査では、主治医判定による有効率 (成人) は 55.6% (5/9 例) とやや低い傾向であった。この理由について、主治医判定が判定不能とされていたために有効率の算出において無効として扱った症例 (表 1 症例 6) が影響している可能性が考えられる。当該症例は、合併症により有効性の指標となる肝機能検査値が影響を受けた可能性があるとして、主治医判定による有効性は判定不能とされたものの、最終観察時点 (本薬投与開始 120 日後) で生着及び生存が確認されていることから、本薬は有効であった可能性があると考えられる。この点を踏まえ、主治医判定による有効率、6 ヶ月後生着率及び生存率を併せて評価すると、国内使用実態調査においても、概ね海外公表論文と同程度の結果は得られていると考える。以上より、成人及び小児の肝移植における本薬の有効性は認められると考える。

2) 膵移植

海外公表論文では、本薬 1.5mg/kg を投与したときの有効率は 74.3%、6 ヶ月生着率及び生存率はそれぞれ 63% 及び 92% であった (表 8)。一方、国内使用実態調査では、主治医判定による有効率 (成人) は、50.0% (2/4 例) とやや低い傾向であった (表 6)。この理由について、主治医判定が判定不能とされていたために有効率の算出において無効として扱った症例 (表 2 症例 3) が影響している可能性が考えられる。当該症例では本薬の投与は 1 日で終了したため、本薬の有効性は判定不能とされたものの、投与後 6 ヶ月時点で生着及び生存が確認されていることから、本薬は有効であった可能性があると考えられる。この点を踏まえ、主治医判定による有効率、6 ヶ月後生着率及び生存率を併せて評価すると、国内使用実態調査においても、概ね海外公表論文と同程度の結果は得られていると考えられ、成人の膵移植における本薬の有効性は期待できると考える。

小児の膵移植については、国内使用実態及び本薬を使用した公表論文は確認できなかったが、次のように考える。膵移植の適応となる患者は、①1 型糖尿病で糖尿病専門医の治療によるインスリンを用いたあらゆる治療手段によっても血糖値が不安定であり、代謝コントロールが極めて困難な状態が長期にわたり持続しているもの、又は②腎不全に陥った糖尿病患者とされている³²。小児においては、①及び②に該当する患者が極めて少ないと推測されることから、国内使用実態調査では小児における本薬の使用例がなかったと考えられる。しかし、海外公表論文では小児膵移植における急性拒絶反応の治療に対して本薬を使用した報告や小児における膵腎同時移植の報告があり (Clinical Transplantation 23: 964-967, 2009、Clinical Medicine Insights: Therapeutics 3: 39-49, 2011、Annals of Surgery 250: 618-630, 2009)、小児膵移植に対する本薬の必要性はあるものと推測できる。有効性については、臓器移植後の急性拒絶反応は臓器の種類によらず同じ機序で発現すると考えられること、及び本薬の作用機序も

³² 臓器移植ファクトブック 2013 (日本移植学会広報委員会編)

踏まえると、基本的に本薬は移植臓器の種類を問わず、急性拒絶反応の治療に対して有効性を示すと考えられる。実際に、国内使用実態調査及び公表論文（表 6～8）からは成人の肝移植と膵移植の有効性に大きく異なる傾向は認められないと考えられた。臓器の種類は異なるものの、肝移植では小児においても成人と同様に有効性は認められていること、本薬の欧州製品概要には、小児の推奨用量は成人と同一である旨が記載されていることから、小児の膵移植においても本薬の有効性は期待できると考える。

3) 小腸移植

国内使用実態調査における主治医判定による有効率、6 ヶ月生着率及び生存率（成人）は 100.0%（3/3 例〈6/6 回〉）であった（表 6）。小児では、2 例中 1 例（表 4 症例 1）は、投与前からの合併症により移植後に死亡したものの、拒絶反応の治療及び小腸粘膜の再生が認められた。小腸移植の公表論文は少なかったが、小腸移植の実施数自体が国内外ともに少なく³³、本薬による治療を必要とする患者はさらに限られることが一因として考えられた。しかし、小腸移植後のステロイドパルス療法に抵抗性の急性拒絶反応の治療に本薬を含む抗体製剤を使用した海外の報告は複数あるため（*Annals of Surgery* 244: 694-699, 2006、*Am J Transplant* 5: 1430-1436, 2005 等）、小腸移植においても急性拒絶反応の治療に本薬が必要とされていると考えられた。国内使用実態調査では、成人の 3 例全てで生着及び生存が確認されており、小児についても 2 例中 1 例で有効性が示唆されている。小腸移植における検討例数は少ないものの、本薬は基本的に臓器の種類を問わず有効性を示すと考えられること（「2）膵移植」の項参照）、肝移植において成人及び小児とも本薬の有効性が認められていること、本薬の欧州製品概要には、小児の推奨用量は成人と同一である旨が記載されていることを踏まえると、成人、小児とも小腸移植における本薬の有効性は期待できると考える。

4) 肺移植

国内使用実態調査における本薬の投与例数は 1 例であったものの、「OKT3 及びリンフォグロブリンの国内使用調査」（5.3.5.4-7）では、肺移植において、小児 2 例を含む 6 例の OKT3 の使用例が報告された。OKT3 及びリンフォグロブリンは現在販売中止されているため、これらに代わる治療手段として本薬は必要とされていると考える。有効性については、国内使用実態調査で本薬が投与された 1 例は主治医判定により有効とされており、その後の生着及び生存が確認されている。また、OKT3 の国内使用例 6 例全例で拒絶反応の治療が確認されている。臓器の種類は異なるが、肝移植及び心移植の公表文献（表 7 及び表 9）では、本薬は OKT3 と同程度の有効性が認められており、本薬は基本的に臓器の種類を問わず有効性を示すと考えられること（「2）膵移植」の項参照）を踏まえると、肺移植においても本薬の有効性は期待できると考える。また、肝移植の公表論文及び国内使用実態調査では、小児においても有効性が認められていること、本薬の欧州製品概要には、小児の推奨用量は成人と同一である旨が記載されていることから、小児の肺移植における本薬の有効性も期待できると考

³³ 国内における小腸移植実施数は 1996 年から 2013 年の間で 25 件であった。また、米国においても 2012 年の小腸移植実施数は 106 件と肝移植実施数の約 1/60 であった。

える。

5) 心移植

国内使用実態調査における本薬の投与例はなかったものの、「OKT3 及びリンフォグロブリンの国内使用調査」(5.3.5.4-7)では、4例のリンフォグロブリンの使用例が報告されていることから、心移植においても OKT3 及びリンフォグロブリンに代わる薬剤が必要とされていると考える。有効性については、公表論文では、本薬群で 70%以上の有効率が認められており(表 9)、成書や ISHLT ガイドライン等で治療薬として挙げられている OKT3 と同程度の有効性が認められている。国内での本薬の投与例はなかったものの、国内外で移植後の急性拒絶反応の診断基準や治療方法は大きく異ならないと考えることから、国内においても海外の公表論文と同程度の有効性は期待できると考えられる。また、小児における検討例数は限られているものの、肝移植の公表論文及び国内使用実態調査では小児においても有効性が認められており、本薬は基本的に臓器の種類を問わず有効性を示すと考えられること(「2) 臍移植」の項参照)、本薬の欧州製品概要には、小児の推奨用量は成人と同一である旨が記載されていることを踏まえると、小児の心移植においても本薬の有効性は期待できると考える。

なお、いずれの臓器移植についても、国内使用実態調査で本薬が使用された各症例において、有効と判定された症例は、生検及び臨床検査値に基づいて判定されており、妥当な判定であると考えられる。

以上、国内使用実態調査及び公表論文の結果に加え、各臓器移植に関する総説及びガイドライン等で、本薬が第一選択であるステロイドパルス療法に抵抗性を示す場合の治療選択肢として挙げられていることも考慮すると、各臓器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ると考える。

機構は、以下のように考える。

いずれの臓器移植についても例数が限られていることに留意する必要があるが、国内使用実態調査及び公表論文に基づいた申請者の説明は理解可能と考える。急性拒絶反応は、治療が奏効しない場合、移植臓器の廃絶や移植臓器の種類によっては生命に重大な影響を及ぼすが、国内使用実態調査及び公表論文における本薬投与後の生着率及び生存率からは一定の有効性は期待できると考えられ、また、各臓器移植について、国内外及び成人と小児の有効性に大きな差異は認められないと考えられた。さらに、国内外の教科書等で特に急性拒絶反応治療の第一選択肢であるステロイドパルス療法に抵抗性を示す場合の治療選択肢として本薬を含む抗体製剤が挙げられていることも勘案すると、各臓器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ると考える。

ただし、本申請効能・効果での使用経験は極めて限られているため、製造販売後に本申請効能・効果を目的として本薬が投与された全例を対象に本薬の有効性情報を収集し、迅速に医療現場に情報提供する必要があると考える。

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。

(4) 安全性について

機構は、本薬の安全性について、国内使用実態調査、海外公表論文、及び国内外の市販後データにおける安全性情報（腎移植、腎以外の臓器移植、その他の既承認効能・効果）に基づいて、以下の1)～3)のとおり検討した。その結果、現時点での使用経験は極めて限られているものの、添付文書における注意喚起に基づいて適切に本薬が使用される場合には、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。また、現時点において、小児と成人で安全性プロファイルに問題となる大きな違いは認められていないものと考えている。ただし、国内における本申請効能・効果での使用経験は極めて限られているため、製造販売後に本申請効能・効果を目的として本薬が投与された全例を対象に本薬の安全性情報を収集し、迅速に医療現場に情報提供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) 国内使用実態調査及び海外公表論文における安全性について

国内使用実態調査及び海外公表論文で認められた死亡例を表10に、国内使用実態調査で報告された各症例の有害事象³⁴を表11に示す。海外公表論文において認められた有害事象の概略は「4. 臨床に関する資料（ii）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>」の項に示したとおりである。

<表10 国内使用実態調査及び海外公表論文において認められた死亡例>

資料番号	移植臓器 (検討例数)	死因	死亡時期 (本薬投与終了後日数)
国内使用実態調査			
5.3.5.2-3	肝 (12例)	肝不全、敗血症性ショック	10ヵ月
		肝壊死を伴う肝不全、菌血症	5日
		浸潤性肺アスペルギルス症	1ヵ月
		コントロール不能の出血 ^{a)}	6日
5.3.5.2-8	小腸 (5例)	脳膿瘍、脳出血 ^{b)}	2ヵ月
		敗血症	8ヵ月
海外公表論文			
5.3.5.1-1	心 (10例)	拒絶反応	—
		拒絶反応	—
		拒絶反応	—
		感染症（髄膜炎）	—
5.3.5.1-2	心 (1例)	肺炎	2ヵ月
5.3.5.2-7	脾 (45例)	心停止、PTLD	60日
		敗血症、多臓器不全	105日
		敗血症	155日

a) 本薬投与前から合併していた潰瘍性大腸炎の悪化により、本薬投与前に回腸末端及び直腸からコントロール不能の出血を認めた症例であり、本薬と死亡との因果関係は否定されている

b) いずれも本薬投与前から合併していた症状であり、主治医により本薬と死亡との因果関係は可能性小と判断されている

³⁴ 国内使用実態調査における安全性の評価方法は特に規定されておらず、主治医が判断した因果関係が否定できない有害事象が報告された

<表 11 国内使用実態調査の全症例における有害事象^{a)}>

	症例	年齢	有害事象		
			軽度	中等度	重度
肝	1	29歳	発熱	—	—
	2	61歳	CMV感染	—	—
	3	67歳	CMV感染	—	—
	4	46歳	CMV不顕性感染	—	—
	5	59歳	CMV感染	—	—
	6	58歳	CMV感染	—	—
	7	1歳	CMV血症	発熱、紅斑 (infusion reaction)、CRP上昇、EBV感染症疑い (発熱、汎血球減少、皮疹)、細菌感染症 (肺炎)	細菌感染症 (敗血症)
	8	0歳	発熱 (infusion reaction)、CMV血症	汎血球減少、CRP上昇、紅斑、膨隆疹、掻痒感 (血清病)	発熱 (血清病)
	9	16歳	—	発熱 (infusion reaction)、紅斑 (infusion reaction)	—
	10	57歳	—	—	菌血症
	11	37歳	CMV血症	—	浸潤性肺アスペルギルス症
	12	26歳 ^{b)}	—	—	—
膝	1	48歳	白血球減少	—	発熱
	2	41歳	発熱	—	—
	3	52歳	発熱	高血圧	—
	4	32歳	発熱、悪寒	—	—
小腸	1	10歳	—	—	脳膿瘍・脳出血、急性腎不全
	2	27歳	血小板減少、胸水	—	—
	3	35歳	血小板減少、呼吸困難、発熱、皮疹、掻痒	—	—
	4	20歳	リンパ球減少症	—	—
	5	16歳	高アマラーゼ血症	—	血小板減少
肺	1	52歳 ^{b)}	—	—	—

a) 国内使用実態調査における安全性の評価方法は特に規定されておらず、主治医が判断した因果関係が否定できない有害事象が報告された。なお、有害事象名は主治医により報告された事象名である。

b) 有害事象の報告はなかった

2) 本薬で特に注意すべき事象について

本薬で特に注意が必要と考えられる①～④の事象について、国内外の市販後データにおける有害事象発現状況を表 12 に示す。なお、検討に用いた国内市販後データ³⁵⁾は 2008 年 11 月～2013 年 6 月 (推定投与例数 5,250 例) のデータ、海外市販後データ³⁶⁾は 1984 年 4 月～2013 年 6 月 (推定投与例数不明) のデータを用いた。

³⁵⁾ 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

³⁶⁾ 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

<表 12 国内外の市販後データにおける有害事象発現状況^{a)}>

	国内市販後				海外市販後								
	臓器移植			他疾患 ^{f)}	臓器移植						他疾患 ^{f)}		
	腎	肝	複数 ^{e)}		腎	心	肺	肝	膵	小腸		複数 ^{e)}	
アナフィラキシー、過敏症	0 (0)	0	0	22 (8)	26 (3)	6 (0)	2 (0)	2 (0)	2 (0)	2 (0)	0 (0)	1 (0)	45 (12)
血清病	0 (0)	0	0	22 (7)	92 (5)	10 (0)	1 (0)	8 (0)	8 (0)	8 (0)	0 (0)	4 (0)	57 (13)
サイトカイン放出症候群 ^{b)}	0 (0)	0	0	3 (3)	23 (0)	1 (0)	0 (0)	3 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	20 (3)
血球減少 ^{c)}	28 (0)	0	1	531 (138)	161 (6)	27 (1)	5 (1)	10 (2)	0 (0)	0 (1)	0 (1)	6 (1)	179 (21)
感染症	36 (1)	1	0	1359 (321)	290 (10)	17 (1)	8 (3)	39 (8)	7 (0)	0 (4)	0 (1)	22 (1)	568 (110)
CMV 感染	20 (0)	0	0	366 (78)	42 (1)	3 (0)	0 (0)	5 (3)	3 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	71 (19)
EBV 感染 ^{d)}	0 (0)	0	0	40 (33)	0 (1)	2 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	59 (8)
PTLD	0 (0)	0	0	44 (12)	5 (1)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	85 (15)
悪性腫瘍	0 (0)	0	0	78 (16)	39 (4)	5 (1)	1 (0)	5 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0)	96 (58)

a) 国内では腎臓及び肝臓以外の臓器移植における報告はなかった。また、()内は小児における報告である。

b) 「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「infusion reaction」の合算

c) 各血球系減少に関連する事象の合算

d) Epstein-Barr ウイルス感染

e) 複数臓器の同時移植における報告

f) 腎移植以外の本薬の既承認効能（「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」）

① アナフィラキシー、過敏症、血清病及びサイトカイン放出症候群³⁷⁾について

アナフィラキシー及び過敏症は国内使用実態調査及び海外公表論文では報告されなかった。また、血清病は国内使用実態調査 1 例（肝移植）、海外公表論文で 1 例（膵移植）（5.3.5.2-7）が報告された。サイトカイン放出症候群は国内使用実態調査では、肝移植で 3 例（infusion reaction）が報告され、海外公表論文では報告されなかった。

国内及び海外市販後データにおける、アナフィラキシー、過敏症、血清病及びサイトカイン放出症候群の発現状況は表 12 のとおりであった。

機構は、既承認効能・効果と比べ、本申請効能・効果において、アナフィラキシー、過敏症、血清病及びサイトカイン放出症候群の発現が多い傾向は認められないと考えるが、既承認効能・効果と同様にこれらの事象の発現には十分な注意が必要と考える。

② 血球減少

国内使用実態調査では、肝移植で汎血球減少が 1 例（中等度）、膵移植で白血球減少が 1 例（軽度）、小腸移植で血小板数減少が 5 例（1 例は重度、4 例は軽度）及びリンパ球数減少が 1 例（軽度）報告された。海外公表論文では、膵移植（5.3.5.2-7）において、白血球減少症、血小板減少症及び貧血が報告された。国内及び海外市販後データにおける血球減少に関連する各事象の発現状況は表 12 のとおりであった。

³⁷⁾ 「infusion reaction」、「サイトカイン放出症候群」又は「サイトカインストーム」として報告された事象

機構は、以下のように考える。

国内使用実態調査で報告された血球減少の多くは軽度の事象であったが、今後も引き続き注意すべきであり、製造販売後調査等で情報収集する必要があると考える。血球減少に対する注意喚起については、現行添付文書の〈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なされており、本申請効能・効果についても同様の対応が必要と考える。

③ 感染症

国内使用実態調査では、肝移植において細菌感染 2 例（菌血症、細菌感染症〈肺炎/敗血症〉）、真菌感染 1 例（浸潤性肺アスペルギルス症）、CMV 等ウイルス感染症関連 8 例（CMV 血症 3 例、CMV 感染 4 例、CMV 不顕性感染 1 例）、EBV 感染症疑い 1 例が報告された。海外公表論文では、心移植及び膵移植で各種感染症の報告があった（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-7）。国内及び海外市販後データにおける感染症の発現状況は表 12 のとおりであった。

なお、腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する有効性及び安全性を検討した海外臨床試験（試験番号：SANG-93-3-K-THY-R、Transplantation 66: 29-37, 1998、以下、「腎移植海外臨床試験」）では、感染症は本薬群で 30.5%（25/82 例）に発現した。そのうち CMV 感染は 13.4%（11/82 例）と最も高頻度に発現した。

機構は、以下のように考える。

既に本邦の添付文書では感染症に対する注意喚起がなされているが、国内使用実態調査及び海外公表論文、国内外市販後データより、本申請効能・効果においても感染症には十分な注意が必要と考える。また、本薬は、腎移植と同様に、本申請効能・効果においても移植医療及び感染症のリスクについて十分な知識・経験を有する医師により使用されると考えられるが、最新の知見等に基づき適切な予防手段を講じること、及び投与後は慎重に患者の状態を観察し、感染症発現時には速やかに対応することを、資材等で医療従事者に対して情報提供する必要があると考える。

④ 移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）及び悪性腫瘍

国内使用実態調査では PTLD 及び悪性腫瘍は報告されなかった。

海外公表論文で PTLD 及び悪性腫瘍について記載がある論文は心移植 2 報及び膵移植 1 報であった。このうち、心移植（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2）については、本薬群では PTLD 及び悪性腫瘍は認められず、膵移植（5.3.5.2-7）では PTLD が 2 例に認められた。国内及び海外市販後データにおける PTLD 及び悪性腫瘍の発現状況は表 12 のとおりであった。

申請者は、本薬による PTLD 及び悪性腫瘍の発現可能性について、以下のように説明している。

本薬を含む免疫抑制剤の使用は PTLD 発現リスクを高める可能性がある。また、他の悪性

腫瘍については、現時点では本薬との因果関係は明確にはなっていないと考えるものの、今後の情報収集が必要と考える。なお、腎移植海外臨床試験では、PTLDは本薬群2.4%（2/82例）、対照薬群³⁸2.5%（2/81例）に認められ、他の悪性腫瘍はいずれの群でも認められなかった。

機構は、国内使用実態調査、海外公表論文及び国内外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、本薬の既承認効能・効果に対して使用した場合と比べて本申請効能・効果に対して使用した場合にさらに懸念すべき点は認められないと考える。しかし、本薬投与後のPTLDを含めた悪性腫瘍の発現については、既承認効能・効果と同様に、引き続き注意する必要があると考える。

3) 国内の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する使用成績調査における安全性について

腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内使用成績調査（2013年6月末時点データ固定分：成人20例、小児4例）（以下、「腎移植対象市販後調査」）において、有害事象は成人65.0%（13/20例）、小児75.0%（3/4例）に認められた。成人において2例以上に認められた事象は、発熱20.0%（4/20例）、CMV感染15.0%（3/20例）、白血球減少症、肺炎、倦怠感、静脈炎が各10.0%（2/20例）であった。また、小児では、発熱50.0%（2/4例）、下痢、頻脈、尿路感染、血中クレアチニン増加、尿管ヘルニア、血尿、咳嗽が各25.0%（1/4例）に認められた。

申請者は、腎移植対象市販後調査では、成人及び小児で安全性プロファイルに大きな差異は認められず、また、これまでに報告された安全性プロファイルとの差異は認められなかったと説明している。

機構は、国内で検討された症例は限られているものの、腎移植後の急性拒絶反応の治療時の安全性については、その他の既承認の効能・効果と比べて特段懸念すべき事象は現時点で認められていないと考える。

(5) 効能・効果について

機構は、提出された資料から、本薬は、心臓、肺、肝臓、膵臓及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療において、既承認効能・効果である腎移植と同様の位置づけで使用できる薬剤としての有効性は期待できると考えた（「(3) 有効性について」の項参照）。また、安全性について、既承認効能・効果に対する使用時と比べて更なる安全性の懸念は認められないと考えた（「(4) 安全性について」の項参照）。以上より、本薬の効能・効果は申請のとおり、「心移植、肺移植、肝移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療」に係る内容とすることが適切と判断した。

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。

³⁸ リンフォグロブリン

(6) 用法・用量について

本薬の用法・用量について、申請者は、以下のように説明している。

肺、肝臓、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内使用実態調査の用法・用量、及び公表論文における各臓器移植の用法・用量は、表 6～9 のとおりであり、概ね既承認効能・効果である腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する用法・用量の範囲内であり、有効性について、臓器の種類、成人及び小児の間に大きな差はなく、いずれの臓器においても一定の有効性は期待できると考えた。なお、欧州製品概要には、小児の推奨用量は成人と同一である旨が記載されている。

また、腎移植対象市販後調査での本薬の使用状況（2013年6月末時点データ固定分）は、成人20例及び小児4例に使用され、1回投与量は成人1.4mg/kg [0.9～1.8 mg/kg]、小児1.5mg/kg [1.3～2.4mg/kg]（以上、中央値 [範囲]）であった。成人及び小児ともに概ね1.5mg/kgの投与量が用いられており、投与日数は7日間を中心に最長14日間投与されていた。

以上より、心臓、肺、肝臓、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療における本薬は、腎移植で承認されている用法・用量（1.5mg/kgを7～14日間）と同じ用法・用量で有効性が期待できると考えられることから、腎移植と同じ用法・用量を、成人、小児で区別することなく設定することは妥当であると考えた。

機構は、国内使用実態調査及び公表論文では、各臓器移植における本薬の投与期間が7日間より短い傾向がみられること、及び心移植に対する投与量が国内教科書及び公表論文では1.5mg/kgよりも多い傾向が認められることから、各臓器移植における本薬の投与期間及び心移植後の急性拒絶反応に対する投与量を腎移植と同一とするものの適切性について、それぞれ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。

投与期間について、国内使用実態調査で報告された25件のうち、7日間未満の件数は12件と約半数であった。有効性の観点からは、有効率は7日間未満では58.3%（7/12件）、7日間以上では84.6%（11/13件）と7日間未満がやや低い傾向であった。なお、7日間未満で無効例（判定不能を含む）であった5件の内訳は、合併症（胆管狭窄症）、small for size syndrome³⁹、液性拒絶反応、副作用（infusion reaction）、無効が各1件であり、投与中止をせざるを得ない場合や投与期間を延長しても効果が期待できない患者の状態であったため、7日未満の投与期間となった可能性が高いと考えられた。

腎移植対象市販後調査（2013年6月末時点データ固定分）では、投与期間は5～14日間であり、承認用法・用量での投与期間とほぼ同じであるが、有効性及び安全性の観点等から医師の判断で投与期間が調節されているものと考えられた。

以上、国内使用実態調査の結果からは7日間以上投与された患者の有効率が高い傾向があること、腎移植対象市販後調査において7～14日間投与の安全性が確認されていること、急性拒

³⁹ 移植臓器のサイズが小さく、機能が不十分なために生じる一連の症状

絶反応の発現機序は腎以外の臓器と腎臓で差異はないと考えられることを踏まえ、腎移植における投与期間と同様の期間を設定することが適切と考える。

心移植後の急性拒絶反応の治療における投与量については、基本的には他の臓器移植後の急性拒絶反応と同用量でよいと考えられるものの、心移植では移植臓器が廃絶した場合は患者の生命に重大な影響を及ぼすため、1.5mg/kg で急性拒絶反応が抑えきれない場合、あるいは急性拒絶反応が発現当初から重度であると考えられる場合には、サイモグロブリンの増量も考慮する必要があると考える。国内の教科書では本薬 2.5mg/kg を 5 日間投与と記載されていること（「<提出された資料の概略> (5) 心移植 1) 総説、ガイドライン、教科書等 ② 5.3.5.4-2」の項参照）及び既承認効能・効果である「中等度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」に対しては本薬 3.75mg/kg まで投与可能であり、現時点では、1.5mg/kg よりも高用量における安全性情報において特に大きな問題は認められていないと考えられることを踏まえ、患者の状態に応じて 2.5mg/kg までの増量を可能とすることが妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

肺、肝臓、膵臓及び小腸移植については、国内使用実態調査及び公表論文における本薬の投与量は 1.5mg/kg 付近であり、当該用量にて有効性を期待できると考えられたことから（「(3) 有効性について」の項参照）、これらの臓器については、既承認の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する用量と同用量を設定することで差し支えないと考える。

心移植については、国内外の教科書及び海外公表論文における本薬の用量は概ね 1.5～2.5mg/kg とされている傾向が認められた。心移植ではより確実に免疫抑制を得られる用量を投与する必要性が推察されること、現時点では 1.5mg/kg よりも高用量投与時の安全性に特に大きな問題は認められていないと考えられることを踏まえ、心移植に対する用量を、患者の状態に応じて 1.5～2.5mg/kg まで使用可能とするという申請者の説明も理解できると考える。

投与期間については、医師が個々の患者の急性拒絶反応の状態や感染症リスク等に応じて判断するものであり、国内使用実態調査の結果は実際の使用実態を反映していると考えられること、7 日間未満の投与で有効性が得られている患者が約半数に認められていることから、必ずしも投与期間の最低日数を 7 日間と設定する必要はないと考える。一方、最大投与期間については、腎臓を含め移植臓器の種類によって安全性プロファイルに特に差異は認められていないことを踏まえ、既承認の腎移植における最大投与期間と同様に 14 日間とすることが適切と考える。ただし、心移植において高用量を投与する場合の投与期間については、国内外の教科書及び海外公表論文を踏まえ、可能な限り短期間とすることが適切と考える。

また、現行添付文書では、既承認の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する用法・用量に関連する使用上の注意として、投与中は血球系検査値の変動に注意し、必要に応じて、本薬の減量や中止を考慮する旨が記載されているが、今般申請された各臓器移植においても同様に注意する必要があると考える。

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。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は製造販売後の検討事項について以下のように説明している。

本薬の心臓、肺、肝臓、膵臓及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内使用経験は極めて限られていることから、表 13 に示すとおり、当該治療に対して本薬が使用された全例について、安全性及び有効性に関する情報収集を行う。

<表 13 使用成績調査実施計画骨子 (案) >

目的	本薬使用実態下での安全性及び有効性を確認する
調査方法	全例調査方式
対象患者	心臓、肺、肝臓、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の患者
症例数	全症例
調査期間	3年1ヵ月間（登録期間：2年間）
観察期間	6ヵ月間 なお、生着及び生存の有無、悪性腫瘍については、本薬投与開始2年後又は調査期間終了日の直前の診察日のいずれか早い方に確認する
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、臓器移植歴、輸血歴、血液型、透析の有無〈有の場合は透析期間〉、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） ・ 移植に関する情報（移植日及び移植の種類〈生体臓器移植又は死体臓器移植〉） ・ 血清 HLA の適合 ・ 前投薬 ・ 急性拒絶反応に関する情報（発現日、生検の実施、急性拒絶反応の指標、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 ・ 有効性（有効性の評価は、担当医師による急性拒絶反応の改善度を用いる。本薬の投与終了後に、「有効」、「無効」、「判定不能」の3区分で評価する。なお、判定の主たる根拠、判定日についても記載する。 ・ 急性拒絶反応の再発の有無 ・ 本薬投与後6ヵ月時点での生着及び生存 ・ 本薬投与後1年以降での生着、生存の有無及び悪性腫瘍（最長2年まで） ・ 安全性（有害事象の有無及びその内容〈種類、因果関係及び重症度〉） ・ 重点調査事項：infusion reaction、血球減少、血清病、感染症、悪性腫瘍、PTLDの発現状況

機構は、申請者から提示された計画によって、今般申請された臓器移植後の急性拒絶反応に対して本薬を投与した際の安全性及び有効性に関する情報収集は可能と考えたが、製造販売後調査の検討事項等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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機構の判断

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、心臓、肺、肝臓、膵臓及び小腸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、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、「心臓、肺、肝臓、膵臓及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能・効果を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 8 月 12 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]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 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

今般申請された臓器移植における急性拒絶反応の治療に関する効能・効果は、フランスでは移植臓器の種類を特定せずに承認され、ドイツでは心臓及び肝臓移植に対して承認されており、長期にわたって使用されている。また、教科書及びガイドライン等においては、各臓器移植後の急性拒絶反応に対する治療法のうち、特に第一選択薬のステロイドパルス療法の効果が不十分な場合あるいは重症の拒絶反応の場合に対する治療法として記載され、国内外で使用されてきた実態がある。しかし、本邦では、現時点において、腎以外の臓器移植における急性拒絶反応の治療を効能・効果として承認されている薬剤はなく、臓器移植後の急性拒絶反応の治療に使用可能な抗体製剤の早期承認が望まれている。

一方、国内の臓器移植件数が限られている中で、本薬の投与が必要となる急性拒絶反応を呈する患者はさらに限られると考えられ、本申請効能・効果について臨床試験を実施することは困難が予想される。

機構は、以上の状況、及び本薬は本邦において「腎移植後の急性拒絶反応の治療」に対して承認されていることを踏まえ、本審査においては、各臓器移植における医療実態の差異（急性拒絶反応の診断方法、治療方法）の有無を確認した上で、国内使用実態調査、国内外の総説、教科書及びガイドライン、海外公表論文に基づいて、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

機構は、国内使用実態調査及び海外公表論文からは、検討された症例は限られているものの、いずれの臓器移植においても、生検や臨床検査値等に基づく有効率、生着率及び生存率に基づき一定の有効性は期待できると考えた。また、移植臓器の種類あるいは成人及び小児で有効性

が大きく異なる傾向は認められないと考えた。

国内使用実態調査及び海外公表論文に加え、急性拒絶反応の治療が十分に行われない場合、移植臓器の廃絶や移植臓器の種類によっては生命への重大な影響が考えられること、及び国内外の教科書等で、第一選択肢であるステロイドパルス療法に抵抗性を示す急性拒絶反応の治療選択肢として本薬が挙げられていること等も踏まえて総合的に判断し、本薬の有効性は期待できると考えた。

ただし、国内における本申請効能・効果での使用経験は極めて限られているため、製造販売後に本申請効能・効果を目的として本薬が投与された全例を対象に本薬の有効性情報を収集し、迅速に医療現場に情報提供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) 安全性について

機構は、本薬の安全性について、国内使用実態調査、海外公表論文、及び国内外の市販後データにおける安全性情報に基づいて検討した結果、既承認効能・効果に対する使用時と比べて新たな問題が生じる可能性は低いと考えられたことから、今般追加予定の効能・効果においても、既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと判断した。また、現時点で、小児と成人で安全性プロファイルの違いは特に認められていないと考えた。

ただし、国内における本申請効能・効果での使用経験は極めて限られているため、製造販売後に本申請効能・効果を目的として本薬が投与された全例を対象に本薬の安全性情報を収集し、迅速に医療現場に情報提供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、肝臓、心臓、肺、膵臓及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療においても、腎移植と同様の臨床的位置付けで使用できる薬剤として、有効性は期待できると考えた。また、安全性についても、適切な注意喚起を行った上で本薬が使用される限り、既承認効能・効果に対する使用時と比べて新たに懸念すべき点は認められないと考えた。

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

【効能・効果】

下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

(下線部追加、波線部変更)

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

臓器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。

(波線部変更)

(5) 用法・用量について

機構は、肝臓、肺、膵臓及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する投与量については、使用実態調査及び海外公表論文、及び急性拒絶反応の発現機序は基本的に臓器の種類によらず同じと考えられることを踏まえ、既承認の腎移植と同様に 1.5mg/kg とすることが適切と考えた。

一方、心移植後の急性拒絶反応の治療に対する投与量について、申請者は、国内教科書及び海外公表論文において、本薬の用量を概ね 1.5~2.5mg/kg としている傾向が認められること、心移植ではより確実に免疫抑制を得るために高用量の投与が必要とされると推察されること、1.5mg/kg よりも高用量投与時の安全性については、「中等度以上の再生不良性貧血」等の既承認効能・効果に対する用量として 2.5~3.75mg/kg が承認されており、現時点で、当該用量における安全性情報に特に問題は認められていないことを踏まえ、2.5mg/kg まで投与可能とする用法・用量を提案している。

機構は、申請者の説明も理解可能であること、また、日本移植学会から発表された本薬の使用ガイド（2014年7月23日公開）では、心移植後の急性拒絶反応の治療に対する推奨用量は 1.5~2.5mg/kg とされていることも踏まえ、心移植に対する承認用量として 2.5mg/kg まで設定することは可能と考えた。ただし、心移植に対して 1.5mg/kg より高用量を投与する場合の投与期間については、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、国内教科書や海外公表論文（5.3.5.4-2 及び 5.3.5.1-1）を踏まえ、5日間までを目安とすべきと考え、その旨を<用法・用量に関連する使用上の注意>に記載することが適切と考えた。

投与期間について、既承認効能・効果である「腎移植後の急性拒絶反応の治療」においては、海外臨床試験で検討された投与期間を踏まえ、7~14日間の投与期間が設定されている。機構は、本薬の投与期間は、医師が個々の患者の急性拒絶反応の状態や感染症リスク等に応じて判断されるものと考えられること、及び今般提出された各臓器移植の国内使用実態調査では、7日間未満の投与期間で有効性が得られている患者が約半数認められていることも踏まえると、必ずしも投与期間の最低日数を7日間と設定する必要性は高くないと考えた。一方、最大投与期間については、腎臓を含め移植臓器の種類によって安全性プロファイルに特に差異は認められていないことを踏まえ、既承認用法・用量と同様に14日間と設定しておくことが適切と考えた。

また、現行の添付文書において、既承認の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する使用上の注意として記載されている、血球系検査値の変動に注意し、必要に応じて本薬の減量や中止を考慮する点については、本申請効能・効果においても同様に注意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。なお、投与量について以下のような意見が出

された。

- ・ 肝臓、肺、膵臓及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する用量は、既承認の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する用量と同様に、1.5mg/kg として差し支えないと考える。
- ・ 心移植については、移植臓器の廃絶がレシピエントの生命に直結するため、急性拒絶反応に迅速かつ確実に対処することが特に重要である。多くの場合、ステロイドや既存の免疫抑制剤でコントロールできるが、例えば、細胞性拒絶反応と液性拒絶反応が複合して起きた場合は重篤な経過を辿り、ステロイドではコントロールが困難になることがあるため、その場合の治療手段として、2.5mg/kg まで投与できるようにしておくことは医療現場にとって必要であると考え。
- ・ いずれの臓器移植においても、国内における使用経験は極めて限られているため、本薬の製造販売後調査における情報収集及び迅速な医療現場への情報提供が必要である。

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＞について、以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

臓器移植後の急性拒絶反応の治療

腎移植の場合

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。

肺移植、肝移植、膵移植及び小腸移植の場合

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。投与期間は最大 14 日間とする。

心移植の場合

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 1.5～2.5mg 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。投与期間は最大 14 日間とする。

（下線部追加、波線部変更、本申請に係る部分のみ抜粋）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

3. 臓器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 50,000～75,000/mm³ 又は白血球数が 2,000～3,000/mm³ 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/mm³) 又は白血球減少症 (<2,000/mm³) が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。

4. 心移植後の急性拒絶反応の治療において、1.5mg/kg よりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5日間までを目安にすること。

(下線部追加、波線部変更、本申請に係る部分のみ抜粋)

(6) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、今般申請された臓器移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした本薬の国内の使用経験が極めて限られていることから、製造販売後には、承認条件として本薬が投与された全症例を対象とした使用成績調査を実施する必要があると考えた。機構は、申請者から提示された計画 (表 13) により、本薬の安全性及び有効性について情報収集し検討することが可能であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画 (案) を検討するよう申請者に求めたところ、表 14 及び表 15 に示す医薬品リスク管理計画 (案) が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 14 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項>

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック・アナフィラキシー ・ 注入に伴う反応 (サイトカイン放出症候群) ・ 感染症 ・ リンパ増殖性障害 ・ 血球減少 (血小板減少症、白血球減少症など) ・ 重篤な肝障害 ・ 発熱性好中球減少症 ・ 進行性多巣性白質脳症 (PML) ・ BK ウイルス腎症 ・ 間質性肺炎 ・ 出血傾向 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性新生物 (悪性疾患) ・ 播種性血管内凝固 ・ 急性腎不全 	該当なし
有効性に関する検討事項 <ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 		

<表 15 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要 (効能追加部分のみ) >

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査 (調査の骨子は、表 13 参照) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は、4年

(下線部追加、波線部変更)

[承認条件] 肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸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、製造販売後に本剤が投与
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。