

再審査報告書

平成 26 年 2 月 5 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① シムレクト静注用 20mg* ② シムレクト小児用静注用 10mg
有 効 成 分 名	バシリキシマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	腎移植後の急性拒絶反応の抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① 通常、成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 40mg を総用量とし、20mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。 静脈内注射に際しては、本剤 1 バイアルを添付の溶解液（注射用水）5mL で溶解し、全量を投与する。 ② 通常、幼児・小児にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 20mg を総用量とし、10mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。 静脈内注射に際しては、本剤 1 バイアルを添付の溶解液（注射用水）2.5mL で溶解し、全量を投与する。
承 認 年 月 日	① 平成 14 年 1 月 17 日 ② 平成 20 年 6 月 6 日
再 審 査 期 間	① 10 年 ② ①の残余期間（平成 20 年 6 月 6 日～平成 24 年 1 月 16 日）
備 考	* 平成 20 年 6 月 6 日 「シムレクト注射用 20mg」は「シムレクト静注用 20mg」に名称変更された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、国内臨床試験における症例数が少なかったことから、シムレクト静注用 20mg の使用実態下における腎移植後の急性拒絶反応の抑制に対する安全性及び有効性の確認、並びに新たな問題点の把握を目的に、平成 14 年 4 月から平成 23 年 3 月までの 9 年間に契約締結できた施設における全例を対象として実施され、国内 56 施設から 1,557 例が収集された。

承認審査時の指摘に基づきシムレクト静注用 20mg の薬物動態の特定使用成績調査 1（薬物動態）が、平成 14 年 4 月から平成 18 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 3 施設から 30 例が収集された。さらに、特定使用成績調査 2 として、シムレクト小児用静注用 10mg の承認条件¹⁾として、使用実態下における腎移植後の急性拒絶反応の抑制に対する安全性及び有効性の確認、並びに新たな問題点の把握に関する調査が、平成 20 年 10 月から平成 24 年 5 月までの期間に全例を対象として実施され、国内 14 施設から 77 例が収集された。

また、製造販売後臨床試験として、シムレクト静注用 20mg の承認条件²⁾に基づき、小児の用法・用量の検討のために、新規小児腎移植患者を対象に、主に薬物動態及び薬力学的効果の調査が平成 15 年 1 月から平成 18 年 4 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 1 施設より 6 例が収集された。

- 1) 承認条件（シムレクト小児用静注用 10mg）：国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された小児患者の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探査するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 2) 承認条件（シムレクト静注用 20mg）：国内での小児の用法・用量を検討するため、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施すること。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

調査票収集症例から、契約前投与 5 例及び本剤（シムレクト静注用 20mg 及びシムレクト小児用静注用 10mg、以下同様）未使用 1 例を除外し、1,551 例が安全性解析対象とされた。本調査の副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 24.0%（372/1,551 例）であった。患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 93.5%（29/31 例）より高くはなかった。本調査における主な副作用の器官別大分類と副作用発現率は、「感染症および寄生虫症」が 16.1%（250/1,551 例）、「臨床検査」が 4.8%（74/1,551 例）、「代謝および栄養障害」が 2.3%（35/1,551 例）であった。また、副作用発現率 2%以上であった副作用の種類とその発現率は、「サイトメガロウイルス感染」が 9.3%（144/1,551 例）、「サイトメガロウイルス血症」が 2.9%（45/1,551 例）、「サイトメガロウイルス検査陽性」が 2.5%（39/1,551 例）であり、承認時までの試験と比較して特異な傾向は認められなかった。なお、安全性の解析から除外した 6 例中 3 例に 3 件の副作用（「サイトメガロウイルス感染」2 例、「単純ヘルペス」1 例）が発現したが、いずれも非重篤であった。

副作用発現率について、安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子¹について検討された結果、統計学的に有意な差が認められた要因は、「併用薬剤（免疫抑制剤除く）」、「ドナ一年齢」であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

「併用薬剤（免疫抑制剤除く）」の有無別では、「有」30.3%（237/783 例）が「無」17.6%（135/768 例）より副作用発現率が高かった。しかし、特定の薬剤との併用により副作用発現頻度の増加が見られたものはなかった。「ドナ一年齢」別では、「25 歳以上 35 歳未満」での副作用発現率が 16.3%（13/80 例）と最も低く、ドナ一年齢が 25 歳より若いか又は 35 歳より高いと副作用発現率は高くなる傾向を示した。他の要因で調整した解析の結果、「罹病期間」、「ドナー抗 Bcold 抗体」で有意差が認められず、「ドナ一年齢」別で副作用発現率に有意差が認められたのは交絡の存在によるものと思われる。

観察期間 6 カ月目以降に発現した副作用は、23 例 34 件であった。2 例以上発現した副作用は、「エプスタイン・バーワイルス関連リンパ増殖性障害」、「ヘルペスウイルス感染」、「帯状疱疹」、「発熱」及び「鼻咽頭炎」が各 2 例であった。観察期間 6 カ月目以前に認められなかった副作用は「鼻咽頭炎」のみであり、いずれも非重篤であり、本剤との関連を示唆するものではなかったことから、本剤投与 6 カ月目以降の安全性について新たな対応が必要な問題点はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないとの判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例から、移植未実施の 1 例を除外し、1,550 例が有効性解析対象とされた。有効性の指標は、観察期間（移植後 6 カ月）中の拒絶反応発現状況及び移植腎生着状況とされた。移植後 6 カ月までの拒絶反応発現率は 20.6%（319/1,550 例）であり、発現した 319 例の拒絶反応のうち 293 例の 352 件はステロイドパルス療法等により観察期間中生着していた。拒絶反応の判定基準は同一ではなかったが、承認時までの試験における成績、移植後 12 週までの拒絶反応発現率 36.4%（1101 試験、4/11 例）および移植後 12 週までの拒絶反応発現率 25.0%（1102 試験、5/20 例）と比較して大きく異なることはなかった。

拒絶反応に影響を及ぼす可能性のある要因として、安全性と同様に検討された。その結果、統計学的な有意差が認められた要因は、「併用薬剤（免疫抑制剤除く）の有無」、「ドナ一年齢」、及び「HLA タイプミスマッチ数（B 抗原）」であった。「併用薬剤（免疫抑制剤除く）の有無」別では、「有」22.9%（179/783 例）が「無」18.3%（140/767 例）より拒絶反応発現率が高く、「HLA タイプミスマッチ数（B 抗原）」別では「2」24.9%（100/401 例）が「0」19.8%（35/177 例）や「1」19.2%（178/926 例）より拒絶反応発現率が高かった。「ドナ一年齢」別では、「15 歳未満」40.0%

¹性別、年齢、罹病期間、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬剤（免疫抑制剤除く）の有無、移植前透析の有無、移植前透析期間、レシピエントとの関係、ドナ一年齢、HLA タイプミスマッチ数（A 抗原）、HLA タイプミスマッチ数（B 抗原、DR 抗原）、ABO 型血液、Rh 型血液、ドナー抗 Twarm 抗体の有無、ドナー抗 Bwarm 抗体の有無、ドナー抗 Bcold 抗体の有無、本剤の投与回数

(2/5 例)のみで拒絶反応発現率が高かったが、この区分ではドナー数が 5 例と少なかった。申請者はこれら要因について、他の患者背景要因で調整解析を行い、以下のように説明した。

「併用薬剤（免疫抑制剤除く）の有無」については、「罹病期間」、「合併症の有無」、「ドナー抗 Bwarm 抗体、抗 Bcold 抗体の有無」で統計学的な有意差が認めらなかつた。同様に、「ドナ一年齢」については、「性別（患者）」、「年齢（患者）」、「既往歴の有無」、「合併症の有無」、「併用薬剤（免疫抑制剤除く）の有無」、「移植前透析の有無」、「移植前透析期間」、「レシピエントとの関係」、「ドナ一年性別」、「HLA タイプミスマッチ数（A、B、DR 抗原）」、「ABO 型、Rh 型血液」、「ドナ抗 Twarm、抗 Bwarm 抗体、抗 Bcold 抗体の有無」、「本剤の投与回数」で統計学的な有意差が認めらなかつた。さらに同様に、「HLA タイプミスマッチ数（B 抗原）」については、「性別（患者）」、「罹病期間」、「既往歴の有無」、「合併症の有無」、「併用薬剤（免疫抑制剤除く）の有無」、「移植前透析の有無」、「移植前透析期間」、「レシピエントとの関係」、「ドナ一年齢」、「HLA タイプミスマッチ数（DR 抗原）」、「ABO 型、Rh 型血液」、「ドナ抗 Twarm 抗体、抗 Bwarm 抗体、抗 Bcold 抗体の有無」、「本剤の投与回数」で統計学的な有意差が認めらなかつた。以上から統計学的な有意差の認められた「併用薬剤（免疫抑制剤除く）」、「ドナ一年齢」及び「HLA タイプミスマッチ数（B 抗原）」の 3 要因については、いずれも交絡の存在によるものと考察した。

観察期間 6 カ月目までに生着の有無が評価された 1,549 例中 1,491 例において移植腎が生着し、その生着率は 96.3% であった。生着に影響を及ぼす可能性のある要因として、同様に 20 項目において要因別について検討された。その結果、統計学的な有意差が認められた要因は、「性別（患者）（男性 95.4% (903/947 例)・女性 97.7% (588/602 例)）」、「併用薬剤（免疫抑制剤除く）の有無」（無 94.9% (728/767 例)・有 97.6% (763/782 例)）、「移植前透析期間」（10 年以上 92.8% (283/305 例)、5 年以上 10 年未満 96.7% (204/211 例)、2 年以上 5 年未満 96.0% (338/352 例)、1 年以上 2 年未満 97.2% (205/211 例)、1 年未満 98.3% (298/303 例)）、「レシピエントとの関係」（血縁 97.2% (896/922 例)・その他 94.7% (571/603 例)）及び「本剤の投与回数」（1 回 41.2% (7/17 例)・2 回 96.9% (1,483/1,531 例）の 5 要因であった。これら 5 つの要因について、申請者は次のように説明している。

他の患者背景要因で調整解析を行ったところ、要因そのものが影響している可能性を統計学的に否定できなかつた要因は、「移植前透析期間」及び「本剤の投与回数」であった。海外におけるレトロスペクティブなコホート研究においても、移植前透析期間が長くなると移植腎生着率が低下することが示唆されていることから「移植前透析期間」が生着に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えられた（Transplantation 2002; 74: 1377-81, Nephrol. Dial. Transplant. 2005; 20: 167-75）。「本剤の投与回数」について、本剤の投与が 1 回で、かつ移植腎が廃絶した 10 症例のうち、9 症例は有害事象による移植腎廃絶により本剤の 2 回目投与を中止していた。このことから、本剤の投与回数が 1 回の症例で、2 回の症例よりも生着率が低かったのは、本剤投与が 1 回のみの症例には移植腎廃絶のため本剤の 2 回目投与が実施されなかつた症例が多く含まれていることが一因である。

平成 17 年 3 月末までに登録された症例については、有効性評価項目（生存率、生着率、拒絶反応発現率）について、移植後 5 年目までの追跡調査が実施された。有効性評価項目はカプラン・マイヤー法による累積発現率で算出された（表 1）。

表 1 移植患者の生存率、移植腎の生着率、拒絶反応無発現率

観察/追跡期間	症例数	生存率	生着率	拒絶反応無発現率
6 カ月目	1,550*	98.5%	96.9%	79.0%
1 年目	376	97.5%	95.0%	77.3%
2 年目	361	96.7%	93.7%	74.6%
3 年目	336	96.2%	92.5%	73.1%
4 年目	314	95.9%	91.6%	72.5%
5 年目	302	95.5%	91.3%	72.5%

* : 生着率の母数は 1,549 例

また、有効性解析対象症例について、シクロスボリンが併用されている症例及びタクロリムスが併用されている症例を抽出し、観察期間 6 カ月目までの生存の有無、生着の有無及び拒絶反応発現の有無が両群で比較された。生存率（シクロスボリン併用群 97.3% (734/754 例)、タクロリムス併用群 97.9% (661/675 例)）、生着率（シクロスボリン併用群 97.7% (737/754 例)、タクロリムス併用群 95.5% (644/674 例)）、拒絶反応無発現率（シクロスボリン併用群 80.0% (603/754 例)、タクロリムス併用群 83.0% (560/675 例)）はいずれも類似していた。

機構は拒絶反応について、「併用薬剤（免疫抑制剤除く）有」、「ドナ一年齢 15 歳未満」及び「HLA タイプミスマッチ数（B 抗原）2」の集団では、それぞれ他の集団に比べて拒絶反応発現率が高い傾向が認められたものの、いずれの要因においても承認時までの拒絶反応発現率である 36.4%（1101 試験、4/11 例）と比較して劣る結果は認められていないことから、現時点で特段の対応が必要となるような大きな問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児（15 歳未満）、高齢者（65 歳以上）、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：小児の安全性解析対象症例は、本調査で収集された 107 症例の小児症例のうち、契約前投与開始症例 2 症例を除いた 105 症例とされた。小児における副作用発現率は 18.1%（19/105 例）であり、成人での副作用発現率 24.4%（353/1,446 例）と比べて高くなかった。また、35 kg 未満の小児における副作用発現率は 18.9%（17/90 例）であり、体重 35kg 未満の小児を除いた症例の副作用発現率 24.4%（355/1,456 例、体重不詳 5 例を除く）と比べて高くなかった。小児症例 105 例中で 2 例以上発現した副作用は、「サイトメガロウイルス感染」11.4%（12/105 例）、「高血圧」2.9%（3/105 例）、「尿路感染」1.9%（2/105 例）であり、小児症例に特徴的に発現している副作用はないと申請者は考察した。なお、日本人小児腎移植患者での製造販売後臨床試験で認められた「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用である「脳症」を発現した症例はなかった。承認時までの臨床試験において体重 10 kg 未満の患者に対する使用経験が少なかったことから、申請者は別途検討を行った。体重が 10 kg 未満の症例は 3 例が組入れられたが、特に問題となる有害事象は見られなかった。有効性については、移植後 6 カ月間時点までの拒絶反応発現率は、11.4%（12/105 例）であり、成人の 21.2%（307/1,445 例）と比べ劣る結果は認められなかった。また、生着率は、小児は 93.3%（98/105 例）であり、成人の 96.5%（1393/1,444 例）と比べ劣る結果は認められなかった。なお、体重 35 kg 未満の小児の拒絶反応発現率は 7.8%（7/90 例）であり、体重 35 kg 未満の小児以外の 21.4%（312/1,455 例）と比べ劣る結果は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：高齢者における副作用発現率は 26.6%（17/64 例）であり、非高齢者での副作用発現率 23.9%（355/1487 例）より高い発現が認められた。高齢者で 2 症例以上に認められた副作用は、「サイトメガロウイルス感染」及び「サイトメガロウイルス血症」が各 6.3%（4/64 例）、「ニューモシスティスジロヴェシ肺炎」が 3.1%（2/64 例）であり、高齢者に特徴的に発現している事象はなかった。有効性について、拒絶反応発現率は高齢者では 21.9%（14/64 例）、非高齢者では 20.5%（305/1,486 例）であり、高齢者と非高齢者の間に大きく異なる結果は認められなかった。生着率は、高齢者では 90.6%（58/64 例）、非高齢者では 96.5%（1,433/1,485 例）であり、高齢者で劣る結果が認められた。生着の有無について背景因子の影響を検討した結果、「ドナー抗 Bcold 抗体」で有意差が認められず、生着率に認められた有意差は交絡の存在によるものと考えられる。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害「有」の副作用発現率は 28.6%（12/42 例）であり、「無」の副作用発現率 23.9%（360/1,509 例）と比較して差は見られなかった。「有」で 2 例以上認められた副作用は、「サイトメガロウイルス感染」7.1%（3/42 例）であり、「無」での発現率 9.3%（141/1,509 例）と比べて特に差は認められなかった。また、有効性について、拒絶反応発現率は「有」では 26.2%（11/42 例）、「無」では 20.4%（308/1,508 例）であり差は認められなかった。生着率は「有」では 85.7%（36/42 例）であり、「無」の 96.5%（1,455/1,507 例）に比し、低い結果が認められた。生着の有無について背景因子の影響を検討した結果、「ドナー抗 Bcold 抗体」で有意差が認められず、生着率に認められた有意差は交絡の存在によるものと考えられる。

以上より、使用成績調査では、特に注意が必要な副作用は認められず、安全性上の問題点はないとの申請者は考察した。また、有効性については、有意差の認められた要因が検出されたものの、有効性上の問題点はないと申請者は考察した。

機構は、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1. 特定使用成績調査 1（薬物動態）

本調査成績はシムレクト小児用静注用 10mg 申請時に資料（調査番号 JP02）として評価された。

3-2. 特定使用成績調査 2（小児（15 歳未満））

3-2-1. 安全性

調査終了までに、調査票収集期間外に登録された 3 症例を除き、6 カ月目調査票は 77 症例が収集された。そのうち本剤投与で 20mg の記載があり 10mg の記載がなかった 1 症例（20mg 2 回投与、副作用等の発現なし）を除いた 76 症例が安全性及び有効性の解析対象症例とされた。また、追跡調査として 1 年目調査票が 42 症例、2 年目調査票が 31 症例、3 年目調査票が 6 症例収集されたが、1 年目の調査票 42 症例のうち 20mg 2 回投与の 1 症例及び調査票収集期間外に収集された 11 症例の計 12 症例を除いた 30 症例が追跡調査の解析対象とされた。2 年目調査票の 31 症例のうち 20 mg 2 回投与の 1 症例を除いた 30 症例が追跡調査の解析対象とされた。3 年目調査票は 6 症例全てが追跡調査の解析対象とされた。

再審査期間満了までに収集された、安全性解析対象症例 76 例の安全性観察期間（移植後 6 カ月）に、副作用は 12 例に 30 件認められ、副作用発現率は 15.8%（12/76 例）であった。2 例以上に認められた副作用は、「サイトメガロウイルス血症」が 7.9%（6/76 例）、「気管支炎」が 5.3%（4/76 例）、「高血圧」が 3.9%（3/76 例）、「サイトメガロウイルス感染」、「血圧低下」、「口腔ヘルペス」及び「心不全」が各 2.6%（2/76 例）であった。HAMA および HACA の有無による副作用発現の差異については、測定された全 26 例でこれらの抗体値が検出されず、検討は行なわれていない。

3-2-2. 有効性

有効性解析対象症例 76 症例中、移植後 6 カ月までに 9 症例に 11 件の拒絶反応が発現し、拒絶反応発現率は 11.8%（9/76 例）であった。11 件中 10 件の拒絶反応はステロイドパルス療法等により回復した。残り 1 件の拒絶反応は、最終観察時点においても未回復であったが、移植腎は生着していた。有効性解析対象症例 76 症例中、移植後 6 カ月までに移植腎廃絶及び死亡に至った症例はなかった。

平成 22 年 6 月 30 日までに登録された症例については、有効性評価項目（生存率、生着率、拒絶反応発現率）及び二次性悪性腫瘍の有無について、平成 24 年 5 月 8 日までの追跡調査が実施された。調査終了までに解析対象となったのは、1 年目調査票が 30 例、2 年目調査票が 30 例、3 年目調査票が 6 例であった。生存率、生着率及び拒絶反応無発現率をカプラン・マイヤーによる累積発現率で算出したところ、生存率、生着率はいずれも、6 カ月目、1 年目、2 年目、3 年目の全てで 100% であった。拒絶反応無発現率は 6 カ月目で 88.0%、1 年目で 83.4%、2 年目で 77.4%、3 年目で 55.3% であった。二次性悪性腫瘍は 2 例に 2 件（いずれも移植後リンパ増殖性障害）発現した。1 例は移植 5 カ月後に発現し、転帰は回復で、本剤を含む全ての免疫抑制剤との関連が否定されなかった。他の 1 症例は移植 7 カ月後に発現し、転帰は回復で、本剤との関連はないとされた。

機構は、本剤を小児に対して長期使用した時の安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

「シムレクト静注用 20mg」の承認条件である「国内での小児の用法・用量を検討するため、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施すること。」に対して、小児における用法用量を検討するための製造販売後臨床試験が実施された。なお、本臨床試験は、「シムレクト小児用静注用 10mg」の製造承認申請資料（試験番号 SIL-3-01）として評価された。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、使用成績調査で 209 例 323 件、小児特定使用成績調査で 8 例 25 件、特定使用成績調査で 3 例 3 件、製造販売後臨床試験 2 例 3 件、他剤の使用成績調査（サンディミュン・ネオーラル「腎移植」、「肺移植」、「ABO 血液型不適合腎

移植」)で6例16件、他剤の国内臨床試験16例31件(RAD001(サーティカン)「腎移植」)、自発報告192例343件の計435例744件であった。このうち重篤な副作用は、427例732件で、未知のものは142例214件、既知のものが359例518件であった。重篤な副作用の転帰は、回復または軽快が298例518件、未回復13例36件、回復したが後遺症の認められるもの2例4件、死亡28例67件、転帰不明48例107件であった。

未知の副作用として151例226件(重篤142例214件、非重篤11例12件)が報告され、再審査期間中に10件以上集積された副作用としては、「高尿酸血症」17例17件(非重篤17件)、「中毒性ネフロパシー」12例12件(重篤8件、非重篤4件)、「糖尿病」8例8件(重篤5件、非重篤3件)、「高血糖」3例3件(重篤1件、非重篤2件)、「血中ブドウ糖増加」3例3件(非重篤3件)が認められた。申請者はいずれの副作用についても本剤との関連を強く示唆する症例がないことから、現時点では特別な対応は不要と考え、今後とも同様の報告に留意し慎重に対処していくとした。

再審査期間中に報告された転帰死亡の副作用は37例で67件であった。その主な内訳(器官別大分類)は「感染症および寄生虫症」22例28件、「胃腸障害」6例8件、「良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)」5例5件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」3例5件であった。再審査期間中に報告された既知で重篤な副作用359例518件のうち、およそ75%が「感染症および寄生虫症」であった。また、転帰死亡と報告された副作用34件は、ショックの1件を除く残り33件は感染症に起因するものであった。移植施行患者においては、多数の免疫抑制剤併用投与を余儀なくされるため、易感染状態となることから「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に感染症に関する注意喚起が行われている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化、C型肝炎の悪化については平成23年3月に重大な副作用の項に追記されている。

また、これらの副作用については使用上の注意に既に必要な対応が行われていることから、新たな対応は必要ないと考えると申請者は説明した。

再審査期間終了後平成26年1月31日までに厚生労働省又は機構に報告された副作用は69例120件で、34例43件(35.8%)が感染症および寄生虫症であった。また、主な副作用は、「サイトメガロウイルス感染」20例20件、「移植後リンパ増殖性障害」、「糖尿病」各4例4件であった。これらの発現状況は、再審査期間中と比較して変化は認められておらず、感染症については前述の通り注意喚起を行っていることから、現時点では特別な対応は不要と考えるが、引き続き情報収集を行い、副作用に留意すると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について引き続き情報収集に努め、副作用の発現状況に留意することで特段の問題はないとの判断した。

6. 相互作用

申請者は再審査期間中に本剤との相互作用に関する報告1件を入手した。この例ではタクロリムスの血中濃度の急激な上昇が認められたが、報告医により、下痢を契機にした腸管内のタクロリムスの薬物代謝酵素CYP・P-糖蛋白の障害や腸管内での吸収部位の変化・障害が原因と考えられることから、本剤との関連性は否定されている。カルシニューリンインヒビターの経口投与時の吸収は、患者により個人差があることが知られており、本剤よりも患者背景に起因するものと考えられることから、特別な対応は不要と申請者は説明した。

また、再審査期間終了後平成26年1月31日までに本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用症例の報告はなかった。

機構は、本剤の相互作用について申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について引き続き情報収集に努め、副作用の発現状況に留意することで特段の問題はないとの判断した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成25年11月12日時点で新規同種腎移植後の急性拒絶反応の予防(米国以外)あるいは腎移植後の急性拒絶反応の予防(米国)の効能で110カ国(20mg)および61カ国(10mg)で承認、販売されている。再審査期間中に国内における緊急安全性情報の配布等の重大な措置がとられたことはなかった。EUにおいて添付文書の「警告及び使用上の注意」の項に、多剤併用免疫抑制療法による感染症のリスク増大について平成20年10月に追記されたが、国内においては既に添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に注意喚起を行っているため、

国内では特段の対応はなされなかった。

8. 研究報告

本剤の安全性に関する報告 4 報及び有効性に関する報告 1 報の計 5 報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。これらについて申請者は以下のように説明した。

8.1. 生存率について

外国第Ⅲ相臨床試験（CH1B201-39 例及び CHIB352 試験-166 例）終了後、4 年間のフォロー調査を行い、CHIB201 試験（全例献腎移植症例）の死亡率（本剤群 13%、プラセボ群 5%）に統計学的な有意差が認められた。しかし、プラセボ群の生存率が 92% と一般的な死体腎移植患者の 5 年生存率に比べて高く、CHIB352 試験の死亡率では同様の傾向が認められなかつたことから偶発的なものと考えられた。更に CHIB201 試験では、プラセボ群の追跡不能例数が比較的多かつたことも死亡率が低かった要因と推測された。一方、本剤投与群の死因は、癌 4 例（19%）、感染症 5 例（24%）、脳血管障害 2 例（10%）、心疾患 7 例（33%）、その他 3 例（14%）で、一定の傾向は認められなかつた（米国 FDA への報告）。申請者は、死体腎移植を対象とした疫学調査において、生存率は米国 81.8%（UNOS）、国内 84%（日本移植学会）と報告されており、これらの結果と比較して CHIB201 試験の本剤群の生存率（83%）に遜色が無いこと、また、CHIB352 試験では両群間に差が見られなかつたことから、CHIB201 試験のプラセボ群が偶発的に高い生存率を示したことが統計学的な有意差を示した原因と考えている。また、移植後の長期の生存、生着は、本剤の効果消失（移植後 30～45 日）以降に生じる多くの要因も関与するものと考えられ、市販後の慎重な観察が必要と考察している。

8.2. 悪性腫瘍について

腎移植後の悪性腫瘍の特徴及び悪性腫瘍発生の危険因子、特に免疫抑制剤と悪性腫瘍の関係について検討を行ったところ、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、バシリキシマブの使用及び移植時年齢が単变量解析において統計学的に有意な危険因子であった。また、多变量解析においてはタクロリムスの使用及び移植時年齢が統計学的に有意な独立した危険因子であった（日本泌尿器科学会雑誌 97（2）,413,2006）。申請者は、本剤は移植時及び移植 4 日後に投与されるものであり、維持免疫抑制剤として長期にわたり使用されるものではないことから、本剤は単变量解析においては危険因子として認められたものの、多变量解析においては認められておらず、悪性腫瘍発生に関して本剤との関連性は低く、タクロリムスなど維持免疫抑制剤として使用される薬剤の関連性が高いと考察している。

8.3. 糖尿病等について

糖尿病の既往のない標準免疫抑制療法を受けた 50 歳以上の腎移植患者 264 例を対象としたレトロスペクティブ調査において、移植後新規発症糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖値の異常の発現率が本剤非投与群に対して、本剤投与群で高かつた。また、経ロブドウ糖負荷試験結果が異常であった症例における空腹時血糖値の平均は、本剤非投与群と比較し本剤投与群は統計学的に有意に高かつた。（Nephrol. Dial. Transplant. 25,1289-1293, 2010）申請者は、本研究では本剤が血糖コントロールに影響を与える可能性を示唆しているものの、レトロスペクティブかつ比較的短期間での観察研究であり、さまざまなバイアスが含まれている可能性があることから、移植後糖尿病が発現する要因としては肥満、メタボリツクシンドローム、他の免疫抑制療法が知られている上、術後はストレスホルモンの分泌により一般的に血糖値上昇が起りやすいと考えている。これらのリスクファクターが本研究では十分コントロールされておらず、本報告のみでは本剤が血糖コントロールに影響を及ぼすとは断定できず、本剤との関与を強く示唆する症例の集積もないことから、申請者は特別な対策は不要と考えているが、今後とも類似の報告に留意し、検討を行っていくこととしている。

8.4. 肝機能障害について

VigiBase（ファーマコヴィジランスデータベース）を用いて 18 歳未満における肝機能異常発現例及び非発現例を比較検討した結果、被疑薬として報告件数が多かつた薬剤の一つとして本剤が報告された。（Br J Clin Pharmacol 70,721-728,2010）申請者は、本剤投与群において肝障害発現率

の統計学的に有意な増加が認められているものの、全例にシクロスボリンが併用されていること、シクロスボリン単独群と本剤併用群、シクロスボリン単独群と他の免疫抑制剤併用群との比較では、本剤併用群で、ROR（Reporting Odds Ratio）が高かったものの、統計学的な有意差は認められていないこと、本報告では既往歴、合併症等の患者背景、投与量、ドナー情報が得られておらず、原因の特定は困難であることから、本報告をもって特別な対策は不要と考えるが、今後とも類似の報告に留意し、検討を行っていくとしている。

8.5. 二重膜濾過血漿交換療法と本剤の血中濃度について

移植術後、二重膜濾過血漿交換療法（DFPP）を行わなかった場合と比較して術後3日目および術後9日目のDFPP施行例ではDFPP前後の本剤の血中濃度が低下した（2003年、第39回日本移植学会総会抄録）。申請者は、DFPPの原理及び本剤が抗体製剤であることより予測可能な現象であることからも、当該研究報告をもって新たな安全確保措置を講じる必要はないと考えた。

申請者は以上の1～5について、現時点では特別な対策は必要ないと考えるが、今後とも類似の報告に留意し、慎重に対処していきたいとした。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

9. 承認条件

本剤は、承認時において以下の承認条件が付された。

＜承認条件＞シムレクト静注用 20mg

国内での小児の用法・用量を検討するため、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施すること。

＜承認条件＞シムレクト小児用静注用 10mg

国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された小児患者の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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

シムレクト静注用 20mg の承認条件については、シムレクト小児用静注用 10mg 承認申請時に提出された、国内小児臨床試験（試験番号 SIL-3-01）及び国内使用成績調査（使用成績調査の中間成績を「使用成績調査」JP01として使用）及び「特定使用成績調査 1（薬物動態）」から、「国内での小児の用法・用量を検討するため、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施すること。」を満たしたものと平成20年2月に判断されている。

シムレクト小児用静注用 10mg の承認条件については、今回実施された調査内容（小児に対する調査）等を踏まえ、機構は今回の再審査対象効能・効果に係る承認条件を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上