

再審査報告書

平成 30 年 2 月 15 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	マイオザイム点滴静注用 50 mg
有 効 成 分 名	アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	糖原病 II 型
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 20 mg を隔週点滴静脈内投与する。
承 認 年 月 日	平成 19 年 4 月 18 日
再 審 査 期 間	10 年
備 考	サノフィ株式会社とジェンザイム・ジャパン株式会社の合併に伴い、平成 28 年 7 月 1 日付けで本品はジェンザイム・ジャパン株式会社からサノフィ株式会社へ承継された。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、マイオザイム点滴静注用 50 mg（以下、「本剤」）について、使用実態下での長期使用例における安全性及び有効性について確認することを目的とし、平成 19 年 6 月 11 日から平成 28 年 6 月 10 日までの調査期間内に本剤を投与した全症例を対象として、承認条件*に基づき実施された。国内 79 施設から 123 例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

*承認条件：「日本人での投与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集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、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。」

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 123 例から転院及び/又は併院に伴う重複症例 31 例を除いた 92 例が安全性集計対象症例とされ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 35.9%（33/92 例、85 件）であった。なお、承認時までに国内治験を実施していなかったが、承認時までに得られていた外国における乳児型及び小児型糖原病 II 型患者での副作用発現率 61.5%（24/39 例）に比べ高い傾向は認められていない。本調査において発現した主な副作用は、蕁麻疹 18.5%（17/85 例）、発熱 5.4%（5/85 例）、咳嗽、喘鳴、紅斑及び発疹各 4.3%（4/92 例）、血圧低下及び酸素飽和度低下各 3.3%（3/92 例）、喘息、下痢及びそう痒症各 2.2%（2/92 例）であった。本調査において多く発現していた蕁麻疹、発熱及び咳嗽は、承認時までに得られていた海外での主要な臨床試験においても認められており、副作用のプロファイルに大きな違いはなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討したところ、性別、年齢、酵素補充療法治療歴（マイオザイムによる治療歴）及び 1 回平均投与量において副作用発現率に有意差が認められた。

性別では、「男性」44.2% (23/52 例) が「女性」23.1% (9/39 例) より高い傾向が認められた。「男性」のみで複数例発現した副作用は、喘鳴及び血圧低下各 5.8% (3/52 例)、下痢及び酸素飽和度低下各 3.8% (2/52 例) であった。これらはいずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。以上より、性別による副作用発現率の関連を明確にすることはできなかったが、「男性」のみで複数例に発現した副作用はいずれも非重篤で転帰は回復又は軽快であったことから、安全対策上特記すべき事項はないと考えられた。なお、「性別未記載」1 例では、男性のみで複数例に発現した副作用のうち、喘鳴及び酸素飽和度低下が認められ、喘鳴は非重篤で転帰は回復であり、酸素飽和度低下は重篤で転帰は軽快であった。

年齢別では、「60 歳以上 70 歳未満」66.7% (2/3 例) 及び「15 歳未満」55.6% (20/36 例) で高い傾向が認められた。「60 歳以上 70 歳未満」のみで複数例発現した副作用はなく、副作用はいずれも非重篤で転帰は回復又は軽快であった。「15 歳未満」でのみ複数発現した副作用は、「発熱」13.9% (5/36 例)、喘鳴 8.3% (3/36 例)、喘息、下痢及び酸素飽和度低下各 5.6% (2/36 例) であった。これらのうち喘息の 1 例は重篤で転帰は未回復であったものの、他のいずれも非重篤で転帰は回復又は軽快であった。以上より、年齢による副作用発現率の関連を明確にすることはできなかったが、「60 歳以上 70 歳未満」でのみ発現した副作用はいずれも非重篤で転帰は回復又は軽快であり、「15 歳未満」でのみ複数例発現した副作用はほとんどが非重篤で転帰は回復又は軽快であったことから、安全対策上特記すべき事項はないと考えられた。

酵素補充療法治療歴（マイオザイムによる治療歴）では、「無」44.1% (26/59 例) が「有」19.4% (6/31 例) より高い傾向が認められた。「無」のみで複数例に発現した副作用は発疹 6.8% (4/59 例)、血圧低下 5.1% (3/59 例)、下痢及びそう痒症各 3.4% (2/59 例) であったがいずれも非重篤で転帰は回復又は軽快であり、安全対策上特記すべき事項はないと考えられた。

1 回平均投与量では、「18 mg/kg/回未満」75.0% (9/12 例) が「18 mg/kg/回以上 19 mg/kg/回未満」54.5% (6/11 例)、「19 mg/kg/回以上 20 mg/kg/回未満」23.1% (9/39 例)、「20 mg/kg/回以上」32.1% (9/28 例) より高い傾向が認められた。「18 mg/kg/回未満」のみで複数例に発現した副作用はなかった。なお、「18 mg/kg/回未満」で複数例に発現した副作用は蕁麻疹 50.0% (6/12 例) 及び発熱 25.0% (3/12 例) であったが、これらは他の区分にも見られており、いずれも非重篤で転帰は回復であったことから、安全対策上特記すべき事項はないと考えられた。

投与期間による副作用発現状況についても検討された。投与開始後 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年及び 9 年での累積の副作用発現率は、投与開始後 1 年で 19.7%であり、その後ほぼ一定の割合で副作用が発生する傾向がみられた（2 年 24.3%、3 年 26.9%、4 年 32.5%、5 年 35.6%、6 年 37.3%、7 年 37.3%、8 年 39.1%、9 年 41.4%）。本剤投与開始から 1 年以内では発現せず、1 年経過後から 9 年以内に発現した副作用は、胃腸炎、鼻咽頭炎、皮下組織膿瘍、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、気力低下、小脳梗塞、脳血管障害、浮動性めまい、頭蓋内動脈瘤、意識消失、痙攣発作、傾眠、頻脈、蒼白、呼吸困難、気胸、咽頭刺激感、呼吸筋力低下、腹痛、湿疹、膀胱機能障害、尿管結石症、倦怠感、白血球数増加各 1 例であり、副作用に偏りは認められず、本剤の長期投与時に問題となるような安全対策上特記すべき事項はないと考えた。

したがって、本剤の安全性について、使用上の注意の改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）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判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 92 例のうち、利用可能な全般改善度のデータがない 1 例を除外した 91 例が解析対象とされた。有効性は、本剤投与開始から 6 カ月毎に調査担当医により報告される糖原病 II 型の改善度をもとに、運動機能改善、心臓及び呼吸障害の糖原病 II 型の各症状を治療開始前の病態と比較して評価され、「全般改善度」については、前治療歴、患者の病態、臨床症状、各症状の改善度などを考慮し、総合的な判断により、治療開始前の病態と比較し評価された。また、各時点における改善度を「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」又は「判定不能」の 6 段階で評価し、最終評価時点の改善度が「やや改善」以上のものを改善例として改善率が算出された。

最終評価時点の全般改善度は、著明改善 4.4% (4/91 例)、改善 4.4% (4/91 例)、やや改善 11.0% (10/91 例)、不変 65.9% (60/91 例)、悪化 13.2% (12/91 例)、判定不能 1.1% (1/91 例) であり、改善率は 19.8% (18/91 例) であった。なお、「改善」以上の改善率は 8.8% (8/91 例) であった。

症状毎の改善度における改善率は、運動機能 18.7% (17/91 例)、心臓症状 12.1% (11/91 例)、呼吸障害 14.3% (13/91 例) であった。なお、改善度が「やや改善」及び「不変」の割合は、運動機能 76.9% (70/91 例)、心臓症状 80.2% (73/91 例)、呼吸障害 84.6% (77/91 例) であり、これらについては原疾患の症状の進行が抑えられていたと考えられた。「改善」以上の改善率は、運動機能 8.8% (8/91 例)、心臓症状 12.1% (11/91 例)、呼吸障害 4.4% (4/91 例) であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について検討したところ、年齢、酵素補充療法治療歴（マイオザイムによる治療歴）及び調査期間中の併用療法において「やや改善」以上の割合に差が認められた。

年齢別では、「15 歳未満」38.9% (14/36 例)、「30 歳以上 40 歳未満」8.3% (1/12 例)、「50 歳以上 60 歳未満」16.7% (1/6 例) 及び「60 歳以上 70 歳未満」33.3% (1/3 例) であったが、それ以外の区分ではいずれも 0% であった。「改善」以上の有効率では、「15 歳未満」が 22.2% (8/36 例) であったが、それ以外の区分ではいずれも 0% であった。「15 歳未満」の区分については発達段階である小児期以降に症状が発現し、発達後に効果判定を行うため、発達前と比して改善の余地が大きくなると考えられ、それが結果に影響したものと推測された。

酵素補充療法治療歴（マイオザイムによる治療歴）では、「有」3.2% (1/31 例) が「無」29.3% (17/58 例) より低い傾向が認められたが、不変以上の割合では「無」86.2% (50/58 例) と「有」83.9% (26/31 例) で差は認められなかった。「改善」以上の改善率では、「有」3.2% (1/31 例) が「無」12.1% (7/58 例) より低い傾向が認められたが、有意差は認められなかった。これは、「有」ではある程度症状が進行した状態からの評価がなされているためと考えられるが、不変以上の割合が「有」と「無」で同程度であったことから症状進行抑制を考慮すると両者に差はないと推測されるため、特段の対応を要する状況にはないとする。

調査期間中の併用療法では、「無」38.1% (8/21 例) が「有」14.3% (10/70 例) より高い傾向が認められた。また、「改善」以上の有効率においても、「無」28.6% (6/21 例) が「有」2.9% (2/70

例)であり、同様の傾向が認められた。これは、改善度が比較的よかった15歳未満の患者の割合が「無」で61.9% (13/21 例)と「有」での32.9% (23/70 例) よりもかなり高かったことに起因するものと推測された。

以上、各背景因子と有効性には特段の傾向が認められなかったため、本剤の有効性について特段の措置を講じる必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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。

2-3 特別な背景を有する者

特別な背景を有する者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者、成人型糖原病患者）については、特定使用成績調査におい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の検討が行われた。なお、本調査において、腎機能障害を有する患者及び妊産婦の症例は収集されなかった。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例92例中、小児症例は36例収集された。副作用発現率は小児55.6% (20/36 例) が非小児21.2% (11/52 例) よりも高い傾向が認められた。小児のみで複数発現した副作用は発熱13.9% (5/36 例)、喘鳴8.3% (3/36 例)、喘息、下痢及び酸素飽和度低下各5.6% (2/36 例) であり、喘息の1例が重篤で転帰は未回復であったのを除き、いずれも非重篤で転帰は回復又は軽快であった。以上のとおり、小児で見られた副作用とその発現率との関連を明確にすることはできなかったが、小児のみで複数例に発現した副作用のほとんどが非重篤で転帰は回復又は軽快であることから、安全対策上追加で特記すべき事項はないと考えられた。また、有効性に関して、有効性解析対象症例91例中、小児症例は36例収集され、やや改善以上の割合は小児38.9% (14/36 例)、非小児5.9% (3/51 例) であり有意差が認められた。なお、改善以上の割合は小児22.2% (8/36 例)、非小児0% (0/51 例) であり、同様の傾向が認められた（「2-2 有効性」の項の年齢別の考察参照）。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例92例中、高齢者症例は4例が収集された。副作用発現率は高齢者25.0% (1/4 例)、非高齢者35.7% (30/84 例) で両者に有意差はなかった。また、有効性に関して、有効性解析対象症例91例中、高齢者症例は4例収集され、やや改善以上の割合は高齢者25.0% (1/4 例)、非高齢者19.3% (16/83 例) であり、両者の割合に有意差はなかった。改善以上の割合は高齢者0% (0/4 例)、非高齢者9.6% (8/83 例) であり、同様の傾向であった。添付文書の「4.高齢者への投与」にて「高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）」との記載について、申請者は、本調査での高齢者の症例数が少ないため、「高齢者に対する安全性は確立していない」との注意喚起を継続することが妥当と考えた。また、少数ではあるが、高齢者の投与実績が得られたことから、「（使用経験がない）」については「（使用経験が少ない）」と変更することが妥当と考えた。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例92例中、肝機能障害を有する患者は8例が収集された。副作用発現率は「有」37.5% (3/8 例)、「無」35.7% (30/84 例) で両者に有意差はなかった。また、有効性に関して、有効性解析対象症例91例中、肝機能障害を有する患者は8例収集され、やや改善以上の割合は「有」12.5% (1/8 例)、「無」20.5% (17/83 例) であり、両者の割合に

有意差はなかった。改善以上の割合は「有」0% (0/8 例)、「無」9.6% (8/83 例)であり、同様の傾向であった。以上より、これらの特別な背景を有する患者の安全性及び有効性に関し、問題はないと申請者は考えた。

成人型糖原病Ⅱ型患者：安全性解析対象症例 92 例中、成人型糖原病Ⅱ型患者は 28 例が収集された。病型別の副作用発現率は乳児型 50.0% (6/12 例)、小児型 37.3% (19/51 例)、成人型 27.6% (8/29 例)であり、病型別の副作用発現率に有意差はなかった。また、有効性に関して、有効性解析対象症例 91 例中、成人型糖原病Ⅱ型患者は 28 例が収集され、「やや改善」以上の割合は、乳児型 41.7% (5/12 例)、小児型 19.6% (10/51 例)、成人型 10.7% (3/28 例)であり、有意差はなかった。海外で実施された AGLU02704 試験 (10 歳から 70 歳までの小児型及び成人型糖原病Ⅱ型患者 90 例を対象とし、本剤 20 mg/kg 又はプラセボを隔週、78 週間投与)の結果にて小児型及び成人型糖原病Ⅱ型の安全性及び有効性が示されている (N Engl J Med. 2010; 362: 1396-1406)。以上の結果より、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」にある「成人型糖原病Ⅱ型患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない」を削除することは妥当であると申請者は考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景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特段の問題はなく、提案された添付文書上の対応にて問題ないと判断した。

2-4. 重点調査項目 (抗体産生が有効性・安全性に及ぼす影響)

本剤投与による IgG 抗体産生が副作用及び改善度に影響を与える因子であるかどうかについて検討された。安全性解析対象症例 92 例中、IgG 抗体検査を実施した症例は 66 例であり、「陰性」2 例、「陽性」64 例であった。有効性解析対象症例 91 例中、IgG 抗体検査を実施した症例は 65 例であり、「陰性」2 例、「陽性」63 例であった。

IgG 抗体産生別の副作用発現率は、IgG 抗体産生「陰性」0% (0/2 例)、IgG 抗体産生「陽性」37.5% (24/64 例)であり、「陰性」の数が少なかったものの両者に有意差は認められなかった。抗体価区分による副作用発現率は、「400 未満」14.3% (1/7 例)、「400 以上 3200 未満」42.9% (15/35 例)、「3200 以上」36.4% (8/22 例)であり、各抗体価区分の副作用発現率に有意差は認められなかった。

IgG 抗体産生別の過敏反応の副作用発現率は、IgG 抗体産生「陰性」0% (0/2 例)、IgG 抗体産生「陽性」29.7% (19/64 例)であり、「陰性」の数が少なかったものの両者に有意差は認められなかった。抗体価区分による過敏反応の副作用発現率は、「400 未満」14.3% (1/7 例)、「400 以上 3200 未満」34.3% (12/35 例)、「3200 以上」27.3% (6/22 例)であり、各抗体価区分の過敏反応の発現率に有意差は認められなかった。

本剤投与当日に発現した副作用を投与関連反応 (Infusion-Associated Reaction : IAR) の副作用と定義して検討を行ったところ、IgG 抗体産生別の IAR の発現率は、IgG 抗体産生「陰性」0% (0/2 例)、IgG 抗体産生「陽性」35.9% (23/64 例)であり、「陰性」の数が少なかったものの両者に有意差は認められなかった。抗体価区分による IAR の発現率は、「400 未満」14.3% (1/7 例)、「400 以上 3200 未満」42.9% (15/35 例)、「3200 以上」31.8% (7/22 例)であり、各抗体価区分の IAR の発現率に有意差は認められなかった。

また、IgG 抗体産生別の「やや改善」以上の症例の割合は、IgG 抗体産生「陰性」0% (0/2 例)、IgG 抗体産生「陽性」22.2% (14/63 例) であり、「陰性」の数が少なかったものの両者に有意差は認められなかった。抗体価による「改善」以上の症例の割合は、「400 未満」42.9% (3/7 例)、「400 以上 3200 未満」17.6% (6/34 例)、「3200 以上」22.7% (5/22 例) であり、それぞれの症例数は少なかったものの有意差は認められなかった。なお、「改善」以上の症例の割合は、IgG 抗体産生「陰性」0% (0/2 例)、IgG 抗体産生「陽性」11.1% (7/63 例) であり、「陰性」の数が少なかったものの両者に有意差は認められなかった。抗体価による「改善」以上の症例の割合は、「400 未満」42.9% (3/7 例)、「400 以上 3200 未満」8.8% (3/34 例)、「3200 以上」4.5% (1/22 例) であり、それぞれの症例数は少なかったものの有意差が認められた。

以上のとおり、IgG 抗体産生の有無又は抗体価区分による副作用発現率、過敏反応の発現率、IAR の発現率はいずれも有意差は認められず、本剤投与による IgG 抗体産生に関して、使用上の注意改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した。また、IgG 抗体産生の有無又は抗体価区分による「改善」以上の症例の割合には有意差が認められず、本剤投与による IgG 抗体産生に関して、有効性についての特段の措置を講じる必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤による IgG 抗体産生と副作用、過敏反応、IAR 及び改善の関係について安全性及び有効性に関し特段の措置を講じるべき事項はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は 11 例 14 件であった。そのうち、既知・重篤な副作用は 5 例 5 件で、その内訳はアナフィラキシーショック 2 件、アナフィラキシー様反応、蕁麻疹、酸素飽和度低下各 1 件であったが、いずれも転帰は回復又は軽快であり、詳細不明の 1 例を除き、本剤の投与を継続していた。報告した既知の副作用の推移からも特記すべき発現傾向の変化はなく、既知・重篤な副作用について新たな所見は認められなかった。また、未知・重篤な副作用は 6 例 9 件で、その内訳は、意識消失、小脳梗塞、頭蓋内動脈瘤、痙攣発作、喘息、呼吸困難、気胸、筋力低下、疾患進行各 1 件であった。このうち、意識消失、小脳梗塞、頭蓋内動脈瘤、疾患進行の 2 例 4 件は転帰死亡であった。意識消失、小脳梗塞、頭蓋内動脈瘤、痙攣発作は同一症例に認められた。当該症例は、本剤初回投与開始約 1 年 3 カ月後に痙攣が発現したが同日回復し、その約 2 カ月後、本剤投与開始約 12 時間後に意識消失が発現し、他院へ転院後に多発性小脳梗塞・脳底動脈瘤乖離と診断され脳低温療法を開始されたが死亡した症例であった。糖原病 II 型の症例にて動脈解離や脳底動脈瘤の発現がこれまでも報告されていることから原疾患に起因する可能性が考えられた。疾患進行による死亡は、本剤初回投与開始約 6 年 7 カ月後に認められたものであるが、詳細不明のため評価困難であった。喘息については、原疾患である呼吸器症状の関連が否定できないと考えられ、呼吸困難については前投薬の薬剤の可能性も考えられ、気胸の 1 例と筋力低下の 1 例はいずれも詳細不明のため評価困難であった。以上より、本剤との因果関係を明確に示唆する症例の集積はないことから、現時点では使用上の注意の改訂等特別な措置は必要ないとする。

再審査期間中に入手した未知の副作用は 28 例 47 件であった。そのうち、3 件以上報告されたのは、喘鳴 7 件、喘息 5 件、呼吸困難 3 件であった。喘鳴については、平成 26 年 6 月に使用上の注意の「重大な副作用」の項に IAR の症状として追記して注意喚起がなされている。喘息 3 例 5

件（重篤 1 件、非重篤 4 件）及び呼吸困難 3 例 3 件（重篤 1 件、非重篤 2 件）については、警告、重要な基本的注意及び重大な副作用に IAR を記載し一定の注意喚起を行っていることを踏まえ、現時点では使用上の注意の改訂等の特別な措置は講じないが、今後も副作用情報の収集に努め、集積状況、事象の重篤性や特性等を勘案した上で使用上の注意の改訂を検討する（重篤事象については前述）。

また、再審査期間中に感染症に関する症例の報告はなかった。

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. 相互作用

再審査期間中に収集した相互作用の症例はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 29 年 12 月現在、米国及び欧州諸国をはじめ 70 カ国以上で承認・販売されている。再審査期間中に提出された外国の措置報告は、いずれも安全性に関する措置 7 件であった。1 件目は、2007 年 5 月に企業中核データシート（以下、「CCDS」）が改訂され、安全性、非臨床及び貯法の内容が変更・追加されたものであった。安全性については、アナフィラキシー反応（ショック、心停止の症例を含む）が認められる旨、IgG 抗体産生の定期的モニタリングを推奨する旨、心肥大を有する乳児、重大な呼吸機能障害のある患者への投与時の適切な処置として心肺甦生機能装置の使用等が記載された。これらについては、警告、重要な基本的注意、重大な副作用の項において、重度の過敏症、アナフィラキシー反応、IAR に関する注意を記載していること、IgG 抗体検査を行うことが望ましい旨記載していること等から特段の対応は不要と考えた。また、非臨床については安全性薬理試験の結果、生殖機能障害の追加、貯法については、溶解・希釈液の遮光保存が追加されたが、現行添付文書の記載の内容、本剤の使用状況等から対応は不要と考えた。2 件目は、動物の生殖毒性試験結果に対する英国規制当局からの意見に基づき CCDS に安全性及び非臨床の項目が追加されたもので、これについて検討した結果、平成 21 年 12 月に使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項に、ウサギの胚・胎児発生に関する試験において流産と早産が少数例観察された旨が追記された。3 件目は、遅発型糖原病に関する臨床試験結果に基づき CCDS の安全性の項目に免疫関連反応としてのネフローゼ症候群が追記されたもので、これについて検討した結果、平成 23 年 9 月に使用上の注意の「重大な副作用」の項にネフローゼ症候群に関する事項が追記された。4 件目は 1 件目の CCDS 改訂に基づく米国添付文書の改訂についての報告であった。5 件目は、本剤調製時にある特定の種類の針を使用した場合、ゴム栓を針が穿過した箇所又は針に黒いゼラチン質の物質が認められたとの報告であったが、本剤の品質に関連するものでなく、また、当該物質は調製された溶液に溶解せず、本剤を投与する際、0.2 µm のメンブレンフィルターを使用することで除去されるため、これを推奨するよう対応し、その後再審査申請時点までに同様の報告等はなかった。残り 2 件は米国工場での製品に関する措置であった。1 件目の培養工程でウイルスが検出されて製造を一時中止したとの報告については、供給不足が懸念されたため新たな製造所を追加する一部変更承認申請を行って対応した。2 件目は、

海外の特定の工場において全数目視検査の検出レベルが低く不溶性異物が混入した製品が流通した可能性が高いことから投与前の目視検査の実施等を促すレターが発出された旨の報告であったが、本邦へ輸入した後も再度国内製造所において全数外観検査を実施していることから本邦では異物が混入した製品の流通の可能性はほとんどないため、自主回収は行っていない。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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。

6. 研究報告

再審査期間中に申請者が機構に報告した研究報告はなかった。

7. 承認条件

再審査対象の効能・効果の承認時において、以下の承認条件が付されている。

日本人での投与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集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、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。

機構は、以上の特定使用成績調査の成績、自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ、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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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