

再審査報告書

令和2年2月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	サイモグロブリン点滴静注用 25 mg
有効成分名	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*
承認の 効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>中等症以上の再生不良性貧血</u> 2. <u>造血幹細胞移植の前治療</u> 3. <u>造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病</u> 4. <u>下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療</u> <ol style="list-style-type: none"> ① <u>腎移植</u> ② <u>肝移植、肺移植、脾移植、小腸移植</u> ③ <u>心移植</u>
承認の 用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>中等症以上の再生不良性貧血</u> 通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5~3.75 mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 500 mL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。 2. <u>造血幹細胞移植の前治療</u> 通常、1日1回体重1 kg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 mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 500 mL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。 3. <u>造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病</u> 通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5~3.75 mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 500 mL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。 4. <u>臓器移植後の急性拒絶反応の治療</u> <ol style="list-style-type: none"> ① <u>腎移植の場合</u> 通常、1日1回体重1 kg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 mgを、1バイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン25 mg)あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 50 mL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。 ② <u>肝移植、肺移植、脾移植及び小腸移植の場合</u> 通常、1日1回体重1 kg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 mgを、1バイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン25 mg)あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 50 mL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。 ③ <u>心移植の場合</u> 通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5~2.5 mgを、1バイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン25 mg)あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 50 mL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。
承認年月日	<ol style="list-style-type: none"> 1~3. <u>平成20年7月16日</u> 4.① <u>平成23年4月22日</u> 4.②③ <u>平成26年9月19日</u>
再審査期間	<ol style="list-style-type: none"> 1~3. <u>10年(平成20年7月16日~平成30年7月15日)</u> 4.① <u>1~3.の残余期間(平成23年4月22日~平成30年7月15日)</u> 4.②③ <u>4年(平成26年9月19日~平成30年9月18日)</u>

承認条件	<p>1～3. <u>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。</u></p> <p>4.① <u>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。</u></p> <p>4.②③ 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。</p>
備考	<p>※平成 20 年 8 月 25 日付け、サノフィ・アベンティス株式会社からジェンザイム・ジャパン株式会社へ、平成 24 年 10 月 1 日付け、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製造販売承認が承継された。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、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（別紙参照）。

また、今回の再審査対象の効能・効果に係る承認条件 1～3.及び 4.①については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サイモグロブリン点滴静注用 25 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2～6 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血）の概要

使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血）	
目的	「中等症以上の再生不良性貧血」患者への本剤投与における安全性及び有効性を把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	「中等症以上の再生不良性貧血」が確定診断された患者
実施期間	平成 20 年 11 月～平成 26 年 5 月
目標症例数	2,625 例
観察期間	6 カ月間
実施施設数	422 施設
収集症例数	1,911 例
安全性解析対象症例数	1,892 例
有効性解析対象症例数	1,796 例
備考	

表 2 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血：長期間観察）の概要

特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血：長期間観察）	
目的	「中等症以上の再生不良性貧血」の患者に対し、本剤を投与した場合の長期的な有効性を把握する。
調査方法	連続登録調査方式
対象患者	「中等症以上の再生不良性貧血」が確定診断された患者
実施期間	平成 20 年 11 月～平成 28 年 11 月
目標症例数	150 例
観察期間	3 年間
実施施設数	31 施設
収集症例数	158 例
安全性解析対象症例数	該当なし
有効性解析対象症例数	146 例
備考	

表 3 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）の概要

特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）	
目的	「造血幹細胞移植患者の前治療」において、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	「造血幹細胞移植の前治療」の患者
実施期間	平成 20 年 11 月～平成 28 年 11 月
目標症例数	630 例
観察期間	3 年間
実施施設数	151 施設
収集症例数	1,704 例
安全性解析対象症例数	1,696 例
有効性解析対象症例数	1,612 例

備考	
----	--

表4 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療：ATG 非投与症例との比較検討）の概要

特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療：ATG 非投与症例との比較検討）	
目的	「造血幹細胞移植の前治療」のため本剤を投与された症例 [*] と、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（以下、「ATG」）非投与症例 [#] の背景因子を考慮した比較を行い、急性GVHD抑制効果を検討する。 ※特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）で収集 #外部対照
調査方法	本剤症例：全例調査方式 ATG 非投与症例：データベース調査
対象患者	本剤症例：特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）で収集された有効性解析対象症例 ATG 非投与症例：平成17年1月1日から平成21年12月31日までの間にATG非投与の造血幹細胞移植（自家移植を除く）が行われ、データベース（移植登録一元管理プログラム）に入力された症例
実施期間	平成22年11月～平成24年3月
目標症例数	ATG 非投与症例：300例以上
観察期間	3年間
実施施設数	11施設
収集症例数	ATG 非投与症例：325例
安全性解析対象症例数	該当なし
有効性解析対象症例数	ATG 非投与症例：259例
備考	

表5 特定使用成績調査（造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病）の概要

特定使用成績調査（造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病）	
目的	「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」の患者に対して、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」の患者
実施期間	平成20年11月～平成26年5月
目標症例数	1,050例
観察期間	6カ月
実施施設数	76施設
収集症例数	365例
安全性解析対象症例数	361例
有効性解析対象症例数	325例
備考	

表6 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）の概要

特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）	
目的	腎移植後の急性拒絶反応の患者を対象に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	「腎移植後の急性拒絶反応」の患者
重点調査項目	Infusion reaction、血球減少、血清病、感染症、悪性腫瘍、PTLD ^{*1}
実施期間	平成23年4月～平成29年9月
目標症例数	200例
観察期間	6カ月 ^{*2}
実施施設数	44施設
収集症例数	333例
安全性解析対象症例数	332例
有効性解析対象症例数	271例
備考	^{*1} ：Post-transplant lymphoproliferative disorders、移植後リンパ増殖性疾患

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は、63.5%（1,201/1,892例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合100%（38/38例）を考慮すると高くはなかった。発現した主な副作用（発現件数25件以上）を表7に示す。

表7 主な副作用の発現状況（基本語別）

副作用の種類	発現件数
発熱	413
発熱性好中球減少症	201
白血球数減少	103
サイトメガロウイルス血症	100
サイトメガロウイルス感染	68
肝障害	65
発疹	63
血小板数減少	59
敗血症	55
肝機能異常	52
好中球数減少	52
肺炎	43
帯状疱疹	41
口腔ヘルペス	37
血清病	35
リンパ球数減少	35
気管支肺炎アスペルギルス症	31
高血圧	30
悪心	30
好中球減少症	30
蕁麻疹	29
サイトメガロウイルス検査陽性	28
口内炎	28
下痢	27
紅斑	27
関節痛	27
末梢性浮腫	27
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27

MedDRA/J version 21.0

4.2 特定使用成績調査

4.2.1 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血：長期間観察）

本試験の目的は、有効性の観察であることから安全性の検討は行わなかった。

4.2.2 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は、50.6%（858/1,696例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合100%（91/91例）と比較して高くはなかった。発現した主な副作用（発現件数25件以上）表8に示す。

表8 主な副作用の発現状況（基本語別）

副作用の種類	発現件数
発熱	342
サイトメガロウイルス血症	141
発熱性好中球減少症	140
サイトメガロウイルス感染	77
サイトメガロウイルス検査陽性	49
エプスタイン・バーウイルス感染	41
好中球減少症	41
肝機能異常	38
下痢	37
血小板数減少	37
高血圧	33
ブドウ球菌性敗血症	33
口内炎	32
肺炎	29
敗血症	28
出血性膀胱炎	27
発疹	26
移植後リンパ増殖性障害	26
肝障害	26
気管支肺炎アスペルギルス症	26

MedDRA/J version 21.0

4.2.3 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療：ATG非投与症例との比較検討）

本試験の目的は、有効性の観察であることから安全性の検討は行わなかった。

4.2.4 特定使用成績調査（造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は、28.3%（102/361例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合96.8%（30/31例）と比較して高くはなかった。発現した主な副作用（発現件数5件以上）を表9に示す。

表9 主な副作用の発現状況（基本語別）

副作用の種類	発現件数
サイトメガロウイルス血症	13
発熱	12
サイトメガロウイルス感染	9
気管支肺炎アスペルギルス症	7
ブドウ球菌性敗血症	6
血小板数減少	6
エプスタイン・バーウイルス感染	5
ウイルス性出血性膀胱炎	5

MedDRA/J version 21.0

4.2.5 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）

4.2.5.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は、58.7%（195/332 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 100%（7/7 例）と比較して高くはなかった。発現した主な副作用（発現件数 5 件以上）を表 10 に示す。

表 10 主な副作用の発現状況（基本語別）

副作用の種類	発現件数
発熱	66
白血球数減少	38
サイトメガロウイルス感染	35
サイトメガロウイルス血症	25
白血球減少症	24
血小板数減少	16
血小板減少症	14
悪寒	11
下痢	10
倦怠感	10
好中球数減少	10
尿路感染	9
貧血	7
好中球減少症	7
頭痛	6
静脈炎	6
肝機能異常	6
肺炎	5
高尿酸血症	5

MedDRA/J version 21.0

4.2.5.2 重点調査項目

重点調査項目として、infusion reaction、血球減少、血清病、感染症、悪性腫瘍及び PTLD¹⁾ を設定した。

重点調査項目のうち、血清病及び PTLD に該当する副作用は認められなかった。

Infusion reaction に該当する副作用は 74 例 121 件発現し、副作用発現割合は 22.3%（74/332 例）であった。主な副作用は、発熱 59 件、悪寒 11 件、倦怠感 7 件であった。また、重篤な副作用は 6 例 16 件あり、主な重篤な副作用は発熱 5 件であった。

血球減少に該当する副作用は 96 例 120 件発現し、副作用発現割合は 28.9%（96/332 例）であった。主な副作用は、白血球数減少 38 件、白血球減少症 24 件であった。また、重篤な副作用は 14 例 16 件あり、主な重篤な副作用は白血球数減少 5 件であった。

感染症に該当する副作用は 81 例 104 件発現し、副作用発現割合は 24.4%（81/332 例）であった。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染 35 件、サイトメガロウイルス血症 25 件であった。また、重篤な副作用は 26 例 31 件あり、主な重篤な副作用は、サイトメガロウイルス感染及び尿路感染が各 6 件であった。重篤な副作用のうち、副作用による転帰死亡と報告された症例は敗血症 2 件のみであった。

¹⁾ post-transplant lymphoproliferative disorders、移植後リンパ増殖性疾患

悪性腫瘍に該当する副作用は認められなかった。本剤投与開始から1年以降（最長2年まで）の患者の状況が入手できた317例において、悪性腫瘍の発現は4件（悪性リンパ腫、左固有腎癌、原発性脳悪性リンパ腫及び肺腺癌）であったが、担当医より本剤との関連性は否定された。本調査において認められた悪性腫瘍は4件と少なく検討は困難であった。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は未知・重篤606例1,014件、既知・重篤1,019例2,107件、未知・非重篤449例699件であった。感染症報告はなかった。転帰死亡の副作用は362例534件であり、そのうち210例249件が感染症および寄生虫症（器官別大分類）であった。転帰死亡の症例は、疾患、併用薬、合併症、造血幹細胞移植、移植後合併症等の複数の要因の関与が考えられる症例が多く、また副作用の発現に明確な傾向の変化が認められないことから、現時点で新たな安全対策措置は不要と判断した。

再審査期間中に収集した全ての副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は929例1,614件であり、主な副作用（発現総数25件以上）は表11のとおりであった。いずれの副作用についても、本剤以外に併用薬、原疾患、合併症、移植等の影響が考えられ、本剤投与との因果関係が明確ではないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今度も同様の情報収集に努めることとした。

表11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	929	1,614	577	929	439	685
感染症および寄生虫症	227	271	220	264	7	7
敗血症	27	27	27	27	0	0
肺炎	37	37	37	37	0	0
代謝および栄養障害	107	132	20	24	89	108
低カリウム血症	25	25	2	2	23	23
胃腸障害	152	179	32	38	123	141
口内炎	64	65	5	5	59	60
腎および尿路障害	83	89	60	62	26	27
腎機能障害	27	27	15	15	12	12

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

5.1.1 使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血）

有効性は、表12に従い再生不良性貧血の「最重症・重症」又は「やや重症・中等症」の重症度に応じて、担当医により Complete response（以下、「CR」） Partial response（以下、「PR」）及び No response（以下、「NR」）が判定され、CR及びPRを奏効例として、その有効性解析対象症例に対する割合（奏効率）が評価された。また、本剤投与後の生存率については Kaplan-Meier 法に基づき評価した。

表 12 有効性評価

対象症例	判定基準
最重症、重症	CR： ・ヘモグロビン値正常 ・好中球 >1,500/ μ L ・血小板 >150,000/ μ L PR： ・輸血からの離脱 ・重症と判定されない NR： ・重症のまま
やや重症、中等症	CR： ・ヘモグロビン値正常 ・好中球 >1,500/ μ L ・血小板 >150,000/ μ L PR： 以下のいずれかを満たす。 ・輸血からの離脱（輸血が必要であった場合） ・少なくとも1つの血球系の値の2倍増加又は正常化 ・前値からの以下の増加 - ヘモグロビンで3 g/dL（前値が6 g/dL 以下の場合） - 好中球で500/ μ L（前値が500/ μ L 以下の場合） - 血小板で20,000/ μ L（前値が20,000/ μ L 以下の場合） NR： ・さらに悪化するか、CR 又は PR に当てはまらない

「最重症・重症」での奏効率は43.8%（474/1,085例）、「やや重症・中等症」での奏効率は63.4%（360/568例）であった。症例数及び評価方法が異なるため直接的な比較に限界はあるが、初回承認時の臨床試験における有効率17.9%（5/28例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。また、3カ月後及び6カ月後の生存率はそれぞれ91.0%及び88.4%であり、初回承認時の臨床試験における1年後の生存率89.3%と比較して同程度であった。

5.2 特定使用成績調査

5.2.1 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血：長期間観察）

有効性は、表12に従い再生不良性貧血の「最重症・重症」又は「やや重症・中等症」の重症度に応じて、担当医によりCR、PR及びNRが判定され、CR及びPRを奏効例として、その有効性解析対象症例に対する割合（奏効率）が評価された。また、本剤投与後の生存率についてはKaplan-Meier法に基づき評価した。

「最重症・重症」での奏効率は53.6%（45/84例）、「やや重症・中等症」での奏効率は76.9%（40/52例）であった。症例数及び評価方法が異なるため直接的な比較に限界はあるが、初回承認時の臨床試験における有効率17.9%（5/28例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。また、12カ月後、24カ月後及び36か月後の生存率はそれぞれ89.6%、87.7%及び84.6%であり、初回承認時の臨床試験における1年後、2年後及び3年後の生存率89.3%、78.4%及び74.7%と比較して同程度であった。

5.2.2 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）

有効性は、以下により評価された。

- ① 急性 GVHD 発現率 (Grade II 以上) (急性 GVHD (Grade II 以上) が発現した症例の割合)
- ② 移植後の生存率 (Kaplan-Meier 法に基づく)
- ③ 移植片の生着率 (Kaplan-Meier 法に基づく)

結果は、表 13 のとおりであり、症例数及び移植片の生着率の評価方法が異なるため直接比較に限界はあるが、初回承認時の臨床試験における急性 GVHD 発現率、移植後の生存率、移植片の生着率と同程度であった。

表 13 有効性評価の結果

項目	結果	参考：初回承認時
急性 GVHD 発現率 (Grade II 以上)	28.0% (451/1612 例)	18.3% (13/71 例)
移植後の生存率	移植後 6 ヶ月：71.5% 移植後 12 ヶ月：62.6% 移植後 36 ヶ月：56.1%	治験終了後 1 年：56.6% 治験終了後 3 年：51.0%
移植片の生着率	移植後 1 ヶ月：85.7% 移植後 3 ヶ月：93.2%	移植後 30 日：80.0% (56/70 例) 移植後 100 日：81.4% (57/70 例) 注：初回承認時の生着率は生着例数 / 対象例数で算出された。

5.2.3 特定使用成績調査 (造血幹細胞移植の前治療：ATG 非投与症例との比較検討)

本剤投与症例と、本剤を含む ATG 製剤非投与症例 (外部対照) における日本造血細胞移植学会の GVHD の診断と治療に関するガイドラインの重症度分類 Grade II 以上の急性 GVHD 発現について、治療法 (ATG(-)、ATG(+))、移植の対象疾患 (悪性、非悪性)、造血幹細胞の起源 (骨髄、末梢、臍帯血)、ドナーの種類 (同胞、血縁 (非同胞)、非血縁)、その他の合併症・既往歴 (なし、既往歴あり、合併症あり)、治療薬剤 (タクロリムス) の有無、治療薬剤 (ミコフェノール酸モフェチル) の有無を因子としたロジスティック回帰分析を行ったところ、本剤投与のオッズ比は 0.53 (95%信頼区間：[0.39, 0.71]) であった。以上より、本剤投与による急性 GVHD 抑制が示されたものとする。

5.2.4 特定使用成績調査 (造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病)

有効性は、表 14 に従い、担当医により、CR、PR、Mixed response (以下、「MR」)、Progression (以下、「PG」) 及び No change (以下、「NC」) が判定され、CR 及び PR を奏効例として、有効性解析対象症例に対する割合 (奏効率) として評価された。また、本剤投与後の生存率について Kaplan-Meier 法に基づく評価も行った。

表 14 有効性評価

判定基準
CR：急性 GVHD によるすべての臓器障害消失
PR：少なくとも一臓器の stage が改善し、他の臓器の stage が悪化しない場合
MR：少なくとも一臓器の stage が改善したが、他の臓器の stage が悪化した場合
PG：少なくとも一臓器の stage が悪化し、他の臓器の stage の改善がみられない場合
NC：いずれの臓器障害において、改善も悪化もみられない場合

結果は、奏効率 62.1% (144/232 例) であり、症例数及び評価方法が異なるため直接比較に限界はあるが、初回承認時の臨床試験における有効率 66.7% (16/24 例) と同程度であった。また、3 ヶ月後及び 6 ヶ月後の生存率は各々 48.2% 及び 36.9% であり、初回承認時の臨床試験における 100

日目及び 300 日目の生存率 45.8%及び 33.3%と同程度であった。

5.2.5 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）

有効性については、有効率及び移植片の非廃絶率（Kaplan-Meier 法）を評価した。

5.2.5.1 有効率

血清クレアチニン値を評価項目とし、本剤投与開始前、投与終了時及び投与終了 14 日後に血清クレアチニン値に基づいて、投与開始時よりも改善している症例を有効、悪化している症例を無効と評価した。

血清クレアチニン値での評価可能であった症例での有効症例の割合（有効率）は表 15 のとおりであった。最終評価時の有効率は 70.3%（102/145 例）であった。腎移植における拒絶反応治療試験（国内臨床研究）において、血清クレアチニン値による有効性評価の有効率は 80.0%（4/5 例）であり、本調査の結果と大きな差はなかった。

表 15 有効率

評価時期	解析対象症例数	有効症例数	無効症例数	有効率 (%)
本剤投与終了時	139	106	33	76.3
本剤投与終了後 14 日	119	82	37	68.9
最終評価時	145	102	43	70.3

5.2.5.2 移植片の非廃絶率

有効性解析対象症例の移植片における非廃絶率の経時推移において、6 カ月経過時点での累積廃絶例数は 25 例であり、移植片の 6 ヶ月非廃絶率は 90.5%であった。なお、有効性解析対象症例 264 例中、本剤投与開始から 1 年以降（最長 2 年まで）の患者の状況が入手できた 251 例のうち、198 例が非廃絶症例であった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において、緊急安全性情報の配布、出荷停止の措置は実施していない。

再審査期間中に、機構に報告した外国の措置報告は 5 件あり、研究報告はなかった。表 16 に措置報告の概要を示す。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行った。再審査申請時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 16 措置報告の概要

報告	概要
措置報告	海外で本剤に関する回収の情報 5 件（平成 20 年 9 月、平成 21 年 9 月、平成 22 年 10 月、平成 25 年 7 月、平成 26 年 3 月）
備考	平成 22 年 10 月及び平成 26 年 3 月の外国措置報告については、同一ロットの国内輸入はなかったものの、予防的措置として、同時期に製造された国内流通ロットを回収している。

7. その他

承認審査時の議論を踏まえ、製造販売後に情報収集し一定期間後に評価することとされていた表 17 の事項について、申請者は、再審査申請時点で評価を行ったところ、新たな安全対策措置を必要とする事項はなかったと説明した。

表 17 製造販売後に情報収集し、一定期間後に評価することとされていた事項

効能・効果	事 項
中等症以上の再生不良性貧血	<ul style="list-style-type: none"> ・小児における有効性及び安全性 ・複数回投与例における有効性・安全性 ・二次性悪性腫瘍の発症率 ・投与量
造血幹細胞移植の前治療	<ul style="list-style-type: none"> ・小児における有効性及び安全性 ・複数回投与例における有効性・安全性 ・二次性悪性腫瘍の発症率 ・幹細胞源の違いによる影響
造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	<ul style="list-style-type: none"> ・小児における有効性及び安全性 ・複数回投与例における有効性・安全性 ・二次性悪性腫瘍の発症率 ・投与量

8. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、今回の再審査対象の効能・効果に係る承認条件について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上