

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"> <li>1. 中等症以上の再生不良性貧血</li> <li>2. 造血幹細胞移植の前治療</li> <li>3. 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病</li> <li>4. 下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療             <ol style="list-style-type: none"> <li>①腎移植</li> <li>②肝移植、肺移植、膵移植、小腸移植</li> <li>③心移植</li> </ol> </li> </ol>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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。</li> <li>2. 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。</li> <li>3. 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。</li> <li>4. 臓器移植後の急性拒絶反応の治療             <ol style="list-style-type: none"> <li>①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。</li> <li>②肝移植、肺移植、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。</li> <li>③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。</li> </ol> </li> </ol>
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> <li>1～3. 平成20年7月16日</li> <li>4.① 平成23年4月22日（腎移植）</li> <li>4.②③ 平成26年9月19日（肝移植、肺移植、膵移植、小腸移植、心移植）</li> </ol>
再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> <li>1～3. 10年（平成20年7月16日～平成30年7月15日）</li> <li>4.① 1～3.の残余期間（平成23年4月22日～平成30年7月15日）</li> <li>4.②③ 4年（平成26年9月19日～平成30年9月18日）</li> </ol>

承認条件	<p>1～3. 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。</p> <p>4.① 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。</p> <p><u>4.②③</u> <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。</u></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・効果にかかる承認条件 4.②③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は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。加えて、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動が適切に実施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、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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"> <li>・ショック・アナフィラキシー</li> <li>・注入に伴う反応 (サイトカイン放出症候群)</li> <li>・感染症</li> <li>・リンパ増殖性障害 (PTLD<sup>1)</sup>)</li> <li>・血球減少 (血小板減少症、白血球減少症等)</li> <li>・重篤な肝障害</li> <li>・発熱性好中球減少症</li> <li>・進行性多巣性白質脳症 (PML<sup>2)</sup>)</li> <li>・BK ウイルス腎症</li> <li>・間質性肺炎</li> <li>・出血傾向</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・悪性新生物 (悪性疾患)</li> <li>・播種性血管内凝固</li> <li>・急性腎不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> </ul>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査 (中等症以上の再生不良性貧血 (長期))</li> <li>・特定使用成績調査 (造血幹細胞移植の前治療) (全例)</li> <li>・特定使用成績調査 (腎移植後の急性拒絶反応の治療) (全例)</li> <li>・特定使用成績調査 (肝移植、肺移植、膵移植、小腸移植、心移植後の急性拒絶反応の治療) (全例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査 (中等症以上の再生不良性貧血 (長期))</li> <li>・特定使用成績調査 (造血幹細胞移植の前治療) (全例)</li> <li>・特定使用成績調査 (造血幹細胞移植の前治療：ATG 非投与群との比較検討)</li> <li>・特定使用成績調査 (腎移植後の急性拒絶反応の治療) (全例)</li> <li>・特定使用成績調査 (肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、心移植後の急性拒絶反応の治療) (全例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

サイモグロブリン点滴静注用 25 mg の特定使用成績調査	
目的	肝移植、肺移植、膵移植、小腸移植、心移植後の急性拒絶反応の治療の患者を対象に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を把握する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ショック・アナフィラキシー</li> <li>・注入に伴う反応 (サイトカイン放出症候群を含む)</li> </ul>

<sup>1)</sup> post-transplant lymphoproliferative disorders (移植後リンパ増殖性疾患)

<sup>2)</sup> progressive multifocal leukoencephalopathy

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症</li> <li>・PTLD</li> <li>・血球減少（血小板減少症、白血球減少症等）</li> <li>・重篤な肝障害</li> <li>・発熱性好中球減少症</li> <li>・PML</li> <li>・BK ウイルス腎症</li> <li>・間質性肺炎</li> <li>・出血傾向</li> <li>・悪性新生物（悪性疾患）</li> <li>・播種性血管内凝固</li> <li>・急性腎不全</li> </ul>
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤の効能・効果のうち、肝移植、肺移植、膵移植、小腸移植、心移植後の急性拒絶反応の治療の患者
実施期間	平成 26 年 9 月～平成 29 年 9 月
目標症例数	全例
観察期間	6 カ月間 なお、生着、生存及び悪性腫瘍については、本剤投与開始 2 年後にさらに確認する。
実施施設数	9 施設
収集症例数	47 例
安全性解析対象症例数	47 例
有効性解析対象症例数	37 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

### 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 特定使用成績調査

##### 4.1.1 安全性検討事項

本調査の解析対象症例の移植臓器ごとの内訳は、肝臓移植 21 例、肺移植 10 例、膵臓移植 13 例及びその他 3 例であり、心臓及び小腸移植の症例はなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は表4のとおりであった。重篤な副作用は7例17件で、主な重篤な副作用はサイトメガロウイルス血症4例及び低酸素症2例（転帰はいずれも回復又は軽快）、敗血症1例（転帰は死亡、本剤との因果関係不明）であったが、いずれの事象も発現症例数は少なく、現時点においては特段の対応は必要ないと考える。したがって、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、特段の対応をする必要はないと判断した。

なお、安全性解析対象症例中、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のは 43 例であり、このうち 38 例の生存が確認された<sup>3)</sup>。

<sup>3)</sup> 差分 5 例のうち、2 例は肺、肝移植後に生着せずに死亡、3 例は死亡したがその死因は不明であった。

表 4 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

調査症例数	47	
副作用等の発現症例数	26	
副作用等の発現件数	59	
副作用等の発現割合 (%)	55.3	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
ショック・アナフィラキシー	0	0
注入に伴う反応 (サイトカイン放出症候群を含む)	2 (4.3)	7 (14.9)
感染症	6 (12.8)	11 (23.4)
リンパ球増殖性障害 (PTLD)	0	0
血球減少 (血小板減少症、白血球減少症等)	3 (6.4)	8 (17.0)
重篤な肝障害	0	1 (2.1)
発熱性好中球減少症	0	0
進行性多巣性白質脳症 (PML)	0	0
BK ウイルス腎症	0	0
間質性肺炎	0	0
出血傾向	1 (2.1)	0
重要な潜在的リスク		
悪性新生物 (悪性疾患)	0	0
播種性血管内凝固	0	0
急性腎不全	0	0

本調査の副作用発現割合 55.3% (26/47 例) は、腎移植時の特定使用成績調査<sup>4)</sup> の副作用発現割合 58.7% (195/332 例) と同程度であり、本調査の重点調査項目 [infusion reaction 19.1% (9/47 例)、血球減少 23.4% (11/47 例)、感染症 36.2% (17/47 例)、血清病、悪性腫瘍及び PTLD が認められた症例はなし] の発現割合は、腎移植時の特定使用成績調査の重点調査項目の発現割合と大きな差はなかった。

#### 4.2 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、30 例 45 件 (未知<sup>5)</sup>・重篤 7 例 9 件、既知<sup>6)</sup>・重篤 13 例 26 件、未知・非重篤 10 例 10 件) であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、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 17 例 19 件であり、主な副作用は表 5 のとおりであった。5 件を超えて発現した副作用はなく、原疾患、併用薬、合併症や移植後合併症等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例で、本剤投与との因果関係を明確にすることは困難であったことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。また、重篤な副作用のうち、敗血症症例 1 例は転帰死亡と報告された症例であるが、本症例は合併症、先に発現した事象及び肝生検等の複数の要因が考えられ、本剤との因果関係を明確にすることは困難であった。

<sup>4)</sup> 腎移植の臓器移植後の急性拒絶反応の治療について、再審査期間中 (平成 23 年 4 月 22 日～平成 30 年 7 月 15 日) に実施された特定使用成績調査

<sup>5)</sup> 「使用上の注意」から予測できない副作用

<sup>6)</sup> 「使用上の注意」から予測できる副作用

表5 「使用上の注意」から予測できない副作用

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	17	19	7	9	10	10
感染症および寄生虫症	3	3	2	2	1	1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	1	1	1	0	0
敗血症	1	1	1	1	0	0
皮下組織膿瘍	1	1	0	0	1	1
血液およびリンパ系障害	2	2	2	2	0	0
汎血球減少症	2	2	2	2	0	0
心臓障害	1	1	1	1	0	0
徐脈	1	1	1	1	0	0
血管障害	2	2	1	1	1	1
血管炎	1	1	0	0	1	1
静脈血栓症	1	1	1	1	0	0
肝胆道系障害	1	1	0	0	1	1
胆管炎	1	1	0	0	1	1
腎および尿路障害	2	2	2	2	0	0
腎機能障害	2	2	2	2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	1	1
筋攣縮	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	6	6	0	0	6	6
顔面浮腫	1	1	0	0	1	1
注入部位血管外漏出	5	5	0	0	5	5
傷害、中毒および処置合併症	1	1	1	1	0	0
創傷出血	1	1	1	1	0	0

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 特定使用成績調査

#### 5.1.1 有効率

有効性の評価は、担当医師により、本剤投与前後を比較し、急性拒絶反応の改善度を総合的に有効、無効、判定不能で評価した。

有効性の評価結果は表6のとおりであった。有効性解析対象症例から判定不能症例を除いた症例のうち、有効と評価された症例の有効割合は89.7%（26/29例）であった。腎移植時の特定使用成績調査の有効割合70.3%（102/145例）と同程度であった。

表6 有効性の評価

有効性解析対象症例数	有効症例数	無効症例数	判定不能症例数
37例	26例	3例	8例

#### 5.1.2 移植片の非廃絶率

有効性解析対象症例の移植片の非廃絶率（Kaplan-Meier法）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3例であり、移植片の6カ月非廃絶率は91.9%であった。なお、有効性解析対

象症例中、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33例のうち、28例が非廃絶症例であった。腎移植時の特定使用成績調査における、非廃絶率は90.5%であり、本調査の非廃絶率と同程度であった。

## 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。

再審査期間中において、国内において緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。また、外国の措置報告及び研究報告はなかった。

## 7. 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・効果にかか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は適切に実施され、満たされたと判断した。加えて、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動が適切に実施されたものと判断した。

以上