

サイモグロブリン点滴静注用 25mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 7 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

氏名：サノフィ株式会社

代表取締役社長 ファブリス・バスキエラ

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2008 年 7 月 16 日	薬効分類	876399
再審査期間	①②③：10 年 ④のうち腎移植の場合： 2018 年 7 月 15 日まで ④のうち肝移植、心移植、 肺移植、膵移植、小腸移植 の場合：2018 年 9 月 18 日 まで	承認番号	22000AMY00004000
国際誕生日	1984 年 4 月 16 日		
販 売 名	サイモグロブリン点滴静注用 25mg		
有 効 成 分	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン		
含量及び剤型	1 バイアル中 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン 25mg を含有する 注射剤		

<p>用法及び用量</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>④臓器移植後の急性拒絶反応の治療</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>① 中等症以上の再生不良性貧血 ② 造血幹細胞移植の前治療 ③ 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 ④ 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</p>
<p>承認条件</p>	<p>○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</p>

	<p>と。</p> <p>○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</p> <p>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>○腎移植後の急性拒絶反応の治療</p> <p>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>
備 考	<p>効能毎の承認日は以下のとおり</p> <p>①②③：2008年7月16日</p> <p>④のうち腎移植の場合：2011年4月22日</p> <p>④のうち肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植の場合：2014年9月19日</p>

変更の履歴

前回提出日：2014年10月1日

- ① 変更内容の概要：「1.1 安全性検討事項」「2. 医薬品安全性監視計画の概要」「4. リスク最小化計画の概要」
追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動である「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に係る市販直後調査」に関する記載を削除
- ② 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」
追加の医薬品安全性監視活動である「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に係る市販直後調査」の実施状況を「終了」に変更、報告書の作成予定日を提出日に変更
- ③ 「5.3 リスク最小化計画の一覧」
追加のリスク最小化活動である「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に係る市販直後調査」の実施状況を「終了」に変更

変更理由：

①～③市販直後調査が終了したため

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック・アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、本剤の投与によりショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症状を引き起こす可能性がある。</p> <p>国内における再生不良性貧血、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する臨床試験での安全性評価対象症例160例中、本剤投与によるショックの報告は認められなかったが、アナフィラキシー反応が1例（0.6%）に認められた。腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究において、ショック・アナフィラキシーの報告はなかった。</p> <p>国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）でアナフィラキシー反応2件、アナフィラキシー様反応7件、アナフィラキシーショック4件、アナフィラキシー様ショック1件が集積された。</p> <p>以上より、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">➢ 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））➢ 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）➢ 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）➢ 特定使用成績調査（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）（全例） <p>【選択理由】</p> <p>本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し、臨床試験及び製造販売後における副作用の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。</p>

注入に伴う反応（サイトカイン放出症候群）

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、サイトカイン放出症候群を含む重度のinfusion associated reaction があらわれることがある。サイトカインの放出によるものと思われる有害事象の中で最もよくみられるものは発熱及び悪寒である。

国内における再生不良性貧血、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する臨床試験での安全性評価対象症例160例中、発熱145例（90.6%）、悪寒26例（16.3%）であった。また、腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究（安全性評価対象症例：7例）において、発熱6例が報告された。

国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）で注入に伴う反応1件、サイトカイン放出症候群1件、発熱318件、悪寒19件が集積された。

以上より、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））
 - 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（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）（全例）

【選択理由】

本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し、臨床試験及び製造販売後における副作用の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の免疫抑制作用により、重篤な感染症を生じるおそれがある。また、免疫抑制によるB型肝炎ウイルス感染やC型肝炎ウイルス感染により肝炎が増悪するおそれがある。

国内における再生不良性貧血、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する臨床試験での安全性評価対象症例160例中、肺炎、敗血症等の重篤な感染症は、25例（15.6%）に認められ、そのうち死亡例は6例であった。B型肝炎ウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染並びに肝炎増悪の報告はなかった。

また、腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究（安全性評価対象症例：7例）において、サイトメガロウイルス血症6例、ポリオーマウイルス関連腎症1例、带状疱疹1例、鼻咽頭炎1例が報告された。B型肝炎ウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染並びに肝炎増悪の報告はなかった。

国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）で細菌性感染45件、ウイルス性感染411件（サイトメガロウイルス感染243件、エプスタイン・バーウイルス感染43件等）、真菌性感染86件、敗血症131件等が集積された。また、B型肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎各1件の報告があった。

以上より、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））
 - 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（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）（全例）

【選択理由】

本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し、臨床試験及び製造販売後における副作用の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。

リンパ増殖性障害

重要な特定されたリスクとした理由：

リンパ増殖性障害は B 細胞や T 細胞の過剰な増殖の発現であり、これは通常 EBV により引き起こされるが、本剤による治療を受けた患者において、T 細胞の働きが抑制されることにより EBV 形質転換 B 細胞を増殖させ、リンパ増殖性障害に至る。

国内における再生不良性貧血、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する臨床試験での安全性評価対象症例160例中、リンパ増殖性疾患は2例（1.3%）に認められたが、死亡例は認められなかった。

腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究において、リンパ増殖性障害の報告はなかった。

国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用 25mg 新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例 1605 例）でリンパ増殖性障害 39 件が集積された。

以上より、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））
 - 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（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）（全例）

【選択理由】

本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し、臨床試験及び製造販売後における副作用の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。

血球減少（血小板減少症、白血球減少症など）

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の投与により、交差反応性抗体に起因すると考えられる血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症があらわれるおそれがある。

国内における再生不良性貧血、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する臨床試験での安全性評価対象症例160例中、白血球数減少120例（75.0%）、好中球数減少87例（54.4%）、リンパ球百分率減少93例（58.1%）、血小板数減少77例（48.1%）、白血球減少症1例（0.6%）、好中球減少症1例（0.6%）であった。また、本剤の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究（安全性評価対象症例：7例）において、白血球数減少6例、リンパ球数減少4例、血小板数減少1例が報告された。

国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）で血小板減少症4件、血小板数減少35件、白血球減少症6件、白血球数減少34件、リンパ球数減少5件、好中球減少症33件、好中球数減少17件が集積された。

以上より、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））
 - 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（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）（全例）

【選択理由】

本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し、臨床試験及び製造販売後における副作用の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。

重篤な肝障害

重要な特定されたリスクとした理由：

サイモグロブリンとトランスアミナーゼ上昇との関連は、明確には解明されていない。国内における再生不良性貧血、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する臨床試験においては、重篤な肝障害が安全性評価対象症例160例中15例（9.4%）に認められたが、死亡例は認められなかった。腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究においては重篤な肝障害の報告はなかった。

国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）で肝障害37件、薬物性肝障害2件、肝機能異常45件、肝不全4件、慢性肝炎1件、劇症肝炎1件等が集積された。

以上より、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））
 - 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（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）（全例）

【選択理由】

本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し、臨床試験及び製造販売後における副作用の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。

発熱性好中球減少症

重要な特定されたリスクとした理由：

発熱性好中球減少症は骨髄抑制化学療法及び免疫抑制療法でよくみられる合併症であり、感染の高リスクを伴う。

国内における再生不良性貧血、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する臨床試験及び腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究において発熱性好中球減少症の報告はなかった。

国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）で発熱性好中球減少症141件が集積された。

以上より、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））
 - 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（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）（全例）

【選択理由】

本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し、臨床試験及び製造販売後における副作用の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。

進行性多巣性白質脳症（PML）

重要な特定されたリスクとした理由：

進行性多巣性白質脳症（**progressive multifocal leukoencephalopathy**：PML）はヒトポリオーマウイルスに属するJC ウイルス感染によって発症する脱髄疾患である。JC ウイルスはヒトに常在しているウイルスであり、通常は無症候性であるが、本剤の免疫抑制作用により、発症するおそれがあるために重要な特定されたリスクに設定した。

国内における再生不良性貧血、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する臨床試験及び腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究において進行性多巣性白質脳症の報告はなかった。

国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）で進行性多巣性白質脳症の報告はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））
 - 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（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）（全例）

【選択理由】

本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し、臨床試験及び製造販売後における副作用の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。

BKウイルス腎症

重要な特定されたリスクとした理由：

BKウイルス腎症は、ヒトポリオーマウイルスに属するBKウイルスの再活性化により発症する腎症である。BKウイルスはヒトに常在しているウイルスであり、通常は無症候性であるが、本剤の免疫抑制作用により、発症するおそれがある。

国内における再生不良性貧血、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する臨床試験においてBKウイルス腎症の報告はなかった。腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究において、ポリオーマウイルス関連腎症が1例に認められた。

国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）でBKウイルス感染2件及びポリオーマウイルス関連腎症1件が集積された。

以上より、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））
 - 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（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）（全例）

【選択理由】

本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し、臨床試験及び製造販売後における副作用の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。

間質性肺炎

重要な特定されたリスクとした理由：

国内における再生不良性貧血、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する臨床試験での安全性評価対象症例160例中、間質性肺炎は6例（3.8%）に認められ、そのうち死亡例は4例であった。また、腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究（安全性評価対象症例：7例）においては間質性肺炎の報告はなかった。

国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）で間質性肺疾患4件が集積された。

以上より、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））
 - 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（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）（全例）

【選択理由】

本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し、臨床試験及び製造販売後における副作用の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。

出血傾向

重要な特定されたリスクとした理由：

国内における再生不良性貧血、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する臨床試験での安全性評価対象症例160例中、脳出血が5例(3.1%)に認められ、そのうち死亡例は2例であった。またメレナ及び点状出血が各3例(1.9%)、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血、胃腸出血が各1例(0.6%)に認められたが、死亡例は認められなかった。また、腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究(安全性評価対象症例：7例)においては出血の報告はなかった。

国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点(第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例)で出血関連事象(MedDRA/J Ver.17.0 SMQ「出血」)52件が集積された。

以上より、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査(中等症以上の再生不良性貧血(長期))
 - 特定使用成績調査(造血幹細胞移植の前治療)(全例)
 - 特定使用成績調査(腎移植後の急性拒絶反応の治療)(全例)
 - 特定使用成績調査(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)(全例)

【選択理由】

本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し、臨床試験及び製造販売後における副作用の発現状況に関する情報提供を確実にを行い、適正使用を促進するため。

重要な潜在的リスク	
悪性新生物（悪性疾患）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）で、原疾患・合併症の再発を除く固形癌（肺腺癌）が1件集積されているが、本剤と二次性の発がんとの関連については明確でないことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期）） ➢ 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例） ➢ 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例） ➢ 特定使用成績調査（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）（全例） <p>【選択理由】 本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動はなし。 <p>【選択理由】 現在、特記すべきリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じてリスク最小化活動を検討する。</p>

播種性血管内凝固

重要な潜在的リスクとした理由：

国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）で播種性血管内凝固7件が集積されているが、手術、免疫不全に伴う敗血症、急性骨髄性白血病（AML）のような造血器腫瘍など、DICのリスクを上げる危険因子を複数有しており多くの交絡因子が存在すること、本剤が凝固障害を引き起こす正確な病態生理学的機序については解明されていないことから、本剤の凝固障害やDICを引き起こす役割について明確でないことから、本剤における重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））
 - 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）
 - 特定使用成績調査（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）（全例）

【選択理由】

本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動はなし。

【選択理由】

現在、特記すべきリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じてリスク最小化活動を検討する。

急性腎不全	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>類薬である静注用人免疫グロブリンの投与により急性腎不全が報告されている。</p> <p>国内における再生不良性貧血、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する臨床試験での安全性評価対象症例160例中、腎不全2例（1.3%）が報告されており、急性腎不全の報告はなかった。また、腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する国内臨床研究（安全性評価対象症例：7例）においては急性腎不全及び腎不全の報告はなかった。</p> <p>国内の製造販売後調査において、2013年6月30日時点（第11回サイモグロブリン点滴静注用25mg新医療用医薬品に関する安全性定期報告、安全性解析対象症例1605例）で急性腎不全3件及び腎不全4件が集積されているが、本剤との関連を強く疑う症例は報告されていないことから重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期）） ➢ 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例） ➢ 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例） ➢ 特定使用成績調査（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）（全例） <p>【選択理由】</p> <p>本剤による製造販売後の当該事象の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等を記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>現在、特記すべきリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じてリスク最小化活動を検討する。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： <ul style="list-style-type: none">・ 特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））・ 特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）・ 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）・ 特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）・ 特定使用成績調査（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）（全例）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 製造販売後の使用実態下における本剤の有効性に関する情報を収集する。

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））	
【安全性検討事項】 「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」「悪性新生物（悪性疾患）」「播種性血管内凝固」「急性腎不全」の発現状況。	
【目的】 「中等症以上の再生不良性貧血」の患者に対し、サイモグロブリンを投与した場合の長期的な有効性を把握する。	
【実施計画】 実施期間：調査期間は2008年11月～2016年11月 （登録期間は2009年02月～2013年11月） 症例数：150例 実施方法：連続登録調査方式にて実施する。観察期間は投与開始後3年間とする。	
【実施計画の根拠】 症例数の設定根拠： 国内臨床試験時よりも精度の高い1年生存率及び3年生存率の算出、及び、十分な調整因子数を考慮した調整解析を実施するため、主要20～30施設において最大150例の収集を目標とする。	
【節目となる予定の時期及びその根拠】 <ul style="list-style-type: none">・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。・調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。	
【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 <ul style="list-style-type: none">・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。	

特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）

【安全性検討事項】

「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」「悪性新生物（悪性疾患）」「播種性血管内凝固」「急性腎不全」の発現状況。

【目的】

「造血幹細胞移植患者の前治療」において、サイモグロブリンを投与した場合の安全性及び有効性を把握する。

【実施計画】

実施期間：調査期間は2008年11月～2016年11月
（登録期間は2009年02月～2013年11月）

症例数：登録期間中の使用全例

実施方法：全例調査方式にて実施する。観察期間は投与開始後3年間とする。

【実施計画の根拠】

症例数の設定根拠：承認条件に基づく。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。
- ・中間報告時：承認事項の見直し等の検討を行う。
- ・調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
 - ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
 - ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）

【安全性検討事項】

「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」「悪性新生物（悪性疾患）」「播種性血管内凝固」「急性腎不全」の発現状況。

【目的】

腎移植後の急性拒絶反応の患者を対象に、サイモグロブリンを投与した場合の安全性及び有効性を把握する。

【実施計画】

実施期間：調査期間は2011年4月～2017年9月30日
（登録期間は2011年4月～2015年9月30日）

症例数：登録期間中の使用全例

実施方法：全例調査方式にて実施する。

本剤投与開始時から6ヵ月間観察する。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。

重点調査項目：「Infusion associated reaction」「血球減少」「血清病」「感染症」「悪性腫瘍」「PTLD」の発現状況を把握する。

【実施計画の根拠】

症例数の設定根拠：全例調査のため、調査症例数は設定しない。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。
- ・調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

特定使用成績調査（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）（全例）

【安全性検討事項】

「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」「悪性新生物（悪性疾患）」「播種性血管内凝固」「急性腎不全」の発現状況。

【目的】

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の患者を対象に、サイモグロブリンを投与した場合の安全性及び有効性を把握する。

【実施計画案】

実施期間：調査期間は2014年9月～2017年9月30日

（登録期間は2014年9月～2016年8月31日）

目標症例数：登録期間中の使用全例

実施方法：全例調査方式にて実施する。

本剤投与開始時から6ヵ月間観察する。なお、生着、生存及び悪性腫瘍の1年以降の再確認（最長2年まで）については、本剤投与開始時期に応じて以下のとおりとする。

2015年9月30日までの投与開始の場合：本剤投与開始2年後に確認する。

2015年10月1日～2016年8月31日までの投与開始の場合：2017年9月30日に直前の診察日に確認する。

重点調査項目：「Infusion associated reaction」「血球減少」「血清病」「感染症」「悪性腫瘍」「PTLD」の発現状況を把握する。

【実施計画の根拠】

目標症例数の設定根拠：全例調査を実施する予定であり、調査症例数は設定しない。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。
- ・調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））を参照。
特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）を参照。

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）

【目的】

「造血幹細胞移植の前治療」について開発時に外部対照との比較を行ったが、背景因子が非常に限られたものであったことから、製造販売後調査の実施にあたり、対照となり得る外部データを利用することにより、可能な限り多くの背景因子を考慮した評価を行う。

【実施計画】

実施期間：調査期間は 2010 年 11 月 1 日～2012 年 3 月 31 日

症例数：サイモグロブリン投与群は特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）の収集症例とする。ATG 非投与群は 300 例以上を収集目標とする。

実施方法：サイモグロブリン投与群は全例調査方式にて実施する。ATG 非投与群は各医療機関が管理する移植登録一元管理プログラム(TRUMP)から匿名化された症例データを磁気媒体へ書き出しする方法とする。

【実施計画の根拠】

目標症例数の設定根拠：

- ・サイモグロブリン投与群
承認条件に基づく。
- ・ATG 非投与群
外部データ使用のため、特に予定症例数を設定しない。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・中間報告時：承認事項の見直し等の検討を行う。
- ・調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。

【当該調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）

2.医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）を参照。

特定使用成績調査（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）（全例）

2.医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（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）（全例）を参照。

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
<u>なし</u>

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
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に係る市販直後調査	-	<ul style="list-style-type: none"> 効能追加取得から6ヵ月後 	終了	作成済み（平成27年4月提出）
特定使用成績調査（中等症以上の再生不良性貧血（長期））	150例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 調査終了時 	販売開始後より実施中	調査終了時の最終報告は再審査申請時を予定
特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）（全例）	全例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 中間報告時 調査終了時 	販売開始後より実施中	中間報告書は2014年1月に提出済 調査終了時の最終報告は再審査申請時を予定
特定使用成績調査（腎移植後の急性拒絶反応の治療）（全例）	全例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 調査終了時 	追加適応取得後より実施中	調査終了時の最終報告は再審査申請時を予定
特定使用成績調査（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）（全例）	全例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 調査終了時 	追加適応取得後より実施中	調査終了時の最終報告は再審査申請時を予定

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (中等症以上の再生 不良性貧血(長期))	150例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 調査終了時 	販売開始後 より実施中	調査終了時 の最終報告 は再審査申 請時を予定
特定使用成績調査 (造血幹細胞移植の 前治療)(全例)	全例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 中間報告時 調査終了時 	販売開始後 より実施中	中間報告書 は2014年1 月に提出済 調査終了時 の最終報告 は再審査申 請時を予定
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)	サイモグロブリン投 与群:全例 ATG非投与群:300 例	<ul style="list-style-type: none"> 中間報告時 調査終了時 	販売開始後 より実施中	中間報告書 は2014年1 月に提出済 調査終了時 の最終報告 は再審査申 請時を予定
特定使用成績調査 (腎移植後の急性拒 絶反応の治療)(全 例)	全例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 調査終了時 	追加適応取 得後より実 施中	調査終了時 の最終報告 は再審査申 請時を予定
特定使用成績調査 (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)(全例)	全例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 調査終了時 	追加適応取 得後より実 施中	調査終了時 の最終報告 は再審査申 請時を予定

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
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に係る市販直後調査による情報提供	追加適応取得後から6ヵ月後	<u>終了</u>