

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

## 「効能又は効果」「用法及び用量」の一部変更に伴う 添付文書改訂のお知らせ

2014年9月



**サノフィ株式会社**

〒163-1488東京都新宿区西新宿3-20-2

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

このたび、標記製品について、「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」の承認に伴い、「効能又は効果」、「用法及び用量」を改訂いたしました。

また、あわせて「使用上の注意」につきましても改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、この改訂内容は医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）234号にも掲載される予定です（11月上旬発行予定）。

### 新効能又は効果、新用法及び用量

改訂項目	追加承認内容
効能又は効果	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
用法及び用量	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。 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。

## 使用上の注意（自主改訂）

項目	項目	主な内容
1	本文冒頭	「本剤は、製造工程においてヒト赤血球（採血国：米国）を使用して製造されたものである。B型肝炎ウイルスに対する核酸増幅検査を実施しておらず、本剤によるB型肝炎ウイルス感染のリスクを完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。[「2. 重要な基本的注意（1）」の項参照]」の記載を削除いたしました。
2	警告	「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「腎移植」の記載を「臓器移植」に変更いたしました。
3	効能又は効果に関連する使用上の注意	「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「腎移植後」の記載を「臓器移植後」に変更いたしました。
	用法及び用量に関連する使用上の注意	「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「腎移植後」の記載を「臓器移植後」に変更いたしました。また、心移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与する際には、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、1.5mg/kgよりも高用量を投与する期間は5日間までを目安とすることの注意を追加いたしました。
4	重要な基本的注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の製造工程におけるヒト血液由来成分使用に伴うHBV感染リスクに関する記載を削除いたしました。</li> <li>・「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「腎移植後」の記載を「臓器移植後」に変更いたしました。</li> </ul>
5	【副作用】 臨床試験での副作用発現状況、重大な副作用、その他の副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」に対する臨床試験は実施していない旨の記載を追記いたしました。</li> <li>・「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「白血球減少」の記載を「その他の副作用」の項から「重大な副作用」の項に変更いたしました。</li> </ul>
6	小児への投与	「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、適応症別の注意喚起といたしました。
7	適用上の注意	「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「腎移植後」の記載を「臓器移植後」に変更いたしました。

## I. 改訂内容

### 1. 本文冒頭

改訂後（部追記又は改訂）	改訂前（二重取消線部削除）
—	<del>本剤は、製造工程においてヒト赤血球（採血国：米国）を使用して製造されたものである。B型肝炎ウイルスに対する核酸増幅検査を実施しておらず、本剤によるB型肝炎ウイルス感染のリスクを完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。[「2. 重要な基本的注意（1）」の項参照]</del>

#### 【改訂理由】

製造工程において使用されているヒト赤血球（採血国：米国）について、供給元である米国赤十字社の管理が変更となり、全ロットにおいてB型肝炎ウイルス検出のための核酸増幅検査が実施されていることが確認されたため、本剤の製造工程におけるヒト血液由来成分使用に伴うHBV感染リスクに関する記載を削除いたしました。

### 2. 【警告】

改訂後（部追記又は改訂）	改訂前（二重取消線部削除）
<b>【警告】</b> 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は臓器移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	<b>【警告】</b> 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は腎移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

#### 【改訂理由】

「肝臓、心臓、肺、脾臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「腎移植」の記載を「臓器移植」にあらためました。

3. <効能又は効果に関連する使用上の注意>、<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項

改訂後（部追記又は改訂）	改訂前（二重取消線部削除）
<p>&lt;効能又は効果に関連する使用上の注意&gt; ○ 臓器移植後の急性拒絶反応の治療の場合 本剤は、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。</p>	<p>&lt;効能又は効果に関連する使用上の注意&gt; ○ 腎移植後の急性拒絶反応の治療の場合 本剤は、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。</p>
<p>&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt; 1.、2. 変更なし 3. 臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。 (1) 血小板数が 50,000～75,000/mm<sup>3</sup>又は白血球数が 2,000～3,000/mm<sup>3</sup>の場合、本剤の減量を考慮すること。 (2) 持続的で重度の血小板減少症（&lt; 50,000/mm<sup>3</sup>）又は白血球減少症（&lt; 2,000/mm<sup>3</sup>）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。 4. <u>心移植後の急性拒絶反応の治療において、1.5mg/kg よりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5 日間までを目安にすること。</u></p>	<p>&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt; 1.、2. 変更なし 3. 腎移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。 (1) 血小板数が 50,000～75,000/mm<sup>3</sup>又は白血球数が 2,000～3,000/mm<sup>3</sup>の場合、本剤の減量を考慮すること。 (2) 持続的で重度の血小板減少症（&lt; 50,000/mm<sup>3</sup>）又は白血球減少症（&lt; 2,000/mm<sup>3</sup>）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。</p>

**【改訂理由】**

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

「肝臓、心臓、肺、脾臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「腎移植後」の記載を「臓器移植後」にあらためました。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

3. 「肝臓、心臓、肺、脾臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「腎移植後」の記載を「臓器移植後」にあらためました。
4. 心移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与する際には、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、1.5mg/kgよりも高用量を投与する期間は5日間までを目安とすることの注意を記載いたしました。

#### 4. 【使用上の注意】：「2. 重要な基本的注意」の項

改訂後（部追記又は改訂）	改訂前（二重取消線部削除）
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分に観察すること。ショック症状があらわれた場合には、速やかに投与を中止し、適切な救急処置を行うこと。[「(1) 重大な副作用1)」の項参照]</p> <p>(中略)</p> <p>(8) 臓器移植後の急性拒絶反応の治療の場合、原則として、急性拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p><del>(1) 本剤の製造工程において、ヒト血液由来成分（赤血球、採血国：米国）が使用されているが、B型肝炎ウイルス（HBV）に対する核酸増幅検査は実施されていない。ヒト血液由来成分は最終製品の成分には含まれておらず、製造工程でウイルス不活化処理による対策が講じられていることから、本剤によるHBV感染のリスクは極めて低いと考えられるが、HBV感染のリスクは完全には排除できないことから、本剤の投与に際しては、その旨患者又はその保護者に対し説明を十分に行うこと。</del></p> <p>(2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分に観察すること。ショック症状があらわれた場合には、速やかに投与を中止し、適切な救急処置を行うこと。[「(1) 重大な副作用1)」の項参照]</p> <p>(中略)</p> <p>(9) 腎移植後の急性拒絶反応の治療の場合、原則として、急性拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。</p>

#### 【改訂理由】

- (1) 製造工程において使用されているヒト赤血球（採血国：米国）について、供給元である米国赤十字社の管理が変更となり、全ロットにおいてB型肝炎ウイルス検出のための核酸増幅検査が実施されていることが確認されたため、本剤の製造工程におけるヒト血液由来成分使用に伴うHBV感染リスクに関する記載を削除いたしました。
- (8) 「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「腎移植後」の記載を「臓器移植後」にあらためました。

5-1. 【使用上の注意】：「4. 副作用」の項

改訂後（ <u>      </u> 部追記又は改訂）	改訂前（二重取消線部削除）
<p><b>4. 副作用</b></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159例（99.4%）に3,443件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱145例（90.6%）、熱感120例（75.0%）、白血球減少120例（75.0%）、CRP増加113例（70.6%）、好中球減少87例（54.4%）等であった。（承認時）</p> <p>外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験において、安全性評価対象症例のうち本剤が投与された82例中82例（100%）に940件の副作用（関連性がunlikelyのものを含む）が認められた。主な副作用は、悪寒40例（48.8%）、疼痛38例（46.3%）、白血球減少32例（39.0%）、腹痛31例（37.8%）、高血圧30例（36.6%）、末梢性浮腫28例（34.1%）、無力症、血小板減少症、高カリウム血症各22例（26.8%）、発熱20例（24.4%）、貧血19例（23.2%）等であった。（腎移植適応追加時）</p> <p><u>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おける副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。</u></p>	<p><b>4. 副作用</b></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159例（99.4%）に3,443件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱145例（90.6%）、熱感120例（75.0%）、白血球減少120例（75.0%）、CRP増加113例（70.6%）、好中球減少87例（54.4%）等であった。（承認時）</p> <p>外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験において、安全性評価対象症例のうち本剤が投与された82例中82例（100%）に940件の副作用（関連性がunlikelyのものを含む）が認められた。主な副作用は、悪寒40例（48.8%）、疼痛38例（46.3%）、白血球減少32例（39.0%）、腹痛31例（37.8%）、高血圧30例（36.6%）、末梢性浮腫28例（34.1%）、無力症、血小板減少症、高カリウム血症各22例（26.8%）、発熱20例（24.4%）、貧血19例（23.2%）等であった。（適応追加申請時）</p>

**【改訂理由】**

「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加申請に際して、副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していないことからその旨を追記いたしました。また効能追加に伴い、従来記載していた承認時までの臨床試験について、腎移植適応追加時までの発現状況であることがわかるように記載をあらためました。

5-2. 【使用上の注意】：「4. 副作用」 (1) 重大な副作用／(3) その他の副作用 の項

改訂後（部追記又は改訂）		改訂前（二重取消線部削除）																	
<p>(1) 重大な副作用 (中略) 8) 血小板減少 (31.0%)、白血球減少 (頻度不明<sup>註</sup>) ...血小板減少、白血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>注) 国内における承認時までの臨床試験及び外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。</p>		<p>(1) 重大な副作用 (中略) 8) 血小板減少 (31.0%) ...血小板減少があらわれ<del>出血傾向が増悪するおそれがあるので、定期的に血小板数を測定し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</del></p>																	
<p>(3) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>40%以上</th> <th>10～40%未満</th> <th>10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			40%以上	10～40%未満	10%未満	血液		好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症		<p>(3) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>40%以上</th> <th>10～40%未満</th> <th>10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td><del>白血球減少</del></td> <td>好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			40%以上	10～40%未満	10%未満	血液	<del>白血球減少</del>	好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症	
	40%以上	10～40%未満	10%未満																
血液		好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症																	
	40%以上	10～40%未満	10%未満																
血液	<del>白血球減少</del>	好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症																	

【改訂理由】

「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加申請過程において、国内外の市販後データにおける安全性情報を確認した結果、「白血球減少」については「重大な副作用」の項において注意喚起することといたしました。

6. 【使用上の注意】：「7. 小児等への投与」 の項

改訂後（部追記又は改訂）		改訂前（二重取消線部削除）	
<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 小児に投与する場合は、慎重に投与すること。</p> <p>(2) <u>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</u>：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]</p> <p>(3) <u>臓器移植後の急性拒絶反応の治療</u>：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。[肺及び膵移植に対する使用経験がなく、腎、肝、心及び小腸移植に対する使用経験が少ない。]</p>		<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 小児に投与する場合は、慎重に投与すること。</p> <p>(2) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]</p>	

【改訂理由】

「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、小児等への投与に関する使用経験を、「血液疾患」と「臓器移植後の急性拒絶反応の治療」の適応症別に分けて記載いたしました。

7. 【使用上の注意】：「10. 適用上の注意」の項

改訂後（部追記又は改訂）	改訂前（二重取消線部削除）
<p><b>10. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 調製時 (中略)</p> <p>2) 希釈</p> <p>①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に本剤を投与するにあたっては、生理食塩液又は5 %ブドウ糖注射液500mLで希釈すること。</p> <p>②臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与するにあたっては、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で希釈すること。</p> <p>③生理食塩液又は5 %ブドウ糖注射液以外の製剤との配合は避けること。</p> <p>(以下省略)</p>	<p><b>10. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 調製時 (中略)</p> <p>2) 希釈</p> <p>①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に本剤を投与するにあたっては、生理食塩液又は5 %ブドウ糖注射液500mLで希釈すること。</p> <p>②腎移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与するにあたっては、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で希釈すること。</p> <p>③生理食塩液又は5 %ブドウ糖注射液以外の製剤との配合は避けること。</p> <p>(以下省略)</p>

**【改訂理由】**

「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加承認に伴い、「腎移植後」の記載を「臓器移植後」にあらためました。

なお、「肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能追加に伴い、【承認条件】の項につきましても改訂を行いましたので、最新の添付文書全文につきましてもご参照願います。

この内容を反映した改訂添付文書は、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) ならびに弊社ホームページ医療関係者様向けサイト (<http://e-mr.sanofi.co.jp/>) でご覧いただくことができます。

流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。