

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

免疫抑制剤

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤

**サイモグロブリン<sup>®</sup>** 点滴静注用 25mg**Thymoglobuline<sup>®</sup> I.V. Infusion**

|                                 |                                                                                                                                                               |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形                              | 注射剤                                                                                                                                                           |
| 製剤の規制区分                         | 生物由来製品、劇薬<br>処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること                                                                                                                       |
| 規格・含量                           | サイモグロブリン <sup>®</sup> 点滴静注用25mg：<br>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                                                                                            |
| 一般名                             | 和名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（JAN）<br>洋名：Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit (JAN)                                                                             |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載<br>・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2008年 7月16日<br>薬価基準収載年月日：2008年 9月12日<br>販売開始年月日：2008年11月28日                                                                                         |
| 製造販売（輸入）・提携・<br>販売会社名           | 製造販売：サノフィ株式会社                                                                                                                                                 |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |                                                                                                                                                               |
| 問い合わせ窓口                         | サノフィ株式会社<br>医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00)<br>TEL:0120-109-905<br>医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR<br><a href="https://e-mr.sanofi.co.jp/">https://e-mr.sanofi.co.jp/</a> |

本 IF は 2023 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020 年 4 月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
  - (1) 承認条件…………… 3
  - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 4

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 5
  - (1) 和名…………… 5
  - (2) 洋名…………… 5
  - (3) 名称の由来…………… 5
2. 一般名…………… 5
  - (1) 和名（命名法）…………… 5
  - (2) 洋名（命名法）…………… 5
  - (3) ステム（stem）…………… 5
3. 構造式又は示性式…………… 5
4. 分子式及び分子量…………… 5
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
  - (1) 外観・性状…………… 6
  - (2) 溶解性…………… 6
  - (3) 吸湿性…………… 6
  - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点…………… 6
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
  - (6) 分配係数…………… 6
  - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
  - (1) 剤形の区別…………… 7
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
  - (3) 識別コード…………… 7
  - (4) 製剤の物性…………… 7
  - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
  - (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤…………… 7
  - (2) 電解質等の濃度…………… 7
  - (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）…………… 10
9. 溶出性…………… 10
10. 容器・包装…………… 10
  - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 10
  - (2) 包装…………… 10
  - (3) 予備容量…………… 10
  - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 12
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 12
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 14
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 14
5. 臨床成績…………… 16
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 16
  - (2) 臨床薬理試験…………… 19
  - (3) 用量反応探索試験…………… 19
  - (4) 検証的試験…………… 19
    - 1) 有効性検証試験…………… 19
    - 2) 安全性試験…………… 19
  - (5) 患者・病態別試験…………… 19
  - (6) 治療的使用…………… 19
    - 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 19
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 20
  - (7) その他…………… 21

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 22
2. 薬理作用…………… 22
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 22
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 22
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 24

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 25
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 25
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 25
  - (3) 中毒域…………… 27
  - (4) 食事・併用薬の影響…………… 27
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 27
  - (1) 解析方法…………… 27

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| (2) 吸収速度定数                     | 27 |
| (3) 消失速度定数                     | 27 |
| (4) クリアランス                     | 27 |
| (5) 分布容積                       | 27 |
| (6) その他                        | 27 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析             | 28 |
| (1) 解析方法                       | 28 |
| (2) パラメータ変動要因                  | 28 |
| 4. 吸収                          | 28 |
| 5. 分布                          | 28 |
| (1) 血液－脳関門通過性                  | 28 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性                 | 28 |
| (3) 乳汁への移行性                    | 28 |
| (4) 髄液への移行性                    | 28 |
| (5) その他の組織への移行性                | 28 |
| (6) 血漿蛋白結合率                    | 28 |
| 6. 代謝                          | 29 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路                 | 29 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 | 29 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合            | 29 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率        | 29 |
| 7. 排泄                          | 29 |
| 8. トランスポーターに関する情報              | 29 |
| 9. 透析等による除去率                   | 29 |
| 10. 特定の背景を有する患者                | 29 |
| 11. その他                        | 29 |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1. 警告内容とその理由          | 30 |
| 2. 禁忌内容とその理由          | 30 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 30 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 31 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由      | 31 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意  | 33 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者     | 33 |
| (2) 腎機能障害患者           | 35 |
| (3) 肝機能障害患者           | 35 |
| (4) 生殖能を有する者          | 35 |
| (5) 妊婦                | 35 |
| (6) 授乳婦               | 36 |
| (7) 小児等               | 36 |
| (8) 高齢者               | 36 |
| 7. 相互作用               | 37 |
| (1) 併用禁忌とその理由         | 37 |
| (2) 併用注意とその理由         | 37 |
| 8. 副作用                | 37 |
| (1) 重大な副作用と初期症状       | 38 |
| (2) その他の副作用           | 41 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響       | 45 |
| 10. 過量投与              | 45 |

|                 |    |
|-----------------|----|
| 11. 適用上の注意      | 46 |
| 12. その他の注意      | 48 |
| (1) 臨床使用に基づく情報  | 48 |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 48 |

## IX. 非臨床試験に関する項目

|              |    |
|--------------|----|
| 1. 薬理試験      | 49 |
| (1) 薬効薬理試験   | 49 |
| (2) 安全性薬理試験  | 49 |
| (3) その他の薬理試験 | 50 |
| 2. 毒性試験      | 50 |
| (1) 単回投与毒性試験 | 50 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 50 |
| (3) 遺伝毒性試験   | 50 |
| (4) がん原性試験   | 50 |
| (5) 生殖発生毒性試験 | 50 |
| (6) 局所刺激性試験  | 50 |
| (7) その他の特殊毒性 | 51 |

## X. 管理的事項に関する項目

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 1. 規制区分                              | 52 |
| 2. 有効期間                              | 52 |
| 3. 包装状態での貯法                          | 52 |
| 4. 取扱い上の注意                           | 52 |
| 5. 患者向け資材                            | 52 |
| 6. 同一成分・同効薬                          | 52 |
| 7. 国際誕生年月日                           | 52 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 53 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容    | 53 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容           | 53 |
| 11. 再審査期間                            | 53 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報                     | 53 |
| 13. 各種コード                            | 53 |
| 14. 保険給付上の注意                         | 53 |

## XI. 文献

|             |    |
|-------------|----|
| 1. 引用文献     | 54 |
| 2. その他の参考文献 | 54 |

## XII. 参考資料

|                 |    |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況   | 55 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 56 |

## XIII. 備考

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 59 |
| (1) 粉碎                          | 59 |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性        | 59 |
| 2. その他の関連資料                     | 59 |

## 略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

サイモグロブリン®点滴静注用 25mg（以下、本剤）は、フランスの Pasteur Mérieux 社（現 Genzyme Polyclonals 社）により創製された、ヒト胸腺細胞を抗原とし、ウサギに免疫して得られた免疫グロブリン G（IgG）を有効成分とする免疫抑制剤である。

フランスでは、1984 年 4 月に「腎移植、心移植後の拒絶反応の予防及び治療、移植片対宿主病（GVHD）の治療及び再生不良性貧血の治療」の効能・効果で承認され、2003 年 2 月に「造血幹細胞移植後の急性及び慢性 GVHD の予防」の効能・効果が追加された。2023 年 3 月現在、本剤は欧米など世界 70 カ国以上で承認されている。

本邦では、ローヌ・プーラン ジャパン株式会社（現サノフィ株式会社）が、1993 年 11 月 15 日に「再生不良性貧血」、1994 年 7 月 1 日に「骨髄移植における GVHD の治療」を予定効能・効果として希少疾病用医薬品の指定を受けた。これらの効能・効果に「骨髄移植における拒絶反応及び急性 GVHD の抑制」を加えた 3 つの効能・効果について、アベンティス ファーマ株式会社（現サノフィ株式会社）が開発を行い、2008 年 7 月 16 日にサノフィ・アベンティス株式会社（現サノフィ株式会社）が「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」の効能・効果で承認を取得した。

その後、2008 年 8 月 25 日に本剤の製造販売承認をジェンザイム・ジャパン株式会社（現サノフィ株式会社）が承継し、2008 年 11 月 28 日より販売を開始した。

また、「腎移植後の急性拒絶反応の治療」の効能・効果について海外臨床試験及び国内臨床研究から本剤の有用性が認められ、2011 年 4 月 22 日に一部変更承認を取得した。

その後、2012 年 10 月にサノフィ株式会社が本剤の製造販売承認を承継した。

さらに、「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」の効能・効果について、海外臨床研究、国内使用実態調査から本剤の有用性が認められ、2014 年 9 月 19 日に一部変更承認を取得した。

なお、再審査申請を行った結果、いずれの「効能又は効果」に対しても、2020 年 3 月 18 日（再審査結果公表年月日）、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された。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、ヒト胸腺細胞を抗原とし、ウサギに免疫して得られた血清から精製した抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤（俗称：ウサギ ATG）である。
2. 本剤は、主にヒト T 細胞に細胞傷害性を示すポリクローナル抗体である。特に、T 細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR $\alpha\beta$ ）、白血球表面抗原（CD11a）に対し強い親和性を示す（*in vitro*）。（「VI. 薬効薬理に関する項目－2. 薬理作用」の項参照）
3. 中等症以上の再生不良性貧血患者において、輸血非依存の患者数の増加が認められた。（「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績」の項参照）
4. 造血幹細胞移植の前治療におけるグレードⅡ以上及びグレードⅢ以上の急性移植片対宿主病（GVHD）発現率は、それぞれ 18.3%（13/71 例）、9.9%（7/71 例）であった。（「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績」の項参照）
5. 造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性 GVHD に対する有効率は 66.7%（16/24 例）であ

## I. 概要に関する項目

---

り、重症 GVHD にも同様の効果が認められた。（「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績」の項参照）

6. 腎移植後の急性拒絶反応の治療において、血清クレアチニン値を指標とした寛解率は 87.8%（72/82 例）であった。（「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績」の項参照）

7. 国内使用実態調査では、その他臓器移植後の急性拒絶反応の治療における有効率（主治医判定）は、肝移植が 66.7%（8/12 例）[成人 55.6%（5/9 例）、小児 100.0%（3/3 例）]、脾移植が成人 50.0%（2/4 例）、小腸移植が 87.5%（7/8 回）[成人 100.0%（6/6 回）、小児 50.0%（1/2 例）]、肺移植が成人 100.0%（1/1 例）であった。（「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績」の項参照）

### 8. 副作用

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）（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目－8. 副作用」の項参照）

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）（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目－8. 副作用」の項参照）

また、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、重度の infusion reaction（サイトカイン放出症候群を含む）、感染症（肺炎、敗血症等）、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、血小板減少、白血球減少、出血傾向、重篤な肝障害、リンパ増殖性疾患、急性腎障害が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目－8. 副作用」の項参照）

なお、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。

## 3. 製品の製剤学的特性

特になし

# I. 概要に関する項目

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
| RMP                      | 有  |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材  | 無  |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無  |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無  |

本剤は、「再生不良性貧血」を予定効能・効果として 1993 年 11 月 15 日に厚生大臣（現厚生労働大臣）により、希少疾病用医薬品に指定（指定番号：(5 薬 B) 第 8 号）され、また、「骨髄移植における移植片対宿主病（GVHD）の治療」を予定効能・効果として 1994 年 7 月 1 日に厚生大臣（現厚生労働大臣）により、希少疾病用医薬品に指定（指定番号：(6 薬 A) 第 48 号）された。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

国内での使用経験が極めて限られていることから、以下の承認条件が付されていたが、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された。

○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

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。

○腎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、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。

○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

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。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

# I. 概要に関する項目

## 6. RMPの概要

詳細は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 1.1 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】 |
| ショック・アナフィラキシー         | 悪性新生物（悪性疾患） | なし        |
| 注入に伴う反応（サイトカイン放出症候群）  | 播種性血管内凝固    |           |
| 感染症                   | 急性腎不全       |           |
| 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                  |             |           |
| 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          |             |           |

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 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                                 |
| 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））                   |
| 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） |
| 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））                   |
| 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） |

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 |
|----------------|
| 通常のリスク最小化活動    |
| 追加のリスク最小化活動    |
| なし             |

## Ⅱ．名称に関する項目

---

### 1．販売名

#### (1) 和名

サイモグロブリン®点滴静注用 25 mg

#### (2) 洋名

Thymoglobuline® I.V.Infusion

#### (3) 名称の由来

ヒト胸腺細胞 (thymocyte) に対する免疫グロブリン (immunoglobulin) に由来する。

### 2．一般名

#### (1) 和名 (命名法)

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit (JAN)

#### (3) ステム (stem)

不明

### 3．構造式又は示性式

該当しない

### 4．分子式及び分子量

分子式：該当しない

分子量：約 160,000

### 5．化学名(命名法)又は本質

本質：ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリン G に属するたん白質

### 6．慣用名、別名、略号、記号番号

略号：ATG、rATG

記号番号：PMCJ-4

### Ⅲ．有効成分に関する項目

---

#### 1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当しない

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

#### 2．有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ－6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

#### 3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

該当しない

定量法

・たん白質含量試験

紫外可視吸光度測定法によりたん白質含量を求める。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

|    |                                                                                                        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 外観 | バイアル<br>医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR： <a href="https://e-mr.sanofi.co.jp/">https://e-mr.sanofi.co.jp/</a> 参照 |
| 性状 | 白色ないし乳白色の凍結乾燥製剤である。本剤を日局注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液となる。                                         |

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：6.5～7.2（日局注射用水 5mL で溶解後）

浸透圧比：約 0.9（日局注射用水 5mL で溶解後、生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 成 分     |                       | 1 バイアル<br>中の分量 | 備 考     |
|---------|-----------------------|----------------|---------|
| 有 効 成 分 | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ<br>免疫グロブリン | 25mg           | ウサギ血液由来 |
| 添 加 剤   | グリシン                  | 50mg           | —       |
|         | D-マンニトール              | 50mg           | —       |
|         | ポリソルベート 80            | 2.5mg          | —       |
|         | 塩化ナトリウム               | 10mg           | —       |
|         | pH 調節剤 2 成分           |                |         |

本剤は製造工程でヒトの胸腺細胞及び赤血球を使用している。

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験の種類  |    | 保存条件             | 保存期間        | 結果                                                         |
|--------|----|------------------|-------------|------------------------------------------------------------|
| 長期保存試験 |    | 2～8℃             | 36 ヶ月       | 製品品質上、問題となる変化は認められなかった。                                    |
| 加速試験   |    | 25℃              | 12 ヶ月       | 製品品質上、問題となる変化は認められなかった。                                    |
| 苛酷試験   | 温度 | 37℃              | 3 ヶ月        | 免疫グロブリン G 重合物否定試験において重合体の増加が認められたが、製品品質上、問題となる変化は認められなかった。 |
|        | 光  | 10℃<br>D65 蛍光ランプ | 120 万 lx・hr | 免疫グロブリン G 重合物否定試験において重合体の増加が認められたが、製品品質上、問題となる変化は認められなかった。 |

## IV. 製剤に関する項目

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

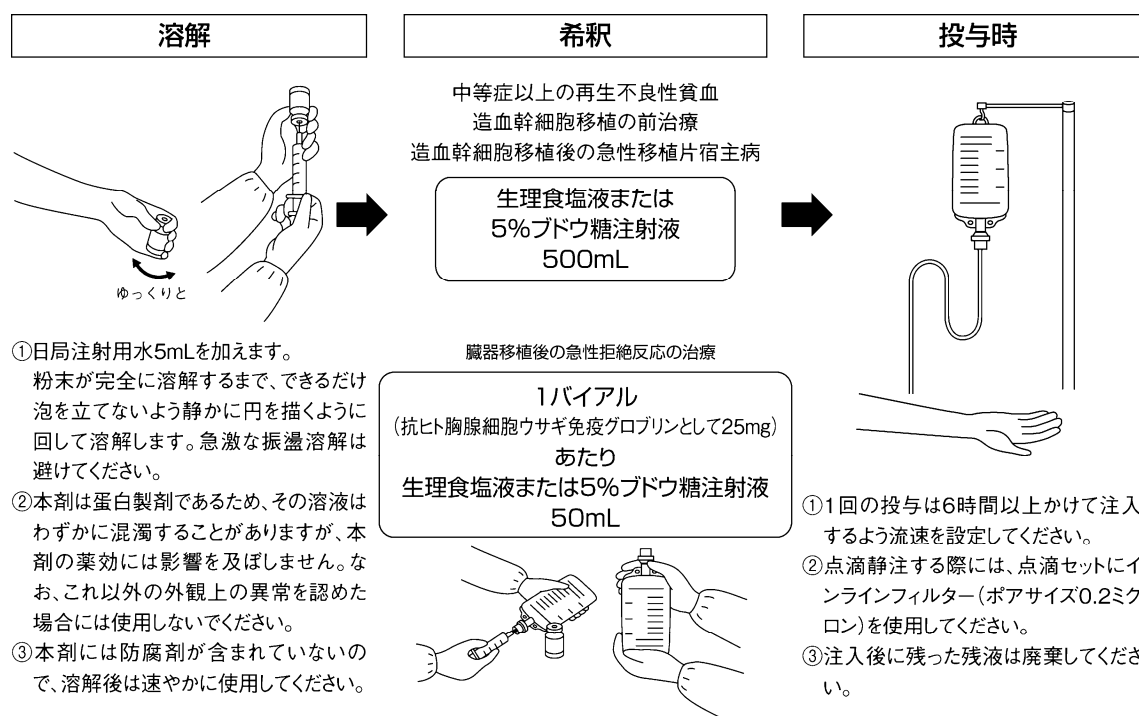
#### 調製法

##### 1. 溶解

- ①本剤に日局注射用水 5mL を加える。粉末が完全に溶解するまで、できるだけ泡を立てないように静かに円を描くように回して溶解する。急激な振盪溶解を避けること。
- ②本剤は蛋白製剤であるため、その溶液はわずかに混濁することがあるが、本剤の薬効には影響を及ぼさない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
- ③本剤には防腐剤が含まれていないので、溶解後は速やかに使用すること。

##### 2. 希釈

- 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。
- 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。
- 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。



#### 溶解後の安定性

本剤には防腐剤が含まれていないので、溶解後は速やかに使用すること。

なお、本剤を日局注射用水 5mL で溶解し、生理食塩液 500mL で希釈して調製した投与液は 25℃で 48 時間、5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈して調製した投与液は 25℃で 24 時間安定であった。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- ・生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。
- ・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。

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

特になし

#### (2) 包装

1 バイアル

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

バイアル：無色ガラス

ゴム：クロロブチル

キャップ：アルミニウム

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

### 12. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 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
- 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈中等症以上の再生不良性貧血〉

5.1 本剤は下記の重症度基準による中等症以上の再生不良性貧血患者に使用すること。

##### 再生不良性貧血の重症度基準

(厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班基準 (平成16年度修正))<sup>1)</sup>

|      |                                                                                                              |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 最重症  | 好中球 200/ $\mu$ L 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす<br>網赤血球 20,000/ $\mu$ L 未満<br>血小板 20,000/ $\mu$ L 未満                  |
| 重症   | 以下の 2 項目以上を満たす<br>網赤血球 20,000/ $\mu$ L 未満<br>好中球 500/ $\mu$ L 未満<br>血小板 20,000/ $\mu$ L 未満                   |
| やや重症 | 以下の 2 項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする<br>網赤血球 60,000/ $\mu$ L 未満<br>好中球 1,000/ $\mu$ L 未満<br>血小板 50,000/ $\mu$ L 未満 |
| 中等症  | 以下の 2 項目以上を満たす<br>網赤血球 60,000/ $\mu$ L 未満<br>好中球 1,000/ $\mu$ L 未満<br>血小板 50,000/ $\mu$ L 未満                 |
| 軽症   | それ以外のもの                                                                                                      |

注) 定期的な赤血球輸血とは毎月 2 単位以上の輸血が必要なときを指す。

##### 〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

5.2 ステロイド療法によっても十分な効果が得られない場合にのみ適用を考慮すること。

##### 〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

5.3 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。

5.4 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。

(解説)

5.1 再生不良性貧血における本剤の効能・効果は、厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班 (平成 16 年度修正)<sup>1)</sup>の重症度基準における中等症以上の症例が対象となることから、使用上の注意として重症度基準を記載した。

## V. 治療に関する項目

- 5.2 造血幹細胞移植後の急性 GVHD 治療はステロイド療法が第一選択であり、本剤はステロイド抵抗性の急性 GVHD に対して臨床効果が認められていることから、注意を喚起した。
- 5.3 臓器移植後の急性拒絶反応の治療には一般的にステロイドパルス療法が行われており、本剤は主にステロイドパルス療法で十分な効果が得られない場合に使用されることから、注意を喚起した。
- 5.4 本剤は、臓器移植後の急性拒絶反応の治療に効能・効果を有することから、臨床症状、臨床検査値、あるいは病理生検によって急性拒絶反応と診断した後に本剤の投与を開始すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

###### 〈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。

###### 〈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。

###### 〈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。

###### 〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

###### 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。

###### 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。

## V. 治療に関する項目

### 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。

（解説）

### 投与量・投与期間

○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

治療対象となる患者数が極めて少ないことから、本剤の国内の承認に際し、各効能・効果に対する第Ⅱ相臨床試験を行い、この結果に基づき審査・評価された。本剤の用法及び用量は、国内第Ⅱ相臨床試験の結果に基づき設定した。

○臓器移植後の急性拒絶反応の治療

### 腎移植の場合

治療対象となる患者数が極めて少ないことから、本剤の国内承認に際し、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の結果に基づき、さらに国内で実施された臨床研究を参考に審査・評価された。本剤の用法及び用量は、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の結果に基づき設定した。

### 肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合

肝移植、肺移植、膵移植、小腸移植に対する臨床試験は実施されていないが、臨床使用経験及び急性拒絶反応の発現機序は基本的に臓器の種類によらず同じと考えられることを踏まえて、腎移植と同様に投与量は「1.5mg/kg」と設定した。投与期間は臨床使用経験から7日間未満の投与期間でも約半数で有効性が得られていることを踏まえて、投与期間の最低日数を設定せず、最大投与期間を腎移植と同様に「14日間」と設定した。

### 心移植の場合

心移植の場合も臨床試験は実施されていないが、臨床使用経験及び急性拒絶反応の発現機序は基本的に臓器の種類によらず同じと考えられることに加え、心移植ではより確実に免疫抑制を得るために高用量の投与が必要と考えられること、また日本移植学会から発表された本剤の使用ガイド（2014年7月23日公開）の推奨用量が1.5～2.5mg/kgとされていることを踏まえて、投与量は「1.5～2.5mg/kg」と設定した。投与期間については、肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合と同様に最低日数を設定せず、最大投与期間を「14日間」と設定した。なお、心移植の場合には2.5mg/kgまでの投与を可能としたことから、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、1.5mg/kgより高用量を投与する場合には5日間までを目安とすることを＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞に記載することにした。

### 投与時間

本剤の投与初期にアナフィラキシー・ショック及び発熱、悪感、発疹、頭痛などの infusion reaction（サイトカイン放出症候群を含む）といわれる症状が発生することが知られており、一般に緩徐に点滴することでリスクは低下すると考えられている。

## V. 治療に関する項目

○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

国内第Ⅱ相臨床試験では12時間あるいは6時間以上かけて緩徐に点滴静注した。その結果、3効能に対する3試験の統合解析において、点滴時間を長くすることでアレルギー反応に関する安全性が改善するという傾向は示されなかったことから、いずれの効能・効果も投与時間は「6時間以上かけて緩徐に点滴静注する」と設定した。

○臓器移植後の急性拒絶反応の治療

### 腎移植の場合

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ける投与時間は、初日は6時間以上、2日目以降は4時間以上とされているが、前述した、ショックあるいはinfusion reaction発現のリスクをより軽減するため、毎日「6時間以上かけ緩徐に投与すること」と設定した。

### 肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植の場合

肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植に対する臨床試験は実施されていないが、臨床使用経験及び急性拒絶反応の発現機序は基本的に臓器の種類によらず同じと考えられることを踏まえて腎移植と同様に「6時間以上かけ緩徐に投与すること」と設定した。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-3-(1) 用法及び用量の解説」の項、「V-5. 臨床成績」の項参照

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈効能共通〉

7.1 アナフィラキシー等の過敏症状を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の試験投与を行うこと。

試験投与は通常、本剤1バイアルを日局注射用水5 mLにて溶解後、その0.5mL（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mg）を100mLの生理食塩液で希釈して、1時間以上かけて点滴静注する。試験投与中は医師が患者の状態を十分に観察し、安全性を確認すること。

[2.1 参照]

7.2 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者には、他種由来の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤の投与も考慮した上で、本剤をやむを得ず再投与する際には、投与に先立って、本剤に対する抗体の有無の確認や救急処置対策等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと慎重に投与すること。[8.6 参照]

#### 〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

7.3 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。

## V. 治療に関する項目

(2) 持続的で重度の血小板減少症 ( $<50,000/\text{mm}^3$ ) 又は白血球減少症 ( $<2,000/\text{mm}^3$ ) が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。

7.4 心移植後の急性拒絶反応の治療において、 $1.5\text{mg/kg}$  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。

(解説)

7.1 本剤の投与に際し、あらかじめ試験投与を実施すること（全効能）。

本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、アナフィラキシー・ショック等の過敏症状を生じる可能性がある。国内外の臨床試験においても、あらかじめ本剤を試験的に投与し、症状の観察を十分に行い、本剤の安全性を確認すべきと考え、試験投与を実施した。その結果、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ける安全性解析対象症例 160 例のうち 127 例で試験投与が実施（33 例が未実施）され、実施例の 1 例にアナフィラキシー反応が認められたものの、副作用発現頻度の高い「そう痒症」と「皮膚炎」の発現率が試験投与実施群では低い傾向にあり、安全性の確認方法として有用と考えられた。

7.2 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であり、本剤の投与により抗サイモグロブリン抗体の存在が確認されている。また、カニクイザル 2 週間反復静脈内投与試験の血清を用いた抗サイモグロブリン抗体の交差反応性試験において、他のウサギ血清製剤（抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン）は強い交差反応性を示すことが明らかになっている。本剤及び他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者にやむを得ず再投与する場合には、過敏反応のリスクが高まることから、他種由来の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤の投与も考慮した上で投与すること。本剤をやむを得ず再投与する際は、アナフィラキシー・ショック等のリスクを低減するため、本剤に対する抗体の有無の確認あるいは試験投与を実施するなどして過敏反応の発現の有無を確認すること。また、副腎皮質ホルモン剤、解熱剤、抗ヒスタミン剤の前投与などの適切な処置を行った上で患者の状態を十分観察しながら本剤の投与を行うこと。

7.3 本剤の投与により血小板減少ならびに白血球減少が発現する可能性があるため、特に臓器移植後の急性拒絶反応の治療に対し本剤を投与する際には、血小板数や白血球数などの全血算値に十分注意すること。以下の中止・減量基準を参考に、血小板輸血などの適切な処置を行うこと。

(1) 本剤の減量を考慮すること。

血小板数  $50,000\sim75,000/\text{mm}^3$  又は白血球数  $2,000\sim3,000/\text{mm}^3$  が認められた場合

(2) 本剤の中止を考慮すること。

持続的で重度の血小板減少症 ( $<50,000/\text{mm}^3$ ) 又は白血球減少症 ( $<2,000/\text{mm}^3$ ) が認められた場合

7.4 心移植については、移植臓器の廃絶が移植患者の生命に直結することから、急性拒絶反応に迅速かつ確実に対処することが重要であるため、 $2.5\text{mg/kg}$  の高用量で投与できる投与量としている。しかしながら、高用量を投与した場合には過度の免疫抑制状態が持続し、それにより感染症リスク等が高くなることを避けるため、 $1.5\text{mg/kg}$  より高用量を投与する期間は 5 日間までを目安とすることとした。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

○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

対象となる患者数が極めて少ないことから、承認に際しては第Ⅱ相臨床試験の結果を基に審査された。なお、第Ⅱ相臨床試験の用量に関しては、海外における使用状況及び厚生省（現 厚生労働省）研究班による重症再生不良性貧血を対象としたプロスペクティブ研究で用いられた投与量等を参考に検討した。

○腎移植後の急性拒絶反応の治療

海外における承認用法・用量を参考に検討した。

○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

臨床試験は実施されず、日本移植学会による国内使用実態調査結果、及び本剤の肝臓、心臓、肺、膵臓及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療に関連する成書、総説、ガイドライン及び公表論文が参考資料として提出された。

#### (1) 臨床データパッケージ

| Phase | 対 象                                                      | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 |
|-------|----------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 第Ⅱ相   | 中等症以上の再生不良性貧血（日本人、38 例 <sup>a)</sup> ）                   | ○   | ○   | ○    |
| 第Ⅱ相   | 造血幹細胞移植の前治療（日本人、85 例 <sup>a)</sup> ）                     | ○   | ○   | ○    |
| 第Ⅱ相   | 造血幹細胞移植後にグレードⅡ以上の急性 GVHD を呈した患者（日本人、30 例 <sup>a)</sup> ） | ○   | ○   | —    |
| —     | 腎移植患者（外国人、6 例）                                           | —   | —   | ○    |
| —     | 腎移植及び心移植患者（外国人、30 例）                                     | —   | —   | ○    |
| —     | 腎移植後の急性拒絶反応（外国人無作為化二重盲検試験、163 例）                         | ○   | ○   | ○    |
| —     | 腎移植後の急性拒絶反応（外国人無作為化試験、59 例）                              | ○   | ○   | —    |
| —     | 腎移植後の急性拒絶反応（外国人無作為化試験、60 例）                              | ○   | ○   | —    |
| —     | 腎移植後の急性拒絶反応（外国人無作為化試験、55 例）                              | ○   | ○   | —    |
| —     | 腎移植後の急性拒絶反応（日本人、7 例）                                     | ○   | ○   | —    |

a) 本剤投与例数：安全性解析対象例数

※腎移植後の急性拒絶反応の治療の効能・効果追加においては、いずれのデータも参考資料として評価された。

#### 1. 再生不良性貧血（第Ⅱ相臨床試験）\*1)

＜対 象＞ 中等症以上の再生不良性貧血患者（登録症例数 41 例、うち有効性解析対象 28 例）

＜試験方法＞ 2.5mg/kg/日群と 3.75mg/kg/日群の 2 群に割り付け、本剤を 1 日 1 回 12 時間以上かけて 5 日間点滴静注した。

＜試験結果＞ 6 ヶ月後の有効率（「有効」以上）は、2.5mg/kg/日群が 13.3%（2/15 例）、3.75mg/kg/日群が 23.1%（3/13 例）であり、全体では 17.9%（5/28 例）であった。

注）本剤の中等症以上の再生不良性貧血に対して承認されている用法は、「1 日 1 回 6 時間以上かけて点滴静注する。」である。（V－3.「用法及び用量」の項参照）

## V. 治療に関する項目

---

### 2. 造血幹細胞移植の前治療（第Ⅱ相臨床試験）\*2)

＜対 象＞ HLA 適合非血縁者間及び HLA 適合又は一座不一致血縁者間骨髄移植患者（登録症例数 107 例、うち有効性解析対象 73 例〔生着解析対象 70 例、急性 GVHD 解析対象 71 例〕）

＜試験方法＞ 本剤 2.5mg/kg/日を、骨髄移植実施 5 日前より 1 日 1 回 6 時間以上かけて連続 4 日間点滴静注し、移植後 100 日間の急性移植片対宿主病（GVHD）発症率及び生着率を検討した。

※ 当初は 2.5mg/kg/日群と 3.75mg/kg/日群の 2 群に割り付けて試験を開始したが、治験早期に死亡例が認められたため治験管理委員会で検討した結果、2.5mg/kg/日群のみ試験を継続した。

＜試験結果＞ 移植後 100 日間のグレードⅡ以上及びグレードⅢ以上の急性 GVHD 発症率は、それぞれ 18.3%（13/71 例）、9.9%（7/71 例）であった。また、移植後 100 日までの生着率は 81.4%（57/70 例）であった。

### 3. 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（第Ⅱ相臨床試験）\*3)

＜対 象＞ 骨髄移植後にグレードⅡ以上の急性 GVHD を発症した患者（登録症例数 40 例、うち有効性解析対象 24 例〔本剤投与開始前に全例でステロイド前治療を実施〕）

＜試験方法＞ 2.5mg/kg/日群と 3.75mg/kg/日群の 2 群に割り付け、本剤を 1 日 1 回 6 時間以上かけて 5 日間点滴静注した。

＜試験結果＞ 有効率（「有効」以上）は、2.5mg/kg/日群が 61.5%（8/13 例）、3.75mg/kg/日群が 72.7%（8/11 例）であり、全体では 66.7%（16/24 例）であった。

### 4. 腎移植後の急性拒絶反応の治療

#### (1) 海外臨床試験<sup>2)</sup>

＜対 象＞ 初回又は 2 回目の腎移植後に生検で確認された急性拒絶反応を発症した患者（登録症例数 82 例）

＜試験方法＞ 免疫抑制剤併用下において、1.5mg/kg/日を 1 日 1 回投与初日は 6 時間以上、2 日目以降は 4 時間以上かけて 7～14 日間点滴静注した。

＜試験結果＞ 血清クレアチニン値を指標とした寛解率は 87.8%（72/82 例）であった。なお、本剤の投与日数（中央値〔最小値～最大値〕）は 10 日〔3 日～14 日〕であった。

注）本剤の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対して承認されている用法は、「1 日 1 回 6 時間以上かけて点滴静注する。」である。（V－3.「用法及び用量」の項参照）

#### (2) 国内臨床研究\*4)

＜対 象＞ 腎移植後 3 ヶ月以内にステロイド抵抗性の急性拒絶反応を発症した患者（登録症例数 7 例）

＜試験方法＞ 免疫抑制剤併用下において、1.5mg/kg/日を 1 日 1 回 6 時間以上かけて 7～14 日間点滴静注した。

＜試験結果＞ 投与終了 14 日後の血清クレアチニン値が投与前値よりも低い患者の割合は 85.7%（6/7 例）であった。なお、本剤の投与日数（中央値〔最小値～最大値〕）は 7 日〔5 日～10 日〕であった。

## V. 治療に関する項目

### 5. 肝移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療（国内使用実態調査）\*5)

＜対 象＞ 日本移植学会に所属する医療機関を対象に、臓器移植後の急性拒絶反応の治療を目的として本剤が使用された患者（22 例 25 回）

＜結 果＞ 肝移植（成人 9 例、小児 3 例）、脾移植（成人 4 例）、小腸移植（成人 3 例、小児 2 例）および肺移植（成人 1 例）における有効性、安全性について表に示す。なお、心移植では本剤を使用した例はなかった。

国内使用実態調査におけるサイモグロブリンの有効性

| 移植臓器                        | 肝                               |                                  | 脾                  | 小腸                                  |                                | 肺                 |
|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| 投与例数 <sup>a)</sup>          | 成人 9 例                          | 小児 3 例                           | 成人 4 例             | 成人 3 例<br>(投与回数 6 回 <sup>c)</sup> ) | 小児 2 例                         | 成人 1 例            |
| 一日投与量<br>(mg/kg)<br>中央値[範囲] | 1.3<br>[1.0～2.5]                | 1.8<br>[1.6～1.8]                 | 1.5<br>[1.39～1.64] | 1.7<br>[1.5～2.6]                    | 1.33 <sup>d)</sup> 及び<br>1.8   | 1.5               |
| 投与期間(日)<br>中央値[範囲]          | 6<br>[3～7]                      | 8<br>[7～9]                       | 4<br>[1～5]         | 10<br>[5～10]                        | 6 及び 7                         | 7                 |
| 主治医判定に<br>よる有効率             | 55.6%<br>(5/9 例)                | 100.0%<br>(3/3 例)                | 50.0%<br>(2/4 例)   | 100.0 %<br>(6/6 回)                  | 50%<br>(1/2 例)                 | 100.0%<br>(1/1 例) |
| 本剤投与後<br>6 ヶ月生着率            | 62.5%<br>(5/8 例 <sup>b)</sup> ) | 100.0%<br>(2/2 例 <sup>b)</sup> ) | 75.0%<br>(3/4 例)   | 100.0 %<br>(5/5 回 <sup>b)</sup> )   | 0.0%<br>(0/1 例 <sup>b)</sup> ) | — <sup>e)</sup>   |
| 本剤投与後<br>6 ヶ月生存率            | 62.5%<br>(5/8 例 <sup>b)</sup> ) | 100.0%<br>(2/2 例 <sup>b)</sup> ) | 100.0%<br>(4/4 例)  | 100.0 %<br>(2/2 回 <sup>b)</sup> )   | 0.0%<br>(0/1 例 <sup>b)</sup> ) | — <sup>e)</sup>   |

a) 調査時点の年齢が 16 歳の症例は小児として集計している。

b) 調査票記入時点で 6 ヶ月に達していない症例は解析対象外とされた。

なお、解析対象外とした症例は、小児の肝移植 1 例を除き、すべて調査票記入時点で移植片の生着、生存が確認されている。小児の肝移植 1 例は調査票記入時点の生存が確認されている（移植片の生着の有無は記載がないため不明）。

c) 1 例では 3 回の急性拒絶反応に対して本剤各 1 回（計 3 回）投与、1 例では 2 回の急性拒絶反応に対して本剤各 1 回（計 2 回）投与、1 例では 1 回の急性拒絶反応に対して本剤 1 回投与。

d) 1.5mg/kg を 5 日間投与後に 0.5mg/kg で 1 日間投与された。

e) 本剤投与開始 17 日後時点の移植片の生着及び生存が確認されている（調査終了日と本剤投与開始日が接近しており、本剤投与開始 17 日後が調査票記入日である）。

国内使用実態調査の全症例における有害事象<sup>a)</sup>

|   | 症例               | 有害事象                         |                                                                  |              |
|---|------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|
|   |                  | 軽度                           | 中等度                                                              | 重度           |
| 肝 | 1                | 発熱                           | —                                                                | —            |
|   | 2                | CMV 感染                       | —                                                                | —            |
|   | 3                | CMV 感染                       | —                                                                | —            |
|   | 4                | CMV 不顕性感染                    | —                                                                | —            |
|   | 5                | CMV 感染                       | —                                                                | —            |
|   | 6                | CMV 感染                       | —                                                                | —            |
|   | 7                | CMV 血症                       | 発熱、紅斑(infusion reaction)、CRP 上昇、EBV 感染症疑い(発熱、汎血球減少、皮疹)、細菌感染症(肺炎) | 細菌感染症(敗血症)   |
|   | 8                | 発熱(infusion reaction)、CMV 血症 | 汎血球減少、CRP 上昇、紅斑、膨隆疹、掻痒感(血清病)                                     | 発熱(血清病)      |
|   | 9                | —                            | 発熱(infusion reaction)、紅斑(infusion reaction)、                     | —            |
|   | 10               | —                            | —                                                                | 菌血症          |
|   | 11               | CMV 血症                       | —                                                                | 浸潤性肺アスペルギルス症 |
|   | 12 <sup>b)</sup> | —                            | —                                                                | —            |

## V. 治療に関する項目

|    |                 |                     |     |               |
|----|-----------------|---------------------|-----|---------------|
| 脾  | 1               | 白血球減少               | —   | 発熱            |
|    | 2               | 発熱                  | —   | —             |
|    | 3               | 発熱                  | 高血圧 | —             |
|    | 4               | 発熱、悪寒               | —   | —             |
| 小腸 | 1               | —                   | —   | 脳腫瘍・脳出血、急性腎不全 |
|    | 2               | 血小板減少、胸水            | —   | —             |
|    | 3               | 血小板減少、呼吸困難、発熱、皮疹、掻痒 | —   | —             |
|    | 4               | リンパ球減少症             | —   | —             |
|    | 5               | 高アミラーゼ血症            | —   | 血小板減少         |
| 肺  | 1 <sup>b)</sup> | —                   | —   | —             |

- a) 国内使用実態調査における安全性の評価方法は特に規定されておらず、主治医が判断した因果関係が否定できない有害事象が報告された。なお、有害事象名は主治医により報告された事象名である。  
b) 有害事象の報告はなかった。

注) 本剤の肝移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対して承認されている用法及び用量は、「1.5mg/kg/日を1日1回6時間以上かけて点滴静注する。」である。(V-3.「用法及び用量」の項参照)

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「V-5-(6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

## V. 治療に関する項目

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

#### 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                    |                                           |

#### 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                            |                                               |

#### 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                    |                                              |

#### 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。<br>*特定使用成績調査（造血幹細胞移植の前治療）で収集<br>#外部対照 |

## V. 治療に関する項目

|            |                                                                                                                                                           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 調査方法       | 本剤症例：全例調査方式<br>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<br>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         |                                                                                                                                                           |

### 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                           |                                                      |

### 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 <sup>※1</sup>                                                                        |
| 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 <sup>※2</sup>                                                                                                            |
| 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                       | <sup>※1</sup> ：Post-transplant lymphoproliferative disorders、移植後リンパ増殖性疾患<br><sup>※2</sup> ：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 |

#### (7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

免疫抑制剤

国内において再生不良性貧血に使用されている免疫グロブリン製剤として、抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリンがある。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用機序

本剤は、T 細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR $\alpha\beta$ ）並びに白血球表面抗原（CD11a）に対し高い親和性を示すポリクローナル抗体であり、これらの抗原に結合して、主に T 細胞の傷害作用を引き起こすと考えられる。

- ・ヒト細胞表面抗原に対する特異性<sup>3)</sup>

T 細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR $\alpha\beta$ ）並びに白血球表面抗原（CD11a）に対し、強い親和性を示した。（ヒト末梢血単核細胞又は CD34 陽性 Jurkat 培養細胞、*in vitro*）

- ・ヒト T 細胞表面抗原に対する親和性\*<sup>6)</sup>

T 細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4）並びに白血球表面抗原（CD11a）に対するモノクローナル抗体結合を、濃度依存的に阻害した。（ヒト末梢血リンパ球、*in vitro*）

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. T 細胞表面抗原に対する親和性（*in vitro*）

##### (1) ヒト細胞表面抗原に対する特異性<sup>3)</sup>

本剤は、T 細胞表面抗原である CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR $\alpha\beta$  並びに白血球表面抗原である CD11a に対し、強い親和性を示した。

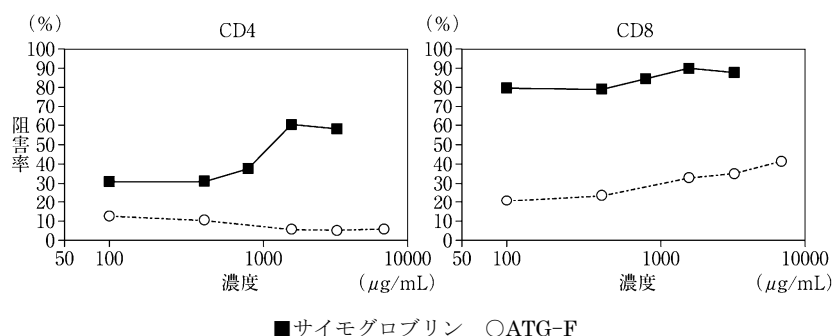
また、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞に対する本剤の親和性は、以下のとおりであった。

サイモグロブリンの CD 抗原に対する親和性

|          | T 細胞 |     |                   |     |     |      |     |     |      | NK 細胞 | 白血球  | 造血幹細胞 | B 細胞 |      | 単球・B 細胞 |
|----------|------|-----|-------------------|-----|-----|------|-----|-----|------|-------|------|-------|------|------|---------|
|          | CD2  | CD3 | TCR $\alpha\beta$ | CD5 | CD7 | CD28 | CD4 | CD8 | CD25 | CD56  | CD11 | CD34  | CD20 | CD19 | HLADR   |
| サイモグロブリン | +    | +   | +                 | ++  | ++  | -    | +   | ++  | +    | -     | +    | -     | +    | ±    | ±       |
| ATG-F    | ++   | +   | -                 | ++  | ++  | +    | -   | +   | ±    | -     | +    | -     | ±    | -    | ±       |

※ATG-F：抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン

## VI. 薬効薬理に関する項目



### サイモグロブリンのT細胞表面CD抗原（CD4、CD8）に対する親和性

#### <試験方法>

ヒト末梢血単核細胞又はCD34陽性Jurkat培養細胞を、本剤の各濃度(100～3,200µg/mL)又はATG-F(100～6,400µg/mL)とともにインキュベートした。細胞を各表面抗原に対するフルオレセインイソチオシアネート(FITC)標識モノクローナル抗体とともにインキュベート後、フローサイトメトリーにより測定した平均蛍光強度からモノクローナル抗体結合阻害率を算出した。

#### (2) ヒトT細胞表面抗原に対する親和性\*6)

本剤は、T細胞表面抗原であるCD2、CD3、CD4並びに白血球表面抗原であるCD11aに対するモノクローナル抗体結合を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度(EC<sub>50</sub>)の平均値は43～180µg/mLであった。

#### サイモグロブリンのヒトT細胞表面CD抗原に対する親和性(EC<sub>50</sub>)

| 各細胞表面抗原に対する EC <sub>50</sub> (µg/mL) n=3 |            |               |            |
|------------------------------------------|------------|---------------|------------|
| CD2                                      | CD3        | CD4           | CD11a      |
| 46.43±29.62                              | 54.83±7.16 | 180.33±157.76 | 43.00±4.63 |

平均±標準偏差 (SD)

#### <試験方法>

ヒト末梢血リンパ球をサイモグロブリンとともにインキュベートした後、この細胞を各表面抗原に対するFITC標識モノクローナル抗体とともに処理した。フローサイトメトリーにより平均蛍光強度を測定し、サイモグロブリンの50%阻害濃度(EC<sub>50</sub>)を求め、3ロットの平均値を算出した。

### 2. 実験的同種皮膚移植 (*in vivo*)

#### 皮膚移植片生着延長試験 (サル)\*7)

本剤投与群の移植片生着期間は、16例中1例が18日、他はすべて20日以上であり、対照群に比べて拒絶反応抑制効果が認められた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

サルにおける皮膚移植片生着延長試験

|   | サル皮膚移植片生着期間（日） |              |              |              |              |              |
|---|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|   | 対照群            |              | 投与群          |              |              |              |
|   | 被験用サル 3        |              | 被験用サル 1      |              | 被験用サル 2      |              |
|   | ドナー用<br>サル 1   | ドナー用<br>サル 2 | ドナー用<br>サル 1 | ドナー用<br>サル 2 | ドナー用<br>サル 1 | ドナー用<br>サル 2 |
| A | 9              | 9            | 20           | 21           | >21          | >21          |
| B | 22             | 10           | 26           | >26          | 24           | 24           |
| C | 11             | 9            | >21          | >21          | >21          | >21          |
| D | 9              | 9            | >21          | >21          | >21          | 18           |

### <試験方法>

カニクイザルにサイモグロブリン 25mg（ヒト臨床用量に換算すると 2.5mg/kg 程度、4 ロットを使用）を 1 日 1 回 5 日間筋肉内投与し、別の 2 匹のドナー用サルから採取した各 1 片の移植用皮膚（計 2 片）を各被検用サルに移植した。なお、移植後移植片が拒絶されるまで週 3 回同用量を継続投与した。

※移植片の拒絶：移植片が痂皮状態、柔軟性消失を伴う褐色化又は表皮の完全壊死のいずれかの症状を呈する。

### 3. 免疫抑制作用（*in vitro*）

#### (1) ヒトリンパ球細胞傷害性試験\*7)

補体存在下でヒトリンパ球に対する細胞傷害性を検討した結果、陰性対照と比較して、約 20μg/mL でリンパ球の溶解を 25%増加させた。

### <試験方法>

サイモグロブリンの各濃度溶液にヒト末梢血リンパ球懸濁液とウサギ補体液を加え、インキュベートした後、リンパ球を加えて死リンパ球数を求めた。

#### (2) E-ロゼット形成阻止作用\*7)

ヒトリンパ球を用いた E-ロゼット形成阻止作用を検討した結果、陰性対照と比較して、約 15μg/mL で E-ロゼット形成を 50%抑制した。

### <試験方法>

サイモグロブリンの各濃度溶液にリンパ球浮遊液を加え放置後、ウシ胎児血清含有 Hanks 溶液及びヒツジ赤血球を添加してインキュベートした。E-ロゼット形成リンパ球を遠心分離し、ロゼット数を測定した。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

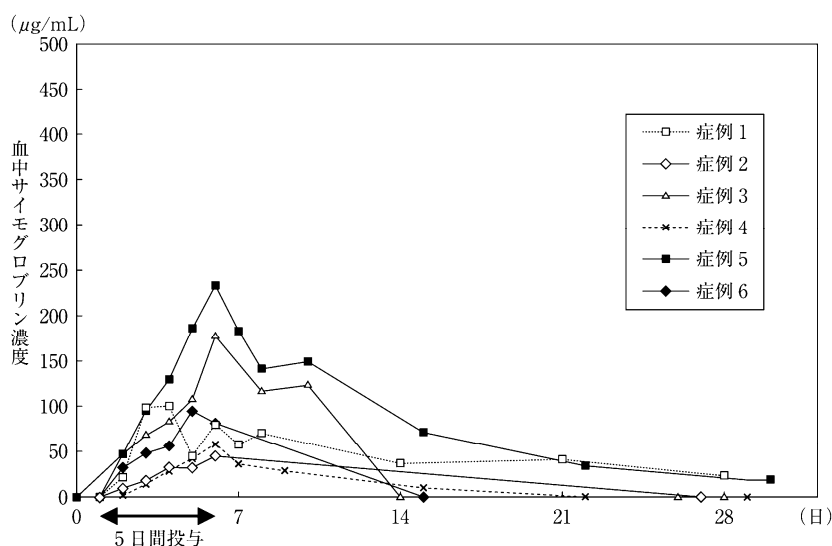
##### 1. 再生不良性貧血患者における薬物動態\*<sup>8)</sup>

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした試験において、本剤 2.5mg/kg/日又は 3.75 mg/kg/日を 5 日間、約 12 時間かけて点滴静注し、血中（血清又は血漿中）サイモグロブリン濃度を ELISA 法により測定した結果、それぞれ 5.5 日目、6.3 日目に最高血中濃度に到達した。観察期間中の平均最高血中濃度（ $C_{max}$ ）はそれぞれ 119.0 $\mu$ g/mL、173.5 $\mu$ g/mL と投与量の増加に伴って上昇した。また、投与終了後は緩やかに消失し、平均消失半減期（ $T_{1/2}$ ）はそれぞれ 8.1 日、7.8 日であった。

再生不良性貧血患者における薬物動態学的パラメータ

| 投与量                    |       | $C_{max}$ ( $\mu$ g/mL) | $T_{1/2}$ (日)           |
|------------------------|-------|-------------------------|-------------------------|
| 2.5mg/kg/日群<br>(n=6)   | 平均    | 119.0                   | 8.1 <sup>注1)</sup>      |
|                        | 最小～最大 | 46.7～234.0              | 3.9～14.3 <sup>注1)</sup> |
| 3.75 mg/kg/日群<br>(n=9) | 平均    | 173.5                   | 7.8                     |
|                        | 最小～最大 | 52.0～500.0              | 2.0～16.0                |

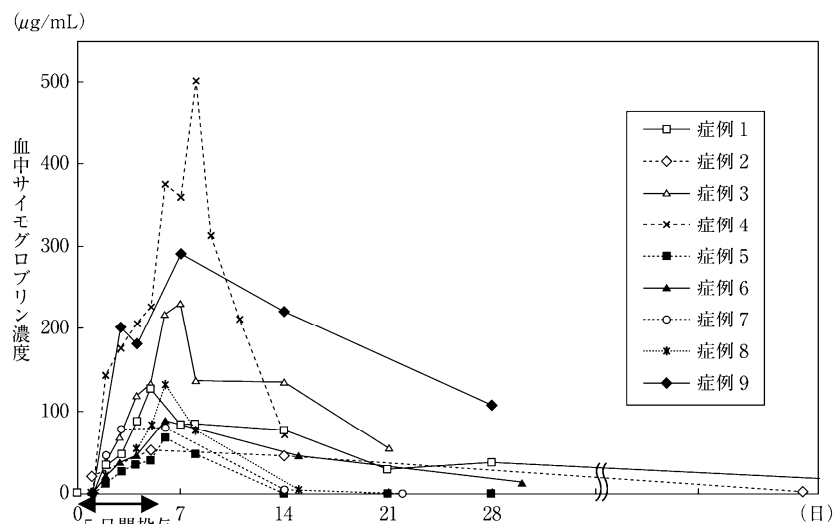
注 1) n=4



再生不良性貧血患者における血中濃度推移（2.5mg/kg/日・5日間：n=6）

注）本剤の中等症以上の再生不良性貧血に対して承認されている用法は、「1日1回6時間以上かけて点滴静注する。」である。（V-3.「用法及び用量」の項参照）

## VII. 薬物動態に関する項目



再生不良性貧血患者における血中濃度推移 (3.75mg/kg/日・5日間：n=9)

### 2. 造血幹細胞移植患者における薬物動態\*2)

造血幹細胞移植の前治療として本剤 2.5mg/kg/日を 4 日間、約 6 時間かけて点滴静注し、血中（血清又は血漿中）サイモグロブリン濃度を ELISA 法により測定した結果、5.7 日目に最高血中濃度に到達した。観察期間中の平均最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) は 104.9 $\mu$ g/mL、平均消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は 17.0 日であった。

骨髓移植患者（前治療）における薬物動態学的パラメータ

| 投与量                  |       | $C_{max}$ ( $\mu$ g/mL) | $T_{1/2}$ (日) |
|----------------------|-------|-------------------------|---------------|
| 2.5mg/kg/日<br>(n=49) | 平均    | 104.9                   | 17.0          |
|                      | 最小～最大 | 20.2～381.3              | 5.1～61.5      |

### 3. 腎移植患者における薬物動態（外国人）<sup>4)</sup>

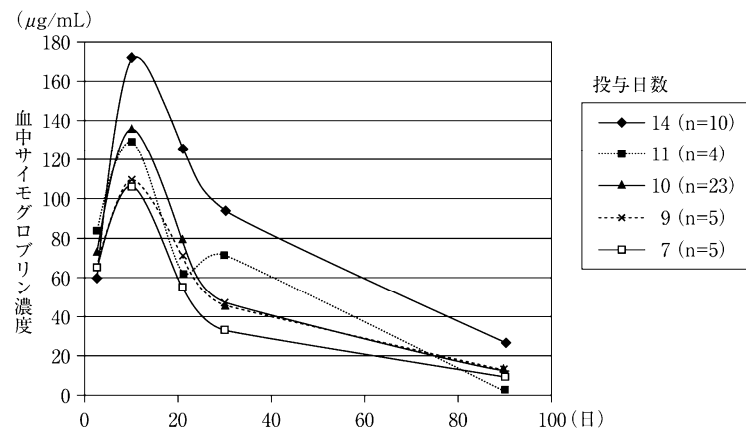
腎移植後の急性拒絶反応の治療として本剤 1.5mg/kg/日を 7～14 日間、1 日目は 6 時間以上、2 日目以降は 4 時間以上かけて点滴静注したところ、観察期間中の平均最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) は投与日数 10 日で 135 $\mu$ g/mL、14 日で 171 $\mu$ g/mL であった。

腎移植患者（急性拒絶反応の治療）における薬物動態学的パラメータ

| 投与日数        | $C_{max}$ ( $\mu$ g/mL) |
|-------------|-------------------------|
| 10 日 (n=23) | 135                     |
| 14 日 (n=10) | 171                     |

注) 本剤の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対して承認されている用法は、「1 日 1 回 6 時間以上かけて点滴静注する。」である。（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

## VII. 薬物動態に関する項目



腎移植患者における血中濃度推移 (1.5mg/kg/日・7～14日間)

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当しない

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当しない

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当しない（静脈内投与により、直ちに血中に移行する。）

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

#### <参考>

一般に、IgG は胎盤を通過することが知られており、その移行過程には胎盤等の組織に存在する Fc レセプターが関与すると考えられる。ウサギ IgG である本剤は異種たん白であるが、ヒト Fc レセプターと結合性を示すことが知られており、本剤もヒトの胎盤を通過する可能性があると考えられる。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

IgG は主に、肝臓など種々の組織の血管内皮で代謝分解を受けて消失と考えられている。

#### (2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当しない

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

該当資料なし

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

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。

（解説）

本剤は免疫抑制剤であり、本剤の投与に際しては、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は臓器移植患者の状態や併用される薬剤との組み合わせに応じて、免疫抑制剤投与による効果とリスクを踏まえた上で注意深く行う必要があることから記載した。また、本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、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り、その場合には速やかな対応が必要となる。患者又はその家族に対しても本剤の有効性及び危険性についてあらかじめ説明するよう、インフォームドコンセントを徹底すること。なお、本項目は欧州及び米国の本剤の添付文書にも記載されている。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の試験投与でショック状態等の過敏症が認められた患者 [7.1 参照]
- 2.2 重症感染症（肺炎、敗血症等）を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となることがある。]
- 2.3 妊婦 [9.5 参照]
- 2.4 弱毒生ワクチンを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

- 2.1 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であり、ショック等の危険性を避けるため、治療前に試験投与により安全性を確認すること。本剤の少量投与による試験投与で皮膚反応、ショック等の過敏症状が認められた患者では、本剤の本投与によりアナフィラキシー・ショックなど重篤な過敏症状が発生するおそれがあるので、投与しないこと。
- 2.2 本剤の免疫抑制作用のために感染症が増悪し致命的となるおそれがあるので、肺炎、敗血症等の重篤な感染症を合併している患者への投与は避けること。
- 2.3 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため禁忌とした。詳細は、「VIII-6-(5) 妊婦」の項参照。
- 2.4 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰が起こり、発症する可能性があるため、投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V－4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

- 8.1 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。  
[11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与すること。また、投与中並びに投与後に重篤な感染症（ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症等）が発症する場合がある。[11.1.3-11.1.6 参照]
- 8.3 間質性肺炎を起こすことがあるので、咳嗽、呼吸困難、低酸素症等の呼吸器症状に注意すること。[11.1.7 参照]
- 8.4 本剤投与の初期に発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等があらわれることがあるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、重度の **infusion reaction**（サイトカイン放出症候群を含む）があらわれ、重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、投与中は患者を厳密に観察すること。これらの症状を軽減させるため、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましい。また、解熱剤、抗ヒスタミン剤の併用も本剤の投与初期に頻発するこれらの症状を軽減する。[11.1.2 参照]
- 8.5 本剤投与時に交差反応性抗体に起因する血小板減少があらわれ、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、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8、11.1.9 参照]
- 8.6 本剤投与に先立って、本剤又は他のウサギ血清製剤の治療歴の有無を必ず確認すること。また、本剤の投与後には、患者にウサギ血清製剤を投与した旨を十分認識させるために、本剤の医薬品名を記載した用紙に、使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。[7.2 参照]
- 8.7 AST、ALT の上昇等を伴う重篤な肝障害、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うこと。[9.3、11.1.8、11.1.10 参照]
- 8.8 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[11.1.12 参照]

（解説）

- 8.1 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、本剤の投与によりアナフィラキシー・ショック等の過敏症状が発現するおそれがある。したがって、あらかじめショック症状発現時の救急処置対策を準備してから本剤の投与を行うこと。また、投与中は経過を十分に観察し、血圧低下、呼吸困難等のショック症状があらわれた場合は、速やかに投与を中止し、適切な救急処置（臨床症状に応じて酸素吸入、気道確保、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤、エピネフリン

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

ン、バソプレシンの投与など）を行うこと。（「VIII－8－(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。

8.2 本剤の免疫抑制作用により感染症を増悪させるおそれがあるため、重症感染症を合併している患者は禁忌に設定している。本剤の投与前に感染症を合併している場合には、感染症の治療を優先するよう注意喚起した。また、投与中並びに投与後に重篤な感染症を発症した場合には、速やかに適切な治療を行うこと。（VIII－8－(1)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。

8.3 間質性肺炎があらわれることがあるため、咳嗽、呼吸困難、低酸素症等の呼吸器症状に注意すること。異常が認められた場合には、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「VIII－8－(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。

8.4 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、本剤投与初期に、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の infusion reaction があらわれることがあるので、治療前にその旨を患者に説明すること。また、まれにサイトカイン放出症候群を含む重度の infusion reaction があらわれて重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、必ず患者の問診及び投与時の十分な観察を行うこと。（「VIII－8－(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。

なお、少なくとも 6 時間以上かけて緩徐に静注することでこれらの症状が少なくなると考えられているため、本剤の承認用法及び用量を遵守すること。また、これらの症状は、副腎皮質ホルモン剤の投与、解熱剤（アセトアミノフェン）や抗ヒスタミン剤の前処置により軽減することが出来るため、これらの処置も考慮すること。

### ＜参考＞サイトカイン放出症候群

サイモグロブリン投与早期に、サイトカイン放出に伴う炎症性反応によるインフルエンザ様の副作用が認められることがある。サイモグロブリン初回投与後、TNF- $\alpha$  及び IL-6 の放出が認められ、そのピークは平均投与 3 時間後であると報告されている<sup>5)</sup>。

8.5 本剤は血小板を減少させることがあり、出血傾向が増悪するおそれがあるため、定期的な血小板数の測定など観察を十分に行い、慎重に投与すること。（「VIII－8－(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。

8.6 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者は、アナフィラキシー・ショック等の過敏症状を発現するおそれがある。したがって、本剤の投与に先立ち、本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴の有無を必ず確認すること。また、本剤投与後には、患者にウサギ血清製剤を投与した旨を十分認識してもらうため、本剤の医薬品名を記載した用紙に使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。この際、「治療歴記録カード」を利用すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### = 治療歴記録カード =

| 治療歴記録カード [医師用]                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| (先生方へ)                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| この記録用紙は、ウサギ血清製剤再使用時の注意喚起のために作成したものです。本剤投与によりウサギ血清に対する抗体が産生される可能性があります。従って本剤を含むウサギ血清製剤を再度使用すると好ましくない作用が現れる可能性があるため、再投与を検討する場合は、該当製品の添付文書のご確認をお願いいたします。今回、サイモグロブリン®点滴静注25mg(ウサギ血清製剤)の治療が行われたことを治療歴としてカルテ等に保管するとともに、患者用カードは今後、他の医療機関での診療時に患者から主治医に提示するようご指導下さいますようお願い申し上げます。 |  |
| TXI-1102                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |

| 治療歴記録カード [患者用]                                                                                                                                      |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| (患者さんへ)                                                                                                                                             |  |
| この記録用紙は、サイモグロブリン®点滴静注25mg(ウサギ血清製剤)の治療歴確認のために作成したものです。この医薬品を再度使用すると好ましくない作用が現れる可能性があるため、既にこの医薬品の治療を受けたことを明らかにしていただく一助として以下の2点を守って、御活用下さるようお願い申し上げます。 |  |
| 1. 主治医から本記録用紙を受け取られた際には、身近なもの(保険証のカバー等)に保管して下さい。                                                                                                    |  |
| 2. 転院された場合や担当医師の変更の際には、本記録用紙を新しい担当医師に必ず提示して下さい。                                                                                                     |  |
| TXI-1101                                                                                                                                            |  |

| 年 月 日                                            |                                          |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 患 者 氏 名                                          |                                          |
| 医 薬 品 名                                          | サイモグロブリン®点滴静注25mg<br>(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン) |
| 使 用 量                                            | mg/kg                                    |
| 使 用 期 間                                          | 年 月 日～ 年 月 日                             |
| 病院名・科名                                           | 病院 科                                     |
| 担当医師名                                            | 印                                        |
| (注)今後、本剤を含むウサギ血清製剤の再投与を検討する場合は、該当製品の添付文書を確認すること。 |                                          |
| THYMOGLOBULINE® CARD FOR DOCTOR                  |                                          |

| 年 月 日                                        |                                          |
|----------------------------------------------|------------------------------------------|
| 転院された場合や担当医師の変更の際には、本記録用紙を新しい担当医師に必ず提示して下さい。 |                                          |
| 患 者 氏 名                                      |                                          |
| 医 薬 品 名                                      | サイモグロブリン®点滴静注25mg<br>(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン) |
| 使 用 量                                        | mg/kg                                    |
| 使 用 期 間                                      | 年 月 日～ 年 月 日                             |
| 病院名・科名                                       | 病院 科                                     |
| 担当医師名                                        | 印                                        |
| THYMOGLOBULINE® CARD FOR PATIENT             |                                          |

8.7 初回承認時までの国内臨床試験（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）において重篤な肝障害は、160 例中 15 例に認められたが、死亡例は認められなかった。

定期的に血液検査を行う等、観察を十分に行い、AST（GOT）、ALT（GPT）等の増加が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.8 急性腎障害があらわれることがあるため、投与に先立ち患者が脱水状態にないことを確認するとともに、投与中は観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少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。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者

ショックを起こすおそれがある。

##### 9.1.2 ウイルス感染症の患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

##### 9.1.3 細菌感染症の患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

##### 9.1.4 真菌感染症の患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

### 9.1.6 アレルギー素因のある患者

### 9.1.7 心疾患のある患者

心機能を悪化させるおそれがある。

### 9.1.8 免疫抑制剤を投与された肝炎ウイルスキャリアの患者

免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。〔11.1.3 参照〕

### 9.1.9 急性腎障害の危険性の高い患者

投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。〔11.1.12 参照〕

（解説）

- 9.1.1 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であり、本剤あるいは他のウサギ血清製剤による治療を過去に受けた患者ではアナフィラキシー・ショックを起こすおそれがあることから、原則として本剤の投与を避けること。治療歴があるものの、やむを得ず本剤を再投与する場合には、治療前に本剤に対する抗体の有無の確認あるいは試験投与を実施する等、救急処置対策等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと慎重に投与すること。

#### <参考> 生物学的免疫抑制剤に対する抗サイモグロブリン抗体の交差反応性試験

カニクイザル 2 週間反復静脈内投与試験の投与開始後 4～5 週間目に採取した血清を用い、抗サイモグロブリン抗体と他の生物学的免疫抑制剤である OKT3〔オルソクローン OKT<sup>®</sup>3（ムロモナブ-CD3）、マウス抗 CD3 モノクローナル抗体：販売中止〕およびリンフォグロブリン<sup>®</sup>（抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン：販売中止）、ゼットブリン<sup>®</sup>（抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン：販売中止）との交差反応性について ELISA 法にて検討したところ、同じウサギ由来のゼットブリン<sup>®</sup>とは強い交差反応性を示した。

- 9.1.2～9.1.4 本剤は免疫抑制剤であり、本剤の投与による免疫抑制状態は、ウイルス・細菌・真菌感染症の病状悪化を招くおそれがあるため、このような患者には原則として本剤の投与を避けること。
- 9.1.5 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、薬物過敏症の既往のある患者では、ショック、アナフィラキシー反応等の重篤な過敏症状を惹起するおそれがあるため、慎重に投与すること。（「VIII－8－(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 9.1.6 アレルギー素因のある患者においても重篤な過敏症を惹起するおそれがあるため、慎重に投与すること。（「VIII－8－(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 9.1.7 本剤の類薬である抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン製剤（リンフォグロブリン<sup>®</sup>：販売中止）の副作用として狭心症等の悪化が報告されている。心疾患のある患者では心機能を悪化させるおそれがあるため、慎重に投与すること。
- 9.1.8 他の免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイ

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。さらに、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。本剤も免疫抑制作用を示すことから、このような肝炎ウイルスキャリアの患者に対し、本剤を投与する場合には、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。（「VIII－8－(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。

- 9.1.9 急性腎障害が報告されていることから、投与に先立ち患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少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。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.12 参照]

（解説）

本剤の副作用として急性腎障害が報告されている。腎障害のある患者では腎機能を悪化させるおそれがあるため、慎重に投与すること。（「VIII－8－(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

肝機能を悪化させるおそれがある。[8.7、11.1.10 参照]

（解説）

本剤の副作用として重篤な肝障害が報告されている。肝障害のある患者では肝機能を悪化させるおそれがあるため、慎重に投与すること。（「VIII－8－(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。[2.3 参照]

（解説）

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与を避けること。

＜参考＞胎盤通過性（動物データ）

一般に、IgG は胎盤を通過することが知られており、その移行過程には胎盤等の組織に存在する Fc レセプターが関与すると考えられている。ウサギ IgG である本剤は異種たん白であるものの、ヒト Fc レセプターと結合性を示すことが知られており、本剤もヒトの胎盤を通過する可能性があると考えられる。なお、生殖試験は実施していない。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

（解説）

授乳中の投与に関する安全性は確立していないため、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

初回承認時までの国内臨床試験では、安全性評価対象 160 例中 53 例の小児（15 歳未満）に成人と同じ用法及び用量で本剤が投与された。しかし、小児への投与例は限られており、有効性・安全性が確立していないことから、小児に投与する場合は慎重に投与すること。

また、腎移植後の急性拒絶反応の治療に対し本剤が投与された小児での有効性及び安全性について、国内外の市販後データでは、他の適応症において、成人と大きく異なるような事象の報告は認められていないものの、一般に小児では CMV 及び EBV 陰性例が多いことから、移植後に EBV に初感染することによる PTLD の発症リスクが高いこと、CMV 感染症発現リスクが高いこと等が報告されている<sup>7,8)</sup>。さらに、肺移植及び脾移植に対する使用経験はなく、腎移植、肝移植、心移植及び小腸移植に対する小児への使用経験も極めて限られており十分な情報がないことから、感染症等などの有害事象の発現に注意しながら慎重に投与すること。

#### 初回承認時までの国内臨床試験（小児例の有効性・安全性）

再生不良性貧血の有効性解析対象のうち、小児（15 歳未満）が 3 例含まれたが、最終評価時点（6 ヶ月）で「有効」以上の症例は認められなかった。「造血幹細胞移植の前治療」における小児症例の生着率（移植 0～100 日に生着した症例の割合）は 91.2%（31/34 例）、急性 GVHD 治療の小児症例の有効率（「有効」以上の割合）は 87.5%（7/8 例）であった。

また、症例は限られているが、小児と成人間で有害事象及び副作用に関して特異的な傾向は認められなかった。しかし、小児の使用経験は上記のように少なく、有効性・安全性は確立していない。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

（解説）

高齢者では一般に生理機能が低下していることから、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与するよう記載した。

初回承認時までの国内臨床試験における高齢者使用例

再生不良性貧血では 3 例（67～72 歳）にいずれも 3.75mg/kg/日が投与された。有効性解析対

## VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

象 2 例（72 歳と 67 歳）のうち 1 例は有効であったものの、他の 1 例は肺炎により死亡した。  
安全性解析対象のみの 1 例は投与早期に発熱と悪寒を認め、白血球が減少し、敗血症性ショックのおそれがあったため、3 日目で投与を中止している。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等                                                 | 臨床症状・措置方法                                  | 機序・危険因子       |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------|
| 弱毒生ワクチン<br>おたふくかぜ、麻疹、風疹及び<br>これらの混合ワクチン等<br>[2.4 参照] | 本剤投与後、弱毒生ワクチン<br>を接種する場合には、発病す<br>るおそれがある。 | 本剤の免疫抑制作用による。 |

（解説）

本剤は免疫抑制剤であり、免疫抑制下で生ワクチンを接種すると、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰が起こり、発病する可能性があるため、投与は避けること。

#### (2) 併用注意とその理由

##### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等                | 臨床症状・措置方法                                                                 | 機序・危険因子                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 他の免疫抑制剤<br>シクロスポリン等 | 過度の免疫抑制による感染症<br>あるいはリンパ増殖性疾患を<br>惹起する危険性があるので、<br>併用する場合には慎重に投与<br>すること。 | 相加的に免疫抑制作用が増強<br>される可能性がある。 |

（解説）

本剤は免疫抑制剤であり、シクロスポリン等の他の免疫抑制剤と併用する場合には感染症、リンパ増殖性疾患等を惹起するおそれがある。併用する場合には、過度の免疫抑制状態を避け、注意して併用すること。

### 8. 副作用

#### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.4%）

呼吸困難、血圧低下、頻脈等の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。〔8.1 参照〕

##### 11.1.2 重度の infusion reaction（サイトカイン放出症候群を含む）（頻度不明）

重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の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。〔8.4 参照〕

##### 11.1.3 感染症（肺炎、敗血症等）（11.2%）

ウイルス（アデノウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペス等）、細菌、真菌（アスペルギルス等）等による重篤な感染症があらわれることがある。また、免疫抑制剤を投与された B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。〔8.2、9.1.8 参照〕

##### 11.1.4 発熱性好中球減少症（頻度不明）

〔8.2 参照〕

##### 11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔8.2 参照〕

##### 11.1.6 BK ウイルス腎症（頻度不明）

減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔8.2 参照〕

##### 11.1.7 間質性肺炎（2.1%）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線検査異常等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。〔8.3 参照〕

##### 11.1.8 血小板減少（31.0%）、白血球減少（頻度不明）

〔8.5、8.7、13.1 参照〕

##### 11.1.9 出血傾向

脳出血（1.7%）、下血、胃腸出血（いずれも 1.2%）、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血（いずれも 0.4%）等の出血があらわれることがある。〔8.5 参照〕

##### 11.1.10 重篤な肝障害（6.2%）

〔8.7、9.3 参照〕

##### 11.1.11 リンパ増殖性疾患（1.2%）

発熱、リンパ節腫大等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

##### 11.1.12 急性腎障害（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少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。〔8.8、9.1.9、9.2 参照〕

（解説）

11.1.1 初回承認時までの国内臨床試験（再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療及び造血幹

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

細胞移植後の急性移植片対宿主病)において本剤投与によるショックの報告は認められなかったが、アナフィラキシーが 160 例中 1 例に認められた。

本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、本剤の投与により呼吸困難、血圧低下、頻脈等を初期症状とするショックやアナフィラキシーが発現するおそれがあり、このような症状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。

- 11.1.2 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 reaction があらわれて重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがある。国内においても、本剤投与による「重度の infusion reaction」の症例が報告されていることから、患者の問診及び投与時の十分な観察を行い、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、少なくとも 6 時間以上かけて緩徐に静注することでこれらの症状が少なくなると考えられており、また、副腎皮質ホルモン剤の投与、解熱薬（アセトアミノフェン）や抗ヒスタミン剤の前処置により軽減することができる。これらの処置も考慮すること。

- 11.1.3 初回承認時までの国内臨床試験（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）において肺炎、敗血症等の重篤な感染症が、160 例中 25 例 28 件に認められ、このうち死亡例は 6 例であった。本剤の免疫抑制作用により重篤な感染症があらわれるおそれがあることから、患者の状態を十分に観察し、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。

また、国内において、B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者が、免疫抑制剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症したり、C 型肝炎が悪化したと報告されている。現時点では、本剤の投与による B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者における B 型肝炎ウイルス再活性化あるいは C 型肝炎悪化の報告例はないが、本剤も免疫抑制作用を有することから、これらの症状が発現する可能性があるため十分注意すること。

- 11.1.4 発熱性好中球減少症は多くは感染症に伴い発現するが、なかには原因菌が特定されない発熱性好中球減少症も報告されていることから、発熱を伴う好中球減少症が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11.1.5 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属の JC ウイルスによる遅発性ウイルス感染症で、JC ウイルスは健康成人の 70～90%で不顕性感染しているが、免疫抑制状態で再活性化し、中枢神経オリゴデンドログリアに増殖性に感染し障害を起こす。炎症反応はみられないが多巣性に脱髄がみられる。白血病、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍のある時や、臓器移植や自己免疫疾患で長期の免疫抑制療法中に発症することが報告されている。本剤を投与中に意識障害、認知障害、片麻痺・四肢麻痺、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

本剤の投与による PML 発現例は、国内での報告はないが、海外においては、これまでに文献からの Case report として 1 例報告がある<sup>6)</sup>。

- 11.1.6 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 ウイルスは健康成人にも潜伏感染しているが、免疫抑制状態で再活性化し、BK ウイルス腎症などの日和見感染症が発現する可能性がある。本剤も T 細胞に作用

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

し免疫を抑制させる作用があるため、BK ウイルス感染が疑われた場合は尿細胞診による診断等を行うとともに、本剤を含む免疫抑制剤の減量あるいは投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- 11.1.7 初回承認時までの国内臨床試験において、間質性肺炎は 160 例中 6 例に認められ、このうち重篤な間質性肺炎が 5 例に認められた。間質性肺炎が疑われる初期症状である発熱、咳嗽、呼吸困難等が認められた際には、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。

重篤な間質性肺炎の 5 例（2 例はサイトメガロウイルス感染により発症）は、いずれも造血幹細胞移植の前治療に関する国内臨床試験において認められ、このうち 4 例が死亡した。

- 11.1.8 初回承認時までの国内臨床試験において重篤な血小板減少が 160 例中 73 例に認められた。

白血球減少については肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する効能追加時に、初回承認時までの国内臨床試験及び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た報告に加え、市販後に得られた重篤な副作用の自発報告等の情報も踏まえて、重大な副作用とした。本剤投与により血小板減少、白血球減少があらわれるおそれがあるため、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し、適切な処置を行うこと。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。）

- 11.1.9 初回承認時までの国内臨床試験（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）において重篤な脳出血は 160 例中 4 例に認められ、そのうち死亡例は 2 例であった。麻痺、意識障害等の脳出血の初期症状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。また、この他に重篤な下血が 3 例、重篤なくも膜下出血、肺出血、肺胞出血及び胃腸出血が各 1 例に認められたが、死亡例は認められなかった。

- 11.1.10 初回承認時までの国内臨床試験（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）において重篤な肝障害は、160 例中 15 例に認められたが、死亡例は認められなかった。

定期的に血液検査を行う等、観察を十分に行い、AST（GOT）、ALT（GPT）等の増加が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11.1.11 初回承認時までの国内臨床試験（造血幹細胞移植の前治療）において、リンパ増殖性疾患が 2 例に認められた。いずれも EBV 関連移植後リンパ増殖性疾患（EBV-PTLD：EBV related post-transplant lymphoproliferative disease）で、発現時期はそれぞれ本剤投与 51 日目及び 109 日目であった。

また、国内において、再生不良性貧血に対して本剤の投与を受けた患者において、EBV 関連リンパ増殖性疾患（EBV-LPD）が急速に進行する症例が報告されている。したがって、本剤投与後にはリンパ増殖性疾患の発症に注意し、発熱、リンパ節腫大等が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 11.1.12 急性腎障害が報告されていることから、投与に先立ち患者が脱水状態でないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

|                               | 40%以上 | 10～40%未満                                              | 10%未満                            |
|-------------------------------|-------|-------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 過敏症 <sup>注1)</sup>            |       | 発疹、そう痒症                                               | 筋痛、紅斑、血清病 <sup>注3)</sup>         |
| 発熱及びインフルエンザ様症状 <sup>注2)</sup> | 発熱、熱感 | 頭痛、関節痛、悪寒                                             | 胸痛                               |
| 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 |                                  |
| 精神神経系                         |       |                                                       | 感覚減退、筋硬直、めまい                     |
| 消化器                           |       | 悪心、嘔吐、下痢、腹痛                                           |                                  |
| 肝 臓                           |       | AST増加、ALT増加、LDH増加                                     | Al-P増加、ビリルビン増加                   |
| 循環器                           |       | 動悸、血圧上昇                                               | 血圧低下、頻脈                          |
| 血 管                           |       |                                                       | 静脈炎                              |
| その他                           | CRP増加 | 脱力、疼痛、末梢性浮腫                                           | 耳鳴、呼吸困難、無力症、倦怠感、投与部位反応（疼痛、腫脹、紅斑） |

注1) 副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。

注2) 副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。

注3) 発熱、発疹、関節痛、筋肉痛などの症状を伴う。なお、これらの症状は自然に消退する場合があるが、副腎皮質ホルモン剤の投与で速やかに軽減される。

#### (解説)

本剤の国内における初回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た副作用について、本剤の企業中核安全性情報（CCSI）の記載に基づき記載した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 副作用頻度一覧表等

#### 項目別副作用発現頻度一覧

○国内第Ⅱ相臨床試験（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移植片対宿主病）

|                           |             |
|---------------------------|-------------|
| 安全性評価対象症例 <sup>*1</sup>   | 160 例       |
| 副作用発現総症例数(臨床検査値異常を含む)/発現率 | 159 (99.4%) |

#### ■副作用発現頻度（承認時）

| 器官別大分類             | 症例数(発現率)    |
|--------------------|-------------|
| 基本語                |             |
| 全身障害および投与局所様態      | 149 (93.1%) |
| 発熱                 | 145 (90.6%) |
| 熱感                 | 120 (75.0%) |
| 脱力                 | 71 (44.4%)  |
| 悪寒                 | 26 (16.3%)  |
| 倦怠感                | 7 (4.4%)    |
| 胸痛                 | 5 (3.1%)    |
| 疼痛                 | 3 (1.9%)    |
| 下肢浮腫               | 2 (1.3%)    |
| 胸部圧迫感              | 2 (1.3%)    |
| 胸部不快感              | 2 (1.3%)    |
| 口渇                 | 1 (0.6%)    |
| 疾患再発               | 1 (0.6%)    |
| 注射部位疼痛             | 1 (0.6%)    |
| 不快感                | 1 (0.6%)    |
| 浮腫                 | 1 (0.6%)    |
| 薬効欠如               | 1 (0.6%)    |
| 冷感                 | 1 (0.6%)    |
| 胃腸障害               | 88 (55.0%)  |
| 悪心                 | 60 (37.5%)  |
| 嘔吐                 | 56 (35.0%)  |
| 下痢                 | 46 (28.8%)  |
| 腹痛                 | 9 (5.6%)    |
| 咽喉頭疼痛              | 5 (3.1%)    |
| メレナ                | 3 (1.9%)    |
| 口内炎                | 3 (1.9%)    |
| 嘔気                 | 3 (1.9%)    |
| 上腹部痛               | 2 (1.3%)    |
| 腹部膨満               | 2 (1.3%)    |
| しゃっくり              | 1 (0.6%)    |
| 胃腸出血               | 1 (0.6%)    |
| 咽頭浮腫               | 1 (0.6%)    |
| 口腔内痛               | 1 (0.6%)    |
| 口唇障害               | 1 (0.6%)    |
| 歯痛                 | 1 (0.6%)    |
| 消化不良               | 1 (0.6%)    |
| 腹水                 | 1 (0.6%)    |
| 便秘                 | 1 (0.6%)    |
| 感染症および寄生虫症         | 76 (47.5%)  |
| 敗血症                | 20 (12.5%)  |
| サイトメガロウイルス感染       | 17 (10.6%)  |
| 感染                 | 14 (8.8%)   |
| 肺炎                 | 9 (5.6%)    |
| 間質性肺炎              | 6 (3.8%)    |
| 帯状疱疹               | 6 (3.8%)    |
| サイトメガロウイルス性肺炎      | 4 (2.5%)    |
| 単純ヘルペス             | 4 (2.5%)    |
| サイトメガロウイルス性腸炎      | 3 (1.9%)    |
| アスペルギルス性肺炎         | 2 (1.3%)    |
| アデノウイルス感染          | 2 (1.3%)    |
| ヘルペスウイルス感染         | 2 (1.3%)    |
| ヘルペス性口内炎           | 2 (1.3%)    |
| メチシリン耐性黄色ブドウ球菌性敗血症 | 2 (1.3%)    |
| 咽頭炎                | 2 (1.3%)    |
| アスペルギルス症           | 1 (0.6%)    |
| ウイルス性脳炎            | 1 (0.6%)    |
| サイトメガロウイルス肝炎       | 1 (0.6%)    |
| セラチア感染             | 1 (0.6%)    |

| 器官別大分類           | 症例数(発現率)   |
|------------------|------------|
| 基本語              |            |
| ブドウ球菌性肺炎         | 1 (0.6%)   |
| ヘルペス脳炎           | 1 (0.6%)   |
| 水痘               | 1 (0.6%)   |
| 髄膜炎              | 1 (0.6%)   |
| 性器カンジダ症          | 1 (0.6%)   |
| 副鼻腔炎             | 1 (0.6%)   |
| 蜂巣炎              | 1 (0.6%)   |
| 緑膿菌感染            | 1 (0.6%)   |
| 膀胱炎              | 1 (0.6%)   |
| 神経系障害            | 73 (45.6%) |
| 頭痛               | 63 (39.4%) |
| 浮動性めまい(回転性眩暈を除く) | 18 (11.3%) |
| 感覚減退             | 8 (5.0%)   |
| 痙攣               | 4 (2.5%)   |
| 振戦               | 3 (1.9%)   |
| 意識レベルの低下         | 2 (1.3%)   |
| くも膜下出血           | 1 (0.6%)   |
| 感覚障害             | 1 (0.6%)   |
| 傾眠               | 1 (0.6%)   |
| 口の錯感覚            | 1 (0.6%)   |
| 錯感覚              | 1 (0.6%)   |
| 神経炎              | 1 (0.6%)   |
| 皮膚および皮下組織障害      | 70 (43.8%) |
| そう痒症             | 53 (33.1%) |
| 皮膚炎              | 50 (31.3%) |
| 紅斑               | 6 (3.8%)   |
| 顔面浮腫             | 3 (1.9%)   |
| 蕁麻疹              | 3 (1.9%)   |
| ざ瘡               | 1 (0.6%)   |
| 剥脱性皮膚炎           | 1 (0.6%)   |
| 冷湿               | 1 (0.6%)   |
| 心臓障害             | 48 (30.0%) |
| 動悸               | 40 (25.0%) |
| 頻脈               | 5 (3.1%)   |
| 心筋症              | 2 (1.3%)   |
| 心不全              | 2 (1.3%)   |
| 肺水腫              | 2 (1.3%)   |
| うっ血性心不全          | 1 (0.6%)   |
| 狭心症              | 1 (0.6%)   |
| 心室性期外収縮          | 1 (0.6%)   |
| 心膜炎              | 1 (0.6%)   |
| 洞性頻脈             | 1 (0.6%)   |
| 不整脈              | 1 (0.6%)   |
| 房室ブロック           | 1 (0.6%)   |
| 筋骨格系および結合組織障害    | 46 (28.8%) |
| 関節痛              | 36 (22.5%) |
| 筋硬直              | 17 (10.6%) |
| 筋痛               | 8 (5.0%)   |
| 四肢痛              | 5 (3.1%)   |
| 横紋筋融解            | 1 (0.6%)   |
| 関節硬直             | 1 (0.6%)   |
| 筋痙攣              | 1 (0.6%)   |
| 腫脹               | 1 (0.6%)   |
| 末梢腫脹             | 1 (0.6%)   |
| 血管障害             | 18 (11.3%) |
| 潮紅               | 5 (3.1%)   |
| 脳出血              | 5 (3.1%)   |
| 点状出血             | 3 (1.9%)   |
| 高血圧              | 2 (1.3%)   |
| 末梢冷感             | 2 (1.3%)   |
| 血腫               | 1 (0.6%)   |
| 静脈炎              | 1 (0.6%)   |
| 蒼白               | 1 (0.6%)   |

| 器官別大分類                         | 症例数(発現率)   |
|--------------------------------|------------|
| 基本語                            |            |
| 脳梗塞                            | 1 (0.6%)   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                  | 18 (11.3%) |
| 咳嗽                             | 7 (4.4%)   |
| 呼吸困難                           | 3 (1.9%)   |
| 鼻出血                            | 3 (1.9%)   |
| 呼吸不全(新生児を除く)                   | 2 (1.3%)   |
| 喉頭浮腫                           | 2 (1.3%)   |
| 鼻閉                             | 2 (1.3%)   |
| 嗄声                             | 2 (1.3%)   |
| 過換気                            | 1 (0.6%)   |
| 呼吸障害                           | 1 (0.6%)   |
| 肺出血                            | 1 (0.6%)   |
| 肺胞出血                           | 1 (0.6%)   |
| 喘息                             | 1 (0.6%)   |
| 喘鳴                             | 1 (0.6%)   |
| 耳および迷路障害                       | 12 (7.5%)  |
| 耳鳴                             | 12 (7.5%)  |
| 腎および尿路障害                       | 8 (5.0%)   |
| 出血性膀胱炎                         | 4 (2.5%)   |
| 腎不全                            | 2 (1.3%)   |
| 乏尿                             | 2 (1.3%)   |
| 無尿                             | 1 (0.6%)   |
| 血液およびリンパ系障害                    | 7 (4.4%)   |
| 骨髄抑制                           | 2 (1.3%)   |
| 好中球減少症                         | 1 (0.6%)   |
| 播種性血管内凝固                       | 1 (0.6%)   |
| 白血球減少症                         | 1 (0.6%)   |
| 汎血球減少症                         | 1 (0.6%)   |
| 溶血性貧血                          | 1 (0.6%)   |
| 免疫系障害                          | 6 (3.8%)   |
| 免疫複合体型過敏症                      | 4 (2.5%)   |
| アナフィラキシー反応                     | 1 (0.6%)   |
| 移植片対宿主病                        | 1 (0.6%)   |
| 肝胆道系障害                         | 5 (3.1%)   |
| 肝機能異常                          | 3 (1.9%)   |
| 低蛋白血症                          | 2 (1.3%)   |
| 眼障害                            | 4 (2.5%)   |
| 眼充血                            | 3 (1.9%)   |
| 結膜出血                           | 1 (0.6%)   |
| 精神障害                           | 3 (1.9%)   |
| 錯乱                             | 1 (0.6%)   |
| 神経過敏                           | 1 (0.6%)   |
| 不快気分                           | 1 (0.6%)   |
| 代謝および栄養障害                      | 3 (1.9%)   |
| 低カリウム血症                        | 2 (1.3%)   |
| 低カルシウム血症                       | 1 (0.6%)   |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) | 2 (1.3%)   |
| 偽リンパ腫                          | 2 (1.3%)   |
| 生殖系および乳房障害                     | 1 (0.6%)   |
| 前立腺炎                           | 1 (0.6%)   |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 項目別副作用発現頻度一覧（つづき）

#### ■臨床検査値異常（承認時）

| 臨床検査値異常               | 症例数(発現率)    | 臨床検査値異常               | 症例数(発現率)    |
|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| 臨床検査                  | 150 (93.8%) | 臨床検査                  | 150 (93.8%) |
| 白血球数減少                | 120 (75.0%) | 血中尿素減少                | 7 (4.4%)    |
| C-反応性蛋白増加             | 113 (70.6%) | 尿中ブドウ糖陽性              | 7 (4.4%)    |
| 白血球百分率異常              | 103 (64.4%) | 血中クレアチニン異常            | 6 (3.8%)    |
| リンパ球百分率減少             | 93 (58.1%)  | 血中リン減少                | 6 (3.8%)    |
| 好中球数減少                | 87 (54.4%)  | 血中免疫グロブリンG増加          | 6 (3.8%)    |
| 血小板数減少                | 77 (48.1%)  | 血中免疫グロブリンM増加          | 6 (3.8%)    |
| CD4 リンパ球減少            | 76 (47.5%)  | CD4/CD8 比             | 5 (3.1%)    |
| CD4/CD8 比減少           | 65 (40.6%)  | プロトロンビン時間短縮           | 5 (3.1%)    |
| 血清総蛋白減少               | 53 (33.1%)  | リンパ球百分率増加             | 5 (3.1%)    |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | 50 (31.3%)  | 血圧上昇                  | 5 (3.1%)    |
| T リンパ球数減少             | 44 (27.5%)  | 血中アルカリホスファターゼ減少       | 5 (3.1%)    |
| ヘマトクリット減少             | 44 (27.5%)  | 血中フィブリノゲン減少           | 5 (3.1%)    |
| 単球数異常                 | 44 (27.5%)  | 血中尿素異常                | 5 (3.1%)    |
| ヘモグロビン減少              | 43 (26.9%)  | 網状赤血球数異常              | 5 (3.1%)    |
| 血中乳酸脱水素酵素増加           | 43 (26.9%)  | 活性化部分トロンボプラスチン時間延長    | 4 (2.5%)    |
| 赤血球数減少                | 43 (26.9%)  | 血中カリウム異常              | 4 (2.5%)    |
| CD8 リンパ球              | 42 (26.3%)  | 血中カリウム増加              | 4 (2.5%)    |
| リンパ球幼若化試験             | 41 (25.6%)  | 血中塩化物減少               | 4 (2.5%)    |
| 網状赤血球数減少              | 35 (21.9%)  | 血中免疫グロブリンA増加          | 4 (2.5%)    |
| B リンパ球数減少             | 31 (19.4%)  | 総鉄結合能減少               | 4 (2.5%)    |
| 血中尿酸減少                | 31 (19.4%)  | アルブミン・グロブリン比減少        | 3 (1.9%)    |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 30 (18.8%)  | 血中コレステロール減少           | 3 (1.9%)    |
| 網状赤血球数増加              | 27 (16.9%)  | 血中トリグリセリド減少           | 3 (1.9%)    |
| 単球百分率減少               | 26 (16.3%)  | 血中尿酸増加                | 3 (1.9%)    |
| CD8 リンパ球増加            | 24 (15.0%)  | 平均赤血球容積減少             | 3 (1.9%)    |
| 単球百分率増加               | 24 (15.0%)  | アルブミン・グロブリン比増加        | 2 (1.3%)    |
| 平均赤血球ヘモグロビン増加         | 24 (15.0%)  | α2 グロブリン減少            | 2 (1.3%)    |
| 血中カルシウム減少             | 23 (14.4%)  | 血中カルシウム増加             | 2 (1.3%)    |
| 血中クレアチニン減少            | 22 (13.8%)  | 血中クレアチニン増加            | 2 (1.3%)    |
| 平均赤血球容積増加             | 21 (13.1%)  | 血中コレステロール異常           | 2 (1.3%)    |
| 血中カリウム減少              | 20 (12.5%)  | 血中乳酸脱水素酵素減少           | 2 (1.3%)    |
| 好塩基球百分率増加             | 20 (12.5%)  | 抗血小板抗体                | 2 (1.3%)    |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 19 (11.9%)  | 総蛋白増加                 | 2 (1.3%)    |
| 血中コレステロール増加           | 18 (11.3%)  | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常 | 1 (0.6%)    |
| 血中尿素増加                | 17 (10.6%)  | α1 グロブリン減少            | 1 (0.6%)    |
| 血中アルブミン減少             | 14 (8.8%)   | 胸部X線異常                | 1 (0.6%)    |
| 血中トリグリセリド増加           | 14 (8.8%)   | 血圧低下                  | 1 (0.6%)    |
| 血中铁増加                 | 13 (8.1%)   | 血中アルカリホスファターゼ異常       | 1 (0.6%)    |
| 好酸球百分率増加              | 13 (8.1%)   | 血中アルブミン増加             | 1 (0.6%)    |
| α1 グロブリン増加            | 12 (7.5%)   | 血中ナトリウム増加             | 1 (0.6%)    |
| 尿中蛋白陽性                | 12 (7.5%)   | 血中フィブリノゲン異常           | 1 (0.6%)    |
| β グロブリン異常             | 11 (6.9%)   | 血中塩化物異常               | 1 (0.6%)    |
| γ グロブリン異常             | 11 (6.9%)   | 血中乳酸脱水素酵素異常           | 1 (0.6%)    |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間短縮    | 11 (6.9%)   | 血中免疫グロブリンG異常          | 1 (0.6%)    |
| 血中ビリルビン増加             | 11 (6.9%)   | 血中免疫グロブリンM減少          | 1 (0.6%)    |
| α2 グロブリン増加            | 10 (6.3%)   | 血便                    | 1 (0.6%)    |
| 尿中ウロビリן陽性             | 10 (6.3%)   | 好中球数増加                | 1 (0.6%)    |
| 血中免疫グロブリンA減少          | 9 (5.6%)    | 最低血圧上昇                | 1 (0.6%)    |
| 尿潜血陽性                 | 9 (5.6%)    | 心拍数増加                 | 1 (0.6%)    |
| 血中免疫グロブリンG減少          | 8 (5.0%)    | 腎クレアチニン・クリアランス増加      | 1 (0.6%)    |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少      | 8 (5.0%)    | 体重増加                  | 1 (0.6%)    |
| 抱合ビリルビン増加             | 8 (5.0%)    | 白血球数増加                | 1 (0.6%)    |
| プロトロンビン時間延長           | 7 (4.4%)    | 分裂赤血球陽性               | 1 (0.6%)    |
| 血中ナトリウム減少             | 7 (4.4%)    | 平均赤血球ヘモグロビン濃度増加       | 1 (0.6%)    |
| 血中フィブリノゲン増加           | 7 (4.4%)    |                       |             |
| 血中リン増加                | 7 (4.4%)    |                       |             |
| 血中塩化物増加               | 7 (4.4%)    |                       |             |
| 血中尿酸異常                | 7 (4.4%)    |                       |             |

注)：(%)は例数に対する割合。

\*1：安全性評価対象症例は〈臨床試験〉の項目で紹介した3試験の統合集計で、「造血幹細胞移植の前治療」の承認外用法・用量(3.75mg/kg/日)の6例及び承認外効能・効果である造血幹細胞移植後の慢性GVHD治療に関する1例を含む。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 項目別副作用発現頻度一覧

#### ○海外臨床試験（腎移植後の急性拒絶反応の治療）

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| 安全性評価対象症例                 | 82 例       |
| 副作用発現総症例数（臨床検査値異常を含む）/発現率 | 82（100.0%） |

#### ■副作用発現頻度

| 器官別大分類     | 症例数（発現率）  |
|------------|-----------|
| 基本語        |           |
| 全身性        | 75（91.5%） |
| 悪寒         | 40（48.8%） |
| 疼痛         | 38（46.3%） |
| 腹痛         | 31（37.8%） |
| 無力症        | 22（26.8%） |
| 発熱         | 20（24.4%） |
| 頭痛         | 15（18.3%） |
| 感染         | 14（17.1%） |
| 倦怠感        | 11（13.4%） |
| 背部痛        | 9（11.0%）  |
| 胸痛         | 5（6.1%）   |
| 過量投与       | 5（6.1%）   |
| 腹部腫脹       | 4（4.9%）   |
| 頸部痛        | 4（4.9%）   |
| 全身性浮腫      | 3（3.7%）   |
| 耐性上昇       | 3（3.7%）   |
| 膿瘍         | 2（2.4%）   |
| 嚢胞         | 2（2.4%）   |
| インフルエンザ症候群 | 2（2.4%）   |
| 注射部位炎症     | 2（2.4%）   |
| 骨盤痛        | 2（2.4%）   |
| 敗血症        | 2（2.4%）   |
| 血清病        | 2（2.4%）   |
| 事故による外傷    | 1（1.2%）   |
| 腹水         | 1（1.2%）   |
| 悪液質        | 1（1.2%）   |
| 蜂巣炎        | 1（1.2%）   |
| 死亡         | 1（1.2%）   |
| 顔面浮腫       | 1（1.2%）   |
| 腹膜腔出血      | 1（1.2%）   |
| ヘルニア       | 1（1.2%）   |
| 注射部位膿瘍     | 1（1.2%）   |
| 酸素飽和度低下    | 1（1.2%）   |
| 後腹膜出血      | 1（1.2%）   |
| 心血管系       | 47（57.3%） |
| 高血圧        | 30（36.6%） |
| 頻脈         | 12（14.6%） |
| 低血圧        | 4（4.9%）   |
| 動悸         | 3（3.7%）   |
| 末梢血管障害     | 3（3.7%）   |
| 心筋症        | 2（2.4%）   |
| 心血管障害      | 2（2.4%）   |
| 心電図異常      | 2（2.4%）   |
| 出血         | 2（2.4%）   |
| 蒼白         | 2（2.4%）   |
| 血管拡張       | 2（2.4%）   |
| 大動脈狭窄      | 1（1.2%）   |
| 心房細動       | 1（1.2%）   |
| 心房粗動       | 1（1.2%）   |
| 徐脈         | 1（1.2%）   |
| 心拡大        | 1（1.2%）   |
| 脳虚血        | 1（1.2%）   |
| 脳血管障害      | 1（1.2%）   |
| 冠動脈疾患      | 1（1.2%）   |
| 心不全        | 1（1.2%）   |
| 心筋梗塞       | 1（1.2%）   |
| 心膜炎        | 1（1.2%）   |
| 消化器系       | 56（68.3%） |
| 悪心         | 15（18.3%） |

| 器官別大分類     | 症例数（発現率）  |
|------------|-----------|
| 基本語        |           |
| 便秘         | 14（17.1%） |
| 消化不良       | 12（14.6%） |
| 嘔吐         | 12（14.6%） |
| 下痢         | 7（8.5%）   |
| 鼓腸         | 7（8.5%）   |
| 肝機能検査異常    | 5（6.1%）   |
| 食欲不振       | 3（3.7%）   |
| 食道炎        | 3（3.7%）   |
| 口腔モニリア症    | 3（3.7%）   |
| 異常便        | 2（2.4%）   |
| 胃腸出血       | 2（2.4%）   |
| 歯肉炎        | 2（2.4%）   |
| 十二指腸炎      | 1（1.2%）   |
| おくび        | 1（1.2%）   |
| 胃炎         | 1（1.2%）   |
| 胃腸障害       | 1（1.2%）   |
| 歯肉出血       | 1（1.2%）   |
| 出血性胃炎      | 1（1.2%）   |
| 肝炎         | 1（1.2%）   |
| メレナ        | 1（1.2%）   |
| 悪心及び嘔吐     | 1（1.2%）   |
| 脾炎         | 1（1.2%）   |
| 直腸出血       | 1（1.2%）   |
| 胃潰瘍        | 1（1.2%）   |
| 胃潰瘍出血      | 1（1.2%）   |
| 内分泌系       | 2（2.4%）   |
| クッシング症候群   | 2（2.4%）   |
| 血液およびリンパ系  | 53（64.6%） |
| 白血球減少症     | 32（39.0%） |
| 血小板減少症     | 22（26.8%） |
| 貧血         | 19（23.2%） |
| 白血球増加症     | 16（19.5%） |
| 斑状出血       | 3（3.7%）   |
| 赤血球異常      | 2（2.4%）   |
| 凝固障害       | 1（1.2%）   |
| 血液量増加症     | 1（1.2%）   |
| 低色素性貧血     | 1（1.2%）   |
| 循環血液量低下    | 1（1.2%）   |
| リンパ節症      | 1（1.2%）   |
| リンパ増殖性疾患   | 1（1.2%）   |
| 骨髄抑制       | 1（1.2%）   |
| 単球増加症      | 1（1.2%）   |
| 汎血球減少症     | 1（1.2%）   |
| 代謝および栄養    | 72（87.8%） |
| 末梢性浮腫      | 28（34.1%） |
| 高カリウム血症    | 22（26.8%） |
| クレアチニン増加   | 15（18.3%） |
| 低カリウム血症    | 11（13.4%） |
| アシドーシス     | 10（12.2%） |
| 高血糖        | 10（12.2%） |
| 低リン酸血症     | 10（12.2%） |
| 浮腫         | 8（9.8%）   |
| 脱水         | 7（8.5%）   |
| 体重増加       | 7（8.5%）   |
| 低マグネシウム血症  | 5（6.1%）   |
| 治癒異常       | 4（4.9%）   |
| 高脂血症       | 4（4.9%）   |
| 高尿酸血症      | 3（3.7%）   |
| 低カルシウム血症   | 3（3.7%）   |
| 低蛋白血症      | 3（3.7%）   |
| アミラーゼ増加    | 2（2.4%）   |
| 高カルシウム血症   | 2（2.4%）   |
| 高クロール血症    | 2（2.4%）   |
| 高コレステロール血症 | 2（2.4%）   |

| 器官別大分類              | 症例数（発現率）  |
|---------------------|-----------|
| 基本語                 |           |
| 高リン酸塩血症             | 2（2.4%）   |
| 酵素異常                | 1（1.2%）   |
| 耐糖能低下               | 1（1.2%）   |
| 低ナトリウム血症            | 1（1.2%）   |
| 乳酸脱水素酵素増加           | 1（1.2%）   |
| 非蛋白窒素増加             | 1（1.2%）   |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1（1.2%）   |
| 体重減少                | 1（1.2%）   |
| 筋骨格系                | 25（30.5%） |
| 関節痛                 | 10（12.2%） |
| 筋肉痛                 | 8（9.8%）   |
| 下肢痙攣                | 5（6.1%）   |
| 筋無力症                | 4（4.9%）   |
| 筋萎縮                 | 1（1.2%）   |
| ミオパチー               | 1（1.2%）   |
| 骨粗しょう症              | 1（1.2%）   |
| 神経系                 | 38（46.3%） |
| 不眠症                 | 16（19.5%） |
| 不安                  | 9（11.0%）  |
| うつ病                 | 5（6.1%）   |
| 振戦                  | 5（6.1%）   |
| 筋緊張亢進               | 4（4.9%）   |
| 浮動性めまい              | 3（3.7%）   |
| 情動不安定               | 3（3.7%）   |
| 傾眠                  | 3（3.7%）   |
| 錯乱                  | 2（2.4%）   |
| 錯覚                  | 2（2.4%）   |
| 激越                  | 1（1.2%）   |
| 痙攣                  | 1（1.2%）   |
| 幻覚                  | 1（1.2%）   |
| 神経過敏                | 1（1.2%）   |
| 神経痛                 | 1（1.2%）   |
| 精神病                 | 1（1.2%）   |
| 睡眠障害                | 1（1.2%）   |
| 思考異常                | 1（1.2%）   |
| 回転性めまい              | 1（1.2%）   |
| 呼吸器系                | 40（48.8%） |
| 肺障害                 | 13（15.9%） |
| 咳嗽増加                | 9（11.0%）  |
| 喘息                  | 5（6.1%）   |
| 呼吸困難                | 5（6.1%）   |
| 肺機能低下               | 5（6.1%）   |
| 咽頭炎                 | 5（6.1%）   |
| 鼻炎                  | 5（6.1%）   |
| 副鼻腔炎                | 5（6.1%）   |
| 喀痰増加                | 5（6.1%）   |
| 無気肺                 | 3（3.7%）   |
| 過換気                 | 3（3.7%）   |
| 肺炎                  | 3（3.7%）   |
| 無呼吸                 | 2（2.4%）   |
| 喀血                  | 2（2.4%）   |
| 嚥下性肺炎               | 1（1.2%）   |
| 気管支炎                | 1（1.2%）   |
| 鼻出血                 | 1（1.2%）   |
| 肺水腫                 | 1（1.2%）   |
| 胸水                  | 1（1.2%）   |
| 皮膚                  | 23（28.0%） |
| ざ瘡                  | 10（12.2%） |
| そう痒症                | 3（3.7%）   |
| 発疹                  | 3（3.7%）   |
| 皮膚障害                | 3（3.7%）   |
| 発汗                  | 3（3.7%）   |
| 男性型多毛症              | 2（2.4%）   |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 項目別副作用発現頻度一覧（つづき）

| 器官別大分類       | 症例数(発現率)   |
|--------------|------------|
| 基本語          |            |
| 皮膚乾燥         | 1 (1.2%)   |
| 単純ヘルペス       | 1 (1.2%)   |
| 皮膚小結節        | 1 (1.2%)   |
| 蕁麻疹          | 1 (1.2%)   |
| 特殊感覚         | 12 (14.6%) |
| 弱視           | 5 (6.1%)   |
| 中耳炎          | 2 (2.4%)   |
| 耳鳴           | 2 (2.4%)   |
| 視覚異常         | 1 (1.2%)   |
| 耳痛           | 1 (1.2%)   |
| 眼の障害         | 1 (1.2%)   |
| 羞明           | 1 (1.2%)   |
| 屈折障害         | 1 (1.2%)   |
| 視野欠損         | 1 (1.2%)   |
| 泌尿生殖器系       | 20 (24.4%) |
| 血尿           | 7 (8.5%)   |
| アルブミン尿       | 3 (3.7%)   |
| 腎臓痛          | 2 (2.4%)   |
| 急性腎不全        | 1 (1.2%)   |
| 乳房新生物        | 1 (1.2%)   |
| 膀胱炎          | 1 (1.2%)   |
| 排尿困難         | 1 (1.2%)   |
| 精巣上体炎        | 1 (1.2%)   |
| 水腎症          | 1 (1.2%)   |
| インポテンス       | 1 (1.2%)   |
| 腎不全          | 1 (1.2%)   |
| 腎機能異常        | 1 (1.2%)   |
| 腎盂腎炎         | 1 (1.2%)   |
| 精巣疾患         | 1 (1.2%)   |
| 尿路感染         | 1 (1.2%)   |
| 排尿障害         | 1 (1.2%)   |
| 尿異常          | 1 (1.2%)   |
| 子宮障害         | 1 (1.2%)   |
| 膣炎           | 1 (1.2%)   |
| その他          | 1 (1.2%)   |
| 他に特定されない有害事象 | 1 (1.2%)   |

器官別分類は COSTART 分類を翻訳し表記した。  
基本語はCOSTART用語をMedDRA/J ver. 13.1  
に変換して表記した。

### 項目別副作用発現頻度一覧＜参考＞

○国内臨床研究（腎移植後の急性拒絶反応の治療）

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| 安全性評価対象症例*2           | 7 例 |
| 副作用発現総症例数（臨床検査値異常を含む） | 7   |

#### ■副作用発現頻度

| 器官別大分類            | 症例数 |
|-------------------|-----|
| 基本語               |     |
| 胃腸障害              | 1   |
| 下痢                | 1   |
| 腹痛                | 1   |
| 肛門周囲痛             | 1   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6   |
| 発熱                | 6   |
| 倦怠感               | 2   |
| 局所腫脹              | 1   |
| 注入部位腫脹            | 1   |
| 注入部位疼痛            | 1   |
| 感染症および寄生虫症        | 6   |
| サイトメガロウイルス血症      | 6   |
| ポリオーマウイルス関連腎症     | 1   |
| 带状疱疹              | 1   |
| 鼻咽頭炎              | 1   |
| 代謝および栄養障害         | 1   |
| 食欲減退              | 1   |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 1   |
| 四肢痛               | 1   |
| 神経系障害             | 2   |
| 振戦                | 1   |
| 頭痛                | 1   |
| 臨床検査              | 7   |
| 白血球数減少            | 6   |
| リンパ球数減少           | 4   |
| 血小板数減少            | 1   |

MedDRA/J ver. 13.1

\*2：2010 年 10 月 31 日中間集計時点

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はウサギ抗体を用いたイムノアッセイなどの検査結果に影響を及ぼす可能性がある。

（解説）

本剤はヒト胸腺細胞をウサギに免疫して得られたグロブリンであるため、ウサギ抗体を用いてイムノアッセイを行う際の検査結果に影響を及ぼす可能性があることから注意喚起した。

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

本剤の過量投与により、白血球減少、血小板減少が発現することがあるので、用法及び用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。[11.1.8 参照]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 13.2 処置

本剤の過量投与が疑われた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染症薬の投与等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。

（解説）

本剤の過量投与により、白血球減少、血小板減少が発現するおそれがあるため、過量投与が疑われる場合には、輸血、血液造血因子、抗感染症薬の投与等の支持療法を行うとともに、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液検査を頻回に行うなど患者の状態を十分観察するよう注意喚起した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

##### 14.1.1 溶解

- (1) 本剤に日局注射用水 5 mL を加える。粉末が完全に溶解するまで、できるだけ泡を立てないように静かに円を描くように回して溶解する。急激な振盪溶解を避けること。
- (2) 本剤は蛋白製剤であるため、その溶液はわずかに混濁することがあるが、本剤の薬効には影響を及ぼさない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
- (3) 本剤には防腐剤が含まれていないので、溶解後は速やかに使用すること。

##### 14.1.2 希釈

###### 〈効能共通〉

- (1) 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。

###### 〈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〉

- (2) 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈すること。

###### 〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

- (3) 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。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 1 回の投与は 6 時間以上かけて注入するよう流速を設定すること。

- 14.2.2 点滴静注する際には、点滴セットにインラインフィルター（ポアサイズ 0.2 ミクロン）を使用すること。

- 14.2.3 注入後に残った残液は廃棄すること。

（解説）

##### 14.1.1 溶解

- (1) 本剤はたん白製剤であるため、急激に振盪溶解することにより泡立ち、表示の投与量が正確に投与できないおそれがある。本剤を溶解する時には、日局注射用水を緩徐に加え、急激な振盪溶解は避け、できるだけ泡を立てないように静かに円を描くように回して溶解すること。
- (2) 本剤はたん白製剤であるため、日局注射用水で溶解した際に、溶解液はわずかに混濁するこ

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

とがあるが、本剤の薬効には影響を及ぼさない。なお、異常な混濁を認めた場合には使用しないこと。

- (3) 本剤には防腐剤が含まれていないことから、溶解後は速やかに使用し、使用後の残液は破棄すること。

### 14.1.2 希釈

- (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した臨床試験において、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈したことから記載した。

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、希釈は 500mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液のみを用いること。また、その他の希釈液は用いないこと。

- (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、希釈は 50mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液のみを用いること。また、その他の希釈液は用いないこと。

#### <注意>

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場合と、臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与する場合の本剤の希釈方法が異なるため注意すること。

腎移植後の急性拒絶反応が発症した場合、他の効能・効果と異なり、腎機能の低下による体内水分量の増加が認められる。本剤投与によるさらなる水分量増加を避けるため、投与容量を 1 バイアルあたり生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 50mL で希釈することとしている。肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植においては腎移植と同様の希釈方法としている。

- (3) 本剤は生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈した後の安定性試験を実施しているが（「IV－7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）、その他の製剤との配合変化試験を実施していない。したがって、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。

### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤を急速に注射すると、infusion reaction（サイトカイン放出症候群を含む）を惹起して、発熱、悪寒、頭痛等があらわれやすくなる。また、アナフィラキシー・ショックのリスクも高まると考えられる。したがって、本剤は 6 時間以上かけて緩徐に投与すること。（「V－3. 用法及び用量」の項参照）。

- 14.2.2 本剤を点滴静注する際には、点滴セットにポアサイズ 0.2μm のインラインフィルターを使用すること。

- 14.2.3 本剤には防腐剤が含まれていない。細菌感染のおそれがあるため、使用後に残った溶解液は破棄すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

海外市販後の自発報告において本剤投与後の核酸増幅検査で B 型肝炎ウイルスが陽性であった症例が 1 例報告されている。

(解説)

海外市販後の自発報告において、本剤を 5 日間投与した後、6 週間後に核酸増幅検査で B 型肝炎ウイルス（HBV）が陽性であった 1 例が報告されている。しかし、血液製剤投与歴やドナーの HBV 感染の有無、HBV 感染リスク要因に関する情報など患者背景に関する情報が不足していたことから、十分に因果関係は評価できていない。なお、同一ロット製剤を使用した他の症例では HBV 感染は報告されていない。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

2 週間反復静脈内投与試験（サル）において赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン）の減少がみられた。

(解説)

カニクイザル〔雌雄、各 n=3（回復投与各 n=2）〕に本剤 20mg/kg/日を 2 週間反復静脈内投与したところ、体重減少及び摂餌量の低下が認められ、血液学的検査では、重度のリンパ球数減少を伴う白血球数の減少が認められた。また、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン）が減少し、血小板数の減少、未分化細胞が出現したが、これらの変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。

なお、投与期間中 2 例、回復期間中 1 例の死亡が認められ、死因は感染症、敗血症及び感染症による切迫安楽死であると考えられた。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

| 試験項目          | 動物種（n）        | 投与経路     | 投与量・投与期間      | 試験結果                                                                                                                                  |
|---------------|---------------|----------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系         |               |          |               |                                                                                                                                       |
| 一般症状・行動       | カニクイザル（雄、n=3） | 静脈内      | 2、20mg/kg 単回  | 20mg/kg 群において投与開始 2 時間後からうずくまり状態が観察された。                                                                                               |
| 自発運動量         |               |          |               | 影響は認められなかった。                                                                                                                          |
| 体温            |               |          |               | 2mg/kg 群においては投与開始 2 時間後から上昇し、投与終了 2 時間後まで高値を持続した。<br>20mg/kg 群においても同時期に上昇し始め、観察期間終了時（投与終了 8 時間後）においても高値を示した。                          |
| 心血管系          |               |          |               |                                                                                                                                       |
| 心拍数           | カニクイザル（雄、n=3） | 静脈内      | 2、20mg/kg 単回  | 2mg/kg においては投与開始 2 時間後から投与終了 2 時間後まで軽度増加した。<br>20mg/kg 群においては投与開始 1 時間後から増加し、観察期間終了時（投与終了 8 時間後）においても高い傾向がみられた。                       |
| 血圧            |               |          |               | 20mg/kg 群において、収縮期血圧は投与終了 5 時間後、拡張期血圧は投与開始 1 時間後から観察期間終了時（投与終了 8 時間後）まで高値を示した。                                                         |
| 心電図           |               |          |               | 心電図波形に異常は認められなかった。                                                                                                                    |
| 呼吸器系          |               |          |               |                                                                                                                                       |
| 呼吸運動          | カニクイザル（雄、n=3） | 静脈内      | 2、20mg/kg 単回  | 2mg/kg 群においては投与開始 2 時間後から投与終了 2 時間後まで呼吸数が軽度増加したが、投与終了 5 時間後には対照群とほぼ同様に推移した。<br>20mg/kg 群においては投与開始 1 時間後から観察期間終了時（投与終了 8 時間後）まで高値を示した。 |
| その他           |               |          |               |                                                                                                                                       |
| ヒト線維芽細胞に対する作用 | ヒト線維芽細胞       | in vitro | 0.031～1 mg/mL | 細胞毒性は示さなかった。                                                                                                                          |
| 血小板に対する作用     | マウス（雄、n=10）   | 皮下       | 2.5mg 2 日間    | 本剤に関連した血小板減少による出血は認められなかった。                                                                                                           |
| 腎臓に対する作用      | ラット（雄、n=3）    | 静脈内      | 25mg/kg 単回    | 本剤の糸球体基底膜への結合性は認められなかった。                                                                                                              |
| 赤血球に対する作用     | ヒト赤血球         | in vitro | 0.05～3.3mg/mL | 3.3mg/mL の濃度で一部（2/17 ロット）に溶血が認められたが、他に溶血は認められなかった。                                                                                    |

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (3) その他の薬理試験

特になし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

| 動物種 (n)           | 投与経路 | 投与量・投与期間     | 試験結果                        |
|-------------------|------|--------------|-----------------------------|
| カニクイザル<br>(雄、n=3) | 静脈内  | 2、20mg/kg 単回 | 死亡例は認められず、致死量は>20mg/kgであった。 |

### (2) 反復投与毒性試験

#### 2 週間静脈内投与及び 4 週間回復試験

| 動物種 (n)                                | 投与経路 | 投与量・投与期間                 | 試験結果                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------|------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| カニクイザル<br>〔雄雌、各 n=3<br>(回復投与各<br>n=2)〕 | 静脈内  | 20mg/kg/日<br>2 週間・4 週間回復 | 体重減少及び摂餌量の低下が認められ、血液学的検査では、重度のリンパ球数減少を伴う白血球数の減少が認められた。また、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン）が減少し、血小板数の減少、未分化細胞が出現したが、これらの変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。<br>投与期間中 2 例、回復期間中 1 例の死亡が認められ、死因は感染症、敗血症あるいは切迫安楽死であると考えられた。 |

### (3) 遺伝毒性試験

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成 12 年 2 月 22 日付 医薬審第 326 号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知）に従い、本剤は蛋白質製剤であることから遺伝毒性試験は実施していない。

### (4) がん原性試験

本剤は長期にわたって使用されることがないことから、がん原性試験を実施していない。

### (5) 生殖発生毒性試験

本剤の投与時または投与直後の妊娠、分娩あるいは授乳の可能性は低いため、生殖発生毒性試験は実施していない。

### (6) 局所刺激性試験

1. ウサギ (n=6) に本剤 5mg/kg/日を 5 日間静脈内投与したところ、一過性の軽度の紅斑及び血液漏出が観察されたが、可逆的であった。
2. ウサギ (n=6) 静脈周囲に本剤 0.45mg を単回投与したところ、血腫及び血液漏出が観察さ

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

れ、病理組織学的検査において軽度のうっ血がみられたが、可逆的であった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 抗原性試験

抗原性試験は実施していない。

なお、皮膚又は心臓移植カニクイザル（n=16）2 週間間歇静脈内投与試験において、本剤 5mg/kg/日を移植後 13 日まで 7 回間歇投与（移植-1、0、3、5、8、10、13 日）し、抗サイモグロブリン抗体濃度を ELISA 法で測定したところ、投与 9 日目に抗サイモグロブリン抗体が検出された。

#### ヒト組織における交差反応性試験

ヒト組織切片を用いて酵素免疫染色法により本剤の交差反応性を検討した結果、いずれの組織においてもリンパ球以外の組織及び細胞とは結合せず、交差反応性は認められなかった。

#### 生物学的免疫抑制剤に対する抗サイモグロブリン抗体の交差反応性試験

カニクイザル 2 週間反復静脈内投与試験の投与開始後 4～5 週間目に採取した血清を用い、抗サイモグロブリン抗体と他の生物学的免疫抑制剤である OKT3〔オルソクロン OKT<sup>®</sup>3（ムロモナブ-CD3）、マウス抗 CD3 モノクローナル抗体：販売中止〕及びリンフォグロブリン<sup>®</sup>（抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン：販売中止）、ゼットブリン<sup>®</sup>（抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン：販売中止）との交差反応性について ELISA 法にて検討したところ、同じウサギ由来のゼットブリンとは強い交差反応性を示した。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：サイモグロブリン®点滴静注用 25mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：有

患者向け医薬品ガイド：有

その他の患者向け資材：再生不良性貧血の治療を受けられる方へ

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

### 6. 同一成分・同効薬

同効薬：

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（アトガム点滴静注液 250mg）

※効能・効果：中等症以上の再生不良性貧血

同種薬（免疫抑制剤）：シクロスポリン

タクロリムス水和物 など

### 7. 国際誕生年月日

1984 年（昭和 59 年）4 月 16 日（フランス）

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名                | 製造販売承認年月日  | 承認番号             | 薬価基準収載年月日  | 販売開始年月日     |
|--------------------|------------|------------------|------------|-------------|
| サイモグロブリン®点滴静注用25mg | 2008年7月16日 | 22000AMY00004000 | 2008年9月12日 | 2008年11月28日 |

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2011年（平成23年）4月22日

「腎移植後の急性拒絶反応の治療」の効能又は効果追加

2014年（平成26年）9月19日

「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」の効能又は効果追加

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

いずれの「効能又は効果」に対しても以下の結果となっている

再審査結果公表年月日：2020年（令和2年）3月18日

再審査結果の内容：カテゴリ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）

### 11. 再審査期間

10年間：2008年（平成20年）7月16日～2018年（平成30年）7月15日（終了）

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、腎移植後の急性拒絶反応の治療\*

\*「腎移植後の急性拒絶反応の治療」：2011年（平成23年）4月22日～

4年間：2014年（平成26年）9月19日～2018年（平成30年）9月18日（終了）

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

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

| 販売名                | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT（9桁）番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|--------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| サイモグロブリン®点滴静注用25mg | 6399423F1026          | 6399423F1026        | 118826402 | 620008444            |

### 14. 保険給付上の注意

特になし

## XI. 文献

### 1. 引用文献

[資料請求番号]

#### <文献>

- 1) 中尾眞二 他：臨床血液. 2006 ; 47(1) : 27-46 [THY0001]
- 2) Gaber A. O., et al. : Transplantation. 1998 ; 66(1) : 29-37 (PMID : 9679818) [THY0002]
- 3) Tsuge I., et al. : Curr. Ther. Res. 1995 ; 56(7) : 671-677 [THY0003]
- 4) Regan J. F., et al. : Transpl. Immunol. 2001 ; 9(1) : 29-36 (PMID : 11680569) [THY0004]
- 5) Guttman R.D., et al. : Transplant. Proc. 1997 ; 29(7A) : 24S-26S (PMID : 9366923) [THY0086]
- 6) Waggoner J., et al. : J. Heart Lung Transplant. 2009 ; 28(4) : 395-398 (PMID : 19332268) [THY0166]
- 7) Dharnidharka V. R., et al. : Transplantation. 2001 ; 71(8) : 1065-1068 (PMID : 11374404) [THY0167]
- 8) Khositseth S., et al. : Transplantation. 2005 ; 79(8) : 958-963 (PMID : 15849550) [THY0168]

#### <社内資料>

- \*1) 社内資料：再生不良性貧血 臨床成績（2008年7月16日承認，申請資料概要ト.(2)1)） [THY-01]
- \*2) 社内資料：造血幹細胞移植の前治療 臨床成績（2008年7月16日承認，申請資料概要ト.(4)1)） [THY-02]
- \*3) 社内資料：造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 臨床成績（2008年7月16日承認，ト.(3)1)） [THY-03]
- \*4) 社内資料：腎移植後の急性拒絶反応の治療 国内臨床研究（2011年4月22日承認，申請資料概要2.7.6） [THY-04]
- \*5) 社内資料：臓器移植後の急性拒絶反応の治療 国内使用実態調査（2014年9月19日承認，申請資料概要2.7.6.2） [THY-08]
- \*6) 社内資料：ヒトT細胞表面抗原親和性（2008年7月16日承認，申請資料概要ホ.(1)2)） [THY-05]
- \*7) 社内資料：効力薬理試験（2008年7月16日承認，申請資料概要ホ.(1)1)） [THY-06]
- \*8) 社内資料：再生不良性貧血患者での薬物動態（2008年7月16日承認，申請資料概要ヘ.(2)1)） [THY-07]

### 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

サイモグロブリンは、1984 年 4 月にフランスで承認されて以来、欧米など世界 70 カ国以上で承認されている。（2023 年 3 月現在）

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

| 効能又は効果             | 用法及び用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中等症以上の再生不良性貧血      | 〈中等症以上の再生不良性貧血〉<br>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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 造血幹細胞移植の前治療        | 〈造血幹細胞移植の前治療〉<br>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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 | 〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉<br>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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 臓器移植後の急性拒絶反応の治療    | 〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉<br>腎移植の場合<br>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。<br>肝移植、肺移植、脾移植及び小腸移植の場合<br>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。<br>心移植の場合<br>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。 |

## XII. 参考資料

### 外国における添付文書の概要

| 国名     | 米国                                                                                                                                                                                                                                                  | 英国                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 会社名    | Genzyme Corporation                                                                                                                                                                                                                                 | Genzyme Europe B.V.                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 販売名    | Thymoglobulin®                                                                                                                                                                                                                                      | Thymoglobuline® 25mg powder for solution for infusion                                                                                                                                                                                                                                        |
| 剤形・規格  | 注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）、<br>25mg /バイアル                                                                                                                                                                                                                 | 注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）、<br>25mg /バイアル                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 承認年    | 1998 年                                                                                                                                                                                                                                              | 2008 年                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 効能又は効果 | 他の免疫抑制剤との併用により、腎移植後の急性拒絶反応の予防と治療を目的として適用される。                                                                                                                                                                                                        | 臓器移植の免疫抑制<br>①腎移植における移植片拒絶反応の予防<br>②腎移植におけるステロイド抵抗性移植片拒絶反応の治療<br>③心移植における移植片拒絶反応の予防<br>通常、本剤は他の免疫抑制剤と併用して用いられる。                                                                                                                                                                              |
| 用法及び用量 | 急性拒絶反応の予防<br>サイモグロブリンの推奨投与量は、1.5mg/kg 体重/日で、ドナーの腎臓の再灌流の前に投与を開始し、通常の投与期間は 4～7 日である。<br>急性拒絶反応の治療<br>サイモグロブリンの推奨投与量は、1.5mg/kg 体重/日の 7～14 日間連日投与である。<br><br>推奨投与経路は、high-flow 静脈を用いる点滴静注であり、最初の点滴では最低 6 時間かけて、翌日以降は最低 4 時間かけて投与する。<br><br>＜2023 年 3 月＞ | サイモグロブリンは、high-flow 静脈から緩徐に点滴静注する。点滴速度を調整し、点滴総時間が少なくとも 6 時間以上となるように投与する。<br>移植片拒絶反応の予防<br>①1～1.5mg/kg/日を腎移植後 3～9 日間投与する（累積投与量 3～13.5mg/kg）。<br>②1～2.5mg/kg/日を心移植後 3～5 日間投与する（累積投与量 3～12.5mg/kg）。<br>ステロイド抵抗性移植片拒絶反応の治療<br>③1.5mg/kg/日を 7～14 日間投与する（累積投与量 10.5～21mg/kg）。<br><br>＜2020 年 11 月＞ |

(2023 年 4 月現在)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

|                                                                              | 分 類                |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| オーストラリアの分類：<br>An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy | C（2022 年 8 月 添付文書） |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

## XII. 参考資料

米国における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書>

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

#### 8.1 Pregnancy

##### Risk Summary

Animal reproduction studies have not been conducted with THYMOGLOBULIN. It is also not known whether THYMOGLOBULIN can cause fetal harm. THYMOGLOBULIN should be given to a pregnant woman only if the benefit outweighs the risk.

#### 8.2 Lactation

##### Risk Summary

THYMOGLOBULIN has not been studied in nursing women. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because other immunoglobulins are excreted in human milk, breastfeeding should be discontinued during THYMOGLOBULIN therapy.

#### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

##### Contraception

##### Females

There is a lack of information on the risks associated with the administration of THYMOGLOBULIN during pregnancy. Therefore, effective contraception is recommended during and for a minimum of 3 months after treatment.

<2023年3月>

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。[2.3 参照]

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

### (2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書及び英国の SPC における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

| 出典                    | 記載内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国の添付文書<br>(2023年3月)  | <b>Pediatric Use</b><br>The safety and effectiveness of Thymoglobulin in pediatric patients has not been established in controlled trials. However, based on limited European studies and U.S. compassionate use, the dose, efficacy, and adverse reaction profile are not thought to be different than for adults.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 英国の SPC<br>(2020年11月) | <b>Posology and method of administration</b><br><i>Paediatric population</i><br>Currently available data are described in section 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.<br>Available information indicates that paediatric patients do not require a different dosage than adult patients.<br>Section 4.8<br>Currently available data are limited. Available information indicates that the safety profile of Thymoglobuline in paediatric patients is not fundamentally different to that seen in adults.<br>Section 5.1<br>Multiple reports regarding the use of Thymoglobuline in children have been published. These reports reflect the broad clinical experience with this product in paediatric patients and suggest that the safety and efficacy profiles in paediatric patients are not fundamentally different to that seen in adults. |

## XII. 参考資料

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | However, there is no clear consensus with regards to the dosing in paediatrics. As in adults, the posology in paediatrics depends on the indication, the administration regimen, and the combination with other immunosuppressive agents. This should be considered by physicians before deciding on the appropriate dosage in paediatrics |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

### 9.7 小児等

慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## XII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

特になし

