

アトガム点滴静注液 250mg  
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

## アトガム点滴静注液 250mg

## に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

|        |                 |           |                  |
|--------|-----------------|-----------|------------------|
| 販売名    | アトガム点滴静注液 250mg | 有効成分      | 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン |
| 製造販売業者 | ファイザー株式会社       | 薬効分類      | 876399           |
| 提出年月日  |                 | 令和6年9月19日 |                  |

| 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】 |
| <a href="#">Infusion reaction</a> | <a href="#">間質性肺炎</a>      | なし        |
| <a href="#">感染症</a>               | <a href="#">進行性多巣性白質脳症</a> |           |
| <a href="#">骨髄抑制</a>              | <a href="#">リンパ増殖性疾患</a>   |           |
| <a href="#">出血</a>                |                            |           |
| <a href="#">腎機能障害</a>             |                            |           |
| <a href="#">肝機能障害</a>             |                            |           |
| 1.2. 有効性に関する検討事項                  |                            |           |
| なし                                |                            |           |

## ↓上記に基づく安全性監視のための活動

|                               |
|-------------------------------|
| <b>2. 医薬品安全性監視計画の概要</b>       |
| <a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a> |
| 追加の医薬品安全性監視活動                 |
| <a href="#">一般使用成績調査</a>      |
| <b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>  |
| なし                            |

## ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

|                             |
|-----------------------------|
| <b>4. リスク最小化計画の概要</b>       |
| <a href="#">通常のリスク最小化活動</a> |
| 追加のリスク最小化活動                 |
| なし                          |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

### 医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

| 品目の概要  |   |      |                  |
|--------|---|------|------------------|
| 承認年月日  | 2023年3月27日  | 薬効分類 | 876399           |
| 再審査期間  | 10年   | 承認番号 | 30500AMX00124000 |
| 国際誕生日  | 1981年11月17日   |      |                  |
| 販売名    | アトガム点滴静注液250mg  |      |                  |
| 有効成分   | 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン  |      |                  |
| 含量及び剤形 | 1アンプル (5 mL) 中に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン250 mgを含有する注射剤                 |      |                  |
| 用法及び用量 | 通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして40mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。 |      |                  |
| 効能又は効果 | 中等症以上の再生不良性貧血   |      |                  |
| 承認条件   | 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。                                    |      |                  |
| 備考     |   |      |                  |

変更の履歴

前回提出日：

2024年6月12日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の一般使用成績調査の実施期間，登録期間を変更，実施方法にレトロスペクティブな収集を可能とする旨を追記
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の一般使用成績調査の報告書の作成予定日を変更

変更理由：

- 1.2. 一般使用成績調査の実施状況を踏まえ，実施期間，登録期間を変更したため。さらに，施設が合意した場合は契約締結前の投与開始症例も調査対象とすることとしたため。

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1. 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク       |   |
|-------------------|---|
| Infusion reaction |   |
|                   | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はヒト胸腺リンパ球で免疫されたウマの血清から得られたガンマグロブリンであり、本タンパク質をヒトに投与することで体内の IgE 産生が刺激されアナフィラキシーが起こる可能性がある。非臨床試験では、カニクイザルを用いた 14 日間毒性試験において、80 mg/kg/日の雌の 1 例が、試験 1 日の投与終了直後に死亡した。剖検時の所見はアナフィラキシーの特徴と一致していた。再生不良性貧血 (AA) を対象としてファイザーが実施した本剤の海外臨床試験 (3-197, 3-198, 5000) において 1/109 例に本剤と因果関係の否定されないショックを含むアナフィラキシーの報告がある (0.9%)。国内一般臨床試験 (ATG-AA-1) では、利用可能な情報に限りがあるものの、本剤と因果関係の否定されない重篤なアナフィラキシーショックが 1/50 例 (2.0%) でみられた。国内第 3 相試験 (B5411003) においてはアナフィラキシー関連の事象はみられていない。海外製造販売後においては本剤との因果関係が不明なものも含むが、転帰死亡を含む重篤なアナフィラキシー関連事象が複数報告されている。</p> <p>また、異種血清タンパク質への曝露は免疫複体の沈着とそれに続く補体活性化を介した過敏症反応である血清病を引き起こす可能性がある。AA を対象としてファイザーが実施した本剤の海外臨床試験 (3-197, 3-198, 5000) での報告はないが、国内第 3 相試験 (B5411003) では 1/3 例 (33.3%) に本剤と関連ありと判断された血清病が報告された。国内一般臨床試験 (ATG-AA-1) においては、利用可能な情報に限りがあるものの、疑いのある症例も含めて血清病が 8/50 例 (16%) に報告されている。海外製造販売後においても、本剤との因果関係が不明なものも含むが、転帰死亡を含む重篤な血清病および血清病に関連する可能性のある事象が複数報告されている。</p> <p>さらに、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) や抗リンパ球製剤のヒトへの投与時にサイトカイン放出症候群 (CRS) および CRS の所見と一致する症状が報告されており<sup>1,2,3</sup>、CRS は ATG 投与時に IL-8 や TNF-<math>\alpha</math> などの炎症性サイトカイン濃度が急激に上昇することに起因している可能性が示唆されている。本剤の国内外の臨床試験 (3-197, 3-198, 5000, B5411003, ATG-AA-1) において CRS の報告はない。海外製造販売後においては本剤との因果関係が不明なものも含むが、CRS を示唆する転帰死亡を含む重篤な事象が複数報告されている。</p> <p>上記を踏まえて、アレルギーおよびサイトカインの放出に起因する事象を含む事象として Infusion reaction を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>1) Lindenfield J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient. Part I: Cardiac rejection and immunosuppressive drugs. <i>Circulation</i> 2004; 110:3734-40.</p> <p>2) Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens. A comparative review. <i>Biodrugs</i> 2005;19(1):39-46.</p> <p>3) Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. <i>Liver Transplantation</i> 2005;11(11):1307-14.</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動により、副作用発現状況について把握するため。</li> <li>・中等症以上の AA 患者における本剤投与時の安全性プロファイルを国内使用実態下で確認するため。</li> </ul> |
|  | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7.用法及び用量に関連する注意」，「8.重要な基本的注意」および「11.1 重大な副作用」の項ならびに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本リスクに関する情報を医療従事者および患者に提供することで、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。</li> </ul>   |

|     |   |
|-----|---|
| 感染症 | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>AA 患者では重度かつ長期間にわたる好中球減少症により感染リスクが高い。加えて本剤は免疫抑制作用を有しており、AA を対象としてファイザーが実施した本剤の海外臨床試験（3-197, 3-198, 5000）において本剤との因果関係が否定されない事象として 11/109 例に感染（10%）、国内第 3 相試験（B5411003）においてサイトメガロウイルス血症およびサイトメガロウイルス感染が各 1/3 例（33.3%）に報告された。国内一般臨床試験（ATG-AA-1）においては本剤と因果関係が否定されない感染症は報告されていない。海外製造販売後においては本剤との因果関係が不明なものを含むが、敗血症や肺炎など転帰死亡を含む重篤な複数の感染事象の報告がある。また、本剤以外の免疫抑制剤が併用されているために本剤との因果関係は不明であるものの、海外製造販売後において既存の B 型肝炎の再活性化に伴う肝障害の再発・悪化が 1 例、ポリオーマウイルス関連腎症が複数報告された。上記を踏まえて、感染症を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動により、副作用発現状況について把握するため。</li> <li>・ 中等症以上の AA 患者における本剤投与時の安全性プロファイルを国内使用実態下で確認するため。</li> </ul> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2.禁忌（次の患者には投与しないこと）」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「10.2 併用注意（併用に注意すること）」、「11.1 重大な副作用」および「11.2 その他の副作用」の項ならびに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本リスクに関する情報を医療従事者および患者に提供することで、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。</li> </ul> |
|-----|---|

|      |   |
|------|---|
| 骨髄抑制 |   |
|      | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>AA を対象としてファイザーが実施した本剤の海外臨床試験（3-197, 3-198, 5000）では本剤との因果関係が否定されない非重篤な血小板減少症が 1/109 例（0.9%）に、国内第 3 相試験（B5411003）では本剤との因果関係が否定されない非重篤なリンパ球数減少および白血球数減少が各 1/3 例（33.3%）に報告された。国内一般臨床試験（ATG-AA-1）では骨髄抑制に関連する事象は報告がない。海外製造販売後においては本剤との因果関係が不明なものを含むが、発熱性好中球減少症、血小板減少症などの重篤な骨髄抑制関連事象が複数報告されている。国内外の臨床試験では非重篤ながら報告があること、海外製造販売後では転帰死亡を含む重篤な骨髄抑制関連事象が複数報告されていることから、発現した場合の臨床的重要性を考慮し、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|      | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動により、副作用発現状況について把握するため。</li> <li>・中等症以上の AA 患者における本剤投与時の安全性プロファイルを国内使用実態下で確認するため。</li> </ul>                                  |
|      | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本リスクに関する情報を医療従事者および患者に提供することで、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。</li> </ul>   |

|    |  |
|----|--|
| 出血 |  |
|    | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>AA を対象としてファイザーが実施した臨床試験のうち、国内一般臨床試験（ATG-AA-1）は、利用可能な情報に限りがあるものの、1/50 例（2.0%）に出血傾向、2/50 例（4.0%）に歯肉出血等、出血に関連すると考えられる複数の事象がみられており、死亡例（1/50 例）において肺出血等の出血に関連する可能性のある有害事象がみられた。その他の海外臨床試験（3-197, 3-198, 5000）および国内第3相試験（B5411003）においては本剤との因果関係が否定されない出血関連事象はみられていない。海外製造販売後においては本剤との因果関係が不明なものを含むが、脳出血や出血等の転帰死亡を含む重篤な出血関連事象が複数報告されているため、発現した場合の臨床的重要性を考慮し、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|    | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動により、副作用発現状況について把握するため。</li> <li>・ 中等症以上の AA 患者における本剤投与時の安全性プロファイルを国内使用実態下で確認するため。</li> </ul>       |
|    | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」、 「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本リスクに関する情報を医療従事者および患者に提供することで、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。</li> </ul>   |

| 腎機能障害 |  |
|-------|--|
|       | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>AA を対象としてファイザーが実施した本剤の海外臨床試験（3-197, 3-198, 5000）において本剤との因果関係が否定されないタンパク尿が 2/109 例（1.8%）、腎機能検査異常が 3/109 例（2.8%）に、国内第 3 相試験（B5411003）においては血中クレアチニン増加が 1/3 例（33.3%）に報告された。国内一般臨床試験（ATG-AA-1）は、利用可能な情報に限りがあるものの、本剤と因果関係が否定されない非重篤の急性糸球体腎炎様症状および非重篤のタンパク尿が各 1/50 例（2.0%）に報告された。海外製造販売後においては本剤との因果関係が不明なものを含むが、急性腎障害、腎不全等の転帰死亡を含む重篤な腎機能障害関連事象が複数報告されている。国内外の臨床試験では非重篤ながら報告があること、海外製造販売後では重篤な事象が複数報告されていることから、発現した場合の臨床的重要性を考慮し、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|       | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動により、副作用発現状況について把握するため。</li> <li>・中等症以上の AA 患者における本剤投与時の安全性プロファイルを国内使用実態下で確認するため。</li> </ul>   |
|       | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」、 「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本リスクに関する情報を医療従事者および患者に提供することで、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。</li> </ul>   |

| 肝機能障害 |  |
|-------|--|
|       | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>AA を対象としてファイザーが実施した本剤の臨床試験のうち、海外臨床試験(3-197, 3-198, 5000)において本剤との因果関係が否定されない肝機能検査異常が 5/109 例 (4.6%) に報告された。また、国内一般臨床試験 (ATG-AA-1) は、利用可能な情報に限りがあるものの、本剤との因果関係が否定されない死亡に至った肝機能障害が 1/50 例 (2.0%) に報告された。国内第 3 相試験 (B5411003) では本剤との因果関係が否定されない肝機能障害関連事象は報告されていない。海外製造販売後においては本剤との因果関係が不明なものを含むが、肝細胞融解、ALT 増加等の転帰死亡を含む重篤な肝機能障害関連事象が複数報告されているため、発現した場合の臨床的重要性を考慮し、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|       | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動により、副作用発現状況について把握するため。</li> <li>・中等症以上の AA 患者における本剤投与時の安全性プロファイルを国内使用実態下で確認するため。</li> </ul>                   |
|       | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」、 「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本リスクに関する情報を医療従事者および患者に提供することで、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。</li> </ul>   |

重要な潜在的リスク

間質性肺炎

重要な潜在的リスクとした理由：

AA を対象としてファイザーが実施した臨床試験のうち、国内一般臨床試験（ATG-AA-1）は、利用可能な情報に限りがあるものの、1/50 例（2.0%）で本剤との因果関係が否定されない非重篤な間質性肺炎がみられた。その他の海外臨床試験（3-197, 3-198, 5000）および国内第3相試験（B5411003）においては間質性肺炎の報告はないが、海外製造販売後においては本剤との因果関係が不明なものを含むが、間質性肺疾患、肺臓炎等の転帰死亡を含む重篤な間質性肺炎関連事象が複数報告されているため、本剤との関連性について臨床データ等からの確認は十分ではないものの発現した場合の臨床的重要性を考慮し、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 一般使用成績調査

【選択理由】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動により、副作用発現状況について把握するため。
- ・ 中等症以上の AA 患者における本剤投与時の安全性プロファイルを国内使用実態下で確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

【選択理由】

- ・ 本リスクに関する情報を医療従事者および患者に提供することで、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。

進行性多巣性白質脳症

重要な潜在的リスクとした理由：

AA を対象としてファイザーが実施した海外臨床試験（3-197, 3-198, 5000）および国内臨床試験（B5411003, ATG-AA-1）において本事象の報告はないものの、海外製造販売後において同種幹細胞移植後に本剤による治療を受けた 1 例において本事象が報告されている。本事象は同種幹細胞移植の重篤な合併症として認識されており、同種幹細胞移植を受ける患者の多くは複数の免疫抑制剤を使用するために本剤と本事象の関連は不明であるものの、発現した場合の臨床的重要性と類薬の状況も考慮して、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 一般使用成績調査

【選択理由】

- ・通常の医薬品安全性監視活動により、副作用発現状況について把握するため。
- ・中等症以上の AA 患者における本剤投与時の安全性プロファイルを国内使用実態下で確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

- ・進行性多巣性白質脳症と本剤との関連は明確でないことから、現時点では電子添文における注意喚起は不要であると考えるが、新たな情報が得られた場合には注意喚起の可否を速やかに検討する。

|          |   |
|----------|---|
| リンパ増殖性疾患 |   |
|          | <p>重要な潜在的リスクとした理由：<br/>AA を対象としてファイザーが実施した海外臨床試験（3-197, 3-198, 5000）および国内臨床試験（B5411003, ATG-AA-1）において本事象の報告はないものの、海外製造販売後においては本剤との因果関係が不明なものを含むが、本事象が複数報告されている。報告された症例のほとんどにおいて本剤以外の免疫抑制剤が併用されていたため本剤と本事象の関連は不明であるものの、発現した場合の臨床的重要性と類薬の状況も考慮して、重要な潜在リスクとした。</p> |
|          | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br/>【内容】<br/>・ 通常の医薬品安全性監視活動<br/>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<br/>1. 一般使用成績調査<br/>【選択理由】<br/>・ 通常の医薬品安全性監視活動により、副作用発現状況について把握するため。<br/>・ 中等症以上の AA 患者における本剤投与時の安全性プロファイルを国内使用実態下で確認するため。</p>   |
|          | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br/>【内容】<br/>・ 通常のリスク最小化活動：なし<br/>【選択理由】<br/>・ リンパ増殖性疾患と本剤との関連は明確でないことから、現時点では電子添文における注意喚起は不要であると考えるが、新たな情報が得られた場合には注意喚起の可否を速やかに検討する。</p>   |

|         |
|---------|
| 重要な不足情報 |
|---------|

|      |
|------|
| 該当なし |
|------|

## 1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

|  |  |
|--|--|
| 通常 of 医薬品安全性監視活動   |  |
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：<br>副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集、評価、分析に基づく安全対策 of 検討（および実行）   |  |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動   |  |
| 一般使用成績調査   |  |
| <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>           [重要な特定されたリスク] Infusion reaction, 感染症, 骨髄抑制, 出血, 腎機能障害, 肝機能障害<br/>           [重要な潜在的リスク] 間質性肺炎, 進行性多巣性白質脳症, リンパ増殖性疾患</p> <p><b>【目的】</b><br/>           中等症以上の AA 患者における本剤投与時の安全性を国内使用実態下で確認する</p> <p><b>【実施計画】</b><br/>           実施期間：<u>3 年 4 ヶ月</u>（2023 年 9 月～2026 年 12 月）（予定）<br/>           登録期間：<u>2 年 10 ヶ月</u>（2023 年 9 月～2026 年 6 月）（予定）<br/>           対象症例：本剤が投与された中等症以上の AA 患者<br/>           目標症例数：安全性解析対象症例として 100 例<br/>           観察期間：24 週間<br/>           実施方法：連続調査方式。なお、調査実施施設の合意が得られる場合は契約締結月の 6 ヶ月前の月の 1 日以降に投与開始した症例も連続登録の対象とし、治療開始以降の情報をレトロスペクティブに収集する。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b><br/>           日常診療下において、中等症以上の日本人 AA 患者に本剤を投与した際の安全性を把握するために一般使用成績調査を実施することとした。症例数は 100 例とした。<br/>           100 例は、過去にファイザー主導で実施された AA 患者を対象とした海外臨床試験（3-197 試験, 3-198 試験, 5000 試験 計 109 例）と同規模であり、真の発現割合が 3%以上の有害事象は、95%以上の確率で少なくとも 1 例確認できる。上記の海外臨床試験では、本剤との因果関係が否定されない有害事象は、発疹（87%）、関節痛（57%）、悪寒（56%）、発熱（43%）、頭痛（15%）、高血圧、感染（各 10%）であった。また、低血圧、悪心、上腹部痛、下痢、蕁麻疹、徐脈、嘔吐、浮腫、リンパ節腫脹、血栓性静脈炎、掻痒、肝機能検査値異常、胸水、胸痛、腎機能検査値異常の発現が約 3-10%の頻度で認められている。重要な安全性検討事項である感染症の真の発現割合を 10%と仮定すると、100 例の観察により 10 例程度の発現が見込まれ、感染症の内訳も確認することが可能である。また、血清病を含む Infusion reaction や上述の有害事象の発現状況も確認が可能である。</p> また、骨髄抑制、出血、間質性肺炎、進行性多巣性白質脳症、リンパ増殖性疾患についても調査内で認められた場合には評価を行う。 <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> |  |

- ・安全性定期報告提出時，最終報告書作成時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

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

節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・現在の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否（調査の継続・追加調査の実施等）について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

|  |
|--|
| 通常のリスク最小化活動                                |
| 通常のリスク最小化活動の概要：<br>電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動                                |
| 該当なし                                       |

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

### 5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動                                    |                    |                      |      |   |
|--|--------------------|----------------------|------|---|
| 副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集、評価、分析に基づく安全対策の検討（および実行） |                    |                      |      |   |
| 追加の医薬品安全性監視活動                                    |                    |                      |      |   |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称                                 | 節目となる症例数<br>／目標症例数 | 節目となる<br>予定の時期       | 実施状況 | 報告書の<br>作成予定日                           |
| 市販直後調査   | 該当なし               | 販売開始から 2, 4, 6 ヶ月後   | 終了   | 作成済み<br>(2024年3月提出)                     |
| 一般使用成績調査   | 100 例              | 安全性定期報告時<br>最終報告書作成時 | 実施中  | 安全性定期報告時、再審査申請時、最終報告書作成時<br>(2027年8月予定) |

### 5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数<br>／目標症例数 | 節目となる<br>予定の時期 | 実施状況 | 報告書の<br>作成予定日 |
|-----------------|--------------------|----------------|------|---------------|
| なし              |                    |                |      |               |

### 5.3. リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動             |   |      |
|-------------------------|---|------|
| 電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供 |   |      |
| 追加のリスク最小化活動             |   |      |
| 追加のリスク最小化活動の名称          | 節目となる<br>予定の時期  | 実施状況 |
| 市販直後調査による情報提供           | 実施期間：販売開始後 6 ヶ月間<br>評価の予定時期：販売開始から 2, 4, 6 ヶ月後<br>報告の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内 | 終了   |