

## 審議結果報告書

平成 20 年 6 月 2 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サイモグロブリン点滴静注用 25mg  
[一 般 名] 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン  
[申 請 者] アベンティス ファーマ株式会社  
(現、サノフィ・アベンティス株式会社)  
[申請年月日] 平成 14 年 10 月 15 日

### [審 議 結 果]

平成 20 年 5 月 23 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

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ため、全例調査を行うことを承認条件とした。

## 審査報告書

平成 20 年 5 月 15 日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] サイモグロブリン点滴静注用 25mg
- [一 般 名] 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
- [申 請 者] アベンティス ファーマ株式会社 (現 サノフィ・アベンティス株式会社)
- [申請年月日] 平成 14 年 10 月 15 日
- [剤型・含量] 1 バイアル中、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを 25mg 含有する凍結乾燥注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]  
本 質 :
- (日本名) 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
- (英 名) Polyclonal immunoglobulin G purified from the serum of rabbit immunized with human thymocyte
- [特記事項] 希少疾病用医薬品
- [審査担当部] 生物系審査第一部

## 審査結果

平成 20 年 5 月 15 日

- [ 販 売 名 ] サイモグロブリン点滴静注用 25mg  
[ 一 般 名 ] 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン  
[ 申 請 者 ] アベンティス ファーマ株式会社 (現 サノフィ・アベンティス株式会社)  
[ 申 請 年 月 日 ] 平成 14 年 10 月 15 日  
[ 剤 型 ・ 含 量 ] 1 バイアル中、抗ヒト胸腺細胞ヒト免疫グロブリンを 25mg 含有する凍結乾燥注射剤

### [ 審 査 結 果 ]

提出された資料から、本剤は、「中等症以上の再生不良性貧血」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」に対する有効性は示されたと判断した。「造血幹細胞移植の前治療」については、主要評価項目の1つである急性 GVHD 抑制に対する有効性は国内治験成績では明確に示されていないものの、教科書、文献報告、ガイドライン等も踏まえ、日本人においても一定の有効性は期待できるものと判断した。安全性については、対象疾患の重篤性に鑑み、忍容可能であると判断した。また、製造工程で使用するヒト赤血球に対し、生物由来原料基準 輸血用血液製剤総則で求める HBV-NAT が実施されていないものの、種々の処理がなされていること、米国で臨床使用されている赤血球を用いていること等から、情報提供の上で使用されることは可能と判断した。しかしながら、国内での治験成績等は極めて限られていることから、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施することが必要と判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

- [ 効 能 ・ 効 果 ] 1) 中等症以上の再生不良性貧血  
2) 造血幹細胞移植の前治療  
3) 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
- [ 用 法 ・ 用 量 ] 1) 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。  
2) 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。  
3) 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。
- [ 承 認 条 件 ] 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。

## 審査報告 (1)

平成 19 年 10 月 11 日作成

### I 品目の概要

- [ 販 売 名 ] サイモグロブリン点滴静注用 25mg  
[ 一 般 名 ] 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン  
[ 申 請 年 月 日 ] 平成 14 年 10 月 15 日  
[ 申 請 者 ] アベンティス ファーマ株式会社 (現 サノフィ・アベンティス株式会社)  
[ 剤 型 ・ 含 量 ] 1 バイアル中、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを 25mg 含有し、添付溶剤にて用時溶解する凍結乾燥注射剤。  
[ 申請時効能・効果 ] 重症・中等症の再生不良性貧血  
骨髄移植後の急性移植片対宿主病  
[ 申請時用法・用量 ] 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 で希釈し緩徐に点滴静注する。投与期間は 5 日間とする。  
重症・中等症の再生不良性貧血  
1 回の投与は 12 時間以上かけて行う。  
骨髄移植後の急性移植片対宿主病  
1 回の投与は 6 時間以上かけて行う。  
[ 特 記 事 項 ] 希少疾病用医薬品

### II 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本品目にかかる審査は、医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本審査報告 (1) においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (ATG: antithymocyte globulin) 及び抗ヒトリンパ球免疫グロブリン (ALG: antilymphocyte globulin) の免疫抑制剤としての開発の歴史は古く、1930 年代に抗リンパ球血清が血液中のリンパ球数を減少させるとの報告に始まる (*J Immunol* 33:271-278, 1937)。1960 年代から抗リンパ球血清による臓器移植 (皮膚、腎臓) における免疫抑制剤としての非臨床及び臨床研究結果が報告されはじめ (*Nature* 200:702, 1963、*Transplant Proc* 1:448-454, 1969)、1970 年には再生不良性貧血患者に対するヒト白血球抗原 (HLA: human leukocyte antigen) 不一致同種造血幹細胞移植 (HSCT: hematopoietic stem cell transplantation) における移植前治療 (以下、前治療) として、抗リンパ球血清を使用したところ、移植が成功し、造血機能の回復が報告された (*Br Med J* 2:131-136, 1970)。本報告では、当初、移植した造血幹細胞による造血機能回復が予想されていたが、実際には患者自身の造血細胞が増殖した結果、造血機能が回復したことが判明した。そのため、以降は、再生不良性貧血の治療に ALG やウマ ATG (ウマに免疫することで製造した ATG。以下、免疫動物をつける場合には同様に記載する) が用いられるようになった。また、1974 年には、HSCT 後の急性移植片対宿主病 (GVHD: graft versus host disease) 患者 (19 例) に対して、ウサギ又はヤギ ATG を投与し、12 例で寛解、5 例で改善が見られたとの報告 (*Blood* 44:57-75, 1974) があり、1970 年代後半には急性 GVHD の治療にも ATG が使用されるようになった。

再生不良性貧血は、骨髄多能性造血幹細胞数の持続的な減少を本態とし、汎血球減少症と骨髄の低形成を特徴として有する血液疾患であり、重症度により治療方針が異なる。骨髄多能性造血幹細胞数の持続的な減少の原因として、造血幹細胞異常、造血微小環境異常及び免疫学的な機序

等による造血幹細胞の傷害が考えられている（三輪血液病学 第3版 文光社, 2006）。また、免疫学的機序として、インターフェロン $\gamma$ や腫瘍壊死因子等のサイトカインによる造血幹細胞傷害の可能性とともに、骨髓中に自己造血幹細胞を標的とする細胞傷害性 T 細胞による造血幹細胞傷害も病因の一つとされている（Annual Review 血液 1998 中外医学社, 1998）。難病情報センターによると、年間罹患者数は約 2,500 人、有病者数は約 5,000 人で、年間有病者数は 7,600 人である（難病情報センターウェブサイト（<http://www.nanbyou.or.jp>）、特定疾患情報 再生不良性貧血（[http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/042\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/042_i.htm)））。

急性 GVHD は、移植後にドナーの骨髓中にある末梢 T 細胞が移植患者の細胞を非自己として認識し、患者の皮膚、肝臓、腸管等を標的器官として攻撃する疾患で、重篤な転帰をたどることが多い疾患であり、一般に血縁者間同種 HSCT に比べて非血縁者間同種 HSCT で発症する可能性が高く、現在の HSCT において、成否を左右する GVHD の制御は大きな課題の一つとされている（三輪血液病学 第3版 文光社, 2006）。日本造血細胞移植学会による「造血幹細胞移植における急性移植片対宿主病（急性 GVHD）の診断・予防・治療に関するガイドライン（平成 11 年 7 月）」（以下、JSHCT ガイドライン、<http://www.jshct.com/guideline/pdf/1999gvhv2.pdf>）では、急性 GVHD 予防法選択の一般的な原則として、HLA 不適合非血縁者間同種 HSCT での ATG 製剤の使用が推奨されている。

Pasteur Mérieux 社（現 Genzyme Polyclonals 社）は、当初ウマ ALG 製剤の開発に着手し、後にウマ ATG 製剤であるリンフォグロブリン<sup>®</sup>（一般名：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン）<sup>1</sup>に変更して開発を行い、フランスにて昭和 43 年 9 月に移植片拒絶反応の予防と治療及び昭和 49 年 5 月に再生不良性貧血の効能・効果の承認を取得し、平成 19 年 10 月 9 日現在、承認取得国は 11 か国である。また、米国におけるウマ ATG 製剤については、ATGAM<sup>®</sup>（Pfizer Inc. 社）が腎移植及び再生不良性貧血を効能・効果として承認を取得している。また、これらウマ ATG 製剤を繰り返し投与する場合を含め、ウマ血清タンパク質に過敏症の履歴を持つ患者への投与は、アナフィラキシーや血清病の発現も危惧されることから、ウマ以外の ATG 製剤の開発も望まれていた。Pasteur Mérieux 社では、海外において、ヒト胸腺細胞を抗原としてウサギに免疫して得られた免疫グロブリン G を有効成分とする用時溶解の凍結乾燥注射剤：サイモグロブリン<sup>®</sup>点滴静注用 25mg（一般名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、以下、本剤）の開発を行い、フランスにて、昭和 59 年 4 月に腎移植、心臓移植時の拒絶反応の予防又は治療、GVHD の治療及び再生不良性貧血を効能・効果として承認を取得し、現在では、臓器移植時の拒絶反応の治療と予防、再生不良性貧血、HSCT 後の GVHD 予防を主な効能・効果として 57 か国で承認を取得している（平成 19 年 10 月 9 日現在）。

一方、本邦における先述のリンフォグロブリン<sup>®</sup>の開発は、再生不良性貧血を効能・効果として、ローヌ・プラン・ジャパン 社（現 サノフィ・アベンティス 社）により行われ、平成 7 年 9 月 29 日に承認を取得している（急性 GVHD 治療及び予防に対する国内開発予定はない）。また、培養ヒト T リンパ芽球を免疫原としたウサギ ALG 製剤であるゼットブリン<sup>®</sup>注（一般名：抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン）が重症・中等症の再生不良性貧血に対する効能・効果を、平成 7 年 9 月 29 日に取得している（製造方法変更を経て平成 13 年 4 月 20 日より販売開始）。また、海外と同じく、ウマ血清タンパク質の対するアナフィラキシー発現の危険性から、ローヌ・プラン・ジャパン 社により本剤の開発が行われることとなった。しかしながら、再生不良性貧血及び HSCT 時における GVHD の治療を効能・効果とした開発が行われたものの（平成 5 年 11 月 15 日：再生不良性貧血、平成 6 年 7 月 1 日：骨髓移植における移植片対宿主病の治療を予定効能・効果として希少疾病用医薬品に指定）、製造元の売却や治験関連書類の不備や問題点が明らかとなり、一時開発が中断された。その後、ヘキスト・マリオン・ルセル 社との統合によりアベンティス ファーマ 社（現 サノフィ・アベンティス 社）に承認取得業務は引き継がれ、資料の問題点について補完作業を行った結果、治験は倫理性を考慮して科学的に実施され、有効性・安全性を事実に基づき適正に評価できるものと判断し、平成 14 年 10 月 15 日に「重症・中等症の再生不良性貧血」及び「骨髓移植後の急性移植片対宿主病」を効能・効果として、医薬品輸入承認申請を行った。そ

<sup>1</sup> 本審査報告において、医薬品名は一般名で表記することとし、特に品目を特定する必要がある場合には、販売名を記載することとした。

の後の審査過程において、骨髄移植時の前治療として、ATG 製剤の使用が期待されている現状を踏まえ、申請効能・効果の妥当性について照会したところ、既に試験を実施・終了していた予防的効果を確認した試験成績が追加提出され、効能・効果を「重症・中等症の再生不良性貧血」及び「骨髄移植における拒絶反応及び急性移植片対宿主病の抑制」とするとされた。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、ヒト胸腺細胞をウサギに免疫して得られた血清から免疫グロブリン G 画分を精製したポリクローナル抗体を有効成分とする。

(1) 原薬

1) 製造方法

本剤の原薬（以下、本薬）は、以下に示す方法で製造される。すなわち、ヒトの胸腺片を細切し、緩衝液中で物理的にすりつぶして得られたヒト胸腺細胞懸濁液を特定病原体非感染（SPF：specific pathogenesis free）ウサギに免疫した後、得られた抗ヒト胸腺細胞ウサギ抗血清（以下、ウサギ抗血清）について、[ ] の [ ]、[ ] を用いた [ ] の [ ]、[ ] イオン交換クロマトグラフィー、塩析、限外ろ過、[ ]、パスツリゼーション処理、[ ]、ろ過滅菌、[ ] 及びろ過滅菌を行い、本薬を製造する。本薬は、2～8℃にて保管される。

本薬製造の重要工程は、[ ] 工程、[ ] の [ ] 工程、[ ] イオン交換クロマトグラフィー工程、[ ] 工程、パスツリゼーション処理工程及び最終ろ過滅菌工程とされ、工程管理項目は以下のとおりである。

表ロー1 本薬の工程管理試験項目

試験時期	工程管理試験
[ ] の [ ] 工程後	[ ]
	バイオバーデン
[ ] イオン交換クロマト グラフィー後	[ ]
	バイオバーデン
	エンドトキシン
[ ]	[ ]
	バイオバーデン
	エンドトキシン
パスツリゼーション処理前 ろ過工程前	[ ]
	バイオバーデン
	エンドトキシン
	残留ホルムアルデヒド

2) 原材料の安全性

i) ヒト胸腺細胞を免疫するウサギに関しては、ニュージーランド種、カリフォルニア種又はそのハイブリッド種の SPF（検査微生物種については表ロー3 参照）ウサギのみを用い、繁殖、移動及び飼育に関して管理方法、検査と処置基準及び品質保証体制が定められている。また、得られたウサギ抗血清は、生物由来原料基準 第4 動物由来製品原料総則 3 動物由来原料基準への適合を確認することとされている。

ii) ヒト胸腺細胞に関しては、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs）抗原、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 抗原、抗 HIV-1/2 抗体、抗ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV）-1/2 抗体、抗 C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、抗 B 型肝炎ウイルスコア抗原（HBc）抗体及び梅毒の陰性が確認されているドナー（[ ] 歳以下の小児）より心臓外科手術時に部分的に切除した胸腺片を用いる。また、HBV、HCV もしくは HIV に感染した者、ヒト下垂体抽出成長ホルモ

ンの投与を受けた者、クロイツフェルトーヤコブ病(CJD)等の海綿状脳症と診断された者、もしくは感染の可能性のある者の胸腺は使用しないこととされている。

採取されたヒト胸腺については、生物由来原料基準 第3人由来製品原料総則 1人細胞組織製品原料基準に従って管理されている。また、現在、ヒト胸腺は欧州(フランス、イタリア、スペイン、ベルギー、他8か国)で採取されているが、フランス、イタリア及びスペインが採取国・原産国として不適当であるため(平成17年2月9日付薬食発第0209003号、平成17年6月29日付薬食発第0629001号及び平成17年12月13日付薬食発第1213002号)、本邦での承認時にはvCJD非発生国由来原料に変更することとされている。

- iii) ヒト赤血球は、米国赤十字社より購入したヒト赤血球細胞を用い、供血者に対して、HIV-RNA、HCV-RNA、HBs抗原、抗HBc抗体、抗HCV抗体、抗HIV-1/2抗体、抗HTLV-1/2抗体、梅毒及び西ナイルウイルスが陰性であることを確認している。

採取されたヒト赤血球は、生物由来原料基準 第2血液製剤総則 1輸血用血液製剤総則にしたがって管理しているものの、HBV-DNAの核酸増幅検査は行われていない。なお、ヒト赤血球は使用前に、最終濃度 [ ]g/Lホルムアルデヒド処理( [ ]± [ ]℃、 [ ]～ [ ]時間)によるウイルスの不活化後に、洗浄されたものを用いている。

### 3) ウイルスクリアランス工程評価

本薬製造工程のうち、ヒト赤血球に対するホルムアルデヒド処理( [ ]g/L、 [ ]± [ ]℃、 [ ]時間)及びウサギ抗血清に対するパスツリゼーション処理( [ ]± [ ]℃、 [ ]時間)の2工程について、合計7種のウイルス種を用いて、ウイルススクリアランス試験が実施された(表ロー2)。

なお、 [ ]イオン交換クロマトグラフィー工程についても、5種のウイルスを用いて、ウイルススクリアランス試験が実施された。その結果、クロマトグラフィー処理後、樹脂に保持されたウイルス力価は、スパイクしたウイルス力価とほぼ同程度であったことから、免疫グロブリン溶出画分には、ウイルスがほとんど含まれていないと考えられるが、溶出画分のウイルス力価については測定していないことから、本工程のウイルススクリアランス値は0とした。

表ロー2 ウイルスクリアランス試験結果

工程	特徴	ゲノム 外被	RNA		DNA		
			有	無	有	無	
ホルムアルデヒド処理(ヒト赤血球細胞のみ)	ウイルス		HIV-1	BVDV	EMCV	PRV	CPV
	クリアランス		≥ [ ]± [ ]	[ ]± [ ]	≥ [ ]± [ ]	≥ 7.1± [ ]	[ ]± [ ]
パスツリゼーション処理	ウイルス		HIV-1	BVDV	HAV	PRV	MVM
	クリアランス		> [ ]	> [ ]	[ ]	> [ ]	[ ]
全工程	ウイルス		HIV-1	BVDV	EMCV/HAV	PRV	CPV/MVM
	ヒト赤血球細胞に対する総クリアランス		>9.57	>10.41	>6.5/1.67	>12.80	4.2/1.36
	ヒト胸腺細胞及びウサギ抗血清に対する総クリアランス		>4.57	>4.91	-/1.67	>5.70	-/1.36

HIV-1: ヒト免疫不全ウイルス、BVDV: ウシウイルス性下痢ウイルス、EMCV: ネズミ脳心筋炎ウイルス、PRV: プタ仮性狂犬病ウイルス、CPV: イヌパルボウイルス、HAV: A型肝炎ウイルス、MVM: マウス微小ウイルス

### 4) 規格及び試験方法

本薬の規格については、性状(外観)、確認試験(免疫沈降法)、pH試験、免疫グロブリンG含量試験(セルロースアセテート膜電気泳動)、溶血性及び赤血球凝集性試験、抗ヒト血清抗体否定試験(免疫沈降法)、抗血小板抗体否定試験( [ ])、抗糸球体基底膜抗体否定試験( [ ])、ヒトパルボウイルスB19混入否定試験(リアルタイムPCR法)、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、タンパク質含量試験(セミマイクロケルダール法)及び力価試験(リンパ球細胞傷害性活性)が設定されている。

## (2) 製剤

### 1) 製造方法

製剤は、濃度調整された本薬を、無菌ろ過し、充填工程、凍結乾燥及び密封工程を経て製造される。製剤製造における重要工程は、無菌ろ過、■■■■工程及び■■■■工程とされ、無菌ろ過でフィルター完全性試験が、■■■■工程で■■■■が工程管理項目として設定されている。

なお、本剤は、1バイアル中にウサギ ATG を 25mg 含む凍結乾燥製剤であり、■■■■としてグリシン、D-マンニトール、ポリソルベート 80 及び塩化ナトリウムが配合されている。本薬製造工程において、■■■■を■■■■を含む■■■■により調製することから、各■■■■の 1 バイアル中の含量目標値として、本薬の出荷規格で、グリシン 50mg、D-マンニトール 50mg 及び塩化ナトリウム 10mg が、本薬の工程管理項目としてポリソルベート 80 2.5mg が設定されている。

添付溶剤は、注射用水であり、日局注射用水に準じて製造される。

### 2) 規格及び試験方法

製剤の規格については、性状（外観及び溶状）、確認試験（免疫沈降法）、pH 試験、含湿度試験、免疫グロブリン G 含量試験（セルロースアセテート膜電気泳動）、免疫グロブリン G 重合体否定試験（液体クロマトグラフ法）、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、タンパク質含量試験（タンパク質窒素定量法）及び力価試験（リンパ球細胞傷害性活性）が設定されている。

## <機構における審査の概略>

### (1) 規格及び試験方法

機構は、製剤の規格及び試験方法である免疫グロブリン G 重合体否定試験において、断片化体及び二量体を超える重合体の含量が、同一ロットを用いていたにもかかわらず、試験法バリデーションとロット分析で大きく異なっていたこと、また、海外と国内において、同一ロットで、断片化体及び二量体を超える重合体含量が異なっていたことから、試験方法の詳細について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

当該試験について、平成■■年■月以前は、試験検体の前処理としてフィルター処理を施して試験を行っていたが、平成■■年■月時点で、欧州薬局方モノグラフ 1928「Anti-T Lymphocyte Immunoglobulin for Human Use, Animal」に準じて、フィルター処理を取りやめることとした。従って、それ以降の試験については、国内、海外問わずフィルター処理を行っておらず、同一ロットで実測値が異なっていた理由として、フィルター処理の有無が推測された。また、試験法バリデーション時の詳細は不明だが、フィルター処理行っていた可能性が考えられたことから、フィルター処理の有無について比較検討した結果、フィルター処理により、■～■%であった重合体含量が、■～■%に低下することが確認されたため、試験法バリデーション実施時には、フィルター処理を行っていたと推測した。

なお、本規格に関する試験法バリデーションと実際の試験方法に相違が認められたことから、再度試験法バリデーションの結果及びフィルター処理をしない試験法により評価した長期保存試験成績が提出された。

機構は、提出された免疫グロブリン G 重合体否定試験の試験法バリデーションの再試験結果、フィルター未処理本剤の長期保存試験成績及び近年の製造実績を踏まえ、「断片化体と二量体を超える重合体の含量合計値が■%以下、単量体と二量体の合計値が■%以上」とした規格値を見直す必要性について説明を求めた。また、一般に免疫グロブリン重合体（二量体を超える重合体）が急速に静脈内投与されると呼吸困難等、アナフィラキシー様症状を惹起する場合があることから、二量体を超える重合体と断片化体を個別に規格設定する必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ・ 二量体を超える重合体含量を規格値として設定することとし、その際、試験法バリデーションの再検討の結果、平成■■年■月以降、■■ロットの製造実績及び長期保存試験成績を踏まえて、規格値の再検討を行った。その結果、断片化体は検出されなかったものの、二量



体を超える重合体含量の実測値の範囲は ■～■%であり、二量体を超える重合体及び断片化体との合計含量の平均値±3SDの範囲は、■～■%であった。

- また、36 か月の長期保存試験の結果、フィルター未処理検体 ■ロットのうち、■ロットで二量体を超える重合体の増加が認められ（■ロットでは減少）、フィルター処理の検体 ■ロットにおいても二量体を超える重合体含量の増加が認められた。
- さらに、過去 ■年間の出荷量と1回の治療に要する一般的な本剤使用量から使用症例数を推定し、自発報告、文献報告等による有害事象報告例から、1年あたりのアナフィラキシーを含む過敏症の発現率を算出した結果、いずれも0.1%未満となり、高い発現率とは言えず、欧州薬局方では、「二量体を超える重合体の含量が5%以下、単量体と二量体の合計値が95%以上」、米国においても、「断片化体と二量体を超える重合体の含量合計値が■%以下、単量体と二量体の合計値が■%以上」と規格設定としている。
- 以上より、それぞれの規格値を変更する必要はないが、二量体を超える重合体によるアナフィラキシー惹起の可能性を考慮し、新たに、二量体を超える重合体の含量として、■%以下とする規格値を追加設定することとした。

機構は、以下のように考える。

二量体を超える重合体含量について、フィルター未処理検体 ■ロットの長期保存試験成績において、■ロットでは含量が増加しているものの、■ロットでは逆に減少していたこと、また、フィルター処理検体の長期保存試験では、■ロットとも ■か月の時点に比べて ■か月に減少していたこと、さらに、フィルター処理又は未処理にかかわらず、保存期間中に増減が認められ、一定の変動傾向を示しているとは必ずしも言えないことから、申請者の二量体を超える重合体含量が保存期間中に増加傾向を示すとの主張は、現時点のデータから適切ではないと考える。しかしながら、先述の規格値で欧州及び米国において承認を取得し、これまでの製造販売後調査において過敏症に関連する副作用もわずかであることから、現時点においては、二量体を超える重合体の含量規格値を■%以下、二量体を超える重合体と断片化体の合計含量を■%以下とすることに特段の問題はないと考える。

機構は、本剤は注射剤であることから、製剤の規格及び試験方法にエンドトキシン試験、不溶性微粒子試験及び不溶性異物試験を設定するよう指示した。

申請者は以下のように説明した。

機構の指摘を検討し、製剤の規格及び試験方法として、日本薬局方一般試験法 注射剤の不溶性異物試験（第2法）及び注射剤の不溶性微粒子試験（第2法）を設定する。また、エンドトキシン試験については、工程管理試験として設定（表ロー1）されていること、製剤の規格及び試験方法として、発熱試験が設定されていることから、製剤での規格設定の必要性は特段ないと考える。

機構は、以上の申請者の本剤の規格及び試験方法に関する説明を了承し、他の規格及び試験方法を含めて適切に改められたものと考えているが、その妥当性については、専門協議において判断したい。

## (2) 外来生物に対する安全性

機構は、申請時にヒト胸腺片の採取国に vCJD 発生国が含まれていたこと、また、ヒト胸腺細胞及びウサギ抗血清のウイルスクリアランス値は、一工程（パスツリゼーション処理）のみの評価に基づくものであることから、両原材料に対する異常プリオン及びウイルス安全性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

ヒト胸腺細胞について、ヒト胸腺組織採取国を vCJD 非発生国に変更することを検討しており、本邦での承認時には vCJD 非発生国由来原料に変更することとする。その上で、ヒト胸腺組織ドナーの適格性検査として、ヒト下垂体抽出成長ホルモンの投与、CJD その他海綿状脳症の発病もしくは感染の可能性及びウイルス等感染因子（HBV、HCV、HIV-1/2、HTLV-1/2、梅毒）を調査し、これらに該当しないことを確認することで、原材料の異常プリオン及びウイルスに対する安全性を確保するよう努めている。また、異常プリオンに対する安全性については、①

vCJD 罹患者の剖検において、胸腺、副腎及び直腸で異常プリオンが検出されたものの、脳の 1/50,000 程度であるとの報告 (*Lancet* 358:171-180, 2001) があること、②ウサギ抗血清を介した異常プリオンが感染する可能性について、ウシ等由来原料に関する通知 (平成 13 年 10 月 31 日付 医薬審発第 1465 号) を踏まえた検討ではあるが、血清の異常プリオン量は脳に比べて 1 億分の 1 程度であると想定されること、③ヒトとウサギでは変異が伝達しにくく (*調査と情報 ISSUE BRIEF* 530:1-10, 2006、*Gene* 184:215-219, 1997、*Proc Natl Acad Sci USA* 97:8340-8345, 2000)、ヒトからウサギ、さらにウサギからヒトへ 2 段階の異常プリオンの感染伝播が必要であることから、ドナーにおけるスクリーニングも考慮すると、本剤投与による異常プリオン伝播の可能性は非常に低いものと考えられる。

ウサギ抗血清について、本剤製造に用いるウサギは、特定の病原体に非感染であることを確認した SPF ウサギを用いており (表ロー 3 参照)、移動、飼育の衛生管理及び健康管理を厳密に行うことで、原材料におけるウイルス感染のリスクを減じている。また、ウサギ抗血清出荷時においても、同様の試験を実施し、検査陽性で、疾病症状が関連する場合には、当該血清ロットを廃棄して安全性を確保している。

さらに、製造工程において、表ロー 2 に示したウイルスクリアランス値が得られていることから、一定のウイルス安全性を確保していると考えている

表ロー 3 SPF ウサギ及びウサギ抗血清におけるウイルス等検査

検出対象	種類	管理試験方法
ウイルス	ウサギ出血病ウイルス	臨床－検視解剖及び血清検査 (免疫学的抗体検査)
	ウサギポックスウイルス	臨床－検視解剖及び血清検査 (免疫学的抗体検査)
	ウサギロタウイルス	臨床－検視解剖及び血清検査 (免疫学的抗体検査)
	マウス肺炎ウイルス	臨床－検視解剖及び血清検査 (免疫学的抗体検査)
	センダイウイルス	臨床－検視解剖及び血清検査 (免疫学的抗体検査)
	シミアン・ウイルス 5	臨床－検視解剖及び血清検査 (免疫学的抗体検査)
細菌	パスツレラ ( <i>Pasteurella multocida</i> )	臨床－検視解剖及び培養
	ネズミチフス菌及び腸炎菌	臨床－検視解剖及び培養
	チザー病 ( <i>Clostridium piliformis</i> )	臨床及び検視解剖
	ボルデテラ気管支敗血症菌	臨床－検視解剖及び培養
	大腸菌	臨床－検視解剖及び培養
	β-溶血性連鎖球菌	臨床－検視解剖及び培養
寄生虫	節足動物	ラクトフェノール使用顕微鏡観察
	ぜん虫	直接鏡検査
	ジアルジア種以外の鞭毛虫	直接鏡検査
	ジアルジア種	液浸鏡検 (嚢胞検査)
	アイメリア種 (コクシジウム)	直接鏡検査
	<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	血清検査 (蛍光抗体法)
トキソプラズマ・ゴンチ	血清検査 (酵素免疫測定)	

機構は、SPF であることを確認したウサギを用いているにもかかわらず、ウサギ抗血清出荷時検査で、検査陽性であっても疾病症状に関連性がない場合には、当該ロット血清を使用可とする事の妥当性について説明を求めた。特に、本剤が T 細胞を減少させ、免疫低下状態にする医薬品であることから、検査陽性となった場合には、ウサギの殺処分及びウサギ抗血清の廃棄を行う必要性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

製造元である Genzyme Polyclonals 社と協議した結果、寄生虫 (非病原性コクシジウム、ジアルジア種以外の鞭毛虫、ぜん虫、節足動物) 以外については、検査陽性が判明したロットを廃棄すること及び当該生産用ウサギを殺処分することに管理規定を変更することとしたことから、本剤が投与される患者に対する安全性のリスクを最小限にできると考えている。

なお、これまでに検査所見のみ陽性となった非病原性コクシジウム及びジアルジア種以外の鞭毛虫は、主な寄生部位である消化管が局在部位と考えられることから、血清中にこれらが存在する可能性は低く、さらに、孔径 0.22µm 膜によるろ過工程が複数回行われていることから、製造工程で除去できると考えている。また、過去 4 年 8 カ月の

Genzyme Polyclonals 社のファーマコビジランス・データベースを検索した結果、パスツレラ・ムルトシダ感染や仮性結核等のヒトウサギ共通感染症による有害事象は報告されておらず、本剤が人獣共通感染症のリスクファクターになるとは考えていない。

機構は、以下のように考える。

寄生虫について、血清中に局在せず、ろ過工程により除去されるものであり、さらに、これまでに人獣共通感染症の報告がないことから、安全性上の問題が無いであろうとの申請者の主張に、一定の理解を示すことは可能であると思われる。

しかしながら、これら寄生虫を含めて陰性であることを確認しているにもかかわらず、ウサギ血清採取時に一部寄生虫の検査所見が陽性となることは、ウサギ飼育期間中の感染を否定できず、また、これら寄生虫の局在部位が血清中と異なり、製造工程中において除去が可能で、これまでに安全性上の問題が報告されていないとしても、本剤が T 細胞を攻撃することを考慮すると、可能な限り外来生物に対する安全性を向上する努力を行い、本剤製造に係るウサギに関して、入手の際に少なくとも陰性を確認している微生物等について、検査所見陰性を維持できるよう飼育管理方法について、今後さらなる検討を望みたい。

機構は、■イオン交換クロマトグラフィー工程について、溶出画分のウイルス量を測定しなかった理由及びウイルスクリアランス試験を再実施する必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

■イオン交換クロマトグラフィー工程におけるウイルスクリアランス試験は、カラム基材の洗浄・再生を評価するために行ったものであり、本剤のウイルスクリアランス試験として実施したものではなかったため、スパイク試験は行ったものの、溶出画分のウイルス量を測定しなかったことから、ウイルスクリアランス値は 0 とした。機構の指摘を受け、本剤のウイルス安全性を適切に評価するために、■イオン交換クロマトグラフィー工程におけるウイルスクリアランス試験の再実施が必要であると判断し、平成 19 年末までに本工程のウイルスクリアランス再試験を実施し、終了する予定である。なお、用いるウイルスとしては、HIV-1、BVDV、HAV 又は EMC、PRV、MVM 又は CPV を考えている。

なお、これまでの本剤投与実績において、原材料に由来する可能性が否定できない人獣共通感染性ウイルスによる感染症の事例は報告されていないが、人血液由来ウイルスによる感染症の事例として、HBV 2 例、HCV 再発 9 例の報告がある。しかし、いずれも造血幹細胞移植や臓器移植を受けていること、また、他の血液製剤が併用される状況であったことから、感染源を本剤の原材料又は製造過程によるものと考えられる症例ではないとされている。

機構は、胸腺細胞及びウサギ抗血清の現時点のウイルスクリアランス試験結果は、パスツリゼーション処理のみであり、必ずしも十分とは言えないが、これまでの投与実績において関連したウイルス感染症事例については、移植や血液製剤の可能性も考えられること、また、ウイルスの除去・不活化に一定の効果があると思われる■イオン交換クロマトグラフィー工程が含まれており、本工程のウイルスクリアランス能の再評価を早急に行うと回答されていることから、現段階ではやむを得ないものとするが、機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえて判断したい。

また、本剤に用いられる生物由来原料のうち、ヒト赤血球細胞については供血者に対する血清学的検査、HCV、HIV-1 に対する核酸増幅検査が実施されていること、製造工程において、ホルムアルデヒド処理及びパスツリゼーション処理により、一定のウイルスクリアランス値が得られていること（表ロー2 参照）から、現時点で、ヒト赤血球由来の病原体に対する安全性は、確保されていると考えるが、生物由来原料基準 第 2 血液製剤総則では、輸血用製剤又は血漿分画製剤の原材料とする人血液については、HBV に対する核酸増幅検査も求められていることから、機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえて判断したい。

## ハ. 安定性に関する資料

### <提出された資料の概略>

本薬の長期保存試験は、無菌のステンレスタンクに 2~8℃で保管し、性状（外観）、pH 試験、重合物否定試験、無菌試験、発熱試験、力価試験（リンパ球細胞傷害性活性）を測定項目として

検討が行われ、20 週目までの安定性が確認されたことから、有効期間は、最終バルク製造終了時から製剤製造工程開始時まで 2~8℃で保存したとき 36 週間と設定された。

製剤の安定性については、長期保存試験（3 ロット、2~8℃、42 か月）、加速試験（3 ロット、25℃、12 か月）、苛酷試験（3 ロット、25℃、3 か月）及び光苛酷試験（3 ロット、25℃、D<sub>65</sub> 蛍光ランプ、120 万 lx・hr）が実施され、性状（外観及び溶状）、溶解時間、確認試験（免疫沈降法）、pH 試験、含湿度試験、免疫グロブリン G 含量試験（セルロースアセテート膜電気泳動）、免疫グロブリン G 重合体否定試験（液体クロマトグラフ法）、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、タンパク質含量試験、力価試験（リンパ球細胞傷害性活性）を測定項目として検討が行われた。長期保存試験（42 か月）において、免疫グロブリン重合体否定試験で二量体を超える重合体がわずかに増加する傾向がみられたが、他の測定項目については顕著な変化は認められなかった。また、加速試験（12 か月）では、すべての測定期間で、測定項目の顕著な変化は認められなかった。さらに、苛酷試験及び光苛酷試験において、判定基準内ではあるものの二量体を超える重合体の増加傾向が認められたことも考慮し、製剤の貯法を「2~8℃、遮光」、有効期間を「36 か月」と設定した。

溶解後の安定性として、本剤の臨床使用を考慮し、1 バイアルを 5mL の溶解液で溶解し、25℃で 4 時間保存後、さらに全量を 500mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈し、25℃で 48 時間まで保存したときの、性状（溶状）、pH 試験、重合体否定試験、タンパク質含量試験及び力価試験（リンパ球細胞傷害性活性）について、検討が行われた。その結果、生理食塩液を用いた場合は、溶解後 48 時間まで顕著な変化を認めなかったが、5%ブドウ糖注射液の場合には、24 時間まで安定であったものの、48 時間でタンパク質含量及びリンパ球細胞傷害性活性の低下が見られ、いずれも開始時の 90%未満となったことから、生理食塩液で希釈した投与液は 25℃で 48 時間、5%ブドウ糖注射液で希釈した投与液は 25℃で 24 時間まで安定であると判断した。

#### <機構における審査の概略>

機構は、ロ. <機構における審査の概略> (2) 規格及び試験方法に先述したとおり、重合体否定試験については、申請時と試験方法が異なっていたことから、再バリデーションされた試験方法による長期保存試験成績について説明を求めたところ、長期保存試験成績（3 ロット、2~8℃、36 か月）の追加資料が提出された（資料ハー3）。

追加提出された長期保存試験成績において、二量体を超える重合体がわずかに増加傾向を示すとは結論づけられないものの、大きな変動は認められず、他の測定項目についても顕著な変化は認められなかったことから、本薬の保存期間を最終バルク製造後、製剤製造開始まで 2~8℃で 36 週間とし、製剤の有効期間を 2~8℃、遮光で 36 か月とすることを、機構は了承した。

なお、溶解後の安定性については、本剤の用法・用量から、最長投与時間が 12 時間程度と考えられることから、生理食塩液及び 5%ブドウ糖注射液に希釈した状態でも特段の問題は認められないと機構は判断した。

## 二. 毒性に関する資料

### <提出された資料の概略>

本邦における治験薬及び申請製剤は、ウイルス不活化のためにパスツリゼーション処理がなされているが、国内治験に先立って実施された毒性試験については、当時、欧州を中心として承認されていたパスツリゼーション処理されていない製剤（以下、非加熱製剤）を用いて実施された。

#### (1) 単回投与毒性

単回投与毒性試験は、サル、マウス、ラット、ウサギを用いて検討された。このうち、マウス、ラット、ウサギを用いた試験は、試験実施時期が古く GLP に適合しない試験（以下、GLP 非適合試験）であることから、参考資料とされた。また、サルを用いた試験は GLP に適合する試験（以下、GLP 適合試験）であるが、医薬品毒性試験法ガイドライン（平成 5 年 8 月 10 日改正）に基づいた試験ではなく、一般薬理試験及び 2 週間反復静脈内投与試験の結果として評価された。

サルについて、一般薬理試験（本剤）では、同一個体に 2、20mg/kg の順に 7 日間隔で投与された。死亡例は認められなかった。一般状態の変化として、20mg/kg 投与群に投与中からうず

くまりが観察された。また、2、20mg/kg 投与時ともに発熱、呼吸数増加、血圧上昇及び心拍数増加が認められ、その程度は20mg/kg 投与群でより強い傾向にあった。投与8時間後まで行った観察では、体温、呼吸数、血圧及び心拍数の変化は2mg/kg 投与群で回復傾向にあったのに対し、20mg/kg 投与群では8時間後においても高い傾向が認められた。これらの変化は本剤によって放出されたサイトカインに起因した反応であると考えられた。海外又は本邦での臨床使用時にも同様に、発熱、呼吸異常、血圧上昇及び頻脈が認められている。2週間反復投与試験（本剤又は非加熱製剤）では、20mg/kg/日が静脈内投与された。投与2日目から白血球数、リンパ球数、好中球数及び血小板数の減少が認められた。投与終了時検査では、軽度のコレステロールの増加及び総タンパク質の減少が認められたこと以外、注目すべき変化は認められなかった。サル一般薬理試験にて単回投与で死亡例が認められなかったこと、及び本試験にて8日目まで死亡例が認められなかったことから、概略の致死量は20mg/kg以上と考えられた。

マウス単回投与試験（本剤）では、125mg/kgが静脈内投与された。特記すべき所見は認められず、概略の致死量は125mg/kgより大と考えられた。

ラット単回投与試験（本剤）では、75mg/kgが静脈内投与された。特記すべき所見は認められず、概略の致死量は75mg/kgより大と考えられた。

マウス及びウサギ単回投与試験（非加熱製剤）では、マウスに約90mg/kg（筋肉内、腹腔内）、ウサギに約9mg/kg（筋肉内、静脈内）が投与された。マウス及びウサギとも特記すべき所見は認められなかった。概略の致死量はマウスで90mg/kgより大、ウサギで9mg/kgより大と考えられた。

## (2) 反復投与毒性

前述のサルを用いた2週間反復投与試験（本剤又は非加熱製剤、GLP 適合試験）では、カテーテルにより20mg/kg/日を大静脈内投与して両製剤の毒性を比較検討した。各投与群の雌雄1例を剖検し、残りについては、4週間の回復期間を設け、毒性の可逆性について検討した。試験の結果、本剤投与群で投与期間中2/6例、回復期間中1/4例の計3例の死亡（切迫安楽死を含む）が認められた。非加熱製剤投与群では投与期間中に死亡は認められなかったものの、回復期間中に2/4例の死亡が認められた。従って、死亡例数に大きな差は認められなかったものの、本剤投与群3例の死亡時期は非加熱製剤投与群2例の死亡時期に比べ早い傾向がみられた。これらの死亡又は切迫安楽死例では、発熱後、一般状態の悪化による体温低下及び膿瘍が観察されており、感染症又は敗血症が死因あるいは切迫安楽死の原因であると考えられた。これらは、本剤の薬理作用である免疫抑制の結果、易感染状態に陥ったためと考えられる。その他に、一般状態の変化として対照群（生理食塩液）を含む全群でカテーテル周囲に硬化又はびらんが認められたが、投薬群（本剤投与群及び非加熱製剤投与群）においてより重篤であった。また、投与期間中、両投与群ともに体重減少及び摂餌量の低下が認められた。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両投与群において投与2又は3日目から認められた。好中球数の減少も見られたが、リンパ球数の減少よりも軽度であった。また、投薬群で赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）が減少した。網状赤血球数の増加が対照群を含む全群でみられたが、投薬群の方がより高い値を示した。更に投薬群で血小板数が減少し、未分化細胞が出現した。これらの変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。骨髓検査では、非加熱製剤投与群で投与終了時に剖検した例ではリンパ球の減少が認められたが、休薬後に剖検した例では特記すべき所見は認められなかった。血液生化学検査において、投与期間中に本剤と非加熱製剤投与群に共通して軽度のコレステロールの増加及び軽度の総タンパク質の減少が認められた。これらの結果から、投薬群で認められた変化は同様のものであり、血液学的、血液生化学的検査値に及ぼす影響については両製剤間で違いはないと思われる。剖検では、本剤投与群と非加熱製剤投与群の死亡例に共通して肺の癒着等が見られた。投与終了時剖検では、本剤投与群の計画屠殺例がなかったため、非加熱製剤投与群の生存例についてのみ剖検を行った。その結果、薬理作用に関連した胸腺の小型化が観察され、胸腺重量は対照群のほぼ半分又はそれ以下であった。休薬後の剖検では投薬群に胸腺の小型化や胸腺重量低下は見られず、脾臓重量が高値を示したのみであった。病理組織学的変化としては、投与終了時又は回復期間終了時において、投薬群で薬理作用によるリンパ系器官の萎縮がみられ、組織球症を伴っていた。対照群を含めた全群で血栓性静脈炎、静脈炎あるいは静脈周囲炎が認

められたが、カテーテルを用いた投与方法によると考えられた。なお、肺血栓が投薬群でのみ認められたことについては、当該所見の発現機序は不明であり、製剤投与に起因した可能性を否定できないが、投与方法が一因と考えられた。また、死亡例では、免疫抑制の結果、肝臓等の器官・組織で炎症性の細胞浸潤又は膿瘍が観察された。以上、加熱製剤投与群の3例が非加熱製剤投与群の2例に比べ早期に死亡した点を除いて、種々の変化は両製剤間で共通しており、総合的に判断して加熱製剤と非加熱製剤のサルに対する毒性には大きな差はないと考えられた。なお、本試験で認められた毒性所見のうち、感染症、白血球パラメータ及び血小板数の減少は、臨床においても総じて高頻度に観察されている。

皮膚・心臓移植サル2週間間歇静脈内投与試験（凍結乾燥前最終バルク（本剤）、GLP非適合試験）は、皮膚及び心臓移植モデルを用い、薬理及び薬物動態試験として実施されたが、血球への影響の用量依存性について、毒性の見地から評価された。1、5、20mg/kg/日が間歇投与され、低用量である1mg/kg/日から、末梢血中のリンパ球数が減少し、その程度は用量依存的であった。また、好中球及び血小板数の減少、初回投与時の嘔吐や虚脱が観察されており、無毒性量は1mg/kg/日未満と考えられた。これらの所見は治験で認められた副作用に一致していた。

### (3) 局所刺激性

局所刺激性は、ウサギを用いて耳静脈内5日間反復投与及び耳静脈周囲単回投与により検討され（本剤、GLP適合試験）、5mg/kg/日が投与された。静脈内投与では、一過性の軽度の紅斑1/6例、血液漏出2/6例が観察された。静脈周囲投与では、血液漏出が2/6例、血腫が1/6例であった。また、投与後3日の剖検では、1/3例で軽度のうっ血が認められた。以上の結果、血液漏出や紅斑の投与部位への刺激性は軽微であり、かつ可逆的であると考えられた。また本試験での投与液濃度は臨床投与濃度の2~4倍であることから、臨床使用上、本剤は投与部位へ重篤な障害を引き起こすとは考えられなかった。

### (4) その他の毒性試験

抗原性について、前述の皮膚・心臓移植サル2週間間歇静脈内投与試験にて、ウサギATG濃度及び抗ウサギATG抗体濃度を酵素免疫測定法（以下、ELISA法）にて測定した（GLP非適合試験）。ウサギATG濃度は、5mg/kg/日投与群（ヒトでの臨床用量（2.5~3.75mg/kg/日）の1.3~2倍量に相当。移植後13日（投与開始後14日）まで投与）では移植後6日（投与開始後7日）に最大となり、移植後13日（投与開始後14日）には検出されなかった。抗ウサギATG抗体が移植後8日（投与開始後9日）には検出されていることから、移植後8日以降には抗ウサギATG抗体によって中和され、ウサギATG濃度が減少したと考えられた。ヒトの投与期間である5日目にサルでは抗ウサギATG抗体は検出されておらず、投与開始後9日目で初めて検出されている。一方、ヒトの再生不良性貧血を対象とした薬物動態試験では、3.75mg/kg/日投与群で投与6日目から1例に、2.5mg/kg/日及び3.75mg/kg/日の投薬群で投与14日目から複数例に抗ウサギATG抗体の出現が認められている。これらのことから、ヒトで2.5~3.75mg/kg/日を5日間反復投与した場合、この投与期間内にウサギATGによる過敏反応が起きる可能性は低いと考えられた。

モルモットを用いた抗原性試験（非加熱製剤、GLP非適合試験）では、モルモット5例に対して皮内投与による感作（1mg/例）を行い、その21日後に2.5mg/例を心臓内に投与して惹起し、即時型過敏反応について検討した。また、同様に感作した動物5例に1mg/例を皮内投与して惹起し、遅延型過敏反応についても調べた。即時型過敏反応については、致死性のアナフィラキシーショックにより5例全例が数分以内に死亡し、即時型過敏反応が示された。同様にウマALGによる皮内感作、心臓内投与惹起においても即時型過敏反応が認められた。ウマALGで皮内感作し、ウサギATG心臓内投与により惹起した場合、死亡例は認められなかった。また、遅延型過敏反応は、ウサギATGでは認められなかった。以上の結果から、ウマALG投与歴のある患者にウサギATGを投与しても即時型過敏反応を起こす可能性は低いものの、ウサギATG投与歴のある患者に休薬期間において再度ウサギATGを投与した場合、即時過敏反応を起こす可能性が高いと考えられた。

特殊毒性試験は、ヒト組織に対する本剤の結合特異性について、ヒトドナー（男性2名、女性1名）から提供された組織切片を用い、酵素免疫染色法（Avidin-Biotin-Peroxidase Complex法）

にて検討された（本剤、GLP 適合試験）。本試験においては、甲状腺等の内分泌器官、精巣等の生殖器官等、一部の器官については検討を行っておらず、ヒトの個体全体を十分反映したとは必ずしも言えないが、染色された細胞はリンパ球のみで、基底膜・血管・結合組織、主要臓器の実質細胞、細胞核は染色されなかったことから、本剤によりこれらの臓器・組織が障害をうける可能性が少ないことが示唆された。

他の生物学的免疫抑制剤に対する抗ウサギ ATG 抗体の交差反応性は、サル 2 週間反復静脈内投与試験にて投与開始後 4~5 週間目に採取した血清を用い、ELISA 法にて検討された（非加熱製剤、GLP 非適合試験）。その結果、抗ウサギ ATG 抗体は、マウス抗 CD3 モノクローナル抗体であるオルソクローン®OKT3 及びウマ ATG とは結合性を示さなかったが、本剤と同じウサギ由来のウサギ ALG とは強い交差反応を示した。以上のことから、本剤はウマ ATG 投与歴を有する患者に投与してもアナフィラキシーショック等を起こす可能性は低いが、本剤投与歴のある患者にウサギ ALG を投与する場合や、ウサギ ALG 投与歴のある患者に本剤を投与する場合には、アナフィラキシーショック等を起こす可能性があると考えられた。

#### <機構における審査の概略>

機構は、本剤又は非加熱製剤を用いたサル 2 週間反復投与試験において、1 用量しか投与されていないことについて、当該試験は、無毒性量を探索する目的もあることから、用量設定の妥当性及び本試験において本剤のどのような毒性が明らかになったのか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

通常の反復投与毒性試験の場合、無毒性量を探索することがその目的の一つであるが、本試験は、非加熱製剤から加熱製剤（本剤）へ変更するにあたって両製剤の一般毒性を比較する目的で行われたものである。そのため 1 用量（20mg/kg/日）しか設定しておらず、無毒性量の探索を行っていない。この用量をヒトに外挿した場合、臨床使用量（2.5~3.75mg/kg/日）の 5~8 倍に相当する。結果として、試験期間中に本剤で 3/6 例、非加熱製剤で 2/6 例の死亡又は切迫安楽致死が認められていることから、毒性徴候を把握するのに適切な投与量であったと判断している。1 用量だけの試験であったため用量相関を見ることはできなかったが、本試験では、反復投与毒性試験で一般的に行われる検査を網羅している。その結果、発熱後の体温低下、鎮静、赤血球/白血球パラメータの減少、血小板数の減少、リンパ・造血器系組織における萎縮等が観察されており、本剤の免疫抑制作用に基づくリンパ・造血器系への影響が明らかとなった。なお、本試験では無毒性量を求めているが、参考資料である皮膚・心臓移植サルを用いた 2 週間間歇静脈内投与試験では、低用量である 1mg/kg/日から用量依存的に末梢血リンパ球数の減少が認められ、また、好中球数及び血小板数の減少、初回投与時の虚脱や嘔吐も観察され、無毒性量は 1mg/kg/日未満と考えられた。

機構は、申請者の考察に基づき、本剤の反復投与毒性を評価することは可能であると思われるものの、反復投与試験の主な目的の一つは、複数用量投与による用量相関、無毒性量を探索することであり、また、無毒性量の推定に GLP 非適合試験を用いていることから、毒性試験法ガイドライン及び GLP に基づいた試験を実施すべきであったと考えており、今後の医薬品開発にあたっては申請者にこの点を注意して欲しいと考える。なお、サルを用いた単回投与毒性についても同様と考える。

機構は、サル 2 週間反復静脈内投与試験にて、両製剤ともに 20mg/kg/日投与群で赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン）の減少が認められたことから、本剤の赤血球パラメータに対する影響についての説明を申請者に求めた。申請者は以下のように説明した。

本試験における当該影響を精査した結果、途中死亡例、生存例を問わず両製剤投与群において赤血球数の減少傾向が認められ、主な原因として体重減少、体温上昇、鎮静等、一般状態の悪化が考えられたが、本剤の赤血球に対する直接作用の可能性も否定できなかった。なお、赤血球パラメータ減少は投与終了 4 週後の回復期間終了時検査において回復していることから可逆的な変化であり、また、投与終了時及び回復期間終了時に行った骨髓検査の結果から本剤の骨髓抑制の可能性は低いと考えられた。なお、本試験で認められた感染、白血球パラメータ及び血小板数の減少は、臨床においても同様に認められており、毒性試験結果を外挿することができたが、赤血球パラメータに関しては、毒性試験結果と治験結果は一致していなかった。

機構は、本剤の赤血球パラメータに対する影響について、毒性試験結果と治験結果が一致していなくとも、本剤の赤血球に対する直接作用の可能性が否定できないのであれば、臨床使用にあたっては、当該影響に留意する必要があると考える。

#### ホ. 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 薬効を裏付ける薬理試験

本剤の免疫抑制作用を確認するため、補体存在下でのヒトリンパ球細胞傷害性、Eーロゼット形成阻止作用、サルにおける同種皮膚移植片生着延長及び同種皮膚移植サルにおける間歇静脈内投与について検討された。

##### i) ヒトリンパ球細胞傷害性試験

本剤希釈液にヒト末梢血リンパ球懸濁液とウサギ補体液を加えた後、トリパンブルーで染色された死リンパ球数を求めた。

リンパ球細胞傷害性力価（以下、 $\square$ ）（平均値 $\pm$ 標準偏差）は  $\square \pm \square$  であり、濃度換算すると約  $\square \mu\text{g/mL}$  であった（ $\square$  は、死リンパ球が陰性対照（生理食塩液）より  $\square\%$  多くなる試料溶液の  $\square$  の  $\square$ ）。

##### ii) Eーロゼット形成阻止作用試験

本剤希釈液にヒト末梢血リンパ球懸濁液を加えインキュベートしたのち、ヒト末梢血リンパ球を遠心分離し、ウシ胎児血清含有 Hanks 溶液とヒツジ赤血球を添加した。Eーロゼット形成リンパ球を遠心分離した後、トリパンブルー染色によりロゼット数を測定した。Eーロゼット形成阻止力価（平均値 $\pm$ 標準偏差）は  $368 \pm 166$  であり、濃度換算すると約  $15 \mu\text{g/mL}$  であった（Eーロゼット形成阻止力価は、試料溶液のロゼット数が、陰性対照（15%ウシ胎児血清含有 Hanks 溶液）と比較して 50%となる希釈率の逆数として算出された。）。

##### iii) サルにおける皮膚移植片生着延長試験

カニクイザルに、本剤 25mg を 1 日 1 回 5 日間筋肉内に投与した後、別の 2 匹のドナー用カニクイザルより、各 1 片の移植用皮膚（計 2 片）を採取し、被験用サルに移植した。移植後、移植片が拒絶されるまで、週 3 回同用量を継続的に筋肉内投与した。移植後、連日、移植片の状態を観察し、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した際に移植片が拒絶されたものと判断し、移植片が拒絶されるまでの日数（移植片生着期間）を求めた。対照群（非投与）では、8 例中 5 例の移植片の生着期間は 9 日間であり、最長で 20 日間を超えた例は 1 例であったのに対し、本剤投与群では、16 例中 1 例の生着期間が 18 日で、他はすべて 20 日以上であり、そのうち 10 例は観察期間中に拒絶されず、*in vivo* での拒絶反応抑制作用が確認された。

##### iv) 同種皮膚移植されたサルにおける間歇静脈内投与試験

カニクイザルに、別の 2 匹のドナー用カニクイザルから各 2 片の皮膚（計 4 片）を移植し、本剤 1 又は 5mg/kg/日を 2 週間間歇静脈内投与、あるいは 20mg/kg/日を間歇静脈内投与し、同種移植免疫に対する作用を検討した。1mg/kg/日投与群（総投与量 8mg/kg）及び 5mg/kg/日投与群（総投与量 40mg/kg）では、移植日を 0 日目として、-1、0、1、3、5、8、10 及び 13 日目に投与した。20mg/kg/日投与群（総投与量 40mg/kg）では、移植日を 0 日目として、0 日目及び 1 日目に投与した。

本剤を投与することにより、移植拒絶が起こるまでの期間が用量依存的に延長した。また、20mg/kg/日投与群では、5mg/kg/日投与群と同等の移植片拒絶までの期間延長を認めた。末梢血中の血球に対しては、本剤を投与することで、用量依存的に一過性のリンパ球数の減少を認めた。好中球数は 5、20mg/kg/日投与群のみで減少を認めた。T リンパ球マーカー陽性細胞については、1mg/kg/日投与群で CD2 及び CD8 陽性細胞数が、5mg/kg/日投与群で CD2、CD3、CD4 及び CD8 陽性細胞数が、初回投与後急激に減少し、移植後 6 日目にはほとんど枯渇した。ま



た、Bリンパ球マーカーであるCD20陽性細胞は、いずれの投与群とも投与開始直後から減少したものの、Tリンパ球マーカーと比較して、減少の程度は緩やかであり、枯渇するまでには至らなかった。本剤の血清中濃度は、1、5mg/kg/日投与群では、移植後6日目（投与開始8日目）に最大となり（それぞれの平均最高血中濃度：65.0±24.8、385.9±135.17µg/mL）、その後、いずれの投与群とも低下が認められ、移植後13日目（投与開始15日目）には無処置群とほぼ同じレベルに低下した。20mg/kg/日投与群では、投与開始2日目に最大となり（平均最高血中濃度：423.3±74.92µg/mL）、投与開始13日目には無処置群とほぼ同じレベルに低下した。

以上の結果より、皮膚移植カニクイザルに本剤を間歇静脈内投与することにより、移植片の拒絶が抑制され、この抑制効果は末梢血中のTリンパ球を減少させることにより発現することが示唆された。また、1mg/kg/日投与群における平均最高血中濃度（65.0±24.8µg/mL）は、本邦で実施された再生不良性貧血及び骨髄移植患者を対象とした治験（2.5mg/kg/日投与群）で観察された平均最高血中濃度（それぞれ119.0及び104.9µg/mL）よりも低かったことから、1mg/kg/日投与群で認められた移植片拒絶の抑制作用が臨床効果の発現に寄与する可能性が示唆された。

## 2) 作用機序に関する薬理試験

### i) ヒトT細胞表面抗原に対する親和性

3人の健常人ドナーのヒト末梢血リンパ球（ $5 \times 10^5$ 個）を用いて、本剤（2.44～2,500µg/mL）の各細胞表面抗原に対する親和性を、蛍光標識（FITC：fluorescein isothiocyanate）したモノクローナル抗体（CD2、CD3、CD4、CD11a）との競合反応をEC<sub>50</sub>により検討した。平均蛍光強度の測定はフローサイトメトリー法を用いた。使用したヒト末梢血リンパ球は、各ロットで異なるドナーからの血液を用いて調製した。本剤は、濃度依存的にヒトT細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4）及び白血球表面抗原（CD11a）に対するモノクローナル抗体結合を阻害した（CD2、CD3、CD4、CD11a：46.43±29.62µg/mL、54.83±7.16µg/mL、180.33±157.76µg/mL、43.00±4.63µg/mL）。

### ii) ヒト細胞表面抗原に対する特異性（参考資料）

ヒト末梢血単核細胞を用いて、各細胞表面抗原（CD2、CD3、T-cell receptor（以下、TCR）αβ、CD5、CD7、CD28、CD4、CD8、CD25、CD56、CD11a、CD34、CD20、CD19、HLA class II）に対する本剤及びウサギALGの親和性を検討した。ヒト末梢血単核細胞あるいはCD34陽性Jurkat細胞（CD34に対する親和性の検討に使用） $1 \times 10^5$ 個を、本剤（100～3,200µg/mL）又はウサギALG（100～6,400µg/mL）とともにインキュベートした。平均蛍光強度の測定はフローサイトメトリー法を用いた。

本剤は、CD28を除くT細胞表面抗原（CD2、CD3、TCRαβ、CD5、CD7、CD4、CD8、CD25）及び白血球表面抗原（CD11a）に対して強い親和性を示したが、B細胞（CD20、CD19、HLA class II）、NK細胞（CD56）及び幹細胞表面抗原（CD34）に対する親和性は、T細胞表面抗原と比較して弱かった。一方、ウサギALGは、CD4、CD25、TCRαβを除くT細胞表面抗原及び白血球表面抗原に対し強い親和性を示したが、B細胞、NK細胞及び幹細胞表面抗原（CD34）に対する親和性はT細胞表面抗原と比較して弱かった。

以上の試験成績より、本剤の作用機序について、申請者は以下のように考察している。

本剤は、ヒトT細胞表面抗原に結合し、CD2、CD4あるいはCD8を介してCD4陽性T細胞及びCD8陽性T細胞と結合し補体依存性の細胞傷害を引き起こすことにより、再生不良性貧血、移植時の拒絶反応及びGVHDに主に関与するとされている、これらのT細胞の傷害作用を引き起こすと考えられる。

なお、本剤（100～3,200µg/mL）又はウサギALG（100～6,400µg/mL）を用いたCD4陽性T細胞及びCD8陽性T細胞の細胞表面抗原に対する親和性に関する試験で、いずれも本剤の親和性が高かったことから、本剤の再生不良性貧血、移植時の拒絶反応及びGVHDに対する効果は、ウサギALGより強いと考えられる。また、本剤の幹細胞表面抗原（CD34）に対する親和性はウサギALGと同程度に弱いことが示された。再生不良性貧血の治療に際して造血幹細胞の溶解を避けることが重要であることを考慮すると、本剤もウサギALGと同様、造血幹細胞

胞を傷害する可能性は低いと考えられる。

## (2) 一般薬理試験

### 1) 中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

カニクイザル雄 3 例に本剤 2、20mg/kg を 1 週間間隔で 4 時間持続静脈内投与し、無麻酔下テレメトリーシステムを用いて 1) 中枢神経系、2) 心血管系及び 3) 呼吸器系に及ぼす影響を検討した。対照群には生理食塩液が投与された。

#### i) 中枢神経系に及ぼす影響

一般症状では 20mg/kg 投与群で投与開始 2 時間からうずくまり状態が観察された。体温上昇は、20mg/kg 投与群では、投与開始 2 時間から観察され、観察期間終了時である投与終了後 8 時間においても約 40℃であった。2mg/kg 投与群では、投与開始 2 時間後から上昇し、投与終了 2 時間まで 40℃以上を示し、その後低下した。なお、2、20mg/kg とともに、投与終了 8 時間まで、運動量に対する影響は認められなかった。

#### ii) 心血管系に及ぼす影響

本剤 20mg/kg 投与群で投与開始 1 時間後から心拍数が増加し、投与終了 8 時間後においても 128.3 回/分 (対照群：92.7 回/分) を示した。同群において、収縮期血圧は投与終了 5 時間の時点で、拡張期血圧は投与開始 1 時間から投与終了 8 時間まで高値を示した。本剤 2mg/kg 投与群では、心拍数が投与開始 2 時間～投与終了 2 時間まで 138.3～152.3 回/分 (対照群：110.0～133.3 回/分) と軽度に増加したが、投与終了 5 時間後には対照群とほぼ同様に推移した。また、3 例中 1 例で収縮期血圧が投与開始 1 及び 2 時間後に対照群に比べて高値を示したが、群平均は対照群と同様に推移した。

心電図については本剤投与群で QT 間隔の短縮がみられ、その時間帯の QTc は軽度に短縮したが、心電図波形に異常が認められなかったことから、心拍数の増加に伴う変化と考えられた。

#### iii) 呼吸器系に及ぼす影響

本剤 20mg/kg 群では投与開始 1 時間後から呼吸数が増加し、投与終了 8 時間後においても 32.7 回/分 (対照群：24.3 回/分) を示した。本剤 2mg/kg 群では呼吸数が投与開始 2 時間後から投与終了 2 時間後まで 32.0～35.7 回/分 (対照群：22.7～28.0 回/分) と軽度に増加したが、投与終了 5 時間後には対照群とほぼ同様に推移した。

## 2) その他の作用

### i) ヒト線維芽細胞に対する *in vitro* 細胞毒性

本剤のヒト線維芽細胞に対する細胞毒性を評価するため、モルモット補体存在下でヒト線維芽細胞株 MRC5 に最終バルクを加え (最終濃度 0.031～1mg/mL)、37℃で 1 時間インキュベートした。トリパンブルー色素除去法によって、殺細胞率を算出した。17 ロットについて検討した結果、いずれのロットにおいても死細胞は認められず、本剤は線維芽細胞には細胞毒性を示さなかった。

### ii) 出血作用

本剤の血小板に対する影響について検討するため、雄マウス 10 例に最終バルク 2.5mg/0.5mL を 1、2 日目に皮下投与し、3 日目に剖検により皮膚及び内臓における点状出血及び出血性病変の有無を調べた。17 ロットについて検討した結果、いずれのロットにおいても本剤投与に関連した血小板減少による出血は認められなかった。

### iii) 抗糸球体基底膜抗体

抗糸球体基底膜抗体は、糸球体基底膜に結合して腎炎を起こすことが知られているため、最終バルク中の抗糸球体基底膜抗体存在の有無についてラットを用いて検討した。雄ラット 3 例に最終バルク 25mg/kg を単回静脈内投与し、18 時間後に腎臓を摘出して凍結腎皮質切片を作製した。FITC 標識した抗ウサギ IgG を用いて、直接蛍光免疫法により本剤の糸球体基底膜への結合性を評価した。17 ロットについて検討した結果、糸球体基底膜への結合性は認められず、抗糸球体基底膜抗体を含まないとされた。なお、ヒト組織を用いた交差反応性試験におい

ても、本剤が腎臓を含めた種々の組織中の基底膜に結合しないことが観察されている。

#### iv) 溶血作用

本剤はヒトでは静脈内投与されるため、溶血作用を検討した。3%ヒト赤血球懸濁液 0.05mL と 0.05~3.3mg/mL の最終バルク 0.1mL を 37°C で 3 時間反応させたのち、遠心し、上清の色調から溶血作用を肉眼判定した。17 ロットについて検討した結果、原液 2 ロットでのみ溶血が見られ、他の 15 ロットでは溶血は認められなかった。

一般薬理試験で認められた正常ラットに本剤を投与した場合の変化は、いずれもサイトカイン産生・放出誘発による一過性のものであり、臨床での 1 回投与量の 5~8 倍である 20mg/kg (高用量) 投与で認められた変化は、投与終了後、8 時間まで持続する傾向が認められた。しかし、その 1/10 量の臨床用量付近である 2mg/kg 投与で認められた変化は一過性で軽度な変化であった。以上から、これらの変化が臨床における本剤の安全性に大きな影響を与える可能性は低いと判断した。なお、本邦の骨髄移植患者を対象とした治験で認められた体温上昇、血圧上昇、心拍数の増加、呼吸異常等の変化についても、一般薬理試験と同様に、一過性で軽度なものであった。これらのバイタルサインの変動は、本剤の投与、骨髄移植前治療及び発現した有害事象に対する一般的な対症療法により引き起こされたものと考えられる。したがって、一般薬理試験で認められた本剤の作用により、臨床における安全性が著しく損なわれる可能性は低いものと考えている。また、溶血作用については、最終バルクをそのまま用いたときには溶血が見られる検体があったが、希釈された検体では陰性であり、臨床使用時には輸液によって希釈されることから、溶血の可能性はないものと考えられた。

### <機構における審査の概略>

#### (1) 臨床投与量の設定根拠の妥当性について

機構は、ヒトリンパ球細胞傷害性試験、E-ロゼット形成阻止作用試験、サルにおける皮膚移植生着延長試験及びヒト T 細胞表面抗原に対する親和性に関する試験の結果、本剤は、本邦で実施された再生不良性貧血及び骨髄移植患者を対象とした治験 (2.5mg/kg/日投与群) で観察された平均最高血中濃度 (それぞれ 119.0 及び 104.9µg/mL) よりも低い濃度で補体依存性の細胞傷害を引き起こすことが確認されたとしていることから、臨床投与量の設定が適切であったか、安全性及び有効性の面から説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本剤の薬効薬理試験では、*in vitro* 試験 (ヒトリンパ球細胞傷害性試験、E-ロゼット形成阻止作用試験及びヒト T 細胞表面抗原 (CD2、CD3、CD4、CD11a) に対する親和性に関する試験) により本剤の作用機序を明らかにし、*in vivo* 試験でその作用機序に基づく薬効を確認している。これらの試験結果より、本剤の作用機序は、ヒト T 細胞上の各細胞表面抗原に結合し、補体依存性の細胞傷害を引き起こすことと考えている。同種皮膚移植サルにおける間歇静脈内投与試験では、1mg/kg/日投与群において末梢血中のリンパ球の減少が認められており、この群における投与期間中の血中濃度は、本邦で実施された上述の治験と同様の経時推移を示し、平均最高血中濃度 (65.0±24.8µg/mL) は、同治験で観察された平均最高血中濃度よりも低い値を示した。このことから、皮膚移植サル 1mg/kg/日投与群での血中濃度において本剤の免疫抑制作用が認められ、この作用が効果の発現に寄与していると考えている (詳細は、ホ項 (1) 効力を裏付ける試験、1) 薬効を裏付ける薬理試験を参照のこと)。本邦で実施された再生不良性貧血及び骨髄移植患者を対象とした治験 (2.5mg/kg/日投与群) では、本剤の投与により CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞を含む T 細胞数の著しい減少が認められ、上述の試験において本剤の作用が認められた濃度よりも高い濃度まで平均最高血中濃度が上昇していた (それぞれ 119.0 及び 104.9µg/mL)。

一方、本邦で最初に実施された再生不良性貧血患者を対象とした治験では、当時の欧州におけるサイモグロブリン<sup>®</sup>の添付文書の記載、ハマー・スミス病院 (英国) における推奨用量、厚生省研究班によるプロスペクティブ研究における評価を考慮し、低用量として 2.5mg/kg/日 (5 日間投与) を、高用量については安全性の観点から 3.75mg/kg/日 (5 日間投与) を設定して治験を実施した。その結果、2.5 及び 3.75mg/kg/日投与群を合わせた全体での「臨床効果」の有効率及び生存率は、既存の ATG/ALG 製剤等の免疫抑制療法と同程度であることが確認され、安全

性についても、本剤のみに特有なものは認められなかった。また、骨髄移植後のGVHDの治療効果の検討では、先行していた上述の治験において、2.5mg/kg/日投与により効果が認められ、本邦での3.75mg/kg/日を超える投与経験がなかったため、1日用量として2.5及び3.75mg/kg/日を設定して治験を実施した。その結果、2.5及び3.75mg/kg/日（5日間）投与群それぞれの「GVHDに対する効果」に対する有効率（2.5mg/kg群、3.75mg/kg群それぞれ61.5%（8/13例））は、タクロリムスの報告（有効率は53.8%（7/13例））と同様あるいはそれを上回っており、観察された有害事象及び副作用についても、GVHDの病態から予測できるものであった。さらに、骨髄移植時の拒絶反応及び急性GVHDの予防効果の検討では、3.75mg/kg/日（4日間）の投与は治験途中で中止されたが、評価が可能であった2.5mg/kg/日（4日間）投与群では、拒絶反応に対する直接的な有効性を示すことはできなかったものの、本剤により急性GVHDの発症が抑制されることが強く示唆された。この群で認められた有害事象及び副作用は、本剤投与以外の処置あるいはATG/ALG製剤において既知の事象であったことから容認できるものであった。なお、本剤の至適用量としては、骨髄破壊的前治療における骨髄移植及び末梢血幹細胞移植、あるいはT細胞除去を用いた移植を対象とした検討（*Transplantation* 78:122-127, 2004、*Exp Hematol* 31:1026-1030, 2003）において、総投与量で6~8mg/kgとし、低強度前治療移植における検討（*Blood* 102:470-476, 2003）においては同10又は7.5mg/kgとする報告がある。このことは、国内治験で10mg/kgより低い総投与量における有効性が確認されていないことを考慮した場合、現時点における本剤の投与量（2.5mg/kg/日を4日間投与）を支持するものと考えられる。

以上のことから、非臨床薬理試験で得られた試験成績、治験における使用用量及び臨床における使用実績を考慮すると、臨床で予定されている本剤の使用用量は妥当であると考えている。

機構は、本剤の有効性は、非臨床試験成績からより低用量においても期待できると推察されるものの、海外治験成績及び文献報告から得られている有効性及び安全性の結果から本邦の治験における設定投与量は了承できると思われる。本邦での承認用量の妥当性については、専門協議で判断したい。

## (2) 非臨床薬理試験と臨床での投与経路の違いについて

サルにおける皮膚移植片生着延長試験のみ筋肉内投与した理由及び本剤を筋肉内投与した場合の薬物動態を説明した上で、当該試験の妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

サルにおける皮膚移植片生着延長試験は、本剤の物理的・化学的性質等の生物学的活性を明らかにする目的で実施された試験であるため臨床での投与経路である静脈内投与ではなく、筋肉内投与で実施した。その理由は、i) 薬剤投与の容易さ、ii) 試験実施時まで筋肉内投与によるデータが蓄積されていたこと、iii) 本剤は投与局所において薬理作用を発現するのではなく、全身的な暴露により作用を発現するため、本剤を筋肉内投与することで効果が認められれば、臨床での投与経路である静脈内投与でも効果を示すことが想定されること等が挙げられる。当該試験では、サルとヒトの体表面積換算から、ヒトの臨床用量である2.5mg/kgと同程度であると考えられる25mgを、筋肉内に1日1回5日間の投与を行ったが、投与後の血中濃度推移等の薬物動態学的な検討を実施していない。したがって、薬物動態学的な観点を含めて、サルの筋肉内投与により得られた本剤の薬理作用からヒトに静脈内投与した場合の薬効を説明するのは困難である。

機構は、サルにおける皮膚移植片生着延長試験と臨床での投与経路が異なることについて、サルを用いた試験での血液中濃度が測定されていないことから、筋肉内投与でもヒトに静脈内投与したときと同程度の血液中濃度であるか、また、その時の有効性が同等であるかを比較することは困難ではあるものの、本剤の薬理作用は投与部位局所ではなく、全身性に発現するものであり、筋肉内投与で効果が認められれば、静脈内投与でも効果を示すことが想定されることの申請者の説明は受入れることは可能と判断し、申請者の回答を了承した。

## (3) 既存薬との抗原性の違いについて

本剤は、ウサギALGと比較し、抗原に対する親和性が違うことを説明しているが、これら相違点から想定される本剤のリスク及びベネフィットを薬理的観点から説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

### 抗原に対する親和性の相違点

本剤及びウサギ ALG のヒト T 細胞表面抗原に対する親和性を比較したところ、本剤は、ウサギ ALG と比較して、CD4、CD8、CD25 及び TCR $\alpha\beta$  抗原に対する親和性が高いことが明らかとなった。この抗原に対する親和性の相違は、ウサギ ALG が急性リンパ芽球性白血病患者由来の培養ヒト T リンパ芽球 (JM 細胞株) を抗原とした製剤であるのに対して、本剤はヒト胸腺細胞を抗原とした ATG 製剤であり、免疫された細胞の違いにより生じるものと考えられる。

### 抗原に対する親和性の相違点から想定される本剤のリスク及びベネフィット

本剤はウサギ ALG と比較して、CD4、CD8、CD25 及び TCR $\alpha\beta$  抗原に対して強い親和性を示した。これらの抗原を発現している細胞は、抗 CD4 モノクローナル抗体により心臓移植あるいは腎移植における移植片拒絶が抑制されること (*Transplantation* 58:419-423, 1994, *Clin Immunol Immunopathol* 56:311-322, 1990)、CD8 陽性細胞を除いた骨髄移植において GVHD の発症及び症状が緩和されること (*Transplantation* 57:82-87, 1994)、CD25 陽性細胞を除いた末梢血幹細胞移植において GVHD の発症が抑制されること (*Blood* 106:1123-1129, 2005) 等から、移植拒絶や GVHD の発症及び症状の進行に関与していることが示唆された。また、TCR $\alpha\beta$  抗原を発現している細胞は、CD4 あるいは CD8 のいずれかを発現しているため、CD4 及び CD8 陽性細胞と同様に、移植拒絶や GVHD の発症及び症状の進行に関与していると考えられる。一方、腎移植患者におけるサイトメガロウイルス (CMV) の発症が CD4 陽性細胞の低下と関連しているとされており、CMV による感染症において CD4 陽性細胞が重要な役割を果たしていることが示唆されている。以上のことから、抗原に対する親和性の相違による本剤のメリットとしては、ウサギ ALG より高い臨床効果が期待できると考えられ、デメリットとしては、CMV 感染といった副作用が発現しやすいことが想定される。

実際に、本剤とウサギ ALG を比較した成績としては、本剤の臨床効果はウサギ ALG より高い、あるいは同等であるとの報告 (*Transplantation* 69:1890-1898, 2000, *Bone Marrow Transplant* 24:823-830, 1999, *Transplant Proc* 36:631-637, 2004, *Transpl Int* 15:317-325, 2002) があり、副作用については、両製剤の CMV 感染率には差がないという報告 (*Transpl Int* 15:317-325, 2002) もあるが、本剤では CMV 感染率が高い、CMV の再活性化率が高い、あるいは感染症の発現率は同等であったが、その他の副作用の発現が高かったこと (*Transplantation* 69:1890-1898, 2000, *Bone Marrow Transplant* 24:823-830, 1999, *Transplant Proc* 36:631-637, 2004) も報告されている。これらの報告において認められた両製剤間の効果及び副作用の発現の違いは、T 細胞表面抗原に対する両製剤の親和性の相違によって発現していることが推察されるが、現時点では明確には証明されていない。

#### (4) 臨床使用製剤で溶血作用が認められる可能性について

溶血作用の試験において、2 ロットの原液でのみ溶血作用が認められたとしているが、臨床使用時における溶血性の発現の可能性について申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

「重症又は中等症再生不良性貧血を対象とした臨床第 II 相試験 (PMCJ-4)」において、本剤 2.5mg/kg/日又は 3.75mg/kg/日を 5 日間投与し、約 12 時間点滴投与した時、平均 C<sub>max</sub> は、それぞれ 119.0 及び 173.5 $\mu$ g/mL であり、これらの濃度は溶血の見られた 2 ロット (99TMG0050、99TMG0060) の原液 (混合時最終濃度 3.3mg/mL) の 1/19~1/28 と非常に低い値であった。また、この溶血性試験では他に 15 ロットの原液についても検討しているが、上記 2 ロットで溶血の認められた濃度 (3.3mg/mL) で溶血は認められていない。これらの結果から、本剤が臨床使用時に輸液により希釈されることを考えると、本剤による溶血性の可能性は低いと考える。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

##### <提出された資料の概略>

動物及びヒトにおける血清又は血漿中抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (以下、ウサギ ATG) 濃度及び抗ウサギ ATG 抗体濃度は、いずれも ELISA 法により測定されている。

## (1) 動物における成績

### 1) 吸収

本剤 20mg/kg をカニクイザル (n=6) に 1 日 1 回 2 週間静脈内反復投与した時の、初回投与後 (単回投与の結果として評価) 及び 2 週間反復投与時の血清中濃度推移の検討がなされた。

本剤 20mg/kg をカニクイザルに 4 時間かけて静脈内投与し、投与終了 5 分、1 及び 18 時間後に血清中ウサギ ATG 濃度を測定した時、最高血清中濃度 ( $C_{max}$ ) は  $261 \pm 34 \mu\text{g/mL}$  で、その後緩やかに低下し、消失半減期は  $28.1 \pm 5.3$  時間であった。

また、本剤 20mg/kg をカニクイザルに 1 日 1 回 2 週間静脈内反復投与し、投与開始 1、9 及び 13 日目の投与終了 5 分、1 及び 18 時間後に血清中ウサギ ATG 濃度を測定した時、1、9 及び 13 日目とも (個体により異なるが) 投与終了 5 分あるいは 1 時間に  $C_{max}$  となり、その後低下した。また、投与開始 1、2、3、6、9、13 日目の投与直前及び投与開始後 15、20、24、29、36、43 日目 (休業中) の血清中ウサギ ATG 濃度を測定したところ、トラフ値は投与開始後 9 日目に最高値 ( $966 \pm 351 \mu\text{g/mL}$ ) に達し、投与開始後 20 日目 (投与終了後 6 日目) に定量限界以下に低下した。

皮膚移植カニクイザルに、移植日を 0 日目として、-1、0、1、3、5、8、10、13 日目に本剤 1mg/kg/日 (n=6) 又は 5mg/kg/日 (n=9) を投与した時の、血清中ウサギ ATG 濃度は移植後 6 日 (投与開始 8 日目) に最大となり、その後低下し、移植後 13 日目 (投与開始 15 日目) には対照群と同じレベルになった。移植後 8 日目から抗ウサギ ATG 抗体が認められ、同時期に血清中ウサギ ATG 濃度が低下したことから、抗体により中和されたと考えられている。また、20mg/kg/日 (n=2) を 2 日間静脈内投与した結果、血清中ウサギ ATG 濃度は投与開始 2 日目に最大となり、13 日目には対照群と同じレベルに低下した。また、投与開始 9 日目以降、抗ウサギ ATG 抗体が認められた。

### 2) 吸収、分布、代謝、排泄に関する文献検討

本剤はウサギ由来の免疫グロブリン G (以下、IgG) 製剤であり、ヒトにとって異種タンパク質であることから、ヒト由来 IgG をラットに投与した時を含め、異種動物由来の IgG を投与した時の生体内挙動に関する文献検討がなされている。

Gitlin らの報告 (*Am J Physiol* **230**:1594-1602, 1976) では、 $^{131}\text{I}$  で標識したウサギ、ヒト、マウス及びウシ由来の IgG をマウスに静脈内投与したときの消失半減期を比較した結果、それぞれ 5.6 日、8.0 日、10.3~11.0 日及び 3.75 日であることが報告されている。また、Bunn らは、ウサギ IgG をヒトに静脈内投与後、血漿中濃度を ELISA 法で測定した時の消失半減期は 29.8 日であり、分布容積は 0.12L/kg で血漿容積の約 2 倍程度であることを報告している (*Clin Nephrol* **45**:29-32, 1996)。これらの値は、ヒト IgG の消失半減期が約 23 日、血管内及び血管外分布容積がそれぞれ 47% 及び 53% であることと良く一致しており、いずれの IgG も主に血漿及び細胞外液に局在することが示唆されたと説明している。

また、Kobayashi らの報告 (*Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **14**:35-56, 1989) によると、ラットに  $^{125}\text{I}$  標識したヒト IgG を静脈内投与した時、主に肺、骨髄、腎臓、心臓、肝臓、副腎、脾臓、甲状腺及びリンパで放射能の分布が認められ、各組織からの放射能の消失速度に違いはあるものの、ほとんどの放射能は投与後 7 日までに体外に排泄されている。また、放射能の排泄は尿中が主であり、胎児への放射能の移行が認められている。なお、IgG は、肝臓等、種々の組織の血管内皮で代謝分解を受けて消失すると考えられており、主にその代謝分解により緩徐に消失するとの推察がなされている。

## (2) ヒトにおける成績

### 1) 再生不良性貧血を対象とした薬物動態試験 (添付資料へ-1、PMCJ-4 試験)

重症又は中等症再生不良性貧血患者に、本剤 2.5mg/kg/日 (n=6) 又は 3.75mg/kg/日 (n=10) を、約 12 時間かけて 5 日間点滴静脈注射した時、投与開始日より 1~8、14、21、28 日目及び 3、6 か月目の血清又は血漿中ウサギ ATG 濃度は、投与期間中徐々に上昇し、2.5mg/kg/日投与群では 5.5 日目に、3.75mg/kg/日投与群では 6.3 日目に最高値に達し (それぞれ平均  $119.0 \mu\text{g/mL}$  及び  $173.5 \mu\text{g/mL}$ )、投与終了後からの消失半減期は、2.5mg/kg/日投与群で 8.1 日、3.75mg/kg/日

投与群で7.8日であった。

本剤投与後、3.75mg/kg/日投与群の1症例において6日目から、両投与群の複数の症例において14日目から抗ウサギATG抗体の出現が認められ、それに伴いウサギATG濃度の低下が認められた。

## 2) 骨髄移植患者を対象とした薬物動態試験 (添付資料ト-3、PM CJ-4-1 試験)

骨髄移植患者に本剤 2.5mg/kg/日 (n=52) 又は 3.75mg/kg/日 (n=1) を、約 6 時間かけて 4 日間投与した時の、投与開始日より 5、10、15、20、30、60 日目の血清又は血漿中ウサギ ATG 濃度は、2.5mg/kg/日投与群では 5.7 日目に、3.75mg/kg/日投与群では 6 日目に最高値に達し (それぞれ 104.9µg/mL 及び 138.3µg/mL)、投与終了後からの消失半減期は、2.5mg/kg/日投与群において平均で 17.0 日、3.75mg/kg/日投与群で 6.9 日であった。

本剤投与後、抗ウサギ ATG 抗体は、投与開始 5、10、15、20 日目に各 1 件 (3 例)、30 日以降に 8 件/7 例、全体で 55 例中 10 例に認められた。再生不良性貧血患者を対象とした PM CJ-4 試験結果と比べて、血中濃度の最高値はほぼ同様の値であったが、消失半減期が PM CJ-4 試験より長かった理由について、抗体の出現例が少数であったこと及び抗体の出現日が PM CJ-4 試験における出現日より遅かったことに関連していると考えられている。

## 3) 心又は腎移植実施患者を対象とした薬物動態試験 (海外、参考資料へ-4)

心又は腎移植を実施した患者 (外国人) に、本剤を平均 1.5mg/kg/日、3~10 日間投与した時の血清中ウサギ ATG 濃度は、投与期間中徐々に上昇し、投与終了後から緩やかに消失した。

### <機構における審査の概略>

本剤の用法・用量は 1 日 1 回点滴静注であるが、①再生不良性貧血及び骨髄移植患者を対象とした薬物動態試験 (反復投与時) における投与終了時からの消失半減期は 6.9~17.0 日であること、②サルに単回投与した時の消失半減期は 28 時間であるが、反復投与時の血清中ウサギ ATG 濃度は投与期間中徐々に上昇していること、③申請者は、Gitlin らの論文 (*Am J Physiol* 230:1594-1602, 1976) を引用し、ウサギ IgG はヒト IgG と比較的近い値を示すと説明していること、④ウサギ IgG をヒトに静脈内投与後の血漿中濃度を ELISA 法で測定した時の消失半減期は 29.8 日であり (*Clin Nephrol* 45:29-32, 1996)、ヒト IgG の消失半減期が約 23 日であることと良く一致していると説明していることから、機構は、申請者に、類薬である異種動物由来の IgG 製剤を含めた静注用免疫グロブリン製剤の用法・用量等も踏まえ、本剤の用法・用量、特に投与間隔をどのように考えたか、プロトコル作成時、ヒトにおける薬物動態試験結果が得られた段階に分けて、説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

①PM CJ-4 の試験開始当時、本剤は欧州において再生不良性貧血の効能・効果を取得していたが、用法・用量は 2.5~5.0mg/kg/日、5 日間投与であったこと、②本剤を初めて再生不良性貧血の治療に導入した英国のハマー・スミス病院では重症再生不良性貧血に対する本剤の推奨用量を 2.5~3.75mg/kg/日、5 日間投与としていたこと、③本邦においては、医師の個人輸入による使用実績があり、昭和 58 年から行われた厚生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は、2.5mg/kg/日、5 日間投与方法が最も多く用いられていたことから、治験での投与方法を 2.5mg/kg/日又は 3.75mg/kg/日、5 日間投与とした。

PM CJ-4-1 治験実施計画立案時には PM CJ-4 試験における血中濃度の測定結果が得られており、本剤 3.75mg/kg/日、5 日間投与した時、初回投与後 20 日以上血中ウサギ ATG が検出されたことを踏まえ、海外及び国内使用実績を参考に、治験での投与方法を 2.5mg/kg/日又は 3.75mg/kg/日、移植前 4 日間投与に決定した。

PM CJ-4-1 試験において、「ドナー骨髄の生着」及び「急性 GVHD 発生」を指標として、薬物動態との関連を検討したが、薬物動態には個人間変動が大きく、これら検討した事象との関連性は認められなかった。しかしながら、PM CJ-4-1 試験成績から、2.5mg/kg/日で 4 日間投与した時の血中濃度が骨髄移植時及び移植後に得られていれば、81.4%の症例で生着が成立し、急性 GVHD も半数の症例で抑えられるものと考えた。

また、文献情報ではあるが、外国人骨髄移植患者に日本人患者と同じ総投与量である 10mg/kg

を投与した時、最終投与時の血中濃度は約 100 $\mu$ g/mL で、日本人の 104.9 $\mu$ g/mL と同様であり、この投与量がこの文献においても推奨されていることから、薬物動態の面からも骨髄移植時の GVHD 抑制の投与量としては、2.5mg/kg/日 で 4 日間投与の妥当性を支持するものと考えられる。

機構は、本剤の薬物動態と有効性の関連は明確ではないものの、国内治験における用法・用量で一定の有効性が認められたことから、これを了承した。

機構は、ウサギ IgG が異種タンパク質であるにもかかわらず、ヒトに投与した時の消失半減期は 29.8 日と長い理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

IgG は主に肝臓等、種々の組織の血管内皮で代謝分解を受けて消失すると考えられている (*Immunologic Res* 16:29-57, 1997) が、内皮細胞には Fc レセプターが存在し、体液中の IgG と結合して、その代謝分解を抑制することにより IgG の消失を制御する機能を有していること、Fc レセプターに対する結合親和性と IgG の消失半減期との間に関連性があることが報告されている (*Immunologic Res* 16:29-57, 1997, *Nat Biotechnol* 15:637-640, 1997)。また、Ober らは、ヒト Fc レセプターと各種動物種由来の IgG との結合性を比較し、ウサギ IgG はヒト Fc レセプターに対する結合親和性がマウスやラット等、他の動物種の IgG に比べて高いことを示しており (*Int Immunol* 13:1551-1559, 2001)、このことがウサギ IgG は異種タンパク質であるにもかかわらずヒトに投与した時の消失半減期が長い理由の一つと推測される。

機構は、この回答を了承した。

#### ト. 臨床的有効性及び安全性に関する資料

##### <提出された資料の概略>

国内治験成績として、第Ⅱ相試験 3 試験が評価資料として提出された。

##### (1) 再生不良性貧血を対象とした国内第Ⅱ相試験 (添付資料ト-1、試験番号 PMCJ-4 試験、公表論文：なし、治験実施期間：平成 ■年 ■月～平成 ■年 ■月)

「厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班・再生不良性貧血の診断基準及び重症度分類」に基づき重症又は中等症と診断された再生不良性貧血患者のうち骨髄移植の適応とならない患者を対象として、本剤の至適用量並びに有効性及び安全性を検討する目的の多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が国内 35 施設で実施された。

用法・用量は、2.5 又は 3.75mg/kg/日の 2 固定用量を 5 日間、1 日 1 回、1 回の投与に 12 時間以上かけて点滴静注することとされた。また、本剤は異種タンパク質製剤であることから、アナフィラキシーショック等を予測し、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤の併用を推奨し、試験投与 (本剤 1 バイアルを添付の注射用水 5mL で溶解後、その 0.5mL 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) を実施することとした (以下の試験においても同様)。

本試験には 41 例が登録され、2.5mg/kg/日投与群 (以下、2.5mg/kg 群) に 20 例、3.75mg/kg/日投与群 (以下、3.75mg/kg 群) に 21 例が無作為に割り付けられた。治験薬投与が行われた 41 例中、重大な GCP 違反の 3 例を除いた 38 例 (2.5mg/kg 群 19 例、3.75mg/kg 群 19 例) が、安全性解析対象とされ、このうち 10 例 (選択基準を満たさず除外基準にも抵触した 1 例、除外基準に抵触した 6 例、本投与未完了 3 例) を除く 28 例 (2.5mg/kg 群 15 例、3.75mg/kg 群 13 例) が有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、「厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班・再生不良性貧血の重症度分類及び治療効果判定基準」に基づき、著効 (重症から軽症への変化、又は、重症から中等症あるいは中等症から軽症に加えて無輸血でヘモグロビン 2g/dL 増加)、有効 (重症又は中等症の症状不変で無輸血でヘモグロビン 2g/dL 増加)、やや有効 (重症から中等症あるいは中等症から軽症に加えて無輸血でヘモグロビン 2g/dL 増加せず)、無効 (著効、有効、やや有効以外) と規定し、最終評価時点 6 か月目における判定委員会による「臨床効果」の有効率 (「有効」以上の症例の割合、判定不能例を含む) とされ、2.5mg/kg 群で 13.3% (2/15 例)、3.75mg/kg 群で 23.1% (3/13 例) であり、投与群間に差は認められなかった ( $p=0.6389$ ; Pearson の  $\chi^2$  検定)。



表ト-1 最終評価時点（6か月目）の臨床効果（判定委員会判定、有効性解析対象）

投与群	2.5mg/kg 群 N=15 (例数 (%))	3.75mg/kg 群 N=13 (例数 (%))	全体 N=28 (例数 (%))
有効以上の症例数 (有効率)	2 (13.3)	3 (23.1)	5 (17.9)
著効	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
有効	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (7.9)
やや有効	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
無効	4 (26.7)	3 (23.1)	7 (25.0)
判定不能	9 (60.0)	6 (46.2)	15 (53.6)

有効性解析対象 28 例（2.5mg/kg 群 15 例、3.75mg/kg 群 13 例）の治験終了後約 6 年における追跡調査の結果に基づき、本投与の開始日を起点、死亡をイベントとして Kaplan-Meier 法により求めた 6 年生存率（95%信頼区間（CI：confidence interval））は 2.5mg/kg 群で 61.4%（34.4～88.5%）、3.75mg/kg 群で 34.6%（7.5～61.7%）であった。

安全性に関しては、安全性解析対象となった 38 例（2.5mg/kg 群 19 例、3.75mg/kg 群 19 例）全例において有害事象及び副作用が認められ、臨床検査値異常に関しては、2.5mg/kg 群、3.75mg/kg 群ともに、94.7%（18/19 例）に有害事象及び副作用が認められた。

頻回に認められた（いずれかの投与群で発現率が 20%以上）臨床検査値の異常を除く有害事象は下表のとおりであった。

表ト-2 臨床検査値異常を除く有害事象（いずれかの投与群で 20%以上の発現率）

有害事象 器官別大分類/基本語	有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
	2.5mg/kg 群 (N=19)	3.75mg/kg 群 (N=19)	2.5mg/kg 群 (N=19)	3.75mg/kg 群 (N=19)
全有害事象発現症例	19 (100.0)	19 (100.0)	19 (100.0)	19 (100.0)
全身障害及び投与局所様態	19 (100.0)	19 (100.0)	19 (100.0)	19 (100.0)
発熱	19 (100.0)	18 (94.7)	19 (100.0)	18 (94.7)
熱感	16 (84.2)	18 (94.7)	15 (78.9)	18 (94.7)
脱力	8 (42.1)	14 (73.7)	8 (42.1)	13 (68.4)
悪寒	4 (21.1)	5 (26.3)	4 (21.1)	5 (26.3)
神経系障害	13 (68.4)	14 (73.7)	12 (63.2)	13 (68.4)
頭痛 NOS	13 (68.4)	12 (63.2)	12 (63.2)	12 (63.2)
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	4 (21.1)	8 (42.1)	2 (10.5)	7 (36.8)
筋骨格系および結合組織障害	14 (73.7)	12 (63.2)	12 (63.2)	10 (52.6)
関節痛	12 (63.2)	8 (42.1)	12 (63.2)	7 (36.8)
筋硬直	7 (36.8)	7 (36.8)	5 (26.3)	6 (31.6)
筋痛	2 (10.5)	4 (21.1)	2 (10.5)	3 (15.8)
胃腸障害	9 (47.4)	12 (63.2)	7 (36.8)	11 (57.9)
悪心	7 (36.8)	6 (31.6)	6 (31.6)	6 (31.6)
下痢 NOS	3 (15.8)	8 (42.1)	2 (10.5)	7 (36.8)
嘔吐 NOS	7 (36.8)	4 (21.1)	6 (31.6)	4 (21.1)
皮膚および皮下組織障害	9 (47.4)	11 (57.9)	7 (36.8)	10 (52.6)
そう痒症 NOS	8 (42.1)	8 (42.1)	6 (31.6)	7 (36.8)
皮膚炎 NOS	7 (36.8)	9 (47.4)	5 (26.3)	8 (42.1)
心臓障害	8 (42.1)	8 (42.1)	6 (31.6)	6 (31.6)
動悸	8 (42.1)	7 (36.8)	6 (31.6)	5 (26.3)
感染症および寄生虫症	9 (47.4)	6 (31.6)	8 (42.1)	6 (31.6)
感染 NOS	4 (21.1)	4 (21.1)	4 (21.1)	4 (21.1)
血管障害	1 (5.3)	6 (31.6)	1 (5.3)	4 (21.1)
耳および迷路障害	2 (10.5)	4 (21.1)	1 (5.3)	4 (21.1)
耳鳴	2 (10.5)	4 (21.1)	1 (5.3)	4 (21.1)

また、頻回に認められた（いずれかの投与群で発現率が 50%以上）臨床検査値異常に関する有害事象は下表のとおりであった。

表ト-3 臨床検査値異常に関する有害事象（いずれかの投与群で50%以上の発現率）

有害事象		有害事象（例数 (%)）		副作用（例数 (%)）	
		2.5mg/kg 群 (N=19)	3.75mg/kg 群 (N=19)	2.5mg/kg 群 (N=19)	3.75mg/kg 群 (N=19)
全臨床検査値異常症例		18 (94.7)	18 (94.7)	18 (94.7)	18 (94.7)
赤血球系	赤血球減少	18 (94.7)	18 (94.7)	7 (36.8)	10 (52.6)
	ヘマトクリット減少	18 (94.7)	18 (94.7)	7 (36.8)	10 (52.6)
	ヘモグロビン減少	18 (94.7)	18 (94.7)	7 (36.8)	10 (52.6)
	平均赤血球ヘモグロビン増加	12 (63.2)	12 (63.2)	4 (21.1)	6 (31.6)
	平均赤血球容積増加	11 (57.9)	11 (57.9)	4 (21.1)	6 (31.6)
	網状赤血球数増加	9 (47.4)	10 (52.6)	3 (15.8)	7 (36.8)
白血球系	好中球数減少	18 (94.7)	18 (94.7)	13 (68.4)	16 (84.2)
	白血球数減少	18 (94.7)	18 (94.7)	13 (68.4)	16 (84.2)
	白血球百分率数異常	18 (94.7)	18 (94.7)	15 (78.9)	16 (84.2)
	単球数異常 NOS	11 (57.9)	14 (73.7)	9 (47.4)	13 (68.4)
血小板・凝固・線溶系	血小板数減少	18 (94.7)	18 (94.7)	10 (52.6)	13 (68.4)
	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	12 (63.2)	10 (52.6)	3 (15.8)	6 (31.6)
免疫細胞	CD4 リンパ球減少	16 (84.2)	13 (68.4)	16 (84.2)	13 (68.4)
	リンパ球幼若化試験	16 (84.2)	13 (68.4)	16 (84.2)	13 (68.4)
	CD8 リンパ球	14 (73.7)	12 (63.2)	14 (73.7)	12 (63.2)
	CD4/CD8 比減少	11 (57.9)	12 (63.2)	11 (57.9)	12 (63.2)
	T リンパ球数減少	10 (52.6)	10 (52.6)	10 (52.6)	10 (52.6)
血清タンパク質	血清総タンパク減少	16 (84.2)	16 (84.2)	9 (47.4)	6 (31.6)
	血中アルブミン減少	12 (63.2)	17 (89.5)	5 (26.3)	9 (47.4)
	βグロブリン異常	6 (31.6)	10 (52.6)	4 (21.1)	7 (36.8)
血清酵素	血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加	15 (78.9)	15 (78.9)	11 (57.9)	10 (52.6)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	14 (73.7)	15 (78.9)	9 (47.4)	13 (68.4)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	10 (52.6)	9 (47.4)	6 (31.6)	7 (36.8)
	血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	10 (52.6)	8 (42.1)	4 (21.1)	5 (26.3)
アミノ酸・窒素化合物	血中尿酸減少	16 (84.2)	12 (63.2)	9 (47.4)	9 (47.4)
	血中クレアチニン減少	13 (68.4)	6 (31.6)	6 (31.6)	2 (10.5)
鉄代謝	血中铁増加	16 (84.2)	15 (78.9)	6 (31.6)	0 (0.0)
	総鉄結合能減少	10 (52.6)	11 (57.9)	4 (21.1)	0 (0.0)
血清脂質	血中コレステロール増加	10 (52.6)	8 (42.1)	2 (10.5)	2 (10.5)
電解質	血中カルシウム減少	11 (57.9)	11 (57.9)	7 (36.8)	9 (47.4)
その他	C-反応性タンパク (CRP) 増加	16 (84.2)	15 (78.9)	13 (68.4)	11 (57.9)

重篤な有害事象は安全性解析対象 38 例全例に、重篤な副作用は 2.5mg/kg 群で 78.9% (15/19 例)、3.75mg/kg 群で 100% (19/19 例) に発現した。重篤な臨床検査値異常の有害事象は 2.5mg/kg 群で 94.7% (18/19 例)、3.75mg/kg 群で 94.7% (18/19 例) に発現し、重篤な臨床検査値異常の副作用は 2.5mg/kg 群で 73.7% (14/19 例)、3.75mg/kg 群で 94.7% (18/19 例) に発現した。いずれかの投与群に複数例認められた重篤な有害事象は下表のとおりであった。

表ト-4 いずれかの投与群に複数例認められた重篤な有害事象

有害事象 器官別大分類/基本語		有害事象（例数 (%)）		副作用（例数 (%)）	
		2.5mg/kg 群 (N=19)	3.75mg/kg 群 (N=19)	2.5mg/kg 群 (N=19)	3.75mg/kg 群 (N=19)
全有害事象発現症例		19 (100.0)	19 (100.0)	15 (78.9)	19 (100.0)
全身障害及び投与局所様態		5 (26.3)	10 (52.6)	5 (26.3)	10 (52.6)
	発熱	2 (10.5)	2 (10.5)	2 (10.5)	2 (10.5)
	熱感	3 (15.8)	6 (31.6)	3 (15.8)	6 (31.6)
	脱力	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (10.5)
	悪寒	1 (5.3)	3 (15.8)	1 (5.3)	3 (15.8)
筋骨格系および結合組織障害		1 (5.3)	3 (15.8)	1 (5.3)	3 (15.8)
	筋硬直	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (10.5)
胃腸障害		1 (5.3)	5 (26.3)	1 (5.3)	3 (15.8)
	下痢 NOS	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	2 (10.5)
神経系障害		2 (10.5)	2 (10.5)	2 (10.5)	2 (10.5)
	頭痛 NOS	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		2 (10.5)	2 (10.5)	2 (10.5)	2 (10.5)
皮膚および皮下組織障害		2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)
血管障害		0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (5.3)

有害事象 器官別大分類/基本語		有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
		2.5mg/kg 群 (N=19)	3.75mg/kg 群 (N=19)	2.5mg/kg 群 (N=19)	3.75mg/kg 群 (N=19)
臨床検査		18 (94.7)	18 (94.7)	14 (73.7)	18 (94.7)
赤血球系	赤血球数減少	18 (94.7)	18 (94.7)	7 (36.8)	10 (52.6)
	ヘモグロビン減少	17 (89.5)	17 (89.5)	7 (36.8)	9 (47.4)
白血球系	好中球数減少	15 (78.9)	18 (94.7)	10 (52.6)	16 (84.2)
	白血球数減少	17 (89.5)	18 (94.7)	12 (63.2)	16 (84.2)
血小板・凝固・線溶系	血小板数減少	18 (94.7)	18 (94.7)	10 (52.6)	13 (68.4)
血清タンパク質	血清総タンパク減少	2 (10.5)	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)
	血中アルブミン減少	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)	0 (0.0)
血清酵素	LDH 増加	6 (31.6)	3 (15.8)	5 (26.3)	2 (10.5)
	ALT 増加	2 (10.5)	7 (36.8)	2 (10.5)	6 (31.6)
血清脂質	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (5.3)
その他	CRP 増加	4 (21.1)	6 (31.6)	4 (21.1)	4 (21.1)

試験投与において、悪寒等の顕著な異常により本投与を実施することなく治験を終了した症例が2例(2.5mg/kg 群1例、3.75mg/kg 群1例)認められた。また、本投与において、1例(3.75mg/kg 群)に白血球数減少が認められたことから、本投与3日目で投与を中止した。死亡は3.75mg/kg 群の2例に認められた。このうち1例は、治験薬投与25日目に脳梗塞により死亡した。他の1例は、治験薬投与129日目に肺炎 NOSにより死亡した。

(2) 骨髄移植時の拒絶反応及び GVHD の予防を対象とした国内第Ⅱ相試験 (添付資料ト-3、試験番号 PMCJ-4-1 試験、公表論文：なし、治験実施期間：平成 年 月～平成 年 月)

HSCT 後の拒絶及び急性 GVHD 抑制を目的とした、前治療における本剤の至適用量、有効性及び安全性を検討する目的の多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が国内 30 施設 34 診療科で実施された。

用法・用量は、2.5 及び 3.75mg/kg/日の 2 固定用量、HSCTの day-5<sup>2</sup>から day-2 までの 4 日間、1 日 1 回、1 回の投与に 6 時間以上かけて点滴静注することとされた。

平成 6 年 8 月に治験を開始して以来、平成 6 年 11 月、総登録例数 16 例の時点で 4 例の死亡例 (うち 3 例が 3.75mg/kg 群) が認められたため、全ての症例の登録が中断され、平成 6 年 12 月に副作用の検討を目的とした治験管理委員会を開催した結果、2.5mg/kg 群のみの割り付け治験を継続し、再度治験管理委員会により安全性を検討することを条件として登録が再開された。その後、投与例数 43 例 (2.5mg/kg 群 36 例、3.75mg/kg 群 7 例)、データ入手例数 34 例 (2.5mg/kg 群 27 例、3.75mg/kg 群 7 例) の時点でのデータをもとに平成 7 年 4 月、再度治験管理委員会が開催され、2.5mg/kg 群の安全性が確認されたため、治験は続行されることとなった。ただし、3.75mg/kg 群への登録に関しては登録例 7 例をもって中止された。その後、骨髄生着例として 40 例以上を登録目標とし、この症例数を確保する上で、中止・脱落、逸脱例を加味し、全体として原則 80 例を目標として再度設定し、114 例 (2.5mg/kg 群 107 例、3.75mg/kg 群 7 例、再登録の 2 例含む) まで登録が続行され、100 例の治験薬の投与をもって平成 8 年 3 月に治験が終了した。本試験に登録された症例のうち、治験薬の投与を受けた症例は 100 例 (2.5mg/kg 群 93 例、3.75mg/kg 群 7 例)、うち 9 例 (2.5mg/kg 群 8 例、3.75mg/kg 群 1 例) が重大な GCP 違反等で全ての解析から除外され、91 例 (2.5mg/kg 群 85 例、3.75mg/kg 群 6 例) が安全性解析対象とされた。さらに、15 例 (2.5mg/kg 群 12 例、3.75mg/kg 群 3 例) が主として投与規定違反等により除外され、76 例 (2.5mg/kg 群 73 例、3.75mg/kg 群 3 例) が有効性解析対象とされたが、本治験における必要観察期間を、生着では 15 日以上、急性 GVHD では 8 日以上と定めたため、生着解析対象は 73 例 (2.5mg/kg 群 70 例、3.75mg/kg 群 3 例)、急性 GVHD 解析対象は 74 例 (2.5mg/kg 群 71 例、3.75mg/kg 群 3 例) とされた。症例の取り扱いについては、症例中間検討会 (平成 年 月 日、平成 年 月 日) を経て、症例取扱書 (平成 年 月 日) で最終確定された。

主要な有効性評価項目である拒絶抑制効果 (生着の有無) に関しては、治験実施計画書からの逸脱後の生着及び晩期生着不全は生着例として扱われず、また、未生着例は生着不全例とし

<sup>2</sup> HSCT 実施日を day0 とした。

で集計された。なお、生着は、治験担当医師による判定が用いられた。生着解析対象集団 73 例における day0～day100 における生着率（生着した症例の割合）は、2.5mg/kg 群で 81.4%（57/70 例）、3.75mg/kg 群で 66.7%（2/3 例）、全体で 80.8%（59/73 例）であった。day0～day30 における生着率は 2.5mg/kg 群で 80.0%（56/70 例）、3.75mg/kg 群で 66.7%（2/3 例）であり、全体での生着率は 79.5%（58/73 例）であった。また、治験における晩期生着不全も生着例とし、さらに判定不能例（治験実施計画書からの逸脱後に生着が認められた症例）を集計から除外した際の 2.5mg/kg 群の生着率は 92.4%（61/66 例）、3.75mg/kg 群の生着率は 66.7%（2/3 例）であった。

表ト-5 生着解析対象集団における生着率（生着の有効性解析対象集団）

投与群	症例数	生着日別			生着不全例数 (%)	データ欠測 (判定不能) 例数 (%)
		day0～day30 例数 (%)	day31～day100 例数 (%)	day0～day100 例数 (%)		
2.5mg/kg 群	70	56 (80.0)	1 (1.4)	57 (81.4)	9 (12.9)	4 (5.7)
3.75mg/kg 群	3	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
全体	73	58 (79.5)	1 (1.4)	59 (80.8)	10 (13.7)	4 (5.5)

なお、治験実施計画書からの逸脱後、生着が認められたためにデータ欠測として集計された症例の要約は下表のとおりである。

表ト-6 データ欠測となった生着例

主要な患者背景								急性 GVHD	要約	最終生存確認日 (日)	
治験薬 (mg/kg)	原疾患 (病期)	罹病期間	ドナー	ドナー (年齢) ↓ レシピエント (年齢)	HLA (A・B)	HLA (DR)	移植前治療				GVHD 予防
2.5	急性非リンパ性白血病 (寛解不能)	1年	非血縁者	男 (24) ↓ 女 (15)	適合	適合	BU/ L-PAM/ TBI	MTX/ CsA/ FK506	0	急性 GVHD 予防のため FK506 を day26 より投与。day27 生着。急性 GVHD 発症なし。day26 以降のデータが不採用となるため生着例としては扱われなかった。day60 頃より発熱、間質性肺炎。肺、腎機能低下で day95 に死亡。	—
2.5	急性リンパ性白血病 (第2寛解期)	2年8か月	非血縁者	女 (25) ↓ 男 (30)	適合	適合	VP-16/ L-PAM/ TBI	MTX/ CsA	III	急性 GVHD 治療のため day27 より ATG 投与。day32 生着。day10 に grade I の急性 GVHD 発症。以後増悪し ATG 投与時には grade III、後に IV。day35 に死亡。	—
2.5	急性非リンパ性白血病 (第3寛解期)	6年9か月	非血縁者	女 (22) ↓ 男 (28)	適合	適合	VP-16/ Ara-C/ TBI	MTX/ CsA	III	急性 GVHD 治療のため day18 より ATG 投与。day18 生着。day9 に grade III の急性 GVHD 発症。以後軽快し I になるが、再燃し III に。day23 に死亡。	—
2.5	慢性白血病 (慢性期)	4年3か月	非血縁者	男 (不明) ↓ 女 (18)	適合	適合	CY/ Thiotepa/ TBI	MTX/ CsA	II	急性 GVHD 治療のため day18 よりウマ ATG 使用。day22 生着。day16 に grade II の急性 GVHD 発症。その後 IV まで増悪しその後軽快消失。	1736

BU：ブスルファン、L-PAM：メルファラン、TBI：全身放射線照射、VP-16：エトポシド、Ara-C：シタラビン、CY：シクロホスファミド、Thiotepa：チオテパ、MTX：メトトレキサート、CsA：シクロスポリン A、FK506：タクロリムス水和物

また、生着解析対象集団における生着不全例 10 例の原疾患の内訳は下表のとおりであった。

表ト-7 生着不全例の主な背景及び転帰

主要な患者背景									
治験薬 (mg/kg)	原疾患 (病期)	罹病期間	ドナー	ドナー (年齢) ↓ レシピエント (年齢)	HLA 適合度		前治療	GVHD 予防	転帰最終確認日 (死因)
					Class I	Class II			
3.75	慢性白血病 (第2寛解期)	2年1か月	非血縁者	女 (10) ↓ 女 (10)	適合	適合	ATG/CY/BU/ VP-16	MTX/CsA	day20 死亡 (脳梗塞)
2.5	悪性リンパ腫 (第3寛解期)	11か月	同胞	男 (14) ↓ 女 (16)	不適合	適合	ATG/Thiotepa/ L-PAM/TBI	MTX/CsA/ ステロイド	生着不全に対し day26 に再移植 (G-CSF 投与下で Donor buffy coat 輸注) し、day96 死亡 (MOF)
	家族性赤血球貪食リンパ組織球症 (寛解期)	1年4か月	非血縁者	男 (43) ↓ 男 (2)	適合	適合	ATG/CY/BU/ VP-16	MTX/CsA	day1866 生存
	急性リンパ性白血病 (第5寛解期)	2年3か月	非血縁者	女 (41) ↓ 女 (39)	適合	適合	ATG/CY/BU/ L-PAM	MTX/CsA	day17 死亡 (RRT)
	再生不良性貧血	9年	非血縁者	女 (25) ↓ 女 (23)	適合	適合	ATG/CY/TLI	MTX/CsA/ ステロイド	day1875 生存
	芽球過剰性不応性貧血 (再生不良性貧血から移行)	7年4か月	非血縁者	男 (30) ↓ 男 (19)	適合	適合	ATG/CY/Ara-C/ TBI	MTX/CsA	day35 死亡 (血圧低下)
	再生不良性貧血	14年	非血縁者	男 (46) ↓ 男 (24)	適合	適合	ATG/CY/TLI	MTX/CsA	day73 死亡 (CMV 肺炎)
	急性リンパ性白血病 (第2再発期)	3年6か月	非血縁者	男 (41) ↓ 女 (22)	適合	適合	ATG/CY/Ara-C/ TBI	MTX/CsA	day147 死亡 (原疾患再発)
	再生不良性貧血	9年1か月	非血縁者	女 (23) ↓ 女 (16)	適合	適合	ATG/CY/TBI	MTX/CsA	day67 死亡 (呼吸不全、肺水腫)
骨髄異形成症候群	1年	非血縁者	女 (22) ↓ 男 (7)	適合	適合	ATG/CY/VP-16/ TBI	MTX/CsA	day585 死亡 (原疾患及び重症感染症)	

TLI : 全リンパ節照射、MOF : 多臓器不全、RRT : 治療関連毒性

また、組織適合性に関しては同胞間 HLA 一座不適合移植が 1 例あったのみで、それ以外は全て HLA 適合非血縁者移植であった。一旦生着したものの、最終的に生着の維持に至らなかった晩期生着不全が 4 例 (2.5mg/kg 群 4 例) 認められたが、4 例のうちの 1 例と他の一次生着不全の 1 例の合計 2 例で自己造血の回復が認められた。生着不全 10 例のうち、6 例 (2.5mg/kg 群 5 例、3.75mg/kg 群 1 例) が day100 までの観察期間中に死亡し、2 例 (2.5mg/kg 群 2 例) が観察期間終了後に死亡した。自己造血が認められた 2 例が最終生存例であった。

もう一つの主要な有効性評価項目である急性 GVHD 抑制効果に関しては、急性 GVHD 解析対象集団における 2.5mg/kg 群の grade II 以上、III 以上の急性 GVHD 発症率 (急性 GVHD が発症した症例の割合) はそれぞれ 18.3% (13/71 例)、9.9% (7/71 例)、3.75mg/kg 群の grade II 以上の急性 GVHD 発症率は 0% (0/3 例) であった。

表ト-8 急性 GVHD 発症率 (急性 GVHD 解析対象集団、申請者資料より改変)

	grade						発症例数、発症率 (95%CI)	
	0	I	II	III	IV	計	grade II 以上	grade III 以上
2.5mg/kg 群 (%)	41 (57.7)	17 (23.9)	6 (8.5)	7 (9.9)	0 (0.0)	71	13/71 例 18.3% (10.1~29.3)	7/71 例 9.9% (4.1~19.3)
3.75mg/kg 群 (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3	0/3 例、0.0% (0.0~70.8)	0/3 例 0.0% (0.0~70.8)
全体 (%)	43 (58.1)	18 (24.3)	6 (8.1)	7 (9.5)	0 (0.0)	74	13/74 例 17.6% (9.7~28.2)	7/74 例 9.5% (3.9~18.5)

表ト-9 移植種別 GVHD 発症率 (申請者資料より改変)

		症例数	grade						判定不能	grade II-IV GVHD 発症率 (95%CI)	grade III-IV GVHD 発症率 (95%CI)
			0	I	II	III	IV				
2.5mg/kg 群 (%)	血縁者	18	11 (61.1)	4 (22.2)	2 (11.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	16.7% (3.6~41.4)	5.6% (0.1~27.3)	
	非血縁者	53	30 (56.6)	13 (24.5)	4 (7.5)	6 (11.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	18.9% (9.4~32.0)	11.3% (4.3~23.0)	
3.75mg/kg 群 (%)	血縁者	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	
	非血縁者	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0% (0.0~70.8)	0.0% (0.0~70.8)	
全体 (%)	血縁者	18	11 (61.1)	4 (22.2)	2 (11.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	16.7% (3.6~41.4)	5.6% (0.1~27.3)	
	非血縁者	56	32 (57.1)	14 (25.0)	4 (7.1)	6 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	17.9% (8.9~30.4)	10.7% (4.0~21.9)	

表ト-10 HLA 適合度別 GVHD 発症率 (申請者資料より改変)

	HLA	症例数	grade						判定不能	grade II-IV GVHD 発症率 (95%CI)	grade III-IV GVHD 発症率 (95%CI)
			0	I	II	III	IV				
2.5mg/kg 群 (%)	適合	63	38 (60.3)	15 (23.8)	4 (6.3)	6 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	15.9% (7.9~27.3)	9.5% (3.6~19.6)	
	不適合	7	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	28.6% (3.7~71.0)	0.0% (0.0~41.0)	
	不明	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0% (2.5~100.0)	100.0% (2.5~100.0)	
3.75mg/kg 群 (%)	適合	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0% (0.0~70.8)	0.0% (0.0~70.8)	
	不適合	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	
	不明	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	
全体 (%)	適合	66	40 (60.6)	16 (24.2)	4 (6.1)	6 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	15.2% (7.5~26.1)	9.1% (3.4~18.7)	
	不適合	7	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	28.6% (3.7~71.0)	0.0% (~41.0)	
	不明	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0% (2.5~100.0)	100.0% (2.5~100.0)	

有効性解析対象集団 76 例 (2.5mg/kg 群 73 例、3.75mg/kg 群 3 例) について、治験終了後の追跡調査の結果に基づき、骨髄移植実施日を起点、死亡をイベントとして Kaplan-Meier 法により求めた 3 年生存率 (95%CI) は、2.5mg/kg 群で 51.7% (40.2~63.3%)、3.75mg/kg 群で 33.3% (0~86.7%) であった。

安全性に関しては、安全性解析対象 91 例 (2.5mg/kg 群 85 例、3.75mg/kg 群 6 例) 全例に有害事象及び副作用が認められた。臨床検査値の異常を除く有害事象のうちいずれかの投与群で発現率が 20%以上であった事象は下表のとおりであった。

表ト-11 有害事象 (臨床検査値異常を除く) (いずれかの投与群で 20%以上の発現率)

有害事象 器別大分類/基本語	有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
	2.5mg/kg 群 (N=85)	3.75mg/kg 群 (N=6)	2.5mg/kg 群 (N=85)	3.75mg/kg 群 (N=6)
全有害事象発現症例	85 (100.0)	6 (100.0)	85 (100.0)	6 (100.0)
全身障害及び投与局所様態	85 (100.0)	6 (100.0)	84 (98.8)	6 (100.0)
発熱	85 (100.0)	6 (100.0)	82 (96.5)	6 (100.0)
熱感	78 (91.8)	6 (100.0)	74 (87.1)	6 (100.0)
脱力	51 (60.0)	4 (66.7)	39 (45.9)	4 (66.7)
神経系障害	55 (64.7)	3 (50.0)	41 (48.2)	3 (50.0)
頭痛 NOS	47 (55.3)	3 (50.0)	33 (38.8)	3 (50.0)
筋骨格系および結合組織障害	24 (28.2)	1 (16.7)	22 (25.9)	1 (16.7)
関節痛	18 (21.2)	1 (16.7)	15 (17.6)	1 (16.7)

有害事象 器官別大分類/基本語	有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
	2.5mg/kg 群 (N=85)	3.75mg/kg 群 (N=6)	2.5mg/kg 群 (N=85)	3.75mg/kg 群 (N=6)
胃腸障害	82 (96.5)	6 (100.0)	57 (67.1)	5 (83.3)
下痢 NOS	68 (80.0)	3 (50.0)	33 (38.8)	3 (50.0)
悪心	63 (74.1)	6 (100.0)	40 (47.1)	5 (83.3)
嘔吐 NOS	62 (72.9)	5 (83.3)	39 (45.9)	4 (66.7)
咽頭喉頭痛	9 (10.6)	2 (33.3)	3 (3.5)	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	53 (62.4)	4 (66.7)	45 (52.9)	4 (66.7)
皮膚炎 NOS	42 (49.4)	4 (66.7)	31 (36.5)	4 (66.7)
そう痒症 NOS	37 (43.5)	4 (66.7)	34 (40.0)	4 (66.7)
心臓障害	34 (40.0)	4 (66.7)	25 (29.4)	4 (66.7)
動悸	29 (34.1)	2 (33.3)	21 (24.7)	2 (33.3)
感染症および寄生虫症	61 (71.8)	6 (100.0)	46 (54.1)	6 (100.0)
敗血症 NOS	21 (24.7)	4 (66.7)	13 (15.3)	4 (66.7)
呼吸器、胸部および縦隔障害	17 (20.0)	2 (33.3)	12 (14.1)	1 (16.7)
血管障害	13 (15.3)	2 (33.3)	9 (10.6)	2 (33.3)

また、臨床検査値異常に関する有害事象のうちいずれかの投与群で発現率が50%以上であった事象は下表のとおりであった。

表ト-12 臨床検査値異常に関する有害事象 (いずれかの投与群で50%以上の発現率)

有害事象	有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))		
	2.5mg/kg 群 (N=85)	3.75mg/kg 群 (N=6)	2.5mg/kg 群 (N=85)	3.75mg/kg 群 (N=6)	
全臨床検査値異常	85 (100.0)	6 (100.0)	80 (94.1)	6 (100.0)	
赤血球系	ヘマトクリット減少	84 (98.8)	5 (83.3)	21 (24.7)	2 (33.3)
	ヘモグロビン減少	84 (98.8)	5 (83.3)	20 (23.5)	2 (33.3)
	赤血球数減少	84 (98.8)	5 (83.3)	20 (23.5)	2 (33.3)
	網状赤血球数減少	58 (68.2)	3 (50.0)	21 (24.7)	2 (33.3)
	網状赤血球数増加	58 (68.2)	1 (16.7)	15 (17.6)	1 (16.7)
	平均赤血球ヘモグロビン増加	52 (61.2)	3 (50.0)	11 (12.9)	1 (16.7)
白血球系	平均赤血球容積増加	35 (41.2)	3 (50.0)	9 (10.6)	1 (16.7)
	白血球数減少	85 (100.0)	6 (100.0)	69 (81.2)	5 (83.3)
	白血球百分率数異常	78 (91.8)	4 (66.7)	52 (61.2)	4 (66.7)
	好中球数減少	73 (85.9)	5 (83.3)	44 (51.8)	4 (66.7)
血小板・凝固・線溶系	リンパ球百分率減少	68 (80.0)	2 (33.3)	59 (69.4)	2 (33.3)
	血小板数減少	85 (100.0)	6 (100.0)	39 (45.9)	4 (66.7)
血清タンパク質	血清総タンパク減少	74 (87.1)	5 (83.3)	25 (29.4)	4 (66.7)
血清酵素	LDH 増加	77 (90.6)	4 (66.7)	17 (20.0)	1 (16.7)
	ALT 増加	51 (60.0)	2 (33.3)	23 (27.1)	2 (33.3)
アミノ酸・窒素化合物	血中クレアチニン減少	63 (74.1)	5 (83.3)	10 (11.8)	1 (16.7)
	血中尿酸減少	67 (78.8)	1 (16.7)	11 (12.9)	0 (0.0)
	血中尿素増加	17 (20.0)	3 (50.0)	8 (9.4)	2 (33.3)
	腎クレアチニン・クリアランス異常	11 (12.9)	3 (50.0)	6 (7.1)	1 (16.7)
電解質	血中カリウム減少	28 (32.9)	4 (66.7)	10 (11.8)	1 (16.7)
その他	CRP 増加	84 (98.8)	6 (100.0)	65 (76.5)	6 (100.0)

また、重篤な有害事象も安全性解析対象91例全例に認められ、重篤な副作用は2.5mg/kg群で95.3% (81/85例)、3.75mg/kg群で100% (6/6例)に認められた。いずれかの投与群で発現率が10%以上であった重篤な有害事象は下表のとおりであった。

表ト-13 いずれかの投与群で10%以上に発現した重篤な有害事象

有害事象 器官別大分類/基本語	有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
	2.5mg/kg 群 (N=85)	3.75mg/kg 群 (N=6)	2.5mg/kg 群 (N=85)	3.75mg/kg 群 (N=6)
全有害事象発現症例	85 (100.0)	6 (100.0)	81 (95.3)	6 (100.0)
全身障害及び投与局所状態	47 (55.3)	3 (50.0)	39 (45.9)	3 (50.0)
発熱	30 (35.3)	2 (33.3)	28 (32.9)	2 (33.3)
熱感	22 (25.9)	2 (33.3)	20 (23.5)	2 (33.3)
脱力	13 (15.3)	2 (33.3)	8 (9.4)	2 (33.3)

有害事象 器官別大分類/基本語	有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
	2.5mg/kg 群 (N=85)	3.75mg/kg 群 (N=6)	2.5mg/kg 群 (N=85)	3.75mg/kg 群 (N=6)
神経系障害	13 (15.3)	1 (16.7)	10 (11.8)	1 (16.7)
神経炎 NOS	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.4)	1 (16.7)	1 (1.2)	1 (16.7)
関節痛	2 (2.4)	1 (16.7)	1 (1.2)	1 (16.7)
胃腸障害	28 (32.9)	1 (16.7)	16 (18.8)	1 (16.7)
悪心	12 (14.1)	1 (16.7)	8 (9.4)	1 (16.7)
嘔吐 NOS	13 (15.3)	0 (0.0)	10 (11.8)	0 (0.0)
下痢 NOS	12 (14.1)	0 (0.0)	5 (5.9)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	12 (14.1)	1 (16.7)	10 (11.8)	1 (16.7)
皮膚炎 NOS	10 (11.8)	1 (16.7)	8 (9.4)	1 (16.7)
心臓障害	8 (9.4)	1 (16.7)	7 (8.2)	1 (16.7)
心筋症 NOS	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	21 (24.7)	3 (50.0)	15 (17.6)	3 (50.0)
敗血症 NOS	5 (5.9)	1 (16.7)	3 (3.5)	1 (16.7)
間質性肺炎	4 (4.7)	1 (16.7)	4 (4.7)	1 (16.7)
ヘルペスウイルス感染 NOS	1 (1.2)	1 (16.7)	1 (1.2)	1 (16.7)
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)	9 (10.6)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (10.6)	0 (0.0)	7 (8.2)	0 (0.0)
血管障害	4 (4.7)	1 (16.7)	3 (3.5)	1 (16.7)
脳梗塞	1 (1.2)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
腎及び尿路障害	4 (4.7)	1 (16.7)	2 (2.4)	1 (16.7)
乏尿	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
精神障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺既遂	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	85 (100.0)	6 (100.0)	72 (84.7)	5 (83.3)
白血球数減少	83 (97.6)	6 (100.0)	68 (80.0)	5 (83.3)
血小板数減少	80 (94.1)	5 (83.3)	36 (42.4)	4 (66.7)
好中球数減少	64 (75.3)	3 (50.0)	41 (48.2)	2 (33.3)
赤血球数減少	49 (57.6)	2 (33.3)	15 (17.6)	1 (16.7)
ヘモグロビン減少	48 (56.5)	2 (33.3)	14 (16.5)	1 (16.7)
LDH 増加	37 (43.5)	3 (50.0)	13 (15.3)	0 (0.0)
CRP 増加	18 (21.2)	1 (16.7)	12 (14.1)	1 (16.7)
血清総タンパク減少	11 (12.9)	1 (16.7)	6 (7.1)	1 (16.7)
ALT 増加	10 (11.8)	0 (0.0)	4 (4.7)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	10 (11.8)	0 (0.0)	4 (4.7)	0 (0.0)
血中カリウム異常 NOS	1 (1.2)	1 (16.7)	1 (1.2)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス異常	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験薬の投与中止に至った有害事象は5例 (2.5mg/kg 群4例、3.75mg/kg 群1例) に認められたが、全事象が本剤との因果関係が否定されなかった。詳細は以下のとおりであった。

表ト-14 有害事象の発現のために投与の中止に至った症例の一覧 (骨髄移植前治療)

投与群	症例番号	投与中止日*	有害事象発現日*	有害事象名	治験薬以外の処置	転帰
2.5mg/kg 群	87	1	0	発熱	有	消失
			0	疼痛 NOS	有	消失
	94	1	1	血圧低下	有	軽快
			2	胸部不快感	無	消失
			2	呼吸困難 NOS	有	消失
	98	1	2	無尿	有	消失
			1	悪寒	有	軽快
			1	口唇障害 NOS	有	軽快
			1	振戦	有	軽快
	100	3	1	末梢冷感	有	軽快
-1			発熱	有	軽快	



投与群	症例番号	投与中止日*	有害事象発現日*	有害事象名	治験薬以外の処置	転帰
			1	倦怠感	有	軽快
			2	関節痛	有	軽快
			2	皮膚炎 NOS	有	軽快
			3	顔面浮腫	有	消失
3.75mg/kg 群	15	1	1	喉頭浮腫	有	消失
			1	喘息 NOS	有	消失

\* 治験薬本投与開始日を1日目とし、0日は本投与前日の試験投与日を示す。

死亡例は19例（2.5mg/kg 群17例、3.75mg/kg 群2例）であり、本剤との因果関係が否定されなかった症例は14例（2.5mg/kg 群12例、3.75mg/kg 群2例）であった。

### (3) 骨髄移植後の GVHD の治療を対象とした国内第Ⅱ相試験（添付資料ト-2、試験番号 PMCJ-4-2 試験、公表論文：なし、治験実施期間：平成 年 月～平成 年 月）

骨髄移植後に gradeⅡ以上の急性 GVHD を発症した患者又は慢性 GVHD の増悪が認められた患者を対象として、本剤の至適用量、有効性及び安全性を検討することを目的として、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内39施設45診療科で実施された。

用法・用量は、先行して実施されていた再生不良性貧血を対象とした治験（PMCJ-4 試験）を参考に、2.5及び3.75mg/kg/日の2固定用量をアナフィラキシーショックの予知を目的とした「試験投与」（1時間以上かけて点滴静注）を実施し、治験担当医師により安全であることを確認した後、5日間、1日1回、1回の投与に6時間以上かけて点滴静注された。

本試験には40例が登録（急性 GVHD 患者36例、慢性 GVHD 患者4例）され、2.5mg/kg 群21例、3.75mg/kg 群19例であった。登録例のうち、急性 GVHD 患者の31例（2.5mg/kg 群16例、3.75mg/kg 群15例）、慢性 GVHD 患者の1例（2.5mg/kg 群）が治験薬の投与を受けたが、急性 GVHD 患者の1例は重大な GCP 違反（契約治験期間以前に治験薬投与が開始された）により完全除外とされたため、急性 GVHD 患者30例（2.5mg/kg 群15例、3.75mg/kg 群15例）、慢性 GVHD 患者1例（2.5mg/kg 群）が安全性解析対象とされた。治験薬投与を完了した急性 GVHD 患者24例（2.5mg/kg 群13例、3.75mg/kg 群11例）が有効性解析対象とされた。慢性 GVHD 患者1例（2.5mg/kg 群）は本投与5日間を完了しなかったため、有効性解析対象からは除外された。

急性 GVHD に対する効果は、著効（grade の2段階以上の改善）、有効（grade の1段階の改善）、やや有効（同一段階の中でなんらかの改善を示したもの）、無効（不変又は症状悪化）、判定不能（重篤な合併症のため判定が困難と思われる場合）の5段階で評価された。また、急性 GVHD grade 改善度は、著効（grade の2段階以上の改善）、有効（grade の1段階の改善）、無効（悪化、無効及び判定不能）の3段階で評価された。

有効性の評価項目の一つである「GVHD に対する効果」（治験担当医師による改善度評価）のうち投与期間中の最大効果についての有効率（「有効」以上の症例の割合）は、2.5mg/kg 群が61.5%（8/13例）、3.75mg/kg 群が72.7%（8/11例）であり、投与群間に差は認められなかった（ $p=0.6792$ ; Pearson の $\chi^2$ 検定）。

表ト-15 GVHD に対する効果（観察期間中の最大効果）（有効性解析対象集団）

投与群	症例数	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効以上 (有効率)	Pearson の $\chi^2$ 検定
2.5mg/kg 群 (%)	13	6 (46.2)	2 (15.4)	2 (15.4)	3 (23.1)	0 (0.0)	8/13 (61.5%)	$p=0.6792$
3.75mg/kg 群 (%)	11	8 (72.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (18.2)	0 (0.0)	8/11 (72.7%)	
全体 (%)	24	14 (58.3)	2 (8.3)	3 (12.5)	5 (20.8)	0 (0.0)	16/24 (66.7%)	

また、臓器別治療効果について、Thomas らの基準（*N Engl J Med* 292:832-843, 895-902, 1975）

に従い、治験担当医師がビリルビン値、下痢（量）及び皮膚所見より個々の臓器別 GVHD stage を判定し、さらに改善度を判定すべきであったが、本治験においては GVHD 症状の詳細が収集されておらず、正確な判定が不可能であった。したがって、Thomas の基準を用いて、皮膚 GVHD については治験担当医師により、肝 GVHD 及び腸管 GVHD については評価基準により、それぞれその stage を－～++++の 5 段階で判断し、その stage の改善度に応じて治療効果を判定した「急性 GVHD grade 改善度」（観察期間中の最大効果）による評価を行った。有効率は 2.5mg/kg 群が 69.2%（9/13 例）、3.75mg/kg 群が 72.7%（8/11 例）、全体で 70.8%（17/24 例）であった。GVHD grade III 及び IV の重症例に対する有効率は 2.5mg/kg 群が 61.5%（8/13 例）、3.75mg/kg 群が 66.7%（6/9 例）、全体で 63.6%（14/22 例）であった。

表ト-16 急性 GVHD grade 改善度（観察期間中の最大効果）

GVHD		投与群	症例数	著効	有効	無効	有効以上 (有効率**)
急性 GVHD grade 改善度		2.5mg/kg 群 (%)	13	6 (46.2)	3 (23.1)	4 (30.8)	9 (69.2)
		3.75mg/kg 群 (%)	11	8 (72.7)	0 (0.0)	3 (27.3)	8 (72.7)
		全体 (%)	24	14 (58.3)	3 (12.5)	7 (29.2)	17 (70.8)
急性 GVHD stage 改善度	肝	2.5mg/kg 群 (%)	11	1 (9.1)	5 (45.5)	5 (45.5)	6 (54.5)
		3.75mg/kg 群 (%)	7	0 (0.0)	3 (42.9)	4 (57.1)	3 (42.9)
		全体 (%)	18	1 (5.6)	8 (44.4)	9 (50.0)	9 (50.0)
	腸管	2.5mg/kg 群 (%)	13	7 (53.8)	1 (7.7)	5 (38.5)	8 (61.5)
		3.75mg/kg 群 (%)	10	7 (70.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	9 (90.0)
		全体 (%)	23	14 (60.9)	3 (13.0)	6 (26.1)	17 (73.9)
	皮膚	2.5mg/kg 群 (%)	13	3 (23.1)	5 (38.5)	5 (38.5)	8 (61.5)
		3.75mg/kg 群 (%)	11	5 (45.5)	4 (36.4)	2 (18.2)	9 (81.8)
		全体 (%)	24	8 (33.3)	9 (37.5)	7 (29.2)	17 (70.8)

有効性解析対象 24 例（2.5mg/kg 群 13 例、3.75mg/kg 群 11 例）について、治験薬投与開始日を起点、死亡をイベントとして Kaplan-Meier 法により求めた 100 日生存率 (95%CI) は、2.5mg/kg 群で 23.1% (0.2~46.0%)、3.75mg/kg 群で 72.7% (46.4~99.0%) であり、180 日生存率は 2.5mg/kg 群で 15.4% (0.0~35.0%)、3.75mg/kg 群で 54.5% (25.1~84.0%) であった。

安全性解析対象全例 (31 例) に 1150 件の有害事象が発現し、副作用は 2.5mg/kg 群で 100% (16/16 例)、3.75mg/kg 群で 93.3% (14/15 例) に発現した。臨床検査値の異常を除く有害事象のうちいずれかの投与群で発現率が 20% 以上であった事象は下表のとおりであった。

表ト-17 有害事象（臨床検査値異常を除く）（いずれかの投与群で 20% 以上の発現率）

有害事象 器官別大分類/基本語	有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
	2.5mg/kg 群 (N=16)	3.75mg/kg 群 (N=15)	2.5mg/kg 群 (N=16)	3.75mg/kg 群 (N=15)
全有害事象発現症例	16 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	14 (93.3)
全身障害及び投与局所様態	16 (100.0)	14 (93.3)	11 (68.8)	10 (66.7)
発熱	15 (93.8)	14 (93.3)	11 (68.8)	9 (60.0)
脱力	14 (87.5)	7 (46.7)	3 (18.8)	4 (26.7)
熱感	9 (56.3)	6 (40.0)	5 (31.3)	2 (13.3)
胃腸障害	14 (87.5)	13 (86.7)	4 (25.0)	4 (26.7)
下痢 NOS	13 (81.3)	12 (80.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
悪心	7 (43.8)	6 (40.0)	1 (6.3)	2 (13.3)
嘔吐 NOS	7 (43.8)	6 (40.0)	1 (6.3)	2 (13.3)
皮膚および皮下組織障害	8 (50.0)	7 (46.7)	3 (18.8)	1 (6.7)
皮膚炎 NOS	4 (25.0)	5 (33.3)	1 (6.3)	1 (6.7)
そう痒症 NOS	5 (31.3)	3 (20.0)	2 (12.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	7 (43.8)	7 (46.7)	3 (18.8)	7 (46.7)
サイトメガロウイルス感染	2 (12.5)	4 (26.7)	0 (0.0)	4 (26.7)
心臓障害	7 (43.8)	5 (33.3)	4 (25.0)	3 (20.0)
動悸	5 (31.3)	5 (33.3)	3 (18.8)	3 (20.0)
免疫系障害	5 (31.3)	5 (33.3)	0 (0.0)	1 (6.7)
移植片対宿主病	5 (31.3)	5 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	5 (31.3)	4 (26.7)	1 (6.3)	3 (20.0)
頭痛 NOS	5 (31.3)	2 (13.3)	1 (6.3)	2 (13.3)
血管障害	5 (31.3)	1 (6.7)	2 (12.5)	0 (0.0)

有害事象 器官別大分類/基本語	有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
	2.5mg/kg 群 (N=16)	3.75mg/kg 群 (N=15)	2.5mg/kg 群 (N=16)	3.75mg/kg 群 (N=15)
筋骨格系および結合組織障害	2 (12.5)	3 (20.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	4 (25.0)	1 (6.7)	1 (6.3)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	2 (12.5)	3 (20.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
肝胆道系障害	0 (0.0)	4 (26.7)	0 (0.0)	1 (6.7)

臨床検査値異常に関する有害事象のうち頻回に認められた (いずれかの投与群で発現率が50%以上であった) 事象は下表のとおりであった。

表ト-18 臨床検査値異常に関する有害事象 (いずれかの投与群で50%以上の発現率)

有害事象		有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
		2.5mg/kg 群 (N=16)	3.75mg/kg 群 (N=15)	2.5mg/kg 群 (N=16)	3.75mg/kg 群 (N=15)
全臨床検査値異常		16 (100.0)	15 (100.0)	14 (87.5)	14 (93.3)
赤血球系	赤血球数減少	16 (100.0)	13 (86.7)	2 (12.5)	2 (13.3)
	ヘマトクリット減少	16 (100.0)	12 (80.0)	2 (12.5)	2 (13.3)
	ヘモグロビン減少	16 (100.0)	12 (80.0)	2 (12.5)	2 (13.3)
	平均赤血球ヘモグロビン増加	6 (37.5)	8 (53.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
白血球系	白血球百分率数異常	16 (100.0)	14 (93.3)	8 (50.0)	8 (53.3)
	リンパ球百分率減少	15 (93.8)	12 (80.0)	11 (68.8)	10 (66.7)
	白血球数減少	12 (75.0)	12 (80.0)	9 (56.3)	8 (53.3)
	好中球数減少	9 (56.3)	9 (60.0)	5 (31.3)	5 (33.3)
血小板・凝固・線溶系	血小板数減少	16 (100.0)	14 (93.3)	6 (37.5)	5 (33.3)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	9 (56.3)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清タンパク質	血清総タンパク減少	16 (100.0)	14 (93.3)	4 (25.0)	5 (33.3)
血清酵素	LDH 増加	16 (100.0)	15 (100.0)	2 (12.5)	2 (13.3)
	ALT 増加	15 (93.8)	15 (100.0)	1 (6.3)	2 (13.3)
	AST 増加	15 (93.8)	12 (80.0)	1 (6.3)	1 (6.7)
	血中 ALP NOS 増加	12 (75.0)	8 (53.3)	1 (6.3)	2 (13.3)
アミノ酸・窒素化合物	血中尿酸増加	14 (87.5)	8 (53.3)	0 (0.0)	1 (6.7)
	血中クレアチニン減少	8 (50.0)	8 (53.3)	1 (6.3)	2 (13.3)
血清脂質	血中トリグリセリド増加	6 (37.5)	9 (60.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
	血中コレステロール減少	8 (50.0)	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
電解質	血中ナトリウム減少	10 (62.5)	10 (66.7)	1 (6.3)	1 (6.7)
	血中カルシウム減少	8 (50.0)	9 (60.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
	血中カリウム減少	8 (50.0)	6 (40.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
尿検査	尿潜血陽性	9 (56.3)	7 (46.7)	2 (12.5)	0 (0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	9 (56.3)	7 (46.7)	1 (6.3)	1 (6.7)
	尿中タンパク陽性	8 (50.0)	7 (46.7)	1 (6.3)	0 (0.0)
その他	CRP 増加	15 (93.8)	15 (100.0)	6 (37.5)	12 (80.0)
	抱合ビリルビン増加	14 (87.5)	13 (86.7)	1 (6.3)	2 (13.3)
	血中ビリルビン増加	14 (87.5)	12 (80.0)	1 (6.3)	2 (13.3)

治験期間中に21例 (2.5mg/kg 群 14例、3.75mg/kg 群 7例) が死亡した。うち、治験担当医師によって、因果関係が否定されなかった症例は6例 (2.5mg/kg 群 5例、3.75mg/kg 群 1例) であった。

重篤な有害事象は安全性解析対象31例全例に、重篤な副作用は2.5mg/kg 群で81.3% (13/16例)、3.75mg/kg 群で80.0% (12/15例)、合計25例 (80.6%) に発現した。いずれかの投与群で発現率が10%以上であった重篤な有害事象は下表のとおりであった。

表ト-19 いずれかの投与群で10%以上の症例に認められた重篤な有害事象

有害事象 器官別大分類/基本語	有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
	2.5mg/kg 群 (N=16)	3.75mg/kg 群 (N=15)	2.5mg/kg 群 (N=16)	3.75mg/kg 群 (N=15)
全身障害及び投与局所様態	7 (43.8)	4 (26.7)	3 (18.8)	1 (6.7)
脱力	7 (43.8)	2 (13.3)	2 (12.5)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	10 (62.5)	9 (60.0)	3 (18.8)	3 (20.0)
下痢 NOS	9 (56.3)	8 (53.3)	1 (6.3)	0 (0.0)

有害事象 器官別大分類/基本語	有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
	2.5mg/kg 群 (N=16)	3.75mg/kg 群 (N=15)	2.5mg/kg 群 (N=16)	3.75mg/kg 群 (N=15)
メレナ	1 (6.3)	2 (13.3)	1 (6.3)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (18.8)	3 (20.0)	1 (6.3)	1 (6.7)
皮膚炎 NOS	3 (18.8)	3 (20.0)	1 (6.3)	1 (6.7)
心臓障害	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	7 (43.8)	6 (40.0)	2 (12.5)	6 (40.0)
肺炎 NOS	2 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.3)	0 (0.0)
間質性肺炎	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	5 (31.3)	5 (33.3)	0 (0.0)	1 (6.7)
移植片対宿主病	5 (31.3)	5 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	5 (31.3)	1 (6.7)	2 (12.5)	0 (0.0)
脳出血	3 (18.8)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	2 (12.5)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (12.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	16 (100.0)	14 (93.3)	10 (62.5)	9 (60.0)
血小板数減少	16 (100.0)	12 (80.0)	6 (37.5)	4 (26.7)
血中 LDH 増加	15 (93.8)	13 (86.7)	2 (12.5)	2 (13.3)
血清総タンパク減少	13 (81.3)	9 (60.0)	3 (18.8)	3 (20.0)
血中ビリルビン増加	10 (62.5)	8 (53.3)	1 (6.3)	1 (6.7)
ヘモグロビン減少	10 (62.5)	7 (46.7)	2 (12.5)	1 (6.7)
白血球数減少	8 (50.0)	9 (60.0)	6 (37.5)	5 (33.3)
赤血球数減少	8 (50.0)	8 (53.3)	2 (12.5)	1 (6.7)
抱合ビリルビン増加	8 (50.0)	8 (53.3)	1 (6.3)	1 (6.7)
ALT 増加	3 (18.8)	9 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	5 (31.3)	5 (33.3)	3 (18.8)	3 (20.0)
AST 増加	6 (37.5)	2 (13.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
血中尿素増加	4 (25.0)	4 (26.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
CRP 増加	4 (25.0)	2 (13.3)	2 (12.5)	1 (6.7)
血中トリグリセリド増加	1 (6.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (6.7)
血中カリウム増加	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
網状赤血球数増加	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

また、投与中止に至った有害事象は、6例（2.5mg/kg 群3例、3.75mg/kg 群3例）に6件（脳出血、呼吸困難 NOS、脳出血、サイトメガロウイルス性腸炎、アナフィラキシー反応、GVHD）認められた。呼吸困難 NOS と GVHD は本剤との因果関係が否定された。また、治験結果の他に、本剤の有効性及び安全性を補完する資料として、以下の文献が提出された。

#### 重症・中等症再生不良性貧血

- ① *Blood* **96(11 part 1):296a-297a**, 2000
- ② *Br J Haematol* **107:330-334**, 1999
- ③ *血液フロンティア* **12:913-921**, 2002
- ④ *臨床血液* **33:885-887**, 1992

#### 急性 GVHD の抑制

- ① *J Hematother Stem Cell Res* **9:367-374**, 2000

#### 拒絶及び GVHD の抑制

- ① *Blood* **102:470-476**, 2003
- ② *Biol Blood Marrow Transplant* **10:784-793**, 2004
- ③ *J Hematother Stem Cell Res* **11:731-737**, 2002
- ④ *Biol Blood Marrow Transplant* **8:656-661**, 2002
- ⑤ *Biol Blood Marrow Transplant* **8:468-476**, 2002
- ⑥ *Bone Marrow Transplant* **29:391-397**, 2002
- ⑦ *Bone Marrow Transplant* **30:681-686**, 2002
- ⑧ *Blood* **98:2942-2947**, 2001
- ⑨ *Bone Marrow Transplant* **30:421-426**, 2002
- ⑩ *Exp Hematol* **31:873-880**, 2003

- ⑪ *Exp Hematol* **31**:1026-1030, 2003
- ⑫ *Blood* **103**:435-441, 2004
- ⑬ *Br J Haematol* **121**:473-476, 2003
- ⑭ *Transplantation* **75**:2135-2144, 2003
- ⑮ *Transplantation* **78**:122-127, 2004
- ⑯ *Bone Marrow Transplant* **33**:1115-1121, 2004
- ⑰ *Bone Marrow Transplant* **35**:1011-1018, 2005
- ⑱ ATG による予防と治療の総括, 厚生労働省がん研究助成金「非血縁者間の同種血液幹細胞移植法による悪性腫瘍の治療率向上に関する研究」平成 10～12 年度報告書, 139-140, 2001

#### <機構における審査の概要>

##### (1) 今回提出された評価資料及び機構の審査方針について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本剤は異種タンパク質でありアナフィラキシーショックの危険性があること及び免疫抑制剤であることから、健康成人への投与により有害作用をもたらすこと等を考慮し、第 I 相臨床試験は実施しなかった。また、第 II 相又は第 III 相臨床試験は、対象となる患者数が極めて少ない状況等より、通常の医薬品開発と同様の段階を経た治験の実施は困難と判断し、第 III 相臨床試験は計画せず、最小限ではあるが、実施可能と考えられた第 II 相臨床試験の中で可能な限りの有効性及び安全性について評価を行うこととした。

機構は以下のように考える。

異種タンパク質であるという安全性の面から、健康成人を対象とした第 I 相臨床試験が実施されなかったことは理解できる。また、本剤の対象疾患は希少であることに鑑みると、検証試験を実施することの困難さも理解できる。加えて、適切な試験デザインによる用量群間比較検討がなされていないため、結果的に本剤の日本人における適正用量が必ずしも明らかとなったとは言えない。さらに、申請時の資料では、評価項目や有害事象の記載に不備がみられ、治験実施後に症例の取扱いを確定する等、申請者の本剤の開発方針・姿勢が疑われる場面もあった。しかしながら、本剤の対象疾患の重篤性を鑑みると、製造販売後の詳細な情報収集と適切かつ迅速な情報提供を実施することを前提に、第 II 相試験成績のみをもって、評価を行うことは可能と考える。

##### (2) 治験実施計画書の取り扱いについて

申請者より、国内治験として実施された第 II 相試験 3 試験の治験実施計画書の取り扱いについて、以下のような問題があったことが説明された。

###### 1) 再生不良性貧血を対象とした国内第 II 相臨床試験 (PM CJ-4 試験)

本治験の治験実施計画書、症例報告書及び同意説明文書の初版は、治験開始に先立ち開催された「サイモグロブリン® (PM CJ-4) 臨床試験研究会」(平成 ■年 ■月 ■日)において治験責任医師及び治験担当医師に対する説明並びに検討の後に承認され、同日確定したが、その後、本治験実施計画書の評価項目、有害事象、治験スケジュール等の記載内容に不備が判明した。しかし、記載不足はあったものの評価方法に問題はなかったこと、また、治験責任医師及び治験担当医師は、前年より本疾患を対象としたリンフォグロブリン®を用いた治験の実施あるいは厚生省研究班における治験の経験等により、本疾患の免疫抑制療法に関する薬効評価に十分かつ共通した認識を有していたことから、治験を進める上で支障をきたすことはないと判断し、本治験実施計画書の改訂は行わず、平成 ■年 ■月に治験を終了した。また、目標症例数として 50 例以上 (新規治療例 20 例以上、ATG/ALG 製剤既治療例 30 例以上) と設定したが、治験の過程において、41 例 (新規治療例 32 例、既治療例 9 例) が組入れられた時点で、ATG/ALG 製剤既治療例の同意取得が困難であることが判明し、過去の再生不良性貧血の治験の多くが約 30 例で評価していたことから、実施可能性を考慮し、治験総括医師及び判定委員との検討を経て、目標症例数を ATG/ALG 製剤既治療例を含め 30 例以上と変更し、その時点で症例登録を打ち切って継続し、治験を終了した。目標症例数の変更及びそれに係る治験計画変更届書の提出は試験終了後に事後報告し(平成 ■年 ■月 ■日提出)、同時に評価項目及び目標症例数に関して補足、

変更を行った治験実施計画書（最終版）を作成した。

## 2) 骨髄移植時の拒絶反応及び GVHD の予防を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（PM CJ-4-1 試験）

本治験に先だって作成された治験実施計画書（初版）には、骨髄生着、急性 GVHD の臓器別ステージ（臨床病期）、有害事象、臨床検査スケジュール等の記載内容に不備があったものの、本剤の使用法、本治験で用いた重症度分類及び薬効評価法は当時すでに専門医には広く知られており、本治験の効果判定実施の上で、特段の問題にはならないと判断し、平成 〇年 〇月に治験を終了した。

## 3) 骨髄移植後の GVHD の治療を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（PM CJ-4-2 試験）

本治験に先だって作成された治験実施計画書（初版）には、骨髄生着、急性 GVHD の臓器別ステージ（臨床病期）、有害事象、臨床検査スケジュール等の記載内容に不備があったものの、本剤の使用法、本治験で用いた重症度分類及び薬効評価法は当時すでに専門医には広く知られており、本治験の効果判定実施の上で、特段の問題にはならないと判断し、平成 〇年 〇月に治験を終了した。

上述のとおり、申請者は 3 試験を一旦終了したものの、申請者の組織改編により一時開発を中断し、再開後に改めて症例検討会を実施した結果、治験実施計画書の解釈の詳細及び読み替えに関する記録がなく、検討内容も不十分であり、症例の取扱いを再度検討する必要があることが判明した。治験実施段階における治験実施計画書及び症例報告書の不備により、安全性に係る部分（因果関係が否定された有害事象、臨床検査値の異常変動を有害事象として扱っていなかったこと及び重篤な有害事象報告との整合性の欠如）に関して、治験総括医師との協議の結果、現状のままの信頼性確保は困難との判断に至った。安全性情報に関する補完を行うために、平成 〇年 〇月～〇月の期間に再調査を実施し、症例報告書及び有害事象に関する報告書等の情報を別紙にまとめ、治験責任医師、治験担当医師あるいはそれに代わる責任を有する医師の確認を得た。

これらの再調査の結果を受けて、最終的な症例の取扱いを検討するにあたり、明文化されていなかった治験実施計画書の解釈・読み替え記録<sup>3</sup>の作成を行い、その解釈に従って改めて症例の取扱い<sup>4</sup>を確定した。

なお、有効性に関しては、いずれの試験についても治験総括医師及び判定委員会等より、治験担当医師判定は信頼に足るものであるとの見解を得たことから、薬効評価は可能と判断し、再調査は実施しなかった。

機構は以下のように考える。平成 9 年に有害事象や重篤の定義の概念が日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）各国の合意を受けて導入されたため、平成 9 年以前に実施されている本治験においてこれを要求することは制度的には困難であり、「症例報告書」について、有害事象の抽出を目的とした補完作業を実施し、i) 治験薬投与以降の有害事象と考えられる症状・所見すべてを抽出し、ii) 臨床検査値の異常については臨床検査値基準値から逸脱している値を有害事象とし、iii) 好ましくない事象を全て抽出するという基準に従い、治験薬投与前より存在し、投与後も変化なく推移している事象についても、（本来なら消失するはずの症状が治験薬投与によって悪化し、見かけ上変化なく推移したように見える場合が否定できないと考え）有害事象として取り上げ、i) ～iii) について、既に記載されている有害事象と同様に治験担当医師が確認し、因果関係の判定を行ったことから、本剤の評価を行う上で最低限の安全性情報は補完されているものと判断した。

また、機構は、予め治験計画を提出させ 30 日以内にその計画が適切か調査を行う初回治験届出調査制度が導入される等、治験実施制度が強化された平成 9 年以前に実施された試験であり、目標症例数の変更に係る治験計画変更届書の提出等は制度的には要求されていないため現段階

<sup>3</sup> 「治験実施計画書における記載及びその解釈に関する対比表」（作成日は、(1) 及び (3) は平成 13 年 9 月 14 日及び平成 14 年 8 月 29 日追補版、(2) は平成 15 年 12 月 9 日である。）

<sup>4</sup> 「症例取扱書」（作成日は、(1) 及び (3) 平成 13 年 9 月 14 日及び平成 14 年 8 月 29 日追補版、(2) は平成 15 年 12 月 9 日である。）

ではやむを得ないと判断した。また、目標症例数を変更したこと自体は、治験総括医師及び判定委員との検討を経た上で行われたことから、評価を行うことは可能と判断した。

### (3) 有効性の評価について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤は重症・中等症の再生不良性貧血、HSCT の前治療による生着、及び急性 GVHD の治療に対する一定の有効性が示されたと判断した。議論の詳細を以下に記載する。

#### 1) 重症・中等症の再生不良性貧血

##### i) 有効性の評価項目の妥当性について

最終評価時点 6 か月目において、「臨床効果」の有効率を判定したことに関し、申請者は厚生省研究班による検討や海外におけるウサギ ATG 製剤の検討により、本剤の治療効果を確認するために必要な観察期間として設定した、と説明した。機構は、いわゆる“slow responder”が存在し、血液学的な反応は数週間から数か月を要し、海外の有効性判定には 3 か月から 6 か月が望ましいとされていること (*Wintrobe's Clinical Hematology 11<sup>th</sup> edition*, Lippincott Williams&Wilkins, 2004)、主な公表論文においても有効性の判定が治療後 6 か月で実施されていることを確認した上で、妥当であるものと判断した。

##### ii) 有効性の評価結果について

重症・中等症再生不良性貧血に対して、PMCJ-4 試験における本剤の臨床効果（判定委員会による判定）は、最終評価時点（6 か月目）での「著効」以上の症例の割合が 2.5mg/kg 群で 13.3% (2/15 例)、3.75mg/kg 群で 7.7% (1/13 例) であり、有効率は 2.5mg/kg 群で 13.3% (2/15 例)、3.75mg/kg 群で 23.1% (3/13 例) であった。

投与前後の重症度推移は下表のとおりであった。申請者は、全体として 11/28 例は治験薬投与前からの重症度は変化せず、5/28 例に重症度の軽減が認められたと説明した。

表トー20 重症度推移（有効性解析対象）

投与前			6 か月目				
			重症	中等症	軽症	判定不能	死亡例*
2.5mg/kg 群	重症 (%)	5 (33.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
	中等症 (%)	10 (66.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	3 (20.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
	判定不能 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3.75mg/kg 群	重症 (%)	4 (30.8)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
	中等症 (%)	7 (53.8)	2 (15.4)	3 (23.1)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)
	判定不能 (%)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
合計	重症 (%)	9 (32.1)	4 (14.3)	2 (7.1)	0 (0.0)	3 (10.7)	1 (3.6)
	中等症 (%)	17 (60.7)	3 (10.7)	7 (25.0)	3 (10.7)	4 (14.3)	1 (3.6)
	判定不能 (%)	2 (7.1)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

\*：判定不能に含まれる死亡例（データ欠損）

PMCJ-4 試験においては、「厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 平成元年度研究業績報告書 57-8, 1990」の診断基準を基に選択基準を定めている。一方で、現時点における再生不良性貧血の診断基準は「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班」によるもの（*臨床血液* 47:27-46, 2006）である。機構は、診断基準の差異が有効性の結果に与える影響について説明を求めたところ、申請者は、表現方法、診断手技等の点での改定箇所はあるものの、両診断基準は本質的には同一のものであることから、有効性の結果に与える影響はないと回答した。

また、PM CJ-4 試験においては、「厚生省特性疾患特発性造血障害調査研究班 昭和 60 年度研究業績報告書 69-78, 1986」を基に重症度を分類しているが、平成 10 年度に改訂され、現行では 5 段階基準となっている。機構は、改訂後の重症度分類が有効性の結果に与える影響について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

現行の重症度分類を用いた場合、全体として 28 例中 4 例で治験薬投与前からの重症度は変化せず、5 例で重症度の悪化が、10 例で重症度の低減がみられた。治験実施当時の重症度判定による集計（重症度は変化なし 11 例、重症度悪化 3 例、軽減 5 例）との差異は、重症度の細分化により、重症度が不変の症例が悪化又は低減のいずれかに振り分けられたためであり、症例数が少ないことを考慮すると差異はないものとする。したがって重症度判定基準の改定が有効性の結果に与える影響はないと考える。

機構は、診断基準及び重症度分類が治験実施当時と審査時で異なっているものの、有効性の評価に際しては大きな差異はないものと判断した。

表ト-21 平成 10 年度改訂重症度分類に基づく重症度推移（有効性解析対象）

投与前			6 か月目						
			最重症	重症	やや重症	中等症	軽症	判定不能	死亡例*
2.5mg/kg 群	最重症	2	0	1	0	0	0	1	0
	重症	3	1	0	1	0	0	1	0
	やや重症	5	0	1	0	1	3	0	0
	中等症	5	0	0	1	2	0	2	0
	判定不能	0	0	0	0	0	0	0	0
3.75mg/kg 群	最重症	1	0	1	0	0	0	0	0
	重症	3	0	1	0	1	0	1	1
	やや重症	6	0	2	0	2	0	2	1
	中等症	1	0	0	0	1	0	0	0
	判定不能	2	1	0	0	0	1	0	0
合計	最重症	3	0	2	0	0	0	1	0
	重症	6	1	1	1	0	2	1	1
	やや重症	11	0	3	0	3	3	2	1
	中等症	6	0	0	1	3	0	2	0
	判定不能	2	1	0	0	0	1	0	0

\*：判定不能に含まれる死亡例（データ欠損）

輸血に関する検討では、本剤投与後に経時的な輸血量の減少が認められた。また、個々の症例については、最終評価時点（6 か月目）における有効例 5 例（著効及び有効と判定された症例）のみならず非有効例 8 例（やや有効、無効及び判定不能と判定された症例）においても、評価時点（投与後 6 か月目）の 1 か月以上前より輸血を必要としない輸血離脱の状態となった。

機構は、本剤投与 6 か月時点における輸血非依存率について、投与群別に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

「輸血非依存」を各評価時点の 1 か月以上前から輸血を実施しない状態と定義した結果、有効性解析対象 28 例において、輸血からの非依存率は、両投与群で経時的に増加し、6 か月時点で 2.5mg/kg 群 40.0（6/15 例）、3.75mg/kg 群 54.5%（6/11 例）であった。

表ト-22 輸血依存及び非依存症例の割合（有効性解析対象 28 例）

	投与前（例数 (%)）		1 か月（例数 (%)）		3 か月（例数 (%)）		6 か月（例数 (%)）		
	依存	非依存*	依存	非依存*	依存	非依存*	依存	非依存*	
解析対象例数†	2.5mg/kg 群	15 症例	15 症例	15 症例	15 症例	15 症例	15 症例	15 症例	
	3.75mg/kg 群	13 症例	12 症例	12 症例	12 症例	11 症例	11 症例	11 症例	
	全体	28 症例	27 症例	27 症例	27 症例	26 症例	26 症例	26 症例	
全血	2.5mg/kg 群	0 (0.0)	15 (100.0)	0 (0.0)	15 (100.0)	0 (0.0)	15 (100.0)	0 (0.0)	15 (100.0)
	3.75mg/kg 群	1 (7.7)	12 (92.3)	1 (8.3)	11 (91.7)	1 (8.3)	11 (91.7)	0 (0.0)	11 (100.0)
	全体	1 (3.6)	27 (96.4)	1 (3.7)	26 (96.3)	1 (3.7)	26 (96.3)	0 (0.0)	26 (100.0)
赤血球	2.5mg/kg 群	13 (86.7)	2 (13.3)	12 (80.0)	3 (20.0)	12 (80.0)	3 (20.0)	9 (60.0)	6 (40.0)
	3.75mg/kg 群	12 (92.3)	1 (7.7)	11 (91.7)	1 (8.3)	9 (75.0)	3 (25.0)	5 (45.5)	6 (54.5)
	全体	25 (89.3)	3 (10.7)	23 (85.2)	4 (14.8)	21 (77.8)	6 (22.2)	14 (53.8)	12 (46.2)
全血及び赤血球	2.5mg/kg 群	13 (86.7)	2 (13.3)	12 (80.0)	3 (20.0)	12 (80.0)	3 (20.0)	9 (60.0)	6 (40.0)
	3.75mg/kg 群	12 (92.3)	1 (7.7)	11 (91.7)	1 (8.3)	9 (75.0)	3 (25.0)	5 (45.5)	6 (54.5)



		投与前 (例数 (%))		1 か月 (例数 (%))		3 か月 (例数 (%))		6 か月 (例数 (%))	
		依存	非依存*	依存	非依存*	依存	非依存*	依存	非依存*
血小板	全体	25 (89.3)	3 (10.7)	23 (85.2)	4 (14.8)	21 (77.8)	6 (22.2)	14 (53.8)	12 (46.2)
	2.5mg/kg 群	13 (86.7)	2 (13.3)	13 (86.7)	2 (13.3)	6 (40.0)	9 (60.0)	5 (33.3)	10 (66.7)
	3.75mg/kg 群	13 (100.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)	5 (41.7)	7 (58.3)	2 (18.2)	9 (81.8)
何らかの輸血	全体	26 (92.9)	2 (7.1)	25 (92.6)	2 (7.4)	11 (40.7)	16 (59.3)	7 (26.9)	19 (73.1)
	2.5mg/kg 群	14 (93.3)	1 (6.7)	14 (93.3)	1 (6.7)	12 (80.0)	3 (20.0)	9 (60.0)	6 (40.0)
	3.75mg/kg 群	13 (100.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)	9 (75.0)	3 (25.0)	5 (45.5)	6 (54.5)
	全体	27 (96.4)	1 (3.6)	26 (96.3)	1 (3.7)	21 (77.8)	6 (22.2)	14 (53.8)	12 (46.2)

\*：輸血非依存とは最終輸血日から1か月以上経過していること

†：投与前は-1日、1か月は30日、3か月90日、6か月は180日までに中止をしていない症例

本治験の成績と厚生省研究班の検討結果を比較する目的で、厚生省研究班の検討に準じた症例取り扱い（①骨髄異形成症候群（MDS）であったと思われる症例やアナフィラキシーショックのために投与ができなかった症例は除外、②経過中に骨髄移植が施行された症例は除外せず無効例とする、③経過中の各種治療の追加に関しては制限しない）を適用した集計が行われた。その結果、「著効」の症例の割合は全体で19.4%（7/36例）、重症例では26.7%（4/15例）となり、厚生省研究班の成績（著効：18.2%）と同程度の成績であった。

表ト-23 厚生省研究班の症例取り扱いに準じた6か月後の治療効果（安全性解析対象例）

投与群 (mg/kg 群)	症例数	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	判定不能* (%)	欠損† (%)	判定不能を含む有効以上の症例数 (有効率%)
2.5	18	4 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (72.2)	1 (5.6)	0 (0.0)	4/18 (22.2)
3.75	18	3 (16.7)	2 (11.1)	1 (5.6)	9 (50.0)	3 (16.7)	2 (11.1)	5/18 (27.8)
全体	36	7 (19.4)	2 (5.6)	1 (2.8)	22 (61.1)	4 (11.1)	2 (5.6)	9/36 (25.0)

\*：判定不能：検査値の欠損による判定不能例及び死亡例

†：判定不能に含まれる欠損例（死亡例：6か月目2例）

機構は、以上から、重症・中等症再生不良性貧血に対する有効性は、既存のATG/ALG製剤に大きく劣らないこと、現時点における診断基準及び重症度分類によっても有効性に大きな差異はないことを確認し、有効性は示されているものと判断した。

## 2) 骨髄移植における拒絶反応及び急性GVHDの抑制

### i) 有効性の評価項目について

今般提出された試験において、主要な有効性評価項目は、拒絶抑制効果と急性GVHD抑制効果と設定されている。HSCTは、多くの治療的介入を有し、前治療終了後、幹細胞輸注を行い、移植後に起こり得る多彩な合併症の管理が必要とされる。この過程において、同種HSCTにおける前治療の目的の第一は、免疫抑制、すなわち移植片の拒絶を防ぎドナー細胞がレシピエントの体内で安定した造血を行うことであり、移植片の生着が重要となる。

一方、GVHDの予防に関しては、JSHCTガイドラインの急性GVHD予防法選択の一般的な原則において、HLA不適合非血縁者間移植でのATG/ALG製剤の使用が推奨されており、GVHDの発症予防の強化が必要とされる場合には、本剤が使用されることもあり得ると機構は理解している。しかし、他方では急性GVHDの予防効果は高いが、拒絶防止効果は疑問とする（造血細胞移植マニュアル第三版改訂新版 日本医学館、2004）との記載もあり、評価は一定していない。PM CJ-4-1試験においては、安全性解析対象91例のうち、1例を除く全例で多様な組み合わせのGVHD予防薬が投与されている（CsA+MTXが47例（51.6%）、CsA+MTX+ステロイドの組合せが34例（37.4%）、CsA+ステロイドの組合せが5例（5.5%）、CsA単独が2例（2.2%）、CsA+MTX+FK506、MTX+FK506が各1例（1.1%））ことに鑑みると、GVHD予防のための併用薬は統一されておらず、本剤によるGVHD発症予防効果を評価することは困難であると考え。また、予防併用薬に限らず、提出された治験における対象疾患は多岐にわたり、患者背景因子も多様であることから、本剤のGVHD発症予防効果を評価することは困難であると考え。急性GVHD発症危険因子は、HLA適合度、血縁・非血縁、ドナーソー

ス、性差、病期等が報告されており、これらの組み合わせを考慮して治験を実施することは現実的でない。したがって、本剤を前治療として使用した場合の GVHD 発症抑制効果は、副次的に評価せざるを得ないと機構は考える。

以上から、悪性疾患、良性疾患にかかわらず同種 HSCT の前治療の第一義は生着であり、生着をエンドポイントとして評価することが最も適切であり、GVHD 発症抑制効果については副次的な評価でのみ可能と機構は判断した。

以上の機構の判断に関しては、専門協議を経て最終的に判断したい。

なお、生着の判定については、移植後に3日間以上連続して好中球が 500/ $\mu$ L を超えた場合、その最初の日を生着日とすることが JSHCT で規定されていたが、本試験においては実施計画書に、「白血球数 1,000/ $\mu$ L をもって判定」することとされていた。しかしながら、総括報告書には「生着の有無、生着日は生着の各種マーカー、白血球数等を総合して臨床的に判断がなされたと考えられるため、白血球数 1,000/ $\mu$ L を超えたことが確認された日ではなく、治験担当医師による判定日が採用」されたことが記載されている。また、本治験の実施計画書上、好中球を含む血液学的検査は治験エントリー前、day10、day30、day60 及び day100 にのみ実施されており、標準的な判定を行う上での臨床検査値が存在せず、再判定を実施することは事実上不可能であった。

機構は、以上の点を指摘したところ、申請者は、本治験における生着日は、好中球が3日間連続して 500/ $\mu$ L 以上という定義による生着日と必ずしも一致しない可能性があり、他の文献報告等との統一的な比較が困難であるという問題があるが、「生着の有無」については医学的な妥当性には問題はないものと考えられる、と回答した。機構は、治験の実施にあたって、血液学的検査の実施日の設定や、生着日の判定等、有効性の主要評価項目にかかわる実施計画書に不備はあったと判断するものの、症例毎に生着骨髄がドナー由来であることを確認する上で各種検査（染色体、VNTR (variable numbers of tandem repeats)、DNA フィンガープリント、FISH (fluorescence in situ hybridization) 等による骨髄のドナータイプへの転換の確認) を実施し、その結果及び白血球数を総合して臨床的に生着の判断がなされたことは、やむを得ないものとして回答を了承した。ただし、生着日の判定に関しては、治験担当医師間での統一がなされていないため、評価は困難と判断した。

## ii) 有効性の評価結果について

主要な有効性の評価項目である拒絶抑制効果に関しては、治験実施計画書からの逸脱後の生着、晩期生着不全は生着例として扱われず、また、未生着例は生着不全例として集計された。生着解析対象集団 73 例における day0～day100 における生着率は、2.5mg/kg 群 70 例中 57 例 (81.4%) で、3.75mg/kg 群で 66.7% (2/3 例)、全体で 80.8% (59/73 例) であった。

また、申請者の提出した平成 6 年 1 月から平成 8 年 12 月に第 1 回目の骨髄移植を受けた患者における外部対照（機構注；申請者からの依頼により、治験の選択基準に該当する症例について JSHCT 全国データ集計事務局から提供を受けたもの）との生着率に関する比較は、下表のとおりであった。

表ト-24 治験成績と JSHCT から提供された外部対照との生着率の比較

項目		外部対照				PMCI-4-1 試験			
		ATG/ALG 非使用		ATG/ALG 使用 (参考)		2.5mg/kg 群		3.75mg/kg 群	
		生着率 (%) (例数)	生着日* 平均±SD (中央値)	生着率 (%) (例数)	生着日* 平均±SD (中央値)	生着率 (%) (例数)	生着日* 平均±SD (中央値)	生着率 (%) (例数)	生着日* 平均±SD (中央値)
全症例		96.9 (1928/1990)	22.1±15.2 (19.0)	95.9 (118/123)	22.2±14.7 (18.0)	81.4 (57/70)	18.6±6.2 (18.0)	66.7 (2/3)	17.5±13.4 (17.5)
年齢別	15歳未満	97.0 (492/507)	22.6±14.4 (18.0)	98.7 (76/77)	21.8±15.9 (16.5)	93.5 (29/31)	—	66.7 (2/3)	—
	15歳以上	96.8 (1436/1483)	25.3±19.8 (20.0)	91.3 (42/46)	23.8±7.9 (21.0)	71.8 (28/39)	—	N=0	—
原疾患別	再生不良性貧血	94.6 (123/130)	23.3±20.0 (19.5)	96.0 (48/50)	24.1±19.1 (18.0)	83.3 (15/18)	—	N=0	—

項目	外部対照				PMCJ-4-1 試験				
	ATG/ALG 非使用		ATG/ALG 使用 (参考)		2.5mg/kg 群		3.75mg/kg 群		
	生着率 (%) (例数)	生着日* 平均±SD (中央値)	生着率 (%) (例数)	生着日* 平均±SD (中央値)	生着率 (%) (例数)	生着日* 平均±SD (中央値)	生着率 (%) (例数)	生着日* 平均±SD (中央値)	
急性リンパ性白血病	96.7 (563/582)	19.8±9.5 (17.0)	100.0 (20/20)	18.5±3.7 (18.0)	82.4 (14/17)	—	N=0	—	
急性骨髄性白血病†	97.2 (554/570)	22.8±14.7 (19.0)	100.0 (11/11)	20.2±4.3 (21.0)	80.0 (8/10)	—	N=0	—	
慢性骨髄性白血病‡	97.2 (458/471)	25.6±13.4 (23.0)	94.7 (18/19)	21.0±5.0 (20.0)	92.9 (13/14)	—	50.0 (1/2)	—	
骨髄異形成症候群	97.4 (190/195)	27.7±29.8 (20.0)	84.6 (11/13)	21.1±9.1 (17.5)	80.0 (4/5)	—	N=0	—	
ドナー /HLA 適合 度別	HLA 適合同胞	97.9 (1139/1163)	22.5±13.1 (18.0)	100.0 (36/36)	23.4±21.3 (15.0)	100.0 (9/9)	—	N=0	—
	HLA 不適合同胞	97.0 (65/67)	19.6±7.1 (17.0)	100.0 (8/8)	16.3±4.2 (15.0)	80.0 (4/5)	—	N=0	—
	HLA 適合非血縁	96.9 (527/544)	21.6±10.1 (19.0)	93.3 (56/60)	21.3±7.8 (20.0)	76.5 (39/51)	—	66.7 (2/3)	—
	HLA 不適合非血縁	89.6 (95/106)	19.0±8.5 (19.0)	100.0 (10/10)	15 日目 (N=1)	N=0	—	N=0	—
	HLA 適合非同胞血縁	91.7 (55/60)	23.4±10.4 (20.5)	100.0 (2/2)	23 日目 (N=1)	100.0 (2/2)	—	N=0	—
	HLA 不適合非同胞血縁	94.0 (47/50)	21.4±9.3 (19.0)	85.7 (6/7)	26.8±12.0 (23.0)	100.0 (2/2)	—	N=0	—

\* : 移植日は day0 として起算

† : 治験においては「急性非リンパ性白血病」

‡ : 治験においては「慢性白血病」

外部対照では、ATG/ALG 製剤非使用群全体の生着率は 96.9% (1928/1990 例)、使用群全体の生着率は 95.9% (118/123 例) と、双方とも高い生着率であった。外部対照と治験では生着の取り扱いが異なっていることから、比較のために、治験における晩期生着不全を生着例とし、さらに判定不能例 (治験実施計画書からの逸脱後に生着が認められた症例) を集計から除外したところ、2.5mg/kg 群の生着率は 92.4% (61/66 例) となり、治験成績と外部対照の間に大きな差異は認められなかった。

PMCJ-4-1 試験における前治療として、本剤以外に放射線照射が 58 例 (TBI 49 例、TLI 9 例) に施行されており、また、併用された抗悪性腫瘍薬は CY 単独 21 例、CY+BU 13 例、CY+Ara-C 10 例、CY+VP-16 4 例、BU+L-PAM 5 例、L-PAM+VP-16 5 例、VP-16+Ara-C 7 例、その他 8 例であった。このように、前治療レジメンは多様であり、本剤を投与しない比較対照群もなく、本剤単独の拒絶抑制効果を評価することは非常に困難である。ただし、レジメン間で症例数にばらつきはあるものの、生着率に大きな差異はなく、放射線照射においても、放射線照射の有無による生着率及び TBI (81.6% (40/49 例、生着遅延の 1 例含む)) と TLI (77.8% (7/9 例)) 間の生着率のいずれにおいても大きな差異は認められなかった。

表ト-25 前治療別生着率

前治療に使用した本剤 以外の抗悪性腫瘍薬	症例数	day0~day100 の生着率 % (例数)	生着不全 % (例数)	データ欠測 (判定不能) % (例数)
CY	21	85.7 (18)	14.3 (3)	0.0 (0)
CY+BU	13	100.0 (13)	0.0 (0)	0.0 (0)
CY+Ara-C	10	80.0 (8)	20.0 (2)	0.0 (0)
CY+VP-16	4	75.0 (3)	25.0 (1)	0.0 (0)
BU+L-PAM	5	80.0 (4)	0.0 (0)	20.0 (1)
L-PAM+VP-16	5	80.0 (4)	0.0 (0)	20.0 (1)
VP-16+Ara-C	7	85.7 (6)	0.0 (0)	14.3 (1)
その他	8	37.5 (3)	50.0 (4)	12.5 (1)
放射線照射あり	58	31.0 (47)	12.1 (7)	6.9 (4)
放射線照射なし	15	30.0 (12)	20.0 (3)	0.0 (0)

以上から、本剤を HSCT の前治療として使用することによる拒絶抑制効果は示されているものと機構は判断した。

一方、急性 GVHD 抑制効果に関しては、本剤 2.5mg/kg 群の急性 GVHD 解析対象集団 71 例における grade II 以上、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。

申請者は、本治験は、骨髄移植患者を対象としたものであり、倫理面を考慮し、無治療群を設定しなかったことから、JSHCT 全国データ集計事務局で全ての集計作業を実施した外部対照データの提供を受け、事後的に比較解析を行ったと説明した。提供された外部対照における grade II 以上及び grade III 以上の急性 GVHD 発症率は、ATG/ALG 製剤非使用群で、それぞれ 31.2% (606/1945 例)、12.8% (249/1945 例) であり、ATG/ALG 製剤使用群で、それぞれ 22.7% (27/119 例)、14.3% (17/119 例) であったことから、本剤使用例においても急性 GVHD が抑制されることが示唆されると申請者は説明した。

機構は、本剤使用例において、急性 GVHD が抑制される傾向はみられるものの、外部対照は均一の背景因子を有した集団での治験ではないこと、外部対照の ATG/ALG 製剤使用群には本剤以外の ATG/ALG 製剤の成績が含まれており、本剤と他の ATG/ALG 製剤との GVHD 抑制効果の差異が不明であること、GVHD 予防のための併用薬が多彩であり本剤の GVHD 抑制効果に対する貢献がどの程度であるかが判断できないこと等から、本剤の GVHD 抑制効果が、本試験のみを持って示されているとは判断できないが、本試験のみを持って示されているとは判断できないと機構は考える。

表ト-26 外部対照の GVHD 予防、移植種別 GVHD 発症率比較 (申請者資料より改変)

		2.5mg/kg 群		外部対照			
				ATG/ALG 製剤使用		ATG/ALG 製剤非使用	
		grade II-IV 発症率 (%) (例数)	grade III-IV 発症率 (%) (例数)	grade II-IV 発症率 (%) (例数)	grade III-IV 発症率 (%) (例数)	grade II-IV 発症率 (%) (例数)	grade III-IV 発症率 (%) (例数)
全症例		18.3 (13/71)	9.9 (7/71)	22.7 (27/119)	14.3 (17/119)	31.2 (606/1945)	12.8 (249/1945)
年齢別	15 歳未満	22.6 (7/31)	16.1 (5/31)	19.7 (15/76)	13.2 (10/76)	30.1 (155/515)	13.0 (67/515)
	15 歳以上	15.0 (6/40)	5.0 (2/40)	27.9 (12/43)	16.3 (7/43)	31.5 (451/1430)	12.7 (182/1430)
原疾患別	再生不良性貧血	10.5 (2/19)	5.3 (1/19)	16.0 (8/50)	6.0 (3/50)	22.0 (28/127)	11.0 (14/127)
	急性リンパ性 白血病	23.5 (4/17)	23.5 (4/17)	33.3 (6/18)	22.2 (4/18)	31.5 (180/571)	12.6 (72/571)
	急性骨髄性 白血病*	20.0 (2/10)	10.0 (1/10)	36.4 (4/11)	18.2 (2/11)	28.2 (156/554)	10.1 (56/554)
	慢性骨髄性 白血病†	7.1 (1/14)	0.0 (0/14)	15.0 (3/20)	10.0 (2/20)	34.9 (161/461)	16.1 (74/461)
	骨髄異形成 症候群	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)	27.3 (3/11)	27.3 (3/11)	38.9 (74/190)	16.3 (31/190)
ドナー/HLA 適合度別	HLA 適合同胞	0.0 (0/9)	0.0 (0/9)	2.9 (1/35)	2.9 (1/35)	22.5 (257/1141)	7.6 (87/1141)
	HLA 不適合同胞	20.0 (1/5)	0.0 (0/5)	16.7 (1/6)	0.0 (0/6)	36.4 (24/66)	18.2 (12/66)
	HLA 適合 非血縁	17.3 (9/52)	9.6 (5/52)	30.0 (18/60)	20.0 (12/60)	41.6 (223/536)	18.1 (97/536)
	HLA 不適合 非血縁	—	—	30.0 (3/10)	20.0 (2/10)	63.0 (58/92)	35.9 (33/92)
	HLA 適合 非同胞血縁	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	100.0 (2/2)	50.0 (1/2)	33.3 (20/60)	13.3 (8/60)
	HLA 不適合 非同胞血縁	50.0 (1/2)	0.0 (0/2)	33.3 (2/6)	16.7 (1/6)	48.0 (24/50)	24.0 (12/50)
GVHD 予防法	CsA+MTX	20.3 (13/64)	10.9 (7/64)	23.1 (24/104)	13.5 (14/104)	30.3 (492/1622)	11.8 (192/1622)

\* : 治験においては「急性非リンパ性白血病」

† : 治験においては「慢性白血病」

### 3) 骨髄移植における急性 GVHD の治療

#### i) 有効性の評価結果について

PMCJ-4-2 試験における「GVHD に対する効果」(治験担当医師による改善度評価)のうち投与期間中の最大効果についての有効率は、2.5mg/kg 群が 61.5% (8/13 例)、3.75mg/kg 群が 72.7% (8/11 例)であり、全体では 66.7% (16/24 例)であった。ステロイド抵抗性急性 GVHD に対する有効率は 41.3% (148/358 例)と報告 (*Blood* 77:1821-1828, 1991) されており、予後が不良 (*Blood* 75:1024-1030, 1990、*Blood* 76:1464-1472, 1990) であることに鑑みると、本試験成績は、臨床的には相応の有効性が示されているものと機構は判断した。

急性 GVHD の重症度分類については、本治験で採用された Thomas 分類、Glucksberg 分類の改変 (*Bone Marrow Transplant* 15:825-828, 1995)、JSHCT ガイドライン及び国際骨髄移植登録 (IBMTR) の Severity Index (*Br J Haematol* 97:855-864, 1997) で、各々急性 GVHD の grade 分類が異なっている。機構は、各々の診断基準に従って、本剤の有効性を再解析するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

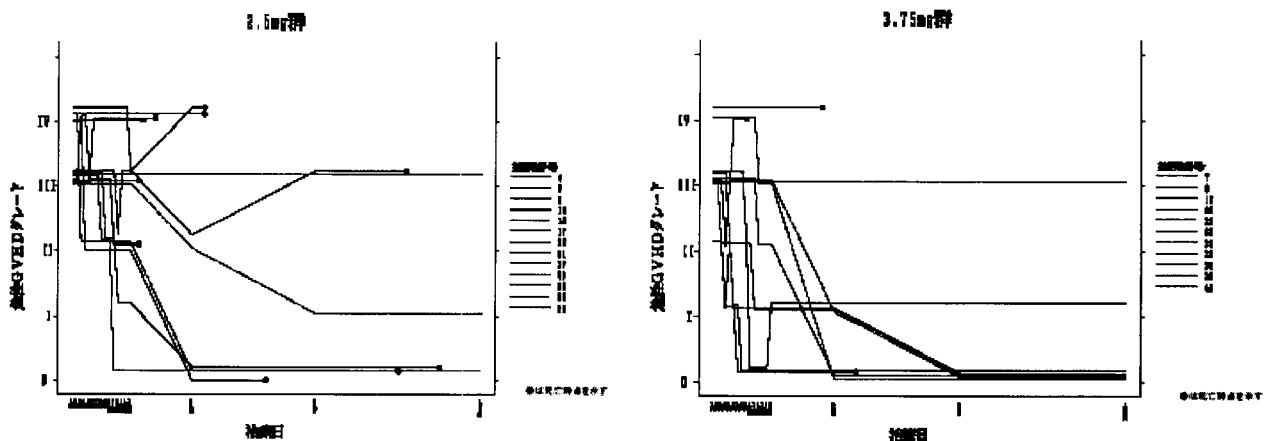
Thomas 分類による grade 改善度と、Glucksberg 分類の改変及び JSHCT ガイドラインによる grade 改善度を比較すると 24 例中 21 例は同じ結果であった。grade 改善度が異なった 3 例のうち 3.75mg/kg 群 1 例(「著効」)は分類による grade の判定の違いが原因で、2.5mg/kg 群 2 例(いずれも「有効」)は Thomas 分類で最大効果と判定された日の臓器別 stage が 3 項目全て揃っていなかったため grade が「not defined」となり、他の日において投与前より改善した stage がなかったため無効となった。また、Thomas 分類による grade 改善度と IBMTR Severity Index の grade 改善度を比較すると 24 例中 20 例は同じ結果であった。grade 改善度が異なった 4 例のうち 3.75mg/kg 群 2 例は分類による grade の判定の違いが原因で、2.5mg/kg 群 2 例(いずれも「有効」)は、前述と同じ症例で臓器別 stage が揃わなかったことが原因であった。以上の結果から、Glucksberg 分類の改変、JSHCT ガイドライン、IBMTR Severity Index の分類による grade 改善度は、分類による grade の判定の違いや臓器別 stage が 3 項目揃わなかったために、grade 改善度が異なった症例が 3~4 例みられたものの、いずれの分類に従っても Thomas 分類と同様な傾向が得られた。

機構は、各診断基準によって、急性 GVHD の改善に大きな差異が見られないことを確認した。

表ト-27 急性 GVHD grade 改善度 (観察期中の最大効果、有効性解析対象)

診断基準	投与群	症例数	著効 (grade2 段階改善) 例数 (%)	有効 (grade1 段階改善) 例数 (%)	無効 (grade 不変又は悪化) 例数 (%)	評価不能 例数 (%)	「有効」以上 例数 (%)
Thomas 分類	2.5mg/kg 群	13	6 (46.2)	3 (23.1)	4 (30.8)	0 (0.0)	9 (69.2)
	3.75mg/kg 群	11	8 (72.7)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	8 (72.7)
	全体	24	14 (58.3)	3 (12.5)	7 (29.2)	0 (0.0)	17 (70.8)
Glucksberg 分類 の改変	2.5mg/kg 群	13	6 (46.2)	1 (7.7)	6 (46.2)	0 (0.0)	7 (53.8)
	3.75mg/kg 群	11	7 (63.6)	0 (0.0)	4 (36.4)	0 (0.0)	7 (63.6)
	全体	24	13 (54.2)	1 (4.2)	10 (41.7)	0 (0.0)	14 (58.3)
JSHCT ガイドライン	2.5mg/kg 群	13	6 (46.2)	1 (7.7)	6 (46.2)	0 (0.0)	7 (53.8)
	3.75mg/kg 群	11	7 (63.6)	0 (0.0)	4 (36.4)	0 (0.0)	7 (63.6)
	全体	24	13 (54.2)	1 (4.2)	10 (41.7)	0 (0.0)	14 (58.3)
IBMTR Severity Index	2.5mg/kg 群	13	6 (46.2)	1 (7.7)	5 (38.5)	1 (7.7)	7 (53.8)
	3.75mg/kg 群	11	7 (63.6)	2 (18.2)	2 (18.2)	0 (0.0)	9 (81.8)
	全体	24	13 (54.2)	3 (12.5)	7 (29.2)	1 (4.2)	16 (66.7)

機構は、各症例の grade 変化を経時的に呈示するよう求めたところ、申請者より下図が提出され、全体的に grade は改善傾向にあることを確認した。なお、grade0 での死亡例は、いずれも GVHD によるものではなく、2.5mg/kg 群では感染症 1 例、脳出血 1 例、肺炎・心膜炎 1 例によるもので、3.75mg/kg 群では静脈閉塞性肝疾患・急性呼吸窮迫症候群 1 例によるものであった。



図トー1 各投与症例の急性 GVHD grade 変化 (投与群別)

さらに、申請者は高用量ステロイド療法が本剤の有効性に与える影響について、以下のように説明した。本治験では、全例でプレドニゾン又はメチルプレドニゾン (mPSL) 2mg/kg 相当以上の高用量のステロイド療法による GVHD に対する前治療を行った後に、本剤が投与されており、前治療のステロイド投与方法としてステロイドパルス療法が 24 例中 21 例 (87.5%) に実施された。mPSL パルス療法実施 21 例の有効率は、66.7% (14/21 例) (2.5mg/kg 群 63.6% (7/11 例)、3.75mg/kg 群 70.0% (7/10 例)) であり、ステロイドパルス療法未実施 3 例の有効率は、66.7% (2/3 例) (2.5mg/kg 群 50.0% (1/2 例)、3.75mg/kg 群 100.0% (1/1 例)) であった。したがって、本剤の GVHD に対する効果は、ステロイドパルス療法の有無にかかわらず大きな差異はないと考える。

機構は、本剤の GVHD に対する効果は、ステロイドパルス療法によらず同程度であるとの申請者の主張は、症例数が少なく、明確な判断は困難なものの、治療法が確立していないステロイド抵抗性急性 GVHD において、本剤の臨床的有用性はあるものと判断した。

#### (4) 治験における安全性の評価結果について

##### 1) 試験間における有害事象プロファイルの差異について

機構は、今回提出された 3 試験は、いずれも対象疾患が異なっていることから、疾患別の差異の検討のために、試験間で 10%以上差のあった有害事象、grade III-IVの有害事象発現頻度、重篤な有害事象発現頻度の説明を求めた。

申請者は、それぞれの試験でみられた有害事象は、元来異なった有害事象を発現する対象集団に対し、本剤が異種タンパク質であることや本剤のリンパ球傷害作用が影響した結果であり、そのため試験間で若干の差異が認められたものと考えたと説明した。

表トー28 試験間に 10%以上差異の認められた有害事象 (SOC)

投与群	2.5mg/kg 群			3.75mg/kg 群		
	PMCI-4 (N=19) 例数 (%)	PMCI-4-1 (N=85) 例数 (%)	PMCI-4-2 (N=16) 例数 (%)	PMCI-4 (N=19) 例数 (%)	PMCI-4-1 (N=6) 例数 (%)	PMCI-4-2 (N=15) 例数 (%)
胃腸障害	9 (47.4)	82 (96.5)	14 (87.5)	12 (63.2)	6 (100.0)	13 (86.7)
感染症および寄生虫症	9 (47.4)	61 (71.8)	7 (43.8)	6 (31.6)	6 (100.0)	7 (46.7)
肝胆道系障害	2 (10.5)	5 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (26.7)
筋骨格系および結合組織障害	14 (73.7)	24 (28.2)	2 (12.5)	12 (63.2)	1 (16.7)	3 (20.0)
血管障害	1 (5.3)	13 (15.3)	5 (31.3)	6 (31.6)	2 (33.3)	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5)	17 (20.0)	4 (25.0)	3 (15.8)	2 (33.3)	1 (6.7)
耳および迷路障害	—	—	—	4 (21.1)	1 (16.7)	0 (0.0)
心臓障害	8 (42.1)	34 (40.0)	7 (43.8)	8 (42.1)	4 (66.7)	5 (33.3)
神経系障害	13 (68.4)	55 (64.7)	5 (31.3)	14 (73.7)	3 (50.0)	4 (26.7)
腎および尿路障害	—	—	—	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (20.0)
精神障害	—	—	—	1 (5.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	19 (100.0)	85 (100.0)	16 (100.0)	19 (100.0)	6 (100.0)	14 (93.3)
皮膚および皮下組織障害	9 (47.4)	53 (62.4)	8 (50.0)	11 (57.9)	4 (66.7)	7 (46.7)

投与群	2.5mg/kg 群			3.75mg/kg 群		
	PM CJ-4 (N=19) 例数 (%)	PM CJ-4-1 (N=85) 例数 (%)	PM CJ-4-2 (N=16) 例数 (%)	PM CJ-4 (N=19) 例数 (%)	PM CJ-4-1 (N=6) 例数 (%)	PM CJ-4-2 (N=15) 例数 (%)
免疫系障害	2 (10.5)	5 (5.9)	5 (31.3)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (33.3)
臨床検査	18 (94.7)	85 (100.0)	16 (100.0)	18 (94.7)	6 (100.0)	15 (100.0)

表ト-29 試験間に 10%以上差異の認められた重篤な副作用 (SOC)

投与群	2.5mg/kg 群			3.75mg/kg 群		
	PM CJ-4 (N=19) 例数 (%)	PM CJ-4-1 (N=85) 例数 (%)	PM CJ-4-2 (N=16) 例数 (%)	PM CJ-4 (N=19) 例数 (%)	PM CJ-4-1 (N=6) 例数 (%)	PM CJ-4-2 (N=15) 例数 (%)
胃腸障害	1 (5.3)	16 (18.8)	3 (18.8)	3 (15.8)	1 (16.7)	3 (20.0)
感染症および寄生虫症	—	—	—	1 (5.3)	3 (50.0)	6 (40.0)
筋骨格系および結合組織障害	—	—	—	3 (15.8)	1 (16.7)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (12.5)	1 (5.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
心臓障害	—	—	—	1 (5.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
神経系障害	2 (10.5)	10 (11.8)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (16.7)	0 (0.0)
腎および尿路障害	—	—	—	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	5 (26.3)	39 (45.9)	3 (18.8)	10 (52.6)	3 (50.0)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	—	—	—	1 (5.3)	1 (16.7)	1 (6.7)
臨床検査	14 (73.7)	72 (84.7)	10 (62.5)	18 (94.7)	5 (83.3)	9 (60.0)

機構は、各試験における特有の有害事象について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

PM CJ-4 試験で認められた特有な副作用として、関節痛、頭痛 NOS といったインフルエンザ様症状があるが、これらはリンパ球傷害という本剤の薬理作用により副次的に各種サイトカインが放出され発現したものと考えられる。これらの症状と免疫複合体型過敏症は、他の ATG/ALG 製剤にも認められている症状である。一方、筋硬直、浮動性めまい (回転性眩暈を除く)、感染 NOS は、再生不良性貧血で認められる症状であるため、原疾患の影響が強いと考えられる。本試験に特有な副作用として臨床検査値異常が多かったが、白血球系及び免疫系細胞の異常は本剤の薬理作用に基づくものであり、血小板数減少、赤血球数減少は原疾患の影響も強いと考えられる。このように、本試験に特有に認められた副作用は、他の ATG/ALG 製剤で既に認められている事象や原疾患で認められる事象であり、既存の ATG/ALG 製剤と大きな差異はないと考える。

なお、PM CJ-4-1 試験で特有に認められた副作用として胃腸障害が多かったのは、骨髄移植の前治療として併用される抗悪性腫瘍薬や放射線照射、移植後に用いられた免疫抑制剤の影響が強いと考えられる。敗血症 NOS については、本剤が T 細胞傷害作用を主作用とする免疫抑制剤であることによるものであり、本剤使用においては専門医による慎重な投与と経過観察が必要と考えられる。

PM CJ-4-2 試験では特有の副作用は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明は妥当と考え、対象疾患特有の問題となる有害事象はないものと判断し、以後の安全性の検討に際しては、3 試験を併合して評価することが可能と判断とした。

## 2) 血清病及び過敏症について

免疫複合体型過敏症 (血清病) は、国内治験では PM CJ-4 試験においてのみ、10.5% (4/38 例) に発現したが、いずれもステロイド剤投与等の対症療法により軽快あるいは消失した。

過敏症に関連する副作用は、主にそう痒症と皮膚炎で、それぞれ国内治験 3 試験併合解析で 33.1% (53/160 例) (2.5mg/kg 群 35.0% (42/120 例)、3.75mg/kg 群 27.5% (11/40 例)) 及び 31.3% (50/160 例) (2.5mg/kg 群 30.8% (37/120 例)、3.75mg/kg 群 32.5% (13/40 例)) であった。

表ト-30 国内治験における過敏症に関連する副作用の発症例数（国内治験3試験併合）

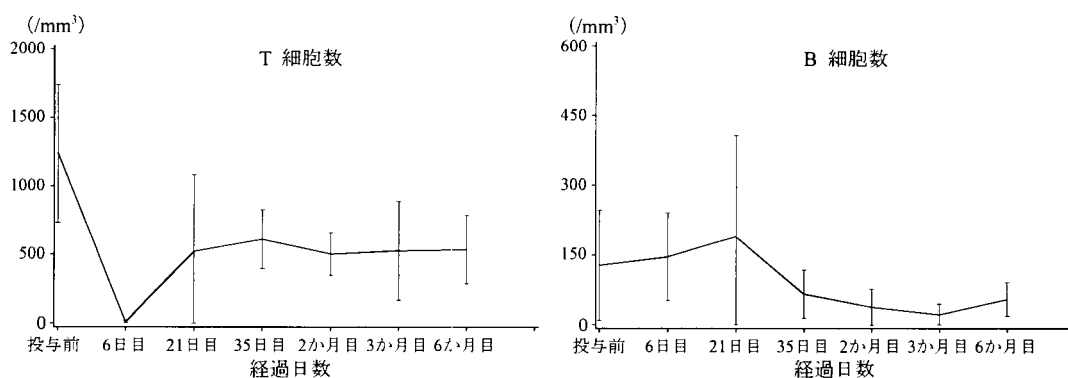
投与群	2.5mg/kg 群 N=120 例数 (%)	3.75mg/kg 群 N=40 例数 (%)	全体 N=160 例数 (%)
過敏症関連副作用合計	55 (45.8)	17 (42.5)	72 (45.0)
そう痒症 NOS	42 (35.0)	11 (27.5)	53 (33.1)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
咽頭浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.6)
顔面浮腫	2 (1.7)	1 (2.5)	3 (1.9)
喉頭浮腫	1 (0.8)	1 (2.5)	2 (1.3)
紅斑	5 (4.2)	1 (2.5)	6 (3.8)
剥脱性皮膚炎 NOS	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚炎 NOS	37 (30.8)	13 (32.5)	50 (31.3)
蕁麻疹 NOS	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.9)

機構は、海外の自発報告、文献報告等による有害事象報告における、血清病及び過敏症に関する報告例数の呈示を求めたところ、申請者は平成14年～平成17年にかけて血清病が48例、過敏症が32例報告されたと回答した。また、本剤の推定投与例数から求めた発症率は、血清病で0.06%（平成16年、9/15,354例）～0.14%（平成14年、17/11,664例）、過敏症では0.06%（平成16年、9/15,354例）～0.07%（平成17年、14/19,713例）であると説明した。その上で、申請者は、前治療により高度の免疫抑制状態にある造血細胞移植患者における検討はなされておらず、文献報告もないものの、アナフィラキシーに関しては本剤の投与開始時点では他の免疫抑制剤が用いられていない可能性があるため、慎重な経過観察及び処置の準備が求められると説明した。

機構は、本剤投与に伴う血清病及び過敏症については、試験投与の実施や必要に応じた前投与の実施により急性のアレルギー症状を回避するとともに、注意して経過観察すべきであると考える。なお、これらについては添付文書の重要な基本的注意にその旨記載され、注意喚起されている。

### 3) 日和見感染症について

PM CJ-4 試験において、下図のように、リンパ球減少遷延化を認めている。



図ト-2 リンパ球数経時的推移（平均値±標準偏差）

PM CJ-4 試験においては、感染症は、安全性解析対象38例中15例（39.5%）に20件認められた。うち1例に、アスペルギルス性肺炎が投与27日目に発症し、本剤との因果関係は否定されなかった。

PM CJ-4-1 試験においては、安全性解析対象91例中67例（73.6%）に感染症及び寄生虫症に分類される有害事象が発現し、うち27例（29.7%）27件に敗血症（敗血症 NOS 及び起病菌が同定された敗血症）が認められた。また、サイトメガロウイルス（CMV）感染が16例（17.6%）17件、CMV 性肺炎が5例（5.5%）5件、CMV 性網膜炎が2例（2.2%）2件、CMV 性肝炎、CMV 性腸炎及び CMV によるウイルス性脳炎 NOS が各1例（1.1%）1件、真菌性肺炎 NOS 2例（2.2%）2件、アスペルギルス性肺炎が1例（1.1%）1件に認められた。間質性肺炎が5例



(5.5%) 5 件に認められたが、うち、2 例 (2.2%) 2 件は治験担当医師により、CMV によるものと指摘された。アデノウイルス感染症は 2 例 (2.2%) に 2 件が認められ、うち 1 例がアデノウイルス type11 による出血性膀胱炎とされた。真菌感染症は 8 例 (8.8%) に 8 件認められ、内訳は真菌による肺炎が 3 例 (3.3%) 3 件 (真菌性肺炎 NOS 2 例 (2.2%) 2 件、アスペルギルス性肺炎 1 例 (1.1%) 1 件)、真菌感染 NOS、深在性真菌症、耳の感染症 NOS、カンジダ感染 NOS 及び性器カンジダ症が各 1 例 (1.1%) 1 件であった。うち、副作用は 2 例 (2.2%) 2 件 (アスペルギルス肺炎、性器カンジダ症) であった。

PM CJ-4-2 試験において、感染症は、安全性解析対象 31 例中 14 例 (45.2%) 23 件に発現し、うち、13 例 14 件が観察期間内に発現した。CMV 感染が 6 例、CMV 性腸炎 2 例が認められた。アデノウイルス感染症は 1 例に発現し、溶血性尿毒症症候群を併発し、本剤投与 48 日目に死亡した。

機構は、公表論文 (*Blood* 98:2942-2947, 2001、*Transplantation* 78:122-127, 2004) をもとに、本剤 4~10mg/kg の用量群間比較試験で、4~8mg/kg 群で 10%程度であった感染症による死亡が 10mg/kg 群では 20%であり、高用量で多い傾向があると報告されていることについて、説明を求めた。

申請者は、前治療で本剤を用いる場合に、総投与量が 10mg/kg を超える投与は感染症を惹起するリスクが高いが、10mg/kg あるいはそれ以下の用量で使用する限りにおいては、本剤は容認できる安全性プロファイルを有しているものと考えたと説明した。さらに、本剤 2.5mg/kg/日 (2~4 日間投与) を用いた日本人 HLA 適合血縁者間の骨髄非破壊的移植において、感染症のリスクが ATG 製剤投与群と非投与群で同等であったとの報告 (*Transplantation* 75:2135-2144, 2003) を踏まえ、本剤の免疫抑制作用による易感染性には留意すべきではあるが、本剤の使用そのものは容認しうるものであると主張した。

機構は、治験において感染症及び寄生虫症に分類された有害事象が発現しており、本剤投与による免疫低下に起因する易感染性は、致命的となりうるため、投与量にかかわらず、適切な予防投与やモニタリングを実施し、感染症発現時には迅速かつ適切に対処すべきであると考えた。なお、この点については添付文書の重要な基本的注意にその旨記載され、注意喚起されている。

#### 4) リンパ増殖性疾患を含む二次性悪性腫瘍について

PM CJ-4-1 試験において、Epstein-Barr ウイルス (EBV) による有害事象が、安全性解析対象 91 例中 2 例 (2.2%) に 2 件認められた。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。申請者は、平成 14 年以降の本剤推定投与例数と有害事象報告例数及び PSUR で報告されたリンパ増殖性疾患 (LPD: lymphoproliferative disease) を下表のように示した。

表ト-31 本剤の推定投与例数と有害事象報告例数及び LPD

報告年度	推定投与例数*	重篤な有害事象報告例数	有害事象報告例数	リンパ増殖性障害報告例数
平成 17 年	19,713	398		10
平成 16 年	15,354	143	15	27
平成 15 年	13,638	60	6	5
平成 14 年	11,664	132	7	28

\*: 推定投与例数は、出荷バイアル数を 1 回の治療で用いる平均的バイアル数 (平成 14 年以前: 35 バイアル、平成 15 年以降: 30 バイアル) で除して推定した。

また、申請者は、Genzyme Polyclonals 社が移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD: posttransplant lymphoproliferative disease) の検討を目的として、平成 6 年 1 月 1 日から平成 13 年 12 月 31 日までの期間に HSCT を実施した 19 施設、1,258 例を対象としたレトロスペクティブな調査を行った結果、PTLD 全発症率は 5.9%であったが、発症率に施設間格差が大きいため、本剤以外の要因が大きく影響していることを示唆していると説明した。その上で、慎重なモニタリングが必要ではあるものの、現在申請中の用法・用量における発症率は概ね容認できるものであると判断していると説明した。

機構は、本剤を前治療として使用する場合には、HSCT を実施すべき適応疾患が存在する以上、結果としての一定の PTLD の発症は許容できること、申請時点で得られた情報から判断して、ATG/ALG 製剤の前治療により、EBV-PTLD の発症率が明らかに多くなるとは判断できないことから、忍容可能と考える。ただし、本剤使用に際しての十分な注意喚起と製造販売後の情報収集が必須であると判断した。

機構は、移植に関わらないLPDに関する注意喚起についての必要性について確認したところ、申請者は、現時点で本剤のリスクの程度を正確に評価することは困難であるが、移植を伴う治療においては本剤が LPD のリスク因子であることが否定できないことから、添付文書の「重大な副作用」の項で、リンパ増殖性疾患として注意喚起を行うと説明した。

機構は、重症再生不良性貧血の治療における免疫療法の第一選択は ATG 製剤と CsA の併用である (*Hematology 2006 American Society of Hematology Education Program Book, American Society of Hematology/High Wire press, 2006*、以下、*Hematology 2006 ASH Education Program Book*) こと、カルシニューリン阻害剤と ATG/ALG 製剤の併用が PTLD リスクを高めることが示唆されるとの公表論文 (*Transplantation 80:193-197, 2005*) があること、再生不良性貧血症例に本剤投与後 LPD 発症の報告例もあること (*Cytokines Mol Ther 2:215-223, 1996, Am J Hematol 52:108-113, 1996*) から、移植の有無にかかわらず、本剤投与後の LPD の発症には注意をするべきであり、製造販売後においても引き続き情報を収集する必要があると考える。

機構は、本剤投与後の二次発癌に関し、国内治験においては二次性悪性腫瘍の発症は認めなかったが、海外の製造販売後調査結果について説明を求めた。

申請者は、特に規定した調査は実施していないことから、自発報告、文献報告及び海外治験の報告例を集積し、平成 14 年～平成 17 年に 18 例が報告されていること、本剤の推定投与例数から推測した発症率が 0% (平成 15 年、0/13,638 例) ~0.07% (平成 17 年、14/19,713 例) であることから、本剤投与後の二次発癌の発現割合は必ずしも高いものではなく、国内治験においても認められていないことから、添付文書での注意喚起は必須ではないと説明した。さらに、本試験における二次性悪性腫瘍発症割合を、JSHCT の外部対照と比較したところ、同程度であり、本剤が二次性悪性腫瘍の発症に影響を与えなかったことが示唆されると説明した。

しかしながら、機構は、HSCT 後の固形癌発現頻度は 10 年で 2.2%、15 年で 6.7% であり、一般に比して 2.7 倍の発癌リスクがある (*N Engl J Med 336:897-904, 1997*) ことも踏まえると、長期にわたる追跡調査が必要であり、製造販売後において、本剤使用患者の PTLD を含めた二次性悪性腫瘍の発現に関して、情報を収集する必要があると考える。

表ト-32 国内治験成績と外部対照との二次性悪性腫瘍の発症率 (申請者資料より改変)

項目	外部対照						治験成績 (安全性解析対象)		
	ATG/ALG 非使用			ATG/ALG 使用 (参考)			N	発症割合	発症例数
	N <sup>‡</sup>	発症割合	発症例数	N <sup>‡</sup>	発症割合	発症例数			
再生不良性貧血	120	2.5	3	49	0.0	0	24	4.2	1
急性リンパ性白血病	551	1.3	7	20	5.0	1	19	5.3	1
急性骨髄性白血病*	521	0.2	1	11	0.0	0	14	0.0	0
慢性骨髄性白血病†	421	2.1	9	19	0.0	0	18	0.0	0
骨髄異形成症候群	172	1.2	2	12	0.0	0	6	0.0	0
その他	40	2.5	1	10	0.0	0	10	0.0	0

\*: 治験においては「急性非リンパ性白血病」

†: 治験においては「慢性白血病」

‡: JSHCT の集計例数のうちデータ欠損の症例を除いた症例数

##### 5) 間質性肺炎について

PM CJ-4-1 試験においては、間質性肺炎が 5/91 例 (5.5%) 5 件 (うち 2 例 (2.2%) 2 件は CMV による) 発現し、うち 4 例が死亡している。また、他の 1 例において、死因が呼吸障害 NOS となっていたが、治験担当医師の記載は呼吸障害 (びまん性間質性肺炎、肺胞出血) となっていた。

PM CJ-4-2 試験において、間質性肺炎は 3/31 例 (9.7%) 発現 (うち 1 例 (6.3%) は治験薬投与開始前に発現) し、うち 1 例は気胸を併発し、他の 1 例は急性 GVHD を併発し、死亡に至つ

た。

表ト-33 間質性肺炎を来した症例一覧

試験名	症例番号	投与群 (mg/kg)	発現日*	因果関係
PMCJ-4-1	7	2.5	60	関連不明
	14	3.75	238	関連ないとはいえない
	25	2.5	66	関連不明
	29	2.5	82	関連不明
	57	2.5	16	あきらかに関係あり
PMCJ-4-2	6	2.5	-†	関連なし
	18	3.75	5	関連ないとはいえない
	36	2.5	30	関連なし

\*: 本投与開始日を1日目

†: 治験薬投与開始前に発現

機構は、間質性肺炎に対する注意喚起の必要性について説明を求めたところ、申請者は、添付文書の重大な副作用の項において、下記の記載による注意喚起を行う旨を回答し、機構はこれを了承した。

間質性肺炎（3.8%）…間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

#### (5) 臨床的位置付けについて

##### 1) 重症・中等症の再生不良性貧血の治療

機構は、文献を参考に、再生不良性貧血重症例及び中等症例における治療成績について、以下の事項を確認した。

##### 【免疫抑制療法の治療成績】

- 122 例の重症再生不良性貧血に対する免疫抑制療法のコホート研究の結果、5 年再発率は 35%であった (*JAMA* 289:1130-1135, 2003)。

##### 【ATG/ALG 製剤の治療成績】

- ウマ ATG 製剤が第一選択薬として通常推奨されており、ウサギ ATG 製剤はウマ ATG 製剤に無効又は不耐性の患者の第二選択薬として用いられているのが一般的である (*Blood* 96:296a-297a, 2000, *Br J Haematol* 107:330-334, 1999)。
- 一次治療としてウマ ATG 製剤又はウサギ ATG 製剤を投与し、その無効例又は再発例に対して、二次治療として再びいずれかの薬剤を投与した治療効果をレトロスペクティブに比較した結果、一次治療では、ウマ ATG 製剤投与 80 例中、有効 42 例 (52% (有効例のうち 6 例が再発)) であり、ウサギ ATG 製剤投与 11 例中、有効 0 例 (0%) であった。一次治療としての有効性については更なる検討が必要 (*Blood* 96:296a-297a, 2000)。
- 昭和 58 年から行われた厚生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において、ウサギ ATG 製剤 2.5mg/kg/日、5 日間投与の検討が行われていた。その結果、本剤の有効率は 18.2% であり、他の免疫抑制剤 (ALG 及び ATG 製剤等) と同程度の有用性があると評価された (*臨床血液* 33:885-887, 1992)。

表ト-34 主な文献成績

対象	レジメン	症例数	年齢	奏効率 (%) (評価時期)	生存率 (%) (評価時期)	再発率 (%) (評価時期)	出典
重症	40mg/kg/日 ウマ ATG 4 日間、1mg/kg/日 mPSL 約 2 週間、12 (18 歳以下 15) mg/kg/日 CsA で開始 (血中濃度 200 (400ng/mL で維持))	122	18 歳以下 31 例、18 歳超 91 例	61 (6 か月)	55 (7 年)	55 (5 年)	<i>JAMA</i> 289: 1130-1135, 2003
中等症		73	14 歳～40 歳	46.6 (6 か月)	NA	NA	<i>Int J Hematol</i> 78: 133-138, 2003
重症	20mg/kg ウマ ATG 8 日間 +10mg/kg/日 3 か月 CsA	131	83 例、41 歳以上 73 例	50.4 (6 か月)	69.3 (6 年)	12.10	
最重症		25		22.9			

対象	レジメン	症例数	年齢	奏効率 (%) (評価時期)	生存率 (%) (評価時期)	再発率 (%) (評価時期)	出典
				(6か月)			
重症、 非重症	0.75mL/kg ウマ ATG 8日間 +5mg/kg mPSL6日間	41	中央値 32歳 (2-67歳)	46 (6か月)	54 (11.3年)	30	<i>N Engl J Med</i> 324: 1297-1304, 1991、
重症	ウマ ATG+mPSL+12mg/kg (小児 500mg/m <sup>2</sup> ) CsA (血 中濃度は day1 (day28 : 500 (800ng/mLに調整)	43	中央値 32歳 (7-80歳)	70 (6か月)	58 (11.3年)	45	<i>Blood</i> 101: 1236-1242, 2003
重症	15mg/kg ウマ ALG+5mg/kg CsA/G-CSF	100	平均 16歳 (1-72歳)	77	87 (5年)	NA	<i>Blood</i> 95: 1931-1934, 2000
中等症	15mg/kg ウマ ATG+5mg/kg CsA	54	中央値 29歳 (1-67歳)	74	91 (3年)	0	<i>Blood</i> 93: 2191-2195, 1999
	5mg/kg CsA	61	中央値 35歳 (17-84歳)	46	93 (3年)	0	
重症	3.5mg/kg ウサギ ATG + 2mg/kg mPSL + 5mg/kg CsA+5μg/kg G-CSF	30	中央値 18.5 歳 (2-67歳)	77	93	NA	<i>Br J Haematol</i> 107: 330-334, 1999
重症	15mg/kg ウマ ALG+mPSL +2mg/kg oxymetholone	69	中央値 27歳 (1-69歳)	56 (day120)	71 (3年)	NA	<i>Br J Haematol</i> 83: 145-151, 1993
	15mg/kg ウマ ALG+mPSL	65	中央値 27歳 (3-75歳)	40 (day120)	65 (3年)	NA	

#### 【ATG/ALG vs. HSCT】

- 免疫抑制療法と同種 HSCT のランダム化比較試験は実施されていない。
- JSHCT は、平成 3 年から平成 16 年までに実施された再生不良性貧血に対する HSCT は小児 (16 歳未満) では合計 493 例、成人 (16 歳以上) では合計 597 例と報告している (JSHCT 平成 17 年度全国調査報告書)。
- 本邦における血縁者間同種 HSCT 306 例での 5 年生存率は 83.4% (95%CI : 78.6~87.2%)、非血縁者間同種 HSCT 176 例では 56.5% (95%CI : 48.4~63.8%)であった (JSHCT 平成 18 年度全国調査報告書)。
- 昭和 53 年から平成 3 年までに HLA 適合血縁者間移植を受けた 168 例 (SCT 群) と免疫抑制療法 (ALG 製剤) で治療された小児及び成人 SAA 227 例 (IS 群) の長期予後と比較し、全体では SCT 群 69%に対し IS 群 38%の 15 年生存率であり、IS 群に比し SCT 群で有意に優れた結果であった (*Ann Intern Med* 126:107-115, 1997)。
- 成人における重症あるいは最重症再生不良性貧血を対象とした多施設共同非ランダム化試験において、同種 HSCT は免疫抑制療法と比較して、6 年生存率 (69% vs. 79%) で優れていた (*Int J Hematol* 78:133-138, 2003)。
- EBMT (the European group for blood and marrow transplantation) では、3669 例の重症再生不良性貧血患者の治療成績をもとに、免疫抑制療法と同種 HSCT はともに 80%以上の生存率を示している (*Semin Hematol* 37:69-80, 2000)。
- 小児及び若年成人においては、HLA 適合血縁者がいる場合には、一次治療として同種 HSCT を施行すべきである。30~35 歳以上では免疫抑制療法が一次治療、同種 HSCT はサルベージ療法として位置付けられる (*Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:110-117, 2005)。

#### 【二次治療】

- 一次治療無効例又は再発例に対して、二次治療としての治療効果をレトロスペクティブに比較した結果、ウマ ATG 製剤投与 13 例中、有効 4 例 (31%)、ウサギ ATG 製剤投与 21 例中、有効 6 例 (29%) で、ATG 製剤による一次治療で無効であった再生不良性貧血患者に対する二次治療としてのウサギ ATG 製剤の投与は、ウマ ATG 製剤と同程度の有効性を示すことが示唆された。 (*Blood* 96:296a-297a, 2000)。
- EBMT では、初回免疫抑制療法が奏効しなかった場合、2 回目の免疫抑制療法の奏効率は 43%でその生存率 (13 年) は 68.5%とされている。初回免疫抑制療法反応例の生存率 80.4%と比較すると劣る成績であるが、初回免疫抑制療法不応例でその後支持療法のみを受けた症例の生存率 24.4%と比較すればその有効性は明らかである (*Bone Marrow Transplant* 15 (suppl. 2) :65a, 1995)。
- ウマ ATG/CsA の初回治療不応 30 例に対するウサギ ATG/CsA サルベージ療法では、奏効率 (輸血非依存率) 77% (23/30 例)、全生存率は 93% (観察期間中央値 914 日、範囲 121~2,278 日)、再発例はなかった (*Br J Haematol* 107:330-334, 1999)。また、奏効に対する性差 (女性が有効性が低い) が報告されている。

申請者は、本剤を中等症・重症再生不良性貧血の一次治療に用いた際の集計は治験成績以外にないものの、二次治療成績の知見から本剤を初回の免疫抑制療法に用いた際にも、これに近い有効性が期待できると説明し、HLA 適合同胞間骨髄移植の適用とならない患者に対する初回、もしくはウマ ATG 製剤による初回治療後の無効例・再発例に対する二次治療に使用可能な薬剤と位置付けられると説明した。

機構は、「重症・中等症の再生不良性貧血」の治療戦略における本剤の位置付けとして、以下

のように理解している。

一次治療では、中等症においては ATG 製剤あるいは ATG 製剤と CsA の併用による免疫抑制療法が選択され、重症例では、①年齢が 40 歳未満で HLA 一致血縁者ドナーが得られた場合、②年齢 40～50 歳において HLA 一致血縁者ドナーが得られた場合は HSCT が適応とされ、骨髄移植の適応とならない症例（通常、年齢が 51 歳以上及び HLA 一致同胞ドナーが得られない場合）に対しては、ATG 製剤を含む免疫抑制療法が選択される。

機構は、「重症・中等症の再生不良性貧血」に対する治療戦略の中で、本剤と既承認の ATG/ALG 製剤との使い分けについて説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

現時点で患者背景等による ATG/ALG 製剤の使い分けについて説明困難な状況にある。本治験における対象と同程度の重症度を有し、同種骨髄移植の適応とならない再生不良性貧血患者においては、ATG 製剤を中心とした免疫抑制療法以外に治療の選択肢がないのが実情であり、加えて本邦において再生不良性貧血に使用可能な ATG/ALG 製剤は 2 剤と限られている。医療現場においては、新たな治療選択肢が望まれており、既存の ATG/ALG 製剤とは由来動物種あるいは抗原が異なる本剤の臨床適応は医療上の必要性が高いと考えられる。

機構は、抗原が異なるウサギ ALG と本剤の位置付けについて、薬理学的観点及び臨床的観点から説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

臨床効果との関連については、ATG/ALG 製剤のヒト細胞表面抗原に対する特異性及び活性の違いが、臨床効果の違いの一因となることが示唆されている (*Curr Ther Res Clin Exp* 56:671-677, 1995)。再生不良性貧血の病態は一元的に説明することのできない症例毎に異なった「heterogeneous disease」であり (*Ann Intern Med* 130:193-201, 1999)、複数の実験結果から免疫抑制以外の様々な作用を有していることが明らかである ATG/ALG 製剤は、ともに再生不良性貧血に対する治療薬としての存在意義はあるものと考えられる。

以上から、機構は、本剤は既存の ATG/ALG 製剤と由来動物種あるいは抗原が異なることから、医療上の有用性が高いことに関して異論はないものの、以下のように考える。

欧州においては第一選択にウマ ATG 製剤が、第二選択には、同一の ATG 製剤を再投与した場合アナフィラキシーあるいはその他の重篤な過敏症状のリスクが高いと考えられることを理由に、ウサギ ATG 製剤が一般に使用されている (*Blood Rev* 14:157-171, 2000)。また、*Hematology 2006 ASH Education Program Book* においても、まずウマ ATG 製剤を使用し、二次治療として本剤が使用することが推奨されている。その他、多くの文献において、ATG/ALG 製剤中で、本剤は第二選択薬として一般に使用されるとされている (*Blood Rev* 14:157-171, 2000)。

PM CJ-4 試験においては、有効性解析対象 28 例のうち、ATG/ALG 製剤による治療歴「無」は 82.1% (23/28 例)、「有」は 17.9% (5/28 例)であった。ATG/ALG 製剤未治療例における本剤の有効率が 21.7% (5/23 例)であったことは、本剤の有効性を示唆するものの、ATG/ALG 製剤の複数回投与の症例 5 例 (2.5mg/kg 群 2 例、3.75mg/kg 群 3 例)の有効率は 0.0%であった (下表)。

表ト-35 ATG/ALG 製剤による治療経験別臨床効果 (有効性解析対象)

ATG/ALG 治療歴	投与群	症例数	臨床効果					有効以上 (有効率*)
			著効	有効	やや 有効	無効	判定 不能	
無	2.5mg/kg 群	13	2	0	0	4	7	2 (15.4)
	3.75mg/kg 群	10	1	2	1	2	4	3 (30.0)
	全体	23	3	2	1	6	11	5 (21.7)
有	2.5mg/kg 群	2	0	0	0	0	2	0 (0)
	3.75mg/kg 群	3	0	0	0	1	2	0 (0)
	全体	5	0	0	0	1	4	0 (0)

\* : 有効率 : 例数 (%)、分母に判定不能を含む「有効」以上の症例の割合

また、併用薬違反あるいは検査値の欠損により「判定不能」あるいは「有効性解析対象除外」とされた ATG/ALG 製剤既治療例 2 例は、治験担当医師判定では有効であったものの、判定委

員会判定での有効率は0% (0/2例)であり、有効性が示されていない。この理由について、申請者は、①該当する症例がいずれも初回免疫抑制療法から6か月以上の間隔をおいた症例であったこと、②罹病期間の長期化した症例が多かったことを挙げて説明しているが、いずれも推論の域を出ず、論拠に乏しいと考える。しかしながら、ASHにおいても、ウマATG製剤と本剤の前向き比較試験は存在しないことから、ウマATG製剤使用後の二次治療としてのウマATG製剤か本剤の選択は、前治療時の副作用の程度や施設毎の治療方針の差異に依存する、と記載されており (Hematology 2006 ASH Education Program Book)、薬理的観点からも、本剤の有効性は決して期待できないものではないと考える。

一方、ウサギALG製剤との使い分けに関しては、再生不良性貧血の適応を有するウサギALG製剤が承認されている国は日本以外に無く、使用状況及び位置付けについては、日本国内及び海外のいずれにおいても情報が乏しく、申請者の回答通り、明確な結論を得るに至っていない。ただし、「重症・中等症の再生不良性貧血」に対する効能・効果を有するウサギALG製剤の概括全般改善度における6か月後の改善率 (中等度改善以上の症例の割合) は33.3% (3/9例) (ゼットブリン®注 添付文書 平成17年8月改訂) で、本剤の6か月後の有効率は38.5% (5/13例) (ウサギALG製剤との比較のために「判定不能」を除いた) と大きな差異はないものと考えられる。同様に、ウマATG製剤においても6か月後の有効率は38.1% (8/21例) (リンフォグロブリン®注射液 100mg 添付文書 平成19年4月改訂) で、大きな差異はないものと考えられた。

以上から、ATGとALGとの直接比較、あるいは、ATG製剤での免疫動物別による直接比較の情報はなく (Wintrobe's Clinical Hematology 11<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2004)、今回提出された治験成績においても明らかにされていないため、本剤の使い分けに関しては明確にされていないが、動物種の異なる製剤が選択できることは臨床的にも重要であると考えられる。

## 2) 骨髄移植における拒絶反応及び急性GVHDの抑制

機構は、文献を参考に、前治療におけるATG/ALG製剤による急性GVHD抑制について、以下の事項を確認した。

- 平成3年から平成14年までに第1回の同種HSCTを行った成人患者 (16歳以上) における急性GVHDは、全疾患において91.9% (8058/8767例) に発症し、うち、gradeⅢの急性GVHDは7.7% (674/8767例)、gradeⅣの急性GVHDは4.8% (417/8767例) に発症した (JSHCT平成16年度全国調査報告書)。
- 52例の急性白血病に対する非血縁者間同種HSCTを対象としたレトロスペクティブな matched cohort study において、前治療としてCY+TBI (ATG製剤群 12-14.4Gy 分割照射、対照群 10Gy 一括照射) を使用し、ウサギATG製剤 (2mg/kg/日、5日間) の上乘せ効果を調べたところ、再発率に有意差は認めなかったものの、5年無再発死亡率はATG製剤群 (19%) 対照群 (35%) であり、また全生存率においてはATG製剤群が有意に優れていた (Bone Marrow Transplant 29:391-397, 2002)。
- 102例の再発標準危険群の骨髄性白血病に対するHLA適合血縁者間同種HSCTにおいて、ATG製剤使用群 (45例) とATG製剤非使用群 (57例) のgradeⅡ-Ⅳの急性GVHD発症率は47% vs. 20%、gradeⅢ-Ⅳの急性GVHD発症率は32% vs. 7%であり、ATG非使用群に比して有意に良好な成績が報告された (Bone Marrow Transplant 29:683-689, 2002)。
- GITMO (Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo) から、109例のHLA適合非血縁者間同種HSCTを対象としたウサギATG製剤 (3.75mg/kgを2日間あるいは4日間) 群と非投与群でのランダム化試験の結果、gradeⅢ以上の急性GVHD発症率は非投与群に比し15mg/kgウサギATG製剤投与群で有意に減少 (50% vs. 11%) したものの、致命的な感染症の合併が多く、1年移植関連死亡率 (49% vs. 47%)、1年生存率 (43% vs. 43%) 及び再発率 (18% vs. 36%) では有意差が認められなかった (Blood 98:2942-2947, 2001)。
- HLA適合血縁者間同種HSCTでは、国際的にも成人の標準的GVHD予防法はshort-MTX+CsAである (Bone Marrow Transplant 19:577-600, 1997)。
- 急性GVHDの頻度の低い小児や、その頻度の高い同種HSCTにおいては、標準的な予防法は確立していない (名古屋BMTグループ、造血細胞移植マニュアル第三版改訂新版 日本医学館, 2004)。

造血器悪性腫瘍に対する同種HSCTの前治療は、悪性腫瘍細胞の根絶と輸注された幹細胞の拒絶予防を目的として実施され、非腫瘍性疾患に対する同種HSCTの前治療は、幹細胞の拒絶予防のみを目的として実施される (三輪血液病学 第三版 文光堂, 2006)。EBMTの急性骨髄性白血病 (AML) 及び急性リンパ芽球性白血病 (ALL) を対象とした同種HSCTの成績は、骨髄移植及び末梢血幹細胞移植をあわせて、生着率が93.2% (3,229/3,465例) (J Clin Oncol 20:4655-4664, 2002) で、日本骨髄移植財団の重症再生不良性貧血に対する同種HSCTの生着率が95.1% (137/144例) (Blood 100:799-803, 2002)、白血病及び再生不良性貧血を対象とした非血縁者間骨髄移植での生着率が94.7% (449/474例) (Bone Marrow Transplant 24:995-1003, 1999)

であり、これらと比較すると、PM CJ-4-1 試験における、生着解析対象集団における day0～day100 における生着率 (2.5mg/kg 群 81.4% (57/70 例)、3.75mg/kg 群で 66.7% (2/3 例)、全体で 80.8% (59/73 例)) は、やや劣る。しかしながら、前治療レジメンの選択に際しては、対象疾患、放射線治療歴や年齢等の患者背景、移植様式等が考慮されるが、薬理学的に免疫抑制作用が示されている ATG/ALG 製剤は、幹細胞の拒絶予防を目的とした選択肢の一つとして、確立された位置付けにあるものと機構は理解している。

### 3) 急性 GVHD の治療

機構は、文献を参考に、急性 GVHD の治療に関して、以下の事項を確認した。

- GVHD の治療は grade 分類 (*Bone Marrow Transplant* 25:825-828, 1995) grade II 以上で必要とされ、grade III 以上では重度の多臓器障害が認められ、生存率の減少と関連する (*Wintrobe's Clinical Hematology 11<sup>th</sup> edition*, Lippincott Williams&Wilkins, 2004)。
- 2 施設の後ろ向き解析によると、58 例のステロイド抵抗性急性 GVHD に対してウマ ATG 製剤を 9 日間 (中央値、範囲 3-39 日間) 使用した結果、評価不能の 6 例を除いた 52 例中 16 例 (31%) に改善が認められたが、47 例 (90%) は ATG 製剤治療後中央値 40 日で死亡した。死亡の内訳は急性 GVHD の進行及び/あるいは感染 38 例 (74%)、急性呼吸窮迫症候群 8 例 (15%)、再発 6 例 (11%) であった。 (*Bone Marrow Transplant* 27:1059-64, 2001)。

機構は、急性 GVHD の治療においては、ATG/ALG 製剤がステロイド、CsA、FK506 等と併用されることが少なくないと考えられることから、今般の PM CJ-4-2 試験において併用薬が用いられた症例を尋ねたところ、有効性解析対象 24 例のうち 22 例で他剤と併用されており、ステロイド+FK506 が 5 例、ステロイド+CsA が 9 例、ステロイドが 3 例等であったことから、本試験成績は実際の ATG/ALG 製剤の臨床的使用状況を反映しているものと考えられ、臨床現場における有効性についての乖離はないものと考えられると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

機構は、「骨髄移植後の急性 GVHD」の治療戦略において、各々の ATG/ALG 製剤の本邦における臨床的位置付けを説明するよう申請者に求めたところ、ATG/ALG 製剤は歴史的に使用されているものの、その有用性について明確なコンセンサスが得られておらず、また、各 ATG/ALG 製剤の相互的位置付けは検討されるに至っていないと説明した。

機構は、以下のように判断する。

申請者の説明は理解するものの、JSHCT ガイドラインには、二次治療薬として、ATG 製剤はステロイドパルス療法及びタクロリムス療法と併記されており、二次治療の選択肢の一つと位置付けられている。また、PM CJ-4-2 試験において前治療として mPSL パルス療法を実施した症例における本剤の有効率が 66.7% (14/21 例) であったことから、治療法が確立していないステロイド抵抗性急性 GVHD において、本剤は有用である。さらに、現状では、ステロイドに ATG 製剤を加えることによっても長期の臨床的な利益が望めない状況である (*Biol Blood Marrow Transplant* 6:441-447, 2000) が、現時点では急性 GVHD が致命的であって、ATG 製剤を使用する以上の成績は望めないという観点から、動物種の異なる ATG 製剤である本剤を治療選択肢として臨床現場に供することは有用である。

### (6) 効能・効果について

申請時効能・効果は「重症・中等症の再生不良性貧血」及び「骨髄移植における拒絶反応及び急性移植片対宿主病の抑制」であった。機構は、試験結果を踏まえ、効能・効果は、「重症・中等症の再生不良性貧血」、「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」が妥当であると判断した。以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。以下に、機構の判断の詳細を記載する。

欧州、米国、日本の血液専門医師による Consensus Conference において作成された再生不良性貧血の免疫抑制療法及び非血縁者間移植に関する治療ガイドラインでは、重症・非重症例ともに ATG 製剤±CsA が標準レジメンとされている (*Int J Hematol* 72:118-123, 2000)。また、EBMT の検討では、非重症例であっても、CsA 単独療法よりも ATG 製剤と CsA の併用療法の方が 6 か月時点での有効率が有意に高いことが示されており (74% (40/54 例) vs. 46% (28/61 例))

(Blood 93:2191-2195, 1999)、ASHにおいても、輸血依存時には非重症例に対しても ATG+CsA が一次治療として推奨されている (Hematology 2006 ASH Education Program Book)。本邦においても、非重症例に対して、輸血非依存的な症例や入院が困難な場合には、最初は CsA やタンパク同化ステロイドから治療を開始してもよいが、2~3 か月以上これらの治療を継続して奏効しない場合には、速やかに ATG 療法に移行すべき (三輪血液病学 第三版 文光堂, 2006) とされている。再生不良性貧血の治療方針は、年齢と重症度を考慮して決定されることに鑑みると、(軽症例においても年齢によっては本剤を使用する可能性はあるものの) 一般的に軽症例に対しては、無治療で経過観察するかタンパク同化ステロイド剤が投与される (標準血液病学 医学書院, 2000) こと、国内治験において軽症例に対する有効性・安全性が確認されていないことから、既承認であるウマ ATG 及びウサギ ALG に準じ、効能・効果は「重症・中等症の再生不良性貧血」とし、効能・効果に関連する使用上の注意に「厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班・再生不良性貧血の重症度分類」を記載することが妥当と考える。

機構は、本剤の骨髄非破壊性 HSCT を含む RIST における本剤の前治療としての使用に関して申請者に尋ねたところ、RIST に対する治験成績の集積は十分ではなく、現時点においては、臨床研究のレベルで実施されるべき移植とされているとの見解を示し、現時点で本剤の RIST への適用の可否について明言することは困難であると説明した。

機構は、「(3) 有効性の評価について」及び「(5) 臨床的位置付けについて」の項で前述したように、本治験においては、本剤による GVHD の抑制効果は提出された試験成績のみをもって判断することは困難であると考え。しかしながら、骨髄破壊的 HSCT と RIST のいずれの場合においても、同種 HSCT の第一義はドナー細胞の生着であり、PMCJ-4-1 試験において、本剤を HSCT の前治療として使用することによる拒絶抑制効果は示されており、原疾患による生着率に特段の差異は認められていない。したがって、PMCJ-4-1 試験において、RIST 実施症例はなく、RIST における本剤の生着の有無は確認されていないものの、薬理的に本剤による免疫抑制によってドナー細胞の生着が十分に期待できることから、RIST も含め、効能・効果を「造血幹細胞移植の前治療」とすることが妥当と判断した。

表ト-36 基礎疾患別生着率

基礎疾患	生着日別生着率 (例数)			生着不全	データ欠測 (判定不能)
	day 0~ day30	day 31~ day100	day 0~ day100		
再生不良性貧血 (18 例)	83.3 (15)	0.0 (0)	83.3 (15)	16.7 (3)	0.0 (0)
急性リンパ性白血病 (17 例)	76.5 (13)	5.9 (1)	82.4 (14)	11.8 (2)	5.9 (1)
急性非リンパ性白血病 (10 例)	80.0 (8)	0.0 (0)	80.0 (8)	0.0 (0)	20.0 (2)
慢性白血病 (16 例)	87.5 (14)	0.0 (0)	87.5 (14)	6.3 (1)	6.3 (1)
骨髄異形成症候群 (5 例)	80.0 (4)	0.0 (0)	80.0 (4)	20.0 (1)	0.0 (0)
その他 (7 例)	57.1 (4)	0.0 (0)	57.1 (4)	42.9 (3)	0.0 (0)

急性 GVHD の治療は「原則的に重症度 grade II 以上」(JSHCT ガイドライン) であり、grade II 以上を対象とした急性 GVHD の治療の治験において、一定の有効性は認められている (「(3) 有効性の評価について」の項参照)。一方、ステロイドパルス療法未実施例における有効率は 66.7% (2/3 例) であるが、解析対象例数は 3 例にすぎない。「(5) 臨床的位置付けについて」の項でも前述したように、本剤は通常ステロイド抵抗例に使用されるべきものであるが、現時点で確立された定義はない。その上、申請者が、治験において急性 GVHD の治験に一次治療有効例が組み入れられることはあり得ず、ステロイド抵抗性の被験者が組み入れられることは自明と説明しているように、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を前提として考えた場合、本剤の適用となる患者は一次治療無効例である以上、「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」の効能・効果にステロイド抵抗性である旨追記する必要はないと機構は考える。

#### (7) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、再生不良性貧血の治療においては 2.5~3.75mg/kg/日、5



日間投与、HSCTの前治療としては2.5mg/kg/日、4日間投与、急性GVHDの治療においては2.5～3.75mg/kg/日、5日間投与が妥当であると判断した。また、本剤を投与する際には、試験投与及びステロイド前投与を行うこと、本剤投与時には6時間以上かけて緩徐に点滴静注することを注意喚起する必要があると判断した。しかしながら、現時点までに得られている日本人での情報は、少数の第Ⅱ相試験成績に基づくものであり、決して最適化がなされているとは判断できない。したがって、製造販売後も引き続き情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

以下に機構の判断の詳細を記載する。

### 1) 試験投与について

各試験において、試験投与として、本剤1バイアルを添付の注射用水5mLで溶解後、その0.5mL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された。

再生不良性貧血の治療において、試験投与を実施しなかった1例に、投与1日目に悪寒、末梢冷感が認められ、ショック症状に対する対処がなされた。また、急性GVHDの治療に対する試験において、1例(3.75mg/kg群)で、試験投与終了後、本投与に移行したものの、アナフィラキシー反応のため投与を中止した。

機構は、試験投与の必要性について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

提出された3試験の併合解析では、安全性解析対象症例160例のうち、試験投与を行った症例は127例、試験投与を行わなかった症例は33例であった。症例数に差異はあるものの、過敏症に関する事象に着目すると、試験投与を行った1例にアナフィラキシー反応が認められたが、特に副作用発現率の高かったそう痒症NOSと皮膚炎NOSについては、試験投与を行った症例で副作用発現率が低い傾向が認められた。以上の結果から、本剤を投与する前に、本剤を少量投与する試験投与は有用であると考えられる。

表ト-37 試験投与の有無別・副作用一覧(3試験併合)

有害事象	試験投与あり			試験投与なし		
	2.5mg/kg群 N=90 例数(%)	3.75mg/kg群 N=37 例数(%)	全体 N=127 例数(%)	2.5mg/kg群 N=30 例数(%)	3.75mg/kg群 N=3 例数(%)	全体 N=33 例数(%)
咽頭浮腫	—	—	—	1(3.3)	—	1(3.0)
喉頭浮腫	1(1.1)	1(2.7)	2(1.6)	—	—	—
そう痒症NOS	32(35.6)	9(24.3)	41(32.3)	10(33.3)	2(66.7)	12(36.4)
顔面浮腫	2(2.2)	1(2.7)	3(2.4)	—	—	—
紅斑	4(4.4)	1(2.7)	5(3.9)	1(3.3)	—	1(3.0)
剥脱性皮膚炎NOS	1(1.1)	—	1(0.8)	—	—	—
皮膚炎NOS	26(28.9)	11(29.7)	37(29.1)	11(36.7)	2(66.7)	13(39.4)
蕁麻疹NOS	2(2.2)	—	2(1.6)	1(3.3)	—	1(3.0)
アナフィラキシー反応	—	1(2.7)	1(0.8)	—	—	—
免疫複合体型過敏症	2(2.2)	2(5.4)	4(3.1)	—	—	—

機構は、海外主要国(米国、カナダ、フランス、イタリア、ドイツ)の添付文書には、試験投与の規定はなされておらず、カナダ及びドイツではプリックテストが試験投与と位置付けられていること、類薬のゼットブリン®では、プリックテストしか実施していないこと、また、提出された試験成績では症例数が少ないことから、本結果を踏まえて、試験投与の有用性を判断することは困難と考える。しかしながら、類薬のウマATG製剤では試験投与が添付文書に記載されていること、また、本剤において試験投与を実施しなかった1例にショック症状が認められていることから、試験投与の必要性を否定するものではないと考える。したがって、当面、試験投与を実施することとし、製造販売後も引き続き情報を収集して、検討を続ける必要があると考える。

### 2) 前投薬について

国内試験において、前投薬の規定はなされておらず、試験実施計画書には「ショック等の防止のためステロイド剤の使用については各施設毎に決める」と記載されていた。

機構は、本剤を投与する前の前投薬の必要性について説明するように求めたところ、申請者

は以下のように説明した。

提出された3試験の併合解析では、安全性解析対象症例160例のうち、ステロイド前投与を行った症例は138例、ステロイド前投与を行わなかった症例は22例であった。症例数に差異はあるものの、過敏症に関する有害事象及び副作用の発現率に、ステロイドの有無によって大きな差はなかった。しかし、本剤の有効成分である異種タンパク質はアナフィラキシーショックの原因であると考えられていること、他の動物由来免疫グロブリン製剤において副腎皮質ホルモン等の併用により過敏症が軽減されることが記載されていること及び本剤の海外添付文書においても本剤を投与する1時間前に副腎皮質ステロイド、アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン剤を投与することを推奨していることから、今回の結果のみをもって、ステロイド前投与を否定するものではないと考える。

表ト-38 ステロイド前投与の有無別・有害事象一覧 (3試験併合)

有害事象	ステロイド前投与あり			ステロイド前投与なし		
	2.5mg/kg 群 N=105 例数 (%)	3.75mg/kg 群 N=33 例数 (%)	全体 N=138 例数 (%)	2.5mg/kg 群 N=15 例数 (%)	3.75mg/kg 群 N=7 例数 (%)	全体 N=22 例数 (%)
咽頭浮腫	1 (1.0)	—	1 (0.7)	—	—	—
喉頭浮腫	1 (1.0)	1 (3.0)	2 (1.4)	—	—	—
そう痒症 NOS	46 (43.8)	12 (36.4)	58 (42.0)	4 (26.7)	3 (42.9)	7 (31.8)
顔面浮腫	1 (1.0)	—	1 (0.7)	1 (6.7)	1 (14.3)	2 (9.1)
紅斑	4 (3.8)	1 (3.0)	5 (3.6)	1 (6.7)	—	1 (4.5)
剥脱性皮膚炎 NOS	1 (1.0)	—	1 (0.7)	—	—	—
皮膚炎 NOS	50 (47.6)	14 (42.4)	64 (46.4)	3 (20.0)	4 (57.1)	7 (31.8)
蕁麻疹 NOS	2 (1.9)	—	2 (1.4)	1 (6.7)	—	1 (4.5)
アナフィラキシー反応	—	1 (3.0)	1 (0.7)	—	—	—
免疫複合体型過敏症	2 (1.9)	1 (3.0)	3 (2.2)	—	1 (14.3)	1 (4.5)

機構は、以上の説明を了承した。

なお、抗ヒスタミン薬投与の有無別の有害事象発現頻度については、現在照会中である。

### 3) 投与速度と安全性について

欧米では、用量は異なるものの、投与時間については、米国添付文書では「初回投与においては最低6時間、それ以降は最低4時間かけて点滴」、欧州添付文書では「総投与時間が4時間未満にならないように、投与速度を調節する」と記載されている。また、本邦においては、ウマATG製剤には「1回の投与は12時間以上かけて行うこと」、ウサギALG製剤には「4時間以上かけて緩徐に点滴静注すること」が、各々の添付文書に記載されている。

投与時間に関して、PMCJ-4試験では、類薬のウマATG製剤の治験を参考に、1回12時間以上と設定されたが、安全性解析対象38例のうち15例で12時間未満であった。このうち、1例は投与2日目に白血球が400/ $\mu$ Lと低下したため、治験担当医師に敗血症性ショックのおそれがあると判断され、投与3日目の5時間の投与をもって中止した。他の14例では7時間～11時間55分で投与が行われていたが、安全性解析対象全体と比較し、有害事象及び副作用の発現状況に明らかな差異は認められなかった。

PMCJ-4-1及びPMCJ-4-2試験では、海外においてPasteur Mérieux社(現Genzyme Polyclonals社)が、通常4時間以上かけて(ただし初回投与の場合は6時間以上かけて)点滴静注することを推奨していたことから、6時間以上かけて点滴静注することとされた。PMCJ-4-1試験の結果、安全性解析対象91例中12例で、投与中に治験薬の投与を中止あるいは中断したが、治験担当医師によりアナフィラキシーと診断された症例はなかった。しかし、咳嗽、喉頭浮腫、喘鳴、呼吸困難等、アナフィラキシーに付随することのある有害事象を発現し、投与を中止した症例が5例存在した。PMCJ-4-2試験では、安全性解析対象31例中1例で、アナフィラキシー反応が認められた。

申請者は、以上の結果を踏まえ、再生不良性貧血の治療においては、12時間以上かけ緩徐に点滴静注すること、同種HSCTの前治療及び急性GVHDの治療においては、6時間以上かけ緩徐に点滴静注することとしている。

機構は、海外添付文書（最初の投与では少なくとも 6 時間、その後の投与では少なくとも 4 時間かけて投与）や類薬との投与時間に関する記載が異なることによる臨床現場での混乱を回避する方策について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

医薬情報担当者による本剤の適正使用のための情報提供活動において「効能又は効果」「用法及び用量」等についての情報を、医療機関に正確に伝達することにより臨床現場での混乱は十分に回避できると考える。

機構は以下のように考える。

JSHCT ガイドラインでは ATG 製剤（ウマ ATG 製剤及び本剤）の推奨投与時間が「1 回 12 時間以上（できれば 24 時間持続）」と規定されている。しかしながら、国内 3 試験併合解析からは、点滴時間を長くすることにより、アレルギー反応に関する安全性の改善効果が示されていないとは言えない。

表ト-39 アレルギー反応に関連する副作用の一覧（3 試験併合\*）

投与時間	6 時間未満			6 時間以上 12 時間未満			12 時間以上		
	2.5mg/kg 群 N=22 例数 (%)	3.75mg/kg 群 N=8 例数 (%)	全体 N=30 例数 (%)	2.5mg/kg 群 N=70 例数 (%)	3.75mg/kg 群 N=14 例数 (%)	全体 N=84 例数 (%)	2.5mg/kg 群 N=27 例数 (%)	3.75mg/kg 群 N=17 例数 (%)	全体 N=44 例数 (%)
全発現症例	7 (31.8)	4 (50.0)	11 (36.7)	36 (51.4)	6 (42.9)	42 (50.0)	12 (44.4)	7 (41.2)	19 (43.2)
胃腸障害	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (4.5)	1 (12.5)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	1 (4.5)	1 (12.5)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (27.3)	2 (25.0)	8 (26.7)	36 (51.4)	6 (42.9)	42 (50.0)	12 (44.4)	7 (41.2)	19 (43.2)
そう痒症 NOS	4 (18.2)	2 (25.0)	6 (20.0)	28 (40.0)	3 (21.4)	31 (36.9)	10 (37.0)	6 (35.3)	16 (36.4)
顔面浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.4)	1 (7.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (4.3)	1 (7.1)	4 (4.8)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.3)
剥脱性皮膚炎 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.3)
皮膚炎 NOS	6 (27.3)	2 (25.0)	8 (26.7)	24 (34.3)	6 (42.9)	30 (35.7)	7 (25.9)	5 (29.4)	12 (27.3)
蕁麻疹 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.3)	1 (1.4)	2 (14.3)	3 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.3)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫複合体型過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (14.3)	3 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.3)

\*：PMCI-4 試験において本投与されなかった 2 例を除く

また、疾患によって、本剤に対するアレルギー反応が大きく異なることはないものと考えられることから、申請者の呈示した結果を踏まえ、日本人における 6 時間以上かけての点滴静注の安全性は確認できるものと判断した。したがって、疾患にかかわらず、投与時間は、「6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する」ことが妥当と考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### 4) 再生不良性貧血について

申請時用法・用量は、「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、12 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」であった。

欧州添付文書では、「5 日間連続して、2.5~3.5mg/kg/日（総投与量 12.5~17.5mg/kg に相当）を投与する」と記載されている。

PMCI-4 試験の結果において、2.5mg/kg 群と 3.75mg/kg 群を比較すると、最終評価時点である 6 か月目の臨床効果に関して、著効と判定された症例は 2.5mg/kg 群に多かったものの（13.3% (2/15 例) vs. 7.7% (1/13 例)、有効率では 3.75mg/kg 群が高かった（13.3% (2/15 例) vs. 23.1% (3/13 例)）が、投与群間で有意差は認められなかった。

また、安全性についての比較では、有害事象及び副作用の発現頻度に関して特定の傾向は認められなかった。最終評価時点である6か月目での判定不能を含めた解析における安全率（「問題なし」の症例の割合）は、2.5及び3.75mg/kg群共に84.2%（16/19例）であり、判定不能を除いた安全率は2.5mg/kg群88.9%（16/18例）、3.75mg/kg群100.0%（16/16例）であった。2.5mg/kg群の死亡例は、有効性解析対象15例中5例（33.3%）、3.75mg/kg群では13例中8例（61.5%）であり、本剤投与による安全性に用量相関はないか説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

2.5mg/kg群の死亡例5例中4例、3.75mg/kg群の8例中7例が本剤との因果関係が否定されており、2.5mg/kg群と3.75mg/kg群の生存率の差は、原疾患である再生不良性貧血に伴う出血傾向、原疾患に対する治療としての長期輸血あるいは骨髄移植、偶発的な合併症（脳梗塞等）による死亡例数の違いに基づくものであって、本剤投与及びその投与量の違いに起因するものではないと考える。

機構は、症例数が少なく、本試験成績のみで、2.5mg/kg/日と3.75mg/kg/日の優劣を判断することは困難であると考え、2.5mg/kg/日でも著効例は存在し、3.75mg/kg/日でも忍容できない大きな安全性の問題は認められないことから、疾患の重篤性に鑑みた場合、2.5～3.75mg/kg/日、5日間投与とすることはやむを得ないと判断した。しかしながら、2.5mg/kg群に比して重篤な副作用は3.75mg/kg群に多く発現している（78.9%（15/19例）vs. 100%（19/19例））こと、死亡例が3.75mg/kg群に多く認められることから、高用量（3.75mg/kg/日）を投与する場合には、安全性に十分な注意は必要であると考え。

#### 5) 同種 HSCT の前治療について

申請時用法・用量は、「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。投与期間は骨髄移植5日前より4日間とする。」である。

欧州添付文書では、「非適合血縁者又は適合非血縁者からの骨髄あるいは末梢血造血幹細胞移植において、成人患者における前治療として、2.5mg/kgを4日前から2日又は1日前まで（総投与量7.5～10mg/kgに相当）投与することが薦められる。」と記載されている。

本剤の至適用量については、骨髄破壊的前治療における骨髄移植102例と末梢血幹細胞移植60例の計162例についての検討から、6～8mg/kgとした報告（*Transplantation* 78:122-127, 2004）、T細胞除去を用いた移植例74例についての検討から、6～8mg/kgとした報告（*Exp Hematol* 31:1026-1030, 2003）及び骨髄非破壊的移植における検討から、10又は7.5mg/kgとした報告（*Biol Blood Marrow Transplant* 10:784-793, 2004）が認められる。これらの報告から、申請者は、本剤の至適用量は総投与量として7.5～10mg/kgの間にあると判断し、PM CJ-4-1試験では、2.5mg/kg/日、4日間連続投与（day-5からday-2まで）、総投与量10mg/kgの有効性及び安全性について評価し、その結果、同種HSCTの前治療において忍容しうる安全性プロファイルが示されたと考えたと説明した。

機構は、提出されたPM CJ-4-1試験では、治験開始後、高用量群として設定した3.75mg/kg群への組み入れが安全性の問題から登録例7例の時点で中止され、有効性解析対象76例（生着解析対象73例、急性GVHD解析対象74例）中、3.75mg/kg群は3例で、2.5mg/kg群が73例と大部分を占めたため、本剤の2.5mg/kg/日、4日間投与（総投与量10mg/kg）の成績についてのみ検討が可能であったこと、また、欧州添付文書に記載の用量範囲内であることを踏まえ、前治療として本剤を使用する際の用法・用量としては、2.5mg/kg/日、4日間連続投与（day-5からday-2まで）が妥当であると判断した。

#### 6) 急性 GVHD の治療について

##### i) 用法・用量について

申請時用法・用量は「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。」である。

欧州添付文書には、「用法・用量は患者毎に決定する。通常5日間、2～5mg/kg/日である。」

と記載されている。

PMCJ-4-2 試験において、2.5mg/kg 群と 3.75mg/kg 群を比較すると、急性 GVHD に対する効果（有効率）は、2.5mg/kg 群 61.5%（8/13 例）、3.75mg/kg 群 72.7%（8/11 例）であり、また副作用は 2.5mg/kg 群で 100%（16/16 例）、3.75mg/kg 群で 93.3%（14/15 例）に発現し、投与群間で大きな違いは認められなかった。また、参考ではあるものの、180 日生存率は 2.5mg/kg 群で 15.4%、3.75mg/kg 群で 54.5%であった。

機構は、本剤投与後 180 日までの生存率について群間で差がみられた理由について、説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

生存率に差を与える可能性の大きいものとして、被験者の背景因子（原疾患、移植の種別、ドナー性別・年齢、レシピエント性別・年齢、組織適合性、急性 GVHD 発症までの期間、発症から本剤投与までの期間、前処置、予防法、併用薬）が挙げられ、各項目の分布に特定の傾向は見られないが、逆に項目ごとの因子は非常に多様である。したがって、これらの要素を組み合わせた症例の患者背景（急性 GVHD に係るリスク）は患者ごとにそれぞれ異質なものと考えられ、本剤の効果・副作用には大きなばらつきがあるものとする。さらに本試験は元来、統計学的な比較を行うに十分な症例数とは言えない。また、投与群間で死因に明らかな傾向は認められなかった。

表トー40 投与群間別死亡原因（機構作成）

投与群	死因	死亡例数		
		～day100	day101～day180	day181以降
2.5mg/kg 群	総死亡例	10/13 例	1/3 例	1/2 例
	急性 GVHD	3	1	0
	感染症	5	0	1
	その他	2	0	0
3.75mg/kg 群	総死亡例	3/11 例	2/8 例	5/6 例
	急性 GVHD	1	0	0
	感染症	1	2	2
	その他	1	0	3*

\*：原病再発 2 例及び慢性 GVHD 1 例

機構は、本剤はステロイド抵抗性の急性 GVHD の二次治療に使用されるものであり、急性 GVHD の病勢コントロールができない場合には致命的であると理解している。そうした観点から死因について考察した場合、申請者の主張のように、投与群間の差を検出するために十分な症例数であったとは言えないものの、2.5mg/kg/日では急性 GVHD に対する有効性が 3.75mg/kg/日よりも乏しく、3.75mg/kg/日では ATG 製剤による感染症が 2.5mg/kg/日よりも致命的となりうる傾向を示唆しているものとする。すなわち、2.5mg/kg/日、3.75mg/kg/日に一長一短があり、どちらが最適であるかは提出された試験成績からは判断できないと考える。

一方、JSHCT ガイドラインには、本剤の用法・用量として、1.25～2.5mg/kg/日、5～6 日間連日あるいは隔日投与と記載されているが、感染症を助長する危険性があり、その至適用法・用量に関してはまだ確立されていないとの報告がある（*Biol Blood Marrow Transplant* 8:155-160, 2002）。また、JSHCT ガイドラインでの用法・用量（1.25～2.5mg/kg/日、総投与量 6.25～15mg/kg）は、申請用量よりもさらに低用量であり、申請用量と JSHCT での推奨用量に乖離があることで、臨床現場に混乱を来すことはないか尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

申請時用法・用量は、本邦で実施した試験において忍容性、安全性が確認された用法・用量であると申請者は判断している。JSHCT ガイドラインの用法・用量も相当数の日本人急性 GVHD 患者における使用経験から選定したものとされており、現時点で否定されるものではないと考える。ただし、総投与量は重複しており（試験 12.5～18.75mg/kg、JSHCT ガイドライン 6.25～15mg/kg）、極端な乖離ではないと考える。したがって、本剤の申請用法・用量と JSHCT による用法・用量が全く同一でなくとも、本剤の骨髄移植センターにおける使用に混乱を来すことはないものとする。

機構は、申請者の回答を概ね了承し、「通常、成人量として 2.5～3.75mg/kg/日投与」とする

こと、また、適宜減量とすることは、やむを得ないものとする。ただし、適正な用法・用量に関しては、製造販売後にも引き続き情報を収集し、適宜情報を提供していく必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## ii) 投与開始時期について

投与開始時期に関しては、JSHCT ガイドラインに、①一次治療開始 3 日目以降で病状が悪化したもの、②治療開始 7 日目の時点で不変のもの、③治療開始 14 日目の時点で無効あるいは効果不十分の GVHD に対しては速やかに二次治療を実施すると記載されていることから、機構は、本剤の適切な投与開始時期について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

本剤は急性 GVHD に対して、primary treatment (一次治療) によって十分な効果が得られず、急性 GVHD の重篤化が判断された場合にのみ投与を開始すべきと考える。PM CJ-4-2 試験においても、「急性 GVHD 発症から治験薬投与開始までの日数」別の有効率は、15 日未満と 15 日以上では大きな差は認められない (72.7% (8/11 例)、61.5% (8/13 例))。しかし、無効例は 15 日以上に多く認められ (各 9.1% (1/11 例)、30.8% (4/13 例))、投与開始時期が遅れると、無効例の割合が増加することが示唆される。また、投与開始時の急性 GVHD grade (Ⅲ及びⅣ) により投与開始時期を考慮する必要性が考えられたが、本治験において有効性に大きな差異はなかった。以上を踏まえ、本剤の投与開始時期は、JSHCT ガイドラインに示された時点での使用が適切と考える。

表ト-41 本投与開始時 GVHD grade 別の「GVHD に対する効果」(有効性解析対象)

急性 GVHD grade	投与群	症例数	臨床効果 (例数 (%))					有効以上 (有効率)
			著効	有効	やや有効	無効	判定不能	
gradeⅢ	2.5mg/kg 群	8	4 (50.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	5/8 (62.5)
	3.75mg/kg 群	7	5 (71.4)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	5/7 (71.4)
	全体	15	9 (60.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	0 (0.0)	10/15 (66.7)
gradeⅣ	2.5mg/kg 群	5	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	3/5 (60.0)
	3.75mg/kg 群	2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1/2 (50.0)
	全体	7	3 (42.9)	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	4/7 (57.1)

機構は、JSHCT ガイドラインに、一次治療有効例で、ステロイド減量期間中のものは 3、7、14 日間の観察期間に同様の判定を行い、症状悪化の場合には再増量 (1~2mg/kg/日) を行った上、改善が見られない場合は直ちに二次治療に移行することも明記されており、こうした開始時期が現在本邦における標準的な本剤の開始時期であると理解している。また、全体として GVHD 発症後、中央値で 15 日後 (最小~最大: 4~78 日) に投与を行った PM CJ-4-2 試験結果を踏まえ、JSHCT ガイドラインに準ずるとする申請者の回答は妥当と判断した。

## 7) 免疫抑制剤との併用について

機構は、再生不良性貧血の治療においても、HSCT においても、本剤は免疫抑制剤と併用される可能性が高いと考え、CsA、FK506 及びミコフェノール酸モフェチル (MMF) について、併用時の影響について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

分子量の大きい免疫グロブリン製剤である本剤の消失とこれら 3 種類の薬剤とは、薬物動態的に競合するような相互作用は考えにくく、併用における薬物動態上の影響の可能性は少ないと推察される。しかしながら、CsA、FK506 及び MMF の免疫抑制作用により、本剤に対する抗体の産生が抑制されることで、本剤の血中濃度が影響を受ける可能性は否定できない。

機構は、PM CJ-4-1 試験において、 $C_{max}$  は PM CJ-4 試験の平均値と同様の値であったが、消失半減期は、PM CJ-4 試験より約 2 倍長いという結果が得られていることから、特に HSCT 時における免疫抑制剤との併用時には、感染症に注意が必要であるとする。

## 8) 複数回投与について

機構は、本剤の複数回投与の有効性及び安全性について説明を求めたところ、申請者は以下

のように説明した。

本邦で承認されているウマ ATG やウサギ ALG では、同一の ATG/ALG 製剤を複数回投与することによりアナフィラキシー反応や重篤な血清病の危険が懸念されるため、再投与は禁忌とされている。また、治験成績からは本剤による免疫抑制療法を繰り返した場合の有効性及び安全性は明らかではない。公表論文等においても複数回の免疫抑制療法については報告がなく、本剤を複数回投与した場合の有効性及び安全性について説明することは困難である。海外では、ウマ ATG 製剤において、初回治療無効例及び再発例に対する同一製剤投与時の有効率が約 60% で、安全性についても初回投与時と差はないという報告 (*Br J Haematol* 100:393-400, 1998) があるものの、急性過敏症状が再投与時に有意に高く、安全性の面からさらに多数例での検討が必要であるとされている。本剤もまた異種タンパク質製剤であることから、本剤による治療歴のある患者に対しては免疫動物の異なる、他の ATG/ALG 製剤を第一に使用すべきであると考ええる。

機構は、本剤及びウサギ ALG 製剤を含め、ウサギタンパク質製剤の投与歴のある患者に本剤を投与した際の安全性について説明を求めたところ、申請者は、Genzyme Polyclonals 社の安全性データベース (Genzyme Polyclonals 社への自発報告 (平成 15 年 1 月 1 日～平成 19 年 7 月 31 日)) をもとに、以下のように説明した。

アナフィラキシーに関する報告 21 例のうち 3 例は本剤の投与歴のある患者、4 例はウサギアレルギーの可能性のある患者、さらに 1 例は免疫グロブリンに対するアナフィラキシー (詳細不明) の既往を有する患者であった。残りの 13 例には本剤を含む ATG 投与歴があるか否か、及びアレルギー体質か否かに関する情報は無い。

機構は、同一の免疫動物製剤の複数回投与に伴う安全性の懸念は払拭できず、本剤の複数回投与の情報がないことを踏まえると、ATG/ALG 製剤の再投与が必要である場合には、免疫動物の異なる ATG/ALG 製剤を第一に使用すべきとの申請者の回答は妥当であると考ええる。しかしながら、臨床の場合においては、やむを得ず使用される場合も予想されることから、原則として本剤の複数回投与は回避すべきではあるものの、禁忌とはせず、リスクベネフィットを比較検討の上、ベネフィットが上回ると判断された場合には十分な注意を払って投与することも検討すべきであると考ええる。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## (8) 小児について

機構は、小児の用法・用量については、提出された治験成績では、成人よりもさらに症例数が限定されており、有効性及び安全性についての評価が困難ではあるものの、成人症例と比較して、忍容性に特段の差異はないことから、現時点では成人と同様とすることが妥当であると判断した。しかしながら、製造販売後に引き続き情報を収集することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

以下に議論の詳細を記載する。

### 1) 再生不良性貧血

PMCIJ-4 試験では、「15 歳未満」の症例における、判定委員会判定での有効率は 0.0% (0/3 例) であり、「15 歳以上」では 20.0% (5/25 例) であった。

申請者は、①「15 歳未満」の小児では 3 例以外に、併用薬違反あるいは検査値の欠損により「判定不能」あるいは「有効性解析対象除外」とされた症例であるものの、2 例において、治験担当医師による臨床効果判定で「有効」以上と判定されていること、②本治験において発現した有害事象及び副作用に、小児と成人との間で大きな違いは認められなかったこと、③小児 5 例中 2 例に死亡 (心不全 NOS による投与 1373 日目の死亡 1 例、骨髄異形成症候群及び脳出血による投与 941 日目の死亡 1 例) が認められたものの本剤との因果関係はないと考えられることから、免疫抑制療法の一手段としての本剤の投与は、小児においても有意義であると説明した。

また、用法・用量に関しては、国内治験における使用経験及び海外公表文献 (*Br J Haematol* 107:330-334, 1999) から、小児に対する用法・用量は成人と同じ 2.5～3.75mg/kg/日、5 日間投与が適切であると申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。PM CJ-4 試験では小児に対する有効性は確認できておらず、小児と成人に奏効の差異がある可能性が指摘されている (*Blood* 94:1833-1834, 1999) もの、HLA 適合ドナーが得られず、HSCT を実施できない場合、他の治療選択肢がないことから、小児を本剤の適用対象から除外しないこととし、添付文書において有効性、安全性の十分な情報がない旨を明記するとともに、製造販売後に引き続き情報を収集することが妥当と考える。

## 2) 同種 HSCT の前治療

申請者は、同種 HSCT の前治療における小児に対する用法・用量について以下のように説明した。

PM CJ-4-1 試験では、安全性解析対象 91 例中、小児は 38 例組み入れられており、有害事象及び副作用について、小児に特有の事象は認められなかった。一方、有効性に関しては、小児の生着率が成人よりも高い傾向が認められた（「15 歳未満」の生着率が 91.2% (31/34 例)、「15 歳以上」で 71.8% (28/39 例、生着遅延の 1 例を含む)）。

以上のとおり、全般に成人と同程度もしくはより良好な結果が得られていることから、小児の用法・用量は成人と同じ 2.5mg/kg/日、移植 5 日前より 4 日間投与が適切である。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 3) 急性 GVHD の治療

PM CJ-4-2 試験では、安全性解析対象 30 例中、小児は 10 例組み入れられており、有害事象及び副作用について、小児に特有の事象は認められなかった。有効性解析対象 24 例中、「15 歳未満」の有効率は 87.5% (7/8 例) であり、「15 歳以上」の有効率 56.3% (9/16 例) に比べやや高かった。

申請者は、例数が少ないため結論づけることは困難であるものの、長期生存例の 2 症例の年齢は 12 歳及び 16 歳であったことから、小児の用法・用量は成人と同じ 2.5~3.75mg/kg/日、5 日間投与が適切と説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

## (9) 製造販売後調査について

機構は、本剤の安全性について、提出資料における症例数のみでは十分であるとは言えないことから、本剤の製造販売後においては、全投与症例を対象とした調査が必要と考える。その際には、本剤が使用される領域ごとに、患者背景、投与日数、併用薬、検査項目等の情報を収集すること、一定の症例数に達するまで小児及び複数回投与例（本剤の再投与例、類薬（リンフォグロブリン<sup>®</sup>、ゼットブリン<sup>®</sup>）投与歴のある患者に対する本剤投与例）における情報を収集する必要があると考える。

## III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### (1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、治験実施計画書に規定された一部臨床検査が実施されていない、また、規定と異なる方法で治験薬が投与されている等の指摘がなされたものの、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### (2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、治験審査委員会の議事録が十分ではない、原資料あるいは同意文書を紛失している、治験実施計画書の変更について検討記録が保存されていない等の指摘がなされたものの、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## IV. 総合評価

本剤の有効性について、重症・中等症の再生不良性貧血に対しては、他の ATG/ALG 製剤に劣るものではなく、造血幹細胞移植時の前治療薬とした場合の拒絶抑制効果は示されており、また、



骨髄移植時の急性 GVHD 治療に対しても、臨床的な有効性が示されている。また、本剤の安全性については、本剤の薬理作用に基づく副作用は認められたものの、既存の ATG/ALG 製剤を大きな差異はないことから、忍容可能と判断するが、少数例で行われた治験成績であり、過敏症や日和見感染症等を含め、十分な情報が得られていないことから、製造販売後調査が必須と考える。

これら、判断の妥当性並びに本剤の効能・効果及び用法・用量について、専門協議での議論を踏まえ、最終的な判断を行うこととしたい。以下に、特に専門協議において、議論が必要と考える項目を記載する。

- (1) 効能・効果の妥当性について
- (2) 投与時間を含む用法・用量の妥当性について
- (3) 本剤を複数回投与することについて

以下に現時点における効能・効果及び用法・用量を記載する。

- 1) 重症・中等症の再生不良性貧血：2.5～3.75mg/kg/日を6時間以上かけて、緩徐に点滴静注する。投与期間は、5日間とする。
- 2) 造血細胞移植の前治療：2.5mg/kg/日を6時間以上かけて、緩徐に点滴静注する。投与期間は、4日間とする。
- 3) 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病：2.5～3.75mg/kg/日を6時間以上かけて、緩徐に点滴静注する。投与期間は、5日間とする。

## 審査報告 (2)

平成 20 年 5 月 15 日

### I 品目の概要

- [販売名] サイモグロブリン点滴静注用 25mg  
[一般名] 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン  
[申請者名] アベンティス ファーマ株式会社 (現 サノフィ・アベンティス株式会社)  
[申請年月日] 平成 14 年 10 月 15 日

### II 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は審査報告 (1) をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を以下に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### 1. 有効性について

機構は、提出された治験成績から、重症・中等症の再生不良性貧血及び造血幹細胞移植 (HSCT : hematopoietic stem cell transplantation) 後の急性移植片対宿主病 (GVHD : graft versus host disease) に対する一定の有効性が示されたと判断した。また、HSCT における移植前治療 (以下、前治療) に対しては、2 つの主要評価項目のうち急性 GVHD 抑制について、急性 GVHD 予防のための併用薬を始め、患者の背景因子が多岐にわたることから、効果を評価することは困難であるものの、生着に着目して評価した結果、本剤の前治療での有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断に関して、専門協議における議論を以下に記載する。

#### (1) 重症・中等症の再生不良性貧血

有効性に対する機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (2) 造血幹細胞移植の前治療

専門委員より、以下の指摘がなされた。

PMCJ-4-1 試験における 2 つの主要評価項目のうち、生着に関しては、最近の国際骨髄移植登録 (IBMTR : international bone marrow transplant registry) による再生不良性貧血に対する前治療としてシクロホスファミド単独とシクロホスファミド+抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤 (以下、ATG 製剤) のランダム化比較試験の結果、ATG 製剤を上乗せしたときの有効性は高くなかったとの報告もある (*Blood* 109:4582-4585, 2007)。また、PMCJ-4-1 試験と外部対照 (機構注; 申請者からの依頼により、治験の選択基準に該当する症例について日本造血細胞移植学会 (以下、JSHCT) 全国データ集計事務局から提供を受けたもの) とを比較することによる評価は困難である。よって、今回の試験結果から本剤の拒絶防止効果を主張するのではなく、教科書等の成書の記載も参考に評価を行うことが適当と考える。また、ATG 製剤による前治療において、期待される作用は急性 GVHD 抑制効果であることから、評価項目としては、生着よりも急性 GVHD 抑制効果により重点を置いた評価を行うべきである。しかしながら、本治験では、各症例の基礎疾患や、ドナーとの HLA 適合度、前治療レジメン、併用される GVHD 予防薬が多岐にわたるため、本剤の急性 GVHD 抑制効果を評価することは困難との機構の判断も妥当と考えられる。ただし、本剤 2.5mg/kg/日投与群 (以下、2.5mg/kg 群) の grade II-IV の急性 GVHD の発症率や grade III-IV の急性 GVHD 発症率のように、ATG 製剤非使用の非血縁者間骨髄移植群より低いという結果も得られている (審査報告 (1) 表ト-26 参照)。外部対照における ATG/ALG 製剤非使用群には、低リスク患者が多く含まれていることが予想されるにもかかわらず、PMCJ-4-1 試験における本剤投与群の急性 GVHD 発症率の方が低いことから、本剤の急性 GVHD 抑制効果を示唆している可能性はあるが、本剤の急性 GVHD 抑制効果を評価する際の参考となりうるか確認するため、PMCJ-4-1 試験と外部対照 (ATG/ALG 製剤非使用群) における背景因子の差異について詳細に検討する必要がある。

機構は、申請者に対し、PMCJ-4-1 試験と外部対照（ATG/ALG 製剤非使用群）における患者背景を比較した上で、無治療群として外部対照を使用することが可能と判断した根拠について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

外部対照データの集計当時（平成6～8年）には、HLA-A/B/DR 別の調査は殆ど行われていなかったことから、HLA 適合/不適合について集計を行った。HLA 適合非血縁間 HSCT において、大きな患者背景の差異はないと考えられた。一方、血縁者間 HSCT においては、HLA 不適合移植が PMCJ-4-1 試験で多かったが（PMCJ-4-1 試験 38.9%（7/18 例） vs 外部対照 8.8 %（116/1317 例））、有効性評価の上で、本剤に有利なバイアスが入ることはないと考えられたことから、無治療群として外部対照を使用できると判断した。

しかしながら、機構は、

- ① 外部対照データについては HLA 適合/不適合についての集計のみであり、血清学的あるいは遺伝学的な抗原別の患者背景について PMCJ-4-1 試験と正確に比較することは困難であること
- ② 原疾患、病期、前治療、GVHD 予防薬による治療レジメン等、急性 GVHD 発症に影響を与える背景因子が患者ごとに様々であること
- ③ ATG/ALG 製剤は、急性 GVHD 発症の可能性や投与によるリスク等を症例ごとに考慮した上で、使用/不使用の選択がされると考えられること

等の理由から、単に PMCJ-4-1 試験と外部対照の急性 GVHD 発症率を比較することにより、本剤の急性 GVHD 抑制効果を評価することは困難であると判断した。しかしながら、背景因子の偏りが急性 GVHD 発症に与える影響の大きさを可能な限り確認すべきとの専門委員の指摘を踏まえ、適切な算出方法を用いて検討するよう申請者に求めた。申請者は、HLA 適合/不適合、血縁/非血縁等の因子について検討したところ、その影響が大きいことが示唆されたが、これら以外にも、多くの背景因子が本剤の急性 GVHD 抑制効果に対して影響を与える可能性があると考えられることから、検討には限界があると説明した。機構は、申請者が検討した範囲においては、背景因子による大きな影響は認められず、また、現在、JSHCT が所有している個別症例のデータを利用できない限り、これ以上の検討は困難であることは理解した。

機構は、提出された資料から本剤の日本人での有効性が十分明確に説明できないことから、申請者に対して、製造販売後に急性 GVHD 抑制効果を適切に評価するための治験実施を検討するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

製造販売後に「造血幹細胞移植の前治療」における急性 GVHD 抑制効果を評価するために、1) 急性 GVHD 高リスク患者を対象とした、本剤投与群と無作為化割付並行群間比較試験、2) 急性 GVHD 高リスク群患者を対象とし、本剤非投与の同リスク患者を外部対照とする、閾値（急性 GVHD 発症率）を設定するオープンラベル試験、3) 急性 GVHD 高リスク患者を対象とし、本剤非投与の低リスク患者を同時対照とするオープンラベル試験、4) 急性 GVHD 高リスク患者を対象とした、実薬対照群との無作為化割付並行群間比較試験、の実施可能性について検討したものの、対象疾患の重篤性を考慮すると、国内外における教科書等の成書で、本剤の使用が標準的とされている現状において、有効性を明確に評価するための適切な対照群をおいた治験の実施は不可能との結論に達せざるを得なかった。以上の検討を踏まえ、製造販売後臨床試験の実施に代えて、本剤が投与された全症例を対象とし、使用実態下での安全性及び有効性を確認することを目的とした使用成績調査を実施することが、倫理的、科学的及び実施可能性の観点から適切な方策と考える。

機構は、本来であれば、PMCJ-4-1 試験の計画時に、対照群を設定するか、本剤との比較が可能となるような外部対照をおいたプロトコルとすべきであったと考えるものの、製造販売後においては、本剤の HSCT における急性 GVHD 抑制効果を検証するための適切な対照群を設定した治験実施は、倫理的な面も考慮すると実施可能性はないとする申請者の説明は容認せざるを得ないと考えた。しかしながら、①国内外の教科書、ガイドライン、公表論文等の記載から、HSCT における急性 GVHD 抑制効果に対する本剤の有効性については広くコンセンサスが得られていると考

えられること、②PM CJ-4-1 試験では、本剤の HSCT における急性 GVHD 抑制効果を否定するような結果は得られていないこと、③PM CJ-4-1 試験で、日本人における安全性及び忍容性に特段の問題がないことが確認できたことを踏まえ、リスクベネフィットを比較考量したところ本剤の有用性は示されていると判断した。ただし、本剤が投与された全症例を対象に、患者背景、投与量、投与日数、併用薬等の可能な限りの情報を収集し、本剤の有効性・安全性を適切に把握するための製造販売後調査が必要と考える（5. 製造販売後調査について 参照）。

### (3) 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

ステロイド治療抵抗性の急性 GVHD に対する ATG/ALG 製剤の使用の有無による無作為割付比較試験 (*Blood* 107:4177-4181, 2006) の結果、ATG 製剤の有用性は否定されているとの意見が専門委員より出された。しかしながら、同論文では、治療開始 5 日目のステロイド反応性が予後に関連することが明らかになったことの方が重要であるとの意見も出された。また、同論文でのステロイド投与量が高用量（メチルプレドニゾロン 5mg/kg、PM CJ-4-2 試験では 2mg/kg）であったことや、ステロイド治療抵抗性の急性 GVHD の予後は一般的に不良であることから、この結果は本剤の急性 GVHD の治療に対する有効性を否定するものではなく、本剤を急性 GVHD 治療の選択肢として承認することに問題はないとされた。

## 2. 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議時の効能・効果は、「重症・中等症の再生不良性貧血」及び「骨髄移植における拒絶反応及び急性移植片対宿主病の抑制」であったが、治験結果及び本剤の臨床的位置付けを検討し、以下の効能・効果とすることが適当と考えた。各効能・効果についての議論を以下に記載する。

### (1) 「中等症以上の再生不良性貧血」

日米欧血液専門医の Consensus Conference によるガイドライン等では、非重症の場合であっても、ATG 製剤と免疫抑制剤の併用療法が標準レジメンとされているが、機構は、PM CJ-4 試験の選択基準及び既承認薬の効能・効果に準じて、「重症・中等症の再生不良性貧血」とすることに問題は無いと考えた。専門委員からも、ATG 製剤は現状では再生不良性貧血の軽症例に対して使用されていないため、「重症・中等症」としても問題は無いとの意見が出され、機構の判断は支持された。ただし、添付文書に重症度の定義を記載するにあたって、現時点の厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班による重症度基準（「やや重症」、「最重症」が追加されている）に合わせて、効能・効果の記載は、「中等症以上の再生不良性貧血」とすることが適切であるとされた。

### (2) 「造血幹細胞移植の前治療」

専門委員より、HSCT に携わる血液専門医には、本剤が前治療に用いられる薬剤の一つとして有用であることは周知であるとの意見が出された。また、本剤の HSCT の前治療としての本来の使用目的は拒絶及び急性 GVHD の予防であることから、効能・効果を「造血幹細胞移植の前治療」とする機構の意見は支持された。さらに、本剤が自家造血幹細胞移植に用いられることは基本的には考えられず、HSCT に精通した医師が使用することが前提であることから、あえて「同種」と明記する必要はないとの意見が出された。

なお、機構は、臍帯血等の骨髄血以外の幹細胞源を使用した HSCT についての情報は得られていないことから、製造販売後に幹細胞源別の有効性及び安全性の情報を収集することが適切と判断し、申請者に指導した。また、幹細胞源の差異について、例えば、臍帯血移植では骨髄移植に比べて急性 GVHD 発症頻度が低いとの報告はあるものの (*N Engl J Med* 342:1846-1854, 2000)、急性 GVHD 発症危険因子は前述のように、幹細胞源のみでなく、疾患、病期、年齢等も関連しており、臨床上、急性 GVHD 発症リスクが高いと総合的に判断された場合には、骨髄血以外の幹細胞源であっても本剤が前治療に用いられることは適切と考えられることから、PM CJ-4-1 試験で実施された「骨髄移植後の前治療」ではなく、「造血幹細胞移植後の前治療」を効能・効果とすることは差し支えないと考えた。ただし、製造販売後には、幹細胞源の種類についても情報を収集する必要があると考える。

### (3) 「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」

本剤はステロイド治療抵抗性の急性 GVHD に投与されることが一般的であること、及び PMCJ-4-2 試験において 24 例中 21 例がステロイドパルスを受けていたことから、本剤の適用となる患者は一次治療無効例、すなわちステロイド抵抗性の急性 GVHD であると考えられる。また、「ステロイド抵抗性」の定義は現時点で確立されていないこと、及び本剤は HSCT に精通した医師が使用することを前提としていることから、あえてステロイド治療抵抗性と明記する必要はなく、「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」とすることで差し支えないとの機構の意見は専門委員から支持された。また、急性 GVHD 発症時の有効性には幹細胞源の差異は大きく影響しないと判断し、臍帯血移植等も含め、「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」を効能・効果とすることは差し支えないと考えた。

以上の専門協議での議論を踏まえ、申請者に効能・効果を再考するよう指示したところ、以下のように変更した上で、効能・効果に関連する注意喚起として、「中等症以上の再生不良性貧血」では、平成 10 年度改訂・平成 16 年度修正の重症度分類の表を示し、また、「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」では、本剤はステロイド治療抵抗例に対してのみ適用することを明示すると説明されたため、機構は了承した。

【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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 中等症以上の再生不良性貧血の場合

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))

最重症	好中球 200/μL 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL 未満 血小板 20,000/μL 未満
重症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL 未満 好中球 500/μL 未満 血小板 20,000/μL 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 網赤血球 60,000/μL 未満 好中球 1,000/μL 未満 血小板 50,000/μL 未満
中等症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 60,000/μL 未満 好中球 1,000/μL 未満 血小板 50,000/μL 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の場合  
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。

3. 用法・用量について

(1) 投与時間について

再生不良性貧血の治療における 1 回の投与時間は 12 時間以上、HSCT の前治療及び急性 GVHD

の治療では6時間以上とされていたが、機構は、投与時間を延長することにより、アレルギー反応に関連する副作用（3試験併合）の改善効果が示されているとは言えず、対象疾患によってアレルギー反応に特段の差異はないと考えられることから、本剤の投与時間は、対象疾患にかかわらず6時間以上とすることが適当と考えた（審査報告（1）ト機構における審査の概略（7）3参照）。

専門委員より機構の判断は支持され、申請者に対して再考を求めたところ、いずれの効能・効果も投与時間は6時間以上とされた。

## (2) 複数回投与について

本邦においては、類薬であるウマ ATG 製剤やウサギ ALG 製剤では、アナフィラキシー反応等の危険性から、同一製剤の複数回投与は禁忌とされている。一方で、本剤の欧米（米国、フランス、ドイツ、スイス）における添付文書では、本剤やウサギタンパク質に対する過敏症やアナフィラキシーの既往歴のある患者への投与は禁忌としているが、複数回投与そのものは禁忌としていない。

機構は、本剤の複数回投与に伴う安全性の懸念は払拭できないことから、原則として、本剤の複数回投与は回避すべきであるものの、臨床現場においてやむを得ず本剤が複数回投与される場合も想定されることから、禁忌とまではせず、リスクベネフィットを比較考量の上、ベネフィットが上回ると判断された場合には十分な注意を払って投与可能とすることも検討すべきと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持され、申請者に対して再考を求めた。申請者は、非常に限られた状況においては、複数回投与の必要な場合があり、本剤の複数回投与を完全に否定することは適切ではないものの、複数回投与によるショックが否定できないことから、原則禁忌として十分な注意喚起を行うと説明し、機構は了承した。

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

- ・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。〕

また、専門委員より、本剤の複数回投与時には、過敏反応を予測するために抗サイモグロブリン抗体を測定する必要があるとの指摘が出されたことから、機構は、申請者に対して、本剤の複数回投与時には原則として抗サイモグロブリン抗体を測定するよう求めたところ、申請者は、抗サイモグロブリン抗体の測定可能な施設は海外にあり、国内に技術移管することは困難であることから、代替としてウサギタンパク質に対する抗体検査を行うと説明した。

機構は、現時点では、ウサギタンパク質に対する抗体検査を代替とすることはやむを得ないと考えるものの、将来的に国内で抗サイモグロブリン抗体の測定ができるよう、技術移管についても検討するよう申請者に指導した。

## (3) 前投薬について

審査報告（1）作成時点において照会中であった抗ヒスタミン薬（塩酸ヒドロキシジン製剤を含む）前投与の有無別の過敏症に関する有害事象は下表の通りであった。国内治験3試験併合で、安全性解析対象症例160例のうち、抗ヒスタミン薬前投与を行った症例は35例、抗ヒスタミン薬前投与を行わなかった症例は125例であった。

抗ヒスタミン薬前投与の有無別・有害事象一覧（3試験併合）

有害事象	抗ヒスタミン薬前投与あり			抗ヒスタミン薬前投与なし		
	2.5mg/kg 群	3.75mg/kg 群	全体	2.5mg/kg 群	3.75mg/kg 群	全体
	N=32	N=3	N=35	N=88	N=37	N=125
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
喉頭浮腫	1 (3.1)	1 (33.3)	2 (5.7)	1 (1.1)	—	1 (0.8)
そう痒症 NOS	15 (46.9)	1 (33.3)	16 (45.7)	35 (39.8)	14 (37.8)	49 (39.2)
顔面浮腫	—	—	—	2 (2.3)	1 (2.7)	3 (2.4)
紅斑	2 (6.3)	—	2 (5.7)	3 (3.4)	1 (2.7)	4 (3.2)
剥脱性皮膚炎 NOS	—	—	—	1 (1.1)	—	1 (0.8)

有害事象	抗ヒスタミン薬前投与あり			抗ヒスタミン薬前投与なし		
	2.5mg/kg 群	3.75mg/kg 群	全体	2.5mg/kg 群	3.75mg/kg 群	全体
	N=32 例数 (%)	N=3 例数 (%)	N=35 例数 (%)	N=88 例数 (%)	N=37 例数 (%)	N=125 例数 (%)
皮膚炎 NOS	15 (46.9)	1 (33.3)	16 (45.7)	38 (43.2)	17 (45.9)	55 (44.0)
蕁麻疹 NOS	—	—	—	3 (3.4)	—	3 (2.4)
アナフィラキシー反応	—	—	—	—	1 (2.7)	1 (0.8)
免疫複合体型過敏症	—	—	—	2 (2.3)	2 (5.4)	4 (3.2)

申請者は、抗ヒスタミン薬前投与を行ったすべての症例でステロイドが前投与されていたことから、この結果は、ステロイドに抗ヒスタミン薬を上乗せしたときの効果を示すものと考え、少数例での検討ではあるものの、抗ヒスタミン薬の前投与が過敏症の低減に有用である可能性を示唆すると説明した。

機構は、過敏症の低減に有用であるとまでは判断できないものの、ステロイド前投与と同様、抗ヒスタミン薬の前投与を否定するものではないと考える。

#### 4. 小児への適用について

本剤の米国及びスイスにおける効能・効果は、腎臓移植後の拒絶反応の治療であるが、小児への適用について、添付文書には、投与量は成人と同様である旨の記載がなされている。

機構は、小児における本剤の有効性について、「造血幹細胞移の前治療」における生着率（移植～day100 に生着した症例の割合）では 91.2%（31/34 例）、「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」における有効率（「有効」以上の症例の割合）では 87.5%（7/8 例）であり、症例数が少ないながらも一定の有効性が認められ、安全性にも特段の問題がなかったことから、小児の用法・用量を成人と同様とすることは差し支えないと考えた。また、「中等症以上の再生不良性貧血」では、小児での有効性は確認できていないものの、HLA 適合ドナーが得られず、同種 HSCT を実施できない場合、他の治療選択肢がないことから、小児を適応から除外することは適切でないと判断し、成人と同様の用法・用量とすることとした。しかしながら、小児に対する投与経験は極めて少ないことから、小児に対し有効性・安全性の十分な情報がないことを明示するとともに、製造販売後に情報収集を継続する必要があると考えた。

#### 5. 製造販売後調査について

機構は、有効性及び安全性に係る国内治験成績等は極めて限られていることから、本剤が投与された全症例を対象に、患者背景、投与量、投与日数、併用薬等の可能な限りの情報を収集し、本剤の有効性・安全性を適切に把握するための製造販売後調査が必要と考えた。特に、申請者は、「造血幹細胞移植の前治療」において、外部対照との比較を行い、年齢、原疾患、ドナー/HLA 適合度等の背景因子の偏りが急性 GVHD 抑制効果に与える影響について検討を行っているが、申請者が用いたそれらの背景因子は非常に限られたものであり、臨床現場においてはそれ以外にも病期・病型 (*Bone Marrow Transplant* 16:747-753, 1995)、急性 GVHD 予防法 (*Blood* 96:2062-2068, 2000) 等、多くの背景因子が急性 GVHD 抑制効果に対して影響を与える可能性があると考えられる。機構は、本来であれば申請者は、本剤の治験計画時において適切な対照を設定すべきであったにもかかわらず、やむなく事後的に外部対照と比較したことから、利用できるデータが非常に限られてしまったと考える。したがって、製造販売後調査の実施にあたり、対照となりうるような外部データの利用について申請者は最大限努力すべきであり、専門家の有する利用可能なデータを用い、可能な限り多くの背景因子を考慮した評価を行うべきと考える。さらに、個別症例のデータが利用できる場合には、例えば、製造販売後に本剤が投与された症例とある程度の背景因子が一致した症例を、外部の利用可能なデータから抽出することによって、本剤の急性 GVHD 抑制効果に関するより詳細な評価も可能になると考える。

機構は、小児及び複数回投与例（本剤及び類薬投与歴のある患者への本剤投与症例）における有効性・安全性並びに二次性悪性腫瘍の発症に関する情報については、効能・効果にかかわらず、十分な情報収集する必要があると考えた。また、「中等症以上の再生不良性貧血」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」において、提出された治験成績では、3.75mg/kg/日及び2.5mg/kg/日のどちらが最適であるか判断できないことから、製造販売後に調査し、一定期間後に評価検討

する必要があったと考えた。さらに、「造血幹細胞移植の前治療」において、幹細胞源の違いによる影響についても検討すべきと考え、申請者に対して適切な製造販売後調査を実施するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。取得した効能・効果すべてにおいて、本剤が投与された全症例を対象とした使用実態下での安全性及び有効性を確認することを目的とした使用成績調査を実施し、背景因子について、「中等症以上の再生不良性貧血」では特定疾患臨床調査票記載項目を、「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」では JSHCT による全国調査票調査項目を網羅することとする。また、「造血幹細胞移植の前治療」においては、専門家の有する外部対照データを利用できるよう協力を依頼し、可能な限りより多くの背景因子を考慮した評価を行うと説明した。さらに、i) 小児及び複数回投与例における有効性・安全性並びに二次性悪性腫瘍の発症率、ii) 「中等症以上の再生不良性貧血」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」における投与量、iii) 「造血幹細胞移植の前治療」における幹細胞源の違いによる影響について情報収集し、一定期間後に再評価を行うと回答したことから、機構はこれを了承した。

## 6. 品質に関する資料について

機構は、製造工程に用いるヒト赤血球について、B 型肝炎ウイルス（以下、HBV）に対する核酸増幅検査（以下、NAT）が実施されていないことから、生物由来原料基準 輸血用血液製剤総則に基づき HBV-NAT を実施するよう求めた。また、海外において HBV に関する有害事象の自発報告があることから、本剤との関連について詳細に説明するよう求めた。

これに対して、申請者は以下のように回答した。

ヒト赤血球の原材料は、本剤の製造元である Genzyme Polyclonals 社（以下、Genzyme 社）が、米国において市販されている米国赤十字社製の白血球除去赤血球濃厚液を購入して用いることから、申請者は、Genzyme 社と協議の上、HBV-NAT の実施方法について以下の①～⑥を検討した。

### ① 米国赤十字社で HBV-NAT を実施する

ヒト赤血球の購入先である米国赤十字社に対して HBV-NAT の実施を要請したが、米国赤十字社は、HBV-NAT は現行の米国連邦規則（21 CFR 640）で規定されているものではないため、Genzyme 社のためだけに当該試験を行うことは不可能であると回答した。

### ② Genzyme 社で HBV-NAT を実施する

赤血球を用いた試験方法は存在していないため、試験方法の開発及びバリデーションを実施する必要があり、これにより合計数年間を要する可能性がある。

### ③ 米国赤十字社から白血球除去赤血球濃厚液に対応する血漿サンプルを入手して Genzyme 社で HBV-NAT を実施する

米国赤十字社に対して、各ドナーの血漿検体を白血球除去赤血球濃厚液に添付して送付するよう要請したが、米国赤十字社では検体採取及び出荷のためのシステムを有しておらず、Genzyme 社のためだけにシステムを変更することはできないと回答された。

### ④ 米国赤十字社から全血液を入手して Genzyme 社で HBV-NAT を実施する

全血液から白血球除去赤血球を精製・分離する場合には、新たに工程管理及びバリデーションデータを取得する必要がある。

### ⑤ HBV-NAT を導入している欧州の血液センター又は日本赤十字社からヒト赤血球を入手する

欧州では、HBV-NAT は日本のような HBV 高発症国の血液に対してのみ、安全性を提供しうるものと認識されており、組織的に実施しているのはドイツのみであると説明した。さらに、本剤は米国の法令に基づいて管理されており、米国連邦規則（21 CFR 640）では、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の感染リスクを回避するため、欧州に 6 か月以上滞在したドナーからの採血を排除している。本剤の生産ラインは 1 つしかないため、仮に日本向けロットの製造のために米国連邦規則に適合しない欧州のヒト赤血球を用いた場合、洗浄工程で異常プリオンが完全に除去されることを保証しなければならない。また、日本赤十字社からヒト赤血球を調達することについては、血液製剤の輸出に関する法規制のため困難である。

### ⑥ 米国の他の供給業者からヒト赤血球を入手する



現時点において、本剤製造に使用可能な品質及び安全性基準を満たす白血球除去赤血球濃厚液を提供可能な業者は見出せない。

以上のように、ヒト赤血球の入手先やその原材料となる製剤を変更することに品質及び安全性上の懸念があること、あるいは HBV-NAT を導入することにシステム上の制約があること等の理由により、いずれの方法についても実施不可能あるいは現時点では実施困難との結論に至った。唯一、米国赤十字社より購入したヒト赤血球に対して HBV-NAT を実施すること（上記②）は不可能ではないものの、これから試験方法を確立する必要がある、それには数年を要すると考えている。

また、HBV に関する有害事象として 2 件の海外自発報告が存在する。1 例（PMS-001）は本剤が 5 日間投与され、6 週間後に HBV-NAT が陽性を示したことが報告されたが、血液製剤投与歴やドナーの HBV 感染の有無等、HBV 感染のリスク要因に関する情報が欠落していることから、因果関係を評価することは困難である。また、このロットを投与された患者が HBV に感染したという他の有害事象報告はない。もう 1 例（PMS-002）は、投与前より抗 HBs 抗原及び抗 HBc 抗体が陽性で、本剤投与開始同日、劇症肝炎が発現した。病因としてウイルスの再活性化の可能性は排除できないと考えている。以上の情報及び本剤の製造工程におけるウイルス不活性化工程を考慮すると、本剤が HBV 感染のリスクをもたらすとは考えていない。

機構は、JSHCT による「造血幹細胞移植における急性移植片対宿主病（急性 GVHD）の診断・予防・治療に関するガイドライン（平成 11 年 7 月）」で ATG 製剤の使用が推奨されているものの、本邦では当該効能を取得した ATG 製剤が存在しないことから、本剤が個人輸入により使用されていることが現状であることも踏まえ、生物由来原料基準の通則 9「医薬品等の品質及び安全性について、本基準中の規定により求められるものと同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が薬事法に基づく承認等の際に交付される承認書に記載されている医薬品等については、本基準の当該規定を適用しない」とされていることから、本剤について、これを適用することが可能か、厚生労働省医薬食品局審査管理課と協議した。その結果、本剤は重篤な疾病に対し医療上の必要性が高いにもかかわらず、現時点では NAT の導入が困難であると判断されることから、当該規定の適用の有無によらず品質及び安全性について同等の妥当性を有することが十分に担保されるのであれば、通則 9 に基づき NAT 実施の規定を適用しないことは可能であるとの見解が示された。これを踏まえ、機構は、本剤製造工程で使用するヒト赤血球について、1) 塩化ナトリウム溶液を用いた 3 回の洗浄作業により残存血漿の大部分が除去されること、2) 米国においては市販後、特段の処理をすることなく、そのまま輸注されているが、本剤の製造に用いる際には 3.5%ホルムアルデヒド処理がなされ、当該処理によって HBV のモデルウイルスである仮性狂犬病ウイルス（以下、PRV）に対し 7.1 のウイルスクリアランス値が得られていること、3) 使用されたヒト赤血球は、遠心・ろ過により除去される上、その後もイオンクロマトグラフィー等の精製工程が存在すること、4) 本剤の製造工程にはパストリゼーション工程が含まれ、当該工程の PRV のクリアランス値は 5.7 であり、2) に加え製造工程全体では PRV に対し 12.8 のクリアランス値が得られていること、5) 輸血用血液製剤による輸血後感染の残存リスクは、日本赤十字社の 1/130,000 に対し、米国赤十字社では HBV-NAT 非実施でも 1/205,000 と推定されていること（厚生労働省 平成 19 年度版血液事業報告）から、本剤への HBV 混入の可能性は極めて低く、品質及び安全性の妥当性は NAT の実施・非実施にかかわらず同等と考えた。したがって、通則 9 に基づき、現時点では、NAT 非実施であっても生物由来原料基準に適合していると判断した。ただし、感染リスクは完全に排除できないことから、添付文書等においてその旨を記載させるとともに、医療従事者を通じた患者への説明・同意が適切に行われるよう情報提供することが必要と考えた。

なお、申請者は、HBV-NAT を可及的速やかに導入することに加え、HBV-NAT 導入までの間も、NAT の検査技術の向上を常に把握し、NAT 非実施でも同等の妥当性が確保されていると言えるか適宜見直し、当局に対して報告すると回答したことから、機構はこれを了承した。

その他、審査報告 (1) ロ、「物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料」に対する機構の判断については、専門委員より支持された。なお、専門委員より、本剤の品質管理方法

に関して以下の指摘が出され、機構は、申請者に対して適切に対処するよう指示した。

- ① 本剤製造に用いる SPF (specific pathogen free) のウサギに関して、少なくとも受入検査において、陰性であることが確認されている微生物については、陰性を維持するよう飼育管理体制を構築する必要がある。
- ② 規格及び試験方法に関して、リンパ球に対する本剤の親和性をより定量的に評価でき、かつ親和性を示す細胞のプロファイルも解析可能な試験方法を追加するよう引き続き検討すること。

なお、原薬の規格である無菌試験がバイオバーデンによる工程管理に変更され、発熱試験がエンドトキシン試験に変更された。申請者は、これらの変更管理が適切に行われている旨を説明したことから、機構は了承した。

## 7. その他

専門委員より、申請当時、PM CJ-4-1 試験において 3.75mg/kg/日投与群（以下、3.75mg/kg 群）の安全性が確認できないことから登録を中止していたにもかかわらず、当該試験成績（審査報告（1）ト提出された資料の概略（2）参照）が、参考資料としても提出されていなかったことについて指摘がなされた。申請者は、急性 GVHD 抑制については、希少疾病用医薬品として指定されておらず、医療上の必要性、患者へのベネフィット等を考慮し、希少疾病用医薬品の指定を受けた「再生不良性貧血」及び「骨髄移植における GVHD の治療」の効能・効果での開発を優先し、その後、急性 GVHD の予防に関する申請の可能性を検討する予定であったと説明しているが、機構は、PM CJ-4-1 試験と同時期に行われていた PM CJ-4-2 試験において、3.75mg/kg/日投与の継続を可能と判断した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。PM CJ-4-1 試験で組み入れを一時中止した際、PM CJ-4-2 試験では 1 例が登録されていたが、既に急性 GVHD を発症した重篤な病態で 3.75mg/kg/日投与の必要性を棄却できず、試験管理委員会により登録を継続する決定がなされていた。また、PM CJ-4-2 試験実施中にも、試験管理委員会により、用量間で安全性に関する明らかな差異が認められないことが確認されており、安全性に関する配慮は十分になされていたものとする。

機構は、PM CJ-4-1 試験において安全性が確認できなかった 3.75mg/kg/日投与は、「造血幹細胞移植の前治療」の用法・用量とはされていないものの、本剤は、再生不良性貧血及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで慎重に投与することが必要であると考え、その旨を添付文書に記載するよう申請者に指導した。

専門委員より、提出された治験の実施時期と申請時期に大きな隔たりがある理由について説明を求められた。機構は、開発中に組織の合併・改変等が生じていたとはいえ、本剤が希少疾病用医薬品に指定されていたにもかかわらず、治験実施から申請まで相当の期間が経過した理由を申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は、高い医療ニーズを有し、希少疾病用医薬品としての指定も受けていたことから、可能な限り早期の申請・承認を目指して開発業務を行ってきた。本剤の医療ニーズ等を考えると一旦申請した場合には、簡単に取下げることができないと覚悟し、度重なる組織の合併・改変に加え、治験データの GCP 上の不備による信頼性の問題への対応を行ってきたことから時間を要した。この点について、今後は、より迅速に対処できるよう努めていく所存である。

機構は、以下のように考える。治験終了から申請までに相当の期間が経過したことについて、1) 本剤開発中における申請者の組織変更があったこと、2) GCP 省令（平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」）発出前の治験であるものの、すべての治験で事後的に治験成績を解釈・評価を行うという問題があったこと、3) 申請に際し、PM CJ-4-1 試験において 3.75mg/kg/日投与の安全性が懸念されていたにもかかわらず、当該資料が提出されていなかったこと、4) 既に海外での製造実績があるにもかかわらず、分析法バリデーションの内容を適切に把握していなかったこと等、申請者の不適切な対応は、審査期間の長期化に繋がり、申請の遅れとも相まって、患者に対する不利益が生じた理由の一つであったことは否めない。今後の医薬品開発においては、本剤の開発・承認審査を通じて経験した問題点を真摯に受け止め、開発・承認審査を可能な限り迅速かつ適切に対応できる体制を整備することを、切に望むもので

ある。

### III 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、「中等症以上の再生不良性貧血」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」については有効性が認められたと判断した。

「造血幹細胞移植の前治療」については、主要評価項目の1つである急性GVHD抑制に対する有効性は国内治験成績では明確に示されていないものの、教科書、文献報告、ガイドライン等も踏まえ、日本人においても一定の有効性は期待できるものと判断した。安全性については、対象疾患の重篤性に鑑み、忍容可能であると判断した。また、製造工程で使用するヒト赤血球に対し、生物由来原料基準 輸血用血液製剤総則で求めるHBV-NATが実施されていないものの、種々の処理がなされていること、米国で臨床使用されている赤血球を用いていること等から、情報提供の上で使用されることは可能と判断した。しかしながら、国内での治験成績等は極めて限られていることから、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施することが必要と判断し、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本剤は抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンであり、本邦においてウマATG製剤としてはリンフォグロブリン<sup>®</sup>注射液 100mgが、またウサギALG製剤としてはゼットブリン<sup>®</sup>注が承認されているが、これらの効能・効果は再生不良性貧血のみであり、本剤はそれに加えて造血幹細胞移植の前治療及び造血幹細胞移植後の急性GVHDの効能を有する点においては、新規性を有すると判断する。

本品目は、希少疾病用医薬品であることから、再審査期間を10年間とすることが適当であり、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、本剤はウサギ血清を原材料とすることから、生物由来製品に該当すると判断する。

- [効能・効果]
- 1) 中等症以上の再生不良性貧血
  - 2) 造血幹細胞移植の前治療
  - 3) 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
- [用法・用量]
- 1) 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。
  - 2) 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。
  - 3) 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。
- [承認条件]
- 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。
- [指示事項]
- 本剤の製造販売後調査に関しては、有効性及び安全性に関する症例報告を承認から2年半以内は半年ごと、それ以降は1年ごとに当局に行った上、5年以内に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として当該解析結果を当局に提出すること。

### IV 審査報告(1)の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、本訂正後も、審査報告 (1) に記載した機構の判断に変更はない。

頁	行	改訂前	改訂後
4	33 及び 38	ローヌ・プラン・ジャパン社	ローヌ・ <u>プー</u> ラン・ジャパン社
4	38	ウマ血清タンパク質に対するアナフィラキシー発現	ウマ血清タンパク質に対するアナフィラキシー発現
5	13	(SPF : specific pathogenesis free)	(SPF : specific <u>pathogen</u> free)
6	29	ヒトパルボウイルス B19 混入否定試験 (リアルタイム PCR 法)、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、	ヒトパルボウイルス B19 混入否定試験 (リアルタイム PCR 法)、無菌試験、 <del>異常毒性否定試験、</del> エンドトキシン試験、
7	31	フィルター処理行っていた可能性が	フィルター処理を行っていた可能性が
14	9	ウマ ATG とは結合性を示さなかったが	ウマ ATG とは <u>交差反応</u> を示さなかったが
24	表ト-1	全体 有効以上の症例数の有効 : 2 (7.9)	全体 有効以上の症例数の有効 : 2 ( <u>7.1</u> )
33	8	GVHD grade III 及び IV の重症例に対する有効率は 2.5mg/kg 群が 61.5% (8/13 例)、3.75mg/kg 群が 66.7% (6/9 例)、全体で 63.6% (14/22 例) であった。	(33 頁 1 行目の前に移動)
33	表ト-16	有効以上 (有効率*)	有効以上 (有効率*)
36	27	本剤の対象疾患の重篤性を鑑みると、製造販売後の詳細な情報収集と適切かつ迅速な情報提供を実施することを前提に、第 II 相試験成績のみをもって、評価を行うことは可能と考える。	本剤の対象疾患の重篤性と医療の現状等を鑑みると、製造販売後の詳細な情報収集と適切かつ迅速な情報提供を実施することを前提に、第 II 相試験成績のみをもって、評価を行うことは可能と考えるが、 <u>国内治験成績等が極めて限られているため、製造販売後の詳細な情報収集と適切かつ迅速な情報提供の実施は必須である。</u>
36	47	症例登録を打ち切って継続し、	症例登録を打ち切って継続し、
37	44	制度的には要求されていないため現段階では	制度的には要求されていないため、 <u>事後的に治験実施計画書の解釈・読み替えが行われたこと等については、</u> 現段階では
40	7	既存の ATG/ALG 製剤に大きく劣らないこと	既存の ATG/ALG 製剤に大きく劣らないと <u>考えられること</u>
43	12	機構は、本剤使用例において、急性 GVHD が抑制される傾向はみられるものの、外部対照	機構は、本剤使用例において、急性 GVHD が抑制される傾向はみられるものの、 <u>外部対照</u>
43	16	本剤の GVHD 抑制効果が、本試験のみを持って示されているとは判断できないと機構は考える。	本剤の GVHD 抑制効果が本試験のみを持って示されているとは判断できないが、 <u>本剤使用例において急性 GVHD が抑制される傾向はみられていると</u> 機構は考える。
47	12	添付文書の重要な基本的注意にその旨	添付文書の用法及び用量に関連する使用上の <u>注意あるいは重要な基本的注意にその旨</u>
50	5	間質性肺炎 (3.8%)	間質性肺炎 (3.1%) <sup>†</sup>
50	17 及び 22	Blood 96:296a-297a, 2000	Blood 96( <u>11 part 1</u> ):296a-297a, 2000
51	24	Blood 96:296a-297a, 2000	Blood 96( <u>11 part 1</u> ):296a-297a, 2000

<sup>†</sup>申請者は、添付文書の重大な副作用の項に重篤な副作用の発現頻度を記載することとしていたが、間質性肺炎については、中等症の症例 (審査報告 (1) 表ト-33、症例番号 18) も含めた頻度を記載していたことから、重篤な副作用のみの記載に訂正したものである。