

アトガム点滴静注液 250mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

1. 起原又は発見の経緯

当該内容については、[2.5.1 項](#)を参照。

2. 開発の経緯図

開発の経緯図を [Table 1](#) に示す。

Table 1. 開発の経緯図**Table 1-1. 品質に関する試験，薬物動態試験，毒性試験**

本経緯図には評価資料および一部の参考資料（※）の実施期間を記載した。

試験項目		試験内容
品質に関する試験	外国	原薬
		製剤
		その他
		各国の 要求事項
薬物動態 試験	国内	分布
毒性試験	外国	反復投与 毒性試験
		遺伝毒性 試験
	国内	生殖発生 毒性試験

※ 評価資料に準ずるが，原データを入手できない試験のため参考資料とした。

Table 1-2. 臨床試験

本経緯図には、再生不良性貧血に対する本剤の申請用法・用量（40 mg/kg/日を4日間）を支持するデータとして重要と考える、3つの臨床試験の実施期間を記載した（2.5.4.1項）。

試験項目		試験内容		2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2020	2021	2022
				平成15	平成16	平成17	平成18	平成19	平成20	平成21	平成22	平成23	令和2	令和3	令和4
臨床試験	第2相	外国	重症のAA患者対象	6 — (NIH 03-H-0193)		11 — 12							7 — (NIH 06-H-0034)		
	第3相	国内	中等症以上のAA患者対象										7 — (B5411003)	4 —	

AA：再生不良性貧血

2022 年 7 月 25 日現在、骨髄移植に適さない中等症から重症の再生不良性貧血または腎移植における拒絶反応を適応症として世界の 41 の国または地域で承認されている（Table 1）。

Table 1. 承認国一覧（アルファベット順）

国または地域名	初回承認年月日 (dd-mmm-yyyy)	効能・効果	
		再生不良性貧血	腎移植における 拒絶反応
Australia	03-Nov-1982		○
Austria	01-Mar-2022	○	
Belgium	11-Jan-2022	○	
Brunei Darussalam	28-Oct-2010	○	○
Canada	31-May-1983	○	○
Chile	25-Sep-2014	○	○
Costa Rica	23-Apr-1996	○	
Denmark	07-Jan-2022	○	
El Salvador	31-Aug-1998	○	○
Finland	19-Apr-2022	○	
France	24-Jan-2022	○	
Germany	26-Jan-2022	○	
Guatemala	30-Jul-2004	○	○
Honduras	24-Nov-2008	○	○
Hong Kong	31-Jan-1984	○	○
India	07-May-1997	○	○
Iran (Islamic Republic Of)	15-Jun-2009	○	○
Iraq	13-Jun-2019	○	○
Ireland	04-Mar-2022	○	
Kazakhstan	28-Jun-2018	○	○
Kuwait	03-May-2000	○	○
Latvia	14-Jan-2022	○	
Luxembourg	01-Mar-2022	○	
Malaysia	25-Mar-1987	○	○
Nepal	10-Feb-2009	○	○
Netherlands	21-Feb-2022	○	
New Zealand	23-May-1985		○
Norway	07-Jan-2022	○	
Panama	24-May-2011	○	○
Poland	23-Jun-2022	○	
Romania	21-Feb-2022	○	
Russian Federation	28-Jun-2001	○	○
Singapore	22-May-1988	○	○
Slovenia	26-Apr-2022	○	
South Africa	25-Jul-1996	○	○
Sweden	08-Feb-2022	○	
Turkey	18-Oct-2018	○	
Ukraine	12-Nov-2002	○	○
United Kingdom	15-Feb-2022	○	

国または地域名	初回承認年月日 (dd-mm-yyyy)	効能・効果	
		再生不良性貧血	腎移植における 拒絶反応
United States	17-Nov-1981	○	○
Venezuela, Bolivarian Republic Of	12-Aug-1996	○	○

○：承認あり

米国および欧州連合（EU）における効能・効果，および用法・用量を [Table 2](#) に示す。また，米国の添付文書および欧州製品特性概要の原文と和訳，ならびに企業中核データシート（CDS）を添付する。

Table 2. 米国および EU における承認状況

	米国	EU
販売名	ATGAM®	Atgam 50 mg/mL concentrate for solution for infusion
承認年	1981 年	2022 年
効能・効果	1.1. 腎同種移植片拒絶反応 腎移植拒絶反応：本剤は、腎移植患者における同種移植片拒絶反応の治療を適応とする。本剤は拒絶反応の発現時に既存療法と併用することにより、急性拒絶反応からの回復の頻度を高める。 1.2. 再生不良性貧血 本剤は、骨髄移植に適さない中等症から重症の再生不良性貧血の治療を適応とする。本剤の有用性は、骨髄移植が適応となる再生不良性貧血患者、腫瘍性疾患、蓄積症、骨髄線維症またはファンコニー症候群に続発する再生不良性貧血の患者、あるいは骨髄毒性を有する物質または放射線への曝露が確認されている患者においては確認されていない。	本剤は、造血幹細胞移植（HSCT）に適さない患者または適切な HSC ドナーがいない患者に対する標準的な免疫抑制療法の一つとして、免疫学的病因が既知または疑われる中等症から重症の再生不良性貧血の成人患者または 2 歳以上の小児患者の治療を適応とする。
用法・用量	<u>腎同種移植レシピエント</u> 腎移植拒絶反応：推奨用量として、10～15 mg/kg を 14 日間連日静脈内投与する。計 21 回を上限として、さらに隔日投与することもできる。 <u>再生不良性貧血（中等症から重症）</u> 推奨用量として、10～20 mg/kg を 8～14 日間連日静脈内投与する。計 21 回を上限として、さらに隔日投与することもできる。本剤の投与によって血小板減少症が発現する可能性があるため、再生不良性貧血の治療として本剤を投与する患者には、血小板数を臨床的な許容範囲に維持するために、予防的な血小板輸血が必要な場合がある。 高齢者（65 歳以上） 高齢患者に対する用量は慎重に選択し、用量範囲の最低用量から開始すること。	<u>用量</u> 成人患者および 2 歳以上の小児患者 推奨用量は体重に基づいて決まる。 以下のとおり、標準的な免疫抑制療法の一つとして投与する場合の推奨総用量は 160 mg/kg 体重である。 ・16 mg/kg 体重/日を 10 日間、または ・20 mg/kg 体重/日を 8 日間、または ・40 mg/kg 体重/日を 4 日間 <u>用法</u> 本剤は静脈内投与用であり、可能であれば血流量の高い中心静脈から投与すること。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ATGAM safely and effectively. See full prescribing information for ATGAM.

ATGAM® (lymphocyte immune globulin, anti-thymocyte globulin [equine]), sterile solution for intravenous use only
Initial U.S. Approval: 1981

WARNING: ANAPHYLAXIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

Antithymocyte globulins can cause anaphylaxis when injected intravenously. Although ATGAM is processed to reduce the level of antibodies that will react to non-T cells, physicians should be prepared for the potential risk of anaphylaxis and monitor patients for signs and symptoms during infusion.

INDICATIONS AND USAGE

ATGAM is an immunoglobulin G indicated for:

- Renal transplant rejection. (1.1)
- Aplastic anemia (moderate to severe) in patients unsuitable for bone marrow transplantation. (1.2)
- Limitations of Use:** The usefulness of ATGAM has not been demonstrated in patients with aplastic anemia who are suitable candidates for bone marrow transplantation or in patients with aplastic anemia secondary to neoplastic disease, storage disease, myelofibrosis, Fanconi's syndrome, or in patients known to have been exposed to myelotoxic agents or radiation. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Intravenous use only.

Indication	Dosage
Renal transplant rejection	10 to 15 mg/kg daily intravenously for 14 days; additional alternate-day therapy up to a total of 21 doses may be given. (2.1)
Aplastic anemia	10 to 20 mg/kg daily intravenously for 8 to 14 days; additional alternate-day therapy up to a total of 21 doses may be given. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- ATGAM 50 mg/mL concentrate for solution for infusion. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Systemic reaction (e.g., anaphylactic reaction) during prior administration of ATGAM or any other equine gamma globulin preparation. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Discontinue ATGAM if anaphylaxis occurs. (5.1)
- Serious immune-mediated reactions, including anaphylaxis, have been reported. To identify those at greatest risk, skin testing before treatment is strongly recommended. (5.1)
- Monitor patients for concurrent infection, including cytomegalovirus. (5.2)
- Do not administer live vaccines to patients about to receive, receiving, or after treatment with ATGAM due to a potential of uncontrolled viral replication in the immunosuppressed patient. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common (>10%) adverse reactions are pyrexia, chills, rash, thrombocytopenia, leukopenia and arthralgia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Previously masked reactions to ATGAM may appear following reduced doses of immunosuppressants. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Use only if the potential benefit justifies the risk. (8.1)
- Nursing Mothers: Discontinue nursing when administering ATGAM. (8.3)
- Geriatric: Start dosing at the low end of the dosage range. (8.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 8/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: ANAPHYLAXIS

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Renal Allograft Rejection
- 1.2 Aplastic Anemia

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dose
- 2.2 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity
- 5.2 Transmissible Infectious Agents
- 5.3 Immunizations
- 5.4 Hepatic and Renal Function Tests

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Post-Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Renal Allograft Rejection
- 14.2 Aplastic Anemia

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ANAPHYLAXIS

Antithymocyte globulins can cause anaphylaxis when injected intravenously. Although ATGAM is processed to reduce the level of antibodies that will react to non-T cells, physicians should be prepared for the potential risk of anaphylaxis and monitor patients for signs and symptoms during infusion.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Renal Allograft Rejection

Renal transplant rejection: ATGAM is indicated for the management of allograft rejection in renal transplant patients; when administered with conventional therapy at the time of rejection ATGAM increases the frequency of resolution of the acute rejection episode [see *Clinical Studies (14.1)*].

1.2 Aplastic Anemia

ATGAM is indicated for the treatment of moderate to severe aplastic anemia in patients unsuitable for bone marrow transplantation [see *Clinical Studies (14.2)*].

The usefulness of ATGAM has not been demonstrated in patients with aplastic anemia who are suitable candidates for bone marrow transplantation or in patients with aplastic anemia secondary to neoplastic disease, storage disease, myelofibrosis, Fanconi's syndrome, or in patients known to have been exposed to myelotoxic agents or radiation.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

ATGAM is intended for intravenous use only.

ATGAM is used with concomitant immunosuppressants. During repeat courses of ATGAM, observe patients for signs of allergic reactions [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

2.1 Dose

Renal Allograft Recipients

- *Renal transplant rejection:* The recommended dose is 10 to 15 mg/kg daily intravenously for 14 days. Additional alternate-day therapy up to a total of 21 doses may be given.

Aplastic Anemia (Moderate to Severe)

The recommended dose is 10 to 20 mg/kg daily intravenously for 8 to 14 days. Additional alternate-day therapy up to a total of 21 doses may be given. Because thrombocytopenia can be associated with the administration of ATGAM, patients receiving it for the treatment of aplastic anemia may need prophylactic platelet transfusions to maintain platelets at clinically acceptable levels.

Geriatric population (≥65 years of age)

Select the dose for an elderly patient with caution, starting at the low end of the dosage range [*see Use in Specific Populations (8.5)*].

2.2 Preparation and Administration

Preparation of Solution

- Visually inspect parenteral drug products for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. However, because ATGAM is a gamma globulin product, it can be transparent to slightly opalescent, colorless to faintly pink or brown, and may develop a slight granular or flaky deposit during storage. Do not shake ATGAM (diluted or undiluted) because excessive foaming and/or denaturation of the protein may occur.
- Dilute ATGAM for intravenous infusion in an inverted bottle of sterile vehicle so the undiluted ATGAM does not contact the air inside. Add the total daily dose of ATGAM to the sterile vehicle (*see Compatibility and Stability*). Do not exceed a concentration of 4 mg of ATGAM per mL. Gently rotate or swirl the diluted solution to effect thorough mixing.

Administration

- Diluted ATGAM should be at room temperature before infusion. ATGAM is appropriately administered into a vascular shunt, arterial venous fistula, or a high-flow central vein using an in-line filter with a pore size of 0.2 to 1.0 micron. Use the in-line filter with all infusions of ATGAM to prevent the administration of any insoluble material that may develop in the product during storage. Use high-flow veins to minimize the occurrence of phlebitis and thrombosis. Do not infuse a dose of ATGAM in less than 4 hours. Always keep appropriate resuscitation equipment at the patient's bedside while ATGAM is being administered. Observe the patient continuously for possible allergic reactions throughout the infusions [*see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6)*].

Compatibility and Stability

- Once diluted, ATGAM has been shown to be physically and chemically stable for up to 24 hours at concentrations of up to 4 mg per mL in the following diluents: 0.9% Sodium Chloride Injection, 5% Dextrose and 0.225% Sodium Chloride Injection, and 5% Dextrose and 0.45% Sodium Chloride Injection.
- Do not dilute ATGAM in Dextrose Injection, USP, as low salt concentrations may cause precipitation. Do not use highly acidic infusion solutions since these solutions may contribute to physical instability over time.
- Store diluted ATGAM at room temperature. The diluted solution must be infused within 24 hours (including infusion time).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ATGAM 50 mg/mL concentrate for solution for infusion

4 CONTRAINDICATIONS

Do not administer ATGAM to a patient who has had a systemic reaction (e.g., anaphylactic reaction) during prior administration of ATGAM or any other equine gamma globulin preparation [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

Serious immune-mediated reactions have been reported with the use of ATGAM. Clinical signs associated with anaphylaxis, other infusion associated reactions, and serum sickness have been reported.

Discontinue ATGAM if anaphylaxis occurs. A systemic reaction such as a generalized rash, tachycardia, dyspnea, hypotension, or anaphylaxis precludes any additional administration of ATGAM.

Skin Testing

To identify those at greatest risk of systemic anaphylaxis, skin testing potential recipients is strongly recommended before commencing treatment. A conservative, conventional approach would first employ epicutaneous (prick) testing with undiluted ATGAM. If the subject does not show a wheal ten minutes after pricking, proceed to intradermal testing with 0.02 mL of a 1:1000 v/v (volume/volume) saline dilution of ATGAM with a separate saline control injection of similar volume. Read the result at 10 minutes: a wheal at the ATGAM site 3 or more mm larger in diameter than that at the saline control site (or a positive prick test) suggests clinical sensitivity and an increased possibility of a systemic allergic reaction should the drug be dosed intravenously.

The predictive value of this test has not been proven clinically. Allergic reactions such as anaphylaxis have occurred in patients whose skin test is negative. Also, skin testing done as described above will not predict for later development of serum sickness. In the presence of a locally positive skin test to ATGAM, serious consideration to alternative forms of therapy should be given. The risk to benefit ratio must be weighed. If therapy with ATGAM is deemed appropriate following a locally positive skin test, treatment should be administered in a setting where intensive life support facilities are immediately available and a physician familiar with the treatment of potentially life threatening allergic reactions is in attendance.

5.2 Transmissible Infectious Agents

Because ATGAM is made from equine and human blood components, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent.

No cases of transmission of viral diseases or CJD have been associated with the use of ATGAM.

All infections suspected by a physician possibly to have been transmitted by this product should be reported by the physician or other healthcare provider to Pfizer, Inc. at 1-800-438-1985.

Monitor patients for concurrent infection. Some studies have suggested an increase in the incidence of cytomegalovirus infection in patients receiving ATGAM.

5.3 Immunizations

Do not administer live vaccines to patients about to receive, receiving, or after treatment with ATGAM. Concomitant administration of ATGAM with live virus vaccines carries a potential of uncontrolled viral

replication in the immunosuppressed patient. There is insufficient information to fully define the extent of the risk, or the period of time during which the risk exists. If administered, live viruses may interfere with ATGAM treatment.

5.4 Hepatic and Renal Function Tests

In patients with aplastic anemia and other hematologic abnormalities who have received ATGAM, abnormal tests of liver function (SGOT, SGPT, alkaline phosphatase) and renal function (serum creatinine) have been observed.

6 ADVERSE REACTIONS

The most clinically significant adverse reactions are anaphylaxis, infection, thrombocytopenia, leukopenia, arthralgia, edema, bradycardia, and abnormal renal and liver function tests.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The safety of ATGAM has been evaluated in 367 patients with renal transplant and 109 patients with aplastic anemia.

The renal transplantation and aplastic anemia patients received a similar dosing regimen, and these data were pooled to obtain the frequencies listed in Tables 1 and 2 below.

The most commonly reported adverse reactions (occurring in greater than 10% of patients) are pyrexia, chills, rash, thrombocytopenia, leukopenia and arthralgia.

Table 1. Adverse Reactions Occurring in $\geq 1\%$ of Patients who Received ATGAM

Adverse Reaction ^{a,b}	ATGAM Frequency (%) (N = 476)
Pyrexia	39.5
Chills	26.5
Rash	25.6
Thrombocytopenia	21.6
Leukopenia	17.9
Arthralgia	17.2
Urticaria	9.2
Headache	5.3
Pruritus	4.6
Nausea	4.2
Infection	3.4
Vomiting	3.4
Thrombophlebitis	3.2
Hypertension	2.9

Adverse Reaction^{a,b}	ATGAM Frequency (%) (N = 476)
Hypotension	2.9
Diarrhea	2.9
Abdominal pain upper	2.7
Chest pain	2.7
Infusion site pain	2.1
Edema	2.1
Bradycardia	1.5
Back pain	1.5
Lymphadenopathy	1.3
Arteriovenous fistula thrombosis	1.3
Dizziness	1.1
Dyspnea	1.1
Tachycardia	1.1
Liver function test abnormal	1.0

^a Percentages are treatment-emergent all-causality events

^b Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Terms

Table 2. Adverse Reactions Occurring in <1% of Patients who Received ATGAM

Adverse Reaction^{a,b}	ATGAM Frequency (%) (N = 476)
Convulsion	0.8
Pleural effusion	0.8
Night sweats	0.8
Serum sickness	0.6
Hyperglycemia	0.6
Stomatitis	0.6
Renal function test abnormal	0.6
Herpes simplex	0.4
Agitation	0.4
Hiccups	0.4
Proteinuria	0.4
Asthenia	0.4
Malaise	0.4
Wound dehiscence	0.4
Anaphylactic reaction	0.2
Encephalitis	0.2
Paresthesia	0.2
Renal artery thrombosis	0.2
Iliac vein occlusion	0.2
Laryngospasm	0.2
Pulmonary edema	0.2
Dermatitis allergic	0.2
Periorbital edema	0.2

Adverse Reaction ^{a,b}	ATGAM Frequency (%) (N = 476)
Toxic epidermal necrolysis	0.2

^a Percentages are treatment-emergent all-causality events

^b Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Terms

6.2 Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of ATGAM. Because reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Infections and infestations: Hepatitis viral, Localized infection, Systemic infection

Blood and lymphatic system disorders: Anemia, Eosinophilia, Granulocytopenia, Hemolysis, Hemolytic anemia, Neutropenia, Pancytopenia

Psychiatric disorders: Confusional state, Disorientation

Nervous system disorders: Dyskinesia, Syncope, Tremor

Cardiac disorders: Cardiac failure congestive

Vascular disorders: Deep vein thrombosis, Vasculitis

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Apnea, Cough, Epistaxis, Oropharyngeal pain

Gastrointestinal disorders: Abdominal pain, Gastrointestinal hemorrhage, Gastrointestinal perforation, Oral pain

Skin and subcutaneous tissue disorders: Hyperhidrosis

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Flank pain, Muscle rigidity, Myalgia, Pain in extremity

Renal and urinary disorders: Kidney enlargement, Kidney rupture, Renal failure acute

Congenital, familial and genetic disorders: Aplasia

General disorders and administration site conditions: Infusion site erythema, Infusion site swelling, Pain

7 DRUG INTERACTIONS

Previously masked reactions to ATGAM may appear when the dose of corticosteroids and other immunosuppressants is being reduced.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

ATGAM was not teratogenic in rats or monkeys at a dose up to 20 mg/kg. However, 20 mg/kg/day ATGAM for 16 days during organogenesis in cynomolgus monkeys was fetotoxic. No fetal or maternal toxicity was seen with 10 mg/kg/day ATGAM administered for 16 days during organogenesis [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. It is also not known whether ATGAM can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity.

ATGAM should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

8.3 Nursing Mothers

In animal studies, a single dose of ATGAM up to 40 mg/kg was not detected at the limit of quantification in the milk of lactating cynomolgus monkeys. It is not known whether ATGAM is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing neonates and infants from ATGAM, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Experience with children has been limited. ATGAM has been administered safely to a small number of pediatric renal allograft recipients and pediatric aplastic anemia patients at dosage levels comparable to those in adults.

8.5 Geriatric Use

Clinical experience in a limited number of elderly patients (≥ 65 years of age) has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. The dose for an elderly patient should be selected with caution, starting at the low end of the dosage range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy in this age group.

10 OVERDOSAGE

The maximum tolerated dose of ATGAM Sterile Solution would be expected to vary from patient to patient due to the biological nature of the product. The largest single daily dose known to be administered to a patient (renal transplant recipient) was 7,000 mg administered at a concentration of approximately 10 mg/mL Sodium Chloride Injection, USP, seven times the recommended total dose and infusion concentration. In this patient, the administration of ATGAM was not associated with any signs of acute intoxication or late sequelae.

A maximum therapeutic dose has not been established therefore the definition of overdose for ATGAM has not been clearly defined. Some renal transplant patients have received up to 50 doses in 4 months, and others have received 28-day courses of 21 doses followed by as many as 3 more courses for the treatment of acute rejection. The incidence of toxicologic manifestations did not increase with any of these regimens; however, close monitoring of the patient is recommended.

11 DESCRIPTION

ATGAM Sterile Solution contains lymphocyte immune globulin, anti-thymocyte globulin [equine]. It is the purified, concentrated, and sterile gamma globulin, primarily monomeric IgG, from hyperimmune serum of horses immunized with human thymus lymphocytes. ATGAM is a transparent to slightly opalescent aqueous protein solution. It may appear colorless to faintly pink or brown and is nearly odorless. It may develop a slight granular or flaky deposit during storage [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Precise methods of determining the potency of ATGAM have not been established, thus activity may potentially vary from lot to lot. Before release for clinical use, each lot of ATGAM is tested to assure its ability to inhibit rosette formation between human peripheral lymphocytes and sheep red blood cells *in vitro*. In each lot, antibody activity against human red blood cells and platelets is also measured and determined to be within acceptable limits. Only lots that meet the acceptance criteria for pyrogens and test negative for antihuman serum protein antibody and antiglomerular basement membrane antibody are released.

Each milliliter of ATGAM contains 50 mg of horse gamma globulin stabilized in 0.3 molar glycine to a pH of approximately 6.8.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

ATGAM is composed of antibodies that bind a wide variety of proteins on the surface of lymphocytes. In addition, ATGAM binds to granulocytes, platelets, bone marrow cells, and other cell types. The mechanism of ATGAM-induced immunosuppression has not been determined. Published data indicate that the primary mechanism is the depletion of circulating lymphocytes, with greatest effect on T lymphocytes. Lymphocyte depletion may be caused by complement dependent lysis and/or activation-induced apoptosis. In addition, immunosuppression may be mediated by the binding of antibodies to lymphocytes which results in partial activation and induction of T lymphocyte anergy.

The mechanism of ATGAM therapy for aplastic anemia is attributed to its immunosuppressive actions. In addition, ATGAM directly stimulates the growth of hematopoietic stem cells and release of hematopoietic growth factors such as interleukin-3 and granulocyte/macrophage colony stimulating factor.

12.3 Pharmacokinetics

Distribution

During infusion of 10 to 15 mg/kg/day, the mean peak value (n = 27 renal transplant patients) was found to be 727 ± 310 µg/mL.

Metabolism and Elimination

The half-life of equine immunoglobulin after ATGAM infusion was found to be 5.7 ± 3.0 days in one group of recipients. The range for half-life was 1.5 to 13 days.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted on ATGAM.

In fertility studies, ATGAM at doses 10, 20 and 40 mg/kg/day was administered to cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) for 14 days either before (male monkeys) or before and after (female monkeys) cohabitation with untreated mates. ATGAM treatment was not associated with male or female hormonal or copulation behavior changes. A decrease in fertility index in female monkeys receiving ATGAM was seen. Female toxicity, including death, was observed with ATGAM doses of ≥ 20 mg/kg/day. While the etiology of this toxicity is uncertain, it may be attributed to hemolytic anemia due to cross-reactivity of ATGAM to a monkey red blood antigen.

In embryo-fetal toxicity studies, ATGAM was administered to rats and cynomolgus monkeys for 11 and 16 days, respectively during organogenesis. In rats, hypoplastic cervical vertebrae, a finding consistent with delayed skeletal development, were observed in fetuses whose dams received ATGAM at doses of 100 mg/kg/day during organogenesis. In monkey reproduction studies, maternal toxicity (vaginal bleeding, decreased body weight and loss of appetite) was observed with ATGAM doses ≥ 20 mg/kg/day after 16 days of dosing. Fetal deaths occurred in dams treated with 20 mg/kg/day ATGAM earlier in organogenesis (days 20-35), but not when treatment was given at a later part of organogenesis (days 35-50). The maternal and fetal deaths were attributed to maternal anemia due to red blood cell antigen that humans do not share. Therefore, this toxicity is not considered relevant to human fetal development.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Renal Allograft Rejection

Renal Transplant Rejection

US Studies

The effectiveness of ATGAM for treatment of acute allograft rejection was evaluated in three different treatment applications: as a substitute for standard therapy, in conjunction with standard therapy at the time of diagnosis of the first rejection episode, and in conjunction with standard therapy in steroid resistant rejection episodes.

A randomized controlled trial of the use of ATGAM as a substitute for standard therapy for treatment of the first acute rejection episode was conducted at one transplant center in recipients of living related renal allografts. A total of 22 patients were studied; 11 in each of the two treatment groups [ATGAM versus standard therapy (bolus doses of Solu-Medrol®)]. Patients randomized to the ATGAM group received 14-21 doses of ATGAM therapy, starting on the day the rejection was diagnosed. ATGAM was administered daily according to a dose-by-rosette regimen which resulted in a mean daily dose of approximately 15 mg/kg. Patients randomized to the control group received Solu-Medrol® at a dosage of 15 mg/kg starting on the day the rejection was diagnosed, administered either daily or on alternate days for 3 to 7 doses to complete a maximum total dose of 5,000 mg for the course of the rejection episode. In this study, ATGAM was at least effective as standard therapy for treatment of acute allograft rejection. All 11 ATGAM treated patients achieved resolution of first rejection compared with 10/11 control patients. At one year, the functional graft survival rate was 91% in the ATGAM group (10/11) and 64% in the control group (7/11). Patient survival was similar in the two treatment groups (11/11 ATGAM patients versus 10/11 control patients).

The effect of ATGAM when administered in conjunction with standard therapy at the time of diagnosis of the first rejection episode was studied under two different protocols with cadaveric and living related renal transplant patients. The results from these studies demonstrate the efficacy associated with the addition of ATGAM to standard therapy for treatment of the first rejection episode in renal allograft recipients. In Study 1, a randomized controlled, two center trial of ATGAM use for treatment of acute rejection in cadaveric renal transplant patients, the addition of ATGAM to standard rejection therapy (methylprednisolone sodium succinate) resulted in an increased frequency of resolution of the first acute rejection episode which was statistically significant ($p < 0.01$). ATGAM-treated patients achieved a rejection resolution rate of 80% (36/45) compared with 54% (25/46) in the control group. There was a statistically significant improvement in functional graft survival favoring the ATGAM group ($p < 0.01$), and a statistically significant steroid sparing effect during the first rejection episode among patients in the ATGAM group. There was no difference in the patient survival rate between the two treatment groups. Study 2 was a randomized controlled trial conducted at five different transplant centers. In this study, the addition of ATGAM to standard rejection therapy (bolus doses of Solu-Medrol[®]) for treatment of acute rejection in recipients of living related renal transplants resulted in an increased frequency of rejection resolution and improvement in functional graft survival. Due to the small sample size, the difference between the ATGAM group and the control group in functional graft survival rate did not achieve statistical significance. Marginal statistical significance was demonstrated in rejection reversal rate and intravenous steroid sparing among ATGAM patients ($p=0.10$ and $p=0.07$). Patient survival rates were similar in the two treatment groups.

Results from randomized controlled trials in patients with first acute renal allograft rejection episodes refractory to conventional steroid therapy have demonstrated that ATGAM, when administered in conjunction with standard therapy, yields efficacy results superior to those of standard therapy alone. One study investigated two different regimens of ATGAM; immediate and delayed therapy. Patients were enrolled at the time of first rejection episode and randomized among three treatment groups: control (no ATGAM), immediate ATGAM, and delayed ATGAM. Patients in all three treatment groups received standard rejection therapy in the form of bolus doses of Solu-Medrol[®] 15 mg/kg/day IV, while patients in the two ATGAM groups received ATGAM therapy in addition to Solu-Medrol[®]. In the immediate ATGAM group, ATGAM administration started at the time of diagnosis of rejection (concurrent with standard therapy). In the delayed ATGAM group, ATGAM administration started on rejection day 4 (following the first three doses of Solu-Medrol[®]). Patients in both of the treated groups received from 10 to 21 doses of ATGAM. Results favored the two ATGAM groups (and particularly the immediate ATGAM group) in both outcome of first rejection and functional graft survival. The improvement in functional graft survival was statistically significant ($p=0.05$). There was also a statistically significant difference in patient survival rate favoring the ATGAM-treated groups ($p=0.02$).

The effectiveness of ATGAM for reversal of acute renal allograft rejection was also demonstrated in other controlled studies performed in various medical centers. In these studies, ATGAM was administered at time of diagnosis of the first rejection episode at a range of 10 to 15 mg/kg per day for 14 to 15 days, followed by alternate day therapy for a total of 21 doses in 28 days.

14.2 Aplastic Anemia

The use of ATGAM for the treatment of moderate to severe aplastic anemia in patients who are unsuitable for bone marrow transplantation is based on data from three controlled studies.

The effectiveness of the ATGAM therapy in the studies described below was evaluated by the hematological response and survival rates (Table 3).

10 to 20 mg/kg daily for 8 to 14 days

Study 1

A total of 41 patients with moderate or severe aplastic anemia ages 6 to 69 years, who were not candidates for bone marrow transplantation were enrolled in a randomized controlled study. The objective of this study was to determine the efficacy of ATGAM as a single agent, in restoring hematopoiesis in patients with moderate to severe aplastic anemia. Twenty-one (n=21) patients in the ATGAM treatment group received 20 mg/kg/day for 8 days, while control patients (n=20) were observed for 3 months. All patients were given oral prednisone (40 mg/m²/day) starting on day 8 then tapered over 1 to 2 weeks.

At 3 months post-study enrollment, 11 patients in the supportive care group who showed no improvement became eligible and were crossed over to receive ATGAM therapy. Efficacy was evaluated as sustained improvement in peripheral blood counts within 3 months of entry into the study. A statistically significant (p<0.01) difference was observed between the two treatment groups in hematological improvement based on the investigator's evaluation; 11 of 21 (52%) patients in the ATGAM group responded, compared with no patients (0 of 20) in the control group. Six of the 11 crossover patients from the control group showed improvement after 3 months of therapy. Overall, of 32 patients in both the ATGAM group and the control group who crossed over to receive ATGAM, 17 patients (53%) had a hematological improvement. Estimated 1-year survival rate was 62% for all 32 patients treated with ATGAM. The 2-year survival rate was 100% among the ATGAM responders [17 of the 32 patients (53%) compared to 14% for the nonresponders].

Fever, chills, and erythematous or urticarial rash were seen in all ATGAM treated patients. Platelet counts decreased during ATGAM infusion and daily platelet transfusions were necessary. Serum sickness occurred in all patients within 6 to 18 days of ATGAM initiation and was well-controlled with standard therapy. Three patients experienced transient hypotension.

Study 2

A randomized double-blind, placebo prospective, controlled study was conducted to compare the safety and efficacy of ATGAM and androgen (oxymetholone; OXY) immunosuppressive therapy with the combination of ATGAM, androgen (OXY) and an infusion of HLA mismatched bone marrow in patients with severe aplastic anemia who were not candidates for bone marrow transplantation. Allocation to treatment group was based on the availability of mismatched bone marrow donors. A total of 42 patients, ages 1 to 69 years were treated. Eighteen patients received ATGAM at a dose of 16 mg/kg/day for 10 doses with concomitant androgens (OXY) at a dose of 3 mg/kg/day for a minimum of 3 months, and 24 patients received an infusion of bone marrow from an HLA-mismatched donor 48 hours after the completion of ATGAM treatment.

At 3 months after entry into the study, 51% of patients with disease of idiopathic etiology (21 of the 41 evaluable patients from both groups) showed improvement based on investigator's evaluation of transfusion requirements and peripheral blood counts. Hematological response rate (complete/moderate based on sponsor's evaluation) at 3 months for the ATGAM and androgen group was 44% compared with 43% for the group receiving ATGAM, androgen and bone marrow infusion. The group of patients who received mismatched bone marrow infusion had better estimated 1-year survival rate, although the difference between these estimates was not statistically significant (p=0.14); 83% at 12 months for the group receiving bone marrow infusion versus 59% for the ATGAM and androgen alone group. Estimated 1-year survival rate for both groups combined was 73%.

The most commonly reported adverse events were rash, fever, arthralgias, chills, headache, myalgia and pruritus.

A pooled analysis of data from Studies 1 and 2 revealed an overall estimated 1-year survival rate of 69% in ATGAM-treated patients.

Study 3

A total of 53 patients (3 to 76 years of age) participated in this randomized, placebo-controlled, double-blind study to determine if androgens add to the efficacy of ATGAM in providing favorable hematologic response rates in patients with moderate to severe aplastic anemia. All patients were treated with ATGAM 20 mg/kg/day IV for 8 days, and were randomized to receive the oral androgen (oxymetholone 4 mg/kg/day or fluoxymesterone 25 mg/m²/day) (n=26), or a matched placebo (n=27). Both groups received oral prednisone (40 mg/m²/day) beginning on Day 8 which was tapered and discontinued in 1 to 2 weeks. A group of historical controls from previous studies (n=68; 1 to 72 years of age) who received ATGAM (20 mg/kg/day IV for 8 days) without androgens were included for treatment results comparison. The proportions of subjects who presented complete or partial response at 6 months were 42% in the ATGAM plus androgen group, 44% in the ATGAM plus placebo group, and 51% in the historical controls. The difference in response rates was not significant (p>0.9). Survival at 2 years was also comparable in the two groups for patients with severe aplastic anemia; 55% in the ATGAM plus androgen group compared with 50% in the ATGAM plus placebo group (p=0.65), and 56% for the historical controls. In patients with moderate aplastic anemia, two-year survival for the ATGAM plus androgen group was 63% compared with 100% in those receiving ATGAM plus placebo and 72% in the historical controls who received ATGAM alone.

Adverse reactions in both groups were comparable and included rash, chills, gastrointestinal disturbances, and joint pain during ATGAM infusion, as well as symptoms of serum sickness in all patients. Five patients had asymptomatic sinus bradycardia; six patients required antihypertensive therapy. Alanine transaminase or alkaline phosphatase levels increased to >2 times the upper limits of normal in 7 patients receiving ATGAM plus androgen, and in nine patients receiving ATGAM plus placebo.

Table 3. Key Studies with ATGAM for the Treatment of Aplastic Anemia

Study	ATGAM + comparator or other therapy	No. of Subjects	Response rate % (endpoint)*	P Value	Survival rate % (time point)	P Value (or 95% CI)
10 to 20 mg/kg/day for 8 to 14 days						
Study 1	ATGAM	21	47 ^{††} / 52 ^{§§} (3 mo)	<0.01 ^{††} / 0.01 ^{§§}	62 [§] (12 mo)	NA
	Control	20	6 ^{††} / 0 ^{§§} (3 mo)			
Study 2	ATGAM + Bone marrow infusion	24	43 (3 mo)	Not reported	83 (12 mo)	=0.14
	ATGAM	18	44 (3 mo)		59 (12 mo)	
Study 3	ATGAM + Androgen	26	42 (6 mo)	>0.9	55 ^{**} (24 mo)	=0.65
	ATGAM + Placebo	27	44 (6 mo)		50 ^{**} (24 mo)	
	ATGAM historical controls	68	51 (6 mo)	NA	56 (24 mo)	

* Hematologic response was defined differently in different studies.

†† Sponsor's evaluation of response

§§ Investigator's evaluation of response

§ This survival estimate includes the 21 subjects who were randomized to receive ATGAM, plus another 11 subjects who were crossed over from the control group.

** Patients with severe aplastic anemia only.

15 REFERENCES

1. Hardy MA, Nowygrod R, Elberg A, Appel G. Use of ATG in treatment of steroid-resistant rejection. *Transplantation* 1980; 29(2):162-4.
2. Nowygrod R, Appel G, Hardy MA. Use of ATG for reversal of acute allograft rejection. *Transplant Proc* 1981; 13(1):469-72.
3. Filo RS, Smith EJ, Leapman SB. Reversal of acute renal allograft rejection with adjunctive ATG therapy. *Transplant Proc* 1981; 13(1):482-90.
4. Shield CF III, Cosimi AB, Tolkoff Rubin N, et al. Use of antithymocyte globulin for reversal of acute allograft rejection. *Transplantation* 1979; 28(6):461-4.
5. Rubin RH, Cosimi AB, Hirsch MS, Herrin JT. Effects of antithymocyte globulin on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1981; 31(2):143-5.
6. Cosimi AB, Wortis HH, Delmonico FL, Russell PS. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin in cadaver renal allograft recipients: importance of T cell monitoring. *Surgery* 1976; 80(2):155-63.
7. Wechter WJ, Brodie JA, Morrell RM, et al. Antithymocyte globulin (ATGAM) in renal allograft recipients: multicenter trials using a 14-dose regimen. *Transplantation* 1979; 28(4):294-302.
8. Butt KMH, Zielinski CM, Parsa I, et al. Trends in immunosuppression for kidney transplantation. *Kidney Int* 1978; 13(Suppl 8): S95-S8.
9. Ettenger RB, Rosenthal JT, Marik JL, et al. Improved cadaveric renal transplant outcome in children. *Pediatric Nephrol* 1991; 5:137-42.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ATGAM Sterile Solution, containing 50 mg/mL lymphocyte immune globulin, anti-thymocyte globulin [equine], is supplied as follows:

5 – 5 mL ampoules NDC 0009-7224-02

Store in a refrigerator at 2° to 8°C (36° to 46°F). DO NOT FREEZE. Store in the original carton to protect from light.

For storage conditions of diluted solution, see *Dosage and Administration* (2.2).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients receiving ATGAM that they will be monitored in a facility equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources.

Inform patients that ATGAM may cause serious allergic reactions, infection or abnormal liver or renal function.

Serious Allergic Reactions

- Advise the patient to discontinue ATGAM and seek immediate medical attention if any signs/symptoms of an allergic or immune reaction occur [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Skin Testing

- Despite screening and testing, products manufactured using components of human blood such as ATGAM may carry a risk of transmitting infectious agents (e.g., viruses). Discuss the risks and benefits of therapy with patients before initiating treatment [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Infections

- Advise the patient to discontinue ATGAM and report any sign/symptoms of leukopenia, thrombocytopenia, or infection (e.g., fever, sweating, chills, muscle aches, cough, shortness of breath, diarrhea or stomach pain) [see *Warnings and Precautions* (5.1), (5.2), (6)].

Healthcare providers should refer to labels.fda.gov or DailyMed for the most updated version of the labeling.

This product's labeling may have been updated. For the most current prescribing information, please visit www.pfizer.com.



Manufactured by
Pharmacia & Upjohn Co
Division of Pfizer Inc
New York, NY 10017

U.S. Govt. License No. 1216

LAB-0019-10.0

米国添付文書の 1～17 項の和訳を以下に示す。

1. 効能または効果

1.1. 腎同種移植片拒絶反応

腎移植拒絶反応：本剤は、腎移植患者における同種移植片拒絶反応の治療を適応とする。本剤は拒絶反応の発現時に既存療法と併用することにより、急性拒絶反応からの回復の頻度を高める [臨床試験 (14.1 項) 参照]。

1.2. 再生不良性貧血

本剤は、骨髄移植に適さない中等症から重症の再生不良性貧血の治療を適応とする [臨床試験 (14.2 項) 参照]。

本剤の有用性は、骨髄移植が適応となる再生不良性貧血患者、腫瘍性疾患、蓄積症、骨髄線維症またはファンコニー症候群に続発する再生不良性貧血の患者、あるいは骨髄毒性を有する物質または放射線への曝露が確認されている患者においては確認されていない。

2. 用法および用量

本剤は静脈内投与用である。

本剤は免疫抑制剤と併用する。本剤の反復投与コース中は、アレルギー反応の徴候がないか患者を観察すること [警告および使用上の注意 (5.1 項) 参照]。

2.1. 用量

腎同種移植レシピエント

- **腎移植拒絶反応：**推奨用量として、10～15 mg/kg を 14 日間連日静脈内投与する。計 21 回を上限として、さらに隔日投与することもできる。

再生不良性貧血（中等症から重症）

推奨用量として、10～20 mg/kg を 8～14 日間連日静脈内投与する。計 21 回を上限として、さらに隔日投与することもできる。本剤の投与によって血小板減少症が発現する可能性があるため、再生不良性貧血の治療として本剤を投与する患者には、血小板数を臨床的な許容範囲に維持するために、予防的な血小板輸血が必要な場合がある。

高齢者（65 歳以上）

高齢患者に対する用量は慎重に選択し、用量範囲の最低用量から開始すること [特別な集団への投与 (8.5 項) 参照]。

2.2. 調製および投与

溶液の調製

- 注射剤は、溶液および容器が観察可能な場合は必ず、投与前に粒子状物質および変色がないか目視検査を行うこと。ただし、本剤はガンマグロブリン製剤であるため、無色～微赤色ま

たは、澄明もしくはわずかに乳白色を呈する液であり、保存中にわずかな顆粒状または薄片状の沈殿物が生じる場合がある。希釈前後にかかわらず、本剤を振らないこと。振とうすると、過剰な発泡またはタンパク質の変性が生じる場合がある。

- 本剤を点滴静注用に希釈する際は、希釈前の本剤が内部の空気と接触しないように、滅菌溶媒のボトル内で転倒混和して希釈する。滅菌溶媒には本剤の1日総投与量を加える（「適合性および安定性」参照）。1 mLあたり本剤4 mgを超えないこと。希釈した溶液を静かに回転または回旋させて完全に混合する。

投与方法

- 希釈した本剤は点滴静注前に室温にすること。本剤は、インラインフィルター（孔径0.2～1.0ミクロン）を使用して、血管シャント、動脈静脈瘻または血流量の高い中心静脈に適切に投与する。保管中に製剤に不溶性物質が発生する可能性があることから、不溶性物質の注入を防ぐため、本剤を点滴静注する際には必ずインラインフィルターを使用すること。静脈炎および血栓症の発生を最小限に抑えるために、血流量の高い静脈を使用する。本剤は4時間以上かけて点滴静注すること。本剤投与中は必ず、適切な蘇生装置を患者のベッドサイドに用意しておくこと。本剤の投与中は、アレルギー反応が発現しないか患者を継続的に観察すること〔警告および使用上の注意（5.1項）および副作用（6項）参照〕。

適合性および安定性

- 本剤を0.9%塩化ナトリウム注射液・5%ブドウ糖・0.225%塩化ナトリウム注射液または5%ブドウ糖・0.45%塩化ナトリウム注射液で希釈した投与液は、最大4 mg/mLの濃度で24時間まで物理的および化学的に安定であることが示されている。
- 本剤は、低塩濃度では沈殿が生じる可能性があるため、USPブドウ糖注射液では希釈しないこと。酸性度の高い輸液は、経時的に物理的に不安定になる可能性があるため、使用しないこと。
- 希釈した本剤は室温で保存する。希釈した溶液は24時間（点滴時間を含む）以内に投与すること。

3. 剤型および含量

ATGAM 点滴静注用濃縮液 50 mg/mL

4. 禁忌

過去に本剤または他のウマガンマグロブリン製剤の投与中に全身性反応（アナフィラキシー反応など）が発現したことのある患者には、本剤を投与しないこと。〔警告および使用上の注意（5.1項）参照〕。

5. 警告および使用上の注意

5.1. 過敏症

本剤の使用に伴い重篤な免疫介在性反応が報告されている。アナフィラキシー，その他の注入に伴う反応および血清病に関連する臨床症状が報告されている。

アナフィラキシーが発現した場合は，本剤を中止すること。全身性皮疹，頻脈，呼吸困難，低血圧，アナフィラキシーなどの全身反応が発現した場合は，本剤の追加投与はできない。

皮膚試験

全身性アナフィラキシーのリスクが非常に高い患者を特定するため，投与開始前に投与予定患者の皮膚試験を実施することが強く推奨される。保守的な方法としては，まず未希釈の本剤を用いた皮膚（プリック）試験を実施する。穿刺から 10 分後に患者に膨疹が認められない場合は，本剤の 1 : 1000 v/v（容量）生理食塩水希釈液 0.02 mL を用いて，同量の生理食塩水を対照として皮内試験を実施する。10 分後の結果を確認し，本剤注射部位の膨疹の直径が生理食塩水対照注射部位の膨疹の直径より 3 mm 以上大きい場合（またはプリック試験陽性の場合）は，臨床的感受性が示唆され，本剤を静脈内投与したときに全身性アレルギー反応が発現する可能性が高い。

皮膚試験の予測値は臨床的に証明されておらず，皮膚試験が陰性の患者でもアナフィラキシーなどのアレルギー反応がみられている。また，上述のような皮膚試験を実施しても，その後の血清病の発現を予測することはできない。本剤に対する局所皮膚試験が陽性の場合，別の治療法を十分に検討し，リスク・ベネフィットの比率を考慮すること。局所皮膚試験が陽性の患者において本剤による治療が適切と判断された場合は，集中的な生命維持装置が直ちに使用でき，生命を脅かす可能性のあるアレルギー反応の治療に精通した医師がいる環境で投与すること。

5.2. 伝染性感染病原体

本剤はウマおよびヒトの血液成分から製造されているため，ウイルス，および理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）病原体など，感染病原体を伝播させるリスクを伴う可能性がある。

本剤の使用によりウイルス性疾患または CJD に感染した症例はない。

本剤が感染源である疑いがあると医師が判断したすべての感染症は，医師または医療従事者からファイザー社（1-800-438-1985）に報告すること。

感染症を併発していないか患者を観察すること。一部の試験では，本剤の投与を受けた患者でサイトメガロウイルス感染の発現頻度が上昇することが示唆されている。

5.3. 予防接種

本剤を投与予定，投与中または投与後の患者に生ワクチンを接種しないこと。本剤を生ワクチン接種と同時に投与した場合，免疫抑制状態の患者ではウイルス増殖が制御されなくなる可

能性がある。情報が不十分であるため、リスクの程度やリスクが存在する期間は十分に明らかになっていないものの、生ワクチンの接種は本剤の治療に影響を与える可能性がある。

5.4. 肝機能検査および腎機能検査

再生不良性貧血などの血液学的異常を有する患者で、本剤の投与により、肝機能（SGOT、SGPT、アルカリホスファターゼ）および腎機能（血清クレアチニン）の検査値異常が認められている。

6. 副作用

臨床的に最も重大な副作用は、アナフィラキシー、感染、血小板減少症、白血球減少症、関節痛、浮腫、徐脈、腎機能検査値異常および肝機能検査値異常である。

6.1. 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできない。また、臨床試験で認められた発現率は、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

本剤の安全性は、腎移植患者 367 例および再生不良性貧血患者 109 例において評価されている。

腎移植患者および再生不良性貧血患者は同様の投与レジメンを受けており、これらのデータを併合して得られた副作用の発現頻度を以下の [Table 1](#) および [Table 2](#) に示す。

主な副作用（発現頻度 10%超）は、発熱、悪寒、発疹、血小板減少症、白血球減少症および関節痛である。

Table 1 本剤投与患者の1%以上に発現した副作用

副作用 ^{a,b}	本剤 発現頻度 (%) (N = 476)
発熱	39.5
悪寒	26.5
発疹	25.6
血小板減少症	21.6
白血球減少症	17.9
関節痛	17.2
蕁麻疹	9.2
頭痛	5.3
そう痒症	4.6
悪心	4.2
感染	3.4
嘔吐	3.4
血栓性静脈炎	3.2
高血圧	2.9
低血圧	2.9
下痢	2.9
上腹部痛	2.7
胸痛	2.7
注入部位疼痛	2.1
浮腫	2.1
徐脈	1.5
背部痛	1.5
リンパ節症	1.3
動静脈瘻血栓症	1.3
浮動性めまい	1.1
呼吸困難	1.1
頻脈	1.1
肝機能検査異常	1.0

^a 発現頻度 (%) は因果関係を問わない

^b ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 基本語

Table 2 本剤投与患者の1%未満に発現した副作用

副作用 ^{a,b}	本剤 発現頻度 (%) (N = 476)
痙攣	0.8
胸水	0.8
寝汗	0.8
血清病	0.6
高血糖	0.6
口内炎	0.6
腎機能検査異常	0.6
単純ヘルペス	0.4
激越	0.4
しゃっくり	0.4
蛋白尿	0.4
無力症	0.4
倦怠感	0.4
創離開	0.4
アナフィラキシー反応	0.2
脳炎	0.2
錯感覚	0.2
腎動脈血栓症	0.2
腸骨静脈閉塞	0.2
喉頭痙攣	0.2
肺水腫	0.2
アレルギー性皮膚炎	0.2
眼窩周囲浮腫	0.2
中毒性表皮壊死融解症	0.2

^a 発現頻度 (%) は因果関係を問わない

^b ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 基本語

6.2. 市販後の使用経験

本剤の承認後の使用において、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は規模が不明な集団から自発的に報告されたものであるため、発現頻度を確実に推定したり、薬剤曝露との因果関係を確立したりすることは必ずしも可能ではない。

感染症および寄生虫症：ウイルス性肝炎，限局性感染，全身性感染

血液およびリンパ系障害：貧血，好酸球増加症，顆粒球減少症，溶血，溶血性貧血，好中球減少症，汎血球減少症

精神障害：錯乱状態，失見当識

神経系障害：ジスキネジア，失神，振戦

心臓障害：うっ血性心不全

血管障害：深部静脈血栓症，血管炎

呼吸器，胸郭および縦隔障害：無呼吸，咳嗽，鼻出血，口腔咽頭痛

胃腸障害：腹痛，胃腸出血，消化管穿孔，口腔内痛

皮膚および皮下組織障害：多汗症

筋骨格系および結合組織障害：側腹部痛，筋固縮，筋肉痛，四肢痛

腎および尿路障害：腎腫大，腎臓破裂，急性腎不全

先天性，家族性および遺伝性障害：形成不全

一般・全身障害および投与部位の状態：注入部位紅斑，注入部位腫脹，疼痛

7. 薬物相互作用

コルチコステロイドおよび他の免疫抑制剤を減量したときに，マスクされていた本剤に対する反応が現れることがある。

8. 特別な集団への投与

8.1. 妊娠

ラットまたはサルで，本剤は 20 mg/kg まで催奇形性を示さなかった。しかし，カニクイザルの器官形成期に本剤を 20 mg/kg/日で 16 日間投与したところ，胎児毒性が認められた。器官形成期に本剤を 10 mg/kg/日で 16 日間投与したところ，胎児または母動物に毒性は認められなかった〔非臨床毒性 (13.1 項) 参照〕。

妊婦を対象として適切な対照群を設定した試験は実施していない。本剤を妊婦へ投与した際に胎児に及ぼす害または生殖能力への影響は不明である。

妊婦に対しては，潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回る場合にのみ本剤を投与すること。

8.3. 授乳

カニクイザルを用いた試験で本剤を最大 40 mg/kg で単回投与したところ，本剤の乳汁中濃度は定量下限値未満であった。本剤のヒト乳汁中への移行性は不明である。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行すること，また，授乳中の新生児および乳児に本剤の重篤な副作用が発現する可能性があることから，母体に対する本剤の重要性を考慮したうえで，授乳を中止するか，本剤の投与を中止するかを判断すること。

8.4. 小児

小児への使用経験は限られている。本剤は，少数の小児の同種腎移植患者および再生不良性貧血患者に対して，成人と同等の用量で安全に投与されている。

8.5. 高齢者

少数の高齢患者（65 歳以上）における臨床使用経験では、高齢患者と若年患者の間に反応の差は確認されていない。高齢患者は肝機能、腎機能または心機能が低下していることが多く、併発疾患があったり、他の薬物療法を受けていたりすることも多いため、高齢患者に対する用量は慎重に選択し、用量範囲の最低用量から開始すること。

10. 過量投与

本剤の最大耐量は、その生物学的性質により、患者ごとに異なると予測される。患者（腎移植レシピエント）に投与したことが判明している最大 1 日用量は、約 10 mg/mL の濃度（USP 塩化ナトリウム注射液で希釈）で投与された 7000 mg で、これは推奨総用量および注入濃度の 7 倍であった。この患者に、本剤の過量投与による急性中毒または後遺症の徴候は認められなかった。

本剤の最大治療用量は確立されていないため、本剤の過量投与の定義は明確に決められていない。腎移植患者の中には、急性拒絶反応の治療のために、4 ヶ月間で最大 50 回の投与を受けた患者もいれば、28 日コースで 21 回の投与を受けた後、さらに 3 コースの投与を受けた患者もいる。これらのいずれのレジメンでも毒性症状の発現頻度は上昇しなかったが、患者の綿密なモニタリングが推奨される。

11. 性状

本剤は抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンを含有する。本剤はヒト胸腺リンパ球で免疫されたウマの高度免疫血清から精製、濃縮、滅菌されたガンマグロブリン、主に単量体 IgG である。本剤は透明からわずかに不透明の水性タンパク質溶液である。本剤は無色～微赤色または褐色で、ほぼ無臭である。保存中にわずかな顆粒状または薄片状の沈殿物が生じる場合がある〔用法および用量（2.2 項）参照〕。

本剤の力価を正確に測定する方法は確立されていないため、活性がロットによって異なる可能性がある。本剤の各ロットは臨床用に出荷する前に試験が行われ、*in vitro* でヒト末梢リンパ球とヒツジ赤血球におけるロゼット形成の阻害作用が保証されている。各ロットにおいて、ヒト赤血球および血小板に対する抗体活性も測定され、許容範囲内であることが確認されている。発熱性物質の判定基準に適合し、抗ヒト血清タンパク質抗体および抗糸球体基底膜抗体の試験が陰性のロットのみが出荷される。

本剤は 1 mL あたりウマガンマグロブリン 50 mg を含有し、0.3 モルのグリシン中で pH 約 6.8 に安定化されている。

12. 臨床薬理

12.1. 作用機序

本剤は、リンパ球表面の多様なタンパク質に結合する様々な抗体で構成されている。また、本剤は顆粒球、血小板、骨髄細胞およびその他の細胞に結合する。本剤による免疫抑制の機序は明らかになっていないが、公表文献などによれば、主な作用機序として、循環血中の T リンパ球に最も強く作用し、リンパ球を減少させることが示唆されている。リンパ球の減少は、補体依存性の溶解または活性化誘導アポトーシスによって引き起こされる可能性がある。さらに、

免疫抑制にはリンパ球に対する抗体の結合が介在している可能性があり、T リンパ球の部分的活性化および免疫不応答が誘導されることが考えられる。

再生不良性貧血に対する本剤の作用機序は、免疫抑制作用によるものと考えられる。さらに本剤は、造血幹細胞の増殖およびインターロイキン-3 や顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子などの造血成長因子の放出を直接刺激することが示唆されている。

12.2. 薬物動態

分布

腎移植患者 27 例に本剤を 10～15 mg/kg/日にて点滴静脈内投与したときの最高血中濃度は 727 ± 310 µg/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。

代謝および排泄

本剤点滴静脈内投与後のウマ免疫グロブリンの消失半減期は、1 群の治験参加者で 5.7 ± 3.0 日（平均値 ± 標準偏差）であり、1.5～13 日の範囲であった。

13. 非臨床毒性

13.1. がん原性，変異原性，受胎能障害

本剤のがん原性試験は実施していない。

受胎能試験では、カニクイザル（*Macaca fascicularis*）に本剤を 10, 20 および 40 mg/kg/日の用量で、無処置動物との同居前（雄）または同居前後（雌）に 14 日間投与した。本剤の投与によって雌雄のホルモンまたは交尾行動の変化は認められなかった。本剤を投与した雌サルで受胎率の低下が認められた。本剤は 20 mg/kg/日以上で、死亡を含む毒性が雌に認められた。この毒性の原因は不明であるが、本剤がサルの赤血球抗原と交差反応することによる溶血性貧血に起因すると考えられる。

胚・胎児毒性試験では、本剤を器官形成期のラットおよびカニクイザルに、それぞれ 11 日間および 16 日間投与した。ラットでは、器官形成期に母動物に本剤を 100 mg/kg/日で投与したところ、胎児に頸椎椎弓の低形成が認められ、これは骨格発達の遅延と一致する所見であった。サルを用いた生殖試験では、20 mg/kg/日以上で 16 日間投与したところ、母動物に毒性（膣出血、体重減少および食欲減退）が認められた。器官形成期前期（妊娠 20～35 日）に 20 mg/kg/日を投与した母動物で胎児死亡が認められたが、器官形成期後期（妊娠 35～50 日）に投与した場合には認められなかった。母動物および胎児の死亡は、ヒトでは発現しない赤血球抗原による母動物の貧血に起因するものと考えられた。したがって、この毒性はヒト胎児発生への外挿性はないものと考えられる。

14. 臨床試験

14.1. 腎同種移植片拒絶反応

腎移植拒絶反応

米国の試験

急性同種移植片拒絶反応の治療に対する本剤の有効性を3つの異なる適応（標準療法の代替治療、初回拒絶反応の診断時に標準療法と併用する治療、ならびにステロイド抵抗性拒絶反応に対する標準療法と併用する治療）で評価した。

初回急性拒絶反応に対する標準療法の代替として本剤を使用する無作為化対照試験を、血縁者間生体腎移植レシピエントを対象に移植センター1施設で実施した。計22例の患者が試験の対象とされ、2つの治療群〔本剤と標準治療（ソル・メドロール®のボーラス投与）〕にそれぞれ11例が割り付けられた。本剤群に無作為割付けされた患者には、拒絶反応と診断された日から本剤を14～21回投与した。本剤はロゼットに応じた用量レジメンによって連日投与し、平均1日用量は約15 mg/kgであった。対照群に無作為割付けされた患者には、拒絶反応と診断された日から、ソル・メドロール®を15 mg/kgの用量で連日または隔日で3～7回投与し、拒絶反応の経過において総投与量は最高5000 mgに達した。本試験において、本剤は急性同種移植片拒絶反応の治療として、少なくとも標準治療と同程度の有効性が認められた。初回拒絶反応の回復を達成した患者は、対照群では11例中10例であったのに対し、本剤群では11例全例であった。1年後の移植片生着率は、本剤群では91%（11例中10例）、対照群では64%（11例中7例）であった。患者の生存率は2つの治療群で同程度であった（本剤群11例中11例、対照群11例中10例）。

初回拒絶反応の診断時に標準療法と併用した場合の本剤の効果を、献腎移植患者と生体腎移植患者を対象とした2つの異なる治験実施計画書の下で検討した。これらの試験の結果から、腎同種移植患者の初回拒絶反応に対して、標準療法に本剤を併用した治療の有効性が示された。試験1は、死体腎移植患者を対象に急性拒絶反応の治療に対する本剤の使用を検討した、2施設での無作為化比較試験である。本試験で、拒絶反応の標準療法（コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム）に本剤を併用したところ、最初の急性拒絶反応の回復率が統計的に有意に上昇した（ $p < 0.01$ ）。拒絶反応回復率は、対照群で54%（46例中25例）であったのに対し、本剤群では80%（45例中36例）であった。本剤群では、移植片生着率の統計的に有意な改善が認められ（ $p < 0.01$ ）、初回拒絶反応時のステロイド節約効果も統計的に有意であった。患者の生存率は2つの治療群間で差はなかった。試験2は、5つの異なる移植センターで実施した無作為化比較試験であった。本試験では、血縁者間生体腎移植の急性拒絶反応に対する治療として、標準療法（ソル・メドロール®のボーラス投与）に本剤を併用した。その結果、拒絶反応回復率の上昇および移植片生着率の改善が認められた。症例数が少なかったため、移植片生着率で認められた本剤群と対照群の差は統計的に有意ではなかった。本剤群では、拒絶反応回復率および静注ステロイド節約効果に関して、統計的にわずかな有意差が示された（ $p = 0.10$ および $p = 0.07$ ）。患者生存率は2つの治療群で同程度であった。

従来のステロイド療法に抵抗性を示す初回の急性腎同種移植片拒絶反応の患者を対象とした無作為化比較試験の結果から、本剤を標準療法と併用した場合に、標準療法単独よりも優れた有

効性の結果が得られることが示された。1 件の試験では、本剤による即時治療と遅延治療の 2 つの異なるレジメンが検討された。患者は初回拒絶反応発現時に組み入れ、対照群（本剤なし）、本剤の即時治療群または遅延治療群の 3 つの投与群に無作為に割り付けた。3 つの治療群のいずれも患者には、ソル・メドロール®15 mg/kg/日の静脈内ボラス投与による標準的な拒絶反応治療を行い、2 つの本剤群の患者には、ソル・メドロール®に加えて本剤を投与した。本剤の即時治療群では、拒絶反応の診断時に本剤の投与を開始した（標準治療と併用）。本剤の遅延治療群では、拒絶反応発現の 4 日目に本剤の投与を開始した（ソル・メドロール®の最初の 3 回を投与した後）。いずれの投与群でも本剤を 10～21 回投与した。結果は、初回拒絶反応および移植片生着率のいずれの転帰も、2 つの本剤群（特に即時治療群）に有利なものであった。移植片生着率の改善は統計的に有意であった（ $p = 0.05$ ）。患者生存率も本剤群に有利な結果となり、統計的に有意な差が認められた（ $p = 0.02$ ）。

急性腎同種移植片拒絶反応の回復に対する本剤の有効性は、様々な医療施設で実施した他の比較試験でも示されている。これらの試験では、初回拒絶反応の診断時から本剤を 10～15 mg/kg/日の用量で 14～15 日間投与した後、隔日投与を行い、28 日間で合計 21 回の投与を行った。

14.2. 再生不良性貧血

骨髄移植に適さない中等症から重症の再生不良性貧血の治療に対する本剤の使用は、3 件の比較試験のデータが根拠となっている。

以下の試験における本剤治療の有効性は、血液学的反応率および生存率によって評価した（Table 3）。

10～20 mg/kg/日を 8～14 日間

試験 1

中等症から重症の再生不良性貧血で、骨髄移植の適応とならない 6～69 歳の患者、計 41 例を無作為化比較試験に登録した。本試験の目的は、中等症から重症の再生不良性貧血患者の造血回復に対する本剤単独の有効性を評価することであった。本剤群の 21 例には 20 mg/kg/日を 8 日間投与し、対照群の 20 例は 3 ヶ月間観察した。8 日目からすべての患者にプレドニゾン（40 mg/m²/日）の経口投与を開始し、1～2 週間かけて漸減した。

試験登録後 3 ヶ月の時点で、支持療法群のうち、改善が認められなかった 11 例が適格となったため、本剤投与にクロスオーバーした。有効性は、試験登録から 3 ヶ月以内の末梢血球数の持続的改善として評価した。治験責任医師による血液学的改善の評価に基づき、2 つの投与群間に統計的有意差（ $p < 0.01$ ）が認められた。本剤群では 21 例中 11 例（52%）が反応を示したのに対し、対照群では反応を示した患者はいなかった（20 例中 0 例）。対照群からクロスオーバーした 11 例中 6 例は、治療 3 ヶ月後に改善を示した。全体として、本剤群の患者と対照群から本剤群にクロスオーバーして本剤投与を受けた患者を合わせた 32 例のうち、17 例（53%）で血液学的改善が認められた。本剤の投与を受けた全 32 例の推定 1 年生存率は 62%であった。2 年生存率は、本剤に反応を示した患者では 100%であった [32 例中 17 例（53%）、反応を示さなかった患者では 14%]。

本剤を投与したすべての患者に発熱、悪寒および紅斑性皮疹または蕁麻疹様皮疹が認められた。本剤の投与期間中は血小板数が減少したため、連日の血小板輸血が必要であった。本剤の投与開始後 6～18 日以内にすべての患者に血清病が発現したが、標準療法で十分に管理可能であった。3 例に一過性低血圧が発現した。

試験 2

重症再生不良性貧血で、骨髄移植の適応とならない患者を対象に、本剤とアンドロゲン（オキシメトロン：OXY）による免疫抑制療法の安全性および有効性をヒト白血球抗原（HLA）不適合骨髄移植（以下、ミスマッチ骨髄移植）の併用有無で比較するため、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、前向き比較試験を実施した。投与群への割付けは、不適合骨髄ドナーの有無に基づいて行った。1～69 歳までの計 42 例に投与を行った。18 例に本剤を 16 mg/kg/日の用量で 10 回投与し、それと併用してアンドロゲン（OXY）3 mg/kg/日を最低 3 ヶ月間投与した。24 例には本剤投与完了の 48 時間後に HLA 不適合ドナーから骨髄移植を実施した。

本試験への組入れから 3 ヶ月の時点で、特発性再生不良性貧血患者の 51%（両群の評価可能な患者 41 例中 21 例）で、治験責任医師の評価に基づき、輸血の必要回数および末梢血球数の改善が認められた。3 ヶ月時点の血液学的反応率（治験依頼者の評価に基づく完全反応／中等度反応）は、非併用群（本剤＋アンドロゲン）では 44%であったのに対し、ミスマッチ骨髄移植併用群（本剤＋アンドロゲン）では 43%であった。推定 1 年生存率は、ミスマッチ骨髄移植併用群の方が高かったが、これらの推定値の差は統計的に有意ではなかった（ $p=0.14$ ）（12 ヶ月時点で、ミスマッチ骨髄移植併用群 83%に対し、非併用群 59%）。両群を統合した推定 1 年生存率は 73%であった。

報告された主な有害事象は、発疹、発熱、関節痛、悪寒、頭痛、筋肉痛およびそう痒症であった。

試験 1 および試験 2 のデータを併合解析した結果、本剤投与患者の推定 1 年全生存率は 69%であった。

試験 3

中等症から重症の再生不良性貧血患者 53 例（3～76 歳）を対象に、アンドロゲンとの併用により本剤の有効性が増大し、良好な血液学的反応率が得られるかどうかを評価するため、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験を実施した。すべての患者に本剤 20 mg/kg/日を 8 日間静脈内投与することとし、アンドロゲン（オキシメトロン 4 mg/kg/日またはフルオキシメステロン 25 mg/m²/日）併用群（26 例）またはプラセボ併用群（27 例）に無作為に割り付けた。8 日目から両群にプレドニゾン（40 mg/m²/日）の経口投与を開始し、1～2 週間かけて漸減し、中止した。過去の試験でアンドロゲンの併用なしに本剤を投与（20 mg/kg/日を 8 日間静脈内投与）したヒストリカルコントロール群（68 例、1～72 歳）を投与結果の比較に含めた。6 ヶ月時点で完全反応または部分反応が認められた患者の割合は、アンドロゲン併用群で 42%、プラセボ併用群で 44%、ヒストリカルコントロール群で 51%であった。反応率の差は有意ではなかった

（ $p>0.9$ ）。重症再生不良性貧血患者の 2 年生存率も 2 群間で同程度であり、アンドロゲン併用群では 55%、プラセボ併用群では 50%（ $p=0.65$ ）、ヒストリカルコントロール群では 56%で

あった。中等症の再生不良性貧血患者の2年生存率は、アンドロゲン併用群では63%、プラセボ併用群では100%、ヒストリカルコントロール群では72%であった。

両群で認められた副作用は同様であり、本剤の注入中に発現した発疹、悪寒、胃腸障害および関節痛のほか、血清病の症状がすべての患者に認められた。5例に無症候性の洞性徐脈が認められ、6例が降圧薬治療を必要とした。基準値上限の2倍を超えるアラニントランスアミナーゼまたはアルカリホスファターゼの上昇がアンドロゲン併用群の7例およびプラセボ併用群の9例に認められた。

Table 3 再生不良性貧血治療としての本剤の主な試験

試験	本剤 + 対照薬 または他の治療法	試験参加者数	反応率% (評価項目) *	P 値	生存率% (時点)	P 値 (または 95% CI)
10~20 mg/kg/日を8~14日間						
試験 1	本剤	21	47 ^{††} /52 ^{§§} (3 ヶ月)	<0.01 ^{††} / <0.01 ^{§§}	62 [§] (12 ヶ月)	NA
	対照	20	6 ^{††} /0 ^{§§} (3 ヶ月)			
試験 2	本剤 + 骨髄移植	24	43 (3 ヶ月)	報告なし	83 (12 ヶ月)	=0.14
	本剤	18	44 (3 ヶ月)		59 (12 ヶ月)	
試験 3	本剤 + アンドロゲン	26	42 (6 ヶ月)	>0.9	55 ^{**} (24 ヶ月)	=0.65
	本剤 + プラセボ	27	44 (6 ヶ月)		50 ^{**} (24 ヶ月)	
	本剤 ヒストリカル コントロール	68	51 (6 ヶ月)	NA	56 (24 ヶ月)	

* 血液学的反応の定義は試験ごとに異なる。

†† 試験依頼者による反応の評価

§§ 試験責任医師による反応の評価

§ この推定生存率には、本剤群に無作為に割付けされた21例のほかに、対照群からクロスオーバーした11例が含まれる。

** 重症の再生不良性貧血患者のみ。

15. 参考文献

- Hardy MA, Nowygrod R, Elberg A, et al. Use of ATG in treatment of steroid-resistant rejection. Transplantation 1980; 29(2):162-4.
- Nowygrod R, Appel G, Hardy MA. Use of ATG for reversal of acute allograft rejection. Transplant Proc 1981; 13(1):469-72.
- Filo RS, Smith EJ, Leapman SB. Reversal of acute renal allograft rejection with adjunctive ATG therapy. Transplant Proc 1981; 13(1):482-90.
- Shield CF III, Cosimi AB, Tolkoff Rubin N, et al. Use of antithymocyte globulin for reversal of acute allograft rejection. Transplantation 1979; 28(6):461-4.

5. Rubin RH, Cosimi AB, Hirsch MS, et al. Effects of antithymocyte globulin on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. Transplantation 1981; 31(2):143–5.
6. Cosimi AB, Wortis HH, Delmonico FL, et al. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin in cadaver renal allograft recipients: importance of T cell monitoring. Surgery 1976; 80(2):155–63.
7. Wechter WJ, Brodie JA, Morrell RM, et al. Antithymocyte globulin (ATGAM) in renal allograft recipients: multicenter trials using a 14-dose regimen. Transplantation 1979; 28(4):294–302.
8. Butt KMH, Zielinski CM, Parsa I, et al. Trends in immunosuppression for kidney transplantation. Kidney Int 1978; 13(Suppl 8): S95–S8.
9. Ettenger RB, Rosenthal JT, Marik JL, et al. Improved cadaveric renal transplant outcome in children. Pediatric Nephrol 1991; 5:137–42.

16. 包装／保存および取扱い

ATGAM 滅菌液は、50 mg/mL の抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンを含有しており、包装形態は以下のとおりである。

5 - 5 mL アンプル NDC 0009-7224-02

2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵庫に保存し、冷凍しないこと。光を避けて外箱に入れて保管すること。

希釈溶液の保存条件については、*用法および用量*（2.2 項）を参照のこと。

17. 患者カウンセリング情報

本剤の投与を受ける患者には、適切な検査室があり、十分な物的・人的医療資源による支援体制が整った施設でモニタリングを受けるよう伝えること。

本剤は重篤なアレルギー反応、感染、肝機能または腎機能の異常を引き起こす可能性があることを患者に説明すること。

重篤なアレルギー反応

- アレルギー反応または免疫反応の徴候／症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指示すること【警告および使用上の注意（5.1 項）参照】。

皮膚試験

- スクリーニングおよび検査を行っていても、本剤のように、ヒト血液の成分を使用して製造される製品には、感染病原体（ウイルスなど）を伝播させるリスクを伴う可能性がある。治療を開始する前に、治療のリスクとベネフィットについて患者と話し合うこと【警告および使用上の注意（5.2 項）参照】。

感染

- 白血球減少症，血小板減少症または感染の徴候／症状（発熱，発汗，悪寒，筋肉痛，咳嗽，息切れ，下痢または胃痛など）が認められた場合は，本剤の投与を中止し，報告するよう患者に指示すること [警告および使用上の注意 (5.1 項) ， (5.2 項) ， 副作用 (6 項) 参照] 。

医療提供者は最新版のラベリングを [labels.fda.gov](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/drug_information/102430orig1s0/label/2019/102430orig1s0_label.pdf) または DailyMed で確認すること。

本製品のラベリングは更新されている可能性がある。最新の処方情報については，www.pfizer.com を参照のこと。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Atgam 50 mg/mL concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One mL contains horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin (eATG) 50 mg.

Each 5 mL ampoule contains 250 mg of eATG.

Purified, concentrated, sterile gamma globulin, primarily monomeric IgG, from hyperimmune serum of horses immunised with human thymus lymphocytes.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Transparent to slightly opalescent, colourless to light pink or light brown sterile aqueous solution for dilution prior to administration.

The solution pH is in the range of 6.4 - 7.2 and the osmolality is ≥ 240 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Atgam is indicated for use in adults and in children aged 2 years and older for the treatment of acquired moderate to severe aplastic anaemia of known or suspected immunologic aetiology as part of standard immunosuppressive therapy in patients who are unsuitable for haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or for whom a suitable HSC donor is not available.

4.2 Posology and method of administration

Only physicians experienced in immunosuppressive therapy should use Atgam. Facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive inpatient medical resources should be used.

Posology

Adult patients and children aged 2 years and older

Dosage recommendations are based on body weight (bw).

The recommended total dose is 160 mg/kg bw, administered as part of standard immunosuppressive therapy, as follows (see sections 4.4, 4.8 and 5.1):

- 16 mg/kg bw/day over 10 days or
- 20 mg/kg bw/day over 8 days or
- 40 mg/kg bw/day over 4 days

Monitoring and management of adverse events

Patients should be carefully monitored during and after treatment for adverse events.

Recommendations for monitoring and management of adverse events are included in Table 1.

Treatment of the adverse events should be instituted in accordance with local guidelines.

Table 1. Recommendations for Monitoring and Management of Adverse Events	
Adverse Event	Recommendations for Monitoring and Management
Anaphylaxis, including respiratory distress	To identify those at greatest risk of systemic anaphylaxis, skin testing of potential recipients before commencing treatment is strongly recommended, especially if the patient is atopic. Patients should be carefully monitored for anaphylaxis, including respiratory distress, and treatment should be discontinued if anaphylaxis occurs (see section 4.4).
Cytokine Release Syndrome (CRS)	If CRS occurs, discontinuation of treatment should be considered (see section 4.4).
Thrombocytopenia and neutropenia	If there is evidence of severe and unremitting thrombocytopenia or neutropenia, discontinuation of treatment should be considered (see section 4.4).

Special populations

Renal and hepatic impairment

Specific clinical studies have not been performed to assess the effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of Atgam.

Paediatric population

Currently available data in children less than 18 years of age are described in sections 4.8 and 5.1.

Elderly (> 65 years)

Clinical experience in elderly patients has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. Therefore, no dose adjustment is recommended for elderly patients.

Method of administration

Atgam is intended for intravenous use and should be administered preferably, via a high flow central vein.

Pre-medication

It is recommended to administer pre-medication with corticosteroids and antihistamines prior to infusion of Atgam in accordance with local treatment guidelines. Anti-pyretics may also increase the tolerability of Atgam infusion (see section 4.4).

Administration

Atgam should be diluted prior to infusion and administered using appropriate aseptic technique (see sections 6.3 and 6.6).

Diluted Atgam should be at room temperature (20°C - 25°C) prior to infusion. Atgam should be administered into a high flow central vein through an in-line filter (0.2-1.0 micron). An in-line filter (not supplied) must be used with all infusions of Atgam to prevent the administration of any insoluble material that may develop during storage. The use of high flow veins will minimize the incidence of phlebitis and thrombosis.

The recommended infusion duration for the 40 mg/kg dose regimen is 12 to 18 hours. Atgam should not be infused in less than 4 hours. Increasing the infusion duration may minimize adverse reactions. The patient should be kept under continuous observation during and after the infusion for possible allergic reactions (see sections 4.4 and 4.8). Following administration, it is recommended to flush the intravenous line.

The infusion volume of the diluted solution should take into consideration factors such as patient's haemodynamic status, age and weight.

Concomitant immunosuppressive therapy

Atgam is most commonly administered with ciclosporin A.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Hypersensitivity to any other horse gamma globulin preparation.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Special considerations for Atgam infusion

Atgam should be administered into a high flow central vein through an in-line filter (not supplied). Atgam should not be infused in less than 4 hours. Increasing the infusion duration may minimize adverse reactions. The patient should be kept under continuous observation during and after the infusion for possible allergic reactions (see section 4.8).

Infection

Due to the nature of the disease and the immunosuppressive effects of Atgam, opportunistic infections (bacterial and fungal) are very common. Sepsis has also been reported. The risk of infections is increased when Atgam is combined with other immunosuppressants. There is an increased risk of viral reactivation (e.g., cytomegalovirus [CMV], Epstein–Barr virus [EBV], herpes simplex virus [HSV]). Patients should be carefully monitored for evidence of infection and treatment should be instituted in accordance with local guidelines.

Immune-mediated reactions

In rare instances, serious immune-mediated reactions have been reported with the use of Atgam. Clinical signs associated with anaphylaxis, other infusion-associated reactions, serum sickness and associated symptoms such as rash, arthralgia, pyrexia, chills, and pain have been reported (see section 4.8).

A systemic reaction such as a generalized rash, tachycardia, dyspnoea, hypotension, or anaphylaxis precludes any additional administration of Atgam.

It is recommended to administer corticosteroids and antihistamines prior to infusion of Atgam (see sections 4.2 and 4.5). Antipyretics may also be administered to increase the tolerability of Atgam infusion.

Cytokine release syndrome

There is a potential risk of cytokine release syndrome, which can be fatal (see section 4.2).

Anaphylaxis/skin testing

To identify those at greatest risk of systemic anaphylaxis, especially if the patient is atopic, skin testing of potential recipients before commencing treatment is **strongly** recommended. A conservative, conventional approach would first employ epicutaneous testing with undiluted Atgam. If the subject does not show a wheal ten minutes after pricking, proceed to intradermal testing with 0.02 mL of a saline dilution (1:1000 v/v) of Atgam with a separate saline control injection of similar volume. Read the result at 10 minutes. A wheal at the Atgam site of 3 millimetres or larger in diameter than that at the saline control site (or a positive prick test) suggests clinical sensitivity and an increased possibility of a systemic allergic reaction.

The predictive value of this test has not been proven clinically. Allergic reactions can also occur in patients whose skin test is negative. Also, skin testing done as described above is not predictive of future development of serum sickness. In the presence of a locally positive skin test to Atgam, serious consideration to alternative forms of therapy should be given. The benefit-risk ratio must be carefully assessed. If therapy with Atgam is deemed appropriate following a locally positive skin test, treatment should be administered in a setting where intensive life support facilities are immediately available and a physician familiar with the treatment of potentially life-threatening allergic reactions is in attendance (see section 4.2).

Thrombocytopenia and neutropenia

Treatment with Atgam may exacerbate thrombocytopenia and neutropenia (see section 4.2).

Renal and liver function tests

In patients with aplastic anaemia and other haematologic abnormalities who have received Atgam abnormal tests of liver function and renal function have been observed.

Concomitant use of vaccines

The safety and effectiveness of immunisation with vaccines and treatment with Atgam have not been studied. Vaccination is not recommended in conjunction with Atgam therapy as the effectiveness of the vaccines could be reduced. The prescribing information for the respective vaccine should be consulted to determine the appropriate interval for vaccination in relation to immunosuppressive therapy.

Excipients

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per total dose, that is to say is essentially 'sodium-free'.

Atgam may be further prepared for administration with sodium-containing solutions (see section 6.6) and this should be considered in relation to the total daily intake from all sources that will be administered to the patient.

Transmissible Agents

Atgam is made from horse plasma and also employs human blood-derived reagents in the process.

Effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses are employed in the Atgam process and these steps have been validated to clear a wide range of both human blood-borne and

horse viruses, using a virus panel approach. This covers the complete virus spectrum from small, non-enveloped viruses such as parvoviruses and Hepatitis A to large enveloped viruses like Herpes Simplex Virus. Despite this, when medicinal products prepared from horse and human blood are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

When tapering corticosteroids and other immunosuppressants, some previously masked reactions to Atgam may appear. Under these circumstances, patients should be observed carefully during and after treatment with Atgam.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin in pregnant women. The outcome of pregnancies cannot be determined. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). These effects are not considered relevant to humans.

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Atgam during pregnancy.

Women of childbearing potential should use effective contraception during and up to 10 weeks after cessation of therapy.

Breast-feeding

It is unknown whether horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin is excreted in human milk. Available toxicological data in animals have not shown excretion of horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin in milk (see section 5.3). As a risk to the breast-fed child cannot be excluded, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Atgam therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Administration of horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin to cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) at doses comparable to those used in clinical studies was not associated with impairment of male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect or ability to drive or use machines have been performed. Horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin has a moderate influence on the ability to drive and use machines. Given the potential adverse reactions that may be experienced (e.g., dizziness, convulsion, confusional state, syncope), caution should be taken when driving or using machinery.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse reactions from clinical studies (occurring in greater than 10% of patients) are infections, neutropenia, serum sickness, headache, hypertension, diarrhoea, rash, arthralgia, pyrexia, chills, pain, oedema and abnormal liver function test (see section 4.4). Adverse reactions listed as frequency unknown are from post-marketing experience.

For safety information with respect to transmissible agents, see section 4.4.

Tabulated list of adverse reactions

In the following table, adverse reactions are listed by MedDRA system organ class and preferred term.

Note: Frequency categories are defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2. Adverse Reactions				
System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Frequency Not Known
Infections and infestations	Infection, Localized Infection	Sepsis, Herpes simplex		Hepatitis viral, Epstein–Barr Virus Cytomegalovirus infection
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	Haemolysis, Leukopenia, Lymphadenopathy	Thrombocytopenia	Pancytopenia, Granulocytopenia, Haemolytic anaemia, Anaemia, Eosinophilia
Immune system disorders	Serum sickness		Anaphylactic reaction	
Metabolism and nutrition disorders		Hyperglycaemia		
Psychiatric disorders			Agitation	Confusional state, Disorientation
Nervous system disorders	Headache	Convulsion, Syncope, Paraesthesia, Dizziness		Encephalitis, Dyskinesia, Tremor
Eye disorders			Periorbital oedema	
Cardiac disorders		Bradycardia, Tachycardia		Cardiac failure congestive
Vascular disorders	Hypertension	Hypotension, Thrombophlebitis		Vasculitis, Iliac vein occlusion, Deep vein thrombosis

Table 2. Adverse Reactions				
System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Frequency Not Known
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Pleural effusion, Dyspnoea, Epistaxis, Cough		Laryngospasm, Pulmonary oedema, Apnoea, Oropharyngeal pain, Hiccups
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Gastrointestinal haemorrhage, Abdominal pain, Abdominal pain upper, Vomiting, Stomatitis, Nausea		Gastrointestinal perforation, Oral pain
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Pruritus, Urticaria	Dermatitis allergic	Toxic epidermal necrolysis, Night sweats, Hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Myalgia, Back pain		Muscle rigidity, Flank pain, Pain in extremity
Renal and urinary disorders		Proteinuria		Renal failure acute, Renal artery thrombosis, Kidney enlargement
Congenital, familial and genetic disorders				Aplasia
General disorders and administration site conditions	Oedema, Pyrexia, Pain, Chills	Chest pain, Malaise	Infusion site erythema	Infusion site swelling, Infusion site pain, Asthenia
Investigations	Liver function test abnormal	Renal function test abnormal		
Injury, poisoning and procedural complications				Kidney rupture, Arteriovenous fistula thrombosis, Wound dehiscence

Paediatric population

Data from published studies of differing designs suggest that the safety of Atgam in paediatric patients with aplastic anaemia is similar to that of adults, when treated with dosages comparable to those used in adults over similar treatment durations.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

The maximum tolerated dose of Atgam would be expected to vary from patient to patient due to the biological nature of the product.

A maximum therapeutic dose has not been established therefore the definition of overdose for Atgam has not been clearly defined. Some aplastic anaemia patients have received up to 21 doses as additional alternate day therapy for another 14 days. The incidence of toxicologic manifestations did not increase with any of these regimens; however close monitoring of the patient is recommended.

No signs of acute intoxication or late sequelae have been observed at a single dose 7,000 mg in one renal transplant recipient treated with Atgam.

There is no known antidote. Treatment should be symptomatic.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: selective immunosuppressants, ATC code: L04AA03.

Mechanism of action

Atgam is composed of antibodies that bind a wide variety of proteins on the surface of lymphocytes. In addition, Atgam binds to granulocytes, platelets and bone marrow cells. The mechanism of Atgam-induced immunosuppression has not been determined. Published data indicate that the primary mechanism is the depletion of circulating lymphocytes, with greatest effect on T lymphocytes. Lymphocyte depletion may be caused by complement-dependent lysis and/or activation-induced apoptosis. In addition, immunosuppression may be mediated by the binding of antibodies to lymphocytes which results in partial activation and induction of T lymphocyte anergy.

The mechanism of Atgam therapy for aplastic anaemia is attributed to its immunosuppressive actions. In addition, Atgam directly stimulates the growth of haematopoietic stem cells and release of haematopoietic growth factors such as interleukin-3 and granulocyte/macrophage colony stimulating factor.

Clinical efficacy and safety

The use of Atgam for the treatment of moderate to severe aplastic anaemia is based on five clinical studies, and published reports.

Atgam was evaluated in 5 clinical studies that enrolled a total of 332 patients with aplastic anaemia who were evaluable for efficacy, including patients who had aplastic anaemia of idiopathic or presumed immunologic aetiology, secondary aetiology including post-hepatitis, pregnancy, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), and other causes. Of these, 252 patients were treated with Atgam 160 mg/kg which was administered in equally-divided doses over 4 or 8 or 10 days; 115 patients (46%) received Atgam as the only immunosuppressive agent while CsA was co-administered to 137 patients (54%).

The response rate in individual studies ranged from 39% to 68%, with the higher rates seen in the more recent studies that included CsA (see Table 3). Atgam has induced instances of partial or complete haematologic recovery and improved survival in patients with aplastic anaemia of known or suspected immunologic aetiology in patients who are unsuitable for bone marrow transplant.

160 mg/kg (total dose) administered over 8 or 10 days

Study 3-197, Study 3-198, Study 5000

In three controlled clinical studies completed in the 1980's, 115 evaluable patients with moderate (Study 3-197 and Study 5000) to severe (all 3 studies) aplastic anaemia who were not candidates for bone marrow transplantation were administered eATG at 160 mg/kg bw over 8 days or 10 days; patient ages ranged from 1 to 76 years. Haematologic response rates for eATG-treated patients ranged from 39% to 52% in these three studies, and survival rates were 50% or more. See Table 3 for more details.

160 mg/kg (total dose) administered over 4 days

(Scheinberg 2009)

A total of 77 patients with severe aplastic anaemia, 4 to 78 years of age, participated in a prospective, randomised study comparing eATG/ciclosporin (CsA)/sirolimus with standard eATG/CsA immunosuppressive therapy. Thirty-five patients received eATG/CsA/sirolimus and 42 patients received standard eATG/CsA. Intravenous eATG was administered at a dose of 40 mg/kg bw/day for 4 days and CsA was given at 10 mg/kg/day (15 mg/kg/day for children under 12 years old) for 6 months. Based on randomisation, oral sirolimus was given at 2 mg/day in adults or 1 mg/m²/day in children under 40 kg for 6 months. The primary endpoint of the study was haematologic response rate at 3 months, defined as no longer meeting the criteria for SAA.

After a planned interim analysis of 30 evaluable patients in each arm, accrual to the eATG/CsA/sirolimus arm was closed, as the conditional power for rejecting the null hypothesis was less than 1%. The overall response rate at 3 months was 37% for eATG/CsA/sirolimus and 57% for eATG/CsA, and at 6 months was 51% for eATG/CsA/sirolimus and 62% for eATG/CsA. The overall survival at 3 years for patients in the eATG/CsA/sirolimus arm was 97%, and was 90% in the eATG/CsA arm. See Table 3 for more details.

(Scheinberg 2011)

A total of 120 treatment-naïve patients (60 per arm), with severe aplastic anaemia, 2 to 77 years of age, were randomised to receive either eATG at 40 mg/kg bw/day for 4 days or rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) at 3.5 mg/kg/day for 5 days. Each treatment arm also included CsA at 10 mg/kg/day (15 mg/kg/day for children under 12) given in divided doses every 12 hours for at least 6 months, with the dose adjusted to maintain trough blood levels of 200 to 400 ng/mL. The primary endpoint was haematologic response at 6 months, defined as no longer meeting the criteria for severe aplastic anaemia.

The observed rate of haematologic response at 6 months was in favour of eATG compared with rATG (68% vs 37%, respectively [$p < 0.001$]). The overall survival rate at 3 years differed significantly between the two regimens: 96% in the eATG group compared with 76% in the rATG group ($p = 0.04$) when data were censored at the time of stem cell transplantation, and 94% compared with 70% ($p = 0.008$) in the respective groups when stem cell transplantation events were not censored. See Table 3 for more details.

Table 3. Key Clinical Studies with Atgam for the Treatment of Aplastic Anaemia*

Study	eATG+ comparator or other therapy	No. of subjects analysed	Response rate (endpoint) ^a	<i>P</i> Value	Survival rate (time point)	<i>P</i> Value
160 mg/kg (total dose) administered over 8 days or 10 days						
Study 3-197	eATG	21	47% ^b / 52% ^c (3 mo)	<0.01 ^b / 0.01 ^c	62% ^d (12 mo)	NA
(20 mg/kg for 8 days)	Supportive care only	20	6% ^b / 0% ^c (3 mo)			
Study 3-198	eATG + OXY + Bone marrow infusion	23	43% ^b / 39% ^c (3 mo)	Not reported	83% (12 mo)	=0.14
(16 mg/kg for 10 days)	eATG + OXY	18	44% ^b / 39% ^c (3 mo)		59% (12 mo)	
Study 5000	eATG + Androgen	26	42% (6 mo)	>0.9	55% ^e (24 mo)	=0.65
(20 mg/kg for 8 days)	eATG + Placebo	27	44% (6 mo)		50% ^e (24 mo)	
160 mg/kg (total dose) administered over 4 days						
Scheinberg 2009	eATG+ CsA + sirolimus	35	51% (6 mo)	Not reported	97% (36 mo)	=0.30 (log-rank)
	eATG + CsA	42	62% (6 mo)		90% (36 mo)	
Scheinberg 2011	eATG + CsA	60	68% (6 mo)	<0.001	96% ^g /94% ^h (36 mo)	=0.04 ^g / =0.008 ^h
	rATG ^f + CsA	60	37% (6 mo)		76% ^g /70% ^h (36 mo)	

Abbreviation: OXY: oxymetholone.

* These clinical studies were conducted from 1979 to 2010.

^a Haematologic response was defined differently in different studies, confidence intervals added where available.

^b Sponsor's evaluation of response.

^c Investigator's evaluation of response.

^d This survival estimate includes the 21 subjects who were randomised to receive eATG, plus another 11 subjects who received eATG after crossing over from the control group.

^e Patients with severe aplastic anaemia only.

^f CsA was discontinued at 6 months in the rATG group.

^g Subjects who had stem cell transplantation were censored.

^h Subjects who had stem cell transplantation were not censored.

Antibody against horse IgG was assessed in two clinical studies performed in renal transplant patients treated with Atgam; 9% to 37% of treated patients show detectable levels of anti-horse IgG antibodies. The incidence of anti-horse antibody formation in aplastic anaemia patients and of their neutralizing potential is unknown and its clinical significance has not been established.

Paediatric population

Data from published studies of differing designs suggest that the efficacy of Atgam in paediatric patients with aplastic anaemia is similar to that of adults, when treated with dosages comparable to those used in adults over similar treatment durations.

However, based on data from a compassionate use program, achieving haematological response could be less successful in children between the ages of 2 and 11 years in the subgroup of very severe aplastic anaemia paediatric patients compared with older children or adult patients with very severe aplastic anaemia.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

During infusion of Atgam at 10 to 15 mg/kg bw/day, the mean peak plasma horse immunoglobulin level (n = 27 renal transplant patients) was found to be 727 ± 310 µg/mL.

Elimination

The half-life of horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin after infusion was found to be 5.7 ± 3.0 days in one group of recipients. The range for half-life was 1.5 to 13 days.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard identified for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity, genotoxicity, and fertility.

Carcinogenicity, and pre-/post-natal development studies have not been conducted with horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin.

Pregnancy

Atgam was not embryotoxic, fetotoxic, or teratogenic in rats, after doses similar to doses used in humans. In monkey reproduction studies, Atgam was embryotoxic and fetotoxic. These effects occurred in the presence of maternal toxicity (observed with Atgam doses of 20 mg/kg/day, with maternal deaths occurring at doses of 40 mg/kg/day). Foetal deaths occurred following maternal treatment during the first part of organogenesis, but not during the latter part of organogenesis. The maternal and foetal deaths were attributed to maternal anaemia due to a red blood cell antigen that humans do not share. Therefore, this toxicity is not considered relevant to human foetal development.

Lactation

In animal studies, Atgam was not detected at the limit of quantification in the milk of lactating cynomolgus monkeys.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glycine
Water for Injections
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened Ampoules

2 years.

Chemical and physical in-use stability been demonstrated for 24 hours at 25°C. From a microbiological point of view, unless the method of opening/dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Unopened ampoules

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze. Keep the ampoules in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3 and 6.6.

6.5 Nature and contents of container

5 mL of concentrate for solution in an ampoule (Type 1 glass).

Pack size: 5 ampoules.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for dilution

Once diluted, for intravenous administration only.

Atgam (diluted or undiluted) should not be shaken as this could cause excessive foaming and/or the denaturation of the protein. Atgam should be diluted prior to infusion by inverting the container of the sterile vehicle in such a manner that the diluted Atgam does not come in contact with the air inside.

Add the total daily dose of Atgam to an inverted bottle or bag of one of the following sterile vehicles below:

- 0.9 % sodium chloride,
- Glucose solution/sodium chloride solution:
 - 50 mg/mL (5%) glucose in 0.45% (4.5 mg/mL) sodium chloride solution,
 - 50 mg/mL (5%) glucose in 0.225% (2.25 mg/mL) sodium chloride solution.

Due to possible precipitation of Atgam, it is not recommended to dilute with glucose solution alone (see section 6.2).

The diluted solution should be gently rotated or swirled to effect thorough mixing.

The recommended concentration of the diluted Atgam is 1 mg/mL in 0.9% sodium chloride solution. The concentration should not exceed 4 mg/mL of Atgam.

Diluted Atgam should be allowed to reach room temperature (20°C - 25°C) before infusion. Infusion volumes of 250 mL to 500 mL may be used. Atgam should be administered into a high flow central vein through an in-line filter (0.2-1.0 micron).

An in-line filter (not supplied) must be used with all infusions of Atgam to prevent the administration of any insoluble material that may develop in the product during storage.

It is recommended that once diluted, the solution be used immediately. Diluted Atgam should be stored at room temperature (20°C - 25°C) if not used immediately. The total time in dilution should not exceed 24 hours (including infusion time).

From a microbiological point of view, unless the method of opening and dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately.

Atgam should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Atgam can be transparent to slightly opalescent, colourless to light pink or light brown and may develop a slight granular or flocculus deposit during storage.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

{Name and address}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>
<[To be completed nationally]>

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<Date of first authorisation: {DD month YYYY}>
<[To be completed nationally]>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

<{DD month YYYY}>
<[To be completed nationally]>

Detailed information on this medicinal product is available on the website of: {name of Member State/Agency}

本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができる。医療従事者は副作用が疑われる場合は報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品名

Atgam 点滴静注用濃縮液 50 mg/mL

2. 組成・性状

1 mL 中に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン (eATG) 50 mg を含有する。

1 アンプル 5 mL 中に eATG 250 mg を含有する。

本剤はヒト胸腺リンパ球で免疫されたウマの高度免疫血清から精製、濃縮、滅菌されたガンマグロブリン、主に単量体 IgG である。

添加剤の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤型

点滴静注用濃縮液（無菌濃縮液）

無色～微赤色または、澄明もしくはわずかに乳白色を呈する無菌水溶液で、投与前に希釈する必要がある。

溶液の pH は 6.4～7.2 で、浸透圧は 240 mOsm/kg 以上である。

4. 臨床特性

4.1. 効能・効果

本剤は、造血幹細胞移植 (HSCT) に適さない患者または適切な HSC ドナーがいない患者に対する標準的な免疫抑制療法の一つとして、免疫学的病因が既知または疑われる中等症から重症の再生不良性貧血の成人患者または 2 歳以上の小児患者の治療を適応とする。

4.2. 用法・用量

本剤は免疫抑制療法の経験を有する医師のみが使用すること。適切な検査室があり、十分な物的・人的医療資源による入院支援体制が整った施設で使用すること。

用量

成人患者および 2 歳以上の小児患者

推奨用量は体重に基づいて決まる。

以下のとおり、標準的な免疫抑制療法の一つとして投与する場合の推奨総用量は 160 mg/kg 体重である（4.4 項、4.8 項および 5.1 項参照）。

- 16 mg/kg 体重/日を 10 日間、または

- 20 mg/kg 体重/日を 8 日間, または
- 40 mg/kg 体重/日を 4 日間

有害事象のモニタリングおよび管理

投与中および投与後は有害事象の発現がないか注意深く患者を観察すること。有害事象のモニタリングおよび管理に関する推奨事項を Table 1 に示す。有害事象は、各国のガイドラインに従って治療を開始する。

Table 1 有害事象のモニタリングおよび管理に関する推奨事項

有害事象	モニタリングおよび管理に関する推奨事項
呼吸窮迫を含むアナフィラキシー	全身性アナフィラキシーのリスクが非常に高い患者を特定するため、投与開始前に移植予定患者の皮膚試験を実施することが強く推奨される（特にアレルギー素因のある患者）。呼吸窮迫などのアナフィラキシーがないか注意深く患者を観察し、アナフィラキシーが発現した場合には投与を中止すること（4.4 項参照）。
サイトカイン放出症候群（CRS）	CRS が発現した場合は、投与中止を検討すること（4.4 項参照）。
血小板減少症および好中球減少症	重度かつ持続的な血小板減少症または好中球減少症の所見がある場合は、投与中止を検討すること（4.4 項参照）。

特別な集団

腎機能障害および肝機能障害

本剤の薬物動態に対する腎機能障害または肝機能障害の影響を評価するための特定の臨床試験は実施していない。

小児集団

18 歳未満の小児で現在得られているデータを 4.8 項および 5.1 項に記載する。

高齢者 (>65 歳)

高齢患者における臨床使用経験では、高齢患者と若年患者の間に反応の差は確認されていない。したがって、高齢患者に対する用量調節は推奨されない。

用法

本剤は静脈内投与用であり、可能であれば血流量の高い中心静脈から投与すること。

前投薬

各国の治療ガイドラインに従い、本剤投与前にコルチコステロイドおよび抗ヒスタミン薬による前投薬を行うことが推奨される。解熱薬も本剤投与の忍容性を高める場合がある（4.4 項参照）。

投与方法

本剤は点滴静注前に希釈し、適切な無菌法を用いて投与すること（6.3 項および 6.6 項参照）。

希釈した本剤は点滴静注前に室温（20°C～25°C）にすること。本剤は、インラインフィルター（0.2～1.0 ミクロン）を使用して、血流量の高い中心静脈に投与すること。保管中に製剤に不溶性物質が発生する可能性があることから、不溶性物質の注入を防ぐため、本剤を点滴静注する際には必ずインラインフィルター（非添付）を使用すること。血流量の高い静脈を使用することにより、静脈炎および血栓症の発生を最小限に抑えられる。

40 mg/kg での投与レジメンの推奨点滴時間は 12～18 時間である。本剤は 4 時間以上かけて点滴静注すること。点滴時間を長くすることで、副作用を最小限に抑えられる可能性がある。アレルギー反応が発現する可能性があるため、投与中および投与後は患者を継続的に観察すること（4.4 項および 4.8 項参照）。投与後、静脈ラインをフラッシュすることが推奨される。

希釈溶液の注入量は、患者の血行動態、年齢、体重などの因子を考慮すること。

免疫抑制療法の併用

本剤はシクロスポリン A と併用することが最も多い。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症がある患者

他のウマガンマグロブリン製剤に対する過敏症のある患者

4.4. 特別な警告および使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを高めるために、投与した製品の名称およびバッチ番号を明確に記録すること。

本剤投与に関する特別な考慮事項

本剤は、インラインフィルター（非添付）を使用して、血流量の高い中心静脈に投与すること。本剤は 4 時間以上かけて点滴静注すること。点滴時間を長くすることで、副作用を最小限に抑えられる可能性がある。アレルギー反応が発現する可能性があるため、投与中および投与後は患者を継続的に観察すること（4.8 項参照）。

感染

疾患の性質および本剤の免疫抑制作用から、日和見感染（細菌性および真菌性）が非常によくみられる。敗血症も報告されている。本剤を他の免疫抑制剤と併用した場合、感染のリスクが上昇する。ウイルスの再活性化〔サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）、単純ヘルペスウイルス（HSV）〕のリスクも高まる。感染の徴候がないか患者を注意深く観察し、感染が発現した場合は各国のガイドラインに従って治療を開始すること。

免疫介在性反応

まれではあるが、本剤の使用に伴い重篤な免疫介在性反応が報告されている。アナフィラキシーに関連する臨床徴候、その他の注入に伴う反応、血清病、ならびに発疹、関節痛、発熱、悪寒および疼痛などの関連症状が報告されている（4.8 項参照）。

全身性皮疹、頻脈、呼吸困難、低血圧、アナフィラキシーなどの全身反応が発現した場合は、本剤の追加投与はできない。

本剤を投与する前にコルチコステロイドおよび抗ヒスタミン薬を投与することが推奨される（4.2 項および 4.5 項参照）。解熱薬も本剤投与の忍容性を高めるため、投与してよい。

サイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群の潜在的リスクがあり、サイトカイン放出症候群によって死に至る可能性がある（4.2 項参照）。

アナフィラキシー／皮膚試験

全身性アナフィラキシーのリスクが非常に高い患者を特定するため、投与開始前に投与予定患者の皮膚試験を実施することが強く推奨される（特にアレルギー素因のある患者）。保守的な方法としては、まず未希釈の本剤を用いた皮膚試験を実施する。穿刺から 10 分後に患者に膨疹が認められない場合は、本剤の 1 : 1000 v/v（容量）生理食塩水希釈液 0.02 mL を用いて、同量の生理食塩水を対照として皮内試験を実施する。10 分後の結果を確認し、本剤注射部位の膨疹の直径が生理食塩水対照注射部位の膨疹の直径より 3 mm 以上大きい場合（またはブリック試験陽性の場合）は、臨床的感受性が示唆され、全身性アレルギー反応が発現する可能性が高い。

皮膚試験の予測値は臨床的に証明されておらず、皮膚試験が陰性の患者でもアレルギー反応が起こる可能性がある。また、上述のような皮膚試験を実施しても、その後の血清病の発現を予測することはできない。本剤に対する局所皮膚試験が陽性の場合、別の治療法を十分に検討し、ベネフィット・リスクの比率を十分に考慮すること。局所皮膚試験が陽性の患者において本剤による治療が適切と判断された場合は、集中的な生命維持装置が直ちに使用でき、生命を脅かす可能性のあるアレルギー反応の治療に精通した医師がいる環境で投与すること（4.2 項参照）。

血小板減少症および好中球減少症

本剤の投与は血小板減少症および好中球減少症を悪化させる可能性がある（4.2 項参照）。

腎機能検査および肝機能検査

再生不良性貧血などの血液学的異常を有する患者で、本剤の投与により、肝機能および腎機能検査値異常が認められている。

ワクチン接種との同時投与

ワクチン接種との本剤の同時投与の安全性および有効性は検討されていない。ワクチンの有効性が低下する可能性があるため、本剤投与と同時のワクチン接種は推奨されない。それぞれのワクチンの処方情報を参照し、免疫抑制療法に関連するワクチン接種の適切な間隔を決定すること。

添加剤

ナトリウム含有量

本剤のナトリウム含有量は総投与量あたり 1 mmol (23 mg) 未満であり、基本的に「ナトリウムフリー」である。

ただし、本剤は投与する際に、ナトリウムを含有する溶液（6.6 項参照）で調製するため、この点を考慮して、患者に投与されるすべての供給源から 1 日の総摂取量を考える必要がある。

感染病原体

本剤はウマ血漿から製造されており、製造工程でヒト血液に由来する試薬も使用している。

本剤の製造方法においては、ウイルス除去・不活化工程が導入されており、これらの工程は、ウイルスパネルの方法を用いて、ヒト血液由来およびウマ由来の両方の様々なウイルスを除去することがバリデートされている。これには、パルボウイルスおよび A 型肝炎などの小型の非エンベロープウイルスから HSV などの大型のエンベロープウイルスまで、十分なウイルススペクトルが網羅されている。上記の工程を経ても、ウマおよびヒトの血液から製造された医薬品を投与する場合、感染病原体の伝播の可能性を完全に排除することはできない。未知のウイルス、エマージングウイルスおよびその他の病原体に対しても同様である。

4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

相互作用試験は実施していない。

コルチコステロイドおよび他の免疫抑制剤を漸減したときに、マスクされていた本剤に対する反応が現れることがある。このような状況では、本剤の投与中および投与後に患者を注意深く観察すること。

4.6. 受胎能、妊娠および授乳

妊娠

妊婦への抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンの使用に関するデータは限られている。妊娠の転帰を断定することはできない。動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。これらの影響はヒトとの関連性はないと考えられる。

予防措置として、妊娠中は本剤の使用を避けることが望ましい。

妊娠可能な女性は、投与期間中および投与中止後 10 週まで、有効な避妊法を使用すること。

授乳

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンのヒト乳汁中への移行性は不明である。動物で得られた毒性学的データでは、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンの乳汁中への移行は認められていない（5.3 項参照）。授乳中の乳児に対するリスクが除外できないため、乳児に対する授乳のベネフィットと母親に対する治療のベネフィットを考慮したうえで、授乳を中止するか、本剤の投与を中止するかを判断すること。

受胎能

カニクイザル（*Macaca fascicularis*）に臨床試験で使用した用量に相当する量の抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンを投与したとき、雌雄の受胎能に影響は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7. 運転および機械操作能力に対する影響

自動車の運転能力および機械の操作能力に対する影響を評価する試験は実施していない。抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンは、自動車の運転能力および機械の操作能力に中程度の影響を及ぼす。副作用（浮動性めまい、痙攣、錯乱状態、失神など）が発現する可能性があるため、自動車の運転や機械の操作をする場合には十分に注意すること。

4.8. 副作用

臨床試験で報告された主な副作用（発現頻度 10%超）は、感染、好中球減少症、血清病、頭痛、高血圧、下痢、発疹、関節痛、発熱、悪寒、疼痛、浮腫および肝機能検査異常である（4.4 項参照）。頻度不明として記載した副作用は市販後の使用経験に基づくものである。

感染病原体に関する安全性情報については、4.4 項を参照のこと。

副作用一覧

副作用を MedDRA の器官別大分類および基本語別に以下の表に示す。

注記：発現頻度の分類は次のとおり定義する。Very common（10%以上），Common（1%以上 10%未満），Uncommon（0.1%以上 1%未満），Rare（0.01%以上 0.1%未満），Very rare（0.01%未満），頻度不明（得られたデータからは推定不能）。発現頻度の各分類内では、重篤度の高い順に副作用を示す。

Table 2 副作用

器官別大分類	Very Common	Common	Uncommon	発現頻度不明
感染症および寄生虫症	感染, 限局性感染	敗血症, 単純ヘルペス		ウイルス性肝炎, エプスタイン・バーウイルス感染 サイトメガロウイルス感染
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	溶血, 白血球減少症, リンパ節症	血小板減少症	汎血球減少症, 顆粒球減少症, 溶血性貧血, 貧血, 好酸球増加症
免疫系障害	血清病		アナフィラキシー 反応	
代謝および栄養障害		高血糖		
精神障害			激越	錯乱状態 失見当識
神経系障害	頭痛	痙攣, 失神, 錯感覚, 浮動性めまい		脳炎, ジスキネジア, 振戦
眼障害			眼窩周囲浮腫	
心臓障害		徐脈, 頻脈		うっ血性心不全
血管障害	高血圧	低血圧, 血栓性静脈炎		血管炎, 腸骨静脈閉塞, 深部静脈血栓症
呼吸器、胸郭および縦隔障害		胸水, 呼吸困難, 鼻出血, 咳嗽		喉頭痙攣, 肺水腫, 無呼吸, 口腔咽頭痛, しゃっくり
胃腸障害	下痢	胃腸出血, 腹痛, 上腹部痛, 嘔吐, 口内炎, 悪心		消化管穿孔, 口腔内痛
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症, 蕁麻疹	アレルギー性皮膚 炎	中毒性表皮壊死融 解症, 寝汗, 多汗症
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋肉痛 背部痛		筋固縮, 側腹部痛, 四肢痛

Table 2 副作用

器官別大分類	Very Common	Common	Uncommon	発現頻度不明
腎および尿路障害		蛋白尿		急性腎不全, 腎動脈血栓症, 腎腫大
先天性, 家族性 および遺伝性障害				形成不全
一般・全身障害 および投与部位 の状態	浮腫, 発熱, 疼痛, 悪寒	胸痛, 倦怠感	注入部位紅斑	注入部位腫脹, 注入部位疼痛, 無力症
臨床検査	肝機能検査異常	腎機能検査異常		
傷害, 中毒および 処置合併症				腎臓破裂, 動静脈瘻血栓症 創離開

小児集団

様々なデザインの公表された試験のデータから, 成人と同等の用量で同様の投与期間投与した場合, 再生不良性貧血の小児患者に対する本剤の安全性は成人と同様であることが示唆されている。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより, 医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は, 付録 V に記載された国内報告システムを介して, 副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

本剤の最大耐量は, その生物学的性質により, 患者ごとに異なると予測される。

最大治療用量は確立されていないため, 本剤の過量投与の定義は明確に決められていない。再生不良性貧血患者の中には, 追加の隔日投与として, さらに 14 日間の投与を受け, 最大 21 回の投与を受けた患者もいる。これらのいずれのレジメンでも毒性症状の発現頻度は上昇しなかったが, 患者の綿密なモニタリングが推奨される。

腎移植レシピエント 1 例が本剤 7000 mg の単回投与を受けたが, 急性中毒または後遺症の徴候は認められなかった。

既知の解毒剤はない。治療は対症療法とする。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類群：選択的免疫抑制剤，ATC コード：L04AA03

作用機序

本剤は、リンパ球表面の多様なタンパク質に結合する様々な抗体で構成されている。また、本剤は顆粒球、血小板および骨髄細胞に結合する。本剤による免疫抑制の機序は明らかになっていないが、公表文献などによれば、主な作用機序として、循環血中の T リンパ球に最も強く作用し、リンパ球を減少させることが示唆されている。リンパ球の減少は、補体依存性の溶解または活性化誘導アポトーシスによって引き起こされる可能性がある。さらに、免疫抑制にはリンパ球に対する抗体の結合が介在している可能性があり、T リンパ球の部分的活性化および免疫不応答が誘導されると考えられる。

再生不良性貧血に対する本剤の作用機序は、免疫抑制作用によるものと考えられる。さらに本剤は、造血幹細胞の増殖およびインターロイキン-3 や顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子などの造血成長因子の放出を直接刺激することが示唆されている。

臨床的有効性および安全性

中等症から重症の再生不良性貧血の治療に対する本剤の使用は、5 つの臨床試験および公表された報告に基づいている。

本剤は 5 つの臨床試験で評価されている。試験には、特発性または免疫学的病因が推定される再生不良性貧血患者、ならびに肝炎後、妊娠、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) などを原因とする再生不良性貧血患者を対象とし、有効性の評価が可能な患者 332 例を組み入れた。このうち 252 例に、本剤 160 mg/kg の用量を 4、8 または 10 日間にわたって分割投与した。115 例 (46%) には免疫抑制剤として本剤を単独投与し、137 例 (54%) にはシクロスポリン (CsA) を併用投与した。

個々の試験における反応率は 39%～68% であり、CsA を含む最近の試験では、さらに高い反応率が認められた (Table 3 参照)。本剤によって、免疫学的病因が既知または疑われる再生不良性貧血を有する骨髄移植に適さない患者において、部分的または完全な血液学的回復が誘導され、患者の生存率が改善している。

160 mg/kg (総投与量) を 8 日間または 10 日間投与

3-197 試験, 3-198 試験, 5000 試験

1980 年代に終了した 3 つの比較臨床試験では、骨髄移植の適応とならない中等症 (3-197 試験および 5000 試験) から重症 (3 試験すべて) の再生不良性貧血の評価可能な患者 115 例に本剤 160 mg/kg 体重を 8 日間または 10 日間投与した。患者の年齢は 1～76 歳であった。これらの 3 試験における本剤投与患者の血液学的反応率は 39%～52% であり、生存率は 50% 以上であった。詳細については Table 3 を参照のこと。

160 mg/kg（総投与量）を4日間投与

(Scheinberg 2009)

4～78歳までの重症再生不良性貧血患者77例を対象に、本剤 + CsA + シロリムスを本剤 + CsA による標準的免疫抑制療法と比較する前向き無作為化試験を実施した。35例に本剤 + CsA + シロリムス、42例に標準療法の本剤 + CsA を投与した。本剤を40 mg/kg/日の用量で4日間静脈内投与し、CsA を10 mg/kg/日（12歳未満の小児では15 mg/kg/日）の用量で6ヵ月間投与した。無作為割付けに基づき、シロリムスは成人には2 mg/日、40 kg 未満の小児には1 mg/m²/日の用量で6ヵ月間経口投与した。本試験の主要評価項目は3ヵ月時点の血液学的反応率であり、血液学的反応は重症再生不良性貧血の基準を満たさなくなることと定義した。

各群30例の評価可能例を対象とした計画的な中間解析の後、本剤 + CsA + シロリムス群への登録は終了した。帰無仮説を棄却する条件付き検出力は1%未満であった。3ヵ月時点の全反応率は、本剤 + CsA + シロリムス群で37%、本剤 + CsA 群で57%であり、6ヵ月時点の全反応率は、本剤 + CsA + シロリムス群で51%、本剤 + CsA 群で62%であった。本剤 + CsA + シロリムス群の3年時点の全生存率は97%、本剤 + CsA 群は90%であった。詳細については [Table 3](#) を参照のこと。

(Scheinberg 2011)

2～77歳の未治療の重症再生不良性貧血患者120例（各群60例）を、本剤40 mg/kg 体重/日を4日間投与する群またはウサギ抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（rATG）3.5 mg/kg/日を5日間投与する群のいずれかに無作為に割り付けた。また、各投与群には、CsA 10 mg/kg/日（12歳未満の小児は15 mg/kg/日）による12時間ごとの分割投与を少なくとも6ヵ月間行い、用量は血中トラフ濃度が200～400 ng/mL に維持されるように調節した。主要評価項目は6ヵ月時点の血液学的反応であり、血液学的反応は重症再生不良性貧血の基準を満たさなくなることと定義した。

6ヵ月時点で認められた血液学的反応率は、rATG（37%）よりも本剤（68%）の方が優れていた（ $p < 0.001$ ）。3年時点の全生存率は、幹細胞移植の時点でデータを打ち切りとした場合では、本剤群が96%、rATG 群が76%で（ $p = 0.04$ ）、幹細胞移植を打ち切りとしなかった場合では、本剤群が94%、rATG 群が70%であり（ $p = 0.008$ ）、両群間に有意差が認められた。詳細については [Table 3](#) を参照のこと。

Table 3 再生不良性貧血治療としての本剤の主な臨床試験*

試験	本剤 + 対照薬または他の治療法	解析対象例数	反応率 (評価項目) ^a	P 値	生存率 (時点)	P 値
160 mg/kg (総投与量) を 8 日間または 10 日間投与						
試験 3-197 (20 mg/kg を 8 日間)	本剤	21	47% ^b /52% ^c (3 ヶ月)	<0.01 ^b / <0.01 ^c	62% ^d (12 ヶ月)	NA
	支持療法のみ	20	6% ^b /0% ^c (3 ヶ月)			
試験 3-198 (16 mg/kg を 10 日間)	本剤 + OXY + 骨 髄移植	23	43% ^b /39% ^c (3 ヶ月)	報告なし	83% (12 ヶ月)	= 0.14
	本剤 + OXY	18	44% ^b /39% ^c (3 ヶ月)		59% (12 ヶ月)	
試験 5000 (20 mg/kg を 8 日間)	本剤 + アンドロ ゲン	26	42% (6 ヶ月)	>0.9	55% ^e (24 ヶ月)	= 0.65
	本剤 + プラセボ	27	44% (6 ヶ月)		50% ^e (24 ヶ月)	
160 mg/kg (総投与量) を 4 日間投与						
Scheinberg 2009	本剤 + CsA + シ ロリムス	35	51% (6 ヶ月)	報告なし	97% (36 ヶ月)	= 0.30 (ログ ランク)
	本剤 + CsA	42	62% (6 ヶ月)		90% (36 ヶ月)	
Scheinberg 2011	本剤 + CsA	60	68% (6 ヶ月)	<0.001	96% ^g /94% ^h (36 ヶ月)	= 0.04 ^g / = 0.008 ^h
	rATG ^f + CsA	60	37% (6 ヶ月)		76% ^g /70% ^h (36 ヶ月)	

略語：OXY：オキシメトロン

* これらの臨床試験は 1979 年から 2010 年に実施された。

^a 血液学的反応の定義は試験によって異なる。可能であれば信頼区間を追加した。

^b 治験依頼者による反応の評価。

^c 治験責任医師による反応の評価。

^d この推定生存率には、本剤群に無作為に割付けられた 21 例のほかに、対照群からクロスオーバーした 11 例が含まれる。

^e 重症の再生不良性貧血患者のみ。

^f rATG 群では 6 ヶ月時点で CsA を中止した。

^g 幹細胞移植を受けた患者を打ち切りとした場合。

^h 幹細胞移植を受けた患者を打ち切りとしなかった場合。

腎移植患者に本剤を投与した 2 つの臨床試験で、ウマ IgG に対する抗体を評価した。投与患者の 9%～37%に検出可能なレベルの抗ウマ IgG 抗体が認められた。再生不良性貧血患者における抗ウマ抗体産生の頻度および中和能は不明であり、臨床的意義は確立されていない。

小児集団

様々なデザインの公表された試験のデータから、成人と同等の用量で同様の投与期間投与した場合、再生不良性貧血の小児患者に対する本剤の有効性は、成人と同様であることが示唆されている。

しかし、コンパッションネートユースの計画によるデータに基づき、非常に重度の再生不良性貧血小児患者サブグループの2～11歳の小児では、非常に重度の再生不良性貧血の12歳以上の小児患者または成人患者と比べて、血液学的反応が達成されにくい可能性があると考えられる。

5.2. 薬物動態学的特性

分布

腎移植患者27例に本剤を10～15 mg/kg 体重/日にて点滴静脈内投与したときのウマ免疫グロブリンの最高血中濃度は $727 \pm 310 \mu\text{g/mL}$ （平均値±標準偏差）であった。

排泄

本剤点滴静脈内投与後の抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンの消失半減期は、1群の治験参加者で 5.7 ± 3.0 日（平均値±標準偏差）であり、1.5～13日の範囲であった。

5.3. 非臨床安全性データ

非臨床データでは、通常の反復投与毒性試験、遺伝毒性試験および受胎能試験に基づき、ヒトに対する特別な危険性は認められなかった。

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンについて、がん原性試験、ならびに出生前および出生後の発生に関する試験は実施していない。

妊娠

ラットにヒトで使用する用量に相当する用量の本剤を投与したとき、胚・胎児毒性または催奇形性はみられなかった。サルを用いた生殖試験では、本剤による胚・胎児毒性が認められた。これらの作用は、母動物毒性（本剤20 mg/kg/日で認められ、40 mg/kg/日で母動物が死亡した）の存在下で発生した。器官形成前期に母動物に投与した場合、胎児死亡が認められたが、器官形成後期に投与した場合にはみられなかった。母動物および胎児の死亡は、ヒトでは発現しない赤血球抗原による母動物の貧血に起因するものと考えられた。したがって、この毒性はヒト胎児発生への外挿性はないものと考えられる。

授乳

カニクイザルを用いた試験では、本剤の乳汁中濃度は定量下限値未満であった。

6. 製剤特性

6.1. 添加剤一覧

グリシン

注射用水

水酸化ナトリウム（pH 調整剤）

塩酸（pH 調整剤）

6.2. 配合禁忌

本剤は、6.6 項に記載されているものを除き、他の医薬品と混合してはならない。

6.3. 有効期間

未開封のアンブル

2 年間

25°C で保存したときに、24 時間まで化学的および物理的に安定であることが確認されている。微生物学的観点から、開封／希釈の方法によって微生物汚染のリスクが防げる場合を除き、本剤は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合には保存時間および保存条件に関する責任は使用者にある。

6.4. 保管上の特別な注意

未開封のアンブル

冷蔵庫（2°C～8°C）で保存すること。冷凍しないこと。アンブルは光を避けて外箱に入れて保管すること。

希釈後の本剤の保存条件については、6.3 項および 6.6 項を参照のこと。

6.5. 容器の種類および内容物

アンブル（タイプ 1 ガラス）に濃縮液 5 mL を含有。

包装サイズ：5 アンブル

6.6. 廃棄およびその他の取扱いに関する特別な注意

希釈方法

希釈溶液は静脈内投与用である。

希釈前後にかかわらず、本剤を振らないこと。振とうすると、過剰な発泡またはタンパク質の変性が生じる場合がある。本剤を点滴静注用に希釈する際は、希釈した本剤が内部の空気と接触しないように、滅菌溶媒の容器内で転倒混和して希釈する。

以下のいずれかの滅菌溶媒が入ったボトルまたはバッグを反転させ、本剤の 1 日総投与量を加える。

- 0.9%塩化ナトリウム溶液
- ブドウ糖溶液／塩化ナトリウム溶液：
 - 50 mg/mL（5%）ブドウ糖溶液を 0.45%（4.5 mg/mL）塩化ナトリウム溶液に混合
 - 50 mg/mL（5%）ブドウ糖溶液を 0.225%（2.25 mg/mL）塩化ナトリウム溶液に混合

本剤は沈殿する可能性があるため、ブドウ糖溶液のみで希釈することは推奨されない（6.2 項参照）。

希釈した溶液を静かに回転または回旋させて完全に混合する。

希釈した本剤の推奨濃度は、0.9%塩化ナトリウム溶液中で 1 mg/mL である。本剤の濃度は 4 mg/mL を超えないこと。

希釈した本剤は点滴静注前に室温（20°C～25°C）にすること。250～500 mL の点滴静注量が使用できる。本剤は、インラインフィルター（0.2～1.0 ミクロン）を使用して、血流量の高い中心静脈に投与すること。

保管中に製剤に不溶性物質が発生する可能性があることから、不溶性物質の注入を防ぐため、本剤を点滴静注する際には必ずインラインフィルター（非添付）を使用すること。

希釈した溶液は直ちに使用することが推奨される。希釈した本剤をすぐに使用しない場合は室温（20°C～25°C）で保管すること。希釈溶液の合計保存時間は 24 時間（点滴時間を含む）を超えてはならない。

微生物学的観点から、開封および希釈の方法によって微生物汚染のリスクが防げる場合を除き、本剤は直ちに使用すること。

投与前に粒子状物質および変色がないか、本剤を目視検査すること。本剤は無色～微赤色または、澄明もしくはわずかに乳白色を呈する液であり、保存中にわずかな顆粒状または薄片状の沈殿物が生じる場合がある。

未使用の医薬品または廃棄物は、地域の規制に従って廃棄すること。

7. 販売承認取得者

{氏名および住所}

<{電話}>

<{FAX}>

<{e-mail}>

<[各国で記入]>

8. 販売承認番号

[各国で記入]

9. 初回承認日／承認更新日

<初回承認日：{年月日}>

<[各国で記入]>

10. 本文改訂日

<{年月日}>

<[各国で記入]>

本剤に関する詳細情報は、{加盟国／機関の名称}のウェブサイトで閲覧可能である。

LYMPHOCYTE IMMUNE GLOBULIN,
ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN (EQUINE)/
ANTI-HUMAN T LYMPHOCYTE IMMUNOGLOBULIN (eATG)/
HORSE-ANTI-HUMAN T LYMPHOCYTE IMMUNOGLOBULIN (hATG)
CDS Version ■

■-■-20■

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: ■-■-20■

Date of Superseded CDS: ■-■-20■

**LYMPHOCYTE IMMUNE GLOBULIN,
ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN (EQUINE)/ ANTI-HUMAN T LYMPHOCYTE
IMMUNOGLOBULIN (eATG)/ HORSE-ANTI-HUMAN T LYMPHOCYTE
IMMUNOGLOBULIN (hATG)**

CORE DATA SHEET

VERSION ■

PFIZER CONFIDENTIAL

販売名	アトガム®点滴静注液 250 mg	サイモグロブリン®点滴静注用 25 mg	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
一般名	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	シクロスポリリン
会社名	ファイザー株式会社	サノフィ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能・効果	中等症以上の再生不良性貧血	○中等症以上の再生不良性貧血 ○造血幹細胞移植の前治療 ○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 ○下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療 腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植，小腸移植	〈ネオーラル 10 mg カプセル〉 〈ネオーラル 25 mg カプセル〉 〈ネオーラル 50 mg カプセル〉 ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植，小腸移植 ○骨髓移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○ベーチェット病（眼症状のある場合），及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり，視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） ○尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合），膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，関節症性乾癬 ○再生不良性貧血，赤芽球癆 ○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） ○全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において，ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合） ○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者） ○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

			〈ネオーラル内用液 10%〉 ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植，肝移植，心移植，肺移植，膵移植，小腸移植 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○ベーチェット病（眼症状のある場合），及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり，視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） ○尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合），膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，関節症性乾癬 ○再生不良性貧血，赤芽球癆 ○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） ○全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において，ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合） ○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者） ○川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合） ○細胞移植に伴う免疫反応の抑制
作成・改訂年月	—	2022 年 6 月改訂（第 1 版，再審査結果）	2022 年 2 月改訂（第 2 版，効能変更，用法及び用量変更）
備考	—	—	—

2022年 6 月改訂（第 1 版、再審査結果）

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

免疫抑制剤

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

サイモグロブリン[®] 点滴静注用 25mg
Thymoglobuline[®] I.V. Infusion

日本標準商品分類番号	
876399	
承認番号	22000AMY00004000
販売開始	2008年11月

D0354603

SANOFI

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤は製造工程でヒトの胸腺細胞及び赤血球を使用している。

3.2 製剤の性状

性 状	白色ないし乳白色の凍結乾燥製剤である。本剤を日局注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液となる。
pH ^(注)	6.5～7.2
浸透圧比 ^(注)	約0.9（生理食塩液に対する比）

注）日局注射用水 5 mL で溶解後

4. 効能又は効果

- 中等症以上の再生不良性貧血
- 造血幹細胞移植の前治療
- 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
- 下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

5. 効能又は効果に関連する注意

〈中等症以上の再生不良性貧血〉

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

再生不良性貧血の重症度基準
(厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班基準 (平成16年度修正))¹⁾

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となきを指す。

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

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

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

- 5.3 本剤は、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。
- 5.4 原則として、急性拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

〈中等症以上の再生不良性貧血〉

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5～3.75mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植5日前より4日間とする。

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5～3.75mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

腎移植の場合

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は7～14日間とする。

肝移植、肺移植、脾移植及び小腸移植の場合

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。

心移植の場合

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5～2.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 アナフィラキシー等の過敏症状を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の試験投与を行うこと。
試験投与は通常、本剤1バイアルを日局注射用水5mLにて溶解後、その0.5mL（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mg）を100mLの生理食塩液で希釈して、1時間以上かけて点滴静注する。試験投与中は医師が患者の状態を十分に観察し、安全性を確認すること。[2.1 参照]
- 7.2 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者に本剤をやむを得ず再投与する際には、投与に先立って、本剤に対する抗体の有無を確認する等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと投与すること。[8.6 参照]

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

- 7.3 本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。
 - (1) 血小板数が50,000～75,000/mm³又は白血球数が2,000～3,000/mm³の場合、本剤の減量を考慮すること。
 - (2) 持続的で重度の血小板減少症（<50,000/mm³）又は白血球減少症（<2,000/mm³）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。
- 7.4 心移植後の急性拒絶反応の治療において、1.5mg/kgよりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5日間までを目安にすること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分に観察すること。[11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与すること。また、投与中並びに投与後に重篤な感染症（ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症等）が発症する場合がある。[11.1.3-11.1.6 参照]
- 8.3 間質性肺炎を起こすことがあるので、咳嗽、呼吸困難、低酸素症等の呼吸器症状に注意すること。[11.1.7 参照]
- 8.4 本剤投与の初期に発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等があらわれることがあるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、重度のinfusion reaction（サイトカイン放出症候群を含む）があらわれ、重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、投与中は患者を厳密に観察すること。これらの症状を軽減させるため、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましい。また、解熱剤、抗ヒスタミン剤の併用も本剤の投与初期に頻発するこれらの症状を軽減する。[11.1.2 参照]

- 8.5 本剤投与時に交差反応性抗体に起因する血小板減少があらわれ、出血傾向が増悪するおそれがあるので、定期的に血小板数を測定し、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8、11.1.9 参照]
- 8.6 本剤投与に先立って、本剤又は他のウサギ血清製剤の治療歴の有無を必ず確認すること。また、本剤の投与後には、患者にウサギ血清製剤を投与した旨を十分認識させるために、本剤の医薬品名を記載した用紙に、使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。[7.2 参照]
- 8.7 AST、ALTの上昇等を伴う重篤な肝障害、血小板減少、白血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。[9.3、11.1.8、11.1.10 参照]
- 8.8 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[11.1.12 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者
ショックを起こすおそれがある。

9.1.2 ウイルス感染症の患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.3 細菌感染症の患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 真菌感染症の患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.6 アレルギー素因のある患者

9.1.7 心疾患のある患者

心機能を悪化させるおそれがある。

9.1.8 免疫抑制剤を投与された肝炎ウイルスキャリアの患者

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

9.1.9 急性腎障害の危険性の高い患者

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

9.2 腎機能障害患者

腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.12 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能を悪化させるおそれがある。[8.7、11.1.10 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。[2.3 参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.4%）

呼吸困難、血圧低下、頻脈等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

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

重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.3 感染症（肺炎、敗血症等）（11.2%）

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

11.1.4 発熱性好中球減少症（頻度不明）

[8.2 参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）

減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.7 間質性肺炎（2.1%）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.8 血小板減少（31.0%）、白血球減少（頻度不明）

[8.5、8.7、13.1 参照]

11.1.9 出血傾向

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

11.1.10 重篤な肝障害（6.2%）

[8.7、9.3 参照]

11.1.11 リンパ増殖性疾患（1.2%）

発熱、リンパ節腫大等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.1.12 急性腎障害（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.8、9.1.9、9.2 参照]

11.2 その他の副作用

	40%以上	10～40%未満	10%未満
過敏症 ^[注1]		発疹、そう痒症	筋痛、紅斑、血清病 ^[注3]
発熱及びインフルエンザ様症状 ^[注2]	発熱、熱感	頭痛、関節痛、悪寒	胸痛
血液		好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症	
精神神経系			感覚減退、筋硬直、めまい
消化器		悪心、嘔吐、下痢、腹痛	
肝臓		AST増加、ALT増加、LDH増加	Al-P増加、ビリルビン増加
循環器		動悸、血圧上昇	血圧低下、頻脈
血管			静脈炎
その他	CRP増加	脱力、疼痛、末梢性浮腫	耳鳴、呼吸困難、無力症、倦怠感、投与部位反応（疼痛、腫脹、紅斑）

注1) 副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。

注2) 副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

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

14.1.2 希釈

〈効能共通〉

- (1) 生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外の製剤との配合は避けること。

〈中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

(2) 生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈すること。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

(3) 1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 1回の投与は6時間以上かけて注入するよう流速を設定すること。

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

14.2.3 注入後に残った残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、サイモグロブリン2.5mg/kg/日及び3.75mg/kg/日を、5日間、12時間以上かけて点滴静注したときの薬物動態を検討した結果は以下のとおりであった。各投与量におけるCmaxは、投与量の増加に伴った上昇が認められた。血中サイモグロブリン濃度は、投与期間中徐々に上昇し、最終投与終了後から緩やかに消失した。また、サイモグロブリン投与後、両投与群の11症例において14日目以降から抗体の出現が認められた²⁾。

再生不良性貧血患者における薬物動態学的パラメータ

投 与 群		Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (day)
2.5mg/kg/日群 (n=6)	平均	119.0	8.1 ^(注)
	最小-最大	46.7-234.0	3.9-14.3 ^(注)
3.75mg/kg/日群 (n=9)	平均	173.5	7.8
	最小-最大	52.0-500.0	2.0-16.0

注) n=4

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

〈中等症以上の再生不良性貧血〉

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：41例）における有効性解析対象は28例であり、6ヵ月目の有効率（「著効」+「有効」/症例数）は、2.5mg/kg/日群が13.3%（2/15例）、3.75mg/kg/日群が23.1%（3/13例）であり、全体では17.9%（5/28例）であった。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

骨髓移植患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：再登録2例を含む107例）における急性GVHD抑制の有効性解析対象は71例、生着の有効性解析対象は70例であった。急性GVHDの抑制効果は、グレードⅡ以上の急性GVHD発症率は2.5mg/kg/日投与で18.3%（13/71例）であった。グレードⅢ以上の急性GVHD発症率は2.5mg/kg/日投与で9.9%（7/71例）であった。生着率は2.5mg/kg/日投与で81.4%（57/70例）であった。

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

骨髓移植後の移植片対宿主病（GVHD）患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：40例）における有効性解析対象は既存療法無効例と考えられた急性GVHD患者24例であり、有効率（「著効」+「有効」/症例数）は2.5mg/kg/日群が61.5%（8/13例）、3.75mg/kg/日群が72.7%（8/11例）であり、全体では66.7%（16/24例）であった。

国内における再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療及び造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に対する臨床試験での安全性評価対象症例160例中159例（99.4%）に3,443件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱145例（90.6%）、熱感120例（75.0%）、白血球減少120例（75.0%）、CRP増加113例（70.6%）、好中球減少87例（54.4%）等であった。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

17.1.2 海外臨床試験

外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験において、腎移植後に急性拒絶反応が発生した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを1日1回静脈内投与した結果、血清クレアチニン値を指標とした寛解率は87.8%（72/82例）であった。なお、本剤の投与日数（中央値〔最小値、最大値〕）は10日〔3日、14日〕であった³⁾。

安全性評価対象症例のうち本剤が投与された82例中82例（100%）に940件の副作用（関連性がunlikelyのものを含む）が認められた。主な副作用は、悪寒40例（48.8%）、疼痛38例（46.3%）、白血球減少32例（39.0%）、腹痛31例（37.8%）、高血圧30例（36.6%）、末梢性浮腫28例（34.1%）、無力症、血小板減少症、高カリウム血症各22例（26.8%）、発熱20例（24.4%）、貧血19例（23.2%）等であった。

17.1.3 国内臨床研究

腎移植後にステロイド抵抗性の急性拒絶反応が発現した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを1日1回静脈内投与した結果、投与終了14日後の血清クレアチニン値が投与前値よりも低い患者の割合は85.7%（6/7例）であった。なお、本剤の投与日数（中央値〔最小値、最大値〕）は7日〔5日、10日〕であった。

17.1.4 肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療における副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、T細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCRαβ）並びに白血球表面抗原（CD11a）に対し親和性を示した^{4,5)}。また、ヒトリンパ球細胞傷害性試験において補体存在下リンパ球を溶解させた⁶⁾。以上のことから、本剤は、ヒトT細胞表面抗原に結合し、補体依存性の細胞傷害を惹起させることにより、再生不良性貧血並びにGVHDに関与しているT細胞を減少させ、その結果これらの疾患に対して効果を示すと考えられる。

18.2 免疫抑制作用

18.2.1 ヒトリンパ球細胞傷害性試験（*in vitro*）

ヒトリンパ球に対する補体依存性の細胞傷害性を検討した結果、本剤約20μg/mLは陰性対照と比較してリンパ球の溶解を25%増加させた⁶⁾。

18.2.2 E-ロゼット形成阻止作用（*in vitro*）

ヒトリンパ球を用いたE-ロゼット形成阻止作用を検討した結果、本剤約15μg/mLは陰性対照と比較してE-ロゼット形成を50%抑制した⁶⁾。

18.2.3 サルにおける皮膚移植片生着延長試験（*in vivo*）

本剤（25mg/匹）は、サルにおける皮膚移植片が拒絶されるまでの日数を延長させ、*in vivo*での拒絶反応を抑制した⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
(Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit)
分子量：約160,000
本質：ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリンGに属するたん白質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

1 バイアル

23. 主要文献

- 1) 中尾眞二 他：臨床血液.2006；47(1)：27-46
- 2) 社内資料：再生不良性貧血患者での薬物動態（2008年7月16日承認、申請資料概要へ.(2) 1))
- 3) Gaber,AO.,et al.：Transplantation.1998；66：29-37
- 4) 社内資料：ヒトT細胞表面抗原親和性（2008年7月16日承認、申請資料概要ホ.(1) 2))
- 5) Tsuge,I.,et al.：Current Therapeutic Research.1995；56(7)：671-677
- 6) 社内資料：効力薬理試験（2008年7月16日承認、申請資料概要ホ.(1) 1))

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

* 2022年2月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
* 2020年2月改訂（第1版、効能変更、用法及び用量変更）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
873999

貯法：室温保存

有効期間：3年

免疫抑制剤
(カルシニューリンインヒビター)
シクロスポリン製剤

ネオール®内用液10%
ネオール®10mgカプセル
ネオール®25mgカプセル
ネオール®50mgカプセル
Neoral®

	内用液 10%	10mg カプセル	25mg カプセル	50mg カプセル
承認番号	22100AMX 01780000	21200AMY 00062000	21200AMY 00063000	21200AMY 00064000
販売開始	2000年5月			

劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

NOVARTIS

1. 警告

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。[9.7.1参照]
- 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。[7.1、8.2、16.1.1、16.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、パニプレビル、グラゾプレビル、ペマフィブラートを投与中の患者 [10.1参照]
- 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者 [9.2、9.3、10.2参照]
- 生ワクチンを接種しないこと [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ネオール 内用液10%	ネオール 10mgカプセル	ネオール 25mgカプセル	ネオール 50mgカプセル
有効成分	1瓶（50mL） 中シクロスポリン （日局）5.0g [内用液1mLは シクロスポリン 100mgに相当 する]	1カプセル中シ クロスポリン （日局）10mg	1カプセル中シ クロスポリン （日局）25mg	1カプセル中シ クロスポリン （日局）50mg

販売名	ネオール 内用液10%	ネオール 10mgカプセル	ネオール 25mgカプセル	ネオール 50mgカプセル
添加剤	グリセリン脂 肪酸エステル、 プロピレング リコール、エ タノール、ポ リオキシエチ レン硬化ヒマ シ油、トコフ エロール	グリセリン脂 肪酸エステル、 プロピレング リコール、エ タノール、ポ リオキシエチ レン硬化ヒマ シ油、トコフ エロールカプ セル本体にゼ ラチン、グリ セリン、プロ ピレングリコ ール、酸化チ タン、中鎖脂 肪酸トリグリ セリド、大豆 レシチン含有	グリセリン脂 肪酸エステル、 プロピレング リコール、エ タノール、ポ リオキシエチ レン硬化ヒマ シ油、トコフ エロールカプ セル本体にゼ ラチン、グリ セリン、プロ ピレングリコ ール、酸化チ タン、中鎖脂 肪酸トリグリ セリド、大豆 レシチン含有	グリセリン脂 肪酸エステル、 プロピレング リコール、エ タノール、ポ リオキシエチ レン硬化ヒマ シ油、トコフ エロールカプ セル本体にゼ ラチン、グリ セリン、プロ ピレングリコ ール、酸化チ タン、中鎖脂 肪酸トリグリ セリド、大豆 レシチン含有

3.2 製剤の性状

販売名	ネオール 内用液10%	ネオール 10mgカプセル	ネオール 25mgカプセル	ネオール 50mgカプセル
性状	微黄色～微黄 褐色澄明の油 状の液で、粘 性があり特異 なにおいがあ る。	帯黄白色の光 沢のある軟カ プセルで特異 なにおいがあ る。	淡黄色の光沢 のある軟カ プセルで特異 なにおいがあ る。	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。
内容物	-	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性がある。	-	-
外形	-	N/R 10	N/R 25mg	N/R 50mg
識別コード	-	NVR10	NVR25mg	NVR50mg
大きさ （約）	-	長径：8.9mm 短径：6.7mm 質量：0.2g	長径：14mm 短径：8.2mm 質量：0.4g	長径：21.9mm 短径：8.5mm 質量：0.8g

4. 効能又は効果

〈ネオール10mgカプセル〉

〈ネオール25mgカプセル〉

〈ネオール50mgカプセル〉

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植

○骨髓移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）

○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節節性乾癬

○再生不良性貧血、赤芽球瘍

○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）

- 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
- ＊ ＊ ○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

〈ネオール内用液10%〉

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
 - 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
- 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
- 再生不良性貧血、赤芽球瘍
- ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
- 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
- ＊ ○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
- ＊ ＊ ○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈再生不良性貧血〉

5.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。また、寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。

〈ネフローゼ症候群〉

5.2 副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。

〈全身型重症筋無力症〉

5.3 本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。

〈アトピー性皮膚炎〉

5.4 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

〈川崎病の急性期〉

- ＊ 5.5 静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与すること。
- ＊ 5.6 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

6. 用法及び用量

〈腎移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈肝移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈心移植、肺移植、脾移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈小腸移植〉

通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kg

kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈骨髄移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

〈ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎〉

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈乾癬〉

通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈再生不良性貧血〉

通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

〈ネフローゼ症候群〉

通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

（1）頻回再発型の症例

成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。

（2）ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。

〈全身型重症筋無力症〉

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。

＊ 〈川崎病の急性期〉

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて原則5日間経口投与する。

＊ ＊ 〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 サンディミュン（内用液又はカプセル）から本剤に切り換えて投与する場合は、原則として1：1の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。[1.3、16.1.1、16.1.2参照]

7.2 本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。[8.1参照]

7.2.1 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。

7.2.2 ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

*7.2.3 急性期の川崎病患者に投与する際には、原則として投与3日目に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。[17.1.18参照]

〈臓器移植〉

7.3 3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

〈再生不良性貧血〉

7.4 本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。

〈ネフローゼ症候群〉

7.5 本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であられるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

7.6 本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.7 投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

〈川崎病の急性期〉

*7.8 本剤を5日間を超えて投与する場合には、CRP、体温及び患者の状態に応じてその必要性を慎重に判断すること。本剤を5日間投与しても効果が認められない場合は漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を検討すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定すること。[7.2参照]

8.2 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）が生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは原則として行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。[1.3、16.1.1、16.1.2参照]

8.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しており、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため、本剤とサンディミュンを同時に用いることは避けること。[16.1.1、16.1.2参照]

8.4 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST、ALT、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1、11.1.2、11.1.7参照]

8.5 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.4参照]

8.6 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。[10.2、11.1.11参照]

8.7 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。

8.8 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。[11.1.3参照]

8.9 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。

〈ベーチェット病〉

8.10 神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。[9.1.7、11.1.12参照]

〈ネフローゼ症候群〉

8.11 特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.12 リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。

8.13 活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脾機能障害のある患者

脾機能が悪化するおそれがある。

9.1.2 高血圧症の患者

血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。

9.1.3 感染症のある患者

免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。

9.1.4 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者

免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。

9.1.5 PUVA療法を含む紫外線療法中の患者

[10.2参照]

9.1.6 肝炎ウイルスキャリアの患者

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

9.1.7 神経ベーチェット病の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[8.10参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている^{1~4)}。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある⁵⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

9.7 小児等

*9.7.1 アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2参照]

川崎病の急性期患者のうち低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児に対する臨床試験は実施していない。

なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。

9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP上昇：1%前後）に比べ高かった。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）[2.4参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く）（プロGRAF）[2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されることが及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン（リパロ） ロスバスタチン（クレストール）[2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇（ピタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン（トラクリア）[2.2参照]	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン（ラジレス）[2.2参照]	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル（スンペブラ）[2.2参照]	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの
パニプレビル（パニヘップ） グラゾプレビル（グラジナ）[2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
ベマフィブラート（パルモディア）[2.2参照]	ベマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター及びCYP3A阻害により、ベマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法を含む紫外線療法 [9.1.5参照]	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブCD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）製剤等 [8.6参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ペラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 コビシスタットを含む製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリペントール	本剤の血中濃度が上昇することがあるの で、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用がある らわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。 機序は不明である。
アセタゾラミド カルベジロール ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるの で、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるの で、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルビナフィン		機序は不明である。
エトラビリン		エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるの で、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドセタキセル バクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるの で、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
* レテルモビル		レテルモビルのCYP3A阻害により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の有機アニオントランスポーター阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるの で、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。
コルヒチン [2.3、9.2、9.3参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるの で、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるの で、患者の状態を十分に観察すること。 なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	機序は不明である。 本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン チカグレロル レンバチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。
グレカプレビル・ピブレンタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター、P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害により、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レバグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レバグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST及びALTの増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンプリセンタン	本剤との併用によりアンプリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
プロナセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。 エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。 機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
外用活性型ビタミンD ₃ 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD ₃ による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告 ⁶⁾ 及び高値を示したとの報告 ⁷⁾ がある。	機序は不明である。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 腎障害（5%以上）

腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。また、器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）があらわれることがある。移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤〔10.1、10.2参照〕との併用により起こりやすい。なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。〔8.4参照〕

11.1.2 肝障害、肝不全（1%～5%未満）

肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST、ALT、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔8.4参照〕

11.1.3 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（1%未満）

全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。〔8.8参照〕

11.1.4 感染症（1%～5%未満）

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等）を併発することがある。アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがある。〔8.5参照〕

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.7 急性膵炎（1%未満）

初期症状として上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.8 血栓性微小血管障害

溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（1%未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.9 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）

11.1.10 横紋筋融解症（1%未満）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 悪性腫瘍（1%未満）

他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）の発現の可能性が高まることがある。[8.6参照]

〈ベーチェット病〉

11.1.12 神経ベーチェット病症状（1%～5%未満）

神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.10参照]

〈全身型重症筋無力症〉

11.1.13 クリーゼ（頻度不明）

使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症	-	-	発疹	-
循環器	-	血圧上昇	-	-
血液	-	-	貧血、白血球減少	-
消化器	-	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	-
皮膚	多毛	-	脱毛、ざ瘡	-
精神神経系	-	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛
代謝異常	-	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	-
感覚器	-	-	耳鳴、難聴	視力障害
筋骨格系	-	-	ミオパシー、筋肉痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛
その他	-	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

13.2 処置

服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。

15.1.2 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。

15.1.3 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。

15.1.4 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。骨髓移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 移植後腎機能の安定した18例の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった⁸⁾。[1.3、7.1、8.2、8.3参照]

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
AUC _{0-12hr} /Dose (ng・hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

（平均値±S.D.）

16.1.2 サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった⁹⁾。（吸収不良例：dose normalized AUC_{1-5hr}が10ng・hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定）[1.3、7.1、8.2、8.3参照]

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
AUC _{0-12hr} /Dose (ng・hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

（平均値±S.D.）

16.2 吸収

本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある^{10,11)}。

16.4 代謝

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった^{12~14)} (外国人のデータ)。

16.5 排泄

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に³H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった (96時間値)¹⁵⁾ (外国人のデータ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎移植〉

17.1.1 国内臨床試験

新規投与例 (生体腎47例、死体腎15例) における1年生存率及び生存率 (Kaplan-Meier法) は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1% (24例/47例)、死体腎では53.3% (8例/15例) であった。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された^{16,17)}。

〈肝移植〉

17.1.2 国内臨床試験

サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床上的問題となる所見はなかった^{18~20)}。

〈心移植〉

17.1.3 外国臨床試験

ネオオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会 (ISHLT) の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオオーラル群42.6% (80例/188例)、サンディミュン群41.7% (80例/192例) であった。また、生存率はネオオーラル群93.1% (175例/188例)、サンディミュン群92.7% (178例/192例) であった。移植後6ヵ月までに7.1% (27例/380例) の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶 (12例)、敗血症 (4例)、悪性腫瘍 (2例) であった²¹⁾。

17.1.4 外国臨床試験

心移植患者139例の3剤併用療法 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回 (患者当たり0.18回) と従来の治療法 (シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回) に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた²²⁾。

〈肺移植〉

17.1.5 外国臨床試験

片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8% (11例/131例) の患者が死亡したが、その原因は敗血症 (3例)、心臓病 (3例)、アスペルギルス感染 (2例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群 (2例)、気道合併症 (1例) であった²³⁾。

17.1.6 外国臨床試験

片肺又は両肺移植患者44例をATG (抗胸腺細胞免疫グロブリン) 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG) と非ATG群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現

率は、ATG群で23% (5例/22例)、非ATG群で55% (12例/22例) とATG群で有意 (p=0.03) に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった²⁴⁾。

〈脾移植〉

17.1.7 外国臨床試験

脾腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植脾の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害 (46%)、敗血症 (16%)、悪性腫瘍 (13%) であった²⁵⁾。

17.1.8 外国臨床試験

脾腎同時移植患者50例をATG群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG) と非ATG群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植脾に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36% (9例/25例)、非ATG群76% (19例/25例) とATG群で有意 (p<0.01) に少なかった²⁶⁾。

〈小腸移植〉

17.1.9 外国臨床試験

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている^{27,28)}。

〈骨髄移植〉

17.1.10 国内臨床試験

新規投与例に対して、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応 (GVHD) の累積発症率 (Kaplan-Meier法) は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7%であった²⁹⁾。

〈ベーチェット病〉

17.1.11 国内臨床試験

新規投与例 (16例) での検討では、改善率 (「改善」以上) は81.3% (13例/16例) であった³⁰⁾。

〈乾癬〉

17.1.12 国内臨床試験

新規投与例 (16例) の全例で皮疹の改善効果が認められた。サンディミュンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された^{31,32)}。

〈再生不良性貧血、赤芽球瘍〉

17.1.13 国内臨床試験

重症再生不良性貧血、赤芽球瘍患者への新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球瘍の1例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミュンからの切り換え例 (19例) では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された³³⁾。

17.1.14 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上のATG未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボバグの国内臨床試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボバグの3剤を併用した結果、奏効率は70.0% (7例/10例) であった。なお、奏効率は寛解 (輸血非依存かつ血球数の改善) が得られた患者の割合と定義した³⁴⁾。

17.1.15 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上かつ血小板数30,000/ μ L未満のATG治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボバグの国内臨床試験において、シクロスポリン投与中の患者の75.0% (6例/8例) に投与開始26週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善 [血小板数が $\geq 20,000/\mu$ L増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が $\geq 1.5\text{g/dL}$ 増加 (投与前値が 9g/dL 未満の場合) 又は赤血球輸血量の減少、好中球数が $\geq$

100%（投与前値が500/μL未満の場合）又は≥500/μL増加のうち、1つ以上該当」を認めた患者の割合と定義した⁷⁾。

〈ネフローゼ症候群〉

17.1.16 国内臨床試験

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率（「改善」以上）が69.2%（9例/13例）、ステロイド抵抗性患者で改善率が75.0%（9例/12例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持された³⁵⁾。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.17 国内第Ⅲ相試験

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオオール3mg/kg/日（2～5mg/kg/日）を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差（ネオオール群-プラセボ群、以下同様）の平均値（95%信頼区間）は-30.3%（-41.1%～-19.6%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のないt検定）。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値（95%信頼区間）は-21.8%（-32.8%～-10.9%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のないt検定）。以上より、ネオオール群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された³⁶⁾。

評価項目 投与群	例数	ベースライン	ベースラインからの変化率	変化率の群間差		
		平均値±S.D.	平均値±S.E.	平均値	95%信頼区間	p値
重症度スコア						
ネオオール群	44	54.0±16.30	-63.0±3.43	-30.3	(-41.1～-19.6)	<0.001
プラセボ群	45	51.1±16.13	-32.6±4.18			
罹病範囲スコア						
ネオオール群	44	74.2±14.60	-41.4±4.08	-21.8	(-32.8～-10.9)	<0.001
プラセボ群	45	69.0±12.75	-19.5±3.71			
重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8カ所の身体部分ごとに4段階（0-3）で点数化（最大値96） 罹病範囲スコア：8カ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）						

〈川崎病の急性期〉

* 17.1.18 国内第Ⅲ相試験

川崎病の静注用免疫グロブリン不応予測患者を対象に、免疫グロブリンの静脈内投与とアスピリンの経口投与の併用群（IVIG群）と、IVIG群の治療に加えて、ネオオール5mg/kg/日（原則として投与3日目の1回目投与直前に血中トラフ値を測定し、60～200ng/mLを目標として投与量の調節を可能とした）を1日2回に分けて5日間経口投与する群（ネオオール群）との非盲検比較試験を実施した。主要評価項目である冠動脈病変の合併割合は、IVIG群の31.0%（27例/87例）に対し、ネオオール群は14.0%（12例/86例）であり、ネオオール群で有意に低かった（Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.0101$ ）。初期治療反応例のうち再燃^{*}例の割合は、IVIG群13.0%（7例/54例）、ネオオール群32.4%（23例/71例）であった。副作用発現頻度は、ネオオール群では13.8%（12例/87例）であった。主な副作用は、ネオオール群では蕁麻疹3.4%（3例/87例）、及び川崎病3.4%（3例/87例）であった³⁷⁾。[7.2.3参照]
^{*}IVIG投与の開始時点から48時間後に体温37.5℃未満となった後、再び川崎病の主要症状の発現とともに発熱し、他の発熱性疾患が否定的であった場合

17.2 製造販売後調査等

〈腎移植〉

17.2.1 特別調査

サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71%（13例/276例）で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日（3.18±0.07mg/kg/日）から165.55±2.78mg/日（3.00±0.05mg/kg/日）と有意に低下した（ $p<0.001$ ）。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した（ $p<0.05$ ）が、

AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%（275例/276例）であった³⁸⁾。

項目	症例数	切り換え前 (平均値±S.E.)	切り換え後 (平均値±S.E.)
		(平均値±S.E.)	(平均値±S.E.)
血中トラフ値 (ng/mL)	262	97.80±2.56	91.96±2.51*
Cmax (ng/mL)	41	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC (ng・h/mL)	10	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

* $p<0.05$ （t検定：切り換え前と切り換え後の比較）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

18.2 マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用

本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。

18.3 インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用

本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*, *ex vivo*）。

18.4 ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。

18.5 移植モデルへの作用

本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、脾（イヌ）、小腸（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。

18.6 実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）への作用

本剤は網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。

18.7 乾癬患者皮膚移植ヌードマウスへの作用

乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。

18.8 再生不良性貧血改善作用

再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の*in vitro*におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。

18.9 抗GBM腎炎モデルへの作用

本剤は抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。

18.10 アトピー性皮膚炎モデルへの作用

本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Ngaマウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

一般的名称

化学名

cyclo [- (2*S*, 3*R*, 4*R*, 6*E*) -3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminoct-6-enoyl] -L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl-]

分子式

$$\text{C}_{62}\text{H}_{111}\text{N}_{11}\text{O}_{12}$$

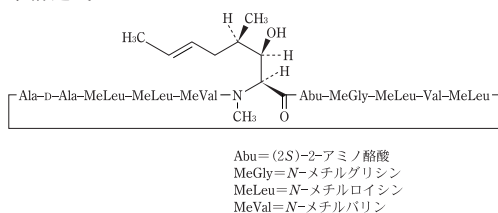
分子量

1202.61

性状

白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール (95) に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



〈内用液〉

約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること。

〈カプセル〉

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

22. 包装

〈ネオール内用液10%〉

50mL [1瓶]

〈ネオーラル10mgカプセル〉

100カプセル [10カプセル (両面アルミニウムPTP) × 10]

〈ネオーラル25mgカプセル〉

100カプセル [5カプセル (両面アルミニウムPTP) × 20]

〈ネオーラル50mgカプセル〉

100カプセル [5カプセル (両面アルミニウムPTP) × 20]

23. 主要文献

- 1) Baxi, L.V. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;169 (1) :33-34 [20180291]
- 2) Burrows, D.A. et al. : Obstet. Gynecol. 1988 ;72 (3) :459-461 [20180292]
- 3) Lowenstein, B.R. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1988;158 (3) : 589-590 [20180293]
- 4) Flechner, S.M. et al. : Am. J. Kidney Dis. 1985 ;5 (1) : 60-63 [19966522]
- 5) Coscia, L.A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014;28 (8) :1174-1187 [20180295]
- 6) 社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用 (201583試験) [20160747]
- 7) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (ETB115E1201試験) [20170501]
- 8) 高原史郎ほか：今日の移植.1999;12 (Suppl.) :5-24 [20000066]
- 9) 高原史郎ほか：今日の移植.1999;12 (Suppl.) :25-41 [20000067]
- 10) 社内資料：肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール [20000085]
- 11) 社内資料：高脂肪食の薬物動態に対する影響 [20000086]
- 12) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1988;43 (6) :630-635 [20000317]

- 13) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 1989; 17 (2) : 197-207 [19966834]
- 14) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 1983; 15 (4) (Suppl. 1/2) : 2409-2412 [20049036]
- 15) Beveridge, T. : Cyclosporin A : Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A. 1982; 35-44 [19966455]
- 16) 打田和治ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) : 65-77 [20000069]
- 17) 大島伸一ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) : 43-64 [20000068]
- 18) 橋倉泰彦ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) : 99-107 [20000072]
- 19) 橋倉泰彦ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) : 109-115 [20000073]
- 20) 猪股裕紀洋ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) : 117-123 [20000074]
- 21) Eisen, H. J. et al. : Transplantation. 1999; 68 (5) : 663-671 [20006172]
- 22) Olivari, M. T. et al. : Circulation. 1990 ; 82 (5/Suppl. IV) : 276-280 [20006173]
- 23) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994; 107 (2) : 460-471 [20006174]
- 24) Palmer, S. M. et al. : Chest. 1999; 116 (1) : 127-133 [20006368]
- 25) Odorico, J. S. et al. : Clinical Transplants. 1997; 1998: 157-166 [20006175]
- 26) Cantarovich, D. et al. : Kidney Int. 1998; 54 (4) : 1351-1356 [20006369]
- 27) Grant, D. et al. : Lancet. 1990 ; 335 : 181-184 [20006176]
- 28) Jan, D. et al. : J. Pediatr. Surg. 1999 ; 34 (5) : 841-844 [20123825]
- 29) 村田誠ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) : 87-98 [20000071]
- 30) Fujino, Y. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 1999; 43 (4) : 318-326 [19995252]
- 31) 原田昭太郎ほか : 西日本皮膚科. 1998; 60 (6) : 832-841 [19990057]
- 32) 原田昭太郎ほか : 西日本皮膚科. 1998; 60 (6) : 842-848 [19990058]
- 33) 溝口秀昭ほか : Biotherapy. 1998; 12 (11) : 1459-1472 [19986782]
- 34) 社内資料 : 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (ETB115E1202試験) [20170502]
- 35) 小山哲夫ほか : 腎と透析. 1998; 45 (6) : 823-836 [19990014]
- 36) ネオオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会 : 臨床皮膚科. 2009; 63 (1) : 73-82 [20090397]
- 37) 社内資料 : 国内第Ⅲ相臨床試験 (CHI-CsA-004試験) [20190564]
- 38) 社内資料 : ネオオーラルの腎移植に対する特別調査 [20085663]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1



26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1

(26)

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

PF-06462700

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：18 ヶ月

生物由来製品、処方箋医薬品^(註)

免疫抑制剤

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン点滴静注液

アトガム®点滴静注液 250mg

ATGAM® Intravenous Infusion 250mg

日本標準商品分類番号

876399

承認番号

販売開始

—

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に過敏症の既往歴がある患者 [7.2、8.1、9.1.1 参照]

2.2 他のウマ免疫グロブリン製剤に過敏症の既往歴がある患者 [7.2、9.1.1 参照]

2.3 重症感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となるおそれがある] [8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]

2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アトガム点滴静注液 250mg	
容量	1 アンブル中 5mL	
有効成分	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン ^{a)}	250 mg
添加剤	グリシン	112.6mg
	その他、pH 調整剤を含有する	

a) 本剤は、製造工程でヒト胸腺細胞、ヘパリン（ブタ腸由来）、ウマ血漿、ヒト赤血球及びヒト血漿を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	アトガム点滴静注液 250mg	
性状	無色～微赤色又は褐色の、澄明若しくはわずかに乳白色を呈する液	
pH	6.4～7.2	
浸透圧比	約 1.2（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

中等症以上の再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、1 日 1 回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして 40mg を緩徐に点滴静注する。投与期間は 4 日間とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 血清病、ショック、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群等の Infusion reaction があらわれることがあるため、以下のとおり対応すること。[8.1、11.1.1 参照]

・本剤の投与前に副腎皮質ホルモン剤や抗ヒスタミン剤等を投与すること。

・本剤の初回投与時には、投与前の皮膚試験の実施や投与開始後 1 時間は極めて緩徐に投与する等により忍容性を確認の上で特に注意して投与すること。

・本剤は 4 時間以上かけて投与すること。12～18 時間かけて投与することが望ましい。

7.2 本剤又は他のウマ血清製剤の投与歴のある患者には、他種由来の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤の投与も考慮した上で、やむを得ず本剤を投与する際には、投与に先立って、救急処置対策等の必要な処置を講じ、医師の十分な観察のもと慎重に投与すること。[2.1、2.2、9.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の初回投与前に皮膚試験を実施する場合には、以下のとおり対応すること。

・未希釈の本剤を用いてブリック試験を実施する。穿刺から 10 分後に膨疹が認められた場合、ブリック試験陽性と判断する。

・ブリック試験において膨疹が認められない場合には、続いて皮内試験を実施する。皮内試験は、生理食塩水で 1000 倍希釈した本剤 0.02mL、及び対照として同量の生理食塩水を皮内に投与する。皮内投与 10 分後に、本剤投与部位に生理食塩水の投与部位と比較して直径が 3mm 以上大きい膨疹が認められた場合、皮内試験陽性と判断する。[2.1、7.1、11.1.1 参照]

8.2 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又は肝炎ウイルスの再活性化や増悪による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[2.3、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]

8.3 骨髄抑制、出血、腎機能障害及び肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後の一定期間は定期的に血液学的検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3～11.1.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤又は他のウマ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。[2.1、2.2、7.2 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[2.3、8.2、10.2、11.1.2 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤投与中及び投与終了後の一定期間は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、肝炎ウイルスの再活性化や肝炎の増悪の徴候や症状の発現に注意すること。[11.1.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はIgGであり胎盤を通過する可能性があるため、胎児及び出生児に免疫抑制作用が引き起こされる可能性がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への分泌は不明である。

9.7 小児等

2歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン [2.4 参照]	投与されたウイルスの体内での増殖が抑制されず、発症するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン	抗体反応が低下するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。
他の免疫抑制剤 シクロスポリン等 [2.3、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]	感染及びウイルスの再活性化のおそれがある。	相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction

血清病（33.3%、1/3 例）、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）、サイトカイン放出症候群（頻度不明）等があらわれることがある。[7.1、8.1 参照]

11.1.2 感染症

ウイルスの再活性化（サイトメガロウイルス（66.7%、2/3 例）、エプスタイン・バーウイルス（頻度不明）、単純ヘルペスウイルス（頻度不明）、B型肝炎（頻度不明）、BKウイルス腎症（頻度不明）等）、日和見感染（細菌性及び真菌

性）（頻度不明）、敗血症（頻度不明）等があらわれることがある。[2.3、8.2、9.1.2、9.1.3、10.2 参照]

11.1.3 骨髄抑制

リンパ球減少症（33.3%、1/3 例）、白血球減少症（33.3%、1/3 例）、発熱性好中球減少症（頻度不明）、好中球減少症（頻度不明）、血小板減少症（頻度不明）、汎血球減少症（頻度不明）、顆粒球減少症（頻度不明）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 出血

胃腸出血（頻度不明）、鼻出血（頻度不明）等の出血があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.5 腎機能障害

血中クレアチニン増加（33.3%、1/3 例）、急性腎障害（頻度不明）、蛋白尿（頻度不明）等の腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.6 肝機能障害

AST 増加（頻度不明）、ALT 増加（頻度不明）等の肝機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	33.3% (1/3 例)	頻度不明
胃腸障害	腹痛	下痢、上腹部痛、嘔吐、口内炎、悪心、消化管穿孔、口腔内痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	異常感、注入部位血管外漏出、浮腫	発熱、胸痛、倦怠感、注入部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛、無力症、疼痛、悪寒
眼障害		眼窩周囲浮腫
感染症及び寄生虫症		感染、限局性感染、ウイルス性肝炎
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋固縮、側腹部痛、四肢痛
血液及びリンパ系障害		溶血、リンパ節症、溶血性貧血、貧血、好酸球増加症
血管障害		高血圧、低血圧、血栓性静脈炎、血管炎、腸骨静脈閉塞、深部静脈血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		胸水、呼吸困難、咳嗽、咽頭痙攣、肺水腫、無呼吸、口腔咽頭痛、しゃっくり
障害、中毒及び処置合併症		腎臓破裂、動静脈瘻血栓症、創離開
腎及び尿路障害		腎動脈血栓症、腎腫大
神経系障害		頭痛、痙攣、失神、錯感覚、浮動性めまい、脳炎、ジスキネジア、振戦
心臓障害		徐脈、頻脈、うっ血性心不全
精神障害		激越、錯乱状態、失見当識
先天性、家族性及び遺伝性障害		形成不全

	33.3% (1/3 例)	頻度不明
代謝及び栄養障害		高血糖
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、寝汗、多汗症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈前後に拘らず、本剤を振らないこと。

14.1.2 本剤は、0.9%塩化ナトリウム注射液で1 mg/mL となるように希釈して使用すること。

14.1.3 本剤を希釈する際は、泡を立てないよう転倒混和し、円を描くように緩やかに回して希釈すること。

14.1.4 希釈後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注する際には、点滴セットにインラインフィルター（ポアサイズ 0.2～1.0 ミクロン）を使用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人再生不良性貧血患者 3 例ずつに本剤 10mg/kg/日又は 20mg/kg/日を 8 日間^{注)} 点滴静脈内投与（4 時間以上）した。8 日目投与終了後 1 時間の平均血清中濃度はそれぞれ 1180µg/mL 及び 2060µg/mL であった。また、本剤点滴静脈内投与後の消失半減期は 1.3 日～6 日の範囲であった¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、40mg/kg/日を 4 日間投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

中等症 (stage 2b)²⁾ 以上の再生不良性貧血患者 3 例（小児 1 例を含む）を対象に、本剤 40mg/kg を 4 日間連続で静脈内投与した際の有効性及び安全性の評価を目的とした、多施設共同、非盲検、単群試験を実施した。主要評価項目である投与後 12 週時点の血液学的反応^{注)} は、3 例中 2 例（小児 1 例を含む）で「有効」であった。本剤 40mg/kg が投与された 3 例全例に副作用が認められ、サイトメガロウイルス感染が 2 例、腹痛、異常感、注入部位血管外漏出、浮腫、血清病、血中クレアチニン増加、リンパ球減少、白血球数減少が各 1 例に認められた³⁾。[5. 参照]

注) 以下の 2 項目以上を満たした場合に「有効」とする。造血因子もしくは輸血に依存的な改善については、「有効」とみなさない。

- ・好中球絶対数 500/µL 以上
- ・血小板数 20,000/µL 以上
- ・網赤血球数 60,000/µL 以上

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はリンパ球表面の多様なタンパク質に結合する様々な抗体で構成され⁴⁻⁷⁾、顆粒球、血小板及び骨髄細胞に結合する⁸⁾。本剤の主な作用機序として、循環血中の T リンパ球に最も強く作用し、リンパ球を減少させることが示唆されている^{9,10)}。

18.2 免疫抑制作用

18.2.1 *In vitro* T 細胞表面抗原への結合阻害試験

本剤は健康被験者由来の T 細胞における表面抗原 CD2、CD3、CD4、CD8、CD25 及び CD28 に対する結合能を示した^{5,7)}。

18.2.2 *In vitro* 補体依存性細胞障害試験

本剤と健康被験者由来の末梢血単核細胞をインキュベートしたところ、濃度依存的な細胞溶解が認められた⁴⁾。

18.2.3 *In vitro* アポトーシス誘導試験

本剤と健康被験者由来の末梢血単核細胞をインキュベートしたところ、アポトーシス誘導がみられた¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン

Anti-human Thymocyte Immunoglobulin,

Equine

分子量：約 150,000

本質：ヒト由来の胸腺細胞で免疫したウマの血漿から分離精製した免疫グロブリン G

20. 取り扱い上の注意

光を避けて外箱に入れて、凍結を避けて保管すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

5 アンプル

23. 主要文献

- 1) 日本人再生不良性貧血患者における薬物動態 (2023 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 2) 再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ：再生不良性貧血診療の参照ガイド令和 1 年改訂版。
- 3) 国内第Ⅲ相試験 (B5411003 試験) (2023 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.6)
- 4) Fisher RI, Silver BA, Vanhaelen CP, et al. : Cancer Res. 1982 ; 42 (6) : 2465-9
- 5) Raefsky EL, Gascon P, Gratwohl A, et al. : Blood 1986 ; 68 (3) : 712-9
- 6) Bourdage JS, Hamlin DM. : Transplantation 1995 ; 59 (8) : 1194-200
- 7) Merion RM, Howell T, Bromberg JS. : Transplantation 1998 ; 65 (11) : 1481-9
- 8) Greco B, Bielory L, Stephany D, et al. : Blood 1983 ; 62 (5) : 1047-54
- 9) Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. : New Engl J Med. 2011 ; 365 (5) : 430-8
- 10) Abouna GM, al-Abdullah IH, Kelly-Sullivan D, et al. : Transplantation 1995 ; 59 (11) : 1564-8
- 11) Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, et al. : Blood 2008 ; 111 (11) : 3675-83

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木 3-22-7

TABLE OF CONTENTS

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠.....	2
1.1. 効能又は効果（案）	2
1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠	2
2. 用法及び用量（案）とその設定根拠.....	2
2.1. 用法及び用量（案）	2
2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠	2

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

中等症以上の再生不良性貧血

1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤は米国において 1985 年に骨髄移植に適さない中等症から重症の再生不良性貧血に対する治療薬として承認されて以降，海外で 30 年以上にわたって再生不良性貧血の治療に用いられており（M.2.5.1.4），本剤の有効性，安全性および忍容性は確立している（M.2.5.4.4, M.2.5.5.9）。

国内においては，中等症以上の日本人再生不良性貧血患者を対象とした多施設共同，非盲検，単群，第 3 相試験（B5411003 試験）を実施し，本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した際の有効性および安全性を評価した。有効性評価として 12 週時および 24 週時の血液学的反応を評価し，いずれも 3 例中 2 例で血液学的有効性が認められた（M.2.5.4.1.1.2.1）。本試験において多く認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象は，腹痛，悪心，高血糖および高血圧（3 例中各 2 例）であったが，いずれの事象も軽度であった（M.2.5.5.2.1.1）。

国内外で再生不良性貧血の診断および重症度基準に大きな違いはないこと，また B5411003 試験の結果に基づき，効能又は効果（案）を「中等症以上の再生不良性貧血」とした。

2. 用法及び用量（案）とその設定根拠

2.1. 用法及び用量（案）

通常，1 日 1 回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして 40mg を緩徐に点滴静注する。投与期間は 4 日間とする。

2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

3 つの臨床試験（B5411003 試験，NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験）および 1981～2018 年に発表された公表文献 10 報に基づき用法及び用量（案）を設定した（M.2.5.4.1.）。

1.2 項に示したように，B5411003 試験では本剤 40 mg/kg/日の 4 日間投与による 12 週時および 24 週時の血液学的反応を評価し，いずれも 3 例中 2 例で血液学的有効性が認められた。海外においては，米国国立衛生研究所が実施した，重症の再生不良性貧血患者を対象とした非盲検，無作為化比較，第 2 相試験である NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験では，12 週時および 24 週時の血液学的反応率はそれぞれ，NIH 03-H-0193 試験で 57%（24/42 例）および 62%（26/42 例），NIH 06-H-0034 試験で 62%（37/60 例）および 68%（41/60 例）であり，国内外の試験結果は一貫していた（M.2.7.3.4.）。

また，小児を対象に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験に関する公表文献 5 報ならびにフランスの ATU プログラムから得られた 15 歳未満の小児に本剤を投与したときの結果では，小児の再生不良性貧血患者における血液学的反応率および生存率は，成人と同程度であった。本邦で実施した臨床試験（B5411003 試験）に組み入れられた 1 例の小児（14 歳）でも有効性が認められた（M.2.7.3.3.3.1.）。

以上を踏まえ，本邦の用法・用量（案）を「通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして40mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。」とした。

1. 使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）は、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和3年6月11日付け薬生発0611第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）および「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成29年6月8日付け薬生安発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知，令和2年8月31日一部改正 薬生安発0831第4号）に準拠し，本剤の臨床試験成績，安全性データベース，ファイザー社の企業中核シート（CCDS）および類薬の添付文書等を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	CCDS および類薬の添付文書を参考に設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に過敏症の既往歴がある患者〔7.2、8.1、9.1.1 参照〕 2.2 他のウマ免疫グロブリン製剤に過敏症の既往歴がある患者〔7.2、9.1.1 参照〕 2.3 重症感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となるおそれがある〕〔8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照〕 2.4 生ワクチンを接種しないこと〔10.1 参照〕	CCDS を参考に一般的な注意喚起として記載した。 国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬の添付文書を参考に、感染症のリスクを考慮して設定した。 類薬を参考に、本剤の免疫抑制作用を考慮して設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。〔17.1.1 参照〕	類薬を参考に、対象疾患に基づく国内の手引きを参照する旨を記載した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 血清病、ショック、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群等の Infusion reaction があらわれることがあるため、以下のとおり対応すること。〔8.1、11.1.1 参照〕 ・本剤の投与前に副腎皮質ホルモン剤や抗ヒスタミン剤等を投与すること。 ・本剤の初回投与時には、投与前の皮膚試験の実施や投与開始後1時間は極めて緩徐に投与する等により忍容性を確認の上で特に注意して投与すること。 ・本剤は4時間以上かけて投与すること。12～18時間かけて投与することが望ましい。	国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS、実臨床での対応および海外ガイドラインを参考に、血清病、ショック、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群等の Infusion reaction のリスクを最小化するための対策として設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
7.2 本剤又は他のウマ血清製剤の投与歴のある患者には、他種由来の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤の投与も考慮した上で、やむを得ず本剤を投与する際には、投与に先立って、救急処置対策等の必要な処置を講じ、医師の十分な観察のもと慎重に投与すること。[2.1、2.2、9.1.1 参照]	同一動物種の血清製剤の投与は血清病等のリスクがあることから、類薬の添付文書を参考に設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の初回投与前に皮膚試験を実施する場合には、以下のとおり対応すること。 ・未希釈の本剤を用いてプリック試験を実施する。穿刺から10分後に膨疹が認められた場合、プリック試験陽性と判断する。 ・プリック試験において膨疹が認められない場合には、続いて皮内試験を実施する。皮内試験は、生理食塩水で1000倍希釈した本剤0.02mL、及び対照として同量の生理食塩水を皮内に投与する。皮内投与10分後に、本剤投与部位に生理食塩水の投与部位と比較して直径が3mm以上大きい膨疹が認められた場合、皮内試験陽性と判断する。[2.1、7.1、11.1.1 参照] 8.2 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又は肝炎ウイルスの再活性化や増悪による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[2.3、9.1.2、10.2、11.1.2 参照] 8.3 骨髄抑制、出血、腎機能障害及び肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後の一定期間は定期的に血液学的検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3-11.1.6 参照]	国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報ならびに国内臨床試験の実施方法に基づき、CCDSを参考に、Infusion reactionのリスクを最小化するための対策として設定した。 国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬の添付文書を参考に、感染症のリスクを最小化するための対策として設定した。 国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬の添付文書を参考に、骨髄抑制、出血、腎機能障害および肝機能障害のリスクを最小化するための対策として設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 本剤又は他のウマ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。[2.1、2.2、7.2 参照] 9.1.2 感染症を合併している患者 本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。 [2.3、8.2、10.2、11.1.2 参照]	同一動物種の血清製剤の投与はショックを起こすおそれがあることから、類薬の添付文書を参考に設定した。 国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬の添付文書を参考に、感染症のリスクを最

使用上の注意（案）	設定根拠									
9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者 本剤投与中及び投与終了後の一定期間は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、肝炎ウイルスの再活性化や肝炎の増悪の徴候や症状の発現に注意すること。[11.1.2 参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は IgG であり胎盤を通過する可能性があるため、胎児及び出生児に免疫抑制作用が引き起こされる可能性がある。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への分泌は不明である。 9.7 小児等 2 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	小化するための対策として設定した。 安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬の添付文書を参考に、感染症のリスクを最小化するための対策として設定した。 非臨床試験結果に基づき、新記載要領の基準に従って設定した。									
10. 相互作用 10.1 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>生ワクチン [2.4 参照]</td><td>投与されたウイルスの体内での増殖が抑制されず、発症するおそれがある。</td><td>本剤の免疫抑制作用による。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン [2.4 参照]	投与されたウイルスの体内での増殖が抑制されず、発症するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。	国内臨床試験の組み入れ基準に基づき設定した。 免疫抑制剤により免疫力が低下した状態では、生ワクチンの投与時に投与されたウイルスの体内での増殖が抑制されず副反応のリスクが高くなる可能性があることから、類薬の添付文書を参考に設定した。			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
生ワクチン [2.4 参照]	投与されたウイルスの体内での増殖が抑制されず、発症するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。								
10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>不活化ワクチン</td><td>抗体反応が低下するおそれがある。</td><td>本剤の免疫抑制作用による。</td></tr><tr><td>他の免疫抑制剤 シクロスポリン等</td><td>感染及びウイルスの再活性化のおそれがある。</td><td>相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	不活化ワクチン	抗体反応が低下するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。	他の免疫抑制剤 シクロスポリン等	感染及びウイルスの再活性化のおそれがある。	相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。	免疫抑制剤により免疫力が低下した状態ではワクチンの効果が低下する可能性があることから、CCDS を参考に設定した。 国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS を参考に、感
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
不活化ワクチン	抗体反応が低下するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。								
他の免疫抑制剤 シクロスポリン等	感染及びウイルスの再活性化のおそれがある。	相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。								

使用上の注意（案）			設定根拠
[2. 3、8. 2、9. 1. 2、11. 1. 2 参照]			感染症のリスクを最小化するための対策として設定した。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 Infusion reaction 血清病（33. 3%、1/3 例）、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）、サイトカイン放出症候群（頻度不明）等があらわれることがある。[7. 1、8. 1 参照]			国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS を参考に、血清病、ショック、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群等の Infusion reaction のリスクを最小化するための対策として設定した。
11.1.2 感染症 ウイルスの再活性化（サイトメガロウイルス（66. 7%、2/3 例）、エプスタイン・バーウイルス（頻度不明）、単純ヘルペスウイルス（頻度不明）、B 型肝炎（頻度不明）、BK ウイルス腎症（頻度不明）等）、日和見感染（細菌性及び真菌性）（頻度不明）、敗血症（頻度不明）等があらわれることがある。 [2. 3、8. 2、9. 1. 2、9. 1. 3、10. 2 参照]			国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS を参考に、感染症のリスクを最小化するための対策として設定した。
11.1.3 骨髄抑制 リンパ球減少症（33. 3%、1/3 例）、白血球減少症（33. 3%、1/3 例）、発熱性好中球減少症（頻度不明）、好中球減少症（頻度不明）、血小板減少症（頻度不明）、汎血球減少症（頻度不明）、顆粒球減少症（頻度不明）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8. 3 参照]			国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS を参考に、骨髄抑制のリスクを最小化するための対策として設定した。
11.1.4 出血 胃腸出血（頻度不明）、鼻出血（頻度不明）等の出血があらわれることがある。[8. 3 参照]			国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬を参考に、出血のリスクを最小化するための対策として設定した。
11.1.5 腎機能障害 血中クレアチニン増加（33. 3%、1/3 例）、急性腎障害（頻度不明）、蛋白尿（頻度不明）等の腎機能障害があらわれることがある。[8. 3 参照]			国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS および類薬の添付文書を参考に、腎機能障

使用上の注意（案）			設定根拠
11.1.6 肝機能障害 AST 増加（頻度不明）、ALT 増加（頻度不明）等の肝機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]			害のリスクを最小化するための対策として設定した。 国内外の臨床試験および安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS および類薬の添付文書を参考に、肝機能障害のリスクを最小化するための対策として設定した。
11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）			
11.2 その他の副作用			国内臨床試験（B5411003 試験）結果を記載した。CCDS にのみ記載がある事象は頻度不明として記載した。
	33.3% (1/3 例)	頻度不明	
胃腸障害	腹痛	下痢、上腹部痛、嘔吐、口内炎、悪心、消化管穿孔、口腔内痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態	異常感、注入部位血管外漏出、浮腫	発熱、胸痛、倦怠感、注入部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛、無力症、疼痛、悪寒	
眼障害		眼窩周囲浮腫	
感染症及び寄生虫症		感染、限局性感染、ウイルス性肝炎	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋固縮、側腹部痛、四肢痛	
血液及びリンパ系障害		溶血、リンパ節症、溶血性貧血、貧血、好酸球増加症	
血管障害		高血圧、低血圧、血栓性静脈炎、血管炎、腸骨静脈閉塞、深部静脈血栓症	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		胸水、呼吸困難、咳嗽、咽頭痙攣、肺水腫、無呼	

使用上の注意（案）			設定根拠
		吸、口腔咽頭痛、しゃっくり	
障害、中毒及び処置合併症		腎臓破裂、動静脈瘻血栓症、創離開	
腎及び尿路障害		腎動脈血栓症、腎腫大	
神経系障害		頭痛、痙攣、失神、錯感覚、浮動性めまい、脳炎、ジスキネジア、振戦	
心臓障害		徐脈、頻脈、うっ血性心不全	
精神障害		激越、錯乱状態、失見当識	
先天性、家族性及び遺伝性障害		形成不全	
代謝及び栄養障害		高血糖	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、寝汗、多汗症	
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 希釈前後に拘らず、本剤を振らないこと。 14.1.2 本剤は、0.9%塩化ナトリウム注射液で1 mg/mL となるように希釈して使用すること。 14.1.3 本剤を希釈する際は、泡を立てないよう転倒混和し、円を描くように緩やかに回して希釈すること。 14.1.4 希釈後は速やかに使用すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 点滴静注する際には、点滴セットにインラインフィルター（ポアサイズ 0.2～1.0 ミクロン）を使用すること。			CCDS を参考に設定した。

2. 副作用

再生不良性貧血患者を対象とした国内第3相試験（B5411003 試験）における副作用の結果を以下に示した。この全ての副作用を 11.1 重大な副作用または 11.2 その他の副作用の項に記載した。

PF-06462700

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

MedDRA/J ver 23.0 器官別大分類（SOC）	事象名 基本語（PT）	発現例数 （例）	発現頻度 （%） （N=3）
副作用全体		3	100.0
胃腸障害	腹痛	1	33.3
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	1	33.3
	注入部位血管外漏出	1	33.3
	浮腫	1	33.3
感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス感染	2	66.7
免疫系障害	血清病	1	33.3
臨床検査	リンパ球数減少	1	33.3
	血中クレアチニン増加	1	33.3
	白血球数減少	1	33.3

1. JAN

平成 6 年 12 月 16 日開催の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成 7 年 5 月 30 日付薬研第 32 号により通知された。

一般的名称：

（日本名）抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン

（英 名）Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Equine

本質：ヒト由来の胸腺細胞で免疫したウマの血漿から分離精製した免疫グロブリン G

（分子量：約 150,000）

化学名・別名	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン					
構造式	分子量：約 150,000 本質：ヒト由来の胸腺細胞で免疫したウマの血漿から分離精製した免疫グロブリン G					
効能・効果	中等症以上の再生不良性貧血					
用法・用量	通常、1 日 1 回体重 1 kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして 40 mg を緩徐に点滴静注する。投与期間は 4 日間とする。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	販売名：アトガム点滴静注液 250mg 有効成分・分量:1 アンプル (5 mL) 中、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン 250 mg					
毒性	単回投与毒性					
	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg) ^a			
	マウス	腹腔内	> 1250			
	モルモット	腹腔内	> 625			
	ラット	静脈内	> 350			
	^a : マウス約 20g, モルモット約 400g, ラット約 140g として mg/kg 換算した。					
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	カニクイザル	14日間	静脈内	雄：0 (溶媒対照), 0 (正常ウマIgG 80 mg/kg/日, プラセボ対照) 20, 40, 80	20	20 mg/kg/日以上：赤血球パラメーターの減少, 網状赤血球数の増加, 骨髓における赤芽球骨髓球の過形成 40 mg/kg/日以上：脾臓重量の増加, 赤脾髄における細胞密度上昇, リンパ球数の減少, 好中球数の増加 80 mg/kg/日：運動量低下, MCH およびMCVの増加, 肝臓および下顎リンパ節における髄外造血, 白脾髄のT細胞領域における細胞密度低下
				雌：0 (溶媒対照), 0 (正常ウマIgG 80 mg/kg/	20	20 mg/kg/日以上：赤血球パラメーターの減少, 骨髓におけ

				日，プラセボ対照） 20, 40, 80		る赤芽球骨髓球の過形成 40 mg/kg/日以上：歯肉または全身の蒼白，脾臓重量の増加，網状赤血球数の増加，MCHおよびMCVの増加，リンパ球数の減少，好中球数の増加，赤脾髄における細胞密度上昇，肝臓および下顎リンパ節における髄外造血 80 mg/kg/日：死亡，運動量低下，白脾髄のT細胞領域における細胞密度低下																																	
副作用	<table><tr><td>主な副作用の発現率</td><td colspan="2">3/3 = 100 %</td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>%</td></tr><tr><td>サイトメガロウイルス感染</td><td>2</td><td>66.7</td></tr><tr><td>腹痛</td><td>1</td><td>33.3</td></tr><tr><td>異常感</td><td>1</td><td>33.3</td></tr><tr><td>注入部位血管外漏出</td><td>1</td><td>33.3</td></tr><tr><td>浮腫</td><td>1</td><td>33.3</td></tr><tr><td>血清病</td><td>1</td><td>33.3</td></tr><tr><td>リンパ球数減少</td><td>1</td><td>33.3</td></tr><tr><td>血中クレアチニン増加</td><td>1</td><td>33.3</td></tr><tr><td>白血球数減少</td><td>1</td><td>33.3</td></tr></table>						主な副作用の発現率	3/3 = 100 %		副作用の種類	件数	%	サイトメガロウイルス感染	2	66.7	腹痛	1	33.3	異常感	1	33.3	注入部位血管外漏出	1	33.3	浮腫	1	33.3	血清病	1	33.3	リンパ球数減少	1	33.3	血中クレアチニン増加	1	33.3	白血球数減少	1	33.3
主な副作用の発現率	3/3 = 100 %																																						
副作用の種類	件数	%																																					
サイトメガロウイルス感染	2	66.7																																					
腹痛	1	33.3																																					
異常感	1	33.3																																					
注入部位血管外漏出	1	33.3																																					
浮腫	1	33.3																																					
血清病	1	33.3																																					
リンパ球数減少	1	33.3																																					
血中クレアチニン増加	1	33.3																																					
白血球数減少	1	33.3																																					
会社	ファイザー株式会社																																						

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
販売名：	アトガム点滴静注液 250mg
申請者：	ファイザー株式会社
効能・効果：	中等症以上の再生不良性貧血
用法・用量：	通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして40mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。
生物由来原料等の使用の有無	☒ 使用→使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原料等	☒ ヒト由来細胞・組織， ☒ ヒト由来成分（血液，尿，その他） ☐ 動物由来細胞・組織， ☒ 動物由来成分（血液，その他） 原材料名； ヒト胸腺，ヘパリン（ブタ由来），ウマ血漿，ヒト赤血球，ヒト血漿
生物由来原料等の使用目的	☐ 宿主細胞， ☐ 培地添加物， ☒ その他の製造原材料， ☐ 製剤添加物， ☐ その他 （ヒト胸腺はウマの免疫，ヘパリン（ブタ由来）はウマ血漿採取時の凝固防止，ウマ血漿は出発物質，ヒト赤血球及びヒト血漿は原薬製造工程における抗体の回収に用いる）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し，処理条件を具体的に記載）	別紙様式2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ヒト胸腺
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☒ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料等（ウマの免疫）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	ヒト胸腺に係るヒト細胞組織原料基準への対応状況を別紙1に示す。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	ヒト胸腺細胞懸濁液の調製で使用するサポニン及びホルマリンを含む液は抗ウイルス作用を有する。更に、原薬の製造工程において高いウイルスクリアランス能が確認されており、ウイルスへの対応策が取られていると考える。ウイルスクリアランスが得られる工程は主に[]分画工程、[]クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過工程であるが、[]には殺ウイルス及びウイルス及び核酸を沈殿させる特性があることが広く知られ、工程中のウイルス除去に寄与している。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙3 に製造工程の総クリアランス試験の結果を示す。本剤の製造工程は、ウイルスの除去・不活化に対する工程能力が十分確保され、ウイルス汚染に対するリスクの低減策が施されていると考える。

注1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式2は当該原料等ごとに作成する。

注2) 動物種及び使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ヘパリン（ブタ由来）
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料等（ウマ血漿採取時の凝固防止）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	ヘパリン（ブタ由来）に係る動物由来原料基準への対応状況を別紙 4 に示す。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	ウマ血液採取時の凝固防止に使用するヘパリンは、北米産の健康なブタに由来する。と殺時、米国農務省又はカナダ食品査察局の査察官が健康であることを確認し、証明書を発行している。また、当該ヘパリンは米国で認可された医薬品であり、製造工程の工程 7 Low pH Step、工程 10 Cook Step 及び工程 12 Bleach Step（別紙 5 参照）においてウイルス等が不活化・除去されることがバリデートされている。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙 3 に本剤の製造工程の総クリアランス試験の結果を示す。本剤の製造工程は、ウイルスの除去・不活化に対する工程能力が十分確保され、ウイルス汚染に対するリスクの低減策が施されていると考える。 また、別紙 6 にヘパリン製造工程におけるウイルスクリアランス試験の結果をしめす。製造工程においてウイルス等が不活化・除去されていることがバリデートされている。

注 1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。

注 2) 動物種及び使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ウマ血漿
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料等（出発物質）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	ウマ血漿に係る動物由来原料基準への対応状況を別紙 7 に示す。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	ウマ血漿については、ろ過や加熱処理により、出発物質そのものの機能が失活する可能性があることから、出発物質の段階では生原基で規定されるウイルスや細菌等の除去・不活化の処理を実施していないが、原薬の精製工程において、ウイルスや細菌等の除去・不活化の処理を実施している。しかしながら、ウマ血漿については、獣医師の検疫により健康な動物に由来することが証明されていること、更に、原薬の製造工程において高いウイルスクリアランス能が確認されており、ウイルスへの対応策が取られていると考える。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙 3 に製造工程の総クリアランス試験の結果を示す。本剤の製造工程は、ウイルスの除去・不活化に対する工程能力が十分確保され、ウイルス汚染に対するリスクの低減策が施されていると考える。

注 1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。

注 2) 動物種及び使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ヒト赤血球
使用した生物由来原料等の分類	☒ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料等（原薬製造工程における抗体の回収）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	ヒト赤血球に係るヒト由来原料基準への対応状況を別紙 8 に、ヒト赤血球に係る輸血用血液製剤総則への対応状況を別紙 9 に示す。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	ヒト赤血球については、ろ過や加熱処理により、原料そのものの機能が失活してしまうことから、生原基で規定されるウイルスや細菌等の除去・不活化の処理を実施していない。しかしながら、ヒト赤血球の採取に当たり、問診を実施した上、ウイルス試験によるドナースクリーニングを行っており、輸血用血液製剤総則に適合すると考える。なお、ヒト赤血球はヒト赤血球ストロマとして、殺菌及び抗ウイルス作用を持つ ██████████ に懸濁し保管する。更に、原薬の製造工程において高いウイルスクリアランス能が確認されており、ウイルスへの対応策が取られていると考える。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙 3 に製造工程の総クリアランス試験の結果を示す。本剤の製造工程は、ウイルスの除去・不活化に対する工程能力が十分確保され、ウイルス汚染に対するリスクの低減策が施されていると考える。

注 1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。

注 2) 動物種及び使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ヒト血漿
使用した生物由来原料等の分類	☒ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料等（原薬製造工程における抗体の回収）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	ヒト血漿に係るヒト由来原料基準への対応状況を別紙 10 に、ヒト血漿に係る血漿分画製剤総則への対応状況を別紙 11 に示す。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	ヒト血漿については、ろ過や加熱処理により、原料そのものの機能が失活してしまうことから、生原基で規定されるウイルスや細菌等の除去・不活化の処理を実施していない。しかしながら、ヒト血漿の採取に当たり、問診を実施した上、ウイルス試験によるドナースクリーニングを行っており、血漿分画製剤総則に適合すると考える。なお、ヒト血漿は、殺菌及び抗ウイルス作用を持つ ████████ に懸濁して保管する。更に、原薬の製造工程において高いウイルスクリアランス能が確認されており、ウイルスへの対応策が取られていると考える。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙 3 に製造工程の総クリアランス試験の結果を示す。本剤の製造工程は、ウイルスの除去・不活化に対する工程能力が十分確保され、ウイルス汚染に対するリスクの低減策が施されていると考える。

注 1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。

注 2) 動物種及び使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙1 ヒト胸腺に係るヒト細胞組織原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 医薬品等（血液製剤を除く。）を構成する原料等として用いるヒトに由来する細胞又は組織（以下「ヒト細胞組織原料等」という。）については、採取にあたって必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。	いずれも十分な人員及び設備を有する施設である。
(2) ヒト細胞組織原料等を採取するに当たっては、次に掲げる措置が講じられていなければならない。 ア ヒト細胞組織原料等を採取する過程において病原微生物その他疾病の原因となるものによる汚染を防止するために必要な措置が講じられていること。 イ 採取されたヒト細胞組織原料等について、必要に応じて感染症に関する最新の知見に照らして適切な検査が行われ、病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染されていない旨が確認されていること。	胸腺は、ドナーの心胸郭手術において採取される。ドナーから胸腺を採取する際、同時に血液を採取し、ウイルスに関する試験を行う。
(3) ドナーは、次のいずれにも該当し、ヒト細胞組織原料等を提供するにつき十分な適格性を有するものでなければならない。ただし、医薬品等の使用の対象者とドナーが同一の者である場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない。 ア ヒト細胞組織原料等を採取するに当たって、それらの利用の目的に応じ、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること。 イ アの検査項目及び検査方法が感染症等に関する最新の知見に照らして適切なものであること。 ウ アの検査項目、検査方法等に応じた再検査が適切な時期に行われている等ウインドウピリオドを勘案した検査又は管理がなされていること。 エ アからウまでの事項のほか、必要な疾病等について、問診、検診、検査等を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等を勘案して、ドナーとしての適格性があると判断されていなければならない。	ドナーから胸腺を採取する際、同時に血液を採取し、ウイルスに関する試験を行う（ウイルス試験は1回のみ実施）。 さらに、提供病院の外科チーム又はドナー家族が公衆衛生上の懸念の可能性がある何らかの状態に気づいた場合には、 [redacted] 社に連絡することの同意書を得ている。

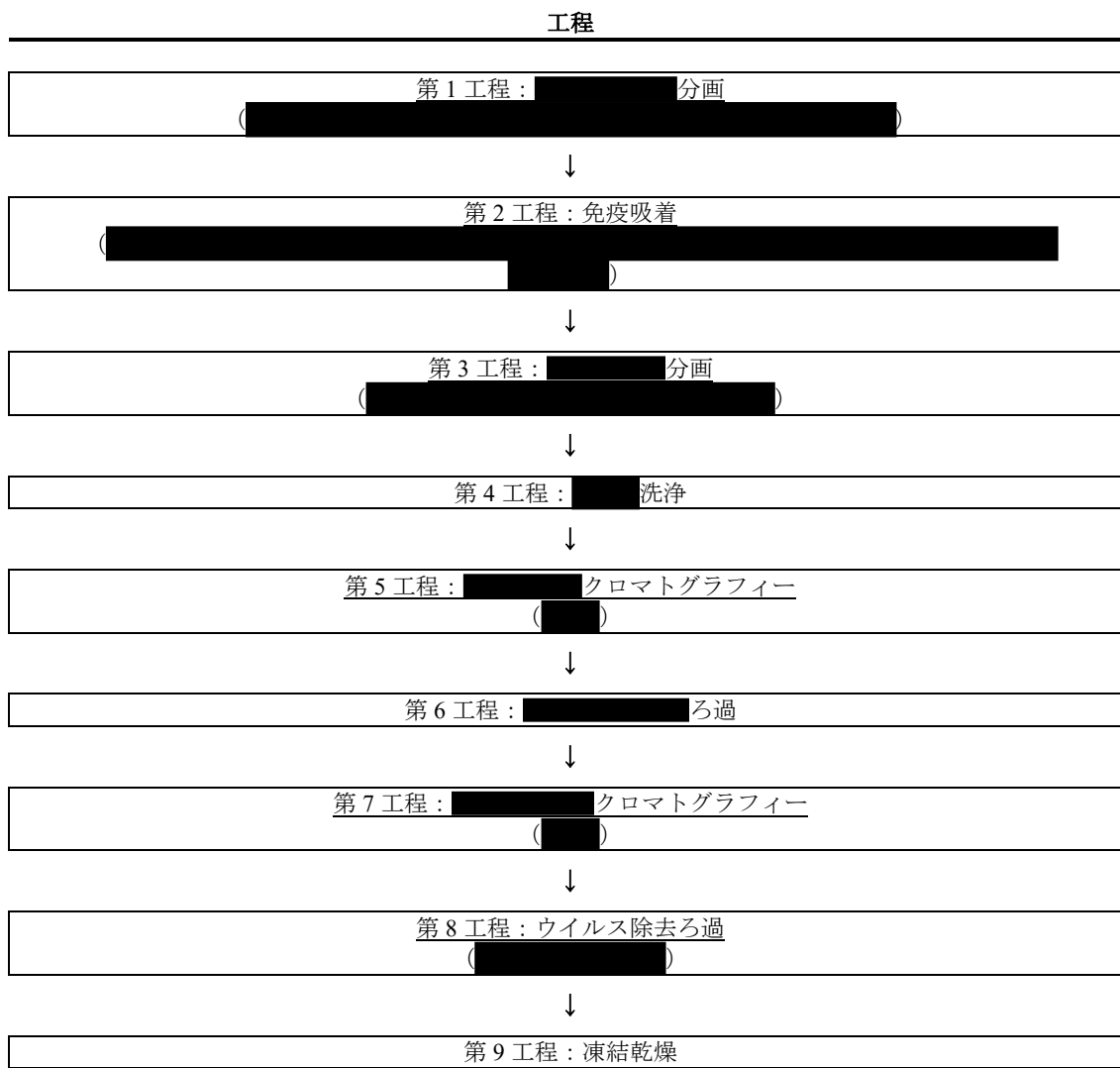
別紙1 ヒト胸腺に係るヒト細胞組織原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(4) ヒト細胞組織原料等の採取を行う者は、当該ヒト細胞組織原料等が、次に掲げる要件を満たすことを確認し、医薬品等に用いることが適切であることを確認しなければならない。 ア 死亡した者からヒト細胞組織原料等を採取する場合にあつては、礼意を失わないように注意し、遺族に対して、ヒト細胞組織原料等の用途その他ヒト細胞組織原料等の採取に関し必要な事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。 イ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、ドナーに対し、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。 (ア) ヒト細胞組織原料等の用途 (イ) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益 (ウ) ドナーとなることは任意であること (エ) 同意の撤回に関する事項 (オ) ヒト細胞組織原料等の提供をしないこと又はヒト細胞組織原料等の提供に係る同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと (カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項 (キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項 (ク) ドナーの個人情報の保護に関する事項 (ケ) ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項 (コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等の内容に応じ必要な事項	同意説明文書により、ドナーの親／保護者の同意を得ている。
ウ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、ドナーの代諾者の同意を得る場合にあつては、当該代諾者に対し、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。 (ア) ヒト細胞組織原料等の用途 (イ) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益 (ウ) 代諾者となることは任意であること (エ) 代諾者の同意の撤回に関する事項 (オ) 代諾者の同意を行わないこと又は代諾者の同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと (カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項 (キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項 (ク) ドナー及び代諾者の個人情報の保護に関する事項 (ケ) ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項 (コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等の内容に応じ必要な事項	同上
エ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、代諾者の同意を得た場合には、代諾者の同意に関する記録及び代諾者とヒト細胞組織原料等を提供する者との関係についての記録が作成されていること。	各施設において当該記録が保管されている。

別紙1 ヒト胸腺に係るヒト細胞組織原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
オ ドナーが、ヒト細胞組織原料等を医薬品等に用いることについて同意した場合であって、当該ヒト細胞組織原料等に培養その他の加工が行われるまでの間について、当該者が同意を撤回することができる機会が確保されていること。	胸腺組織は採取後、直ちに加工される。ドナー/施設は、ファイザー社に加工した胸腺を使用しないよう要求することができる。
カ ヒトの受精胚の提供を受ける場合にあっては、ヒト細胞組織原料等の提供に係る同意があった後、少なくとも三十日間ヒトの胚性幹細胞の樹立に供することなく医療機関において当該ヒト細胞組織原料等を保管し、ドナーに対し、当該者が同意を撤回することができる機会が確保されていること。	対象外
キ ヒトの受精胚の提供を受ける場合にあっては、次に掲げる要件を満たしたものであること (ア) 生殖補助医療に用いる目的で作成された受精胚であって、当面当該目的に用いる予定がないもののうち、当該受精胚を滅失させることについてドナーの意思が確認できたものであること (イ) 凍結保管がされているものであること (ウ) 凍結保管がされている期間を除き、受精後十四日以内のものであること (エ) その他人の胚性幹細胞の樹立の適正な実施のために必要な手続を経たものであること	対象外
ク ヒト細胞組織原料等の提供が無償で行われたこと。ただし、ヒト細胞組織原料等の提供に際し発生した交通費その他の実費に相当するものについてはこの限りでない。	提供は無償である。
ケ ヒト細胞組織原料等の採取を行う場合にあっては、ヒト細胞組織原料等の採取を優先し、医学的処置、手術及びその他の治療の方針を変更することにより採取されたヒト細胞組織原料等でないこと。	採取に当たって、治療の方針が変更されるものではない。
(5) ヒト細胞組織原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。 ア ヒト細胞組織原料等を採取した施設 イ ヒト細胞組織原料等を採取した年月日 ウ ドナースクリーニングのための問診、検診、検査等による診断の結果及び状況 エ ヒト細胞組織原料等を採取する作業の経過 オ 倫理委員会等の審議結果 カ 同意説明文書及び同意文書 キ ドナーに関する識別番号 ク アからキまでに掲げるもののほか、医薬品等の品質及び安全性の確保に関し必要な事項	これらの情報は、施設又はファイザー社により収集され、保管される。

別紙 2 本剤の製造工程の概要



下線部はウイルス不活化工程及びウイルス除去工程を示す。

別紙 3 製造工程の総クリアランス ($\log_{10}$)

Step	Viruses					
	PRV	HIV-1	X-MuLV	BVDV	PPV	EMCV
Equine Plasma Precipitation						
Immunoadsorption						
■ Precipitation						
■ Chromatography						
■ Chromatography						
Combined Filtration Step						
Specific Cumulative Reduction, Human ^a	≥ 15.5	≥ 18.36	≥ 4.80	≥ 11.87	≥ 12.5	≥ 9.7
Specific Cumulative Reduction, Equine ^b	≥ 17.35	≥ 14.17	≥ 4.80	≥ 8.45	≥ 18.07	≥ 12.82
Total Cumulative Reduction, Human ^c	≥ 15.5	≥ 18.36	≥ 4.80	≥ 11.87	≥ 15	≥ 10.9
Total Cumulative Reduction, Equine ^d	≥ 17.35	≥ 14.17	≥ 4.80	≥ 9.81	≥ 19.49	≥ 14.02

a. The specific cumulative reduction, Human represents the sum of log reduction for all steps except for equine plasma precipitation when the data are $\geq 2.0 \log_{10}$.

b. The specific cumulative reduction, Equine represents the sum of log reduction for all steps except immunoadsorption when the data are $\geq 2.0 \log_{10}$.

c. The total cumulative reduction, Human represents the sum of log reduction for all steps except for equine plasma precipitation when the data are $> 1.0 \log_{10}$.

d. The total cumulative reduction, Equine represents the sum of log reduction for all steps except immunoadsorption when the data are $> 1.0 \log_{10}$.

NT = not tested

PRV: Pseudorabies Virus, HIV-1: Human Immunodeficiency Virus Type 1,

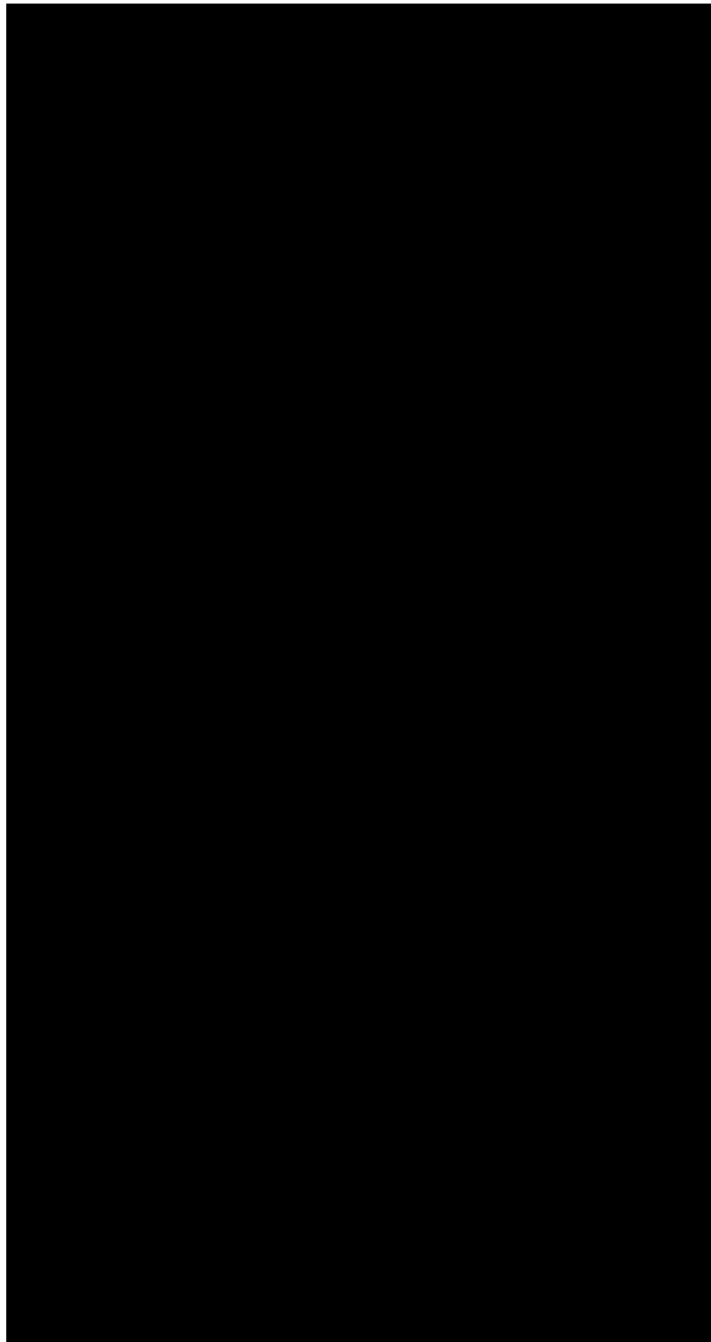
X-MuLV: Xenotropic Murine Leukaemia Virus, BVDV: Bovine Viral Diarrhoea Virus, PPV: Porcine Parvovirus,

EMCV: Encephalo-myocarditis Virus

別紙 4 ヘパリン（ブタ由来）に係る動物由来原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの（動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等の感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下「動物由来原料等」という。）については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。	ヘパリンの製造に用いるブタ腸は北米産の健康なブタに由来する。ブタは人の食品にも用いられるもので、米国農務省又はカナダ食品検査局の査察官が、と殺時に健康であることを確認し、証明書を発行する。
(2) 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあつては、この限りでない。	対象外
(3) 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(2)及び動物細胞組織原料基準 (3)の規定を準用する。	対象外
(4) 動物由来原料等について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であつて、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。	当該ヘパリンは米国で認可された医薬品である。 ヘパリンの製造工程において、ウイルス等が不活化・除去されている。当該工程はバリデートされている。
(5) 動物由来原料等についての、品質及び安全性の確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであつて、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。 ア 動物由来原料等を作製した機関名 イ 動物由来原料等を作製した年月日 ウ 動物由来原料等の検査等の結果 エ 動物由来原料等のロットの番号	ウマ血漿の採取に当たり、ヘパリンのロット番号が記録される。ヘパリンは[]社の製造所で製造され、ロット番号、製造日及び試験結果を確認することが可能である。
(6) 生物由来製品に指定された製品以外の医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器については、(2)から(4)までの規定を適用しないものとする。	対象外

別紙 5 ヘパリンの製造工程の概要



別紙 6 ヘパリン製造工程におけるウイルスクリアランス

Step Number	Process Step	X MuLV	PRV	Reo-3	PPV
Total Clearance		≥ 9.35	≥ 12.12	≥ 8.41	11.31
Heparin Sodium process					

X MuLV: Xenotropic Murine Leukemia Virus, PRV: Pseudorabies Virus, Reo-3: Reovirus 3, PPV: Porcine Parvovirus

別紙 7 ウマ血漿に係る動物由来原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの（動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等の感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下「動物由来原料等」という。）については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。	ヒト胸腺細胞の抗原で免疫する前に、獣医師がウマの検疫を行い、健康であることを確認する。
(2) 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあつては、この限りでない。	対象外
(3) 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(2)及び動物細胞組織原料基準 (3)の規定を準用する。	対象外
(4) 動物由来原料等について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であつて、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。	当該出発物質中に、原薬の有効成分である抗体が含まれることから、原薬の精製工程前に細菌、真菌、ウイルス等を除去する処理を行うことができない。 原薬の精製工程 [処理／免疫吸着、 分画、 クロマトグラフィー、 （ ） クロマトグラフィー、 ウイルス除去ろ過] において、ウイルス等が不活化・除去される。
(5) 動物由来原料等についての、品質及び安全性の確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであつて、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。 ア 動物由来原料等を作製した機関名 イ 動物由来原料等を作製した年月日 ウ 動物由来原料等の検査等の結果 エ 動物由来原料等のロットの番号	ベンダーの証明書にアからエの事項が記録されていることを確認している。
(6) 生物由来製品に指定された製品以外の医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器については、(2)から(4)までの規定を適用しないものとする。	対象外

別紙 8 ヒト赤血球に係るヒト由来原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 医薬品等（血液製剤を除く。）の原料等として用いるヒトに由来するもの（ヒト細胞組織原料等、ヒト尿及び細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下「ヒト由来原料等」という。）の由来となる細胞又は組織（セルバンクを出発基材とし細胞培養により生産される製品については、細胞株や培養終了後の細胞を含む。）については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、当該ヒト由来原料等を医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、ヒトに由来するセルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあつては、この限りでない。	ウイルス試験（核酸増幅検査による B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルスを含む）が実施され、陰性であることを確認している。
(2) ヒトの血液に由来するヒト由来原料等の提供者は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、かつ、ヒト由来原料等となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。	提供者については、採血前に体温やヘモグロビン値の検査を行う。また、質問表によるチェックを行う。
(3) ヒト由来原料等について、製造過程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であつて、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。	製造工程における当該加工助剤の機能が損なわれることから、細菌、真菌、ウイルス等を除去する処理を行うことができない。 原薬の精製工程〔当該加工助剤の ████████ 処理／免疫吸着、████ ████████ 分画、██████████ クロマトグラフィー、██████（██████████）クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過〕において、ウイルス等が不活化・除去される。
(4) ヒト由来原料等についての、品質及び安全性の確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。 ア ヒト由来原料等を作製した機関名 イ ヒト由来原料等を作製した年月日 ウ ヒト由来原料等の検査等の結果 エ ヒト由来原料等のロットの番号 オ アからエまでに掲げるもののほか、当該製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項	原薬の製造所において、当該加工助剤の原料名、管理番号、採取日、検査結果を記載した文書を当該加工助剤の製造所より入手し、保管している。

別紙 9 ヒト赤血球に係る輸血用血液製剤総則への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 輸血用血液製剤に用いる血液の提供者（以下輸血用血液製剤総則において「献血者」という。）は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、輸血用血液製剤の原料等となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。ただし、血液によって伝播される細菌、真菌、ウイルス等が製造過程において不活化又は除去されることが確認され、その旨が、当該輸血用血液製剤の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。	提供者については、採血前に体温やヘモグロビン値の検査を行う。また、質問表によるチェックを行う。
(2) 採血は、次のいずれかの採血法によって行わなければならない。 ア 全血採血 血液セットに、適当な血液保存液を注入し、直ちに採血針を組み立てた後、セットを密封し、高圧蒸気滅菌したものをを用いて行うもの。 イ 血液成分採血 血漿、血小板等の特定の血液成分のみを採取し、これ以外の成分を返還するものであって、次によって行うもの。 (ア) アを準用して全血採血を行った後、適当な方法によって特定の血液成分を採取し、これ以外の血液成分を返還する用手法 (イ) 血液成分採血装置を用いて、適当な血液保存液を混入しながら血液を体外循環させて特定の血液成分を採取する方法	全血採血による。 無報酬のドナーからのアフェレーシスも認められる。但し、抗凝固剤を添加された市販の血液バッグは使用しない。
(3) 輸血用血液製剤の原料等は、別に定める場合を除き、(2)で定められた採血法によって採取した次のいずれかを用いる。 ア 全血採血で採取した血液 イ 血液成分採血で採取した多血小板血漿又は濃厚血小板血漿 ウ 血液成分採血で採取した血漿	全血採血による。
(4) 輸血用血液製剤の原料等を保存する場合は、1～10℃の温度で保存しなければならない。ただし、血小板製剤を製造する場合又は血液成分を分離する場合は、常温に置くことができる。	1～10℃で保存
(5) 輸血用血液製剤の原料等として用いる血液については、一の献血者から採取された血液ごとに、少なくとも梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）及びヒトTリンパ球向性ウイルス1型（HTLV-1）の血清学的検査を行わなければならない。これらの検査の結果、不適格と認められた場合は、生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）医薬品各条に規定されているものを除き、輸血用血液製剤の原料等として用いてはならない。	梅毒、HBV、HCV、HIV-1及びHIV-2、HTLV-1について血清学的検査を行い、陰性であることを確認する。
(6) 輸血用血液製剤の原料等として用いる血液については、少なくともB型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA及びヒト免疫不全ウイルスRNAに対する核酸増幅検査を行わなければならない。これらの検査の結果、B型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA又はヒト免疫不全ウイルスRNAが検出された血液は、輸血用血液製剤の原料等として用いてはならない。	HBV DNA、HCV RNA 及び HIV RNA について、核酸増幅検査が実施され、陰性であることを確認している。

別紙 9 ヒト赤血球に係る輸血用血液製剤総則への対応状況

基準の内容	対応状況
(7) 輸血用血液製剤の原料等として用いる血液については、一の献血者から採取された血液ごとに、ABO 血液型及び Rh 式血液型の判定用抗体を用いて血液型を判定しなければならない。 ABO 血液型の試験は、既知の A 型及び B 型の赤血球を使用し、その血清又は血漿についても試験して、血液型を判定しなければならず、また、血液型判定用抗体基準（平成 6 年厚生省告示第 204 号）に適合する抗 A 血液型判定用抗体又は乾燥抗 A 血液型判定用抗体及び抗 B 血液型判定用抗体又は乾燥抗 B 血液型判定用抗体を用いて行わなければならない。 Rh 式血液型の試験は、血液型判定用抗体基準に適合する抗 D 血液型判定用抗体又は抗 D 血液型判定用混合抗体を用い、所定の使用法に従って行い、D（Rho）陽性又は陰性の別を判定するものでなければならず、この試験の結果が陰性の場合には、更に血液型判定用抗体基準に適合する抗ヒトグロブリン抗体（多特異性抗体）を用いて試験を行わなければならない。	ABO 血液型及び Rh 式血液型の判定を行う（判定は採血センターで行われるが、原薬の製造には必要ではない）。
(8) 輸血用血液製剤の原料等として用いる血液についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。 ア 採血した採血所名 イ 採血した年月日 ウ 診療録等献血者の検診に係る記録 エ 血清学的検査及び核酸増幅検査の結果 オ 当該血液を採取する作業の経過 カ 当該血液の献血者を特定する番号 キ アからカまでに掲げるもののほか、輸血用血液製剤の品質及び安全性の確保に関し必要な事項	ア～カの情報を採血センターにおいて保存している。

別紙 10 ヒト血漿に係るヒト由来原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 医薬品等（血液製剤を除く。）の原料等として用いるヒトに由来するもの（ヒト細胞組織原料等、ヒト尿及び細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下「ヒト由来原料等」という。）の由来となる細胞又は組織（セルバンクを出発基材とし細胞培養により生産される製品については、細胞株や培養終了後の細胞を含む。）については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、当該ヒト由来原料等を医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、ヒトに由来するセルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあつては、この限りでない。	ウイルス試験（核酸増幅検査による B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルスを含む）が実施され、陰性であることを確認している。
(2) ヒトの血液に由来するヒト由来原料等の提供者は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、かつ、ヒト由来原料等となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。	提供者については、採血前に体温やヘモグロビン値の検査を行う。また、質問表によるチェックを行う。
(3) ヒト由来原料等について、製造過程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であって、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。	製造工程における当該加工助剤の機能が損なわれることから、細菌、真菌、ウイルス等を除去する処理を行うことができない。 原薬の精製工程 [当該原料の ████████ 処理／免疫吸着、██████ 分画、██████ クロマトグラフィー、██████ (██████) クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過] において、ウイルス等が不活化・除去される。
(4) ヒト由来原料等についての、品質及び安全性の確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。 ア ヒト由来原料等を作製した機関名 イ ヒト由来原料等を作製した年月日 ウ ヒト由来原料等の検査等の結果 エ ヒト由来原料等のロットの番号 オ アからエまでに掲げるもののほか、当該製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項	原薬の製造所において、当該加工助剤の原料名、管理番号、採取日、検査結果を記載した文書を、当該原料の製造所より入手し保管している。

別紙 11 ヒト血漿に係る血漿分画製剤総則への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 血漿分画製剤に用いる血液の提供者（以下血漿分画製剤総則において「供血者」という。）は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、血漿分画製剤の原料等となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。ただし、血液によって伝播される細菌、真菌、ウイルス等が製造過程において不活化又は除去されることが確認され、その旨が、当該血漿分画製剤の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りではない。	提供者については、採血前に体温やヘモグロビン値の検査を行う。また、質問表によるチェックを行う。
(2) 採血は、1 輸血用血液製剤総則(2)に定められた採血法によって行わなければならない。	全血採血の血液から採取する。
(3) 血漿分画製剤の原料等は、別に定める場合を除き、(2)で定められた採血法によって採取した次のいずれかを用いる。 ア 全血採血で採取した血液 イ 血液成分採血で採取した多血小板血漿又は濃厚血小板血漿 ウ 血液成分採血で採取した血漿	全血採血の血液から採取する。
(4) 血漿分画製剤の原料等を保存する場合は、(3)アに該当する原料等については凍結を避けて 10℃以下の温度で保存し、(3)イ又はウに該当する原料等については、10℃以下の温度で保存しなければならない。	1～10℃で保存
(5) 血漿分画製剤の原料等として用いる血液については、少なくとも B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）の血清学的検査を行わなければならない。これらの検査の結果、不適格と認められた場合は、生物学的製剤基準医薬品各条に規定されているものを除き、原料等として用いてはならない。	梅毒、HBV、HCV、HIV-1 及び HIV-2、HTLV-1 について血清学的検査を行い、陰性であることを確認する。
(6) 血漿分画製剤の原血漿については、少なくとも B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 及びヒト免疫不全ウイルス RNA に対する核酸増幅検査を行わなければならない。ただし、その原血漿の原料等である血液について、B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 及びヒト免疫不全ウイルス RNA が検出されないことが核酸増幅検査により確認されている場合は、この限りではない。これらの検査の結果、B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 又はヒト免疫不全ウイルス RNA が検出された血漿は原血漿として用いてはならない。	ウイルス試験（核酸増幅検査による B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルスを含む）が実施され、陰性であることを確認している。
(7) 原血漿を保存する場合は、6℃以下の温度で保存しなければならない。	原血漿ではないため対象外
(8) 血漿分画製剤の原料等として用いる血液及び原血漿についての、品質及び安全性の確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。 ア 原料等を採取した採血所名 イ 原料等を採取した年月日 ウ 診療録等原血漿に用いた血液の供血者の検診に係る記録 エ 血清学的検査及び核酸増幅検査の記録 オ 原料等を採取する作業及び原血漿を製造する作業の経過 カ 原料等及び原血漿の製造番号 キ 原血漿に用いた血液の供血者を特定する番号 ク アからキまでに掲げるもののほか、血漿分画製剤の品質及び安全性の確保に関し必要な事項	ア～キの情報を採血センターにおいて保存している。なお、原血漿は使用しない。

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
第3部 品質に関する文書									
3.2 データ又は報告書									
3.2.S 原薬									
3.2.S	第1巻	原薬	—	19■年■月～20■年■月	Pfizer Kalamazoo, 米国 ■■■■, 米国	外国	社内資料	評価	無
3.2.P 製剤									
3.2.P	第2巻	製剤	—	20■年■月～継続中	Pfizer Kalamazoo, 米国	外国	社内資料	評価	無
3.2.A その他									
3.2.A	第3巻	その他	—	20■年■月～20■年■月	Pfizer Kalamazoo, 米国	外国	社内資料	評価	無
3.2.R 各極の要求資料									
3.2.R	第4巻	各国の要求事項	—	19■年■月～20■年■月	Pfizer Kalamazoo, 米国 ■■■■, 米国 ■■■■, アイルランド	外国	社内資料	評価	無
3.3 参考文献									
—	—	該当資料なし							
第4部 非臨床試験報告書									
4.2 試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.2 副次的薬理試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.2 吸収									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.3 分布									
4.2.2.3.1	1470-■■-028 (■■-70-74)	ATGAM®: A lacteal secretion study in cynomolgus monkeys following a single intravenous administration of U-ATG	■■■■	19■年■月～19■年■月	■■■■, 日本	国内	社内資料	参考	無
4.2.2.4 代謝									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5 排泄									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3 毒性試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
4.2.3.1 単回投与毒性試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験									
4.2.3.2.1	7244-07263/005	Horse Anti-Human Thymocyte Gamma Globulin (HAHTGG or ATG); Intravenous Pilot Studies in Rhesus Monkeys; Preliminary Report	██████	19██年██月～19██年██月	The Upjohn Company (現 Pfizer) , 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.2	7244-07263/010	Horse Anti-Human Thymocyte Gamma globulin (HAHTGG or ATG), Intravenous Pilot Studies in Rhesus Monkeys; Gross and Microscopic Observations	██████	19██年██月～19██年██月	The Upjohn Company (現 Pfizer) , 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.3	7227-04006	Summary of the Findings From the Monkey Safety Test (MST) with 62 Lots of ATGAM®	██████	19██年██月	The Upjohn Company (現 Pfizer) , 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.4	7227-04046	Summary of Liver and Kidney Function Tests (Uric Acid, Creatinine, Blood Urea Nitrogen, Alanine Transaminase, Aspartate Transaminase, Total Bilirubin, Cholesterol, Alkaline Phosphatase) from the Monkey Safety Test (MST) with 62 Lots of ATGAM®	██████	19██年██月	The Upjohn Company (現 Pfizer) , 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.5	7227-04035 (568-██)	ATGAM®: A 14-day toxicity study with toxicokinetics of ATGAM® followed by 28 days of recovery when administered by bolus intravenous infusion to cynomolgus monkeys	██████	19██年██月～19██年██月	██████████, カナダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験									
4.2.3.3.1.1	7228-04058 (██-131)	ATGAM: Evaluation of ATGAM in the Preincubation Mutagenesis Assay in Bacteria (Ames Assay)	██████	19██年██月～19██年██月	The Upjohn Company (現 Pfizer) , 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.2	7228-04097 (██-484)	ATGAM: Evaluation of ATGAM in the In Vitro Chromosome Aberration Assay in Chinese Hamster Ovary (CHO-WBL) Cells	██████	19██年██月～19██年██月	The Upjohn Company (現 Pfizer) , 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.3	7228-04056 (██-245)	ATGAM: Evaluation of ATGAM in the In Vitro Chromosome Aberration Assay in Human Peripheral Lymphocytes	██████	19██年██月～19██年██月	The Upjohn Company (現 Pfizer) , 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4 がん原性試験									
4.2.3.4.1 長期がん原性試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3 その他の試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
4.2.3.5.1.1	1470-04025 (██70-78)	ATGAM®: A male fertility study in cynomolgus monkeys treated intravenously with ATGAM®	██████	19██年██月～19██年██月	██████, 日本	国内	社内資料	参考	無
4.2.3.5.1.2	1470-04024 (██70-77)	ATGAM®: A female fertility study in cynomolgus monkeys treated intravenously with ATGAM®	██████	19██年██月～19██年██月	██████, 日本	国内	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験									
4.2.3.5.2.1	1470-04003 (██01)	ATGAM®: Eleven-day reproductive and developmental toxicity and teratogenicity study in Sprague-Dawley rats (Study No. 01)	██████	19██年██月～19██年██月	The Upjohn company (現 Pfizer) , 日本	国内	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.2	1470-04022 (██70-75)	ATGAM®: A preliminary study for effects of ATGAM® on embryo-fetal development in cynomolgus monkeys by intravenous administration	██████	19██年██月～19██年██月, 19██年██月	██████, 日本	国内	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.3	1470-04023 (██70-76)	ATGAM®: A teratogenicity study in cynomolgus monkeys treated intravenously with ATGAM®	██████	19██年██月～19██年██月	██████, 日本	国内	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7 その他の毒性試験									
4.2.3.7.1 抗原性試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2 免疫毒性試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4 依存性試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.7 その他の試験									
4.2.3.7.7.1	7227-028	Speeces Cross Reactivity of ATGAM®	██████	19██年██月	The Upjohn Company (現 Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.3 参考文献									
4.3.1	—	EXPERT REPORT ON TOXICOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL DOCUMENTATION	██████	19██年██月	██████ 英国	外国	社内資料	参考	無
4.3.2	—	PART III TOXICOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL DOCUMENTATION	The Upjohn Company (現 Pfizer)	—	米国	外国	社内資料	参考	無
4.3.3	—	Biological and immunological characterization of ATG and ALG.	Raefsky EL, Gascon P, Gratwohl A, et al.	—	—	—	Blood. 1986;68(3):712-9.	—	—
4.3.4	—	Partial T-cell activation and anergy induction by polyclonal antithymocyte globulin.	Merion RM, Howell T, Bromberg JS.	—	—	—	Transplantation. 1998;65(11):1481-9.	—	—
4.3.5	—	Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry.	Bourdage JS, Hamlin DM.	—	—	—	Transplantation. 1995;59(8):1194-200.	—	—
4.3.6	—	Randomized clinical trial of antithymocyte globulin induction in renal transplantation comparing a fixed daily dose with dose adjustment according to T cell monitoring.	Abouna GM, AL-Abdullah IH, Kelly-Sullivan D, et al.	—	—	—	Transplantation. 1995;59(11):1564-8.	—	—
4.3.7	—	Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia.	Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2011;365(5):430-8.	—	—
4.3.8	—	Objective regressions of T- and B-cell lymphomas in patients following treatment with anti-thymocyte globulin.	Fisher RI, Silver BA, Vanhaelen CP, et al.	—	—	—	Cancer Res. 1982;42(6):2465-9.	—	—
4.3.9	—	Antithymocyte globulin reacts with many normal human cell types.	Greco B, Bielory L, Stephany D, et al.	—	—	—	Blood. 1983;62(5):1047-54.	—	—
4.3.10	—	Lymphokine abnormalities in aplastic anemia: implications for the mechanism of action of antithymocyte globulin.	Gascon P, Zombos NC, Scala G, et al.	—	—	—	Blood. 1985;65(2):407-13.	—	—
4.3.11	—	In vitro production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aplastic anemia: possible mechanisms of action of antithymocyte globulin.	Nimer SD, Golde DW, Kwan K, et al.	—	—	—	Blood. 1991;78(1):163-8.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
4.3.12	—	Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells in vitro.	Feng X, Kajigaya S, Solomon EE, et al.	—	—	—	Blood. 2008;111(7):3675-83.	—	—
4.3.13	—	Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins.	Genestier L, Fournel S, Flacher M, et al.	—	—	—	Blood. 1998;91(7):2360-8.	—	—
4.3.14	—	Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia.	Young NS, Calado RT, Scheinberg P.	—	—	—	Blood. 2006;108(8):2509-19.	—	—
4.3.15	—	Action of antithymocyte globulin on normal human erythroid progenitor cell proliferation in vitro: erythropoietic growth-enhancing factors are released from marrow accessory cells.	Mangan KF, D'Alessandro L, Mullaney MT.	—	—	—	J Lab Clin Med. 1986;107(4):353-64.	—	—
4.3.16	—	Metabolism of immunoglobulins.	Waldmann TA, Strober W.	—	—	—	Prog Allergy 1969;13:1-110.	—	—
4.3.17	—	Pharmacokinetics of monoclonal immunoglobulin G1, F(ab')2, and Fab' in mice.	Covell DG, Barbet J, Holton OD, et al.	—	—	—	Cancer Res 1986;46(8):3969-78.	—	—
第5部 臨床試験報告書									
5.2 全臨床試験一覧表									
5.2	—	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—	無
5.3 試験報告書及び関連情報									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> - <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	7244/7244/036	Radioimmunoassay of ATG: Initial Status Report	The Upjohn Company (現 Pfizer Inc.)	情報なし(総括報告書作成日1999年1月1日)	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	7244/7244/055	The Development of Two Radioimmuno Assays (I & II) for the Measurement of ATG (Horse IgG) in Urine	The Upjohn Company (現 Pfizer Inc.)	情報なし(総括報告書作成日1999年1月1日)	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.3.3.5 ボビュレーションPK試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.2.1	7244/78/7244/057	Circulating Horse IgG, E-Rosette Forming Lymphocyte and Antibody against Horse IgG in Renal Transplant Patients Treated with Horse Antihuman Thymocyte Globulin (ATGAM)	The Upjohn Company (現 Pfizer Inc.)	情報なし(総括報告書作成日19■■年■月■■日)	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.4.2.2	7244/79/7244/035	Horse IgG, Anti-Horse IgG and Circulating Immune Complex in the Plasma of Renal Transplant Patients Treated with ATGAM	The Upjohn Company (現 Pfizer Inc.)	情報なし(総括報告書作成日19■■年■月■■日)	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1	3-197	A Controlled Randomized Trial of Upjohn Antithymocyte Globulin (ATGAM [®]) Versus Control in Patients With Aplastic Anemia	The Upjohn Company (現 Pfizer Inc.)	情報なし(総括報告書作成日19■■年■月■■日)	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.1.2	3-198	Treatment of Aplastic Anemia in Patients Without an HLA-Matched Donor. Use of Antithymocyte Globulin (ATGAM [®]), Mismatched Marrow, and Androgens.	The Upjohn Company (現 Pfizer Inc.)	情報なし(総括報告書作成日19■■年■月■■日)	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.1.3	5000	A Controlled Randomized Trial of Anti-thymocyte Globulin (ATGAM [®]) with or Without Androgens in Patients with Aplastic Anemia	The Upjohn Company (現 Pfizer Inc.)	19■■年～19■■年	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	B5411003	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Assess the Efficacy and Safety of PF-06462700 Administered Intravenously at 40 mg/kg/day for 4 Days in Japanese Participants With Moderate and Above Aplastic Anemia	ファイザー株式会社	2020年7月25日～2021年4月19日	日本	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3.1	—	Atgam Post-Marketing Updates to the Summary of Clinical Safety for Japan Submission	Pfizer Inc	—	—	外国	社内資料	参考	—
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1	—	Antilymphocyte Immunoglobulins 2018 PBRER	Pfizer Inc	調査単位期間：2015年11月17日～2018年11月16日	—	—	社内資料	参考	—
5.3.6.2	—	ATGAM: Post-marketing study conducted in Korea December 1996-December 2002	Pfizer Inc	1996年12月5日～2002年12月4日	—	—	社内資料	参考	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	B5411003	有害事象一覧表	ファイザー株式会社	-	-	国内	社内資料	-	-
5.3.7.2	B5411003	重篤な有害事象一覧表	ファイザー株式会社	-	-	国内	社内資料	-	-
5.3.7.3	B5411003	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー株式会社	-	-	国内	社内資料	-	-
5.4 参考文献									
5.4.1	—	再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和1年改訂版	再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ、	—	—	—	—	—	—
5.4.2	—	Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia.	Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al.	—	—	—	Br J Haematol. 2009;147:43-70.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.4.3	—	Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia.	Young NS, Calado RT, Scheinberg P.	—	—	—	Blood. 2006;108(8):2509-19.	—	—
5.4.4	—	Immunosuppressive therapies in the management of acquired immune-mediated marrow failures.	Risitano AM.	—	—	—	Curr Opin Hematol. 2012;19(1):3-13.	—	—
5.4.5	—	Nonclinical Overview: Lymphocyte Immune Globulin, Anti-Thymocyte Globulin (Equine).	ファイザー社	—	—	—	社内資料	—	—
5.4.6	—	Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia.	Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2017;376:1540-50.	—	—
5.4.7	—	Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia.	Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2011;365:430-8.	—	—
5.4.8	—	Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia.	Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al.	—	—	—	Br J Haematol. 2016;172:187-207.	—	—
5.4.9	—	DGHO [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie] onkopedia guidelines Aplastic Anemia - Diagnostics and Therapy of Acquired Aplastic Anemia.	DGHO	—	—	—	—	—	—
5.4.10	—	Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP).	Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al.	—	—	—	Blood Cells Mol Dis. 2015;55:40-7.	—	—
5.4.11	—	Biological and immunological characterization of ATG and ALG.	Raefsky EL, Gascon P, Gratwohl A, et al.	—	—	—	Blood. 1986;68(3):712-9.	—	—
5.4.12	—	Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry.	Bourdage JS, Hamlin DM.	—	—	—	Transplantation. 1995;59(8):1194-200.	—	—
5.4.13	—	Partial T-cell activation and anergy induction by polyclonal antithymocyte globulin.	Merion RM, Howell T, Bromberg JS.	—	—	—	Transplantation. 1998;65(11):1481-9.	—	—
5.4.14	—	Objective regressions of T- and B-cell lymphomas in patients following treatment with anti-thymocyte globulin.	Fisher RI, Silver BA, Vanhaelen CP, et al.	—	—	—	Cancer Res. 1982;42(6):2465-9.	—	—
5.4.15	—	Antithymocyte globulin reacts with many normal human cell types.	Greco B, Bielory L, Stephany D, et al.	—	—	—	Blood. 1983;62(5):1047-54.	—	—
5.4.16	—	Randomized clinical trial of antithymocyte globulin induction in renal transplantation comparing a fixed daily dose with dose adjustment according to T cell monitoring.	Aboune GM, al-Abdullah IH, Kelly-Sullivan D, et al.	—	—	—	Transplantation. 1995;59(11):1564-8.	—	—
5.4.17	—	Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells in vitro.	Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, et al.	—	—	—	Blood. 2008;111(7):3675-83.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.4.18	—	Lymphokine abnormalities in aplastic anemia: implications for the mechanism of action of antithymocyte globulin.	Gascon P, Zoumbos NC, Scala G, et al.	—	—	—	Blood. 1985;65(2):407-13.	—	—
5.4.19	—	Action of antithymocyte globulin on normal human erythroid progenitor cell proliferation in vitro: erythropoietic growth-enhancing factors are released from marrow accessory cells.	Mangan KF, D'Alessandro L, Mullaney MT.	—	—	—	J Lab Clin Med. 1986;107(4):353-64.	—	—
5.4.20	—	In vitro production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aplastic anemia: possible mechanisms of action of antithymocyte globulin.	Nimer SD, Golde DW, Kwan K, et al.	—	—	—	Blood. 1991;78(1):163-8.	—	—
5.4.21	—	Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia.	Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A, et al.	—	—	—	Bone Marrow Transplant. 2013;48(2):174-7.	—	—
5.4.22	—	Indications for HSCT in adults. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.	Marsh J, Dufour C, Ristano A, et al.	—	—	—	The EBMT Handbook. 2012:470-89.	—	—
5.4.23	—	Treatment of severe aplastic anemia using antithymocyte globulin with or without an infusion of HLA haploidentical marrow.	Doney KC, Weiden PL, Buckner CD, et al.	—	—	—	Exp Hematol. 1981;9(8):829-34.	—	—
5.4.24	—	Treatment of gold-induced aplastic anaemia with immunosuppressive therapy.	Doney K, Storb R, Buckner CD, et al.	—	—	—	Br J Haematol. 1988;68(4):469-72.	—	—
5.4.25	—	Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia.	Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, et al.	—	—	—	Blood. 1995;85(11):3058-65.	—	—
5.4.26	—	High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial.	Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, et al.	—	—	—	Lancet. 2000;356(9241):1554-9.	—	—
5.4.27	—	Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome.	Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al.	—	—	—	JAMA. 2003;289(9):1130-5.	—	—
5.4.28	—	Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil.	Scheinberg P, Nunez O, Wu C, et al.	—	—	—	Br J Haematol. 2006;133(6):606-11.	—	—
5.4.29	—	Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia.	Chang MH, Kim KH, Kim HS, et al.	—	—	—	Eur J Haematol. 2010;84(2):154-9.	—	—
5.4.30	—	Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia.	Afable MG, 2nd, Shaik M, Sugimoto Y, et al.	—	—	—	Haematologica. 2011;96(9):1269-75.	—	—
5.4.31	—	Addition of eltrombopag to immunosuppressive therapy in patients with newly diagnosed aplastic anemia.	Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al.	—	—	—	Cancer. 2018;124(21):4192-201.	—	—
5.4.32	—	Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study.	Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al.	—	—	—	Haematologica. 2009;94(3):348-54.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.4.33	—	再生不良性貧血の治療に関するプロスペクティブ研究 (III)。	高久 史麿, 浦部 昌夫, 水野 正一他.	—	—	—	厚生省特定疾患特 殊性造血障害調査 研究班 昭和60年度研究事 業報告書. 1986;69- 78.	—	—
5.4.34	—	Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia.	Mary JY, Baumelou E, Guiguet M.	—	—	—	Blood. 1990;75(8):1646-53.	—	—
5.4.35	—	ATGAM Statistical Report: Authorization for Temporary Use (ATU).	ファイザー社	—	—	—	社内資料	—	—
5.4.36	—	Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine.	Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al.	—	—	—	J Pediatr. 2008;153(6):814-9.	—	—
5.4.37	—	Tacrolimus as an alternative to cyclosporine in the maintenance phase of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia in children.	Alsultan A, Goldenberg NA, Kaiser N, et al.	—	—	—	Pediatr Blood Cancer. 2009;52(5):626-30.	—	—
5.4.38	—	Aplastic anemia in children: How good is immunosuppressive therapy?	Jain R, Trehan A, Bansal D, et al.	—	—	—	Pediatr Hematol Oncol. 2019;36(4):211-21.	—	—
5.4.39	—	Successful treatment of severe aplastic anemia in children using standardized immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine A.	Goldenberg NA, Graham DK, Liang X, et al.	—	—	—	Pediatr Blood Cancer. 2004;43(7):718-22.	—	—
5.4.40	—	Survival after immunosuppressive therapy in children with aplastic anemia.	Nair V, Sondhi V, Sharma A, et al.	—	—	—	Indian Pediatr. 2012;49(5):371-6.	—	—
5.4.41	—	Treatment of aplastic anaemia in elderly patients aged >60 years.	Tichelli A, Marsh JCW.	—	—	—	Bone Marrow Transplant. 2013;48(2):180-2.	—	—
5.4.42	—	Outcomes of older patients (> or = 60 years) with acquired aplastic anaemia treated with immunosuppressive therapy.	Kao SY, Xu W, Brandwein JM, et al.	—	—	—	Br J Haematol. 2008;143(5):738-43.	—	—
5.4.43	—	Short-term efficacy and safety of antithymocyte globulin treatment in elderly patients with acquired aplastic anaemia.	Tjon JM-L, de Groot MR, Sytkens Smit SMA, et al.	—	—	—	Br J Haematol. 2018;180(3):459-62.	—	—
5.4.44	—	Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial.	Champlin R, Ho W, Gale RP.	—	—	—	N Engl J Med. 1983;308(3):113-8.	—	—
5.4.45	—	Systemic corticosteroid therapy--side effects and their management.	Stanbury RM, Graham EM.	—	—	—	Br J Ophthalmol. 1998;82(6):704-8.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.4.46	—	Lymphocyte Immune globulin, antithymocyte globulin (equine) .	The American Society of Hospital Pharmacists	—	—	—	American Hospital Formulary Service- Drug Information. 1986.	—	—
5.4.47	—	ATGAM: Post-marketing study conducted in Korea, December 1996- December 2002.	ファイザー社	—	—	—	社内資料	—	—
5.4.48	—	Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome.	Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, et al.	—	—	—	Expert Rev Clin Immunol. 2009;5(5):499-521.	—	—
5.4.49	—	Pharmacokinetics, foreign protein immune response, cytokine release, and lymphocyte subsets in patients receiving thymoglobuline and immunosuppression.	Guttmann RD, Caudrelier P, Alberici G, et al.	—	—	—	Transplant Proc. 1997;29(7A):24S- 6S.	—	—
5.4.50	—	Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation.	Hardinger KL.	—	—	—	Pharmacotherapy. 2006;26(12):1771- 83.	—	—
5.4.51	—	Rabbit anti-thymocyte globulin induction in renal transplantation: review of the literature.	Andress L, Gupta A, Siddiqi N, et al.	—	—	—	Transplant Research and Risk Management. 2014;6:9-21	—	—