TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
略号および用語の定義一覧 5
1. 製品開発の根拠 7
1.1. 申請医薬品の薬理学的分類 7
1.2. 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 7
1.3. 国内治療ガイドライン 7
1.4. 目標適応症に対して試験を実施したことを支持する科学的背景 8
1.4.1. 本剤の承認取得状況 8
1.4.2. 再生不良性貧血患者における本剤の海外医師主導臨床研究 8
1.4.3. 国内における再生不良性貧血患者の治療におけるアンメットメディカルニーズ 9
1.5. 臨床開発計画および対面助言の概略 9
2. 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.1. 本剤の剤型 13
2.2. 生体試料分析法 13
3. 臨床薬理に関する概括評価 13
3.1. 薬力学 14
3.2. 薬物動態 14
4. 有効性の概括評価 15
4.1. 再生不良性貧血での本剤の有効性を支持する臨床データ 15
4.1.1. 本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験 15
4.1.1.1. 試験の概要 15
4.1.1.2. 試験の結果 22
4.2. 特別な集団 26
4.2.1. 小児集団 26
4.2.1.1. 小児に対する本剤の使用を支持する試験 27
4.2.1.2. 小児を対象とした公表文献の概要 27
4.2.1.3. 小児を対象とした公表文献の結果 27
4.2.1.4. まとめ 29
4.2.2. 高齢者集団 29
4.2.2.1. 高齢者を対象とした公表文献の結果 29

4.2.3. フランスにおける ATU プログラムの小児および高齢者のデータ 29
4.2.4. 肝機能障害および腎機能障害 30
4.3. 用法・用量に関連する臨床情報 30
4.3.1. 皮膚試験 30
4.4. 有効性の結論 30
5. 安全性の概括評価 31
5.1. 本剤の安全性を支持するデータ 31
5.1.1. 安全性データの情報源 31
5.1.2. 治験実施計画書で規定した治療計画 32
5.1.2.1. 国内で実施した臨床試験 32
5.1.2.2. 海外で実施した臨床試験 32
5.1.3. 本剤の曝露状況 33
5.1.3.1. 国内で実施した臨床試験 33
5.1.3.2. 海外で実施した臨床試験 33
5.2. 有害事象 35
5.2.1. 比較的よく見られる有害事象 35
5.2.1.1. 国内で実施した臨床試験 35
5.2.1.2. 海外で実施した臨床試験 35
5.3. 死亡 36
5.3.1. 国内で実施した臨床試験 36
5.3.2. 海外で実施した臨床試験 36
5.4. 重篤な有害事象 37
5.4.1. 国内で実施した臨床試験 37
5.4.2. 海外で実施した臨床試験 37
5.4.3. 安全性データベースからの症例報告［臨床試験データ（再生不良性貧血患者）］ 39
5.5. 注目すべき有害事象 39
5.5.1. 全身性アナフィラキシー関連事象 40
5.5.2. 感染症関連事象 40
5.5.3. 血清病関連事象 41
5.5.4. 肝機能検査異常関連事象 42
5.5.5. 腎機能検査異常関連事象 43

5.5.6. サイトカイン放出症候群（CRS） 43
5.5.7. 生ウイルスワクチン 43
5.6. 副作用 44
5.7. 特別な患者集団および状況下における安全性 50
5.7.1. 内因性要因 50
5.7.1.1. 小児および高齢者 50
5.7.1.2. 日本人患者 51
5.7.1.3. 肝機能障害または腎機能障害 51
5.7.2. 外因性要因 52
5.7.3. 薬物相互作用 52
5.7.4. 妊娠および授乳時の使用 52
5.7.5. 過量投与 52
5.7.6. 薬物乱用 53
5.7.7. 離脱症状および反跳現象 53
5.7.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 53
5.8. 市販後データ 53
5.8.1. 市販後の本剤の曝露状況の推定 53
5.8.2. 安全性データベースからの市販後データの要約 53
5.8.3. 韓国で実施した市販後の観察研究 54
5.9. 安全性の結論 55
6. ベネフィットとリスクに関する結論 55
6.1. 治療の背景 55
6.1.1. 疾患または症状 55
6.1.2. 現行の治療 55
6.2. ベネフィット 56
6.2.1. 本剤は再生不良性貧血患者の症状を改善する 56
6.2.2. 本剤は再生不良性貧血患者の転帰を改善する 56
6.3. リスク 56
6.4. ベネフィット・リスク評価 58
7. 参考文献 59

LIST OF TABLES

Table 1. 臨床データパッケージ 11

Table 2. Summary of Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen 17

Table 3. Definition of Haematologic Response in the Clinical Trials and Supportive Literature Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen 19

Table 4. Survival Assessments in the Clinical Trials and Supportive Literature Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen 21

Table 5. Summary of Results by Comparator and Concomitant Medication or Therapy in the Clinical Trials and Supportive Literature Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen 24

Table 6. Summary of Study Details and Results in Paediatric Literature Publications Using eATG 28

Table 7. Number of Patients Exposed to eATG in Clinical Studies 34

Table 8. Serious Adverse Events Most Frequently Reported for Patients With Aplastic Anaemia Treated With eATG/CsA or eATG/CsA/sirolimus (Scheinberg 2009) 38

Table 9. Serious Adverse Events Most Frequently Reported for Patients With Aplastic Anaemia Treated with Horse ATG or Rabbit ATG (Scheinberg 2011) 39

Table 10. Infections and Infestations System Organ Class: Most Frequently Reported (≥2%) Preferred Terms– All Cases in the Safety Database 41

Table 11. Adverse Drug Reaction Frequency and Category Overview Table 44

Table 12. Adverse Drug Reactions for Atgam, by Frequency Category 48

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AA	aplastic anaemia：再生不良性貧血
ADR	adverse drug reaction：薬物有害反応
AE	adverse event：有害事象
ATG	anti-thymocyte immunoglobulin：抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
Atgam	horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, eATG：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
ATU	authorization for temporary use：暫定使用承認
BM	bone marrow：骨髄
CRS	cytokine release syndrome：サイトカイン放出症候群
CS	corticosteroid：コルチコステロイド
CsA	cyclosporine：シクロスポリン
eATG	horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
EIA	enzyme immunoassay：酵素免疫測定法
E-PAG	eltrombopag：エルトロンボパグ
EU	European Union：欧州連合
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子
hATG	horse antithymocyte globulin：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
Hb	hemoglobin：ヘモグロビン
hist cont	historical controls：ヒストリカルコントロール
HLA	human leukocyte antigen：ヒト白血球抗原
HoI	horse immunoglobulin G：ウマ免疫グロブリン G
HSCT	haematopoietic stem cell transplantation：造血幹細胞移植
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IST	immunosuppression therapy：免疫抑制療法
M	moderate：中等症
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MMF	mycophenolate mofetil：ミコフェノール酸モフェチル
MP	methylprednisolone：メチルプレドニゾロン
NA	not available, not applicable：該当なし
NIH	National Institutes of Health (US)：米国国立衛生研究所
nRAN	non-randomized：非無作為化
NSS	not statistically significant：統計学的に有意ではない
OXY	oxymetholone：オキシメトロン
PBMC	peripheral blood mononuclear cell：末梢血単核細胞
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構
PRD	prednisolone：プレドニゾロン
Pro	prospective：プロスペクティブ
PT	preferred term：基本語
QOL	Quality of life：生活の質
Ran	randomized：無作為化
rATG	rabbit antithymocyte globulin：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
Retro	retrospective：レトロスペクティブ
RIA	radioimmunoassay：ラジオイムノアッセイ

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
S	severe：重症
SD	standard deviation：標準偏差
SMQ	standardised MedDRA query：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
SS	statistically significant：統計学的に有意
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
TR	technical report：テクニカルレポート

1. 製品開発の根拠

1.1. 申請医薬品の薬理学的分類

抗ヒト胸腺ウマ免疫グロブリン（以下，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［主に単量体免疫グロブリン G（IgG）］であり，非臨床試験結果において強力な T 細胞抑制作用を有することが明らかとなっている。

1.2. 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

再生不良性貧血は，末梢血での汎血球減少と骨髄の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする症候群であり，国内では指定難病とされている。厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「特発性造血障害に関する調査研究班」によると，国内における医療受給者数（有病数）は 2016 年で約 10,500 人，有病率は 8.3（/人口 10 万対）である。また，臨床調査個人票を用いた調査では 2004 年～2013 年の 10 年間における罹患数は約 10,500 人，罹患率は 8.3（/100 万人年）と推計されている[1]。再生不良性貧血は末梢血における血球減少の検査所見を示す類似疾患から，疾患概念がより明確な他の疾患を除外することで診断される。国内では，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」（以下，特発性造血障害に関する調査研究班）により提案された診断基準（平成 28 年度改訂）が，特定疾患の認定に用いられており，ヘモグロビン濃度 10.0 g/dL 未満，好中球数 1500/μL 未満，血小板数 100,000/μL 未満のうち 2 項目以上を満たすことが再生不良性貧血と診断される条件である。一方，国際的にはヘモグロビン濃度 10 g/dL 未満，好中球数 1500/μL 未満，血小板数 50,000/μL 未満のうち 2 項目以上を満たし，かつ骨髄が低形成の場合にのみ再生不良性貧血と診断される[2]。国内外で血小板数の閾値に違いはあるものの，診断基準に大きな違いはない。

再生不良性貧血は成因によって先天性と後天性に分類され，後天性はさらに原因不明の特発性（一次性），さまざまな薬剤や放射線被曝，ベンゼンなどの化学物質による二次性に分けられる。国内外を問わず再生不良性貧血患者の大部分は特発性とされている。特発性再生不良性貧血は免疫介在性の病態生理に由来すると考えられ，1 型細胞傷害性 T 細胞が関与する[3]。T 細胞はインターフェロン-γ，腫瘍壊死因子（TNF）-α，形質転換成長因子βなどの細胞–細胞相互作用および阻害サイトカインを介して造血幹細胞の障害を引き起こし，骨髄を枯渇させる。そのため，免疫系，特に T 細胞は再生不良性貧血および関連疾患に対する治療介入の標的と考えられる[4,5]。再生不良性貧血は白血球減少による感染症，赤血球減少による貧血症状，血小板減少による出血を生じる重篤な疾患であり，これらの症状や頻回の輸血などによる生活の質（QOL）の低下を生じるだけでなく，致死的な疾患である。

1.3. 国内治療ガイドライン

再生不良性貧血は重症度によって予後および治療方針が大きく異なるため，血球減少の程度により重症度が判定される。国内においては再生不良性貧血診療の参照ガイド（令和 1 年改訂版）において，再生不良性貧血の重症度別に治療指針が示されており [1]，軽症（Stage 1）および輸血を必要としない中等症（Stage 2a）においては，シクロスポリンによる単剤治療が第 1 選択である。Stage 1 および Stage 2a でシクロスポリンに反応せず血球減少が進行して輸血を要する患者，ならびに輸血が必要な中等症（Stage 2b）～最重症（Stage 5）の患者のうち，ヒト白血球抗原（HLA）適合同胞ドナーを有する 40 歳未満の患者は，再生不良性貧血の根本治療である骨

髄移植の適応となる。一方，40 歳以上の患者や HLA 適合同胞ドナーが得られない場合には，抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）とシクロスポリンの併用療法が第一選択である。また，トロンボポエチン受容体作動薬であるエルトロンボパグは ATG+シクロスポリンへ上乗せすることの有用性が報告されており[6]，上記参照ガイドにおいても併用が推奨されている。なお，同じトロンボポエチン受容体作動薬であるロミプロスチムは 2019 年 7 月より，既存治療で効果不十分な再生不良性貧血に対して保険適用が認められたものの，現時点では ATG との併用は承認されていない。

1.4. 目標適応症に対して試験を実施したことを支持する科学的背景

1.4.1. 本剤の承認取得状況

本剤は海外で 30 年以上にわたって再生不良性貧血および腎移植拒絶反応の治療に用いられている。米国では 1981 年に腎移植における拒絶反応を適応症として承認を取得した後，1985 年に再生不良性貧血に対する治療薬として承認された。欧州においても承認されたものの，多くの国では商業上の理由により承認が取り下げられた。その後，骨髄移植の対象とならない，中等症および重症の再生不良性貧血患者に対する標準的な免疫抑制療法の一環として，総投与量 160 mg/kg（16 mg/kg/日を 10 日間投与，または 20 mg/kg/日を 8 日間投与，もしくは 40 mg/kg/日を 4 日間投与）の用法・用量について，欧州では 2014 年に分散承認方式で申請したが，2020 年 1 月に Brexit の影響により審査が中断されたため同月に再申請した。2021 年 12 月に審査が完了し，欧州各国での承認が進んでいる。

	米国（既承認）	欧州（審査完了）
腎移植における拒絶反応	10～15 mg/kg/日を 14 日間静脈内投与する。その後は隔日投与として 28 日間で 21 回の静脈内投与が可能。	－
骨髄移植に適さない中等症および重症の再生不良性貧血	10～20 mg/kg/日を 8～14 日間静脈内投与する。その後は隔日投与として計 21 回の静脈内投与が可能。	総投与量が 160 mg/kg となるよう以下のように投与する。 • 16 mg/kg/日を 10 日間投与する • 20 mg/kg/日を 8 日間投与する • 40 mg/kg/日を 4 日間投与する

一方，国内においては 1992 年より再生不良性貧血に対する開発を開始し，1993 年 11 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。患者数が少数で通常の第 2 相および第 3 相臨床試験の実施は困難であるため，米国の承認用法・用量（10～20 mg/kg/日を 8～14 日間静脈内投与，隔日で 21 回まで投与可能）に準じて国内臨床試験を実施し，中等症から重症の日本人再生不良性貧血患者における有効性および安全性が確認された。これを受けて，1996 年に重症・中等症の再生不良性貧血を効能・効果とし，10～20 mg/kg/日を 8 日間点滴静注する用法・用量で，ファルマシア・アップジョン株式会社（現ファイザー株式会社）が医薬品輸入承認申請を行った。しかしながら審査中にファルマシア社とアップジョン社合併に伴う開発品目の見直しを行い，1998 年に申請を取り下げ，その後希少疾病用医薬品の指定も取り下げた。

1.4.2. 再生不良性貧血患者における本剤の海外医師主導臨床研究

米国における既承認用法・用量とは異なるものの，米国国立衛生研究所により重症再生不良性貧血患者における本剤と抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（rATG）の有用性を比較する，

非盲検，無作為化比較試験（NIH 06-H-0034）が実施され，本剤 40 mg/kg/日の 4 日間投与は rATG と比較して投与後 6 ヵ月時点における血液学的反応[a]（本剤群：68%，rATG 群：37%）および 3 年生存率（本剤群：96%，rATG 群：76%）で有意に優れたという結果が報告[7]されている。

1.4.3. 国内における再生不良性貧血患者の治療におけるアンメットメディカルニーズ

国内では再生不良性貧血に対して rATG が既承認であるが，1.4.2 項で示したとおり NIH 06-H-0034 試験において，本剤が rATG と比較して有意に優れた有効性を示したことが報告されたことを受け，複数の海外ガイドラインでは本剤を ATG の第一選択として推奨している[8,9,10]。一方，国内で既承認の ATG はサイモグロブリン®（rATG）のみであり，1.2 項で示したように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ため，再生不良性貧血の症状および予後改善において，本剤は国内においても有効性を示すことが期待される。

また，サイモグロブリン®については，同剤または他のウサギ血清製剤の治療歴を有する患者に投与する際に，ショックの懸念があることから，国内添付文書において上記患者への投与は原則禁忌とされている。しかしながら，国内にはサイモグロブリン®の他に承認されている ATG はないため，臨床現場では重篤なアレルギー反応のリスクを踏まえたうえでサイモグロブリン®の再投与が行われている。ウサギ由来でない ATG である本剤は，サイモグロブリン®の治療歴を有する患者においても，治療選択肢となる。

上記の背景を踏まえ，本剤は下記の要望内容について第 36 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2018 年 10 月 17 日開催）において，医療上の必要性が高いと評価され，2018 年 11 月 12 日付けで厚生労働省医政局研究開発振興課および医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より開発要請を受けた。

開発要望の内容
効能又は効果：中等症以上の再生不良性貧血
用法及び用量：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抗体として 40 mg を緩徐に点滴静注する。投与期間は 4 日間とする。

なお，本剤は 2021 年 3 月 11 日付で中等症以上の再生不良性貧血を対象とした希少疾病用医薬品として指定を受けた。

1.5. 臨床開発計画および対面助言の概略

1.4.3 項に記載した開発要請を踏まえた国内開発計画策定にあたり，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA，以下，機構）の助言を得るため，20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に[redacted]相談を実施した。以下に当該対面助言の概略を示す。なお，対面助言記録は M1.13 に添付した。

[a] 重症再生不良性貧血の基準［骨髄が低形成（30%未満），かつ，好中球数 500/μL 未満，網赤血球数 60,000/μL 未満，または血小板数 20,000/μL 未満の 3 項目のうち 2 つ以上を満たす］を満たさなくなった場合，反応例と定義する。

[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

本対面助言では，国内第 3 相試験（B5411003）の試験デザイン（対象集団，目標症例数，主要評価項目および評価方法）ならびに臨床データパッケージについて相談を行った。

相談事項に対する主な機構見解は以下のとおりであった。

① [redacted]こと。

② [redacted]こと。

③ [redacted]である。

なお，[redacted]と考えた。

また，臨床データパッケージを Table 1 に示す。

Table 1.　臨床データパッケージ

開発相	治験実施 計画書番号 （実施地域）	被験者集団 試験目的	試験デザイン および対照	被験者数	用法用量
評価資料					
第 3 相	B5411003 （国内）	中等症以上の日本人再生不良性貧血患者 有効性，安全性，忍容性	非盲検，非対照	3	40 mg/kg/日，4 日間
参考資料[a]					
一般臨床試験	ATG-AA-1[b] （国内）	中等症から重症の日本人再生不良性貧血患者 有効性，安全性，忍容性，PK	非盲検，無作為化，非対照	登録：56 安全性評価対象：50 10 mg/kg/日群：25 20 mg/kg/日群：25 PK 評価対象：6[c] 10 mg/kg/日群：3 20 mg/kg/日群：3	10 mg/kg/日 または 20 mg/kg/日，8 日間
第 3 相	Study 3-197 （外国）	中等症から重症の外国人再生不良性貧血患者 有効性，安全性，忍容性	二重盲検，無作為化 対照群：支持療法 （治療開始 3 ヵ月時点で改善が認められない場合クロスオーバーして本剤を投与可能）	本剤群：21 対照群：20 （クロスオーバー11）	20 mg/kg/日，8 日間
第 3 相	Study 3-198 （外国）	重症の外国人再生不良性貧血患者 薬理学，有効性，安全性，忍容性	非盲検 対照群：本剤＋ミスマッチ骨髄移植	ミスマッチ骨髄移植 非併用群：18 併用群：24	16 mg/kg/日，10 日間

[a] 原データを入手できない試験はすべて参考資料とした。
[b] 旧ファルマシア・アップジョン社（現ファイザー社）での輸入承認申請の際の資料概要（M1.13.4）
[c] 安全性評価対象患者 50 例のうち，PK 用の採血に同意が得られた症例

Table 1.　臨床データパッケージ

開発相	治験実施 計画書番号 （実施地域）	被験者集団 試験目的	試験デザイン および対照	被験者数	用法用量
第 3 相	Study 5000 （外国）	中等症から重症の外国人再生不良性貧血患者 有効性，安全性，忍容性	二重盲検，無作為化 対照群：アンドロゲン併用なし	安全性評価対象：59 有効性評価対象：53 アンドロゲン 併用群：26 非併用群：27	20 mg/kg/日，8 日間
第 2 相	NIH 03-H-0193 （外国）	重症の外国人再生不良性貧血患者 有効性，安全性，忍容性	非盲検，無作為化 対照群：シロリムス併用なし	シロリムス 併用群：35 非併用群：42	40 mg/kg/日，4 日間
第 2 相	NIH 06-H-0034 （外国）	重症の外国人再生不良性貧血患者 有効性，安全性，忍容性	非盲検，無作為化 対照群：rATG	本剤群：60 rATG 群：60	40 mg/kg/日，4 日間
第 1 相	Technical Report# 7244/78/7244/057 （外国）	外国人腎移植患者 PK	―	22	可変用量 （総投与量：成人で 4125～11500 mg，小児で 1125～3625 mg の範囲） または固定用量として 15 mg/kg/日
第 1 相	Technical Report# 7244/79/7244/035 （外国）	外国人腎移植患者 PK	―	27	10～15 mg/kg/日
―	プロスペクティブ研究 （国内）	日本人再生不良性貧血患者 （本剤投与は重症例のみ） 再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の有効性検討	非盲検	全体：184 本剤投与：13	40 mg/kg/日，4 日間
―	その他の試験 （EU／韓国）	―	―	―	―
―	文献報告	―	―	―	―

rATG=抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
EU=欧州連合

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1. 本剤の剤型

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［単量体の免疫グロブリン G（IgG）を主成分とする］であり，注入用液剤として 1970 年代に開発された。製造過程の改良や改変は長年にわたって行ってきたが，製剤と同様に製造方法も基本的に変わっていない。本剤は静脈内注射剤として提供するため，本剤の生物学的利用能試験，生物学的同等性試験および食事の影響試験は行わなかった。本剤投与後の薬物動態（PK）と抗薬物抗体の分析法は M2.7.1 に記載し，その評価については，M2.7.2 に記載した。

2.2. 生体試料分析法

本剤の開発では，腎移植患者を対象とした 2 つの臨床試験において，固相ラジオイムノアッセイ（RIA）を用いて血漿試料中の遊離ウマ IgG を定量した。この分析法は，のちにヒト尿試料中の遊離ウマ IgG 濃度を測定するために改変された。尿分析法には，25 µg/mL から 250 µg/mL の濃度範囲（RIA I），およびより低い 0.25 µg/mL から 20 µg/mL の濃度範囲（RIA II）を測定するために開発された 2 種類の RIA があった。血漿中の遊離抗薬物抗体（抗ウマ IgG 抗体）を測定するため，受身赤血球凝集法および黄色ブドウ球菌プロテイン A を用いた固相 RIA の 2 種類の分析法を開発した。また，ウマ IgG と抗ウマ IgG 抗体との複合体の指標となる循環性免疫複合体は，RIA を用いて分析した。さらに，日本人再生不良性貧血患者を対象とした試験の血清試料中のウマ IgG の定量は酵素免疫測定法（EIA）を用いた。分析法の詳細は，M2.7.1.1 にまとめた。

血清（血漿）試料用の固相カラム RIA は，PK 試験に用いた（TR 7244/78/7244/057 試験，TR 7244/79/7244/035 試験）。尿試料用の固相カラム RIA は，TR 7244/78/7244/057 試験に用いた。抗薬物抗体の分析法および免疫複合体の定量法は，それぞれ TR 7244/78/7244/057 試験および TR 7244/79/7244/035 試験の試料分析に用いた。血清試料用 EIA は ATG-AA-1 試験の PK 評価に用いた。

これら分析法は，生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関する国際的なガイドラインが利用可能になる以前に開発およびバリデートされたが，本剤の投与を受けた患者における本剤の PK を合理的に評価できると考える。

3. 臨床薬理に関する概括評価

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おり[11,12,13,14]顆粒球，血小板および骨髄細胞に結合する[15]。

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，循環血中の T 細胞に最も強く作用し，速やかかつ可逆的にリンパ球を枯渇させることが示唆されている[7,16]。リンパ球の減少は，補体依存性の溶解[11,14,15]または活性化誘導アポトーシス[17,18]によって引き起こされる可能性がある。さらに，リンパ球に対する抗体の結合が免疫抑制に介在している可能性があり，T 細胞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[13]。

再生不良性貧血に対する本剤の作用機序は，エフェクター細胞傷害性 T 細胞に対する免疫抑制作用によるものと考えられる。さらに本剤は，in vitro で造血幹細胞の増殖を直接刺激すること[11,18,19]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を放出すること[20]が示されている。再生不良性貧血患者由来の末梢血単核細胞（PBMC）は，これらの刺激作用に高い感受性を示すことから，これも本剤の有効性に寄与している可能性がある。健康成人由来および再生不良性貧血患者由来の PBMC を in vitro で本剤 2.5 µg/mL または 5 µg/mL と 72 時間インキュベートしたところ，[H^3]チミジン取り込みが増加し，細胞増殖が亢進した[18]（M2.7.1.1）。

上記の機序に基づき，一連の臨床試験から，本剤とその他の免疫抑制薬（シクロスポリンなど）との併用投与は，骨髄幹細胞による血液学的反応の刺激に役立つことが明らかになっている。この薬理作用は，骨髄低形成を伴う末梢血汎血球減少症を特徴とする原因や病態が様々な稀な疾患である再生不良性貧血に非常に有用であることが認められている。

3.1. 薬力学

In vitro 試験では，本剤が PBMC の 96%に結合することが認められている[14]。これにはリンパ球（T および B リンパ球），顆粒球および血小板への結合が含まれており[15]，本剤の免疫抑制機序はリンパ球の枯渇を介したものだと考えられている。

Scheinberg らの報告[7]から下記が明らかになっている。

- 本試験の患者集団において，本剤は rATG と比較して高い有効性を示した。
- 本剤および rATG ともに急速なリンパ球枯渇が認められたが，リンパ球数の減少期間は rATG で長かった。
- 最初の評価時点である投与後 6 ヵ月目まで，rATG 群の CD4+T 細胞（制御性 T 細胞を含む）は本剤群と比べて著しく低かったが，CD8+細胞障害性 T 細胞については両群間の差は小さかった。CD8+T 細胞の枯渇は ATG の治療の成功と関連しており再生不良性貧血の病態生理と一致するが，一方で rATG 投与後の長期にわたる CD4+T 細胞数の減少は治療効果に悪影響を与えている可能性がある。
- CD4+T 細胞は，造血作用の回復に加えて，幹細胞移植後と同様に重症の再生不良性貧血においても免疫寛容の促進に重要な役割を果たしていると考えられる。また，本剤は骨髄への刺激作用を通じて造血回復を促した可能性があるが，rATG では投与後に長期にわたって CD4+T 細胞が減少したために T 細胞由来の造血因子が減少し，骨髄の回復が損なわれた可能性がある。

3.2. 薬物動態

本剤の PK の評価は，日本人再生不良性貧血患者を対象として 1990 年代半ばに行った試験（AGT-AA-1，旧申請資料ヘ - 5）および外国人腎移植患者を対象として 1970 年代半ばに行った 2 つの臨床試験（TR 7244/78/7244/057 および TR 7244/79/7244/035）で実施した。日本人再生不良性貧血患者を対象とした PK 試験は，3 例ずつに本剤 10 mg/kg/日または 20 mg/kg/日を 8 日間点滴静脈内投与（4 時間以上）した（旧申請資料ヘ - 5）。8 日目の点滴終了後 1 時間の血清中ウマ免疫グロブリン G（HoI）濃度は，10 mg/kg/日および 20 mg/kg/日投与群でそれぞれ 1180±240 µg/mL および 2060±340 µg/mL（平均値±標準偏差，以下同）であった。また，8 日目の点滴終了後 24 時間の血清中 HoI 濃度は，それぞれ 977±63 µg/mL および 1593±170 µg/mL であっ

た。一方，本剤を外国人腎移植患者 27 例に 10～15 mg/kg/日を投与したときの血漿中トラフ遊離 HoI の各被験者の最高値濃度の平均値は 727±310 µg/mL であり（TR 7244/79/7244/035），日本人に 10 mg/kg/日を投与後 24 時間の結果と類似していた。また，消失半減期は 5.7±3.0 日（最小値～最大値：1.5～13 日）であり，日本人患者の消失半減期（最終投与後の消失半減期：1.3～6 日）と類似していると考えた。これらの試験結果から，対象患者，HoI の濃度測定法および測定試料が異なる等，試験条件が異なるデータではあるが，日本人と外国人およびそれぞれの疾患との間で本剤投与後の PK に明らかな差はないと考える。これらの試験の詳細な説明は M2.7.2.2 に記載した。

4. 有効性の概括評価

現在海外で市販されている本剤の再生不良性貧血に対する推奨用量は，1970 年代および 1980 年代に再生不良性貧血患者を対象に実施した 3 つの海外臨床試験（3-197 試験，3-198 試験および 5000 試験）の結果に基づいている。3-197 試験および 5000 試験では本剤 20 mg/kg/日を 8 日間，3-198 試験では本剤 16 mg/kg/日を 10 日間投与し，総投与量として本剤 160 mg/kg が 133 例の再生不良性貧血患者に投与された（Table 1 および M2.7.3.1.1.2 を参照）。

しかし，文献で公表されている臨床試験のうち，近年実施された試験では，本剤を上記と同じ総投与量（160 mg/kg）で，1 回あたりの投与量を高用量かつ短期間（40 mg/kg/日を 4 日間）で投与しており，通常シクロスポリンを併用している。より短期間に高用量を投与するこの用法・用量は，本剤の投与後（一般には投与 7～14 日後）に発現する血清病の症状を改善すると考えられている[2]。現在，再生不良性貧血の治療では本剤 40 mg/kg/日を 4 日間で投与することがほとんどであり，欧州骨髄移植学会の再生不良性貧血部会の最新の治療ガイダンス[21,22]では，重症の再生不良性貧血における免疫抑制療法の第一選択薬として本剤 40 mg/kg/日の 4 日間投与とシクロスポリンの併用が推奨されている。

再生不良性貧血を有する小児（2～18 歳）および高齢者（60 歳超）を対象に実施した試験に関する公表文献 7 報ならびにフランスの暫定使用承認（ATU）プログラムにおける血液学的反応および生存データでは，小児および高齢者の有効性および安全性は，同じ用法・用量で本剤を投与された成人のそれと差は認められなかった。

4.1. 再生不良性貧血での本剤の有効性を支持する臨床データ

4.1.1. 本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験

4.1.1.1. 試験の概要

本申請の用法・用量（40 mg/kg/日を 4 日間）を支持する臨床試験および公表文献で報告された試験について，試験デザイン，投与スケジュール，補助療法などの概要を Table 2 に示した。

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）は，3 つの臨床試験（B5411003 試験，NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験）および 1981～2018 年に発表された公表文献 10 報に基づく。この用法・用量で本剤を投与したときの総投与量は 160 mg/kg である。これは，他の用法・用量で本剤を投与した 3 試験（3-197 試験，3-198 試験および 5000 試験）における総投与量と同じであり，米国での承認用量（10～20 mg/kg/日を 8～14 日間）を投与したときの総投与量 80～280 mg/kg の範囲内である。

これらの臨床試験および公表文献で報告された試験には合計 672 例の患者が組み入れられ，このうち 544 例は本剤の投与を受けた。残りの患者は，rATG（113 例）またはシクロホスファミド（15 例）の投与を受けた。これらの臨床試験および公表文献で報告された試験のうち，重症度が中等症以上の患者を組み入れたのは 2 試験であり，残りの試験はいずれも重症の患者を組み入れた。年齢の範囲は 1～84 歳であった。臨床試験および公表文献で報告された試験のうち，3 試験はプロスペクティブ，無作為化試験，8 試験はプロスペクティブ，非無作為化試験，2 試験はレトロスペクティブ，非無作為化試験であった。

臨床試験および公表文献で報告された試験のうち，8 試験は比較対照試験，5 試験は非対照試験であった。比較対照試験のうち，4 試験では本剤と他の薬剤（rATG，シクロホスファミド）を投与し，残りの 4 試験では本剤を単独投与，または他の薬剤もしくは他の治療法（シロリムス，シクロスポリン／メチルプレドニゾロン，骨髄移植，エルトロンボパグ）と併用した。いずれの試験でも再生不良性貧血患者に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間の用法・用量で投与したときの有効性が示された。

Table 2. Summary of Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen

Reference	Design (Severity of AA)	eATG/ Comparator	Dose Schedule	eATG Total Dose (mg/kg)	No. of Subjects	Concomitant Medications*	Median Age (Range) years
Clinical Trials							
B5411003 Clinical Study Report	Pro, Open-Label, Single-Arm (M~)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	3	None[a]	(14~47)
NIH 06-H-0034 Scheinberg 2011[7]	Pro, Ran (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	60	CsA	(2~77)
		rATG	3.5 mg/kg/day x 5 days	NA	60	CsA	
NIH 03-H-0193 Scheinberg 2009[32]	Pro, Ran (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	35	CsA + sirolimus	(4~78)
		eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	42	CsA	
Literature Publications							
Doney 1981[23]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	6	CS	30.5 (11~72)
		eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	13	BM Infusion	16 (5~62)
Takaku 1985[33]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	13	None	Not reported
Doney 1988[24]	Retro, nRan (M/S)	eATG	Various x 4~10 days	150~160	12	Low- or high-dose CS, OXY (5 patients), BM Infusion (2 patients)	38.5 (16~72)
Rosenfeld 1995[25]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	51	CsA, MP	29.2 (3.6~79.4)
		eATG	Not reported	NA	70 hist cont	None	24.5 (1.0~76.8)
Tisdale 2000[26]	Pro, Ran (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	16	CsA, PRD	47.5 (18~67)
		Cyclophos-phamide	50 mg/kg/day x 4 days	NA	15	CsA	35 (18~67)
Rosenfeld 2003[27]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	122	CsA, MP	35
Scheinberg 2006[28]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	104	CsA, PRD, MMF	30 (3~76)

Table 2. Summary of Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen

Reference	Design (Severity of AA)	eATG/ Comparator	Dose Schedule	eATG Total Dose (mg/kg)	No. of Subjects	Concomitant Medications*	Median Age (Range) years
Chang 2010[29]	Retro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	29	CsA, MP	49 (15~78)
		rATG	3.5 mg/kg/day x 5 days	NA	33	CsA, MP	
Afable 2011[30]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	67 hist cont	CsA, MP	49 (3~79)
		rATG	3.5 mg/kg/day x 5 days	NA	20	CsA, MP	55 (19~80)
Assi 2018[31]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	17	G-CSF, CsA, CS	53 (24~80)
		eATG	40 mg/day	160	21	E-PAG, G-CSF, CsA, CS	60 (19~84)

* Excluding prophylaxis and supportive care.
AA=aplastic anaemia; BM=bone marrow; CS=corticosteroid; CsA=cyclosporine; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; E-PAG=eltrombopag; G-CSF=granulocyte colony-stimulating factor; hist cont=historical controls; M=moderate; MMF=mycophenolate mofetil; MP=methylprednisolone; NA=not available, not applicable; nRan=non-randomized; OXY=oxymetholone; PRD=prednisolone; Pro=prospective; Ran=randomized; rATG=rabbit antithymocyte globulin; Retro=retrospective; S=severe
a. 治験参加者の状態に応じて，シクロスポリン，コルチコステロイド，輸血等の併用を可能とした。

試験の目的および評価項目は試験間で異なるものの，B5411003 試験，NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験，ならびに公表文献で報告された試験のほとんどで主な有効性の評価項目として血液学的反応および生存が使用されていた。本申請の用法・用量を支持する臨床試験間では，血液学的反応の評価基準，ならびに生存率の算出および推定方法は非常に類似していた一方で，臨床試験と公表文献では正確には一致していなかった（M2.7.3.3.2.3.1 および M2.7.3.3.2.3.2 を参照）。各試験の血液学的反応の評価基準を Table 3 に，生存率の算出および推定方法，ならびに評価時点を Table 4 に示した。

臨床試験および公表文献で報告された試験では，主に 3 ヵ月時または 6 ヵ月時の血液学的反応率（末梢血球数）が治療反応性の指標として報告された。血液学的反応率の定義は，多くの試験で類似しており，ほとんどの試験は，完全奏効または部分奏効が認められた患者を治療に対するレスポンダーとし，反応が最低限または反応のない患者を非レスポンダーとした。

Table 3. Definition of Haematologic Response in the Clinical Trials and Supportive Literature Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen

Study	Haematologic Response Definition	Peripheral Blood Counts			
		Haemoglobin (g/dL)	Granulocytes/ Neutrophils (/µL)	Reticulocytes (/µL)	Platelets (/µL)
Clinical Trials					
B5411003 Clinical Study Report	“Effective” when ≥2 of the following criteria were met: - Absolute neutrophil count ≥500/µL - Platelet count ≥20000/µL - Reticulocyte count ≥60000/µL note: For subjects of Stage 2b or 3 at the baseline, hematological response will be “Effective” when the above-mentioned criteria are met, and Stage is improved at the same time.	-	≥500	≥60000	≥20000
NIH 06-H-0034 Scheinberg 2011[7]	No longer meeting criteria for severe aplastic anaemia.	NA	Severe: <500	Severe: <60000	Severe: <20000

Table 3. Definition of Haematologic Response in the Clinical Trials and Supportive Literature Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen

Study	Haematologic Response Definition	Peripheral Blood Counts			
		Haemoglobin (g/dL)	Granulocytes/ Neutrophils (/µL)	Reticulocytes (/µL)	Platelets (/µL)
NIH 03-H-0193 Scheinberg 2009[32] and some literature publications (especially after 2003)	No longer meeting criteria for severe aplastic anaemia. Complete response: - Satisfaction of all haematologic measures constituting a "complete response" as defined in the columns to the right. Partial response: - Blood counts no longer satisfy the criteria for severe aplastic anaemia, but are insufficient for a complete response, as defined in columns to the right.	NA Complete response: >10	Severe: <500 Complete response: >1000	Severe: <60000	Severe: <20000 Complete response: >100000
Supportive Literature Studies					
Takaku 1985[33]	Grade I~III: at least 2 of the following 治療開始 1 ヵ月後 Good Response: I→III のもの。I→II あるいは II→III で，Hb が輸血なしで 2 g/dL 以上増加したもの Partial Response: I→I あるいは II→II だが，Hb が輸血なしで 2 g/dL 以上増加したもの Minimal Response: I→II あるいは II→III だが，Hb が輸血なしで 2 g/dL 以上増加しなかったもの No Response:それ以外のもの	-	Grade I: <500 Grade II: <1000 (excluding Grade I) Grade III: ≥1000	Grade I: <20000 Grade II: <60000 (excluding Grade I) Grade III: ≥60000	Grade I: <20000 Grade II: <50000 (excluding Grade I) Grade III: ≥50000

Table 3. Definition of Haematologic Response in the Clinical Trials and Supportive Literature Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen

Study	Haematologic Response Definition	Peripheral Blood Counts			
		Haemoglobin (g/dL)	Granulocytes/ Neutrophils (/µL)	Reticulocytes (/µL)	Platelets (/µL)
Some literature publications	Complete response: - Satisfaction of all haematologic measures constituting a "complete response" as defined in the columns to the right. Partial response: - Blood counts no longer satisfy the criteria for severe aplastic anaemia, but are insufficient for a complete response, as defined in columns to the right.	Complete: >10~12 Partial: None or ≥8	Complete: >1000~2000 Partial: ≥500	Complete: Normal haematocrit	Complete: >100000~ 120000 Partial: ≥20000~3 0000

eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; Hb=hemoglobin; NA=not available, not applicable

生存は臨床試験および公表文献で報告された試験のほとんどで評価，または得られたデータから算出可能であった。生存は，特定の評価時点までの生存率として報告され，Kaplan-Meier 法または生命表法を用いて推定された。Kaplan-Meier 法または生命表法が利用できない場合は，粗生存率または生存期間を要約した。生存の評価時点は試験によってばらつき（24 週～7 年）があったが，ほとんどの試験で 24～48 ヵ月の生存が報告された。

Table 4. Survival Assessments in the Clinical Trials and Supportive Literature Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen

Study	Survival Assessment Time Points	Survival Calculation/Estimation Methodology
B5411003 Clinical Study Report	During the study period, the survival status of each participant was recorded.	-
Takaku 1985[33]	12 months[a]	-
NIH 06-H-0034 Scheinberg 2011[7]	Through 36 months	Kaplan-Meier and the Cox proportional hazard models were used to compare overall survival (all patients) between the 2 therapies.
NIH 03-H-0193 Scheinberg 2009[32]	Through 36 months	Survival analyses based on the Kaplan-Meier method and Cox proportional hazard models were used to draw inferences about the distributions of the overall survival of patients in the 2 treatment groups.
Supportive Literature Publications	12 months to 7 years	Most used Kaplan/Meier calculations or estimates.

eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam
a. 評価項目ではなかったが，開始から 2 年経過した時点の重症の患者の 1 年生存率が報告された。

4.1.1.2. 試験の結果

本項では本申請の用法・用量（40 mg/kg/日の 4 日間）を用いた試験の結果の要約を提示した（Table 5）。各試験の有効性の詳細は M2.7.3.2.1 および M2.7.3.6.1 に示した。

再生不良性貧血患者に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間で投与したときの血液学的反応率および生存率は全体的に高かった。

4.1.1.2.1. 臨床試験

- B5411003 試験は，中等症以上の日本人再生不良性貧血患者を対象に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与して有効性および安全性を評価する目的で実施した。12 週時の血液学的反応は 3 例中 2 例が「有効」，1 例が「無効」と評価された。24 週時の血液学的反応は 3 例中 2 例が「有効」，1 例が「無効」と評価された。「無効」と評価された 1 例は，12 週時の血液学的反応が「無効」と評価された治験参加者と同一であった（M2.7.3.2.1.1 を参照）。

- NIH 06-H-0034 試験では再生不良性貧血患者の 3 ヵ月時および 6 ヵ月時の血液学的反応率ならびに 3 年時の生存率はいずれも本剤群の方が rATG 群と比較して統計学的に有意に高かった（M2.7.3.2.1.2 を参照）。

- NIH 03-H-0193 試験は，シロリムスとの併用を評価した試験であり，3 ヵ月時の血液学的反応率はシロリムス併用群（本剤+シクロスポリン+シロリムス）が 37%，シロリムス非併用群（本剤+シクロスポリン）が 57%で，シロリムス非併用群が高かった。3 年時の全生存率はシロリムス併用群が 97%，シロリムス非併用群が 90%であった（M2.7.3.2.1.3 を参照）。

4.1.1.2.2. 公表文献

本項では本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験に関する公表文献 10 報を年代順に示した。血液学的反応が評価された公表文献 9 報では，本剤を投与された患者の血液学的反応率の範囲は 32%～78%であった（Table 5）。

- Doney ら（1981）[23] は，骨髄移植との併用を評価した試験であり，投与群別の結果は報告されなかったが，全体の血液学的反応率は 32%，生存率は 42%であり，同時期に本剤を投与したその他の試験と同様の結果であった。

- 高久ら（1985）[33] は，日本人再生不良性貧血患者を対象に免疫抑制療法の有効性を検討した試験であった。本剤を投与した重症の 13 例の 1 ヵ月後時の判定結果は，Good Response が 1 例，Minimal Response が 3 例，No Response が 9 例であった。

- Doney ら（1988）[24] では，金製剤により誘発された再生不良性貧血の免疫抑制療法についてレトロスペクティブに評価した。12 例が様々な用法・用量で本剤を投与されたが，いずれも本剤 150～160 mg/kg を 4～10 日間投与され，75 日時の血液学的反応率は 50%であった。本剤による治療は，金製剤により誘発された再生不良性貧血患者に対して実施可能な治療選択肢であると治験責任医師は結論付けた。

- Rosenfeld ら（1995）[25] は，シクロスポリンとの併用を評価した試験であり，3 ヵ月時の血液学的反応率では本剤とシクロスポリンを併用した患者（67%）は，本剤を単剤で投与したヒ

ストリカルコントロールの患者（29%）と比較して統計学的に有意に高かった。これらの結果から，本剤とシクロスポリンを併用する免疫抑制療法は，重症の再生不良性貧血に対する初期治療として認められたと治験責任医師は結論付けた。

- Tisdale ら（2000）[26] では，重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤とシクロホスファミドを比較した無作為化試験であった（評価可能例数は本剤群 14 例，シクロホスファミド群 15 例）。いずれの投与群もシクロスポリン 12 mg/kg/日を 6 ヵ月間投与した。3 ヵ月時の血液学的反応率は本剤群が 78%，シクロホスファミド群が 47%であり，本剤群で統計学的に有意に高かった（p=0.035）。6 ヵ月時の血液学的反応率では，投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。追跡期間の中央値は約 22 ヵ月であり，生存率に統計学的に有意な差は認められなかった。

- Rosenfeld ら（2003）[27] では，本剤 40 mg/kg/日を 4 日間+シクロスポリン 12 mg/kg/日（開始用量，3～18 歳の小児は 15 mg/kg/日。血中濃度の維持のために用量調整）を 6 ヵ月間+メチルプレドニゾロン 1 mg/kg/日を約 2 週間投与した患者（122 例）において，3 ヵ月時，6 ヵ月時および 12 ヵ月時の血液学的反応率はそれぞれ 60%，61%および 58%，7 年時の全生存率は 55%であり，対象者の約半数に持続的な回復が認められ，長期的な生存率に良好な結果が認められたと治験責任医師は結論付けた。これらの結果は血球数の回復値と関連があった。

- Scheinberg ら（2006）[28] では，本剤とシクロスポリンおよびミコフェノール酸モフェチルを併用した患者（評価可能例数は 103 例）において，6 ヵ月時の血液学的反応率は 62%であった。本剤とシクロスポリンの併用にミコフェノール酸モフェチルを追加した場合，血液学的反応率および生存率に良好な結果が認められたが，従来の標準的治療である本剤とシクロスポリンの併用で報告された結果と比較すると，ミコフェノール酸モフェチルの追加により治療効果の向上は認められなかったと治験責任医師は結論付けた。

- Chang ら（2010）[29] では，1994～2007 年に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間（本剤群：29 例）または rATG 3.5 mg/kg/日を 5 日間（rATG 群：33 例）投与した重症の再生不良性貧血患者のデータをレトロスペクティブに評価した。6 ヵ月時の血液学的反応率は本剤群が 52%，rATG 群が 48%であり，投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。すべての患者でメチルプレドニゾロンを 2 週間，シクロスポリンを 6 ヵ月間投与し，いずれもその後漸減した。48 ヵ月時の全生存率は全体で 75%であった。

- Afable ら（2011）[30] では，重症の再生不良性貧血患者に rATG 3.5 mg/kg/日を 5 日間投与し（rATG 群：評価可能例数は 20 例），ヒストリカルコントロールとして 1996～2010 年に本剤（用法不特定）を投与された 67 例のデータ（本剤群，臨床的特性が一致する患者）と比較した。3 ヵ月時，6 ヵ月時，および 12 ヵ月時の血液学的反応率は，本剤群がそれぞれ 55%，58%，および 58%，rATG 群がそれぞれ 40%（p=0.43），45%（p=0.44），および 50%（p=0.61）で同程度であった。死亡率および全生存率ともに両投与群に有意な差は認められなかった。

- Assi ら（2018）[31] は，免疫抑制療法とエルトロンボパグとの併用を評価した試験であり，血液学的反応率はエルトロンボパグ併用群が 76%，非併用群が 71%で，エルトロンボパグ併用・非併用群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

Table 5. Summary of Results by Comparator and Concomitant Medication or Therapy in the Clinical Trials and Supportive Literature Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen

Reference	eATG/ Comparator	Concomitant Medication or Therapy*	Response rate % (endpoint)**	p-Value	Survival rate % (time point)	p-Value
COMPARATIVE STUDIES -- eATG versus Comparator						
NIH 06-H-0034 Scheinberg 2011[7]	eATG rATG	CsA CsA	62 (3 months) 33 (3 months)	0.002 SS	96 (36 months)† 76 (36 months)†	0.04 SS
	eATG rATG	CsA CsA	68 (6 months) 37 (6 months)	<0.001 SS	- -	
Afable 2011[30]	eATG rATG	CsA, MP CsA, MP	55 (3 months) 40 (3 months)	0.43 NSS	Not reported Not reported	0.73 NSS
Chang 2010[29]	eATG rATG	CsA, MP CsA, MP	52 (6 months) 48 (6 months)	0.304 NSS	75 (48 months)	NA
Tisdale 2000[26]	eATG cyclophosphamide	CsA, PRD CsA	78 (3 months) 47 (3 months)	0.035 SS	94 (median 667 days) 80 (median 667 days)	0.26 NSS
COMPARATIVE STUDIES -- eATG Treatment Plus a Comparison Between Other Medications or Therapies						
NIH 03-H-0193 Scheinberg 2009[32]	eATG eATG	CsA + sirolimus CsA	37 (3 months) 57 (3 months)	Not provided	97 (36 months) 90 (36 months)	0.30 (log rank)
	eATG eATG	CsA + sirolimus CsA	51 (6 months) 62 (6 months)	Not provided	- -	
Rosenfeld 1995[25]	eATG eATG	CsA, MP None	67 (3 months) 29 (3 months)	0.0001 SS	86 (12 months) Not provided	Not reported
Doney 1981[23]	eATG eATG	CS BM Infusion	32 (2 months)	NA	42 (23 months)	NA
Assi 2018[31]	eATG eATG	G-CSF, CsA, CS E-PAG, G-CSF, CsA, CS	71 (median 21 months) 76 (median 21 months)	0.72	91 (24 months) 82 (24 months)	Not reported
NON-COMPARATIVE STUDIES						
B5411003[a] Clinical Study Report	eATG	None	Effective: 2/3 patients (12 weeks), 2/3 patients (24 weeks)	Not reported	3/3 patients (24 weeks)	Not reported
Takaku 1985[b] [33]	eATG	None	Good Response: 1 patient, Minimal Response: 3 patients, No Response: 9 patients (1 month)	Not reported	69.2 (12 months)	Not reported

Table 5. Summary of Results by Comparator and Concomitant Medication or Therapy in the Clinical Trials and Supportive Literature Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen

Reference	eATG/ Comparator	Concomitant Medication or Therapy*	Response rate % (endpoint)**	p-Value	Survival rate % (time point)	p-Value
Scheinberg 2006[28]	eATG	CsA, PRD, MMF	62 (6 months)	NA	Responders 90 Non-responders 42 (5 years)	NA
Rosenfeld 2003[27]	eATG	CsA, MP	60 (3 months)	NA	55 (7 years)	NA
Doney 1988[24]	eATG	Low- or high-dose CS, OXY (5 patients), BM Infusion (2 patients)	50 (Day 75)	NA	58 (4.3~8.9 year)	NA

† Data censored at the time of stem cell transplantation.
* Excluding prophylaxis and supportive care.
** Response was defined differently in different studies.
BM=bone marrow; CS=corticosteroid; CsA=cyclosporine; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; E-PAG=eltrombopag; G-CSF=granulocyte colony-stimulating factor; MMF=mycophenolate mofetil; MP=methylprednisolone; NA=not available, not applicable; NSS=not statistically significant; OXY=oxymetholone; PRD=prednisolone; rATG=rabbit antithymocyte globulin; SS=statistically significant
a. 組み入れられた 3 例の 12 週時および 24 週時の血液学的反応の結果，ならびに 24 週時の生存例数を示した。
b. 1 ヵ月後の血液学的反応の結果を示した。

4.2. 特別な集団

本項では小児および高齢者の有効性について検討した。

再生不良性貧血はすべての年齢層でみられるが，15～29 歳前後，およびおおむね 60 歳以上にピークがみられる二峰性の年齢分布が報告されている[34]。

再生不良性貧血の治療薬として本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した臨床試験（B5411003 試験，NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験）では，すべての試験に小児が組み入れられ，NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験には高齢者が組み入れられたが（3 試験の年齢の範囲：2～78 歳），いずれも小児および高齢者のデータは個別に解析されていない。このため，小児および高齢者に対する使用は，小児または高齢者を対象に本剤を投与した試験に関する公表文献（小児 5 報，高齢者 2 報），およびフランスでの ATU プログラムから支持された。

2011 年からフランスで実施中の ATU プログラムには，18 歳未満の小児および 65 歳以上の高齢者に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与したときの有効性および安全性に関する実臨床下で得られるデータが含まれる（4.2.3 項を参照）。ATU プログラムは臨床試験ではないが，ガイドラインに従い最新の標準的治療を実施しているため，ATU プログラムから得られたデータは小児および高齢者の再生不良性貧血患者に対する本剤 40 mg/kg/日の 4 日間投与を支持すると考える[35]。ATU プログラムの詳細は M2.7.3.2.2.2 に示した。

4.2.1. 小児集団

小児の再生不良性貧血は，成人と同様に後天性の場合と，3～14 歳で発現するファンコニ貧血のように稀な先天性疾患の場合がある[2]。

小児の再生不良性貧血は成人と同様に希少疾病であり，治療の選択肢は少ない。HLA が一致する兄弟姉妹ドナーがいる場合は，造血幹細胞移植が治療の第一選択肢として推奨される。兄弟姉妹ドナーがいない場合は，免疫抑制療法が有効であることが示されており，本剤とシクロスポリンの併用により全生存率の改善が認められている[36]。

現在，海外では本剤に小児の適応はなく，小児のみを対象とした臨床試験は実施していない。本申請で重要と考える臨床試験では，すべての試験に小児が組み入れられたが，小児のデータは個別に解析されていない。

小児に対する用法・用量

国内における本剤の開発は 1 項で述べたように医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における開発要請に基づいており，成人だけでなく小児に対する使用も要望されている。本申請で重要と考える臨床試験の結果，本剤の海外における市販後の使用経験および国内外の診療ガイドライン[1, 21]に基づき，小児患者に対して本剤の使用を申請することとした。国内で実施した B5411003 試験にも 1 名の小児患者を組み入れた。

現在海外で用いられている本剤の用法・用量，および本申請の用法・用量（40 mg/kg/日を 4 日間）は，患者の体重に基づき算出される。また，小児を対象に本剤を投与した試験をレビューした結果，小児の有効性および安全性は，同じ用法・用量で本剤を投与した成人の結果と同様であることが示唆された。

4.2.1.1. 小児に対する本剤の使用を支持する試験

小児の再生不良性貧血患者に対する本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与について支持する根拠を以下に示した。

- 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
- フランスの ATU プログラムで得られた 15 歳未満の小児に本剤を投与したときの結果

4.2.1.2. 小児を対象とした公表文献の概要

本項では小児の再生不良性貧血患者のみに本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験の公表文献 5 報について検討した。小児に対する本剤の用法・用量を支持する試験の試験デザイン，投与スケジュール，補助療法，血液学的反応率および生存率の概要を Table 6 に示した。

これら 5 試験では合計 146 例の小児患者に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した（ヒストリカルコントロールは除く）。これらの公表文献で報告された試験の年齢は 0～19 歳であった。

4.2.1.2.1. 用法・用量および試験デザイン

これら 5 試験はいずれもレトロスペクティブ，非無作為化試験であり，本剤 40 mg/kg/日を 4 日間の用法・用量を用いた。

これらの試験の試験デザインは様々で，比較対照試験が 3 試験，非対照試験が 2 試験であった。比較対照試験は，本剤および他の薬剤または他の療法と併用して評価した。また，試験の目的および評価項目は試験間で異なるものの，ほとんどの試験の主要な有効性の評価項目は血液学的反応率および生存率であった。

小児を対象とした試験でも，血液学的反応率および生存率に重点を当てている。試験デザインおよび試験の目的は試験間で異なるものの，ほとんどの試験で血液学的反応率および生存率が報告され，血液学的反応率の評価基準は多くの試験で同じであった。小児を対象とした試験の血液学的反応率および生存率の評価基準の詳細は M2.7.3.3.3.1.2 に示した。

4.2.1.3. 小児を対象とした公表文献の結果

現在用いられている本剤の用法・用量，および本申請の用法・用量で投与された小児の再生不良性貧血患者の血液学的反応率および生存率は，成人と同程度であった。各試験の有効性の詳細は M2.7.3.3.3.1.3 に示した。

公表文献 5 報で報告された試験の結果では，6 ヵ月時～4.4 年時（追跡期間の中央値）の本剤の血液学的反応率の範囲は 60%～100%，生存率の範囲は 63%～100%であった。

Table 6. Summary of Study Details and Results in Paediatric Literature Publications Using eATG

Literature Publication	Design (Severity of AA)	eATG/ Comparator	Dose Schedule	eATG Total Dose (mg/kg)	No. of Subjects	Age of Subjects (years)	Concomitant Medications[a]	Response rate % (endpoint)[b]	Survival rate % (time point)
COMPARATIVE – eATG Treatment with Comparison of Co-administered Medications or Therapies									
Alsultan 2009[37]	Retro, nRan (S)	eATG eATG (hist cont from Goldenberg 2004[39])	40 mg/kg/day x 4 days 40 mg/kg/day x 4 days	160 160	8 13	Median 11.5 Range 3~19 Median 9 Range 3.5~17.5	Tacrolimus, MP CsA, MP, PRD	88 (median 7 months) 100 (median 7 months)	100 (median 2.4 years) 92 (median 8.4 years)
Scheinberg 2008[36]	Retro, nRan (S)	eATG eATG eATG	40 mg/kg/day x 4 days 40 mg/kg/day x 4 days 40 mg/kg/day x 4 days	160 160 160	46 21 10	Mean 11.6 Mean 11.0 Mean 11.8	CsA, PRD CsA, PRD, MMF CsA, PRD, sirolimus	74 (6 months)	83 (6 months)
Jain 2019[38]	Retro Chart review	eATG Thymogam[c]	40 mg/kg/day x 4 days	160	15 28	Range 0~12	CsA, MP	60 50 (overall median 19 months)[d]	63 (36 months)
NON-COMPARATIVE									
Goldenberg 2004[39]	Retro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	13	Median 9 Range 3.5~16	CsA, MP, PRD	100 (median 4.4 years)	100 (median 4.4 years)
Nair 2012[40]	Retro, nRan (M, S)	eATG	40 mg/kg/day x 4days	160	33	Range 7~18	CsA, PRD	87.9 (6 months)	90 (24 months)

AA=aplastic anaemia; CsA=cyclosporine; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; hist cont=historical controls; HSCT=haematopoietic stem cell transplantation; IST=immunosuppression therapy; M=moderate; MMF=mycophenolate mofetil; MP=methylprednisolone; nRan=non-randomised; PRD=prednisolone; Retro=retrospective; S=severe

a. Excluding prophylaxis and supportive care.

b. Response was defined differently in different studies.

c. Thymogam is equine product approved in India; HSCT remains inaccessible to the majority, cost and donor availability being the main constraints. IST alone remains the most common first-line therapy in practice. Choice of IST agent also dictated by cost.

d. The time to response was not reported by group, so the 19 months figure is across the whole study.

4.2.1.4. まとめ

本申請の用法・用量で投与された小児の再生不良性貧血患者の血液学的反応率および生存率は，成人と同程度であった。また，国内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（1[redacted]歳）でも有効性が認められた。

4.2.2. 高齢者集団

再生不良性貧血患者の治療の選択肢としては，骨髄移植や免疫抑制療法がある。しかし，60 歳を超える高齢者では適合するドナーがおらず，骨髄移植に伴う合併症は高齢であるほど悪化することから，一般的に骨髄移植は高齢者にとって好ましい選択肢ではなく，免疫抑制療法が選択される[41]。

本剤に関して高齢者のみを対象とした臨床試験は実施していない。また，再生不良性貧血の治療薬として本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した臨床試験のうち，NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験には高齢者が組み入れられたが，高齢者のデータは個別に解析されていない。60 歳以上の高齢者の再生不良性貧血患者に対する本剤の使用は，本剤を投与した試験に関する公表文献に基づき支持された。

4.2.2.1. 高齢者を対象とした公表文献の結果

Kao ら（2008）[42]が実施した 60 歳以上の高齢者を対象とした試験では，標準的な用法・用量の標準治療群（7 例）および用量を半分にした半量治療群（13 例）で抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（hATG）または rATG をシクロスポリン併用有無で比較した。標準治療群では早期の死亡率が高かったが有意な差は認められなかった。年齢による全生存率への明らかな影響は認められず，免疫抑制療法の用法・用量による違いも認められなかった。

Tjon ら（2018）[43]は，第一選択薬として本剤 40 mg/kg/日の 4 日間投与とシクロスポリンを併用した成人の再生不良性貧血患者を対象としたレジストリー研究を実施した。その結果，6 ヵ月時に 1 例が血液学的に完全奏効に達し，9 例が部分奏効（輸血が不要，かつ好中球数が 0.5×10^9/L 以上と定義）に達した。投与後 6 ヵ月時および 12 ヵ月時の全生存率は，それぞれ 96%および 88%であり，高齢者（60 歳以上）の後天性再生不良性貧血患者が本剤とシクロスポリンを併用する場合，年齢を禁忌とすべきではないと結論付けた。

以上の結果から，60 歳以上の高齢者と非高齢者の治療反応性に差は認められなかった。本申請で重要と考える臨床試験および本項で検討した公表文献から得られたデータに基づき，本剤の有効性は，高齢者と非高齢者の間で臨床的に意味のある違いはないと考えた。

4.2.3. フランスにおける ATU プログラムの小児および高齢者のデータ

フランスの ATU プログラムで本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与したときの有効性および安全性は，小児，成人，および高齢者でおおむね同様であった。ATU プログラムの詳細は M2.7.3.2.2.2 に示した。

ATU プログラムでは，すべての年齢および重症度の再生不良性貧血患者からプロスペクティブにデータを収集している。ATU プログラムのすべての患者は，一般に認められた基準に従い再生不良性貧血と診断されている。すべての患者は規定の用法・用量に従って本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与され，臨床反応が適切に記録された。有害事象は自発的に収集されているため，疾患の重症度と関連付けることはできないが，すべての患者のデータを併合して解析することは可能である。また，ATU プログラムは無作為化臨床試験ではなく，仮説検定による比較を行うこ

とはできないが，患者，治療，および治療反応に関する実際のデータを入手することができ，このデータは臨床試験で得られるデータと非常に類似している。

2021 年 9 月 30 日時点で再生不良性貧血と確定診断された患者 578 例［小児（18 歳未満）143 例，成人（18～64 歳以下）304 例，高齢者（65 歳以上）102 例，年齢不明 29 例］が本剤を投与された [35]（投与の証明として追跡調査票を受領した）。

ATU プログラムの最新の解析では，再生不良性貧血患者に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与したときの 6 ヵ月時の血液学的反応率は，小児が 54.5%，成人が 65.5%，高齢者が 67.9%であり，NIH 06-H-0034 試験で報告された結果（本剤群 68%）と同程度であった。また，本剤を投与した小児および高齢者の再生不良性貧血患者の血液学的反応は，成人と同様であった。

本剤投与後の生存期間は安全性上の重要な観点であることから，ATU プログラムのデータを用いて年齢層（小児，成人，高齢者）およびベースラインの重症度の両方から生存期間を探索的に評価した。本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与されたすべての患者について ATU プログラムの解析報告書から以下の結果が得られた。

本剤を投与したときの 3 年時の全生存率（95%信頼区間）は小児が 96.8%（91.7%，98.8%），成人が 83.3%（76.7%，88.1%），高齢者が 78.6%（64.6%，87.5%）であった [35]。

4.2.4. 肝機能障害および腎機能障害

本剤に関して肝機能障害または腎機能障害を有する再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験は実施していないが，腎移植患者に本剤を投与した 2 つの PK 試験が実施されている。これらの試験では，腎移植後および急性腎移植拒絶反応時の免疫抑制剤として本剤が使用された。

抗体医薬の主なクリアランス経路は，タンパク異化およびレセプターを介したクリアランスである。そのため，本剤の体内動態は肝機能および腎機能阻害の有無で差はないと考えられる。これらを支持する情報は M2.7.2 および M2.7.3 に示した。

2020 年 6 月 30 日までに公表された本剤に関連する文献を検索した結果，いずれの公表文献からも本剤のプロファイルに追加すべき知見は認められなかった。文献の検索方法は M2.7.3.3.3.4 に示した。

4.3. 用法・用量に関連する臨床情報

4.3.1. 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（特にアトピー患者）を特定するため，本剤投与前に皮膚試験を実施することを強く推奨する。また，緊急時に十分対応できる医療施設において，アレルギー反応に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与することとする（5.5.1 項を参照）。

4.4. 有効性の結論

本剤は，海外で 30 年以上にわたって，中等症または重症の再生不良性貧血の治療薬として用いられており，国内においても致死的な疾患である再生不良性貧血に対するアンメットメディカルニーズを満たすとものと考える。本剤の有効性は，重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤と rATG をシクロスポリンの併用で比較した NIH 06-H-0034 試験で再確認されており，本剤とシクロスポリンの併用は rATG と比較して血液学的反応率と 3 年時の生存率を有意に改善した。さらに，国内で実施した B5411003 試験でも中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に対する本剤の有効性が認められた。

本申請では，再生不良性貧血の治療薬である本剤 40 mg/kg/日の 4 日間投与の効果を支持するデータとして，3 つの臨床試験（B5411003 試験，NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験）および 1981～2018 年に発表された公表文献 10 報（4.1.1.2.2 項を参照）の結果が重要と考える。いずれの試験でも再生不良性貧血患者に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間の用法・用量で投与したときの有効性が示された。

以上のことから，本剤 40 mg/kg/日の 4 日間投与は，中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に対する有用な治療の選択肢となると考える。

5. 安全性の概括評価

再生不良性貧血の治療薬として使用する本剤の医薬品販売承認申請を支持する安全性データとして以下のデータを含めた。

- 再生不良性貧血患者を対象に旧米国アップジョン社（現ファイザー社）またはファイザー社が実施した臨床試験（以下，ファイザー社主導の臨床試験）のデータ
- 公表文献［Scheinberg らの海外 2 試験（NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験）］からの情報
- フランスで実施中の ATU プログラム
- ファイザー社のグローバルファーマコヴィジランス安全性データベース（以下，安全性データベース）
    - 本剤を投与した臨床試験
    - 市販後データ
- 韓国で実施した製造販売後調査

5.1. 本剤の安全性を支持するデータ

5.1.1. 安全性データの情報源

安全性を支持する主要なデータ

再生不良性貧血に対する本剤の安全性を支持する主要な試験として，再生不良性貧血患者を対象に国内で実施したファイザー社主導の国内 2 試験（B5411003 試験および ATG-AA-1 試験）および海外で実施した比較対照試験 5 試験［ファイザー社主導の海外 3 試験（3-197 試験，3-198 試験および 5000 試験）および Scheinberg らが報告した NIH 主導の海外 2 試験（NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験）］を含め，各試験の概要を Table 1 に示した。各試験の試験デザインの詳細は，M2.7.6（B5411003 試験，3-197 試験，3-198 試験および 5000 試験），M2.7.3.2.2.1.4（ATG-AA-1 試験）および M2.7.3.2.1（NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験）に示した。

手作業で集計した曝露データ

再生不良性貧血患者を対象としたファイザー社主導の海外 3 試験（3-197 試験，3-198 試験および 5000 試験）は 1970 年代および 1980 年代に実施した試験であり，電子データがない。このため，当該 3 試験での本剤の曝露状況および本剤投与例の有害事象については，当時作成されたテクニカルレポートから入手可能であった情報に基づいて手作業で集計し（M2.7.4.1.2.2.2「本剤の曝露状況の推定方法」および M2.7.4.2.1「有害事象の集計および要約の方法」参照），要約

したデータを示した。M2.7.4.2.1 で記述したとおり，1970 年代および 1980 年代の安全性データは，現在とは大きく異なる方法および基準を用いて集計および要約されたデータである。

フランスの ATU プログラムの曝露データ

フランスの ATU プログラムで本剤を投与した再生不良性貧血患者の曝露状況および有害事象のデータを示した。

安全性データベース

本剤の使用後に報告された有害事象に関する情報源として，安全性データベースも使用した。当該データベースには，自発的に報告された有害事象症例，規制当局から報告された症例，医学論文で公表された症例，および依頼に基づく非自発的な情報源（臨床試験およびファイザー社主導のマーケティングプログラムが含まれる）から報告された重篤な有害事象症例などが集積されている。データは医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）24.0 版を用いて要約した。

5.1.2. 治験実施計画書で規定した治療計画

5.1.2.1. 国内で実施した臨床試験

再生不良性貧血患者を対象とした国内 2 試験の各治験実施計画書で規定した本剤の用法・用量を以下に示した。

- B5411003 試験：40 mg/kg/日を 4 日間
- ATG-AA-1 試験：10 または 20 mg/kg/日を 8 日間

B5411003 試験では，試験期間中，再生不良性貧血に影響を及ぼす可能性のある薬剤として，本剤以外の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン，非 B 細胞選択的および B 細胞枯渇薬を含むリンパ球枯渇薬，ならびに免疫抑制薬（シクロスポリンと副腎皮質ステロイドを除く）は併用禁止とした。一方，併用を必須とした薬剤はなかった。

ATG-AA-1 試験では，ショックを含むアレルギー反応の予防を目的として，副腎皮質ホルモン（メチルプレドニゾロンなど）の併用を治験実施計画書で規定した。副腎皮質ホルモンは，本剤投与開始日から 2 mg/kg/日で開始し，投与 5 日目から段階的に漸減し，投与 30 日目まで継続することを目安とした（メチルプレドニゾロンの場合）。

5.1.2.2. 海外で実施した臨床試験

再生不良性貧血患者を対象とした海外 5 試験の各治験実施計画書で規定した本剤の用法・用量を以下に示した。

- 3-197 試験：20 mg/kg/日を 8 日間
- 3-198 試験：16 mg/kg/日を 10 日間
- 5000 試験：20 mg/kg/日を 8 日間
- NIH 03-H-0193 試験：40 mg/kg/日を 4 日間
- NIH 06-H-0034 試験：40 mg/kg/日を 4 日間

海外 5 試験では，本剤と併用または本剤投与完了後に投与する薬剤をすべての治験実施計画書で規定した。各治験実施計画書で規定した治療計画は M2.7.4 Table 5 に示した。

プレドニゾロン

3-198 試験を除く海外 4 試験では，M2.7.4 Table 5 に示した治療に加えて，血清病の予防を目的としてすべての治験参加者にプレドニゾロンを投与した。治験実施計画書で規定したプレドニゾロンの投与開始日は試験によって異なる。3-197 試験および 5000 試験では，本剤投与 8 日目（本剤の最終投与日）からプレドニゾロン 40 mg/m^2/日を経口投与し，ステロイド離脱症状を起こさないように漸減し，1～2 週間で投与を終了した。NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験では，本剤の初回投与前にプレドニゾロン 1 mg/kg/日の経口投与を開始し，10 日間継続した後に 7 日間にわたり投与量を漸減した。

3-198 試験の治験実施計画書ではプレドニゾロンの投与を規定しなかった。

5.1.3. 本剤の曝露状況

5.1.3.1. 国内で実施した臨床試験

B5411003 試験では，組み入れた全 3 例が治験実施計画書で規定した本剤の投与（40 mg/kg/日を 4 日間）を完了した。年齢および性別の内訳は，1[redacted] 歳の[redacted]性，2[redacted] 歳の[redacted]性および 4[redacted] 歳の[redacted]性であった（M2.7.4 Table 11）。

ATG-AA-1 試験では，登録した 56 例のうち 51 例に本剤を投与した。このうち本剤を 2 日間のみ投与された 1 例を除く 50 例が安全性解析対象集団に含まれた。41 例が治験実施計画書で規定した本剤の投与（10 または 20 mg/kg/日を 8 日間）を完了した。安全性解析対象集団での性別の内訳は，女性が 20 例，男性が 30 例であった。年齢の内訳は，20 歳未満が 4 例，20 歳以上 30 歳未満が 11 例，30 歳以上 40 歳未満が 6 例，40 歳以上 50 歳未満が 9 例，50 歳以上 60 歳未満が 9 例，60 歳以上が 11 例であった（M2.7.4 Table 12）。

5.1.3.2. 海外で実施した臨床試験

- 本剤を投与した再生不良性貧血患者 270 例[a]の内訳は，ファイザー社主導の海外 3 試験（3-197 試験，3-198 試験および 5000 試験）で 133 例[a]，Scheinberg らが報告した海外 2 試験（NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験）で 137 例であった。

- ファイザー社主導の海外 3 試験では，大多数が各治験実施計画書で規定した用法・用量（20 mg/kg/日を 8 日間または 16 mg/kg/日を 10 日間）で本剤を投与された。

- Scheinberg らが報告した海外 2 試験では，曝露状況に関する情報が得られなかったため，すべての治験参加者が治験実施計画書で規定した用法・用量（40 mg/kg/日を 4 日間）で本剤を投与されたと推定した。

- 試験によって用法・用量が異なるが，1 例あたりの本剤の総投与量（mg/kg/日×日数）の範囲は同程度であった。

[a] 3-197 試験において，本剤投与前に死亡した 1 例を含む。

海外 5 試験のデータとして，本剤を投与した再生不良性貧血患者 270 例（Table 7）の曝露状況を本申請に含めた。本項では本剤の曝露状況を要約し，すべての曝露データは M2.7.4 Table 6～Table 10 に示した。

Table 7. Number of Patients Exposed to eATG in Clinical Studies

Study Category	Number of Patients	Report Number or Publication
Aplastic Anaemia	**270**[a]	
Sponsored Controlled Studies[b]	133[a]	7244/[redacted]/7244/056, 7244/[redacted]/9744/060, 9154/[redacted]/004
Published Controlled Studies[c]	137	Scheinberg 2009[32], Scheinberg 2011[7]

Source: M2.7.4 Table 4
eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam
a. Includes 1 patient who died before receiving eATG in Study 3-197.
b. Sponsored controlled studies include Study 3-197; Study 3-198 and Study 5000.
c. Published controlled studies include Study NIH 03-H-0193 and Study NIH 06-H-0034.

曝露期間および曝露用量

海外 5 試験で本剤の投与を受けた再生不良性貧血患者 270 例の曝露期間の内訳は，142 例で 1～7 日間，124 例で 8～14 日間，4 例で 15～21 日間であった（M2.7.4 Table 6）。

ファイザー社主導の海外 3 試験では，曝露期間が 8～14 日間であった治験参加者が最も多かった［124/133 例（93.2%）］。また，すべての治験参加者において本剤が投与された用量は 10～20 mg/kg/日の範囲内であった（M2.7.4 Table 7）。

人口統計学的特性による部分集団での曝露状況

本剤の曝露状況を性別，年齢別および人種別に要約した。これらの部分集団で得られたデータの要約は M2.7.4 Table 8～Table 10 に示した。

性別

海外 5 試験で本剤を投与した再生不良性貧血患者 270 例の性別の内訳は，女性が 93 例，男性が 107 例，不明が 70 例であった（M2.7.4 Table 8）。

年齢

ファイザー社主導の海外 3 試験で本剤を投与した 133 例のうち 70 例の年齢が不明であった。年齢に関する情報が得られた残りの 63 例では，14 歳以下が 12 例（19.0%），15～44 歳が 37 例（58.7%），45 歳以上が 14 例（22.2%）であった（M2.7.4 Table 9）。Scheinberg らが報告した海外 2 試験では，年齢に関する情報は得られなかった[a]。小児の曝露例数に関する詳細は M2.7.4 Table 37 を参照のこと。

人種

海外 5 試験では，人種に関する情報は得られなかった（M2.7.4 Table 10）。

[a] Scheinberg 2009 で本剤を投与された 77 例の年齢の範囲は 4～78 歳，Scheinberg 2011 で本剤または抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（rATG）を投与された 120 例（各群 60 例）の年齢の範囲は 2～77 歳であった。

5.2. 有害事象

臨床試験で報告された有害事象の集計および要約の方法は M2.7.4.2.1 に記述した。

5.2.1. 比較的よく見られる有害事象

5.2.1.1. 国内で実施した臨床試験

再生不良性貧血患者を対象としたファイザー社主導の国内 2 試験で報告された有害事象を個別に要約した。

- B5411003 試験では，本剤を治験実施計画書の規定とおりに投与した 3 例を安全性解析対象集団（治験薬が割り当てられ，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義）に含めた。
    - 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であり，いずれも各 2 例に発現した（M2.7.4 Table 13）。また，治験薬と関連のある有害事象も全 3 例に 1 件以上認められたが，いずれの事象も軽度であった（M2.7.4.2.1.1.1）。
- ATG-AA-1 試験では，本剤の投与を 1 回以上受けた 51 例のうち，本剤を 2 日間のみ投与した 1 例を除く 50 例を安全性解析対象集団に含めた（M2.7.4.1.2.1）。
    - 本剤投与期間中の臨床症状に基づく有害事象および 6 ヵ月間の評価期間中に本剤との因果関係が「あり」または「不明」と報告された有害事象（副作用）のうち，多く認められた事象（発現割合 40%以上）は，熱感（80%），発疹・皮疹・膨疹（68%），掻痒感（58%），頭痛・頭重（52%），悪寒（48%），関節痛（46%）および発熱・高熱（40%）であった（M2.7.4 Table 15）。

5.2.1.2. 海外で実施した臨床試験

海外 5 試験については，電子データがないため，手作業で集計した（M2.7.4.2.1）。有害事象プロファイルは，明らかになっており免疫抑制剤として予測されるものである。

併合解析

再生不良性貧血患者を対象とした海外 5 試験で報告された有害事象データを以下のとおり併合した。

- 1970 年代および 1980 年代に実施したファイザー社主導の海外 3 試験（3-197 試験，3-198 試験および 5000 試験）のデータを併合した。有害事象データを有する治験参加者は計 109 例であった。
    - 多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）は，発疹（87%），関節痛（57%），悪寒（56%），発熱（43%），頭痛（15%），ならびに高血圧および感染（各 10%）であった（M2.7.4 Table 16）。
- Scheinberg らが報告した海外 2 試験（NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験）のデータを併合した。有害事象データを有する治験参加者は計 137 例であった。
    - 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（発現割合 10%以上）は，限局性感染（52%），発熱（29%），疼痛（27%），発疹（23%），好中球減少症（22%），

感染（20%），肝機能検査異常（20%），血清病（17%），浮腫（14%），下痢（13%）および高血圧（12%）であった（M2.7.4 Table 16）。

ファイザー社主導の海外 3 試験と Scheinberg らが報告した海外 2 試験は実施時期が大きく異なるため，有害事象の報告方法（有害事象名，データ収集または有害事象報告の基準）や併用薬など他の因子に違いがある。したがって，本剤の用法・用量が有害事象の発現頻度に及ぼす影響について結論付けることは困難であった（M2.7.4.2.1.1.2）。

治験薬と関連のある有害事象：1970 年代および 1980 年代に実施したファイザー社主導の海外 3 試験では，治験責任医師により本剤と「関連あり（related）」と判断された有害事象のみを報告の対象としていた。さらに，有害事象に関する詳細な情報はわずかに得られる程度であることが多く，ほとんどの場合，テクニカルレポートから安全性の追跡期間を特定することができなかった。

5.3. 死亡

死亡に関する詳細は M2.7.4.2.1.2 を参照のこと。

5.3.1. 国内で実施した臨床試験

ファイザー社主導の国内 2 試験

- B5411003 試験：死亡例は報告されなかった。

- ATG-AA-1 試験：本剤の投与を 1 回以上受けた 51 例のうち，試験期間中に 3 例が死亡した。このうち 1 例は本剤投与期間中に偽膜性腸炎から敗血症を合併し死亡した。別の 1 例は，本剤投与終了 1 ヵ月後に肺炎により死亡した。残りの 1 例は，本剤投与期間中に肝障害およびイレウス様症状を発現し，多臓器不全に至り死亡した。

5.3.2. 海外で実施した臨床試験

ファイザー社主導の海外 3 試験

ファイザー社主導の海外 2 試験（3-197 試験および 3-198 試験）のテクニカルレポートには，試験期間中の死亡に関する詳細な情報は記述されていないが，生存率を有効性の評価項目に規定していたため，各テクニカルレポートおよび 3-197 試験の公表文献（Champlin 1983[44]）から死亡に関する一部の情報を限定的に入手した。5000 試験で報告された死亡については，テクニカルレポートで報告された結果［Dr. Champlin（研究代表者）から別途提供された 59 例分の症例報告書に基づき旧米国アップジョン社（現ファイザー社）が集計した結果］を記載した。

- 3-197 試験［TR 7244/[redacted]/7244/056（Champlin 1983）］：3-197 試験の死亡に関する情報は，Dr. Champlin（1983）により報告された情報とテクニカルレポート（TR 7244/[redacted]/7244/056）で報告された情報とで多少異なっている。Dr. Champlin の報告によると，治験薬の投与開始前に本剤群の 1 例が敗血症により死亡した。本剤を投与された 32 例（対照群に割り付けられ，本剤群にクロスオーバーされた 12 例を含む）のうち 10 例が 18 ヵ月間の追跡期間中に死亡した。一方，テクニカルレポートでは「本剤群で本剤の投与開始前に 1 例が死亡したが，本剤の投与に関連する死亡は認められなかった」と報告された。

- 3-198 試験（TR 7244/[redacted]/7244/060）：本剤を投与された 42 例のうち 12 例（骨髄移植あり：5 例，骨髄移植なし 7 例）が 18 ヵ月間の追跡期間中に死亡した。

- 5000 試験（TR 9154/[redacted]/004）：本剤を投与した 59 例[a]のうち 24 例が 18 ヵ月間の追跡期間中に死亡した。死因は，感染が 15 例[b]，出血が 5 例，血腫による脳ヘルニアが 1 例，高カルシウム血症が 1 例，不明が 2 例であった。

Scheinberg らが報告した海外 2 試験

- NIH 03-H-0193 試験（Scheinberg 2009）：本剤を投与した 77 例のうち，追跡期間の中央値（42 ヵ月）時点で 8 例が死亡した。死因は，感染合併症（3 例），移植に関連する合併症（2 例），ならびに心不全，自動車事故および家庭内での原因不明の理由（各 1 例）であった。

- NIH 06-H-0034 試験（Scheinberg 2011）：追跡期間の中央値（28 ヵ月）時点で，本剤群 60 例のうち 4 例が死亡した。このうち 3 例の死因は，頭蓋内出血，敗血症および肺癌（各 1 例）であった。残りの 1 例は同胞ドナーからの幹細胞移植後に死亡した。rATG 群では 60 例のうち 14 例の死亡が報告された。8 例の死因は，頭蓋内出血（2 例），感染（3 例）［肺炎，敗血症および壊死性筋膜炎（各 1 例）］，交通事故（1 例）および原因不明（2 例）であった。残りの 6 例は幹細胞移植後［同胞ドナーからの移植後（3 例）および非血縁ドナーからの移植後（3 例）］に死亡した。

5.4. 重篤な有害事象

5.4.1. 国内で実施した臨床試験

ファイザー社主導の国内 2 試験

- B5411003 試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

- ATG-AA-1 試験では，重篤な有害事象として，本剤の投与開始直後にアナフィラキシーショックが 1 例に認められた。アナフィラキシーショック発現後に本剤の投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤およびエピネフリンを投与した。当該事象は発現日の翌日には消失した。

5.4.2. 海外で実施した臨床試験

ファイザー社主導の海外 3 試験（3-197 試験，3-198 試験および 5000 試験）

1970 年代および 1980 年代に実施したファイザー社主導の海外 3 試験のうち，2 試験（3-197 試験および 3-198 試験）ではテクニカルレポート中の重篤な有害事象に関する情報は限られていたものの，重篤な有害事象は特定されなかった[c]。5000 試験のテクニカルレポートからは重篤な有害事象に関する情報は得られなかった。

Scheinberg らが報告した海外 2 試験（NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験）

Scheinberg らが報告した海外 2 試験では，重篤な有害事象に関する情報を入手することができた。治験薬投与後から追跡期間までに，NIH 03-H-0193 試験（Scheinberg 2009）および NIH 06-

[a] 5000 試験の死亡については，5.2.1 項および 5.5 項での有害事象の評価対象例である 46 例ではなく，Dr. Champlin から別途提供された 59 例（用法・用量に関わらず，本剤の投与を受けたすべての患者）を対象とした。当該 59 例には再生不良性貧血と診断されていない 2 例が含まれている。

[b] 評価対象例数が 5.2.1 項および 5.5 項での有害事象の評価対象例数と異なること，また，死亡に至った有害事象名は有害事象とは別に収集した死因の情報に由来することから，感染症関連の有害事象発現例数（11 例）と死因が感染であると報告された例数（15 例）に違いが生じた。

[c] 3-197 試験および 3-198 試験では，骨髄移植後または骨髄移植に伴う重篤な有害事象は認められなかった。

H-0034 試験（Scheinberg 2011）で多く認められた重篤な有害事象の要約をそれぞれ Table 8 および Table 9 に示した。

当該試験の対象集団から予測されるとおり，最も多く認められた重篤な有害事象は感染であり，特に，好中球減少性発熱が多かった。

NIH 03-H-0193 試験では一部の治験参加者にシロリムスが投与されている。当該試験で認められた重篤な有害事象のうち，高コレステロール血症および高トリグリセリド血症はシロリムス投与に伴い予測される有害事象である（Table 8）。

Table 8. Serious Adverse Events Most Frequently Reported for Patients With Aplastic Anaemia Treated With eATG/CsA or eATG/CsA/sirolimus (Scheinberg 2009)

Category	Serious Adverse Events	eATG/CsA N=42	eATG/CsA/ sirolimus N=35
Infections			
Ears, nose, and throat Organisms isolated: *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus mitis, Staphylococcus hominis, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus*, *Mycobacterium porcini,Staphylococcus aureus*, *Klebsiella sp., Klebsiella oxytoca, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Enterococcus sp., Enterobacter cloacae*		9	7
Soft tissue	Abscesses, cellulitis	3	3
Febrile neutropenia	Neutropenic fever with negative cultures	5	5
Gastrointestinal	Appendicitis, cholecystitis, *Clostridium difficile* colitis, gastroenteritis	4	3
Other Adverse Events			
Lipid	Hypercholesterolemia (>240 mg/dL)	3	23
	Hypertriglyceridemia (>200 mg/dL)	8	29
Infections/viral	Mouth sores presumed *Herpes simplex*	5	6
	Mouth sores confirmed *Herpes simplex*	2	5

Source: Scheinberg 2009[32] Table 2
eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; CsA=cyclosporine

Table 9. Serious Adverse Events Most Frequently Reported for Patients With Aplastic Anaemia Treated with Horse ATG or Rabbit ATG (Scheinberg 2011)

Adverse Event	Horse ATG N=60	Rabbit ATG N=60
Related to immunosuppression		
Serum sickness	2	5
Infection		
Neutropenic fever, negative cultures	23	16
Neutropenic fever, positive cultures	17	14
Polymicrobial[a]	0	6
Upper respiratory infection[b]	5	1
Other	9	11

Source: Scheinberg 2011[7], Supplemental Table 1
Serious adverse events summarized are those that resulted in hospital admission, prolonged hospitalisation, or death. Events shown are those that occurred after the first cycle of immunosuppression. Repeated hospitalisations in the same subject were counted as separate events.
ATG=anti-thymocyte immunoglobulin; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam
a. Patients with multiple microbial isolates and/or different sites of infection are categorised as having polymicrobial infection.
b. In 3 subjects in the eATG group, viral infection was confirmed by nasopharyngeal wash.

5.4.3. 安全性データベースからの症例報告［臨床試験データ（再生不良性貧血患者）］

安全性データベースからは新たな安全性シグナルまたは懸念は特定されなかった。

ファイザー社主導の臨床試験のテクニカルレポート中の重篤な有害事象に関する情報は限られているため，ファイザー社の安全性データベースを追加の情報源として利用した。安全性データベースに報告された重篤な有害事象のうち，以下に示す臨床試験において本剤の投与後に発現した事象を検索した。

- ファイザー社主導の臨床試験
- 医学論文で報告された本剤の臨床試験

再生不良性貧血患者に本剤を投与した臨床試験で多く認められた重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は，発熱性好中球減少症（9.9%），発熱（7.1%），敗血症（5.8%），急性腎障害（5.4%）および好中球減少性敗血症（5.1%）であった。基本語（PT）別の重篤な有害事象（2例以上）の一覧は M2.7.4 Table 21 に示した。

5.5. 注目すべき有害事象

再生不良性貧血患者を対象とした本剤の臨床試験データおよび市販後データ（30 年間超）に基づいて，本剤で規定した薬理学的分類上の影響または注目すべき有害事象を以下に示した。

- 全身性アナフィラキシー関連事象，感染症関連事象，血清病関連事象，肝機能検査異常関連事象，腎機能検査異常関連事象およびサイトカイン放出症候群（CRS）

本項では，再生不良性貧血患者を対象とした国内 1 試験（B5411003 試験）のデータ，海外 5 試験（情報源は当時作成されたテクニカルレポートおよび Scheinberg らの 2 文献[7, 32]）のデータ，およびファイザー社の安全性データベース（データカットオフ日を 2021 年 9 月 30 日とし，フランスの ATU プログラムからのデータを含む）の症例報告から入手した情報に基づいて，注目すべき有害事象を要約した。

安全性データベースからの注目すべき有害事象に関する症例報告では，臨床試験および臨床試験以外からのデータを情報源として，以下に示す症例のデータを要約した。

- 本剤の臨床試験で報告された症例（ファイザー社主導の臨床試験で報告された症例およびファイザー社以外が実施した臨床試験の公表文献で報告された症例などが含まれる）
- 市販後の使用経験により報告された症例（フランスの指名患者制度を用いた ATU プログラムおよび他の指名患者プログラムでの使用経験症例を含む）

なお，安全性データベースからの注目すべき有害事象に関する症例報告では，注目すべき有害事象を包括的に解析することを目的としてデータの抽出は対象疾患を問わず，また市販後データも含めた。市販後に報告されたすべての有害事象（再生不良性貧血患者のみ）の要約は M2.7.4.6.2 に示した。

本項では，提示した臨床試験の有害事象データが「治験薬との関連あり」または「治験薬との因果関係を問わない」を区別するために，本剤と「関連あり（related）」と判断された有害事象のみが集計された試験のデータに関する記述には「*」を，すべての有害事象（治験薬との因果関係を問わない）が集計された試験のデータに関する記述には「**」を付記した。

5.5.1. 全身性アナフィラキシー関連事象

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。免疫グロブリン E 抗体の産生を促す異種タンパク質（抗原）への曝露はアナフィラキシー反応を引き起こす可能性がある。

B5411003 試験**および Scheinberg らが報告した海外 2 試験**では，全身性アナフィラキシー関連事象は報告されなかった。

ファイザー社主導の海外 3 試験*では，全身性アナフィラキシー関連事象の発現割合は 0.9%［1/109 例，アナフィラキシー反応（PT）］であった。

安全性データベースから，全身性アナフィラキシー関連事象を示唆する有害事象を発現した症例を検索した。検索には，MedDRA 24.0 版の MedDRA 標準検索式（SMQ）「アナフィラキシー反応」及び「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」の狭域検索を用いた。

安全性データベースに報告された本剤投与 2802 例（対象疾患を問わない）のうち 65 例（2.3%）に 65 件のアナフィラキシー関連事象が認められ，このうち 11/65 件（16.9%）の転帰が死亡であった。詳細は M2.7.4.2.1.5.1 を参照のこと。

5.5.2. 感染症関連事象

再生不良性貧血に対する本剤の作用機序は，本剤の免疫抑制作用にあるとされている。本剤および併用されるシクロスポリンならびに血清病を予防するために投与されるコルチコステロイドは，T 細胞の枯渇および機能不全を引き起こし，感染症リスクの一因となる。

B5411003 試験**では，器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象が 2/3 例（66.7%）に報告された。報告された有害事象（PT）は，1 例でブドウ球菌感染およびサイトメガロウイルス血症，別の 1 例でサイトメガロウイルス感染であった。サイトメガロウイルス血症およびサイトメガロウイルス感染は治験薬と関連ありと判断された。

ファイザー社主導の海外 3 試験*では，感染症関連事象の発現割合は 10.1%［11/109 例，感染（PT）］であった。限局性感染（PT）および単純ヘルペス（PT）は報告されなかった。

Scheinberg らが報告した海外 2 試験**では，感染（PT）が 28/137 例（20.4%），限局性感染（PT）が 71/137 例（51.8%），単純ヘルペス（PT）が 3/137 例（2.2%）に発現した。

安全性データベースから，感染症関連事象として，MedDRA 24.0 版の「感染症および寄生虫症（SOC）」（All Path approach）に分類される PT および発熱性好中球減少症（PT）を発現した症例を検索した。

安全性データベースに報告された本剤投与 2802 症例（対象疾患を問わない）のうち 679 例（24.2%）に 958 件の感染症関連事象が認められ，このうち 365/958 件（38.1%）の転帰が死亡であった。

認められた感染症関連事象のうち，主な事象（すべての感染症関連事象に占める割合が 2%以上）を Table 10 に示した。すべての感染症関連事象は M2.7.4 APPENDIX TABLE 2 に示した。

Table 10. Infections and Infestations System Organ Class: Most Frequently Reported (≥2%) Preferred Terms– All Cases in the Safety Database

MedDRA Preferred Terms	Number of Adverse Events (AEs)		
	All AEs N (%)	Serious AEs	Fatal AEs
All Preferred Terms	**958 (100)**	**511**	**365**
Sepsis	139 (14.5)	38	103[a]
Pneumonia	59 (6.2)	27	28[a]
Febrile neutropenia	43 (4.5)	42	0
Cytomegalovirus infection	38 (4)	19	5
Septic shock	37 (3.9)	18	26[a]
Post-transplant lymphoproliferative disorder	31 (3.2)	28	16
Infection	30 (3.1)	17	7

Source: M5.3.5.3.1 Table 17 SCS BO Infection Cumulative RMP 00-JAN-1900 30-SEP-2021 ANTILYMPHOCYTE IMMUNOGLOBULINS.rep
Pfizer Safety Database:
Product Family - ANTILYMPHOCYTE IMMUNOGLOBULINS;ANTITHYMOCYTE IMMUNOGLOBULIN (HORSE);LYMPHOCYTE IG ANTI-THYMOCYTE (HORSE)
MedDRA Version v. 24.0J
Search criteria: Dataset = RMP-ALL, SOC Infections and Infestations (all path approach) or PT Febrile neutropenia
%= n (number of AEs) / N (Number of All AEs)
Data through 30-SEP-2021: As of Date: 05-OCT-2021
a. For some legacy cases, seriousness assessment was available only at the case level and not at the event level; the number of fatal events may exceed the number of serious cases since the clinical outcome is evaluated at the event level.

5.5.3. 血清病関連事象

1970 年代および 1980 年代に実施したファイザー社主導の海外 3 試験では，担当医師は診断名としての血清病ではなく個々の症状（関節痛，そう痒症，蕁麻疹，悪寒および発熱など）を報告した可能性が高い。そのため，本項で示した血清病の症状の発現状況は，血清病を示唆する個々の症状を反映するデータである。

血清病について保守的に評価するため，血清病と関連する可能性がある有害事象の発現割合を評価した。

B5411003 試験**では，血清病（PT）が 1/3 例（33.3%）に報告され，治験薬と関連ありと判断された。

ファイザー社主導の海外 3 試験*では，血清病（PT）は報告されなかった。

Scheinberg らが報告した海外 2 試験**では，血清病（PT）の発現割合は 16.8%（23/137 例）であった。

<u>血清病と関連する可能性があるその他の症状の発現状況</u>

血清病と関連する可能性があるその他の症状として多く認められた有害事象（PT）は，ファイザー社主導の海外 3 試験*で発疹（87.2%），悪寒（56.0%）および関節痛（56.9%），Scheinberg らが報告した海外 2 試験**で発疹（22.6%）であった。

血清病と関連する可能性があるその他の症状の発現割合はファイザー社主導の海外 3 試験と比較して Scheinberg らが報告した海外 2 試験で低かったが，これはプレドニゾロンの併用の違い（M2.7.4.2.1.1.2）による可能性が高いと考えられた。また，報告された症状のうち，実際に血清病に関連していた事象の件数は不明である。したがって，ファイザー社主導の海外 3 試験と Scheinberg らが報告した海外 2 試験における，血清病の発現割合の違いについてデータから結論付けることは困難である。

安全性データベースから，血清病関連事象として，MedDRA 24.0 版の血清病（PT），血清病様反応（PT），関節痛（PT），そう痒症（PT），蕁麻疹（PT），悪寒（PT）および発熱（PT）を発現した症例を検索した。

安全性データベースに報告された本剤投与 2802 例（対象疾患を問わない）のうち 735 例（26.2%）に 976 件の血清病と関連する可能性がある有害事象が認められ，このうち 28/976 件（2.9%）の転帰が死亡であった。詳細は M2.7.4.2.1.5.3 を参照のこと。

5.5.4. 肝機能検査異常関連事象

B5411003 試験**では，1 例に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（PT），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（PT），別の 1 例に血中ビリルビン増加（PT）が報告されたが，治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。

ファイザー社主導の海外 3 試験*では，肝機能検査異常（PT）の発現割合は 4.6%（5/109 例）であった。

Scheinberg らが報告した海外 2 試験**では，肝機能検査異常（PT）の発現割合は 19.7%（27/137 例）であった。

「*」および「**」を付記したとおり，ファイザー社主導の海外 3 試験では本剤と関連のある有害事象のみが集計されたのに対し，Scheinberg らが報告した海外 2 試験ではすべての有害事象（治験薬との因果関係を問わない）が集計された（M2.7.4.2.1）。さらに，Scheinberg らが報告した海外 2 試験では，すべての治験参加者がシクロスポリンを併用したが，シクロスポリンは肝機能異常を引き起こすリスクがあることが知られている。Scheinberg らが報告した海外 2 試験

で肝機能検査異常（PT）の発現割合が高かったのは，有害事象の集計基準の違いおよびシクロスポリンの併用が要因と考えられる。

安全性データベースから，MedDRA 24.0 版の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の広域および狭域検索を用いて，肝機能検査異常関連事象を発現した症例を検索した。

安全性データベースに報告された本剤投与 2802 例（対象疾患を問わない）のうち 78 例（2.8%）に 92 件の肝機能検査異常関連事象が認められ，このうち 4/92 件（4.3%）の転帰が死亡であった。詳細は M2.7.4.2.1.5.4 を参照のこと。

5.5.5. 腎機能検査異常関連事象

B5411003 試験**では，1 例に腎機能障害（PT），別の 1 例に血中クレアチニン増加（PT）および蛋白尿（PT）が報告された。血中クレアチニン増加は治験薬と関連ありと判断された。

ファイザー社主導の海外 3 試験*では，腎機能検査異常（PT）の発現割合は 2.8%（3/109 例）であった。

Scheinberg らが報告した海外 2 試験**では，腎機能検査異常（PT）の発現割合は 6.6%（9/137 例）であった。

なお，Scheinberg らが報告した海外 2 試験では，すべての治験参加者がシクロスポリンを併用したが，シクロスポリンは腎機能異常を引き起こすリスクがあることが知られている。

安全性データベースから，MedDRA 24.0 版の「急性腎不全（SMQ）」の広域および狭域検索を用いて，腎機能検査異常関連事象を発現した症例を検索した。

安全性データベースに報告された本剤投与 2802 例（対象疾患を問わない）のうち 154 例（5.5%）に 188 件の腎機能検査異常関連事象が認められ，このうち 27/188 件（14.4%）の転帰が死亡であった。詳細は M2.7.4.2.1.5.5 を参照のこと。

5.5.6. サイトカイン放出症候群（CRS）

稀ではあるが，本剤の使用に伴い重篤な免疫介在性反応が認められており，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。また，本剤の作用機序を考慮すると CRS の潜在的なリスクがあると考えられる。

B5411003 試験**，ファイザー社主導の海外 3 試験*および Scheinberg らが報告した海外 2 試験**のいずれでも，CRS は認められなかった。

安全性データベースから，CRS を示唆する有害事象として，MedDRA 24.0 版のサイトカイン放出症候群（PT）およびサイトカインストーム（PT）を発現した症例を検索した。

安全性データベースに報告された本剤投与 2802 例（対象疾患を問わない）のうち 2 例（0.07%）に 2 件の CRS と関連する有害事象が認められ，このうち 1/2 件（50.0%）の転帰が死亡であった。詳細は M2.7.4.2.1.5.6 を参照のこと。

5.5.7. 生ウイルスワクチン

国内および海外で実施した臨床試験ならびに安全性データベースのいずれも，本剤投与と生ウイルスワクチン接種の組み合わせに該当する事例はなかった。

本剤やシクロスポリンの投与を受けた患者などの免疫不全患者では，生ウイルスワクチン接種時に感染をコントロールできないことで発症する可能性および抗体産生がうまくいかず免疫応答が弱まる可能性がある。

5.6. 副作用

副作用とは，各地域の規制，行政指導及び慣例によって確立されているように，医薬品に対する有害で意図しない反応をいう。「医薬品に対する反応」とは，医薬品と有害事象との間に，少なくとも合理的な因果関係の可能性があるものをいう。

特定された本剤の副作用の一覧を Table 11 および Table 12 に示した。発現頻度は，再生不良性貧血患者を対象に海外で実施した 5 試験のデータに基づいて算出した。保守的に，当該 5 試験で報告された発現頻度で最も高い値を各副作用の発現頻度として示した。有害事象の集計および要約の方法は M2.7.4.2.1「有害事象の集計および要約の方法」に示した。

Table 11 では，本剤の副作用（MedDRA 23.0 版の PT）を一覧で示し，海外 5 試験で最も高い発現頻度および発現頻度の区分を併記した。発現頻度の区分は，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）および Very rare（0.01%未満）と定義した。

Table 12 では，本剤の副作用を MedDRA の SOC および PT 別に一覧で示し，発現頻度の各分類では重篤度の高い順に副作用を示した。

Table 11. Adverse Drug Reaction Frequency and Category Overview Table

System Organ Class	ADR Term	Frequency (%)	Category
Infections and Infestations	Localised infection	51.8	Very common
	Infection	20.4	Very common
	Herpes simplex	2.2	Common
	Hepatitis viral	0.0	Not Known
Blood and Lymphatic System Disorders	Neutropenia	21.9	Very common
	Lymphadenopathy	4.6	Common
	Haemolysis	2.2	Common
	Leukopenia	1.5	Common
	Thrombocytopenia	0.9	Uncommon
	Anaemia	0.0	Not known
	Eosinophilia	0.0	Not known
	Granulocytopenia	0.0	Not known
	Haemolytic anaemia	0.0	Not known
	Pancytopenia	0.0	Not known
Immune System Disorders	Serum sickness	16.8	Very common
	Anaphylactic reaction	0.9	Uncommon
Metabolism and Nutrition Disorders	Hyperglycaemia	2.2	Common
Psychiatric Disorders	Agitation	0.7	Uncommon
	Confusional state	0.0	Not known
	Disorientation	0.0	Not known

Table 11. Adverse Drug Reaction Frequency and Category Overview Table

System Organ Class	ADR Term	Frequency (%)	Category
Nervous System Disorders	Headache	14.7	Very common
	Paraesthesia	2.2	Common
	Convulsion	1.8	Common
	Dizziness	1.8	Common
	Syncope	1.5	Common
	Dyskinesia	0.0	Not known
	Encephalitis	0.0	Not known
	Tremor	0.0	Not known
Eye disorders	Periorbital oedema	0.9	Uncommon
Cardiac Disorders	Bradycardia	5.5	Common
	Tachycardia	2.9	Common
	Congestive cardiac failure	0.0	Not known
Vascular Disorders	Hypertension	12.4	Very common
	Hypotension	8.3	Common
	Thrombophlebitis	4.6	Common
	Deep vein thrombosis	0.0	Not known
	Iliac vein occlusion	0.0	Not known
	Vasculitis	0.0	Not known
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	Cough	4.4	Common
	Dyspnoea	4.4	Common
	Pleural effusion	3.7	Common
	Epistaxis	2.9	Common
	Apnoea	0.0	Not known
	Hiccups	0.0	Not known
	Laryngospasm	0.0	Not known
	Oropharyngeal pain	0.0	Not known
	Pulmonary oedema	0.0	Not known
Gastrointestinal Disorders	Diarrhoea	13.1	Very common
	Abdominal pain upper	8.3	Common
	Nausea	8.3	Common
	Abdominal pain	6.6	Common
	Vomiting	5.5	Common
	Stomatitis	2.9	Common
	Gastrointestinal haemorrhage	1.5	Common
	Gastrointestinal perforation	0.0	Not known
	Oral pain	0.0	Not known
Skin & Subcutaneous Tissue Disorders	Rash	87.2	Very common
	Urticaria	8.3	Common
	Pruritus	4.6	Common
	Toxic epidermal necrolysis	0.0	Not known
	Dermatitis allergic	0.9	Uncommon
	Hyperhidrosis	0.0	Not known
	Night sweats	0.0	Not known

Table 11. Adverse Drug Reaction Frequency and Category Overview Table

System Organ Class	ADR Term	Frequency (%)	Category
Musculoskeletal, Connective Tissue and Bone Disorders	Arthralgia	56.9	Very common
	Back Pain	2.2	Common
	Myalgia	2.2	Common
	Flank pain	0.0	Not known
	Muscle rigidity	0.0	Not known
	Pain in extremity	0.0	Not known
Renal and Urinary Disorders	Proteinuria	1.8	Common
	Kidney enlargement	0.0	Not known
	Renal failure acute	0.0	Not known
	Renal artery thrombosis	0.0	Not known
Congenital, familial and genetic disorders	Aplasia	0.0	Not known

Table 11. Adverse Drug Reaction Frequency and Category Overview Table

System Organ Class	ADR Term	Frequency (%)	Category
General Disorders and Administration Site Conditions	Chills	56.0	Very common
	Pyrexia	43.1	Very common
	Pain	27.0	Very common
	Oedema	13.9	Very common
	Chest pain	3.7	Common
	Malaise	2.2	Common
	Infusion site erythema	0.7	Uncommon
	Asthenia	0.0	Not known
	Infusion site pain	0.0	Not known
	Infusion site swelling	0.0	Not known
Investigations	Liver function test abnormal	19.7	Very common
	Renal function test abnormal	6.6	Common
Injury, Poisoning and Procedural Complications	Arteriovenous fistula thrombosis	0.0	Not known
	Kidney rupture	0.0	Not known
	Wound dehiscence	0.0	Not known

The highest frequency has been reported from aplastic anaemia studies from the1970s and pivotal literature studies (Scheinberg 2009 and 2011). 40 mg/kg/day, N=137; compiled from adverse event data provided by Dr. Scheinberg for Studies NIH 03-H-0193 (Scheinberg 2009) and NIH 06-H-0034 (Scheinberg 2011).
10-20 mg/kg/day, N=109; compiled from Technical Reports for Studies 3-197, 3-198, 5000.
Not known = Frequency not known (cannot be estimated from the available data).
ADR=adverse drug reaction

Table 12. Adverse Drug Reactions for Atgam, by Frequency Category

System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1000	Very Rare <1/10,000	Frequency not known (cannot be estimated from available data)
Infections and Infestations	Infection, Localised infection	Herpes simplex				Hepatitis viral
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
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

Table 12. Adverse Drug Reactions for Atgam, by Frequency Category

System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1000	Very Rare <1/10,000	Frequency not known (cannot be estimated from available data)
Musculoskeletal, Connective Tissue and Bone 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

The highest frequency has been chosen from aplastic anaemia studies from 1970s and pivotal literature studies (Scheinberg 2009 and 2011).

5.7. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.7.1. 内因性要因

5.7.1.1. 小児および高齢者

5.7.1.1.1. 国内で実施した臨床試験

B5411003 試験および ATG-AA-1 試験で本剤の投与を受けた小児（18 歳未満）はそれぞれ 1 例および 2 例であった。いずれの小児でも有害事象が認められた。これらの小児に発現した有害事象の一覧はそれぞれ M2.7.4 Table 34 および Table 35 に示した。

B5411003 試験では高齢者はいなかった。ATG-AA-1 試験で本剤の投与を受けた高齢者は 4 例であった。このうち 2 例に有害事象が認められた。これらの高齢者に発現した有害事象の一覧は M2.7.4 Table 36 に示した。

5.7.1.1.2. 海外で実施した臨床試験およびフランスの ATU プログラム

フランスの ATU プログラムのデータに基づくと，小児および高齢者の安全性プロファイルは成人と同様であると考えられた。

再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験における小児への投与経験は限られており，18 歳未満の治験参加者については，個別のデータを入手することはできなかった。

再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験および ATU プログラムで本剤の投与を受けた小児数の合計をそれぞれ以下に示した。

- Scheinberg 2009 では，小児の投与例数は不明である。残りの海外 4 試験では，本剤の投与を受けた合計 182 例のうち少なくとも 35 例（19.2%）が 18 歳未満であったが，これらの試験では小児のみでの安全性の要約は実施されなかった。
- フランスで実施中の ATU プログラムにより本剤の投与を受けた 578 例のうち 143 例（24.7%）が 18 歳未満であった（2021 年 9 月 30 日時点）。

高齢者（65 歳以上）についても臨床経験が限られるため，高齢者と 65 歳未満の患者との間で安全性を比較することは困難である。

ファイザー社主導の海外 3 試験のテクニカルレポートには，小児または高齢者について別途集計した有害事象に関する情報はなかった。小児および高齢者に関する詳細は M2.7.4.5.1.1.2 を参照のこと。

5.7.1.1.3. 安全性データベースからの症例報告

有害事象［小児（18 歳未満），再生不良性貧血患者および腎移植患者］

ファイザー社の安全性データベースを用いて，2021 年 9 月 30 日までに再生不良性貧血小児患者および腎移植小児患者に発現した有害事象を検討した。

臨床試験データ

小児 83 例で多く認められた有害事象（5 例以上）は，敗血症（14 例），発熱（10 例），発疹（9 例），関節痛および脳出血（各 8 例），頭痛（7 例），出血，高血圧および肺炎（各 6 例）ならびに移植片対宿主病，血清病および血小板減少症（各 5 例）であった。

市販後データ

小児 349 例で多く認められた有害事象（5 例以上）は，発熱（51 例），薬効欠如（47 例），蕁麻疹（33 例），血小板減少症（26 例），血清病（19 例），高血圧および発疹（各 17 例），悪寒，適応外使用および痙攣発作（各 13 例），低血圧および未承認の適応に対する製品使用（各 9 例），アナフィラキシー反応，エプスタイン・バーウイルス感染，頭痛，移植後リンパ増殖性障害，製品の苦情および嘔吐（各 8 例），呼吸困難，そう痒症，敗血症および平滑筋細胞新生物（各 7 例），下痢および移植拒絶反応（各 6 例）ならびにアデノウイルス感染，紅斑，注入に伴う反応および血小板数減少（各 5 例）であった。

重篤な有害事象［小児（18 歳未満），再生不良性貧血患者］

臨床試験データ

小児に発現した重篤な有害事象は，肺炎，リンパ増殖性障害および血栓性微小血管症（各 2 例）ならびに移植片対宿主病，駆出率異常，心筋梗塞，心嚢液貯留および移植後リンパ増殖性障害（各 1 例）であった。

重篤な有害事象［高齢者（65 歳以上），再生不良性貧血患者］

臨床試験データ

入手可能なデータに基づき，高齢者の安全性プロファイルは成人と同様であると考えられた。詳細は M2.7.4.5.1.1.3 を参照のこと。

有害事象および重篤な有害事象［小児・成人・高齢者別の解析，再生不良性貧血患者］

安全性データベースの重篤な有害事象および有害事象を解析した結果，再生不良性貧血に対して本剤を投与された小児（小児および青年を含む），成人，高齢者における安全性プロファイルは同様であった（M2.7.4 APPENDIX TABLE 3）。

5.7.1.2. 日本人患者

再生不良性貧血患者を対象に国内で実施した B5411003 試験および ATG-AA-1 試験における安全性解析対象集団（それぞれ 3 例および 50 例）での有害事象の発現状況（M2.7.4.2.1.1.1）を検討した結果，海外 5 試験の結果（M2.7.4.2.1.1.2）と大きな違いはなかった。

5.7.1.3. 肝機能障害または腎機能障害

本剤に関して肝機能障害または腎機能障害を有する再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験は実施していないが，腎移植患者に本剤を投与した PK 試験が実施されている（4.2.4 項）。

5.7.2. 外因性要因

外因性要因については検討していない。M2.7.3.3.1.2 に示したとおり，国内外で本剤投与の対象となる患者集団に大きな違いはない。

5.7.3. 薬物相互作用

本剤はリンパ球表面の多様なタンパク質に結合する抗体から構成されている。治療抗体の主なクリアランス経路はタンパク質分解異化および受容体介在性クリアランスであるため，本剤と他の治療用分子との薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考えられる。

免疫抑制作用を有するコルチコステロイドおよび他の免疫抑制剤を本剤と併用すると，感染症に対する感受性が高まる。そのため本剤とコルチコステロイドおよび他の免疫抑制剤を併用する際には潜在的な薬力学的相互作用の可能性を考慮すること。また，ステロイド剤の使用も細菌，ウイルスおよび真菌感染につながる可能性がある。さらに，敗血症などの感染症重症度がマスクされ，非典型的な臨床所見を示す可能性がある[45]。併用するコルチコステロイド等を減量すると，併用により軽減されていた免疫介在性反応が顕在化するおそれがあるため，本剤投与中および投与終了後一定期間は患者の状態を注意深く観察すること[46]。

また，本剤やシクロスポリンの投与を受けた患者などの免疫不全患者では，生ワクチン接種時に感染をコントロールできないことで発症する可能性および抗体産生がうまくいかず免疫応答が弱まる可能性がある。なお，国内および海外で実施した臨床試験ならびに安全性データベースのいずれも，本剤投与と生ワクチン接種の組み合わせに該当する事例はなかった（M2.7.4.2.1.5.7）。

5.7.4. 妊娠および授乳時の使用

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。また，臨床試験以外のデータでも妊婦の本剤の使用に関する情報は限られている。安全性データベースを用いて，2021 年 9 月 30 日までに発現した，妊娠および授乳時の有害事象を検討した。本結果は M2.7.4.5.4 を参照のこと。

妊婦での本剤の使用に関するデータは限られている。

非臨床試験から妊娠および授乳時のデータが得られた。当該試験の結果，ラットおよびサルで発生毒性ならびにサルで母体毒性と本剤との関連性が認められたが，いずれの種でも催奇性は認められなかった。妊婦に対しては，潜在的ベネフィットが母体または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（M2.7.4.5.4）。

5.7.5. 過量投与

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。本剤は生物学的製剤であり，また作用機序を考慮すると本剤の最大耐量は患者ごとに異なることが予測される（M2.7.4.5.5）。既知の解毒剤はないため，症状に応じた治療を行うこと。

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，10 mg/mL の濃度（生理食塩水希釈）で投与された 7000 mg であり，これは推奨総用量および注入濃度の約 7 倍

であった。当該患者に本剤の投与と関連のある急性中毒または後遺症の徴候は認められなかった。

個々の患者に投与できる本剤の最大投与回数（1 日用量 16～40 mg/kg で投与）は確立されていない。臨床試験では，再生不良性貧血を有する一部の治験参加者で本剤が最大 21 回（10～20 mg/kg/回）投与された。

臨床試験では，企図的過量投与および偶発的過量投与を含め過量投与された症例は認められなかった。市販後では，2021 年 9 月 30 日までに過量投与を示唆する 7 例が安全性データベースに報告された。詳細は M2.7.4.5.5 を参照のこと。

過量投与された症例を検討した結果，安全性シグナルは特定されなかった。

5.7.6. 薬物乱用

該当なし

5.7.7. 離脱症状および反跳現象

該当なし

5.7.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

本剤が自動車の運転能力および機械の操作能力に及ぼす影響を評価する試験は実施していない。本剤を投与された患者で浮動性めまいなどの有害事象が報告されており，この結果に基づくと潜在的なリスクがあるが，本剤の投与は通常，入院下で行われるため，患者が自動車を運転したり機械を操作したりする可能性は低い。

5.8. 市販後データ

本項では，市販後の本剤の曝露状況の推定および安全性データベースに報告された市販後の有害事象データを要約した。また，1996 年 12 月から 2002 年 12 月までに韓国で実施した市販後の観察研究の結果も要約した。

5.8.1. 市販後の本剤の曝露状況の推定

本剤は 1981 年に最初の製造販売承認を取得したが，市場における国際誕生日を起点とした本剤の推定累計曝露状況の情報は得られていない。このため，本項では入手した過去の販売データに基づいて推定した結果を示した。

2000 年 10 月 1 日から 2021 年 9 月 30 日までに，本剤 447.3 kg を販売した。本剤の合計販売量に基づいて，本剤の曝露例を 34540 例と推定した。なお，取得したデータは 2000 年 10 月 1 日から 2021 年第 2 四半期までであり，2021 年 7 月 1 日から 2021 年 9 月 30 日までのデータは直近 4 四半期の平均値を考慮して外挿した。曝露状況の推定に用いた仮定は M2.7.4.6.1 を参照のこと。

5.8.2. 安全性データベースからの市販後データの要約

安全性データベースを用いて，臨床試験以外を情報源とする市販後データから，本剤を投与された再生不良性貧血患者で発現した有害事象および重篤な有害事象を特定した。本項では，

データカットオフ日（2021 年 9 月 30 日）までのデータを要約した。当該要約には，フランスの ATU プログラムおよび他の指名患者プログラムからの有害事象報告を含めた。

すべての有害事象［市販後データ（再生不良性貧血患者）］

本剤を投与された再生不良性貧血患者で多く認められた有害事象（有害事象を自発報告した再生不良性貧血患者のうち，2%以上に報告されたもの）の大部分は，血清病（発熱，悪寒，蕁麻疹，血清病，発疹および関節痛）または過敏症（アナフィラキシー反応，低血圧，呼吸困難，過敏症および皮膚テスト陽性）と関連する可能性がある有害事象であった。市販後の有害事象データに関する詳細は M2.7.4.6.2.1.1 を参照のこと。

重篤な有害事象［市販後データ（再生不良性貧血患者）］

本剤を投与された再生不良性貧血患者で多く認められた重篤な有害事象（有害事象を自発報告した再生不良性貧血患者のうち，2%以上に報告されたもの）は，発熱（23 例），薬効欠如（21 例），血清病（20 例），急性腎障害（19 例），血小板減少症（16 例），敗血症および治療不成功（各 15 例），肝細胞融解（14 例），腎不全（11 例），アナフィラキシー反応，エプスタイン・バーウイルス感染および敗血症性ショック（各 10 例），再生不良性貧血，悪寒，状態悪化および移植後リンパ増殖性障害（各 9 例），気管支肺アスペルギルス症，サイトメガロウイルス感染，死亡，溶血，各種物質毒性および蕁麻疹（各 8 例）であった（M2.7.4.6.2.1.2）。

5.8.3. 韓国で実施した市販後の観察研究

1996 年 12 月から 2002 年 12 月まで市販後の観察研究を韓国で実施した[47]。本研究の目的には，市販後の臨床現場での有害事象の発現割合を評価することが含まれていた。対象集団は 1）骨髄移植の適応とならない中等症または重症の再生不良性貧血患者，および 2）腎臓同種移植の拒絶反応の治療または当該拒絶反応を抑制する治療を受けている患者とした。

再生不良性貧血患者における推奨用法・用量は，10～20 mg/kg/日を 8～14 日間とした。必要に応じて隔日で 21 回まで追加の投与を可能とした。

腎臓同種移植時の拒絶反応抑制における推奨用法・用量は，最初の 14 日間は 20 mg/kg/日を連日投与，次の 14 日間は同用量を隔日投与とし，28 日間で 21 回の投与とした。初回投与は移植前または移植後 24 時間以内に実施することとした。腎臓同種移植の拒絶反応の治療における推奨用法・用量は，10～15 mg/kg/日を 14 日間投与とした。隔日で 21 回まで追加の投与を可能とした。

本研究に組み入れられた 235 例のうち，中等症または重症の再生不良性貧血に対して本剤の投与を受けた患者が 184 例（78.3%），腎臓同種移植の拒絶反応を抑制するために本剤の投与を受けた患者が 25 例（10.6%），腎臓同種移植の拒絶反応に対して本剤の投与を受けた患者が 11 例（4.7%）であった。残りの 15 例（6.4%）は骨髄移植の前治療として本剤の投与を受けた。本研究で本剤の投与を受けた患者の年齢の平均値（範囲）は，37.1 歳（3～82 歳）であった。全体では，18 例（7.7%）が 12 歳未満，26 例（11.1%）が 12～20 歳未満，36 例（15.4%）が 60 歳以上であった。

本剤の平均 1 日用量は，96 例（40.9%）で 10～20 mg/kg であった。本剤の投与期間は，ほとんどの患者で 8 日以下であった。多くの患者（79.6%）が 1 回以上免疫抑制剤を併用した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象

本研究期間中に本剤の投与を受けた 235 例中 127 例（54.0%）に 274 件の有害事象が報告された。多く認められた有害事象（発現割合 5%超）は，発熱，皮膚病，肝機能異常および関節痛であった（M2.7.4 Table 39）。

重篤な有害事象は 13 例に 14 件報告された。このうち 7 例が重篤な有害事象により死亡した。重篤な有害事象の内訳は，感染（6 件，このうち 3 件の転帰は死亡），脳出血（2 件，いずれも転帰は死亡），頭蓋内出血（2 件，このうち 1 件の転帰は死亡），筋肉痛（2 件），高血圧（1 件）および血小板減少症（1 件，転帰は死亡）であった。

小児（12 歳未満）および高齢者（60 歳以上）のデータは別途解析を実施したが，全体集団と比較していずれの部分集団でも安全性に特段の差は認められなかった。

5.9. 安全性の結論

本剤は世界中で 30 年以上にわたり再生不良性貧血の治療および腎臓同種移植の拒絶反応のコントロールに使用されており，安全性および忍容性は確立している。副作用プロファイルは明らかになっており，免疫抑制療法に関する十分な経験を持つ医師によるコントロールが可能である。

再生不良性貧血患者に本剤を投与した臨床試験の有害事象データを検討した結果，有害事象の発現割合について，本剤 16 mg/kg/日を 10 日間または本剤 20 mg/kg/日を 8 日間投与した治験参加者と本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した治験参加者の間で明らかな差は示唆されなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患または症状

1.2 項に示したとおり，再生不良性貧血は末梢血での汎血球減少と骨髄の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする症候群であり，国内では指定難病とされている。また，再生不良性貧血は先天性と後天性に分類されるが，国内における再生不良性貧血患者の大部分を占めるとされる特発性の患者においては T 細胞による造血幹細胞の障害が疾患の主な原因であると考えられている。再生不良性貧血は白血球減少による感染症，赤血球減少による貧血症状，血小板減少による出血を生じる重篤な疾患であり，これらの症状や頻回の輸血などによる QOL の低下を生じるだけでなく，致死的な疾患である。

6.1.2. 現行の治療

1.4.3 項に示したとおり，複数の海外ガイドラインや教科書では本剤を ATG の第一選択として推奨している一方，国内で既承認の ATG はサイモグロブリン®（rATG）のみである。また，サイモグロブリンは，国内添付文書において同剤又は他のウサギ血清製剤の治療歴を有する患者への投与は原則禁忌とされているものの，国内にはサイモグロブリン®の他に承認されている ATG はないため，臨床現場では重篤なアレルギー反応のリスクを踏まえたうえでサイモグロブリン®の再投与が行われている。ウサギ由来でない ATG である本剤は，サイモグロブリン®の治療歴を有する患者においても，治療選択肢となる。

したがって，ATG 未治療の患者および rATG の治療歴を有する患者のいずれにおいても，本剤が使用可能になることの臨床的意義は大きい。

6.2. ベネフィット

本剤 40 mg/kg/日を 4 日間連日投与する用法・用量で再生不良性貧血患者を対象に行われた，B5411003 試験および NIH が実施した医師主導臨床研究（NIH 03-H-0193 および NIH 06-H-0034）から，再生不良性貧血に対する本剤のベネフィットを以下に示す。

6.2.1. 本剤は再生不良性貧血患者の症状を改善する

4 項に示したとおり，B5411003 試験では本剤投与後 12 週および 24 週後において血液学的反応[a]を始めとした各種の項目において本剤の有効性が示された。また，NIH-03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験においても本剤は投与後 12 週および 24 週ともに高い血液学的反応率を示しており，これら 3 試験の結果は一貫していた。なお，B5411003 試験では本剤投与を受けた 3 例はいずれも試験開始時点では輸血依存的[b]であったが，本剤の投与後 24 週時点では 3 例中 2 例が輸血非依存的であった。また，各血球については，試験開始時点では 3 例全例が赤血球および血小板輸血依存的であったが，3 例中 1 例は投与後 9 週以降，1 例は 13 週以降，赤血球輸血および血小板輸血が不要となった。残りの 1 例は試験期間を通して血小板輸血は必要であったものの，赤血球については投与後 13 週目以降不要となった。NIH-03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験では輸血量は評価されていないものの，本剤は再生不良性貧血患者において汎血球減少の改善を通して，赤血球および血小板輸血量を減少させる可能性が示唆された。

6.2.2. 本剤は再生不良性貧血患者の転帰を改善する

4 項に示したとおり，NIH-03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験では，投与から 3 年後の生存率を評価しており，本剤群は高い生存率を示した（NIH-03-H0193 試験：シロリムス併用群 97%，シロリムス非併用群 90%，NIH 06-H-0034 試験：本剤群 96%，rATG 群 76%，p=0.04）[7, 32]。

6.3. リスク

本剤は世界中で 30 年以上にわたり再生不良性貧血の治療および腎臓同種移植の拒絶反応のコントロールに使用されており，安全性および忍容性は確立している。

---

[a] 以下の 2 項目以上を満たした場合に「有効」とする。

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

造血因子または輸血に依存的な改善に関しては「有効」とみなさない。ベースライン時の重症度が Stage 2b または Stage 3 の場合は，Stage の改善（Stage 2b の場合は Stage 2a 以下への改善，Stage 3 の場合は Stage 2b 以下への改善）を同時に満たした場合に「有効」とする。

[b] 評価時点の直近 12 週以内に輸血がなされた場合，輸血依存的と判断した。

国内外における本剤の臨床試験成績[a]ならびに市販後使用成績から得られた安全性情報を踏まえて，全身性アナフィラキシーおよび感染症を本剤の重要な特定されたリスクとした。また，CRS および生ウイルスワクチン接種に悪影響を及ぼす続発性免疫不全症を重要な潜在的リスクとした。妊婦および授乳婦への投与および小児患者への投与を重要な不足情報とした。

全身性アナフィラキシー

本剤はヒト胸腺リンパ球で免疫されたウマの血清から得られたガンマグロブリンであり，本タンパク質をヒトに投与することで体内の免疫グロブリン E 産生が刺激され全身性アナフィラキシーが起こる可能性がある。再生不良性貧血を対象とした本剤の海外臨床試験（0.9%）および市販後使用成績（頻度不明）においてアナフィラキシー反応の報告があるため，重要な特定されたリスクとした。全身性アナフィラキシーは B5411003 試験，NIH-03-H0193 試験および NIH 06-H-0034 試験では報告されていない。本リスクについては国内添付文書 7 項，8 項および 11 項に記載することで注意喚起を行う予定である（M1.8.1）。

感染症

再生不良性貧血患者では重度かつ長期間にわたる好中球減少症により，感染症のリスクが高い。加えて本剤は免疫抑制作用を有しており，さらに本剤と併用されるシクロスポリンや本剤による血清病予防のために使用されるコルチコステロイドも T 細胞数の減少と機能低下をもたらし感染症のリスクを高める。再生不良性貧血を対象とした本剤の臨床試験（10%）および市販後使用成績（頻度不明）において本事象の報告があるため，重要な特定されたリスクとした。感染症については，B541003 試験では 2 件（サイトメガロウイルス感染，サイトメガロウイルス血症）の副作用，NIH-03-H0193 試験と NIH 06-H-0034 試験では計 102 件の有害事象が報告された[b]。本リスクについては国内添付文書 10 項および 11 項に記載することで注意喚起を行う予定である（M1.8.1）。

サイトカイン放出症候群

抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）や抗リンパ球製剤のヒトへの投与時にサイトカイン放出症候群（CRS）および CRS の所見と一致する症状が報告されており[48,49,50]，CRS は ATG 投与時にインターロイキン-8 や TNF-α などの炎症性サイトカイン濃度が急激に上昇することに起因している可能性が示唆されているため[51,52,53,54]，重要な潜在的リスクとした。CRS は本剤の臨床試験では報告されておらず，本剤の市販後に 1 例のみ報告されている。本リスクについては国内添付文書 7 項および 11 項に記載することで注意喚起を行う予定である（M1.8.1）。

生ウイルスワクチン接種に悪影響を及ぼす続発性免疫不全症

本剤やシクロスポリンなどの免疫抑制剤による治療は二次免疫不全を引き起こす可能性がある。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り，また弱毒生ワクチンの投与時には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

[a] ファイザー社主導の再生不良性貧血を対象とした海外 3 試験（3-197，3-198，5000，N=109）

[b] 試験毎の発現データは未入手であるため併合データに基づく。

性があるため，重要な潜在的リスクとした。なお，本剤の臨床試験および市販後に本事象の報告はない。本リスクについては国内添付文書 10 項に生ワクチンを記載することで注意喚起を行う予定である（M1.8.1）。

6.4. ベネフィット・リスク評価

再生不良性貧血患者を対象に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した，国内 B5411003 試験，海外 NIH-03-H0193 試験および NIH 06-H-0034 試験において，いずれも投与後 12 週および 24 週時点の血液学的反応で有効性が認められた。その他の副次評価項目も本剤の有効性を示唆しており，本剤 40 mg/kg/日の 4 日間投与が再生不良性貧血患者に対して有効であることが期待できる。

B5411003 試験でみられた有害事象は，これまでに得られている海外における本剤の安全性情報と同様であった。本剤の重要な特定されたリスクとして全身性アナフィラキシーおよび感染症を，また重要な潜在的リスクとして CRS および生ウイルスワクチン接種に悪影響を及ぼす続発性免疫不全症を挙げており，これらは提案するリスク管理計画に基づき臨床的に管理可能と考える。

以上より，本剤は中等症以上の再生不良性貧血であり ATG 投与が必要となる日本人患者に対して，安全かつ有効な治療であることが期待され，本剤による治療上のベネフィットはリスクを上回るものと考える。

上記評価に基づき，以下の効能・効果（案）および用法・用量（案）にて製造販売承認申請することとした。

【効能又は効果（案）】

中等症以上の再生不良性貧血

【用法及び用量（案）】

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。

7. 参考文献

1 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.

2 Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009;147:43-70.

3 Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood. 2006;108(8):2509-19.

4 Risitano AM. Immunosuppressive therapies in the management of acquired immune-mediated marrow failures. Curr Opin Hematol. 2012;19(1):3-13.

5 Nonclinical Overview. Lymphocyte Immune Globulin, Anti-Thymocyte Globulin (Equine). June 2021.

6 Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2017; 376(16):1540-50.

7 Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011;365(5):430-8.

8 Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016;172:187-207.

9 DGHO [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie] onkopedia gudelines Aplastic Anemia - Diagnostics and Therapy of Acquired Aplastic Anemia.

10 Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). Blood Cells Mol Dis. 2015;55:40-7.

11 Raefsky EL, Gascon P, Gratwohl A, et al. Biological and immunological characterization of ATG and ALG. Blood. 1986;68(3):712-9.

12 Bourdage JS, Hamlin DM. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry.Transplantation. 1995;59(8):1194-200.

13 Merion RM, Howell T, Bromberg JS. Partial T-cell activation and anergy induction by polyclonal antithymocyte globulin. Transplantation. 1998;65(11):1481-9.

14 Fisher RI, Silver BA, Vanhaelen CP, et al. Objective regressions of T- and B-cell lymphomas in patients following treatment with anti-thymocyte globulin. Cancer Res. 1982;42(6):2465-9.

15 Greco B, Bielory L, Stephany D, et al. Antithymocyte globulin reacts with many normal human cell types. Blood. 1983;62(5):1047-54.

16 Abouna GM, al-Abdullah IH, Kelly-Sullivan D, et al. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin induction in renal transplantation comparing a fixed daily dose with dose adjustment according to T cell monitoring. Transplantation. 1995;59(11):1564-8.

[17] Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells in vitro. Blood. 2008;111(7):3675-83.

[18] Gascon P, Zoumbos NC, Scala G, et al. Lymphokine abnormalities in aplastic anemia: implications for the mechanism of action of antithymocyte globulin. Blood. 1985;65(2):407-13.

[19] Mangan KF, D'Alessandro L, Mullaney MT. Action of antithymocyte globulin on normal human erythroid progenitor cell proliferation in vitro: erythropoietic growth-enhancing factors are released from marrow accessory cells. J Lab Clin Med. 1986;107(4):353-64.

[20] Nimer SD, Golde DW, Kwan K, et al. In vitro production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aplastic anemia: possible mechanisms of action of antithymocyte globulin. Blood. 1991;78(1):163-8.

[21] Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A, et al. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia. Bone Marrow Transplant. 2013;48(2):174-7.

[22] Marsh J, Dufour C, Risitano A, et al. Indications for HSCT in adults. Aplastic anaemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria W: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T(red) The EBMT Handbook. 2012:470-89.

[23] Doney KC, Weiden PL, Buckner CD, et al. Treatment of severe aplastic anemia using antithymocyte globulin with or without an infusion of HLA haploidentical marrow. Exp Hematol. 1981;9(8):829-34.

[24] Doney K, Storb R, Buckner CD, et al. Treatment of gold-induced aplastic anaemia with immunosuppressive therapy. Br J Haematol. 1988;68(4):469-72.

[25] Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, et al. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. Blood. 1995;85(11):3058-65.

[26] Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial. Lancet. 2000;356(9241):1554-9.

[27] Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. JAMA. 2003;289(9):1130-5.

[28] Scheinberg P, Nunez O, Wu C, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. Br J Haematol. 2006;133(6):606-11.

[29] Chang MH, Kim KH, Kim HS, et al. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia. Eur J Haematol. 2010;84(2):154-9.

[30] Afable MG 2nd, Shaik M, Sugimoto Y, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. Haematologica. 2011;96(9):1269-75.

[31] Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Addition of eltrombopag to immunosuppressive therapy in patients with newly diagnosed aplastic anemia. Cancer. 2018;124(21):4192-201.

[32] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. Haematologica. 2009;94(3):348-54.

[33] 高久 史麿，浦部 昌夫，水野 正一他. 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）. In: 前川 正編. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和 60 年度研究業績報告書. 前橋市: 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班; 1986;69-78.

[34] Mary JY, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Blood. 1990;75(8):1646-53.

[35] ATGAM Statistical Report: Authorization for Temporary Use (ATU). Internal document. 30 Sep 2021.

[36] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. J Pediatr. 2008;153(6):814-9.

[37] Alsultan A, Goldenberg NA, Kaiser N, et al. Tacrolimus as an alternative to cyclosporine in the maintenance phase of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia in children. Pediatr Blood Cancer. 2009;52(5):626-30.

[38] Jain R, Trehan A, Bansal D, et al. Aplastic anemia in children: How good is immunosuppressive therapy? Pediatr Hematol Oncol. 2019;36(4):211-21.

[39] Goldenberg NA, Graham DK, Liang X, et al. Successful treatment of severe aplastic anemia in children using standardized immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine A. Pediatr Blood Cancer. 2004;43(7):718-22.

[40] Nair V, Sondhi V, Sharma A, et al. Survival after immunosuppressive therapy in children with aplastic anemia. Indian Pediatr. 2012;49(5):371-6.

[41] Tichelli A, Marsh JCW. Treatment of aplastic anaemia in elderly patients aged >60 years. Bone Marrow Transplant. 2013;48(2):180-2.

[42] Kao SY, Xu W, Brandwein JM, et al. Outcomes of older patients (> or =60 years) with acquired aplastic anaemia treated with immunosuppressive therapy. Br J Haematol. 2008;143(5):738-43.

[43] Tjon JM-L, de Groot MR, Sypkens Smit SMA, et al. Short-term efficacy and safety of antithymocyte globulin treatment in elderly patients with acquired aplastic anaemia. Br J Haematol. 2018;180(3):459-62.

[44] Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. N Engl J Med. 1983;308(3):113-8.

[45] Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy--side effects and their management. Br J Ophthalmol. 1998;82(6):704-8.

[46] Lymphocyte immune globulin, antithymocyte globulin (equine). American Hospital Formulary Service-Drug Information 1986. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists; 1986:1917-23.

[47] ATGAM: Post-marketing study conducted in Korea, December 1996-December 2002.

[48] Lindenfield J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient. Part I: Cardiac rejection and immunosuppressive drugs. Circulation 2004; 110:3734-40.

[49] Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens. A comparative review. Biodrugs 2005;19(1):39-46.

[50] Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. Liver Transplantation 2005;11(11):1307-14.

[51] Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, et al. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2009;5(5):499-521.

[52] Guttmann RD, Caudrelier P, Alberici G, et al. Pharmacokinetics, foreign protein immune response, cytokine release, and lymphocyte subsets in patients receiving thymoglobuline and immunosuppression. Transplant Proc. 1997;29(7A):24S-6S.

[53] Hardinger KL. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. Pharmacotherapy. 2006;26(12):1771-83.

[54] Andress L, Gupta A, Siddiqi N, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin induction in renal transplantation: review of the literature. Transplant Research and Risk Management. 2014:6:9-21.