TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 1
略号および用語の定義一覧 2
1. 背景および概観 3
1.1. 生体試料中薬物濃度分析法 3
1.1.1. PK 分析法 4
1.1.1.1. 血清試料の固相カラム RIA 4
1.1.1.2. 血清試料の EIA 4
1.1.1.3. 尿試料の固相カラム RIA 5
1.1.2. 抗薬物抗体分析法 6
1.1.2.1. 受身赤血球凝集法 6
1.1.2.2. プロテイン A ラジオイムノアッセイ 7
1.1.3. 免疫複合体の定量法 7
2. 個々の試験結果の要約 7
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 7
4. 付録 7
5. 参考文献 7

LIST OF TABLES

該当なし

LIST OF FIGURES

該当なし

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
ATGAM（PF-06462700）	horse antihuman T lymphocyte immunoglobulin, eATG：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
BSA	bovine serum albumin：ウシ血清アルブミン
Clq	human complement component：ヒト補体成分
cpm	count per minute：1 分あたりのカウント数
EDTA	ethylene diaminetetraacetic acid：エチレンジアミン四酢酸
EIA	enzyme immunoassay：酵素免疫測定法
FB	fraction bound：結合分画
HBSS	hank’s balanced salt solution：ハンクス平衡塩溶液
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
PBS	phosphate buffer saline：リン酸緩衝生理食塩水
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
RIA	radioimmunoassay：ラジオイムノアッセイ
TCA	trichloroacetic acid：トリクロロ酢酸
TR	technical report：技術報告書

1. 背景および概観

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン［PF-06462700（以下，本剤）］注射用液は，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（IgG）を主成分とする］製剤である。本剤の精製および製剤化工程は 1970 年代に開発された。その後も製造工程の軽微な変更や改良は実施されてきたが，工程の化学的性質や製剤の組成自体は本質的に変わっていない。本剤は静脈内注射用濃縮液として供給される。したがって，本剤のバイオアベイラビリティ，生物学的同等性，食事の影響を評価する試験を実施していない。このため本項では，本剤の投与を受けた患者における本剤の薬物動態（PK）の評価および抗ウマ免疫グロブリン G（抗ウマ IgG 抗体）の検出に用いた分析法を要約した。本剤および抗ウマ IgG 抗体の PK については M2.7.2 で考察した。

1.1. 生体試料中薬物濃度分析法

開発プログラムにおいて，腎移植患者を対象に本剤の PK を評価した臨床試験は 2 つあり，いずれも 1970 年代に実施した。両試験ともに，固相カラムラジオイムノアッセイ（RIA）を用いて，本剤の投与を受けた腎移植患者から採取した血漿試料中の遊離ウマ IgG を定量した。当初この方法は，ヒト血清試料中の遊離ウマ IgG 濃度を測定するために開発されたが，その後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 2 種類の RIA があり，1 つ目の分析法（RIA I）は 25～250 µg/mL の濃度範囲を，次の分析法（RIA II）はそれよりも低い濃度範囲を測定するために開発された（0.25～20 µg/mL）。さらに，患者の血漿中の遊離抗ウマ IgG 抗体濃度を測定するため，当初は受身赤血球凝集法を，その後は黄色ブドウ球菌プロテイン A を用いたより高感度な固相 RIA の 2 種類の分析法を用いた。循環血中にあるすべてのウマ 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。また，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 1990 年代に実施した日本人再生不良性貧血患者を対象とした ATG-AA-1 試験の血清試料中のウマ IgG の定量は，新たに開発した酵素免疫測定法（EIA）を用いた。これらの分析法の方法論および性能を以下に要約した。

分析方法の詳細，分析法評価項目およびその結果について，PK 分析法は分析法検討報告書に［TR 7244/[redacted]/7244/036；血清（血漿）試料用，TR 7244/[redacted]/7244/055；尿試料用］，抗薬物抗体の分析法および免疫複合体の定量法は PK 試験報告書（TR 7244/78/7244/057；受身赤血球凝集法，TR 7244/79/7244/035；受身赤血球凝集法，プロテイン A ラジオイムノアッセイ，免疫複合体の定量法）に示した。分析法検討報告書は M5.3.1.4 に，PK 試験報告書は M5.3.4.2 に添付した。ATG-AA-1 試験の PK 評価に用いた分析法は，分析法検討報告書および PK 試験報告書に示した（旧資料概要 添付資料ヘ-2 およびヘ-5，M1.13.4.1）。

血清（血漿）試料用固相カラム RIA は，2 つの 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 試験からの試料の分析に使用した（TR 7244/78/7244/057 試験；受身赤血球凝集法，TR 7244/79/7244/035 試験；受身赤血球凝集法，プロテイン A ラジオイムノアッセイおよび免疫複合体の定量法）。血清試料用 EIA は ATG-AA-1 試験の PK 評価に用いた。

本剤由来のウマ IgG の定量に用いた分析法は，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[1]が利用可能になる以前の 1970 や 1990 年代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 を合理的に評価することはできると考える。

1.1.1. PK 分析法

1.1.1.1. 血清試料の固相カラム RIA

本剤を投与した患者から採取した血清試料中の本剤由来のウマ IgG の定量化のため，固相カラム競合 RIA を開発した（TR 7244/[redacted]/7244/036）。この RIA は，血清ウサギ抗ウマ IgG（重鎖および軽鎖）と共有結合させたセファロース-4B ゲルを入れた小型のプラスチック製カラムで実施した。この方法では，カラムに放射性ヨウ素標識ウマ IgG（^{125}I-ウマ IgG）および本剤ヒト血清標準試料または未知の血清試料を入れて室温で 60～90 分間インキュベートし，ウサギ抗ウマ IgG を用いてヒト血清中の遊離ウマ IgG を捕捉した。インキュベーション後，非結合分画を除去し，ガンマ線シンチレーションスペクトロメーターを用いてカラムに結合した放射標識ウマ IgG を検出した。1 分あたりのカウント数（cpm）で測定した放射能の強度は，試料中のウマ IgG 濃度に反比例した。試験カラムの非特異的結合は，セファロースのみのカラムまたは適切に希釈した正常ウサギ血清を結合させたセファロース-4B カラムを用いて測定した。

検量線用標準試料（0，2.5，5，10，25，50，100，175 および 250 µg/mL）は，本剤を添加した正常ヒト血清で調製した。検量線は，検量線用標準試料中の本剤の対数濃度のロジット関数として，ロジット変換した結合分画（FB）のプロットから作成した。未知の試料中の本剤の濃度は，検量線の内挿で求めた。

本分析法の真度（%RE）は，プールした正常ヒト血清に添加した本剤（25，50，100，175 および 250 µg/mL）の回収率で評価した。外れ値を除外した回収率は 87%～116%であり，試験した濃度範囲全体の平均値は約 99%であった。本剤の対象患者集団では溶血した血清試料や高脂血症血清試料の発生が予想されるため，これらの試料についても回収率を評価した。溶血は本剤の回収率に明らかな影響を及ぼさなかった（平均回収率は約 102%）。しかし，高脂血症試料では，血清中本剤の濃度が過小評価されることが認められた（平均回収率は約 89.7%）。

本分析法の精度（%CV）は，別々の日に実施した 4 つの分析単位の検量線のデータを用いて評価した。おおむね各標準試料を 3 回繰り返し測定したが，うち 1 日は 2 回繰り返しの測定であった。個々の検量線用標準試料の日内精度（n = 3）は，1.8%～22.4%（外れ値を含む）または 1.8%～12.5%（外れ値を含まない）であった。また，日間および日内精度を，本剤を添加した 4 つのプールした血清試料を用いて評価した。別々の 3 日間にわたり，これら 4 つの試料を 3 回繰り返し測定した。平均日間精度は 7%～10%，日内精度は 8%～10%であった。

報告された精度および真度のデータに基づき，この分析法の定量範囲を 25～250 µg/mL とした。

1.1.1.2. 血清試料の EIA

本剤を投与した患者から採取した血清試料中のウマ IgG の定量化のため，サンドイッチ EIA を開発した（ATG-AA-1 試験の分析法検討報告書および PK 試験報告書）。この EIA は，高結合

型 96 ウェルのマイクロプレートに固定したヤギ抗ウマ IgG 抗血清を用いてヒト血清中のウマ IgG を捕捉した。試料は各 2 ウェルに加えた。1 時間インキュベートした後に非結合部分を洗浄で除去した。ペルオキシダーゼ標識抗ウマ IgG 抗体を検出抗体とし，1 時間インキュベートした後に再度非結合部分を洗浄で除去し，ペルオキシダーゼ基質溶液とインキュベートして検出した。酵素反応は 2M 硫酸で終了させ，450 nm での吸光度をマイクロプレートリーダーで測定した。各 2 ウェルの吸光度の平均値を用いて，希釈倍率および検量線から試料中のウマ IgG 濃度を算出した。

検量線用標準試料（5，10，20，40，60，80，100 および 120 µg/mL）および QC 試料（5，10，60，100 および 120 µg/mL）は，本剤を添加した正常ヒト血清で調製した。

本分析法の真度（%RE）および精度（%CV）は，バリデーション時に得られた 3 つの検量線および QC 試料のデータを用いて評価した。3 つの検量線において，個々の検量線用標準試料（n = 3）の真度および精度は，それぞれ-3.0%～4.8%および 1.3%～4.4%であった。QC 試料については，10～120 µg/mL における分析単位間精度は 6.4%～11%（n = 12），分析単位内精度は 1.5%～6.3%であった（n = 4）。真度はそれぞれ分析単位間が-4.6%～3.8%および分析単位内が-13%～11%であった。5 µg/mL については，一部の QC 試料が検量線の定量範囲から大きく外れた値が得られたため，定量範囲からは外すこととした。

報告された精度および真度のデータに基づき，本分析法の定量範囲を 10～120 µg/mL とした。

1.1.1.3. 尿試料の固相カラム RIA

本剤の投与を受けた腎移植患者から採取した尿試料中のウマ IgG 濃度を測定するため，2 種類の固相カラム競合 RIA を開発した（TR 7244/[redacted]/7244/055）。これらの分析法は，1.1.1.1 項に記載した血清 RIA と同じ試薬や技術を多く用いた。血清 RIA との主な相違点は，プールした正常ヒト尿試料で検量線用標準試料を調製した点と，ウサギ抗ウマ IgG 血清をヒト血漿タンパク質および（または）ヒトリンパ球断片に事前吸着させた後にセファロース-4B ゲルに結合させた点である。

１つ目の分析法（RIA I）は，尿試料中 5～250 µg/mL の本剤由来のウマ IgG の濃度を測定するために開発した平衡法である。具体的には，放射標識ウマ IgG と検量線用標準試料または未知の尿試料を同時に RIA カラムに入れ，室温で 75 分間にわたりカラム上のウサギ抗ウマ IgG に競合的に結合させた。インキュベーション後，非結合分画を除去し，ガンマ線シンチレーションスペクトロメーターを用いて放射標識ウマ IgG を検出した。臨床尿試料で観察されたウマ IgG 濃度が 20 µg/mL よりもはるかに低かったことから，尿試料中で 0～25 µg/mL の低い濃度範囲のウマ IgG を検出するため，より高感度な分析法（RIA II）を開発した。RIA II は，段階添加法を用いた。この方法は，検量線用標準試料または未知の試料をカラムに入れて 3～4 時間インキュベートした後，放射標識ウマ IgG をカラムに添加し，さらに 75～90 分間インキュベートした。測定した放射能の強度（cpm）は，尿試料中のウマ IgG 濃度に反比例した。

プールした正常ヒト尿を用い，検量線用標準試料（RIA I では 0，5，10，25，50，100，175 および 250 µg/mL，RIA II では 0，0.1，0.5，1.0，5.0，10.0 および 25.0 µg/mL）を調製した。いずれの分析法でも，検量線用標準試料中の本剤の対数濃度の関数としてのロジット変換した FB の

プロットから検量線を作成した。未知の試料中の本剤濃度は，標準検量線から内挿して求めた。

分析法の真度を，プールしたヒト尿および本剤を含有する臨床尿試料に添加した本剤の回収率の測定によって評価した。すべての尿試料を，本剤の添加前後に測定した。異常な回収率の発見から，この分析法の主な問題点の 1 つとして非特異的結合が認められた。RIA I による本剤の回収率は 97%～119%であり，検討した濃度範囲（25～250 µg/mL）における平均回収率は，凍結尿試料で約 103 ± 4.5%，新鮮尿試料で約 106 ± 8.9%，血尿臨床尿試料で約 104 ± 6.5%であった。RIA II による本剤の回収率は，試験 I では 0.5～20 µg/mL の濃度範囲で 89%～138%，平均約 107%であり，試験 II では 0.25～20 µg/mL の濃度範囲で 94%～125%，平均約 106%であった。

検量線の日間精度を，RIA I および RIA II についてそれぞれ 5 日間および 3 日間にわたり測定したデータから評価した。すべての試験で，尿標準試料および未知の試料を 3 回繰り返し測定した。いずれの分析法でも日間精度の平均値は 7.5%～10%であった。個々の検量線用標準試料の日内精度は，RIA I では 1.1%～8.8%，平均 5.6%であり，RIA II では 1.1%～13.5%，平均 4.8%であった。本剤を添加した尿試料および臨床尿試料の日内精度は 7%～10%であった。

これらの試験で報告された精度および真度のデータに基づき，RIA I の定量範囲は 25～250 µg/mL，RIA II の定量範囲は 0.25～20 µg/mL とした。

1.1.2. 抗薬物抗体分析法

1.1.2.1. 受身赤血球凝集法

最初の PK 試験（TR 7244/78/7244/057）では，Vincent および Revillard が開発した抗ウマ IgG 測定法[2]の改変法を用いて抗ウマ IgG 抗体を測定した。具体的には，ヒト O 型 Rh 陰性赤血球を，赤血球凝集濃度以下の濃度の本剤でコーティングした（10%赤血球懸濁液 4 mL あたりにタンパク質 20 mg）。残留の本剤の赤血球凝集素は，指標細胞の調製に使用した。すべての赤血球凝集反応を，1%ウシ血清アルブミン（BSA）を含むハンクス平衡塩溶液（HBSS）中で実施した。反応混合液は，マイクロタイタープレートに，赤血球凝集素でコーティングした赤血球の 0.2%懸濁液 50 µL と段階希釈した患者の血漿 50 µL を混合したものである。各ウェルの凝集の程度は，目視によりスコア化した。凝集価は，凝集が陽性であった血漿の最低希釈倍率の逆数と定義した。本分析法では，ウサギ抗ウマ IgG を内部陽性対照として用いた。ウサギ抗ウマ IgG 抗体の典型的な力価は 1:28000 であった。

第 2 の PK 試験（TR 7244/79/7244/035）では，最初の PK 試験（TR 7244/78/7244/057）で用いた測定法をさらに改変した方法を用い，患者の血漿中の抗ウマ IgG 抗体を測定した。この方法は，ヒト O 型 Rh 陰性赤血球を，最小限の凝集が生じるよう希釈した本剤またはウマ抗ヒト赤血球抗血清でコーティングした。すべての赤血球凝集反応は，マイクロタイタープレートに入れた感作赤血球の 0.2%懸濁液 50 µL および 2%BSA を含む HBSS 中で実施した。反応混合液を 4°C で 18～20 時間インキュベートした後，赤血球凝集を目視でスコア化した。コーティングしたヒト赤血球に対するウサギ抗ウマ IgG の力価は l:28000 であった。

1.1.2.2. プロテイン A ラジオイムノアッセイ

この分析法は，Kronvall らが報告しているとおり，ウマ IgG はプロテイン A にあまり結合しないが，ヒト IgG はプロテイン A に強力に結合するという原理に基づいている[3]。この方法は，腎移植患者において本剤の投与により誘発された遊離抗ウマ IgG 抗体の本剤由来のウマ IgG への結合を直接測定するために開発した。腎移植患者の血漿試料（試験群）またはプールした正常ヒト血漿試料（対照群）を，[^{125}I]ウマ IgG およびリン酸緩衝生理食塩水（PBS）/BSA と混合し，ガラス製クリニテストチューブに入れ，4°C で一晩（18 時間）インキュベートした。各インキュベーションチューブから一定量をとり，PBS/Tween-20（0.1%）中に IgGSorb®（黄色ブドウ球菌の凍結乾燥製剤）を含む別のチューブに分注した。室温または 4°C で 1～3 時間インキュベートした後，インキュベーション混合物を PBS/Tween-20 で 2 回洗浄し，3000 x g で 15～20 分間遠心分離した。沈殿物の放射能を，[redacted] 社の 5260 型ガンマカウンターで計測した。ウサギ抗ウマ IgG 血清を試験の陽性対照とした。

1.1.3. 免疫複合体の定量法

Zubler および Lambert の方法[4]の改変法を用い，本剤の投与を受けた腎移植患者の血漿において，[^{125}I]Clq 結合により免疫複合体の有無を評価した。移植患者の血漿または熱凝集ヒト IgG（陽性対照として使用）の希釈液のいずれかを 100 µL ずつとり，等量の 0.2 mol/L エチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびホウ酸緩衝液と混合し，37°C で 30 分間インキュベートした。プールした新鮮正常ヒト血漿または対照ヒト血清（[redacted] 社）を同様にインキュベートし（通常 4 本ずつ），陰性対照とした。

インキュベーション後，チューブを氷浴に入れた。その後速やかに[^{125}I]Clq の PBS/BSA 溶液 50 µL を添加し，次いで約 1.2 mL の 3.5%（w/v）ポリエチレングリコール（PEG）溶液を加え，振盪または混合せずに 1 時間氷上に放置した後，0°C～4°C，1500 x g で 15～20 分間遠心分離した。上清を完全に除去し，沈殿物の放射能を [redacted] 社のガンマカウンターで計測した。結果は，反応液に 1.2 mL の 20%トリクロロ酢酸（TCA）溶液を添加して調製した総カウント対照チューブに対する沈殿した[^{125}I]Clq の平均割合として示した。

2. 個々の試験結果の要約

本剤は静脈内投与用であるため，定義上のバイオアベイラビリティは 100%であり，食事の影響はこの剤型には関係しない。本剤の最初の販売承認以降，製造工程や製剤処方に実質的な変更はないため，生物学的同等性試験は実施していない。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

個々の生物薬剤学的試験は実施していない。

4. 付録

なし

5. 参考文献

[1] Guideline on bioanalytical method validation, EMA, July 21, 2011. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf. Accessed:May 3, 2014.

[2] Vincent C and Revillard JP. Antibody response to horse γ-globulin in recipients of renal allografts: relationship with transplant crises and transplant survival. Transplantation. 1977;24(2):141-7.

[3] Kronvall G. Seal US, Finstad J, et al. Phylogenetic insight into evolution of mammalian Fc fragment of γG globulin using staphylococcal protein A. J Immuno. 1970;104(1):140-7.

[4] Zubler RH, Lange G, Lambert PH, et al. Detection of immune complexes in unheated sera by a modified ^{125}I-Clq binding test. Effect of heating on the binding of Clq by immune complexes and application of the test to systemic lupus erythematosus. J Immunol. 1976;116:232-5.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 2
1. 背景および概観 4
2. 個々の試験結果の要約 4
2.1. ATG-AA-1 試験 4
2.1.1. 薬物動態解析対象集団および投与方法 4
2.1.2. 生物学的分析法 4
2.1.3. 結果および結論 5
2.2. TR 7244/78/7244/057 試験 8
2.2.1. 薬物動態解析対象集団および投与方法 8
2.2.2. 生物学的分析法 8
2.2.3. 結果 9
2.2.4. 抗ウマ IgG 抗体 11
2.2.5. ヒト尿検体中の HoI の定量 12
2.2.6. 結論 12
2.3. TR 7244/79/7244/035 試験 12
2.3.1. 薬物動態解析対象集団および投与方法 12
2.3.2. 生物学的分析法 13
2.3.3. 結果 13
2.3.4. 抗ウマ IgG 抗体 16
2.3.5. 結論 16
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 16
3.1. 反復投与時の PK 16
3.2. 吸収，分布，代謝および排泄 17
4. 特別な試験 17
5. 付録 17
6. 参考文献 17

LIST OF TABLES

Table 1. Results of serum horse IgG concentration in patients after ATGAM 10 mg/kg/day administration 6
Table 2. Results of serum horse IgG concentration in patients after ATGAM 20 mg/kg/day administration 7
Table 3. Atgam Dose and Plasma Horse IgG Levels 9
Table 4. Summary of Immune Parameters in Atgam-treated Patients 14

LIST OF FIGURES

Figure 1. Serum horse lgG concentrations in patients with aplastic anemia 8
Figure 2. Plasma Horse IgG Levels (µg/mL) over the Treatment Course 10
Figure 3. Half-life of IV Injected Horse IgG (Atgam) in a Renal Transplant Patient 11
Figure 4. Disposition of Horse IgG in Atgam-treated Patients 15

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
AHoI	anti-Horse Immunoglobulin G：抗ウマ免疫グロブリン G
ATG	antithymocyte globulin：抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
ATGAM（PF-06462700）	horse antihuman T lymphocyte immunoglobulin, eATG：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン，本剤
CIC	circulating Immune Complex：循環性免疫複合体
DBR	dose by rosette：ロゼットあたりの用量
EIA	enzyme immunoassay：酵素免疫測定法
E-RFC	rosette forming cell：ロゼット形成リンパ球
FD	fixed dose：固定用量
HoI	horse Immunoglobulin G：ウマ免疫グロブリン G
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IV	intravenous：静脈内
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
RIA	radioimmunoassay：ラジオイムノアッセイ
SD	standard deviation：標準偏差
$t_{1/2}$	terminal half-life：消失半減期

1. 背景および概観

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン［PF-06462700（以下，本剤）］は，免疫抑制薬の 1 つとして分類され，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 A 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。本剤の薬理作用は，骨髄低形成を伴う末梢血汎血球減少症を特徴とする稀な異質性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が，再生不良性貧血は生命を脅かす重篤性が高い疾患であるため，倫理的な観点から一般的な系統だった検討は困難であった。そのため，再生不良性貧血の治療には様々な投与方法で本剤による治療が行われており，本剤の投与から数ヵ月後に臨床反応が得られることが知られている。現在までに外国で実施した 3 試験（3-197，3-198 および 5000）では，20 mg/kg/日の 8 日間投与または 16 mg/kg/日の 10 日間投与のいずれかの方法で本剤が投与されたが，Scheinberg らによって実施された試験[1,2]では，40 mg/kg/日を 4 日間投与する方法が用いられた（M2.7.3，2.7.3.2 項）。いずれの試験でも総投与量は約 160 mg/kg であったが，本剤が投与された日数および各投与量は異なっていた。高用量を短期間（40 mg/kg/日を 4 日間）投与すると血清病の発症リスクを減らせるとされており，本剤の投与開始から最短で 1 日，一般には 7～14 日後に効果が認められると考えられている[3]。いずれの投与方法も 3 ヵ月または 6 ヵ月時点の血液学的奏効および生存率に基づき，再生不良性貧血患者において臨床的有効性が示されている。本剤の薬物動態（PK）は，日本人再生不良性貧血患者を対象として 1990 年代半ばに行った臨床試験（旧申請資料，へ―5）と外国人腎移植患者を対象とした 1970 年代半ばに実施された 2 つの臨床試験（TR 7244/78/7244/057 および TR 7244/79/7244/035）で検討した。また，本剤の免疫抑制作用を考慮すると，正常な健康被験者を対象とした薬物動態評価は倫理的に困難である。各試験の概要を 2.7.2.2 項に示した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. ATG-AA-1 試験

2.1.1. 薬物動態解析対象集団および投与方法

本試験では，本剤を投与された再生不良性貧血患者の一部で薬物動態（PK）を検討した（旧申請資料，へ―5）。本試験は，16 歳以上 70 歳以下の中等症または重症の日本人再生不良性貧血患者を対象に本剤の有効性および安全性を評価する目的で実施した。本剤 10 mg/kg/日または 20 mg/kg/日を 8 日間反復 IV 投与した 56 例の被験者のうち，別途 PK 用採血の同意が得られた症例について各用量につき 3 例，合計 6 例の血清中ウマ IgG（HoI）濃度を測定した。

得られた PK の結果は，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）での輸入承認申請の際の資料概要（M1.13.4）で PK 試験報告書（旧申請資料，へ―5）として添付した。本試験において，各投与は 4 時間以上かけて点滴静脈内（IV）投与され，血液試料は投与前日，1 日目点滴 IV 終了後 1 時間または 24 時間（または 2 日目投与直前），4 日目点滴 IV 投与終了後 24 時間（または 5 日目投与直前），7 日目点滴 IV 投与終了後 24 時間（または 8 日目投与直前），8 日目点滴 IV 投与終了後 1 時間，24 時間，1 週，2 週および 1 ヵ月後に 2 mL 採血した。血液から血清を分離して凍結保存した。

2.1.2. 生物学的分析法

本剤の投与を受けた日本人再生不良性貧血患者の血清中 HoI 濃度は酵素免疫測定法（EIA）により測定した。分析法の詳細については M2.7.1.1.1 に示した。

2.1.3. 結果および結論

本剤投与患者 6 例の用量ごとの血清中 HoI 濃度を Table 1 と Table 2 に要約した。また，HoI の血清中濃度推移を Figure 1 に示した。10 mg/kg/日群では 8 日目の最終の点滴 IV 投与終了後 1 時間の血清中 HoI 濃度は 1180±240 µg/mL（平均値±SD，以下同）を示した後，2 例の患者において最終投与終了後 2 週間で定量限界値（10 µg/mL）未満に低下したが，1 例の患者では最終投与後 1 ヵ月においても 35.7 µg/mL の HoI 濃度が認められた（Figure 1）。20 mg/kg/日群では投与 8 日目の最終の点滴 IV 投与終了後 1 時間に血清中 HoI 濃度は 2060±340 µg/mL を示した後，2 例の患者で最終投与終了後 1 ヵ月時点までには定量限界未満に低下したが，1 例の患者では最終投与終了後 1 ヵ月でも 53.7 µg/mL の HoI 濃度が認められた（Figure 1）。また，いずれの投与群においても投与 7 日目までに定常状態に達したと考えられた。各被験者の最終投与終了後の血漿中 HoI の消失半減期（$t_{1/2}$）は 1.3～6.0 日の範囲でばらつき，10 mg/kg/日，20 mg/kg/日の各投与群でそれぞれ 2.76±2.44 日および 3.33±2.34 日であった。また，投与 8 日目 1 時間後の血清中 HoI 濃度には用量比例性が認められた（$p>0.05$）。

Table 1. Results of serum horse IgG concentration in patients after ATGAM 10 mg/kg/day administration

Sampling time		Serum concentration (μg/mL)		
		Subject		
Scheduled time	Actual time*** (day)	1	2	3
		Assay No.		
		1	2	3
Pre		q	-	q
1-1*	0.042	68.8	157	228
1-24*	0.726			172
	0.785		140	
	0.948	180		
4-24*	3.65			555
	3.95	631		
	5.95		574	
7-24*	6.54			1040
	6.77		868	
	6.96	993		
8-1*	6.75			1450
	7.04		1070	
	7.22	1010		
Mean ± SD			1180 ± 240	
8-24*	7.75			936
	7.76		945	
	7.96	1050		
1 week**	13.6			47.1
	13.8		35.0	
	13.9	489		
2 weeks**	20.6			q
	20.8		q	
	21.0	266		
1 month**	34.9	35.7		
	38.6			q
	44.8		q	
$t_{1/2}$(day)		5.58	1.33	1.38
Mean ± SD			2.76 ± 2.44	

q: Below the lower limit of quantification; <10 μg/mL
*: Indicates of day-time after administration.
**: Indicates time from the day of last dose.
***: Indicates day after the completion of the first dose.
-: No sample.

Table 2. Results of serum horse IgG concentration in patients after ATGAM 20 mg/kg/day administration

Sampling time		Serum concentration (μg/mL)		
		Subject		
Scheduled time	Actual time*** (day)	4	5	6
		Assay No.		
		1	2	3
Pre		q	q	q
1-1*	0.042	287	438	367
1-24*	0.312			362
	0.562		372	
	1.18	292		
4-24*	3.31			1050
	3.56		1360	
	4.18	769		
7-24*	6.30			1700
	6.56		2160	
	7.18	1130		
8-1*	6.68			2320
	6.90		2180	
	7.68	1670		
Mean ± SD			2060 ± 340	
8-24*	7.64			1600
	7.88		1760	
	8.51	1420		
1 week**	13.6			641
	13.8		356	
	14.1	85.6		
2 weeks**	20.5		60	
	21.0			
		q		-
1 month**	34.4		q	
	36.2			53.7
	37.1	q		
$t_{1/2}$(day)		1.45	2.59	5.96
Mean ± SD			3.33 ± 2.34	

q: Below the lower limit of quantification; <10 μg/mL
*: Indicates of day-time after administration.
**: Indicates time from the day of last dose.
***: Indicates day after the completion of the first dose.
-: No sample.

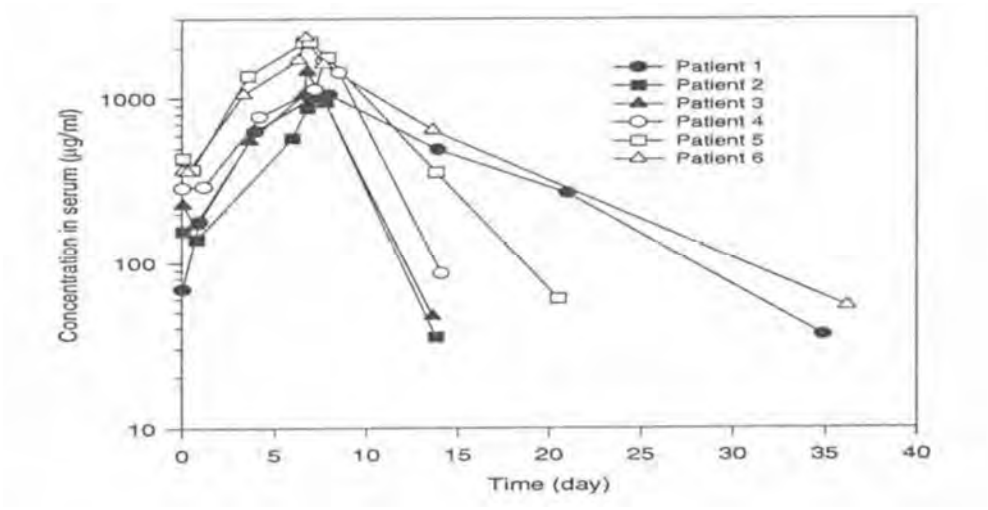


Figure 1. Serum horse lgG concentrations in patients with aplastic anemia

（black mark：10 mg/kg/day，white-out mark：20 mg/kg/day）

2.2. TR 7244/78/7244/057 試験

2.2.1. 薬物動態解析対象集団および投与方法

本試験は 2 つの臨床試験施設（[redacted] および [redacted]）で本剤の投与を受けた外国人腎移植患者 22 例を対象に，血中ウマ免疫グロブリン G（HoI），E-ロゼット形成リンパ球（E-RFC）および抗ウマ免疫グロブリン G（AHoI）を測定するために実施した。

これらの患者のうち 16 例は，E-RFC 濃度を 50～150 /mm^3 に維持するため血中 E-RFC 濃度に応じた様々な用量［ロゼットあたりの用量（DBR）］で投与を受け，残りの 6 例（第 2 群）は，15 mg/kg/日の固定用量（FD）で移植後最初の 2 週間は連日，その後の 2 週間は隔日投与を受けた。DBR 群の 10 例は小児患者（第 3 群）で，6 例は成人患者（第 1 群）であった。これらの患者は，28 日間にわたり最大 21 回本剤の投与を受けた。また，成人群の 1 例の FD 患者および 2 例の DBR 患者は緊急時（治験実施計画書に規定されていない）に投与を受けた。本剤は 1 ミクロンのインラインフィルターを通して IV 投与し，本剤の投与直前にヘパリン処理した採血管で血液検体を採取した。HoI の $t_{½}$を推定するため 1 例からはより頻繁に血液検体を採取した。

2.2.2. 生物学的分析法

本試験では生体試料分析のためにヘパリン処理した採血管で血液検体を採取したため，HoI および AHoI の血漿中濃度を測定した。本剤の投与を受けた患者における血漿中遊離 HoI 濃度は，固相カラムラジオイムノアッセイ（RIA）を用いて測定した。患者の血漿中の遊離 AHoI は，改変した受身赤血球凝集法により分析した。これらの分析法の詳細については M2.7.1.1.1 項で考察した。

2.2.3. 結果

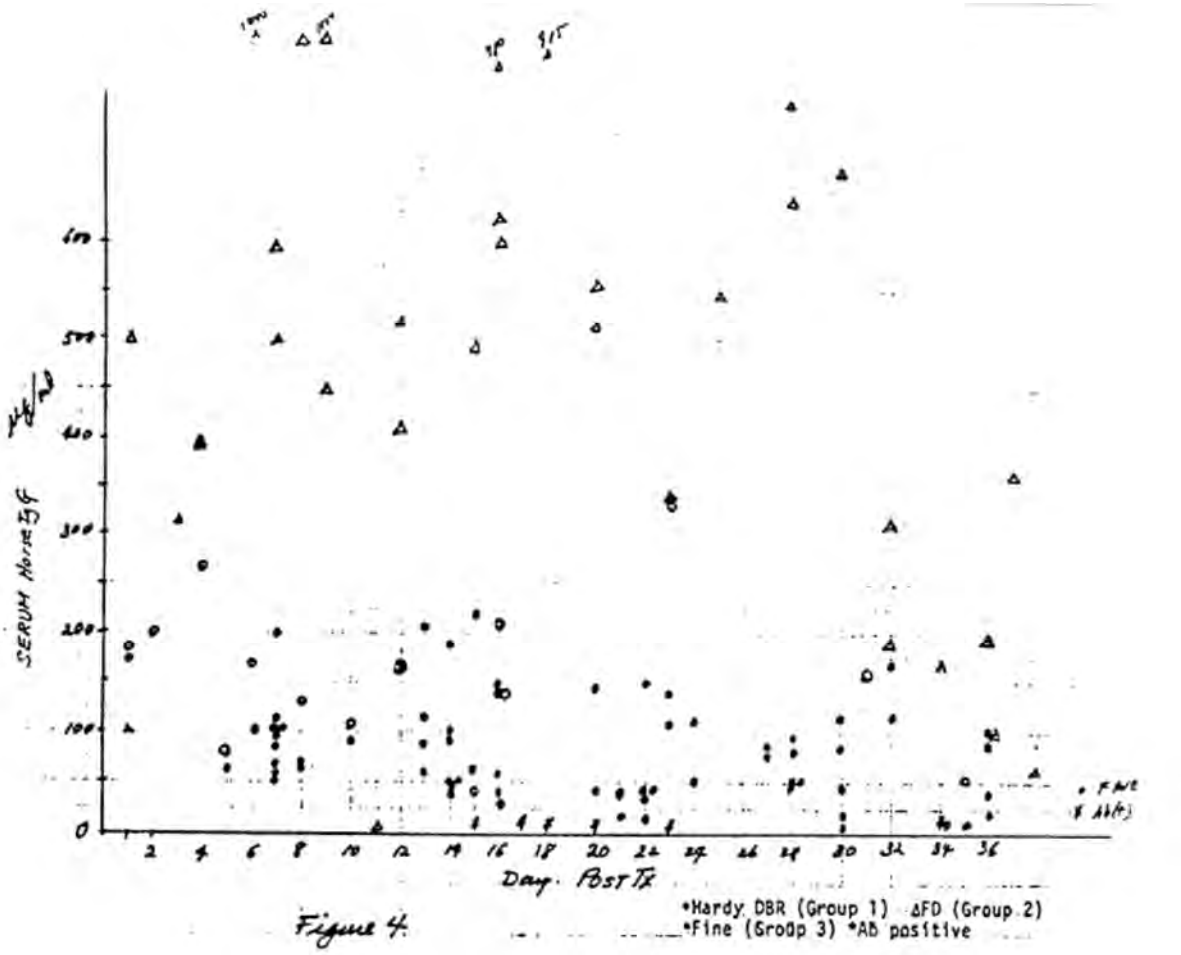
本剤の個々の総投与量および平均総投与量ならびに血漿中 HoI 濃度を Table 3 に要約した（試験報告書 TR 7244/78/7244/057 の Table 1 から転載）。各治験参加者の血漿中 HoI 濃度のグラフを Figure 2 に示した（試験報告書 TR 7244/78/7244/057 の Figure 4 から転載。紙版の試験報告書の最も品質が高かったものを使用）。より頻繁に検体を採取した患者における HoI の薬物動態プロファイルを Figure 3 にした（試験報告書 TR 7244/78/7244/057 の Figure 7 から転載。紙版の試験報告書の最も品質が高かったものを使用）。

Table 3. Atgam Dose and Plasma Horse IgG Levels

Group	Patient # (weight)	Cumulative Atgam dose		Average HoI µg/mL		HoI Peak µg/mL (days)
		Days 0-14	Days 15-28	Days 0-14	Days 15-28	
1	[redacted]	5550	1875	204	34.0	266 (3)
1	[redacted]	5350	1850	142	41.5	187 (22)
1	[redacted]	3375	750	142	246	180 (13)
1	[redacted]*	4500	---	236	---	326 (20)
1	[redacted]	7750	3750	420	303	523 (18)
1	[redacted]*	2250	3500	422	239	488
1	**Average (57)**	**4795**	**2345**	**261±129**	**172±125**	**321.6**
2	[redacted]	6500	2000	509	23	620 (9)
2	[redacted]	10500	3000	556	136	1030 (13)
2	[redacted]	10500	4150	---	108	202 (31)
2	[redacted]	13500	6500	1415	0	523 (5)
2	[redacted]*	7500	7500	449	676	915 (36)
2	[redacted]			---	---	---
2	**Average (53)**	**9700**	**4630**	**732±457**	**235†**	**658**
3	[redacted] (3[redacted])	3465	1600	217	214	510 (35)
3	[redacted] (4[redacted])	1700	850	75	31.5	1050 (7)
3	[redacted] (2[redacted])	1325	1300	106.6	93.8	173 (13)
3	[redacted] (5[redacted])	2225	1400	99.3	106	128 (30)
3	[redacted] (5[redacted])	1550	850	69.6	4.8	93 (13)
3	[redacted] (2[redacted])	1955	70	54	7.7	96 (7)
3	[redacted] (2[redacted])	1230	1625	62.3	58.7	91 (28)
3	[redacted] (4[redacted])	425	800	76	22.5	117 (7)
3	[redacted] (1[redacted])	450	675	65.3	95.3	108 (22)
3	[redacted] (1[redacted])	860	1087	93.3	34.8	79 (7)
3	**Average (32)**	**1518**	**1025**	**91.3±47**	**66.9±63**	**152**

* Rejection (non protocol)
†Only the mean value listed due to the large standard deviation.
Test Centre: Groups 1 and 2 from [redacted], Group 3 from [redacted]

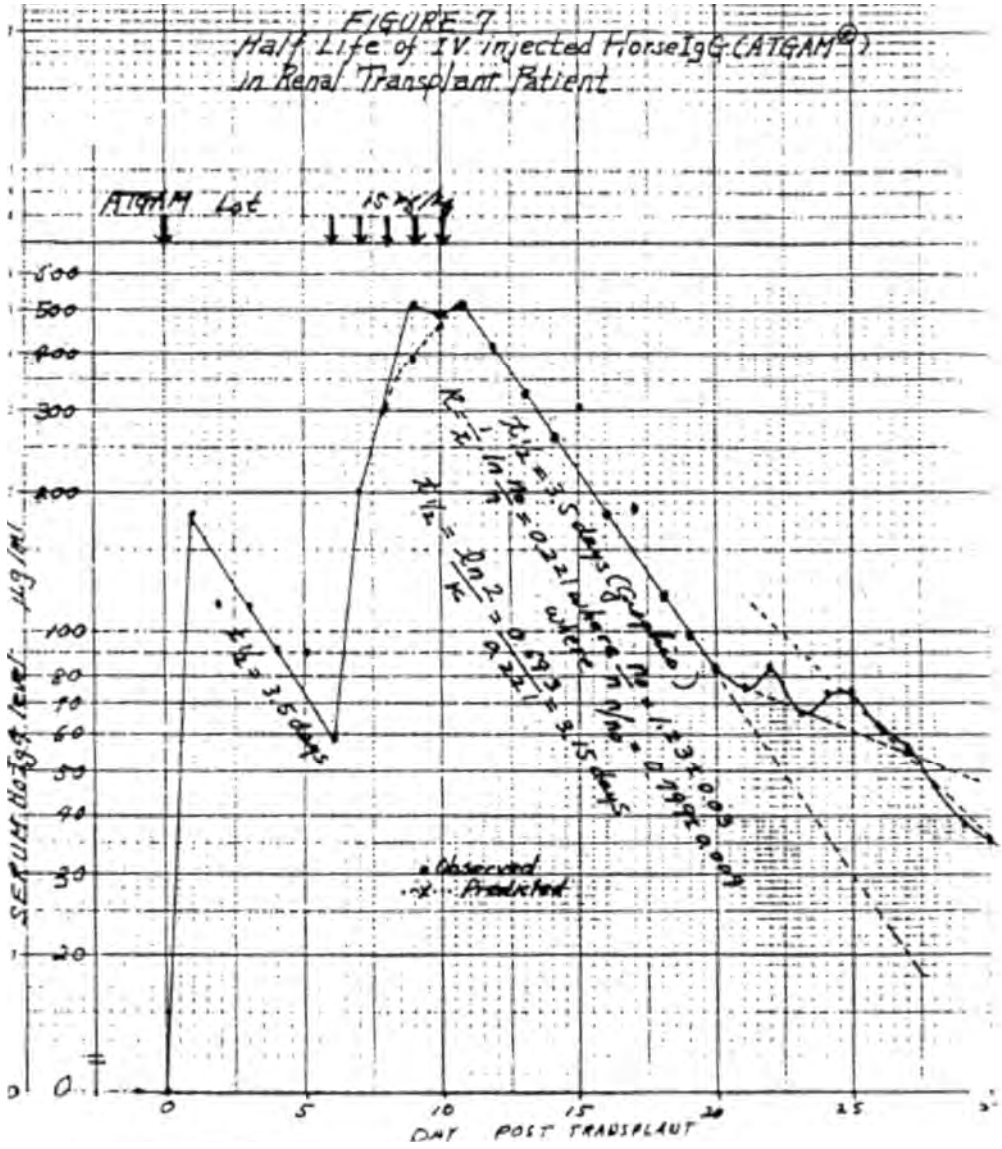
Figure 2. Plasma Horse IgG Levels (µg/mL) over the Treatment Course



22 例の遊離 HoI 濃度にばらつきが認められた（Figure 2）。ばらつきの一因は，投与量が異なっていたためである（Table 3）。FD 群の HoI 濃度は全般的に DBR 群の濃度よりも高く，6～10 日後に約 600 µg/mL の定常状態に達するとみられた。FD 群で観察された高い曝露量は，DBR 群よりも総投与量が多かったことと概ね一致していた。

より頻繁に採血を行った 1 例では，15 mg/kg の単回投与後に HoI 濃度が 180 µg/mL に達し，その後は見かけの $t_{½}$は 3.5 日で低下した（Figure 3）。第 6～8 日に 15 mg/kg/日の用量で 3 回連続投与したところ，血漿中濃度は蓄積するとみられ約 500 µg/mL に達した。その後は本剤を 2 回投与しても血中 HoI 濃度が変化しなかったことから，HoI の見かけの定常状態濃度に達した可能性が示唆された。反復投与の最終投与後，HoI 濃度は初回投与後とほぼ同様の消失速度で低下し，$t_{½}$も同程度（3.5 日）と推定された。低い HoI 濃度では，より緩徐な消失相が認められた。

Figure 3. Half-life of IV Injected Horse IgG (Atgam) in a Renal Transplant Patient



2.2.4. 抗ウマ IgG 抗体

試験した 22 例のうち，検出可能な AHoI 活性が認められたのは 2 例（治験参加者番号 [redacted] および [redacted]）のみであった。治験参加者番号 [redacted] では高力価の AHoI が認められ，HoI の消失が速やかであった。また，AHoI の出現と同時に血中 E-RFC の増加が認められた。患者の循環血からの HoI の速やかな消失は，おそらく免疫介在性の除去と考えられる。さらに，2 例の患者（治験参加者番号 [redacted] および [redacted]）では中等度および一過性の AHoI が認められた。測定は作業者が目視で行ったため，分析法の感度等が作業者の判断の影響を受けた可能性がある。

2.2.5. ヒト尿検体中の HoI の定量

ヒト尿検体中の本剤由来の HoI の定量を目的とした 2 種類の固相カラム RIA の開発およびバリデーションにおいて，[redacted] で本剤の投与を受けた腎移植患者 25 例から採取した約 150 の尿検体をこれらの方法により分析した。これらの分析法の詳細については 2.7.1.1.1 項で考察した。

患者の一部は，DBR または FD 投与方法のいずれかの投与を受けた。残りの患者は緊急時に投与を受けた（緊急プロトコール）。患者のうち 12 例は，最初の PK 試験の第 1 群（DBR）および第 2 群（FD）の患者であった。患者の血漿中 HoI 濃度を試験報告書 7244/78/7244/057 に示した。患者の尿検体は，投与期間中の複数の日に各治験参加者から 24 時間蓄尿して測定に用いた。本試験に組み入れられた患者の投与開始後 28 日間の尿中 HoI 濃度（平均値±SD）は，DBR 群で 2902 ± 2322 ng/mL，FD 群で 4061 ± 2429 ng/mL であった。28 日後に採取した尿中の平均 HoI 濃度に有意な群間差はなかった。本試験で本剤の投与を受けた患者における HoI の尿中排泄濃度は，観察された血漿中濃度に対応しているとみられた。

併合した尿検体の電気泳動分析から，投与を受けた患者の尿中には高濃度のタンパク質が認められ，患者で一般に認められるタンパク尿を反映していると考えられた。患者から得られた生化学データによると，これらの患者のほとんどで 24 時間の総タンパク排泄量が高度に増加しており，健康成人の値の 5～125 倍の範囲であった。したがって，IgG 分子サイズ（約 150 kDa）を考慮すると，これらの患者で尿中に観察された HoI 濃度は腎機能低下が原因である可能性が高く，腎機能が正常な患者では認められないと予想された。

2.2.6. 結論

本試験では，腎移植患者における血漿中 HoI 濃度にばらつきが認められたが，これは本剤の用量や PK 検体採取時間が異なっていたためと考えられる。1 例において，15 mg/kg/日の用量で単回および反復投与したときの HoI の $t_{1/2}$ は 3.5 日であった。血中 AHoI 濃度が高値であった 1 例では，HoI の速やかな消失が認められた。

2.3. TR 7244/79/7244/035 試験

2.3.1. 薬物動態解析対象集団および投与方法

本試験では，3 つの臨床試験施設［[redacted]（n = 12），[redacted]（n = 8）および [redacted]（n = 7）］で本剤の投与を受けた外国人腎移植患者 27 例を対象に，血漿中 HoI 濃度，血漿中 HoI の $t_{1/2}$ および血漿中 AHoI 濃度を評価し，一部の患者では循環性免疫複合体（CIC）についても検討した。

27 例（女性 14 例，男性 13 例）のうち，24 例は腎移植後の予防的治療のために投与を受け，3 例（治験参加者番号 [redacted]，[redacted] および [redacted]）は拒絶反応治療を目的として本剤の投与を受けた。患者は，10～15 mg/kg の本剤を移植後最初の 2 週間は連日，その後の 2 週間は隔日 IV 投与された（拒絶反応の治療を目的として本剤の投与を受けた 3 例を除く）。 1 例（治験参加者番号 [redacted]）を除く全例が 8 回以上本剤の投与を受けた。また，未治療の腎移植患者 6 例を対照として本試験に組み入れた。

試験計画に従って，本剤の IV 投与前にヘパリン処理した採血管で血液検体を採取した。[redacted] の全 7 例に対しては，本剤の投与前に連日採血を実施した。残りの 2 施設の患者に対しては，低い頻度で採血が行われた（週 4～6 回）。血漿検体は分析まで-20°C で凍結保存した。

2.3.2. 生物学的分析法

最初の PK 試験と同様に，本試験でも生体試料分析用にヘパリン処理した採血管で血液検体を採取した。

本剤の投与を受けた患者の遊離 HoI 濃度を，最初の PK 試験と同じ固相カラム RIA により測定した。これらの患者の血漿中の遊離 AHoI は，改変した受身赤血球凝集法およびより高感度なプロテイン A に基づく固相 RIA により分析した。CIC（血中の総 AHoI-HoI 複合体の指標）は，RIA を用いて分析した。これらの分析法の詳細については M2.7.1 の 2.7.1.1.1 項で考察した。

2.3.3. 結果

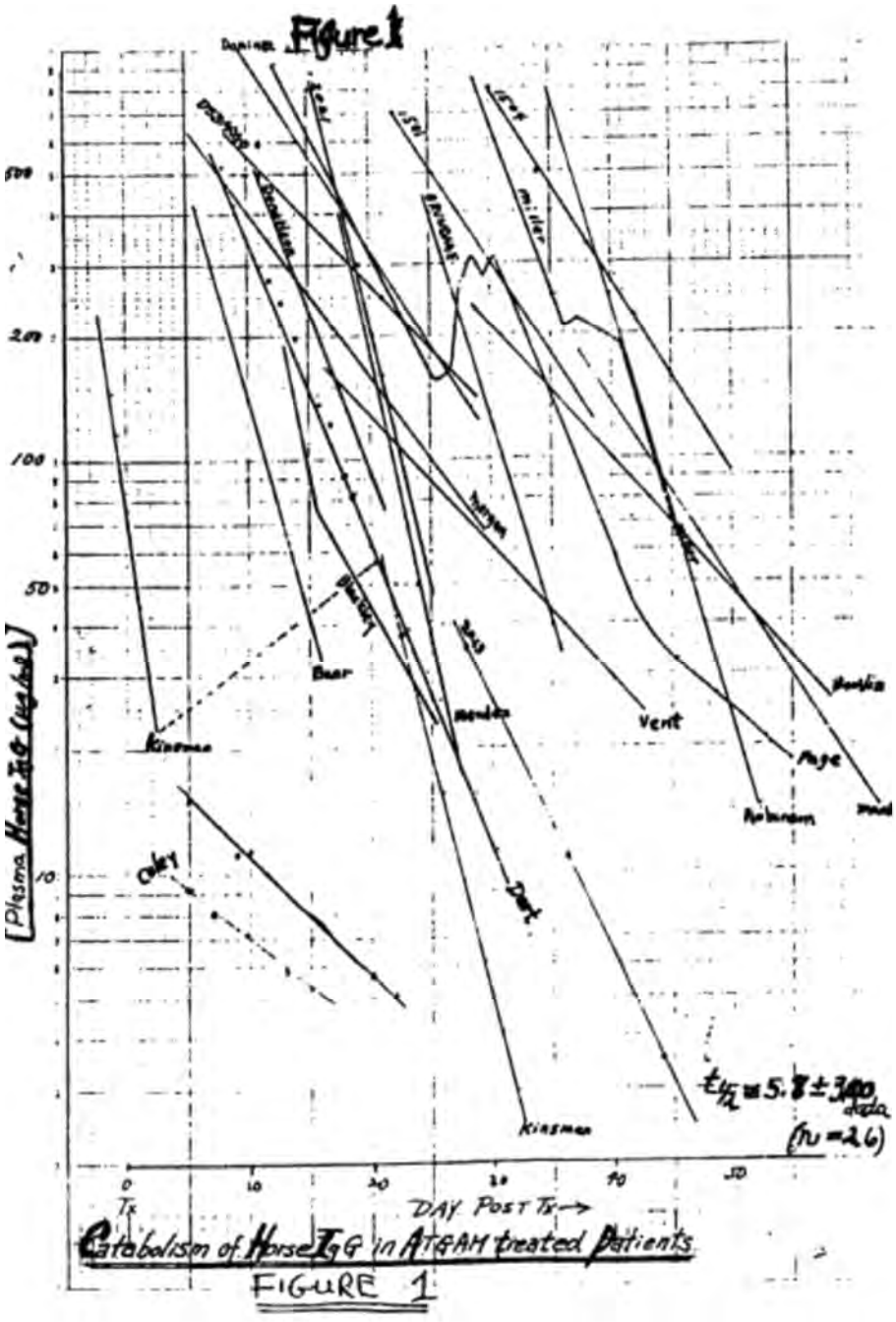
本剤の投与を受けた 27 例における血漿中トラフ遊離 HoI の最高濃度，$t_{1/2}$ および最大 AHoI 結合量の推定値［血漿 1 mL あたりに結合した放射標識 HoI（ng）］ならびに本剤の総用量を Table 4 に要約した（試験報告書 TR 7244/79/7244/035 の Table 1 から転載）。また，本剤の投与を受けた 27 例における血漿中 HoI 濃度の推移を Figure 4 に示した（試験報告書 TR 7244/79/7244/035 の Figure 1 から転載。紙版の試験報告書の最も品質が高かったものを使用）。

Table 4. Summary of Immune Parameters in Atgam-treated Patients

Clin Center	Patient #	Sex	Max HoI (µg/mL)	HoI $t_{1/2}$ (days)	Max. AHoI (ng HoI g/mL)†	AHoI*	Max. Clq binding (%)	Atgam (Doses) (Total treated mg)
1	[redacted]	F	1057	7.5	0	0	ND	(21) 15750
	[redacted]	M	1020	6.0	0	0	ND	(21) 21000
	[redacted]	F	840	5.5	0	0	ND	(19) 14250
	[redacted]	M	911	13.0	0	0	ND	(20) 20000
	[redacted]	F	470	3.5	0	0	ND	(14) 10500
	[redacted]	F	897	--	0	0	ND	(19) 26125
	[redacted]	M	270	3.0	0	1:8	ND	(21) 21000
	[redacted]	M	960	1.5	2144.5	4096	38.0	(13) 13000
	[redacted]	F	1555	10.0	0	++	ND	(21) 25625
	[redacted]	M	980	7.5	0	0	ND	(21) 15750
	[redacted]	F	800	5.0	0	1:8	ND	(12) 11500
	[redacted]	M	750	3.0	3347.5	0	ND	(10) 11250
2	[redacted]	M	520	9.0	0	0	ND	(21) 11750
	[redacted]	F	673	7.0	656	0	32.5	(21) 15750
	[redacted]	M	620	2.0	15.6	0	12.5	(18) 13500
	[redacted]	F	300	12.0	242.5	1:8	23.8	(13) 3175
	[redacted]	M	490	4.0	3382.4	0	ND	(8) 1900
	[redacted]	M	940	8.0	0	0	ND	(10) 7500
	[redacted]	F	652	5.5	0	0	ND	(10) 7500
	[redacted]	M	1009	7.5	0	ND	ND	(11) 7250
3	[redacted]	F	940	5.0	514	ND	50.5	(11) 11600
	[redacted]	F	400	5.6	95.3	ND	50.8	(3) 3000
	[redacted]	F	520	4.0	185.3	ND	50.3	(8) 9800
	[redacted]	F	520	3.5	0	ND	ND	(9) 8010
	[redacted]	F	653	1.5	5948.9	ND	60.8	(9) 10000
	[redacted]	M	840	3.5	0	ND	ND	(12) 14650
	[redacted]	M	30	5.5	0	ND	ND	(10) 9700
Mean (n)			727±310 (27)	5.7±3.0 (26)				

Test Centre: 1: [redacted], 2: [redacted], and 3: [redacted], HoI: horse IgG, AHoI: Anti horse IgG, Clq: human complement component
†: determined with the Protein A based radioassay, *: determined with the Hemagglutination Assay,
—: No sufficient data, ND: not determined

Figure 4. Disposition of Horse IgG in Atgam-treated Patients



3 つの移植センターにおける患者あたりの本剤の総投与量（平均値±SD）は，[redacted] で 17,350 ± 5584 mg，[redacted] で 9215 ± 6275 mg および [redacted] で 11,015 ± 2832 mg であった。

血漿中トラフ遊離 HoI の最高濃度は 727 ± 310 µg/mL（平均値±SD）であった。本試験の腎移植患者 27 例では，本剤の総投与量と最高血漿中濃度との間に弱い正の相関が認められ，血漿中濃度は約 6 日間投与後に定常状態に達するとみられた。全患者の遊離 HoI の $t_{1/2}$ は 5.7 ± 3.0 日（平均値±SD，最小値～最大値：1.5～13 日）であった。経験的に $t_{1/2}$ が 3.5 日以下である場合は本剤の消失を「速やか」（第 1 群）とし，$t_{1/2}$ が 3.5 日を超える場合は「遅延」（第 2 群）と分類した。血漿中 HoI の $t_{1/2}$ が 3.5 日以下であった患者は 30%（8/27）であった。最高 HoI 濃度と血漿中 HoI の $t_{1/2}$ との間に明らかな相関は認められなかった。一部の患者では，最初の PK 試験の 1 例と同様に，第 2 の緩徐な消失相が認められた。同様に，本試験でも低濃度では緩徐な消失が認められ，全体的な薬物動態にわずかに寄与しているとみられた。参考までに，正常なヒトおよび対照の腎移植患者 6 例の血漿中 HoI 濃度および AHoI 濃度は検出不能であった。

2.3.4. 抗ウマ IgG 抗体

本試験で最初に採取した 18 例の血漿検体を，改変した受身赤血球凝集法を用いて遊離 AHoI について分析したところ，18 例中 3 例（17%）で抗体が認められた（Table 4）。その後，これらの検体および残りの患者の検体を，より高感度な *Staphylococcus aureus*（プロテイン A）に基づく固相ラジオアッセイにより AHoI を分析した。遊離 AHoI は 27 例中 10 例（37%）で検出可能であり，HoI 結合量は 15.6～5949 ng HoI/mL であった。血漿中 AHoI は移植後 20 日に最高濃度に達し，第 35 日以降も持続した。AHoI が検出可能であった 10 例では，$t_{1/2}$ が短い傾向にあった。また，第 1 群の患者の AHoI の平均力価は，第 2 群の患者の約 3 倍であった。しかし，血漿中 HoI の $t_{1/2}$ が短かった（第 1 群）すべての本剤投与患者の血中で AHoI が検出可能な濃度であったわけではなく，10 例中 6 例では $t_{1/2}$ が 3.5 日よりも長かった（第 2 群）。

抗体または HoI の速やかな消失が認められた 9 例の血漿検体を選択し，放射性標識 Clq（[^{125}I]Clq）への結合能の評価により CIC について分析した。併合した正常ヒト血漿（n = 8 の反復測定）の[^{125}I]Clq 結合の平均値は 6.4 ± 0.5%であったが，腎移植患者 9 例中 7 例の Clq 結合は対照の結合の標準偏差の 2 倍を超えていた。しかし，本剤の投与を受けなかった患者の血漿検体においても有意に高い Clq 結合が認められることがあり，CIC の存在は必ずしも血漿中 AHoI の存在と一致していなかった。本剤の投与なしのこれらの対照患者で認められた Clq 結合の増加は，大量の本剤以外の CIC の存在を示していると考えられた。

2.3.5. 結論

腎移植患者において本剤由来の HoI の薬物動態を検討した。10～15 mg/kg/日の用量で IV 投与したとき，血漿中トラフ遊離 HoI の最高濃度 は 727 ± 310 µg/mL（平均値±SD）であった。見かけの消失半減期は 5.7 ± 3.0 日（平均値±SD，最小値～最大値：1.5～13 日）であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 反復投与時の PK

本剤を日本人再生不良性貧血患者 3 例ずつに 10 mg/kg/日または 20 mg/kg/日を 8 日間反復 IV 投与（4 時間以上）したとき，8 日目の IV 投与終了後 1 時間の血清中 HoI 濃度（平均値）はそれぞれ 1180 µg/mL および 2060 µg/mL，見かけの $t_{1/2}$ は 1.3～6 日の範囲であった（旧申請資料，ヘ―5）。また，本剤を外国人腎移植患者 27 例に 10～15 mg/kg/日にて反復 IV 投与したとき，血漿中トラフ遊離 HoI の最高濃度は 727 ± 310 µg/mL，見かけの $t_{1/2}$ は 1.5～13 日の範囲であった（TR 7244/79/7244/035）。

3.2. 吸収，分布，代謝および排泄

治療用抗体の排泄経路は，主にタンパク質分解異化および受容体介在性クリアランスによるため，本剤PKに関する内因性および外因性要因，ならびに併用する免疫抑制薬の評価は実施しなかった。

4. 特別な試験

なし

5. 付録

なし

6. 参考文献

1 Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. New Eng J Med 2011;365:430-8.

2 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;94:348-54.

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

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
略号および用語の定義一覧 4
1. 背景および概観 5
1.1. 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 6
1.1.1. 本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験 6
1.1.1.1. 臨床試験：B5411003 試験，NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験 6
1.1.1.2. 公表文献 8
1.1.2. その他の試験 11
1.1.2.1. 本剤を他の用法・用量（16 mg/kg/日×10 日，20 mg/kg/日×8 日など）で投与した試験 11
1.1.2.2. フランスにおける暫定使用承認（ATU）プログラム 13
2. 個々の試験結果の要約 13
2.1. 本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験 13
2.1.1. B5411003 試験 13
2.1.2. NIH 06-H-0034 試験 14
2.1.3. NIH 03-H-0193 試験 16
2.1.4. 公表文献 17
2.2. その他の試験 20
2.2.1. 本剤を他の用法・用量（16 mg/kg/日×10 日，20 mg/kg/日×8 日など）で投与した試験 20
2.2.1.1. 3-197 試験 20
2.2.1.2. 3-198 試験 20
2.2.1.3. 5000 試験 20
2.2.1.4. ATG-AA-1 試験 20
2.2.2. フランスにおける ATU プログラム 21
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 23
3.1. 試験対象集団における重要な臨床試験の結果の比較 23
3.1.1. ベースライン特性（年齢，性別，治験開始前の罹病期間，病因） 23
3.1.2. 再生不良性貧血の診断および重症度の基準，ベースラインの血液学的プロファイル 24
3.1.2.1. ベースラインの血液学的プロファイル 26

3.2. すべての有効性試験の結果の比較 26
3.2.1. 概要 26
3.2.2. 試験デザイン 27
3.2.3. 血液学的反応および生存に関する評価項目 27
3.2.3.1. 血液学的反応率 27
3.2.3.2. 生存率および生存期間 27
3.2.4. 結果 34
3.3. 部分集団における結果の比較 37
3.3.1. 小児集団 37
3.3.1.1. 小児を対象とした公表文献の概要 37
3.3.1.2. 血液学的反応および生存の定義 37
3.3.1.3. 小児を対象とした公表文献の結果 39
3.3.1.4. まとめ 42
3.3.2. 高齢者集団 42
3.3.2.1. 高齢者を対象とした公表文献の結果 42
3.3.2.2. まとめ 43
3.3.3. フランスにおける ATU プログラムの結果 43
3.3.4. 肝機能障害および腎機能障害 43
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 44
5. 効果の持続，耐薬性 44
6. 付録 45
6.1. 本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した公表文献の結果の要約 45
6.2. ATU プログラムにおける疾患重症度および血液学的反応の定義 50
6.2.1. 疾患重症度 50
6.2.2. 血液学的反応 51
7. 参考文献 52

LIST OF TABLES

Table 1. 本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験の概要 7
Table 2. 本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した公表文献の概要 9
Table 3. 本剤を他の用法・用量（16 mg/kg/日×10 日，20 mg/kg/日×8 日など）で投与した試験の概要 12

Table 4. Haematologic Response at 3 and 6 months – Study NIH 06-H-0034 15
Table 5. Survival Rates at 3 Years* – Study NIH 06-H-0034 15
Table 6. Cumulative Incidence of Relapse at 3 years – Study NIH 06-H-0034 16
Table 7. Cumulative Incidence of Clonal Evaluation at 3 Years – Study NIH 06-H-0034 16
Table 8. Haematologic Response at 3 and 6 months – Complete, Partial, and Total Response Rates – Study NIH 03-H-0193 17
Table 9. Overall Response at Month 6 (Partial + Complete vs None) by Age Population: All Treated Patients (N=578*) 22
Table 10. Overall Response at Month 6 (Partial + Complete vs None) by Baseline Severity and Age Population: All Treated Patients (N=578*) 22
Table 11. Patient Baseline Characteristics in the Clinical Trials – Age and Gender 23
Table 12. Patient Baseline Characteristics in the Clinical Trials – Duration of Disease from Diagnosis to eATG Treatment and Disease Aetiology 24
Table 13. Criteria for Aplastic Anaemia in Japan 25
Table 14. Criteria for Aplastic Anaemia Used in the Clinical Trials 25
Table 15. Patient Baseline Haematologic Profiles (pre-treatment) – Peripheral Blood Cell Counts in the Clinical Trials 26
Table 16. Summary of 13 Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen 29
Table 17. 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 32
Table 18. Survival Assessments in the Clinical Trials and Supportive Literature Studies that Administered eATG at the 40 mg/kg/day for 4 Days Dosing Regimen 34
Table 19. 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 35
Table 20. Summary of Definitions of Haematologic Response across the Paediatric Literature Publications 38
Table 21. Summary of Results by Comparator and Concomitant Medication or Therapy in the Paediatric Studies 41
Table 22. Relapse in the 2 Scheinberg studies 45
Table 23. Criteria for Aplastic Anaemia Severity 51
Table 24. Criteria for response to immunosuppressive therapy in aplastic anaemia 51

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
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
CI	confidence interval：信頼区間
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
E-PAG	eltrombopag：エルトロンボパグ
FOIA	Freedom of Information Act：情報公開法
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
HSCT	haematopoietic stem cell transplantation：造血幹細胞移植
IST	immunosuppression therapy：免疫抑制療法
M	moderate：中等症
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
NIH	National Institutes of Health (US)：米国国立衛生研究所
NA	not available, not applicable：該当なし
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
PRD	prednisolone：プレドニゾロン
Pro	prospective：プロスペクティブ
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
S	severe：重症
SS	statistically significant：統計学的に有意
TR	technical report：テクニカルレポート

1. 背景および概観

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン［PF-06462700（以下，本剤）］は，米国では 1985 年に骨髄移植不適合患者における中等症または重症の再生不良性貧血に対する治療薬として承認された。現在，複数の国で承認されており，欧州では 2014 年に decentralized 方式で申請し，2021 年 12 月に審査が完了した。

米国における用法・用量は以下のとおりである。

- 10～20 mg/kg/日を 8～14 日間静脈投与する。さらに，隔日で合計 21 回まで投与することができる。

欧州における用法・用量は以下のとおりである。

- 標準的な免疫抑制療法として 2 歳以上の小児および成人には，総投与量を 160 mg/kg として 16 mg/kg/日を 10 日間，または 20 mg/kg/日を 8 日間もしくは 40 mg/kg/日を 4 日間投与する。

本剤は当初米国では 16 mg/kg/日を 10 日間または 20 mg/kg/日を 8 日間投与する用法・用量で承認されたが，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（Scheinberg らが実施した 2 試験を含む）では，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[1]。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[2, 3]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。

本邦では，上記の海外での使用状況に基づき，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において本剤は医療上の必要性が高いと評価され，中等症以上の再生不良性貧血の効能・効果に対して本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与する用法・用量について開発要請を受けた。その後，医薬品医療機器総合機構からの助言に基づき，中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に対して本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与する国内臨床試験（B5411003 試験）を実施した。B5411003 試験で本剤の有効性および安全性（M2.7.4 を参照）を確認したことから，今般，以下の効能・効果および用法・用量にて本邦で製造販売承認申請を行うこととした。

［効能または効果］

中等症以上の再生不良性貧血

［用法および用量］

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，本邦の申請用法・用量が本剤 40 mg/kg/日の 4 日間投与であることから，本 2.7.3 項では，主に 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験の結果を提示することとした。他の用法・用量の試験の結果については，2.2 項に要約し，M2.7.6 または M1.13.4 に詳述した。

1.1. 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

本申請のデータパッケージは 7 つの臨床試験，公表文献 10 報，および市販後の暫定使用承認（ATU）プログラムの結果で構成されており，その内訳は本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した 3 試験および公表文献 10 報，他の用法・用量で本剤を投与した 4 試験，ならびに市販後の ATU プログラムである。本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験の概要を 1.1.1 項に示し，その他の試験として他の用法・用量で本剤を投与した試験の概要を 1.1.2.1 項に，ATU プログラムの概要を 1.1.2.2 項に示した。

1.1.1. 本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験

1.1.1.1. 臨床試験：B5411003 試験，NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験

本申請では，再生不良性貧血の治療薬として本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与したときの効果を支持する 3 つの臨床試験の結果が重要と考える。3 試験のうち 1 試験は本邦で実施した臨床試験（B5411003 試験）で，2 試験は米国国立衛生研究所（NIH）が主導した臨床試験（NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験）である。これらの試験の概要を Table 1 に示した。

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 日間投与したときの有効性および安全性を評価する目的で実施した。

NIH 06-H-0034 試験（Scheinberg 2011[4]）および NIH 03-H-0193 試験（Scheinberg 2009[5]）は，NIH の国立心肺血液研究所の主導の下，Scheinberg らが実施した。なお，これらの 2 試験はファイザー社が原データへアクセスすることができないため，当該試験に関する内容は公表文献の情報に加えて試験方法および安全性の結果を米国の情報公開法（FOIA）に基づき入手して，利用可能な情報に基づき記載した。

Table 1.　本剤40 mg/kg/日を4日間投与した試験の概要

試験番号（作成年）	原資料	試験の目的	試験デザイン	本剤の用法・用量（年齢の範囲）	投与例数（本剤または対照薬）	主な組み入れ基準
B5411003（2021 年）	総括報告書	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を評価	プロスペクティブ，非盲検，単群	40 mg/kg/日を 4 日間（14～47 歳）	3 例	• 中等症以上の再生不良性貧血の基準（Stage 2b 以上）を満たす患者 • スクリーニング時の年齢が 2 歳以上の男性または女性
NIH 06-H-0034（2011 年）	Scheinberg 2011[4]	重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤およびシクロスポリンの併用時の有効性を rATG およびシクロスポリンの併用時と比較	プロスペクティブ，非盲検，無作為化（本剤+シクロスポリン，または rATG+シクロスポリン）	40 mg/kg/日を 4 日間（2～77 歳）	本剤群 60 例 rATG 群 60 例	• 重症の再生不良性貧血の基準を満たす患者 • 2 歳以上の患者
NIH 03-H-0193（2009 年）	Scheinberg 2009[5]	重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤およびシクロスポリンの併用時の有効性をシロリムスの併用有無で比較	プロスペクティブ，非盲検，無作為化（本剤+シクロスポリン+シロリムス，または本剤+シクロスポリン）	40 mg/kg/日を 4 日間（4～78 歳）	シロリムス併用群 35 例，シロリムス非併用群 42 例	• 重症の再生不良性貧血の基準を満たす患者 • 2 歳以上の患者 • 本剤，抗リンパ球グロブリン，または高用量のシクロホスファミドの治療歴がない患者

NIH=National Institutes of Health (US); rATG=rabbit antithymocyte globulin

1.1.1.2. 公表文献

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[a]。

再生不良性貧血を有する成人患者（19 歳以上）に対して本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与したときの効果を支持する公表文献 10 報の概要を Table 2 に示した。

[a] データカットオフ日：2020 年 6 月 30 日。検索されたデータベース：OVID MEDLINE® & OVID MEDLINE® & Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily（1946～2020 年）。Derwent Drug File（1964～2019 年第 8 週まで）。Embase（1974～2019 年 2 月 25 日）。検索条件：「腎移植または腎臓移植」，「再生不良性貧血」，「抗リンパ球免疫グロブリン，抗ヒト胸腺細胞グロブリン，抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン，およびこれらと同義の用語」を用いた文献とした。臨床試験で用いる用語が適用され，会議の要約および症例報告書の文献は除外した。また，ヒトに限定し，英語の文献とした。

Table 2.　本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した公表文献の概要

公表文献	試験デザイン（重症度）	本剤／対照薬	用法・用量	本剤の総投与量（mg/kg）	評価対象例数	併用薬
比較対照試験（本剤または他の薬剤を投与）						
Afable 2011[6]	プロスペクティブ，非無作為化（重症）	本剤	40 mg/kg/日を 4 日間	160	67 例（ヒストリカルコントロール）	シクロスポリン，メチルプレドニゾロン
		rATG	3.5 mg/kg/日を 5 日間	該当なし	20 例	シクロスポリン，メチルプレドニゾロン
Chang 2010[7]	レトロスペクティブ，非無作為化（重症）	本剤	40 mg/kg/日を 4 日間	160	29 例	シクロスポリン，メチルプレドニゾロン
		rATG	3.5 mg/kg/日を 5 日間	該当なし	33 例	シクロスポリン，メチルプレドニゾロン
Tisdale 2000[8]	プロスペクティブ，無作為化（重症）	本剤	40 mg/kg/日を 4 日間	160	16 例	シクロスポリン，プレドニゾロン
		シクロホスファミド	50 mg/kg/日を 4 日間	該当なし	15 例	シクロスポリン
比較対照試験（本剤を単独投与，および他の薬剤または他の治療法を併用投与）						
Rosenfeld 1995[9]	プロスペクティブ，非無作為化（重症）	本剤	40 mg/kg/日を 4 日間	160	51 例	シクロスポリン，メチルプレドニゾロン
		本剤	報告なし	該当なし	70 例（ヒストリカルコントロール）	なし
Doney 1981[10]	プロスペクティブ，非無作為化（重症）	本剤	40 mg/kg/日を 4 日間	160	6 例	コルチコステロイド
		本剤	40 mg/kg/日を 4 日間	160	13 例	骨髄移植
Assi 2018[11]	プロスペクティブ，非無作為化（重症）	本剤	40 mg/kg/日を 4 日間	160	17 例	顆粒球コロニー刺激因子，シクロスポリン，コルチコステロイド
		本剤	40 mg/kg/日を 4 日間	160	21 例	エルトロンボパグ，顆粒球コロニー刺激因子，シクロスポリン，コルチコステロイド
非対照試験						
Takaku 1985[12]	プロスペクティブ，非無作為化（重症）	本剤	40 mg/kg/日を 4 日間	160	13 例	なし

Table 2.　本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した公表文献の概要

公表文献	試験デザイン（重症度）	本剤／対照薬	用法・用量	本剤の総投与量（mg/kg）	評価対象例数	併用薬
Scheinberg 2006[13]	プロスペクティブ，非無作為化（重症）	本剤	40 mg/kg/日を 4 日間	160	104 例	シクロスポリン，プレドニゾロン，ミコフェノール酸モフェチル
Rosenfeld 2003[14]	プロスペクティブ，非無作為化（重症）	本剤	40 mg/kg/日を 4 日間	160	122 例	シクロスポリン，メチルプレドニゾロン
Doney 1988[15]	レトロスペクティブ，非無作為化（中等症／重症）	本剤	用量に応じて 4～10 日間	150～160	12 例	低用量または高用量コルチコステロイド，オキシメトロン（5 例），骨髄移植（2 例）

rATG=rabbit antithymocyte globulin

1.1.2. その他の試験

1.1.2.1. 本剤を他の用法・用量（16 mg/kg/日×10 日，20 mg/kg/日×8 日など）で投与した試験

本邦の申請用法・用量である 40 mg/kg/日の 4 日間投与以外の用法・用量で投与された 4 試験（3-197 試験，3-198 試験，5000 試験，および ATG-AA-1 試験）の有効性の結果についても参考として本 2.7.3 項に提示する（2 項参照）。これらの試験の概要を Table 3 に示した。

Table 3.　本剤を他の用法・用量（16 mg/kg/日×10日，20 mg/kg/日×8日など）で投与した試験の概要

試験番号 レポート番号 （作成年）	原資料	試験の目的	試験デザイン	本剤の用法・用量 （年齢の範囲）	本剤投与例数	主な組み入れ基準
3-197 TR7244-[redacted]-7244-056 （19[redacted] 年）	テクニカルレポート Champlin 1983[16]	中等症または重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤の有効性を評価	プロスペクティブ，無作為化［本剤，または支持療法（治験開始 3 ヵ月時点でクロスオーバーして本剤を投与可能）］	20 mg/kg/日を 8 日間 （6～70 歳）	本剤投与例 32 例［本剤群 21 例[a]，対照群（支持療法のみ）20 例，このうちクロスオーバー11 例］	• 中等症または重症の再生不良性貧血の基準を満たす患者 • 同胞ドナー骨髄移植の適応とならない患者
3-198 TR7244-[redacted]-7244-060 （19[redacted] 年）	テクニカルレポート Doney 1984[17]	重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤とアンドロゲンの併用時の有効性をミスマッチ骨髄移植の併用有無で比較	プロスペクティブ，非盲検，非無作為化，2 群（ミスマッチ骨髄移植併用群，または非併用群）	16 mg/kg/日を 10 日間 （1～69 歳）	ミスマッチ骨髄移植併用群 24 例，非併用群 18 例	• 重症の再生不良性貧血の基準を満たす患者 • 同胞ドナー骨髄移植の適応とならない患者
5000 TR 9154-[redacted]-004 （19[redacted] 年）	テクニカルレポート Champlin 1985[18]	中等症または重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤の有効性をアンドロゲンの併用有無で比較	プロスペクティブ，二重盲検，無作為化（本剤+アンドロゲン，または本剤+プラセボ）	20 mg/kg/日を 8 日間 （3～76 歳）	本剤投与例 59 例， 評価対象例 53 例（アンドロゲン併用群 26 例，プラセボ併用群 27 例）， ヒストリカルコントロール 68 例	• 中等症または重症の再生不良性貧血の基準を満たす患者 • 30 歳未満の重症の患者は，骨髄移植の HLA 適合同胞ドナーがいない場合のみ組み入れ可能
ATG-AA-1 （1996 年）	資料概要 Kitamura 1996[19]	中等症または重症の日本人再生不良性貧血患者を対象に 2 用量の本剤の有効性を血液学的パラメータの改善を指標に検討	プロスペクティブ，非盲検，無作為化，2 群（10 または 20 mg/kg/日）	10 または 20 mg/kg/日を 8 日間 （16～71 歳）	本剤投与例 51 例 安全性評価対象例 50 例	• 中等症または重症の骨髄移植の対象とならない再生不良性貧血患者 • 16 歳以上 70 歳以下の患者

Note: Sponsored studies were conducted under the auspices of the University of California at Los Angeles (UCLA) (Studies 3-197 and 5000) and the University of Washington (Study 3-198) using the clinical research standards in practice for those institutions at the time the studies were conducted (1979 through 1984).
HLA=human leukocyte antigen; TR=technical report
a. 本剤投与前に死亡した 1 例を含む。

なお，本項で示した試験は 25 年以上前に電子的なデータベースが利用可能になる前に実施されたものであった。そのため，これらの試験の結果は再解析することはできない。

1.1.2.2. フランスにおける暫定使用承認（ATU）プログラム

その他の試験としてフランスで ATU プログラムを 10 年間実施中である。詳細は 2.2.2 項に示した。

2. 個々の試験結果の要約

本項では本邦の申請用法・用量で本剤を投与した臨床試験（B5411003 試験，NIH 06-H-0034 試験，NIH 03-H-0193 試験，公表文献）および他の用法・用量を投与した臨床試験（3-197 試験，3-198 試験，5000 試験，ATG-AA-1 試験）について有効性の結果を要約した。

2.1. 本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した試験

2.1.1. B5411003 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の有効性および安全性を評価する目的で実施した。本試験は多施設共同，非盲検，単群試験であり，試験期間は最長で約 28 週間とした。目標症例数は，開発要請の緊急性を鑑み，また試験実施可能性の観点から少なくとも 3 例とし，治験参加者に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与した。本試験の治験参加者は 1 例が小児（スクリーニング時の年齢：1[redacted] 歳），2 例が成人（スクリーニング時の年齢：2[redacted] 歳および 4[redacted] 歳）であった。性別は男性が 1 例，女性が 2 例であった。ベースラインの重症度は Stage 4 が 1 例，Stage 5 が 2 例であった。また，1 例が抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（rATG）の投与歴を有していた。

有効性の結果

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。「無効」と評価された 1 例は 12 週時の血液学的検査で，すべての血球数（好中球数，血小板数，網赤血球数）が「有効」の基準を満たしたが，造血刺激因子製剤（トロンボポエチン受容体作動薬）の投与を受けており，治験責任医師によりすべての血球数の改善が造血因子の投与に依存したものと判断されたため，本治験参加者の血液学的反応は「無効」と評価された。なお，本治験参加者は，本試験参加前に rATG の投与歴を有していた。

ベースラインからの血液学的検査値の増加は，3 例ともに 24 週時まで認められた。3 例ともに試験終了（24 週時の来院）までの生存が確認された。12 週時は 3 例ともに輸血依存性あり，24 週時は 3 例中 2 例が輸血依存性なしであった[a]。なお，赤血球および血小板の輸血について，試験開始時は 3 例ともに輸血を必要としたが，3 例中 1 例は投与後 9 週以降，1 例は 13 週以降に不要となった。残りの 1 例は投与後 9～16 週を除き，試験期間を通して血小板の輸血が必要であった一方で，赤血球は投与後 13 週以降に不要となった。

[a] 輸血依存性は，評価時点の直近 12 週以内の輸血の有無で判定した。

本試験の詳細については M2.7.6 に示した。

2.1.2. NIH 06-H-0034 試験

NIH 06-H-0034 試験は，重症の再生不良性貧血患者 120 例（年齢 2～77 歳）を対象に本剤+シクロスポリンの有効性および安全性を rATG+シクロスポリンと比較するため実施した。年齢，性別，病因，およびベースラインの末梢血球数について，投与群間で明らかな不均衡は認められなかった。

本試験の報告書は，公表文献（Scheinberg 2011[4]）から成り，公表文献の情報に加えて試験方法および有害事象に関する情報を治験責任医師から米国の FOIA より入手して，利用可能な情報に基づき記載した。

有効性の結果

追跡期間の中央値は，すべての治験参加者で 28 ヵ月（範囲 2～1852 日），生存者で 30 ヵ月（範囲 185～1852 日）であった。

本試験の主要評価項目は 6 ヵ月時の血液学的反応率であり，反応の定義は重症の再生不良性貧血の基準に合致しないこととした。副次評価項目は血液学的回復，再発，他の血液学的疾患の発現，全生存率，および 3 ヵ月時と毎年の血液学的反応率であった。再発の定義は血球数減少のため免疫抑制療法（シクロスポリンまたは本剤）の追加が必要になった場合とした。他の血液学的疾患の発現の定義は骨髄に新たなクローン性の細胞遺伝学的異常，特徴的な形成異常，または白血病の変化がみられた場合とした。

<u>血液学的反応</u>

3 ヵ月時および 6 ヵ月時の血液学的反応率を Table 4 に示した。3 ヵ月時の血液学的反応率は本剤群が 62%，rATG 群が 33%，6 ヵ月時はそれぞれ 68%，37%であり，いずれの評価時点でも投与群間で統計学的に有意な差が認められた。本試験で本剤とシクロスポリンを併用したときの 3 ヵ月時および 6 ヵ月時の血液学的反応率は，過去の試験の結果と一致していた[5, 9, 13, 14]。

ほとんどの治験参加者は 3 ヵ月以内に反応がみられ，3～6 ヵ月の間にレスポンダーとなった治験参加者は本剤群が 4 例，rATG 群が 2 例であった。レスポンダーでは，血球数の増加の程度は 2 群間で同程度であった。

6 ヵ月時で評価可能なレスポンダーを対象とした解析では，血液学的反応率は本剤群が 71%，rATG 群が 43%であった（p=0.003）。

Table 4. Haematologic Response at 3 and 6 months – Study NIH 06-H-0034

Endpoint	eATG N=60 % (n/N)	rATG N=60 % (n/N)	p-Value
Haematologic Response at 3 months	62 (37/60) (95% CI: 49, 74)	33 (20/60) (95% CI: 21, 46)	0.002
Haematologic Response at 6 months	68 (41/60) (95% CI: 56, 80)	37 (22/60) (95% CI: 24, 49)	<0.001
Haematologic Response at 6 months – Responders	71 (n not provided) (95% CI: 59, 83)	43 (n not provided) (95% CI: 29, 57)	0.003

Source: Scheinberg 2011[4], Table 2
CI=confidence interval; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; rATG=rabbit antithymocyte globulin

生存率

3 年時の生存率を Table 5 に示した。3 年時の全生存率について，造血幹細胞移植時点でデータを打ち切りとした場合は，本剤群が 96%，rATG 群が 76%であり，2 群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.04）。データを打ち切りとしなかった場合は，本剤群が 94%，rATG 群が 70%であった（p=0.008）。3 年時までに報告された死亡は本剤群が 4 例，rATG 群が 14 例であった。

Table 5. Survival Rates at 3 Years* – Study NIH 06-H-0034

Endpoint	eATG N=60	rATG N=60	p-Value
Survival at 3 years (data censored at the time of stem-cell transplantation)	96% (95% CI: 90, 100)	76% (95% CI: 61, 95)	0.04
Survival at 3 years (stem-cell transplantation data not censored)	94% (95% CI: 88, 100)	70% (95% CI: 56, 86)	0.008

Source: Scheinberg 2011[4]
* Among responders in the eATG plus CsA arm, CsA was tapered after 6 months with a 25% reduction in dose every 3 months for 18 more months, totalling 2 years of oral CsA. In the rATG plus CsA arm, CsA was discontinued at 6 months.
CsA=cyclosporine; CI=confidence interval; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; rATG=rabbit antithymocyte globulin

その他の評価項目

再発率

3 年時の累積再発率を Table 6 に示した。3 年時の累積再発率（Kaplan-Meier 推定量）は本剤群が 28%，rATG 群が 11%であった（p=0.35）。なお，6 ヵ月時のレスポンダーが少なかったため，限られた例数での評価であった（本剤群 41 例，rATG 群 22 例）。

Table 6. Cumulative Incidence of Relapse at 3 years – Study NIH 06-H-0034

Endpoint	eATG	rATG	p-Value
Cumulative incidence of relapse at 3 years	28% (95% CI: 9, 43)	11% (95% CI: 0, 25)	0.35

Source: Scheinberg 2011[4]
CI=confidence interval; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; rATG=rabbit antithymocyte globulin

他の血液学的疾患の発現

3 年時の他の血液学的疾患の累積発現率を Table 7 に示した。3 年時の他の血液学的疾患の累積発現率は本剤群が 21%，rATG 群が 14%であった（p=0.69）。他の血液学的疾患の発現については 5 項に示した。

Table 7. Cumulative Incidence of Clonal Evaluation at 3 Years – Study NIH 06-H-0034

Endpoint	eATG	rATG	p-Value
Cumulative incidence of clonal evolution at 3 years*	21% (95% CI: 7, 33)	14% (95% CI: 1, 25)	0.69

Source: Scheinberg 2011[4]
* All patients, irrespective of response.
CI=confidence interval; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; rATG=rabbit antithymocyte globulin

2.1.3. NIH 03-H-0193 試験

NIH 03-H-0193 試験は，重症の再生不良性貧血患者 77 例（年齢 4～78 歳）を対象に再生不良性貧血の治療薬としての本剤+シクロスポリンの有効性および安全性をシロリムス併用の有無で比較するため実施した。年齢，性別，診断から治療開始までの期間，病因，およびベースラインの末梢血球数について，投与群間で明らかな不均衡は認められなかった。

本試験の報告書は，公表文献（Scheinberg 2009[5]）から成り，公表文献の情報に加えて試験方法および有害事象に関する情報を治験責任医師から米国の FOIA により入手して，利用可能な情報に基づき記載した。

本試験は 120 例を組み入れる予定であったが，シロリムスを追加投与しても測定可能なベネフィットが得られる可能性は低いと治験審査委員会および安全性データモニタリング委員会が判断したため，シロリムス併用群の組み入れが早期に中止された。

有効性の結果

血液学的反応

3 ヵ月時および 6 ヵ月時の血液学的反応率を Table 8 に示した。血液学的反応率（完全奏効および部分奏効）は，3 ヵ月時でシロリムス併用群が 37%，シロリムス非併用群が 57%，6 ヵ月時でシロリムス併用群が 51%，シロリムス非併用群が 62%であった。3～6 ヵ月の間にレスポンダーとなった治験参加者は，シロリムス併用群が 5 例，シロリムス非併用群が 2 例であった。

Table 8. Haematologic Response at 3 and 6 months – Complete, Partial, and Total Response Rates – Study NIH 03-H-0193

	3 months			6 months		
	Complete Response % (n/N)	**Partial Response % (n/N)**	**Total Response Rate % (n/N)**	**Complete Response % (n/N)**	**Partial Response % (n/N)**	**Total Response Rate % (n/N)**
eATG + CsA + Sirolimus N=35	0	37 (13/35)	37 (13/35)	0	51 (18/35)	51 (18/35)
eATG + CsA N=42	7 (3/42)	50 (21/42)	57 (24/42)	12 (5/42)	50 (21/42)	62 (26/42)

Source: Scheinberg 2009[5], Table 3
CsA=cyclosporine; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam

生存率

追跡期間の中央値は 42 ヵ月であり，いずれの投与群も median survival time（50%点）には未到達であった。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（p=0.30，ログランク検定）。なお，造血幹細胞移植を受けた治験参加者のデータは移植時点で打ち切りとした（シロリムス併用群 5 例，シロリムス非併用群 6 例）。全体で 8 例が死亡し，その内訳はシロリムス併用群が 3 例，シロリムス非併用群が 5 例であった。

その他の評価項目

再発率

3 年時の累積再発率は全体で 27%であり，投与群間では同程度であった（シロリムス併用群 28%，シロリムス非併用群 25%）。全体で 11 例が再発し，その内訳はシロリムス併用群が 5 例，シロリムス非併用群が 6 例であった。シロリムス非併用群で再発した 6 例中 4 例はシクロスポリンの漸減が終了しており，残りの 2 例はシクロスポリンの漸減期間（18 ヵ月）中に再発した[20]。

他の血液学的疾患の発現

3 年時の他の血液学的疾患の発現は全体で 7 例に認められ，その内訳はシロリムス併用群が 3 例，シロリムス非併用群が 4 例であった。他の血液学的疾患の発現については 5 項に示した。

2.1.4. 公表文献

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，これらの試験の試験デザインおよび結果の要約を Table 16 および 6.1 項に示した。なお，これらの試験では 18 歳未満の小児を対象とした個別の解析結果は報告されなかった。

Doney ら（1981）[10]

重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤の治療効果をヒト白血球抗原（HLA）不適合骨髄移植の併用有無により評価するプロスペクティブ試験を実施した。本試験には 19 例が組み入れられ，6 例が本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与され（非併用群），13 例が本剤 40 mg/kg/日の 4 日間投与に加えて家族から骨髄移植（HLA の遺伝子が 1 つ一致）を受けた（併用群）。また，血清病に対するヒドロコルチゾンの投与およびその他の支持療法（抗生物質，ジフェンヒドラミンおよび／またはペチジンの投与，輸血）も実施された。

高久ら（1985）[12]

再生不良性貧血を有する日本人患者を対象に免疫抑制療法の有効性を検討するプロスペクティブ試験を実施した。本試験では，初期治療としてメチルプレドニゾロン大量投与療法を実施し，治療に対する効果が無効であった患者に本剤または抗リンパ球免疫グロブリン（Pressimmun または Ahlbulin）40 mg/kg/日を 4 日間投与した。治療に対する効果は治療開始 1 ヵ月後に Good Response，Partial Response，Minimal Response，または No Response で判定し，Good Response および Partial Response を有効とした。本試験には 184 例が組み入れられ，このうち 13 例が本剤を投与された。

Doney ら（1988）[15]

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調査したレトロスペクティブ試験を実施した。本報告書では 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 日間投与された。また，低用量コルチコステロイド（11 例），高用量コルチコステロイド（1 例），およびオキシメトロン 3 mg/kg/日（5 例）も 3 ヵ月間投与された。HLA 不適合骨髄移植は 2 例に行われた。必要に応じて支持療法（輸血および抗生物質の投与）も実施された。

Rosenfeld ら（1995）[9]

重症の再生不良性貧血患者 51 例を対象に本剤とシクロスポリンの併用による免疫抑制療法を評価するプロスペクティブ，単施設試験を実施した。本試験では，本剤 40 mg/kg/日を 4 日間，シクロスポリン 12 mg/kg/日（小児は 15 mg/kg/日）を 6 ヵ月間，およびメチルプレドニゾロン 1 mg/kg/日または 40 mg/日（いずれか高用量）を 10 日間投与し，約 4 日間かけて漸減した。支持療法として，抗生物質および *Pneumocystis carinii（jirovecii）*の感染予防のためペンタミジンを投与した。1991 年 9 月以降に組み入れられた患者には，必要に応じて顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）も投与した。NIH が実施した過去の試験（詳細不明）で本剤を単剤で治療された患者（70 例）のデータをヒストリカルコントロールとして用いた。ヒストリカルコントロールの患者は，本試験の組み入れ基準を満たした。

Tisdale ら（2000）[8]

本試験はプロスペクティブ，無作為化試験であり，重症の再生不良性貧血患者を対象に高用量シクロホスファミドとシクロスポリンの併用，または本剤とシクロスポリンの併用のいずれかの免疫抑制療法を実施し，血液学的反応率を比較した。本試験では，重症の再生不良性貧血患

者 31 例を無作為化した。31 例中 16 例に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間+シクロスポリン 12 mg/kg/日を 6 ヵ月間（その後，20 週間で漸減）+プレドニゾロン 1 mg/kg/日を 10 日間（その後，7 日間で漸減）投与し（本剤群），15 例にシクロホスファミド 50 mg/kg/日を 4 日間+シクロスポリン 12 mg/kg/日を 6 ヵ月間（その後，20 週間で漸減）投与した（シクロホスファミド群）。支持療法（輸血，抗生物質投与）は，すべての患者に実施した。

Rosenfeld ら（2003）[14]

重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤とシクロスポリンの併用による免疫抑制療法の血液学的反応と長期アウトカムの関連を評価するため，単群の介入試験を実施した。本試験では，122 例に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間+メチルプレドニゾロン 1 mg/kg/日を約 2 週間+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 ヵ月間投与した。必要時または感染予防のため，支持療法（G-CSF，輸血，ペンタミジン）も実施した。

Scheinberg ら（2006）[13]

重症の再生不良性貧血を対象に標準的治療である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ときの治療効果を検討するプロスペクティブ試験を実施した。本試験では，重症の再生不良性貧血患者 104 例（評価可能 103 例）に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間+シクロスポリン 12 mg/kg/日（12 歳未満の小児は 15 mg/kg/日）を 6 ヵ月間+ミコフェノール酸モフェチルを成人および 12 歳以上の小児は 1 g を 1 日 2 回（12 歳未満の小児は 600 mg/m^2 を 1 日 2 回）を 18 ヵ月間投与した。また，プレドニゾロンを 10 日間経口投与し，7 日間かけて漸減した。さらに，*Pneumocystis carinii（jirovecii）*の感染予防のためペンタミジンを投与した。

Chang ら（2010）[7]

重症の再生不良性貧血患者を対象に免疫抑制療法の反応に関する予測因子，および免疫抑制療法後の予後因子を特定するためレトロスペクティブ試験を実施した。本試験では，重症の再生不良性貧血患者 62 例を対象とし，29 例が本剤 40 mg/kg/日の 4 日間静脈内投与（本剤群），33 例が rATG（サイモグロブリン®）3.5 mg/kg/日の 5 日間静脈内投与（rATG 群）であった。いずれの投与群もシクロスポリン 5 mg/kg/日を 180 日間経口投与した後に漸減した。また，本剤および rATG の投与開始 30 分前にメチルプレドニゾロン 1 mg/kg/日を 2 週間投与した後に漸減した。さらに，*Pneumocystis carinii（jirovecii）*の感染予防のためトリメトプリム-スルファメトキサゾールを投与し，G-CSF による支持療法を定期的に実施した。

Afable ら（2011）[6]

重症の再生不良性貧血患者を対象に rATG の有効性を評価するプロスペクティブ試験を実施した。重症の再生不良性貧血患者 22 例（評価可能 20 例）に rATG 3.5 mg/kg/日を 5 日間投与し（rATG 群），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）と比較した。また，投与後の反応に関する予後因子を評価するため，これらのデータを併合解析した。

Assi ら（2018）[11]

新たに重症の再生不良性貧血と診断された患者 38 例を対象に本剤の有効性をエルトロンボパグの併用有無により評価した試験を実施した。最初に組み入れた 17 例には，本剤 40 mg/kg/日を 4 日間，メチルプレドニゾロン 1 mg/kg/日を 4 日間投与した後，プレドニゾロンを 30 日間かけて経口漸減投与した。また，絶対好中球数を 1.5×10^9/L に維持するため必要に応じて 5 日目に G-CSF の投与を開始し，血清トラフ濃度を約 200 mg/dL に維持するため 6 日目にシクロスポリン 5 mg/kg/日の投与を開始した。シクロスポリンは 6 ヵ月以上継続投与した（非併用群，免疫抑制療法／G-CSF）。次に組み入れた 21 例には，上記の投与に加えてエルトロンボパグ 50 mg/日を経口投与し，血小板数に効果がみられない場合は最大 150 mg/日に達するまで 2 週ごとに 25～50 mg ずつ増量した（エルトロンボパグ併用群，免疫抑制療法／G-CSF +エルトロンボパグ）。

2.2. その他の試験

2.2.1. 本剤を他の用法・用量（16 mg/kg/日×10 日，20 mg/kg/日×8 日など）で投与した試験

2.2.1.1. 3-197 試験

3-197 試験は，同胞ドナー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 41 例（年齢 6～70 歳）を対象に本剤の治療反応性を本剤の投与有無で比較するため実施した。

本試験の詳細については M2.7.6 に示した。

2.2.1.2. 3-198 試験

3-198 試験は，同胞ドナー骨髄移植の適応とならない重症の再生不良性貧血患者 42 例（年齢 1～69 歳）を対象に本剤とアンドロゲン併用時の有効性および安全性をミスマッチ骨髄移植の併用有無で比較するため実施した。

本試験の詳細については M2.7.6 に示した。

2.2.1.3. 5000 試験

5000 試験は，中等症（23%）または重症（77%）の再生不良性貧血患者 53 例（年齢 3～76 歳）を対象に本剤の治療効果をアンドロゲンの併用有無で比較するため実施した。また，過去の試験においてアンドロゲン非併用下で同じ用法・用量で本剤を投与した患者をヒストリカルコントロールとして比較した。

本試験の報告書は，旧米国アップジョン社（現ファイザー社）のテクニカルレポート（TR 9154-[redacted]-004）および公表文献（Champlin 1985[18]）から成り，有効性の結果は公表文献で報告されテクニカルレポートに要約された。安全性の結果はテクニカルレポートで報告された。

本試験の詳細については M2.7.6 に示した。

2.2.1.4. ATG-AA-1 試験

ATG-AA-1 試験は，16 歳以上 70 歳以下の中等症または重症の日本人再生不良性貧血患者を対象に本剤の有効性および安全性を評価する目的で実施した。本試験では，治験参加者に本剤 10 mg/kg/日または 20 mg/kg/日を 8 日間投与した。

本試験の報告書は，公表文献（Kitamura 1996[19]）から成り，旧アップジョン社での輸入承認申請の際の資料概要（M1.13.4）で報告された。

2.2.2. フランスにおける ATU プログラム

2011 年からフランスで実施中の ATU プログラムの一環として，ファイザー社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収集している。ATU プログラムには，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のデータが含まれる。再生不良性貧血が希少疾病であることを踏まえると，ATU プログラムのような実臨床下で得られるデータは，本剤の有効性および安全性に関する有用な情報であると考える。

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（総投与量 160 mg/kg）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（投与の証明として追跡調査票を受領した）。ATU プログラムの小児，成人，および高齢者を対象とした有効性の解析概要が利用可能である[21, 22]。

有効性の結果

6 ヵ月時の血液学的反応率について年齢層別の集計を Table 9 に，年齢層およびベースラインの重症度別の集計を Table 10 に示した[a]。6 ヵ月時の血液学的反応率（完全奏効および部分奏効）は，臨床試験で用いられる代表的な有効性評価項目である。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。

[a] ATU プログラムにおける疾患重症度および血液学的反応の定義については，6.2 項に示した。

Table 9. Overall Response at Month 6 (Partial + Complete vs None) by Age Population: All Treated Patients (N=578*)

Visit	Children (n=143*)	Adults (n=304*)	Elderly (n=102*)
Month 6			
None, n (%)	45 (45.5)	59 (34.5)	17 (32.1)
Partial + Complete, n (%)	54 (54.5)	112 (65.5)	36 (67.9)
Missing data, n	29	81	31

Source: ATU Statistical Report[21], Table 6, Updated 30SEP21
* Figures at baseline (29 patients have missing data for age); other figures correspond to patients assessed at Month 6.
ATU=authorization for temporary use

Table 10. Overall Response at Month 6 (Partial + Complete vs None) by Baseline Severity and Age Population: All Treated Patients (N=578*)

	Children (n=143*)			Adults (n=304*)			Elderly (n=102*)		
Visit	**Non Severe (n=42*)**	**Severe (n=51*)**	**Very Severe (n=46*)**	**Non Severe (n=133*)**	**Severe (n=102*)**	**Very Severe (n=48*)**	**Non Severe (n=31*)**	**Severe (n=47*)**	**Very Severe (n=20*)**
Month 6									
None, n (%)	6 (20.0)	18 (47.4)	21 (67.7)	14 (14.7)	32 (58.2)	13 (61.9)	2 (13.3)	12 (42.9)	3 (30.0)
Partial + Complete n (%)	24 (80.0)	20 (52.6)	10 (32.3)	81 (85.3)	23 (41.8)	8 (38.1)	13 (86.7)	16 (57.1)	7 (70.0)
Missing data, n	10	9	6	23	26	12	10	14	4

Source: ATU Statistical Report[21], Table 7, Updated 30SEP21
* Figures at baseline (29 patients have missing data for severity); other figures correspond to patients assessed at Month 6.
ATU=authorization for temporary use

生存率

ATU プログラムでは，疾患の重症度（中等症または重症）によって異なる安全性プロファイルを有する再生不良性貧血患者の安全性データを重症度別に評価することはできない。しかし，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% CI）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 [21]。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団における重要な臨床試験の結果の比較

本項では本剤 40 mg/kg/日を 4 日間の用法・用量で投与した重要な試験である B5411003 試験，NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験の結果を比較した。

3.1.1. ベースライン特性（年齢，性別，治験開始前の罹病期間，病因）

各試験の年齢および性別を Table 11 に示した。NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験の年齢および性別の分布は投与群間で類似していた。

B5411003 試験，NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験は，いずれも 18 歳未満の患者も組み入れられた。B5411003 試験の治験参加者は 1 例が小児（スクリーニング時の年齢：1[redacted]歳），2 例が成人（スクリーニング時の年齢：2[redacted]歳および 4[redacted]歳）であった。NIH 06-H-0034 試験は 2 歳以上の患者を組み入れ（年齢の範囲 2～77 歳），18 歳未満は本剤群が 20%，rATG 群が 30%と報告された。NIH 03-H-0193 試験の治験参加者の年齢の範囲は 4～78 歳であった。

B5411003 試験の性別は男性が 1 例，女性が 2 例であった。NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験での性別の割合は，男性が女性よりわずかに高かった。性別は再生不良性貧血の疾患進行または治療効果の予測因子ではないと考えられている。B5411003 試験ではすべての治験参加者が日本人であった。NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験では人種および民族は報告されなかった。

Table 11. Patient Baseline Characteristics in the Clinical Trials – Age and Gender

	Age (years)	Gender	
		Male n (%)	Female n (%)
Clinical studies that administered eATG at 40 mg/kg/day for 4 days			
B5411003			
N=3	range 14~47	1 (33.3)	2 (66.7)
NIH 06-H-0034			
eATG + CsA n=60	37†† (20% <18)	34 (57)	26 (43)
rATG + CsA n=60	31†† (30% <18)	37 (62)	23 (38)
NIH 03-H-0193			
All patients N=77	26† (range 4~78)	44 (57)	33 (43)
eATG/CsA n=42	25†	23 (55)	19 (45)
eATG/CsA/sirolimus n=35	26†	21 (60)	14 (40)

Source: B5411003 Clinical Study Report Table 11, Scheinberg 2011[4], Scheinberg 2009[5]
† Median
†† Mean
CsA=cyclosporine; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; rATG=rabbit antithymocyte globulin

各試験の病因および治験薬投与開始前の罹病期間を Table 12 に示した。B5411003 試験の 3 例の治験薬投与開始前の罹病期間はそれぞれ 6 日，14 日，および 612 日であった。NIH 06-H-0034 試験では治験薬投与開始前の罹病期間に関するデータは報告されなかった。NIH 03-H-0193 試験

の治験薬投与開始前の罹病期間の中央値は，全体，シロリムス併用群，およびシロリムス非併用群のいずれも 68 日であった（範囲は未報告）。

B5411003 試験では病因に関するデータは収集されなかった。NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験の病因は，ほとんどの治験参加者が特発性であった。その他の病因は肝炎関連のみであった。

病因および治験薬投与開始前の罹病期間が短いことは，治療の奏効に関する予測因子であることが一部の試験で示唆された [18]。

Table 12. Patient Baseline Characteristics in the Clinical Trials – Duration of Disease from Diagnosis to eATG Treatment and Disease Aetiology

	Interval from AA Diagnosis to Treatment Median (range)	Disease Aetiology	
		Idiopathic n (%)	Other* n (%)
Clinical Studies that administered eATG at 40 mg/kg/day for 4 days			
B5411003			
N=3	(6~612)	Not reported	Not reported
NIH 06-H-0034			
eATG n=60	Not reported	58 (97)	2 (3)
rATG n=60	Not reported	55 (92)	5 (8)
NIH 03-H-0193			
All patients N=77	68 days†	75 (97)	2 (3)
eATG/CsA n=42	68 days†	40 (95)	2 (5)
eATG/CsA/sirolimus n=35	68 days†	35 (100)	0 (0)

Source: B5411003 Clinical Study Report Table 16.2.4.2.2, Scheinberg 2011[4], Table 1, Scheinberg 2009[5], Table 1
† No range reported.
* Other aetiologies included: hepatitis
AA=aplastic anaemia; CsA=cyclosporine; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; rATG=rabbit antithymocyte globulin

3.1.2. 再生不良性貧血の診断および重症度の基準，ベースラインの血液学的プロファイル

再生不良性貧血は病理学的に「中身のない骨髄」によって特徴づけられ，そのような骨髄では造血前駆細胞が脂肪に置き換わることにより汎血球減少症が引き起こされる [4]。さらに，再生不良性貧血は，末梢血球数および輸血などの支持療法の必要性に基づいて重症度が中等症または重症に分類される（治験責任医師や血液学に関わる様々な学会などが定義する分類の違いにより，異なる用語が使用されることがある）。

B5411003 試験で用いられた本邦での再生不良性貧血の重症度分類を Table 13 に，各試験の組み入れ基準（中等症および重症の再生不良性貧血の基準）を Table 14 に示した。B5411003 試験は，本邦のガイドラインで本剤の投与が推奨される中等症（Stage 2b）以上の再生不良性貧血患者を対象に実施した。NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験は，組み入れ基準として同一の血液学的検査値の基準を用い，本剤の対象である重症の患者で実施した。B5411003 試験と NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験の重症度の基準は完全には一致しないが，いずれ

も本剤の投与が必要な患者集団という点で組み入れ基準は類似しており，B5411003 試験と NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験の比較は可能と考えた。

Table 13. Criteria for Aplastic Anaemia in Japan

Stage	Severity	Criteria
1	Mild	No blood transfusion is required other than the following:
2	Moderate	Two or more of the following criteria are met: Reticulocytes <60000/μL Neutrophils <1000/μL Platelets <50000/μL a No red blood cell transfusion is required. b Red blood cell transfusion is required, but the frequency is less than 2 units per month.
3	Slightly severe	Two or more of the following criteria are met, and transfusion of 2 units or more of red blood cells is required every month. Reticulocytes <60000/μL Neutrophils <1000/μL Platelets <50000/μL
4	Severe	Two or more of the following criteria are met: Reticulocytes <40000/μL Neutrophils <500/μL Platelets <20000/μL
5	Very severe	In addition to neutrophils <200/μL, at least 2 of the following criteria are met: Reticulocytes <20000/μL Platelets <20000/μL

Source：B5411003 Clinical Study Report Appnedix 16.1.1 Table 2

Table 14. Criteria for Aplastic Anaemia Used in the Clinical Trials

	Aplastic Anaemia Category	Criteria Used	Bone Marrow Cellularity (% of normal)	Peripheral Blood Cell Counts*		
				Granulocytes/ Neutrophils (/μL)	Reticulocytes (/μL)	Platelets (/μL)
40 mg/kg/day for 4 days						
B5411003	Moderate ~	再生不良性貧血診療の参照ガイド[23]	-	<1000	<60000	<50000
NIH 06-H-0034 NIH 03-H-0193	Severe	Rosenfeld 1995[9], 2003[14]	<30	<500	<60000**	<20000

Source: B5411003 Clinical Study Report Appnedix 16.1.1 Table 2, Scheinberg 2011[4], Scheinberg 2009[5]
* Two of 3 peripheral blood values were required to be present for disease to be categorized as moderate or severe.
** After January 1993, the inclusion reticulocyte count was raised from 40000/μL to 60000/μL to reflect changes in assay instrumentation, while maintaining the same biologic value.[9, 14]

3.1.2.1. ベースラインの血液学的プロファイル

各試験の治験参加者のベースラインの血液学的プロファイルを Table 15 に示した。B5411003 試験，NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験のパラメータの要約方法は試験間で異なるものの，ベースラインの末梢血球数から各試験の治験参加者は血液学的に類似していた。

Table 15. Patient Baseline Haematologic Profiles (pre-treatment) – Peripheral Blood Cell Counts in the Clinical Trials

	Granulocytes/ Neutrophils (/μL)	Reticulocytes (/μL)	Lymphocytes (/μL)	Platelets (/μL)
Clinical studies that administered eATG at 40 mg/kg/day for 4 days				
B5411003[a]				
N=3	27~600	2000~13920	-	7000~46000
NIH 06-H-0034				
(Mean)				
eATG n=60	400	22100	1300	16300
rATG n=60	400	18100	1200	12700
NIH 03-H-0193				
(Median)				
All patients N=77	300	14000	1300	7000
eATG/CsA n=42	300	14500	1400	7000
eATG/CsA/sirolimus n=35	300	13400	1200	7000

Source: B5411003 Clinical Study Report Table 16.2.6.3, Scheinberg 2011[4], Table 1, Scheinberg 2009[5], Table 1
CsA=cyclosporine; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; rATG=rabbit antithymocyte globulin
a. 組み入れられた 3 例の実測値の範囲を示した。

3.2. すべての有効性試験の結果の比較

3.2.1. 概要

1.1.1 項に示した 3 つの臨床試験および公表文献 10 報から，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有効性の結果が得られた。臨床試験の内訳は，1 試験が本邦で実施した B5411003 試験，2 試験が米国で Scheinberg らが実施した NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験であり，公表文献 10 報は 1981～2018 年に実施された試験で，本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与したときの効果を支持するものであった。

本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与したときの総投与量は 160 mg/kg である。これは，3-197 試験および 5000 試験（20 mg/kg/日を 8 日間）ならびに 3-198 試験（16 mg/kg/日を 10 日間）で本剤を投与したときの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。

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について，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 16 に示した。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。

3.2.2. 試験デザイン

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（Table 16）。

臨床試験および文献で公表された試験のうち，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（Table 19）。

3.2.3. 血液学的反応および生存に関する評価項目

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 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 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。

3.2.3.1. 血液学的反応率

各試験の血液学的反応の評価基準を Table 17 に示した。血液学的反応の評価基準は，本申請の用法・用量を支持する臨床試験間で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。

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。

NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験はいずれも，血液学的反応の評価基準を血液学的指標として重症の再生不良性貧血の基準（Table 14）に合致しなくなったことと定義したが，NIH 03-H-0193 試験ではさらに完全奏効および部分奏効の血液学的反応を定義した（Table 17）。NIH 03-H-0193 試験で用いられた評価基準は，特に 2003 年以降のその他の公表文献でも用いられた（定義の概要は Rosenfeld 2003[14] を参照）。その他の公表文献で用いられた血液学的反応の評価基準も Table 17 に示した。

3.2.3.2. 生存率および生存期間

各試験の生存率の算出および推定方法，ならびに評価時点を Table 18 に示した。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。

長期生存データは，NIH 06-H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験では 36 ヵ月時を評価した。公表文献で報告された試験では，5 試験が 12～48 ヵ月の範囲，3 試験が 4 年超で生存を評価し，残りの 2 試験では生存は評価されなかった（Table 16）。

Table 16. Summary of 13 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	Response rate % (endpoint)**	Survival rate % (time point)
Clinical Trials									
B5411003[a] Clinical Study Report	Pro, Open-Label, Single-Arm (M~)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	3	None[b]	(14~47)	Effective: 2/3 patients (12 weeks), 2/3 patients (24 weeks)	3/3 patients (24 weeks)
NIH 06-H-0034 Scheinberg 2011[4]	Pro, Ran (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	60	CsA	(2~77)	62 (3 months) 68 (6 months)	96 (36 months)†
		rATG	3.5 mg/kg/day x 5 days	NA	60	CsA		33 (3 months) 37 (6 months)	76 (36 months)†
NIH 03-H-0193 Scheinberg 2009[5]	Pro, Ran (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	35	CsA + sirolimus	(4~78)	37 (3 months) 51 (6 months)	97 (36 months)
		eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	42	CsA		57 (3 months) 62 (6 months)	90 (36 months)
Literature Publications									
Doney 1981[10]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	6	CS	30.5 (11~72)	32 (2 months)	42 (23 months)
		eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	13	BM Infusion	16 (5~62)		
Takaku 1985[c] [12]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	13	None	Not reported	Good Response: 1 patient, Minimal Response: 3 patients, No Response: 9 patients (1 month)	69.2 (12 months)

Table 16. Summary of 13 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	Response rate % (endpoint)**	Survival rate % (time point)
Doney 1988[15]	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)	50 (Day 75)	58 (4.3~8.9 years)
Rosenfeld 1995[9]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	51	CsA, MP	29.2 (3.6~79.4)	67 (3 months)	86 (12 months)
		eATG	Not reported	NA	70 hist cont	None	24.5 (1.0~76.8)	29 (3 months)	Not provided
Tisdale 2000[8]	Pro, Ran (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	16	CsA, PRD	47.5 (18~67)	78 (3 months)	94 (median 667 days)
		Cyclophos-phamide	50 mg/kg/day x 4 days	NA	15	CsA	35 (18~67)	47 (3 months)	80 (median 667 days)
Rosenfeld 2003[14]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	122	CsA, MP	35	60 (3 months)	55 (7 years)
Scheinberg 2006[13]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	104	CsA, PRD, MMF	30 (3~76)	62 (6 months)	Responders 90 Non-responders 42 (5 years)
Chang 2010[7]	Retro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	29	CsA, MP	49 (15~78)	52 (6 months)	75 (48 months)
		rATG	3.5 mg/kg/day x 5 days	NA	33	CsA, MP		48 (6 months)	
Afable 2011[6]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	67 hist cont	CsA, MP	49 (3~79)	55 (3 months)	64 (median 43.5 months)
		rATG	3.5 mg/kg/day x 5 days	NA	20	CsA, MP	55 (19~80)	40 (3 months)	65 (median 43.5 months)

Table 16. Summary of 13 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	Response rate % (endpoint)**	Survival rate % (time point)
Assi 2018[11]	Pro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	17	G-CSF, CsA, CS	53 (24~80)	71 (median 21 months)	91 (24 months)
		eATG	40 mg/day	160	21	E-PAG, G-CSF, CsA, CS	60 (19~84)	76 (median 21 months)	82 (24 months)

† Data censored at the time of stem cell transplantation.
* Excluding prophylaxis and supportive care.
** Response was defined differently in different studies.
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. 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. 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。
c. 1 ヵ月後の血液学的反応の結果を示した。

Table 17. 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[4]	No longer meeting criteria for severe aplastic anaemia. (See Table 14 for full criteria.)	NA	Severe: <500	Severe: <60000	Severe: <20000
NIH 03-H-0193 Scheinberg 2009[5] and some literature publications (especially after 2003)	No longer meeting criteria for severe aplastic anaemia. (See Table 14 for full criteria.) 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

Table 17. 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)
Supportive Literature Studies					
Takaku 1985[12]	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
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: ≥20000~30000

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

Table 18. 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[12]	12 months[a]	-
NIH 06-H-0034 Scheinberg 2011[4]	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[5]	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。

3.2.4. 結果

本申請の臨床パッケージに含まれる試験のうち，電子データの利用が可能なのは B5411003 試験のみであったため，各試験の個々の治験参加者のデータを同一の基準にあてはめて再解析することは不可能であった。したがって，本項で示した結果は試験ごとに相違点があることを考慮したうえで，報告されたとおり評価した。各試験の有効性の結果の要約を Table 19 に示した。

B5411003 試験の血液学的反応は，治験責任医師より 12 週時および 24 週時ともに 3 例中 2 例が「有効」，1 例が「無効」と評価された。24 週時に「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。

NIH 06-H-0034 試験の 3 ヵ月時の血液学的反応率は，本剤群が 62%，rATG 群が 33%であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた。NIH 03-H-0193 試験の 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%であった。

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 19. 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 Treatment						
NIH 06-H-0034	eATG	CsA	62 (3 months)	0.002	96 (36 months)†	0.04
Scheinberg 2011[4]	rATG	CsA	33 (3 months)	SS	76 (36 months)†	SS
Afable 2011[6]	eATG	CsA, MP	55 (3 months)	0.43	Not reported	0.73
	rATG	CsA, MP	40 (3 months)	NSS	Not reported	NSS
Chang 2010[7]	eATG	CsA, MP	52 (6 months)	0.304	75 (48 months)	NA
	rATG	CsA, MP	48 (6 months)	NSS		
Tisdale 2000[8]	eATG	CsA, PRD	78 (3 months)	0.035	94 (median 667 days)	0.26
	Cyclophosphamide	CsA	47 (3 months)	SS	80 (median 667 days)	NSS
COMPARATIVE STUDIES -- eATG Treatment with Comparison between Concomittant Medications or Therapies						
NIH 03-H-0193	eATG	CsA + sirolimus	37 (3 months)	Not	97 (36 months)	0.30
Scheinberg 2009[5]	eATG	CsA	57 (3 months)	provided	90 (36 months)	(log rank)
Rosenfeld 1995[9]	eATG	CsA, MP	67 (3 months)	0.0001	86 (12 months)	Not reported
	eATG	None	29 (3 months)	SS	Not provided	
Doney 1981[10]	eATG	CS	32 (2 months)	NA	42 (23 months)	NA
	eATG	BM Infusion				
Assi 2018[11]	eATG	G-CSF, CsA, CS	71 (median 21 months)	0.72	91 (24 months)	Not reported
	eATG	E-PAG, G-CSF, CsA, CS	76 (median 21 months)		82 (24 months)	
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

Table 19. 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
Takaku 1985[b] [12]	eATG	None	Good Response: 1 patient, Minimal Response: 3 patients, No Response: 9 patients (1 month)	Not reported	69.2 (12 months)	Not reported
Scheinberg 2006[13]	eATG	CsA, PRD, MMF	62 (6 months)	NA	Responders 90 Non-responders 42 (5 years)	NA
Rosenfeld 2003[14]	eATG	CsA, MP	60 (3 months)	NA	55 (7 years)	NA
Doney 1988[15]	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。

3.3. 部分集団における結果の比較

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 [24]。

本承認申請資料では，小児および高齢者（60 歳以上）の有効性について検討した。

3.3.1. 小児集団

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 [25]。

一方で，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たが，小児のデータは個別に解析されていない。そこで，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

3.3.1.1. 小児を対象とした公表文献の概要

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（2004～2019 年）の結果は，小児における本剤の有用性を支持するものであった。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。これらの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 21 に示し，試験の結果を 3.3.1.3 項に示した。

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，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）。

5 試験のうち比較対照試験が 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。

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。

3.3.1.2. 血液学的反応および生存の定義

公表文献で報告された小児を対象とした試験の血液学的反応の評価基準を Table 20 に示した。小児を対象とした試験の血液学的反応の評価基準は同一ではないものの，十分整合しており，試験結果の比較は可能と考えられる。

Table 20. Summary of Definitions of Haematologic Response across the Paediatric Literature Publications

Response	Haematologic Response Definition	Transfusion Status	Peripheral Blood Counts			
			Haemoglobin (g/dL)	Granulocytes/ Neutrophils (/µL)	Reticulocytes (/µL)	Platelets (/µL)
Complete	- No longer meeting criteria for severe aplastic anaemia. - Satisfaction of some or all haematologic measures constituting a "complete response" as defined in the columns to the right.	Transfusion independent	>10 or >11 OR Reaching a normal value for patient age and sex	>1000 or >1500 OR Reaching a normal value for patient age and sex	>30000 OR Reaching a normal value for patient age and sex	>20000 or >100000 or >150000 OR Reaching a normal value for patient age and sex
Partial	- Blood counts no longer satisfy the criteria for severe aplastic anaemia, but are insufficient for a complete response, as defined above. - Satisfaction of some or all haematologic measures constituting a "partial response" as defined in the columns to the right.	Transfusion independent OR transfusion dependent but there is an increase in haemoglobin, platelets, granulocytes	>8 or >10	>500 or >1000	-	>20000 or >30000

Table 20. Summary of Definitions of Haematologic Response across the Paediatric Literature Publications

Response	Haematologic Response Definition	Transfusion Status	Peripheral Blood Counts			
			Haemoglobin (g/dL)	Granulocytes/ Neutrophils (/µL)	Reticulocytes (/µL)	Platelets (/µL)
None	- Still meets criteria for severe aplastic anaemia OR - There was no complete or partial response within 6 months of eATG treatment					

eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam;

ほとんどの試験で生存率が評価され，生存の評価時点は 6 ヵ月～約 8 年（追跡期間の中央値）であった（Table 21）。生存が評価されている場合は，Kaplan-Meier 法を用いて生存率を推定した。

3.3.1.3. 小児を対象とした公表文献の結果

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 21）。

比較対照試験

Alsultan ら（2009）[26] および Scheinberg ら（2008）[25] が実施した試験での小児の血液学的反応率および生存率は，同時期に成人を対象とした本剤の試験の結果と比較して同程度以上であった。これら 2 試験では，本剤 40 mg/kg/日の 4 日間投与+シクロスポリンおよびメチルプレドニゾロン／プレドニゾロンの併用免疫抑制療法に加えて，他の薬剤（タクロリムス，シロリムス，ミコフェノール酸モフェチル）を併用した。各試験の血液学的反応率はそれぞれ 88%および 74%，生存率はそれぞれ 72%および 83%であり，これらの結果から小児の重症の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有効性が認められた。Scheinberg ら（2008）が実施した試験の血液学的反応率は，18～21 歳（60%）と比較して 18 歳未満（74%）で高い傾向であったが，生存率はいずれも 83%であった。

上記の試験に加え，Jain ら（2019）[27] は，インドで 2 つの抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（eATG）製剤［Atgam（ファイザー社製）または Thymogam®（インドの Bharat Serums and Vaccines 社製）］のうち，いずれかを投与された小児をレトロスペクティブに解析した。Atgam を投与したときの血液学的反応率は 60%であった。

非対照試験

Goldenberg ら（2004）[28] および Nair ら（2012）[29] が実施した 2 つの非対照試験で，小児の再生不良性貧血患者に本剤を投与したときの血液学的反応率を 6 ヵ月時および追跡期間（4 年以上）で評価した。これらの試験では，本剤とシクロスポリンを併用した。各試験の血液学的反応率はそれぞれ 100%および 87.9%であった。これらの血液学的反応率は，小児を対象に本剤とシクロスポリンを併用したその他の試験の結果と比較して高かった。

Table 21. Summary of Results by Comparator and Concomitant Medication or Therapy in the Paediatric Studies

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[26]	Retro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	8	Median 11.5 Range 3~19	Tacrolimus, MP	88 (median 7 months)	100 (median 2.4 years)
		eATG (hist cont from Goldenberg 2004[28])	40 mg/kg/day x 4 days	160	13	Median 9 Range 3.5~17.5	CsA, MP, PRD	100 (median 7 months)	92 (median 8.4 years)
Scheinberg 2008[25]	Retro, nRan (S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	46	Mean 11.6	CsA, PRD	74 (6 months)	83 (6 months)
		eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	21	Mean 11.0	CsA, PRD, MMF		
		eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	10	Mean 11.8	CsA, PRD, sirolimus		
Jain 2019[27]	Retro Chart review	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	160	15	Range 0~12	CsA, MP	60 (overall median 19 months)[d]	63 (36 months)
		Thymogam[c]			28			50	
NON-COMPARATIVE									
Goldenberg 2004[28]	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[29]	Retro, nRan (M, S)	eATG	40 mg/kg/day x 4 days	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-randomized; 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.

3.3.1.4. 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，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（1[redacted]歳）でも有効性が認められた。

3.3.2. 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[30]。

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。

高齢者（65 歳以上）を対象とした臨床経験は限られるものの，高齢者と若年者で治療反応性の差は確認されていない。

3.3.2.1. 高齢者を対象とした公表文献の結果

Kao ら（2008）[31] および Tjon ら（2018）[32] が実施した 60 歳以上の高齢者を対象とした試験の結果を以下に示した。

Kao ら（2008）は，高齢者を対象に標準的な用法・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 をシクロスポリンの併用有無で比較した。

hATG または rATG を投与された患者のデータは個別に解析されていない。評価可能な患者（レスポンダー）18 例のうち，12 例が完全奏効または部分奏効を達成した。2 年時の累積反応率は 42%（95% CI：26%，69%）であり，投与群間に差は認められなかった（43% vs. 53%，p=0.4）。

生存者の追跡期間の中央値は 48 ヵ月（範囲 8～103 ヵ月）であった。3 年時の全生存率は 49%（95% CI：27%，68%）で，年齢（70 歳未満 vs.70 歳以上）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（標準治療群 vs.半量治療群）による違いも認められなかった（43% vs. 51%，p=0.6）。また，レスポンダーの 3 年生存率はノンレスポンダーと比較して統計学的に有意に優れていた（90% vs. 0%，p=0.0002）。

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（43% vs. 18%，p=0.4）[30]。

Tjon ら（2018）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，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。

2016 年 3 月時点で 55 例の患者が登録され，このうち 23 例が治療開始時に 60 歳以上であった。これら 23 例の治療開始時の年齢の中央値は 64 歳であり，フォローアップ期間の中央値は 12 ヵ月であった。17 例の患者が投与後 6 ヵ月時に血液学的反応の評価が可能であり，1 例は死亡，5 例は解析時に 6 ヵ月の追跡調査時点に達していなかった。

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%であった。

3.3.2.2. まとめ

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。

3.3.3. フランスにおける ATU プログラムの結果

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 143 例，成人 304 例，高齢者 102 例，年齢不明 29 例）が本剤を投与された（投与の証明として追跡調査票を受領した）。詳細は 2.2.2 項に示した。

ATU プログラムでの成人，小児，および高齢者全体の血液学的反応率は，NIH 06-H-0034 試験で報告された結果と同程度であった。この結果から，本剤を投与した小児および高齢者の再生不良性貧血の血液学的反応は，成人と同様であると考えられた（Table 9）。

3.3.4. 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 つの薬物動態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障害の有無で差はないと考えられる。

肝機能検査および腎機能検査の異常値に関する情報は M2.5 および M2.7.4 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[a]。検索結果から，さらに特定の用語（肝機能障害／肝毒性，腎機能障害／腎不全，およびそれらに関連する用語）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。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本邦における本剤の開発は，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を踏まえた開発要請に基づくものである。本剤は海外において，再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験および実臨床下において複数の用法・用量で使用されてきたが，国内では本開発要請に基づき本剤 40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与する用法・用量にて開発を行った。2 項および 3 項に記載したとおり，国内第 3 相試験（B5411003）では 12 週時および 24 週時の血液学的反応はいずれも 3 例中 2 例で有効性が認められた。当該用法・用量を用いて海外で実施された NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験における 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。

以上より，推奨用法・用量は以下とする。

<u>用法・用量</u>

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。

5. 効果の持続，耐薬性

再生不良性貧血患者に対する免疫抑制療法の目的は，余命予後の改善，および再発や他の血液学的疾患の発現を回避して血液学的反応を維持することである。Scheinberg らによれば，再発に一貫した定義はないが，実臨床では血球数減少のため免疫抑制療法が必要となったり，輸血の再開を伴ったりする場合が再発とされる [33]。

血液学的な再発は通常，免疫抑制療法後 2～4 年以内にみられる [5, 13, 14]。

Scheinberg らが実施した 2 つの臨床試験（NIH 06 H-0034 試験および NIH 03-H-0193 試験）について，再発の頻度を Table 22 に示した。再発を検討したが，報告されたのはこの 2 試験のみであった。いずれの試験も再発に関して投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。NIH 06-H-0034 試験（Scheinberg 2011[4]）での 3 年時の再発率は，本剤群が 28%，rATG 群が 11%であった（p=0.35）。NIH 03-H-0193 試験（Scheinberg 2009[5]）での 3 年時の再発率は，シロリム

[a] データカットオフ日：2020 年 6 月 30 日。検索されたデータベース：OVID MEDLINE® 1946-present & OVID MEDLINE® In-Process & Epub Ahead of Print，In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily（1946～2019 年 2 月 25 日）。Derwent Drug File（1964～2020 年）。Embase（1974～2019 年 2 月 25 日）。検索条件：「腎移植または腎臓移植」，「再生不良性貧血」，「抗リンパ球免疫グロブリン，抗ヒト胸腺細胞グロブリン，抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン，およびこれらと同義の用語」を用いた文献とした。臨床試験で用いる用語が適用され，会議の要約および症例報告書の文献は除外した。また，ヒトに限定し，英語の文献とした。

ス併用群（本剤+シクロスポリン+シロリムス）が 28%，シロリムス非併用群（本剤+シクロスポリン）が 25%であった（p=0.77，ログランク検定）。

報告された結果から，いずれの試験も再発した治験参加者のほとんどは，免疫抑制療法または造血幹細胞移植による治療が奏効した。

Table 22. Relapse in the 2 Scheinberg studies

Study	Definition of Relapse	Treatment	Relapse Rate or Incidence (Time Point)	p-Value	Outcome
NIH 06-H-0034	Any requirement for further immunosuppression (CsA or ATG) because of decreased blood counts.	eATG	28% (95% CI: 9, 43) (3 years)	0.35 NSS	All patients who had a relapse received additional IST.
		rATG	11% (95% CI: 0, 25) (3 years)		
NIH 03-H-0193	Any requirement for further immunosuppression (CsA or ATG) because of decreased blood counts.	eATG + CsA + sirolimus	28% (3 years)	Log-rank 0.77 NSS	One patient died, one received HSCT, remainder successfully treated with CsA or IST.
		eATG + CsA	25% (3 years)		

Source: Scheinberg 2011[4], Scheinberg 2009[5]
ATG=anti-thymocyte immunoglobulin; CI=confidence interval; CsA=cyclosporine; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; HSCT=haematopoietic stem cell transplantation; IST=immunosuppression therapy; NSS=not statistically significant; rATG=rabbit antithymocyte globulin

本剤の投与期間は原則，4 日間と短く，本剤の投与終了後も他の免疫抑制剤の投与や造血成長因子による治療を受けることになるため，本剤の治療効果の持続性および耐薬性についての検討は行っていない。なお，他の免疫抑制剤および造血成長因子の影響を除外することは困難であるものの，NIH 06-H-0034 試験と NIH 03-H-0193 試験の再発率はおおむね 28%であった。

6. 付録

6.1. 本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した公表文献の結果の要約

Doney ら（1981）[10]

被験者の特性：年齢の中央値は非併用群（6 例）が 30.5 歳（範囲 11～72 歳），併用群（13 例）が 16 歳（範囲 5～62 歳）であった。性別の割合は，非併用群が男性および女性いずれも 50%，併用群が男性 46%および女性 54%であった。診断から治療開始までの期間の中央値は全体で 2 ヵ月であった。病因は全体の 74%が不明であった。

結果：23 ヵ月時の全生存率は全体で 42%（8/19 例）であった。本剤と骨髄移植の併用は全生存率に影響を及ぼさなかった。

結論：年齢および性別，病因，診断から治療開始までの期間，前治療，およびベースラインの顆粒球数について全生存率との間に関連は認められなかった。本剤と骨髄移植の併用は全生存率に影響を及ぼさなかった。約 2 年時の全生存率は全体で 42%であり，同時期に同じ用法・用量を用いたその他の試験の結果と比較してわずかに低かった。

高久ら（1985）[12]

被験者の特性：メチルプレドニゾロン大量投与療法を実施した患者の疾患の重症度は，中等症が 35 例，重症が 73 例であった。抗リンパ球免疫グロブリンとして Pressimmun を投与した患者は 38 例で，中等症が 6 例，重症が 32 例であった。また，Ahlbulin を投与した患者は 25 例で，中等症が 1 例，重症が 24 例であった。本剤を投与した患者は 13 例で，全例が重症であった。

結果：メチルプレドニゾロン大量投与療法の 1 ヵ月後の有効率は，中等症の患者が 17.1%，重症の患者が 4.1%であり，全体では 8.3%であった。抗リンパ球免疫グロブリンとして Pressimmun を投与した患者では 1 ヵ月後の有効例は認められなかったが，無効例（38 例）のうち 2 例は 14 週および 34 週経過した時点で Good Response に到達した。また，Ahlbulin を投与した患者では 1 ヵ月後の有効例は認められなかったが，無効例（25 例）のうち 2 例は 20 週経過した時点で Good Response に到達した。本剤を投与した重症の 13 例の 1 ヵ月後の判定結果は，Good Response が 1 例，Minimal Response が 3 例，No Response が 9 例であった。この時点での有効例は 1 例（7.7%）であったが，無効例のうち 6 例は 8～32 週経過した時点で Good Response に到達した。なお，無効例の 6 例のうち 4 例では本剤投与後 1 ヵ月の時点でアンドロジェンの投与が開始された。重症の再生不良性貧血を有する日本人患者でも本剤の有効性が認められた。開始から 2 年経過した時点の報告で，重症の患者の 1 年生存率は，メチルプレドニゾロン大量投与療法が 71.7%，抗リンパ球免疫グロブリン療法が 81.3%，本剤が 69.2%であった。これらの結果は，欧米で免疫抑制療法を実施した重症の再生不良性貧血患者の結果とほぼ同様であった。

結論：本試験で用いた治療効果の判定基準は，判断に主観が入る余地がない反面，輸血量の減少のみでは有効とは評価されない特徴があった。メチルプレドニゾロン大量投与療法の有効率は全体で 8.3%であったが，重症度が重症よりも中等症で効果がでやすい傾向が認められた。抗リンパ球免疫グロブリン療法では，本剤と抗リンパ球免疫グロブリン製剤（Pressimmun または Ahlbulin）の間に効果の差が認められた。

なお，本剤の有効率はメチルプレドニゾロン大量投与療法および抗リンパ球免疫グロブリン製剤と比較して遥かに良好であったが，一般的に本剤および抗リンパ球免疫グロブリン製剤は効果が発現するまでに 20～30 週を要すると推測されている。また，顆粒球数の投与前値が比較的高い患者で本剤を含む抗リンパ球グロブリン免疫療法に対する反応が良好であることも示唆された。

Doney ら（1988）[15]

患者の特性：疾患の重症度は中等症が 1 例，重症が 11 例であった。年齢の中央値は 38.5 歳（範囲 16～72 歳）であった。性別は女性が 11 例（92%）であった。診断から治療開始までの期間の中央値は，2.1 ヵ月（範囲 0.4～16.8 ヵ月）であった。

結果：75 日時の血液学的反応率は 50%（6/12 例，完全奏効 5 例および部分奏効 1 例）であった。12 例中 7 例が生存していた（4.3～8.9 年）。また，6 例（50%）は観察期間中に汎血球減少の再発の徴候が認められなかった。

結論：75 日時の血液学的反応率は 50%，約 9 年時の生存率は 58.3%であり，同時期に実施したその他の試験と同様の結果であった。骨髄移植を実施した患者では奏効して生着が認められるものの，金製剤に関連する再生不良性貧血患者の多くは高齢または適合するドナーがいないため，治療の第一選択肢として骨髄移植を検討することができない。免疫抑制療法はこのような患者にとって重要な治療選択肢である。

Rosenfeld ら（1995）[9]

被験者の特性：年齢の中央値は本試験の患者（51 例）が 29.2 歳（範囲 3.6～79.4 歳），ヒストリカルコントロールの患者（70 例）が 24.5 歳（範囲 1.0～76.8 歳）であった。本試験の組み入れ基準に年齢の制限は設定されず，体重は 10 kg 超とした。性別の割合は，男性が本試験で 61%，ヒストリカルコントロールで 57%であった。診断から治療開始までの期間の中央値はそれぞれ 31 日（範囲 6～483 日）および 54 日（範囲 3～6398 日）であった。本試験の病因は 71%が特発性であり，その他の病因は化学物質，薬物，妊娠，肝炎，ウイルス症候群，放射線，および 21 トリソミーであった。

結果：本試験とヒストリカルコントロールの比較は，試験デザインの違いのため，3 ヵ月時のデータのみ可能であった。本試験に登録された 55 例のうち，過去に本剤の投与歴がない 51 例を解析対象とした。本試験の 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 67%，71%，および 78%であった。12 ヵ月後までにレスポンダーの 26%が再発した。3 ヵ月時の血液学的反応率は本試験で 67%，ヒストリカルコントロールで 29%であった（p=0.0001）。なお，すべての評価時点で 20 歳以上の患者は 20 歳未満の患者と比較して血液学的反応率が低かった（統計学的に有意な差はなし）。本試験の生命表法による 2 年目の再発リスクは 36%であった。レスポンダーに対する 1 年時の生存率は 90%であった。生命表法による 1 年時，2 年時，および 3 年時の生存率はそれぞれ 86%，72%，および 62%であった。1 年時，2 年時，および 3 年時の無症候生存率はそれぞれ 78%，59%，および 50%であった。再発したレスポンダーに対する 1 年時，2 年時，および 3 年時の生存率はそれぞれ 100%，75%，および 75%，再発しなかったレスポンダーはそれぞれ 100%，100%，および 90%であった。

結論：本剤とシクロスポリンを併用した患者の 3 ヵ月時の血液学的反応率は 67%であり，本剤を単剤で治療され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。本試験で報告された血液学的反応率および生存率は，同じ用法・用量（シクロスポリン併用）を用いたその他の試験と同様の結果であった。

Tisdale ら（2000）[8]

被験者の特性：年齢の中央値は本剤群で 47.5 歳（範囲 18～67 歳），シクロホスファミド群で 35 歳（範囲 18～67 歳）であった。両群の年齢およびベースラインの血球数は同程度であった。

結果：6 週目にシクロホスファミド群で 3 例目の死亡が報告されたため，患者の組み入れが中止され，早期に結果が報告された。主要評価項目は血液学的反応率であり，レスポンダーの定義

は重症の再生不良性貧血の基準を満たさないこととした。本剤群では 14 例，シクロホスファミド群では 15 例のデータが評価可能であった。3 ヵ月時の血液学的反応率は本剤群が 78%（11/14 例），シクロホスファミド群が 47%（7/15 例）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は本剤群が 75%（9/12 例），シクロホスファミド群が 46%（6/13 例）であり，投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.10）。また，追跡期間の中央値は約 22 ヵ月であり，生存率は本剤群が 94%，シクロホスファミド群が 80%で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.26）。

結論：シクロホスファミド群で早期に死亡が報告されたため，高用量のシクロホスファミドは再生不良性貧血の治療薬として安全性の観点で適切な選択肢ではないと考えられ，組み入れを中止した。本剤群の 3 ヵ月時の血液学的反応率は 78%で，シクロホスファミド群の 47%と比較して統計学的に有意に優れていた。本剤群の血液学的反応率（78%）は，同じ用法・用量（シクロスポリン併用）を用いたその他の試験と同様の結果であった。

Rosenfeld ら（2003）[14]

被験者の特性：本試験に組み入れられた 122 例のうち 31 例が 18 歳未満であり，年齢の中央値は 35 歳であった。性別の比は男性：女性=1.14：1 であった。3 分の 2 の患者の病因は特発性であり，その他の病因は薬物療法，化学物質，肝炎後，エプスタイン・バール・ウイルス，および妊娠合併症であった。診断から治療開始までの期間の中央値は 31 日であった。

結果：主な評価項目は生存率，汎血球減少症および輸血依存性の改善，再発，ならびに他の血液学的疾患の発現であった。3 ヵ月時，6 ヵ月時，および 12 ヵ月時の血液学的反応率はそれぞれ 60%，61%，および 58%であり，年齢の低い患者ほど血液学的反応率が高かった（p=0.04）。7 年時の生命表法による全生存率は 55%であった。生存率は反応の基準を早期に満たすことと関連しており，5 年生存率はレスポンダーが 86%，非レスポンダーが 40%であった（p<0.001）。また，生存率は 3 ヵ月時の血球数とも関連しており，5 年生存率は血球数の回復が良好な患者（血小板数または絶対網赤血球数が $50 \times 10^3/\mu L$ 超）では 90%と予測されたのに対して，良好ではない患者では 42%であった（p<0.001）。他の血液学的疾患の発現は 13 例に認められた。

結論：本試験で報告された血液学的反応率および生存率は，同時期に本剤とシクロスポリンを併用したその他の試験と同様の結果であった。本試験で得られたポジティブな結果は，患者の年齢が低いこと，および血球数の回復値と関連があった。

Scheinberg ら（2006）[13]

被験者の特性：診断時の年齢の中央値は 30 歳（範囲 3～76 歳）であり，25%が 20 歳未満であった。性別の割合は，男性 62%および女性 38%であった。病因は 91%が特発性であった。

結果：評価可能な患者は 103 例であった。血液学的反応率は 3 ヵ月時が 56%（完全奏効 14%，部分奏効 43%），6 ヵ月時が 62%（完全奏効 16%，部分奏効 46%）であった。生存率は非レスポンダーと比較してレスポンダーで高かった（p=0.001）。血球数の回復が良好な患者（血小板数または絶対網赤血球数が $50 \times 10^3/\mu L$ 超）の 3 ヵ月時の生存率は，良好ではない患者より高かった（p=0.003）。全生存率に年齢による差は認められなかった。4 年間の累積再発率は 37%（24/64 例）であり，本剤による治療開始から再発までの期間の中央値は 389 日であった。再発

した患者の過半数がミコフェノール酸モフェチルの投与中であったことから，ミコフェノール酸モフェチルはレスポンダーの再発抑制には有効でないことが示唆された。他の血液学的疾患の発現は 9 例に認められた。追跡期間の中央値は 42 ヵ月であり，レスポンダーは median survival time（50%点）には未到達で，非レスポンダーの median survival time（50%点）は 58 ヵ月であった。

結論：ミコフェノール酸モフェチルは，従来の標準的治療である本剤とシクロスポリンの併用と比較して，血液学的反応率または再発率の改善をもたらさなかった。3 ヵ月時の血液学的反応率は 56%であり，本剤とシクロスポリンを併用したその他の試験と同様の結果であった。

Chang ら（2010）[7]

患者の特性：年齢の中央値は 49 歳（範囲 15～78 歳）であり，40 歳未満が 34%，40 歳以上が 66%であった。性別の割合は，男性 47%および女性 53%であった。診断から免疫抑制療法開始までの期間の中央値は 0.7 ヵ月（範囲 0.1～36.7 ヵ月）であった。病因はほとんどの患者（97%）が特発性であった。

結果：6 ヵ月時の血液学的反応率は全体で 53%，本剤群が 52%，rATG 群が 48%であり，投与群間の血液学的反応率に差は認められなかった（p=0.304，詳細なデータは未入手）。4 年時の全生存率は全体が 75%であり，レスポンダーで 95%，非レスポンダーで 71%であった。

結論：免疫抑制療法前の好中球数は，免疫抑制療法の反応に関する予測因子であると考えられた。一方で，免疫抑制療法前の絶対網赤血球数および免疫抑制療法後の反応状態が免疫抑制療法後の予後因子であると考えられた。本研究では，血液学的反応率に投与群間で明らかな差は認められなかった。本剤とシクロスポリンを併用した患者の血液学的反応率は 52%であり，この併用免疫抑制療法を用いたその他の試験と同様の結果であった。

Afable ら（2011）[6]

被験者の特性：診断時の年齢の中央値は本剤群が 49 歳（範囲 3～79 歳），rATG 群が 55 歳（範囲 19～80 歳）であった。性別の割合は，本剤群が男性 43%および女性 57%，rATG 群が男性 65%および女性 35%であった。絶対網赤血球数は本剤群が rATG 群よりわずかに高かったが（ベースラインの絶対網赤血球数の中央値：本剤群 28 × 10^9/L，rATG 群 20 × 10^9/L，p=0.09），その他はベースラインの特性について投与群間に明らかな違いは認められなかった。

結果：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）であった。全体で 36%の患者が死亡した（本剤群 36%，rATG 群 35%，p=0.54）。追跡期間中の解析時に患者が生存していた期間の中央値は 43.5 ヵ月（範囲 3.6～147.3 ヵ月）であった。本報告時点では median survival time（50%点）には未到達であったが，2 年時および 5 年時の推定生存率はそれぞれ 76%および 64%であった。6 ヵ月時の反応について併合解析した結果，発作性夜間血色素尿症クローン（p=0.01）および投与前の絶対網赤血球数（30 × 10^9/L 超）（p=0.007）は，反応に関する独立した予測因子であることが示された。また，低年齢（p=0.003），投与前の絶対好中球数の高値（p=0.02），および投与前の絶対リンパ球数の高値（p=0.03）は，全生存率に関する独立した予測因子であることが示された。

結論：本試験において，rATG と本剤の再生不良性貧血の治療薬としての有効性は同程度であった。本剤群の血液学的反応率は，同時期に本剤とシクロスポリンの併用免疫抑制療法を用いた試験と同様の結果であった。

Assi ら（2018）[11]

被験者の特性：診断時の年齢の中央値は非併用群が 53 歳（範囲 24～80 歳），エルトロンボパグ併用群が 60 歳（範囲 19～84 歳）であった。性別の割合は，男性が非併用群で 47%，エルトロンボパグ併用群で 52%であった。ベースラインの絶対好中球数および網赤血球数は非併用群が低く，絶対好中球数の中央値は非併用群が 0.34×10^9/L およびエルトロンボパグ併用群が 0.73×10^9/L（p=0.002），網赤血球数の中央値はそれぞれ 0.9×10^9/L および 1.5×10^9/L（p=0.028）であった。クローンは非併用群で数値的に多く認められ，非併用群が 76%，エルトロンボパグ併用群が 67%であった（p=0.7）。T 細胞受容体遺伝子再配列は非併用群が 59%，エルトロンボパグ併用群が 37%に認められた。ベースラインの骨髄細胞性の中央値は両群で同程度であった。

結果：追跡期間の中央値は 21 ヵ月（範囲 3～49 ヵ月）であり，血液学的反応率は非併用群が 71%（完全奏効 29%，部分奏効 41%），エルトロンボパグ併用群が 76%（完全奏効 38%，部分奏効 38%）で血液学的反応率および完全奏効率のいずれも統計学的に有意な差は認められなかった。2 年時の推定全生存率は非併用群が 91%，エルトロンボパグ併用群が 82%であった。いずれの投与群も臨床反応の達成（完全奏効または部分奏効）は，2 年生存率を改善する予測因子であることが示された（p=0.002）。

結論：標準的な免疫抑制療法にエルトロンボパグを併用したときの忍容性は良好であり，同程度の効果が認められた。

6.2. ATU プログラムにおける疾患重症度および血液学的反応の定義

6.2.1. 疾患重症度

ATU プログラムでは，骨髄細胞の状態および末梢血球数[1,34,35]に基づき，本剤投与前の患者の疾患重症度を Non Severe，Severe，Very Severe に分類した（Table 23）。

骨髄の細胞数が正常の 25%未満，または正常の 25%～50%かつ残存する造血細胞が正常の 30%未満であり，末梢血球数の 3 つの基準（好中球数が 0.5×10^9/L 未満，網状赤血球数が 20×10^9/L 未満，血小板数が 20×10^9/L 未満）のうちいずれか 2 つ以上に合致する場合は Severe，Severe に分類した患者のうち，好中球数が 0.2×10^9/L 未満に合致する場合は Very Severe，Severe または Very Severe の基準に合致しない場合は Non Severe に分類した。

Table 23. Criteria for Aplastic Anaemia Severity

Disease Category	Bone Marrow Cellularity (% of normal)	Peripheral Blood Counts		
		Neutrophils (x 10^9/L)	Reticulocytes (x 10^9/L)	Platelets (x 10^9/L)
Severe[a]	<25% or 25–50% with <30% residual haemopoietic cells[b]	<0.5	<20	<20
Very severe	As for severe aplastic anaemia but neutrophils <0.2 x 10^9/L[35]			
Non-severe	Patients not fulfilling the criteria for severe or very severe aplastic anaemia			

Adapted from Marsh et al 2009[1]
a The criteria for at least 2 of the 3 listed peripheral blood counts must be present for disease to be categorised as severe.
b Cellularity should be determined by comparison with normal controls.

6.2.2. 血液学的反応

ATU プログラムにおける血液学的反応の治療効果は，英国血液学標準化委員会（British Committee for Standards in Haematology）のガイドラインに準拠して，血球数等に基づいて判定した（Table 24）[1,36]。

Table 24. Criteria for response to immunosuppressive therapy in aplastic anaemia

重症再生不良性貧血に対する血液学的反応基準	
None	依然として重症
Partial response	輸血を必要としない，かつ 重症の診断基準を満たさない
Complete response	以下をすべて満たす ヘモグロビンが年齢ごとの基準に対して正常， 好中球数が1.5 x 10^9/Lを超える， 血小板数が150 x 10^9/Lを超える
非重症再生不良性貧血に対する血液学的反応基準	
None	悪化，または以下のPartial responseおよびComplete responseの基準を満たさない
Partial response	輸血を必要としない（治療前に輸血依存だった場合），または， 少なくとも1つの細胞株が倍加または正常化，または， ヘモグロビンがベースライン値から30 g/Lを超える増加（治療前が6 g/L未満だった場合），または， 好中球数がベースライン値から0.5 x 10^9/Lを超える増加（治療前が0.5 x 10^9/L未満だった場合），または， 血小板数がベースライン値から20 x 10^9/Lを超える増加（治療前が20 x 10^9/L未満だった場合）
Complete response	重症再生不良性貧血に対する血液学的反応基準と同一

7. 参考文献

1. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009;147(1):43-70.

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

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

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

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. Doney K, Dahlberg SJ, Monroe D, et al. Therapy of severe aplastic anemia with anti-human thymocyte globulin and androgens: the effect of HLA-Haploidentical marrow infusion. Blood. 1984;63(2):342-8.

18. Champlin RE, Ho WG, Feig SA, et al. Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia? A prospective randomized trial. Blood. 1985;66(1):184-8.

19. 北村 聖，浦部 晶夫，浅野 茂隆他. 再生不良性貧血に対する抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン U-ATG の効果 多施設共同臨床試験による臨床評価. Biotherapy. 1996;10(8):1082-95.

20. Scheinberg P, Rios O, Scheinberg P, et al. Prolonged cyclosporine administration after antithymocyte globulin delays but does not prevent relapse in severe aplastic anemia. Am J Hematol. 2014;89(6):571-4.

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

22. ATGAM Statistical Report: Authorization for Temporary Use (ATU). Internal document. 20 Feb 2019.

23. 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（研究代表 三谷絹子）. 再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版. 改訂: 2020 年 3 月.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

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

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

31. 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.

32. 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.

33. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012;367(1):11-9.

34. Camitta BM, Rappeport JM, Parkman R, et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood 1975;45(Mar):355-63.

35. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. Br J Haematol 1988;70(2)(Oct):177-82.

36. Peffault de LR, Tabrizi R, Marcais A, et al. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. Am J Hematol. 2018;93(5):635-42.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
略号および用語の定義一覧 5
1. 医薬品への曝露 6
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 6
1.1.1. 安全性データの情報源 6
1.1.2. 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験 11
1.1.2.1. 国内で実施した臨床試験 11
1.1.2.2. 海外で実施した臨床試験 13
1.1.3. 追加の情報源 16
1.2. 全般的な曝露状況 16
1.2.1. 国内で実施した臨床試験 16
1.2.2. 海外で実施した臨床試験 17
1.2.2.1. 治験実施計画書で規定した治療計画 18
1.2.2.2. 本剤の曝露状況の推定 20
1.2.2.3. 曝露状況（曝露期間および曝露用量） 20
1.2.2.4. 曝露状況（人口統計学的特性による部分集団解析） 21
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 24
1.3.1. 国内で実施した臨床試験 24
1.3.2. 海外で実施した臨床試験 25
2. 有害事象 26
2.1. 有害事象の解析 26
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 27
2.1.1.1. 国内で実施した臨床試験 27
2.1.1.2. 海外で実施した臨床試験 33
2.1.2. 死亡 36
2.1.3. その他の重篤な有害事象 39
2.1.3.1. 重篤な有害事象（国内で実施した臨床試験） 39
2.1.3.2. 重篤な有害事象（海外で実施した臨床試験） 39
2.1.3.3. 重篤な有害事象（安全性データベースからの症例報告） 43
2.1.4. その他の重要な有害事象 45
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 50

2.1.5.1. 全身性アナフィラキシー関連事象 50
2.1.5.2. 感染症関連事象 51
2.1.5.3. 血清病関連事象 53
2.1.5.4. 肝機能検査異常関連事象 55
2.1.5.5. 腎機能検査異常関連事象 56
2.1.5.6. サイトカイン放出症候群（CRS） 58
2.1.5.7. 生ワクチン 59
2.2. 個別有害事象の文章による説明 60
3. 臨床検査値の評価 60
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 63
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 64
5.1. 内因性要因 64
5.1.1. 小児および高齢者 64
5.1.1.1. 国内で実施した臨床試験 64
5.1.1.2. 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 67
5.1.1.3. 安全性データベースからの症例報告 68
5.1.2. 日本人患者 69
5.1.3. 肝機能障害または腎機能障害 70
5.2. 外因性要因 70
5.3. 薬物相互作用 70
5.4. 妊娠および授乳時の使用 70
5.5. 過量投与 73
5.6. 薬物乱用 74
5.7. 離脱症状および反跳現象 74
5.8. 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 74
6. 市販後データ 74
6.1. 市販後の本剤の曝露状況の推定 74
6.2. ファイザー社の安全性データベース 75
6.2.1. 安全性データベースからの市販後データの要約 75
6.2.1.1. すべての有害事象［市販後データ（再生不良性貧血患者）］ 75
6.2.1.2. 重篤な有害事象［市販後データ（再生不良性貧血患者）］ 76
6.3. 韓国で実施した市販後の観察研究 76

7. 安全性に関するまとめ 78
8. 付録 79
9. 参考文献 86

LIST OF TABLES

Table 1. 本剤の臨床的安全性の概要（記載内容およびデータの根拠となる情報源） 8
Table 2. 本剤の安全性を評価した国内 2 試験の概要 12
Table 3. 本剤の安全性を評価した海外 5 試験の概要 14
Table 4. Number of Patients Exposed to eATG in Clinical Studies 18
Table 5. 再生不良性貧血患者を対象とした海外 5 試験における本剤の用法・用量および併用治療 19
Table 6. Extent of Exposure by Duration (Any Dose) 20
Table 7. Extent of Exposure, By Total Daily Dose 21
Table 8. Extent of Exposure, By Sex 22
Table 9. Extent of Exposure, By Age Group 23
Table 10. Extent of Exposure, By Race 23
Table 11. Demographic Characteristics - Safety Analysis Set (Protocol B5411003) Treatment Group: PF-06462700 40 mg/kg/day 24
Table 12. 症例の背景：ATG-AA-1 試験（安全性解析対象集団） 25
Table 13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocol B5411003) 28
Table 14. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set (Protocol B5411003) 29
Table 15. 本剤の副作用項目一覧表：ATG-AA-1 試験（安全性解析対象集団） 30
Table 16. Number (%) of Patients With Adverse Events - 5 Clinical Trials in Patients With Aplastic Anaemia (Pooled by Dosage) 33
Table 17. 死亡例一覧：ATG-AA-1 試験 37
Table 18. 重篤な有害事象の一覧：ATG-AA-1 試験 39
Table 19. Serious Adverse Events Reported for Patients With Aplastic Anaemia Treated With eATG/CsA or eATG/CsA/sirolimus (Scheinberg 2009) 41
Table 20. Serious Adverse Events Reported for Patients With Aplastic Anaemia Treated with Horse ATG or Rabbit ATG (Scheinberg 2011) 42
Table 21. Serious Adverse Events in Aplastic Anaemia Patients in the Safety Database (Clinical Studies; Events>1 Occurrence) 43

Table 22. 本剤の投与中止例一覧：ATG-AA-1 試験 46
Table 23. Adverse Events (≥5) in Cases where eATG was Permanently Withdrawn by Seriousness and Outcome 48
Table 24. Adverse Events (≥3) in Cases where eATG was Temporarily Withdrawn by Seriousness and Outcome 49
Table 25. Systemic Anaphylaxis: All Preferred Terms – All Cases in the Safety Database 51
Table 26. Infections and Infestations System Organ Class: Most Frequently Reported (≥1%) Preferred Terms– All Cases in the Safety Database 52
Table 27. Serum Sickness: Number (%) of Patients With Potentially Related AEs- 5 Clinical Trials in Patients With Aplastic Anaemia 54
Table 28. Serum Sickness: All Preferred Terms – All Cases in the Safety Database 55
Table 29. Liver Function Test Abnormalities: All Preferred Terms–All Cases in the Safety Database 56
Table 30. Renal Function Test Abnormalities: All Preferred Terms – All Cases in the Safety Database 57
Table 31. Cytokine Release Syndrome: All Preferred Terms– All Cases in the Safety Database 59
Table 32. Incidence of Laboratory Test Abnormalities (Without Regard to Baseline Abnormality) - Safety Analysis Set (Protocol B5411003) 61
Table 33. Categorization of Vital Signs Data - Safety Analysis Set (Protocol B5411003) 63
Table 34. Listing of Treatment-Emergent Adverse Events (Pediatric Patients) - Safety Analysis Set (Protocol B5411003) Treatment Group: PF-06462700 40 mg/kg/day [redacted] ([redacted]/ 1[redacted] (YEARS)/ ASIAN/ 4[redacted].1 (kg)) 65
Table 35. 小児に発現した有害事象の一覧：ATG-AA-1 試験 66
Table 36. 高齢者に発現した有害事象の一覧：ATG-AA-1 試験 67
Table 37. Clinical Study Experience With eATG Administered to Paediatric Patients With Aplastic Anaemia 68
Table 38. Aplastic Anaemia: Most Frequently Reported (≥2 %) Post-Marketing Adverse Events (Safety Database) 75
Table 39. Number (%) of Patients Reporting Adverse Events -AEs Reported for >2% of Patients (Post-Marketing Observational Study in Korea) 77

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
AE	adverse event：有害事象
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
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
CNS	central nervous system：中枢神経系
CRS	cytokine release syndrome：サイトカイン放出症候群
CsA	cyclosporine：シクロスポリン
CSR	clinical study report：治験総括報告書
eATG	horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
EU	European Union：欧州連合
FOIA	Freedom of Information Act：情報公開法
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase：グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase：グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
HLA	human leukocyte antigen：ヒト白血球抗原
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal：基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH国際医薬用語集
NIH	National Institutes of Health (US)：米国国立衛生研究所
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome：可逆性後白質脳症症候群
PT	preferred term：基本語
rATG	rabbit antithymocyte globulin：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
RMP	risk management plan：医薬品リスク管理計画書
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SMQ	standardised MedDRA query：MedDRA標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
TR	technical report：テクニカルレポート
ULN	upper limit of normal：基準値上限
US	United States：米国
WHO	World Health Organization：世界保健機関
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase：ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

本 2.7.4 項では，再生不良性貧血に対する抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン［PF-06462700（以下，本剤）］の使用を支持することを目的として，安全性データを要約した。

本製造販売承認申請（以下，本申請）の適応症は，中等症以上の再生不良性貧血とし，骨髄移植の適応とならない患者に対して本剤を標準的な免疫抑制療法として使用する。

本剤の安全性プロファイルは許容可能であると考える。副作用プロファイルは明らかになっており，添付文書に適切に記載され，免疫抑制療法に関する十分な経験を持つ医師による観察，診断およびコントロールが容易に可能である。

本 2.7.4 項では，本申請医薬品である抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンを「本剤」と表記したが，一部の表では「eATG」，「PF-06462700」および「antilymphocyte immunoglobulin」などを用いて表記した。

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

本 2.7.4 項では，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，文献で報告された臨床試験［Scheinberg らが報告した米国国立衛生研究所（NIH）主導の臨床試験 [1, 2]］の結果および市販後データを示した。

1.1.1. 安全性データの情報源

本 2.7.4 項で示した安全性データの情報源を以下に示す。

- 再生不良性貧血患者に本剤を投与したファイザー社主導の国内 2 試験。B5411003 試験では本剤を 40 mg/kg/日で 4 日間，ATG-AA-1 試験では本剤を 10 または 20 mg/kg/日で 8 日間投与した（Table 2）。
- 再生不良性貧血患者に本剤を投与した海外 5 試験。いずれの試験でも総投与量を 160 mg/kg とした（Table 3）。
    - 1970 年代後半および 1980 年代前半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）。本剤を 16 mg/kg/日で 10 日間（3-198 試験）または 20 mg/kg/日で 8 日間（3-197 試験および 5000 試験）投与した。
    - Scheinberg らが報告した NIH 主導の海外 2 試験 [1, 2]（NIH 03-H-0193 試験および NIH 06-H-0034 試験）。本剤を 40 mg/kg/日で 4 日間投与した。
- フランスで実施中の暫定使用承認（ATU）プログラム [3]。ATU プログラムでは，本剤を 40 mg/kg/日で 4 日間投与した。
- 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）。安全性データベースには以下を情報源として報告された有害事象が含まれる。

- 本剤を投与した臨床試験
- 市販後データ（臨床試験以外を情報源とするデータであり，コンパッショネート・ユースおよびフランスの ATU プログラムで本剤を投与した患者に発現した有害事象報告を含む）

- 1996～2002 年に韓国で実施した製造販売後調査（1 試験）

安全性データ

安全性データの根拠となる情報源および投与量を示した詳細な安全性データの概要一覧を Table 1 に示した。

Table 1.　本剤の臨床的安全性の概要（記載内容およびデータの根拠となる情報源）

項番号 見出し	臨床試験または安全性データベース	情報源	本剤の用法・用量
1 項 医薬品への曝露			
1.2 項 全般的な曝露状況	AA の国内 2 試験	B5411003 試験 CSR ATG-AA-1 試験：旧資料概要 [a]	40 mg/kg/日を 4 日間 10 または 20 mg/kg/日を 8 日間
	AA の海外 5 試験		
	ファイザー社主導の海外 3 試験 [b]	テクニカルレポート（3 報）	16 mg/kg/日を 10 日間 20 mg/kg/日を 8 日間
	NIH 主導の海外 2 試験（Scheinberg ら）	公表文献（2 報）	40 mg/kg/日を 4 日間
2 項 有害事象			
2.1.1 項 比較的よく見られる有害事象	AA の国内 2 試験	B5411003 試験 CSR ATG-AA-1 試験：旧資料概要 [a]	40 mg/kg/日を 4 日間 10 または 20 mg/kg/日を 8 日間
	AA の海外 5 試験		
	ファイザー社主導の海外 3 試験 [b]	テクニカルレポート（3 報）	16 mg/kg/日を 10 日間 20 mg/kg/日を 8 日間
	NIH 主導の海外 2 試験（Scheinberg ら）	公表文献（2 報）	40 mg/kg/日を 4 日間
2.1.2 項 死亡	AA の国内 2 試験	B5411003 試験 CSR ATG-AA-1 試験：旧資料概要 [a]	40 mg/kg/日を 4 日間 10 または 20 mg/kg/日を 8 日間
	AA の海外 5 試験		
	ファイザー社主導の海外 3 試験 [b]	3-197 試験：Champlin 1983[4]，テクニカルレポート 3-198 試験：テクニカルレポート 5000 試験：テクニカルレポート	16 mg/kg/日を 10 日間 20 mg/kg/日を 8 日間
	NIH 主導の海外 2 試験（Scheinberg ら）	公表文献（2 報）	40 mg/kg/日を 4 日間
2.1.3 項 その他の重篤な有害事象	AA の国内 2 試験	B5411003 試験 CSR ATG-AA-1 試験：旧資料概要 [a]	40 mg/kg/日を 4 日間 10 または 20 mg/kg/日を 8 日間
	AA の海外 5 試験		
	ファイザー社主導の海外 3 試験 [b]	テクニカルレポート［2 報（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）］	16 mg/kg/日を 10 日間 20 mg/kg/日を 8 日間
	NIH 主導の海外 2 試験（Scheinberg ら）	公表文献（2 報）	40 mg/kg/日を 4 日間

Table 1.　本剤の臨床的安全性の概要（記載内容およびデータの根拠となる情報源）

項番号 見出し	臨床試験または安全性データベース	情報源	本剤の用法・用量
	安全性データベース（臨床試験データ）	AA を対象とした臨床試験 [c]	様々な用法・用量
2.1.4 項 その他の重要な有害事象	AA の国内 2 試験	B5411003 試験 CSR ATG-AA-1 試験：旧資料概要 [a]	40 mg/kg/日を 4 日間 10 または 20 mg/kg/日を 8 日間
	AA の海外 3 試験		
	ファイザー社主導の海外 3 試験 [b]	テクニカルレポート（3 報）	16 mg/kg/日を 10 日間 20 mg/kg/日を 8 日間
	安全性データベース（臨床試験データおよび市販後データ）	安全性データベース（臨床試験および臨床試験以外からの症例データ [d])	様々な用法・用量
2.1.5 項 器官別または症候群別有害事象の解析	AA の国内 1 試験	B5411003 試験 CSR	40 mg/kg/日を 4 日間
	AA の海外 5 試験		
	ファイザー社主導の海外 3 試験 [b]	テクニカルレポート（3 報）	16 mg/kg/日を 10 日間 20 mg/kg/日を 8 日間
	NIH 主導の海外 2 試験（Scheinberg ら）	公表文献（2 報）	40 mg/kg/日を 4 日間
	安全性データベース（臨床試験データおよび市販後データ）	安全性データベース（臨床試験および臨床試験以外からの症例データ [d])	様々な用法・用量
3 項 臨床検査値の評価	AA の国内 2 試験	B5411003 試験 CSR ATG-AA-1 試験：旧資料概要 [a]	40 mg/kg/日を 4 日間 10 または 20 mg/kg/日を 8 日間
	AA の海外 1 試験		
	ファイザー社主導の海外 1 試験 [b]	5000 試験テクニカルレポート	20 mg/kg/日を 8 日間
4 項 バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目	AA の国内 1 試験	B5411003 試験 CSR	40 mg/kg/日を 4 日間

Table 1.　本剤の臨床的安全性の概要（記載内容およびデータの根拠となる情報源）

項番号 見出し	臨床試験または安全性データベース	情報源	本剤の用法・用量
5 項 特別な患者集団および状況下における安全性			
5.1.1 項 小児および高齢者			
有害事象	AA の国内 2 試験	B5411003 試験 CSR ATG-AA-1 試験：旧資料概要 [a]	40 mg/kg/日を 4 日間 10 または 20 mg/kg/日を 8 日間
曝露のみ	AA の海外 5 試験		
	ファイザー社主導の海外 3 試験 [b]	テクニカルレポート（3 報）	16 mg/kg/日を 10 日間 20 mg/kg/日を 8 日間
	NIH 主導の海外 2 試験（Scheinberg ら）	公表文献（2 報）	40 mg/kg/日を 4 日間
曝露のみ	フランスの ATU プログラム	ATU データベース	40 mg/kg/日を 4 日間
有害事象	安全性データベース［臨床試験データ（小児のみ）］	安全性データベース	様々な用法・用量
有害事象	安全性データベース［市販後データ（小児のみ）］	安全性データベース	様々な用法・用量
重篤な有害事象	安全性データベース（臨床試験データ）	AA を対象とした臨床試験 [c]	様々な用法・用量
6 項 市販後データ			
6.2.1 項 安全性データベースからの市販後データの要約	市販後データ（安全性データベース）	安全性データベース（臨床試験以外からの症例データ [e]）	様々な用法・用量
6.3 項 韓国で実施した市販後の観察研究	韓国で実施した市販後の観察研究	テクニカルレポート	様々な用法・用量

AA=再生不良性貧血，ATU=暫定使用承認（指名患者制度を用いたフランスのプログラム），CSR=治験総括報告書，NIH=米国国立衛生研究所

a. 旧米国アップジョン社（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）

b. 旧米国アップジョン社（現ファイザー社）が実施した臨床試験

c. ファイザー社の安全性データベースは，再生不良性貧血を対象とした本剤の臨床試験で認められた重篤な有害事象の情報源として用いた。本データベースには，ファイザー社主導の臨床試験データ，ファイザー社以外が実施した臨床試験であるがファイザー社に報告されたデータまたは文献で報告された情報が含まれる。

d. その他の重要な有害事象および注目すべき有害事象の解析に用いた安全性データベースからの市販後データには，フランスの ATU プログラムを含めすべての指名患者／コンパッショネート・ユース制度から報告されたデータが含まれる。

e. すべての有害事象および重篤な有害事象の解析に用いた安全性データベースからの市販後データには，フランスの ATU プログラムを含めすべての指名患者／コンパッショネート・ユース制度から報告されたデータが含まれる。

1.1.2. 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験

1.1.2.1. 国内で実施した臨床試験

日本人再生不良性貧血患者を対象にファイザー社が実施した B5411003 試験および旧米国アップジョン社（現ファイザー社）が実施した ATG-AA-1 試験（ファイザー社主導の国内 2 試験）の安全性の結果を提示した。各試験の概要を 1.1.1 項および Table 2 に示した。各試験の試験デザインの詳細は，M2.7.6.6（B5411003 試験）および M2.7.3.2.2.1.4（ATG-AA-1 試験）に示した。なお，ATG-AA-1 試験は，以下に記述したとおり，ファイザー社が原データへアクセスすることができないため，本申請においては参考資料とした。

電子データがないことについて

ATG-AA-1 試験は，25 年以上前に実施した試験であり，その結果は旧米国アップジョン社（現ファイザー社）での輸入承認申請の際の資料概要［以下，旧資料概要（M1.13.4）］および公表文献（Kitamura 1996[5]）でのみ利用可能である。旧資料概要は当時の報告書の基準を満たしているものの，現在の報告書で通常提示される広範なデータは含まれていない。さらに，電子データがないため再解析を実施することができなかった。このため，ATG-AA-1 試験の結果は旧資料概要に基づいて記述した。

Table 2.　本剤の安全性を評価した国内2試験の概要

試験番号 （作成年） 公表文献	試験の目的	試験デザイン	試験対象集団	本剤の 用法・用量	本剤の曝露例数
本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与（ファイザー社主導の臨床試験）					
B5411003 （2021 年）	中等症以上の日本人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有効性および安全性を評価する。	プロスペクティブ，非盲検，単群試験	• 中等症以上の再生不良性貧血の基準（Stage 2b 以上）[a] を満たす患者 • スクリーニング時の年齢が 2 歳以上の患者	40 mg/kg/日を 4 日間	本剤投与 3 例
本剤 10 または 20 mg/kg/日を 8 日間投与［旧米国アップジョン社（現ファイザー社）主導の臨床試験］					
ATG-AA-1 （1996 年） Kitamura 1996[5]	中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に本剤を 10 または 20 mg/kg/日で投与したときの有効性および安全性を評価する。	プロスペクティブ，非盲検，ファクシミリ登録法による群間比較試験 10 mg/kg/日群または 20 mg/kg/日群に無作為に割り付けた。	• 中等症または重症の再生不良性貧血の基準[b] を満たす患者 • 16 歳以上 70 歳以下で骨髄移植の適応とならない患者	10 または 20 mg/kg/日を 8 日間	本剤投与 51 例 ［このうち 50 例（各群 25 例）を安全性解析対象集団とした］

a. 再生不良性貧血の基準は M2.7.3 Table 14 に示した。
b. 再生不良性貧血の基準は旧資料概要 表ト-2（M1.13.4）に示した。

1.1.2.2. 海外で実施した臨床試験

再生不良性貧血を適応症とする本申請では，海外で実施したプロスペクティブな比較対照試験 5 試験の安全性の結果を提示することとし，各試験の概要を 1.1.1 項および Table 3 に示した。各試験の試験デザインの詳細は，M2.7.6［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 M2.7.3.2.1［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）］に示した。なお，これらの 5 試験は，以下に記述したとおり，ファイザー社が原データへアクセスすることができないため，本申請においては参考資料とした。

電子データがないことについて

ファイザー社主導の海外 3 試験は 1970 年代後半および 1980 年代前半に実施した試験である。当時作成された各試験のテクニカルレポート（総括報告書）ならびに 3-197 試験，3-198 試験および 5000 試験の公表文献（Champlin 1983[4]，Doney 1984[6] および Champlin 1985[7]）のみ入手可能であったが，当該報告書には現在の報告書で通常提示される広範なデータ一覧が含まれていない。さらに，当該試験では電子データがないため再解析を実施することができず，現在の報告書で用いているようなフォーマットでデータを示すことは不可能であった。当該 3 試験での本剤の曝露状況および本剤投与例で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，要約したデータを示した。

残りの海外 2 試験は，NIH の国立心肺血液研究所が主導した医師主導研究であり，Scheinberg らによって 2009 年[1]（NIH 03-H-0193 試験）および 2011 年[2]（NIH 06-H-0034 試験）に文献で報告された。本 2.7.4 項では，これらの試験をそれぞれ「Scheinberg 2009」および「Scheinberg 2011」と表記した。公表文献で記述された情報のほかにも，米国の情報公開法（FOIA）により，試験デザインおよび安全性の結果に関する一部の情報を入手することができたが，解析に必要な電子データは得られなかった。

Table 3.　本剤の安全性を評価した海外5試験の概要

試験番号 レポート番号 （作成年） 公表文献	試験の目的	試験デザイン	試験対象集団	本剤の 用法・用量	本剤の曝露例数
本剤 16 mg/kg/日を 10 日間投与または本剤 20 mg/kg/日を 8 日間投与［旧米国アップジョン社（現ファイザー社）主導の臨床試験］					
3-197 TR 7244/[redacted]/7244/056 （19[redacted] 年） Champlin 1983[4]	中等症以上の再生不良性貧血患者に本剤を投与したときの有効性を評価する。	本剤群または対照群（支持療法のみ）に無作為に割り付けたプロスペクティブ試験 治験開始 3 ヵ月時点で対照群を本剤群へクロスオーバーすることを可能とした。	• 中等症または重症の再生不良性貧血の基準[a]を満たす患者 • 骨髄移植の適応とならない患者	20 mg/kg/日を 8 日間	本剤投与 32 例 ［本剤群 21 例[b]+対照群（支持療法のみ）20 例のうち治験開始 3 ヵ月時点で本剤投与にクロスオーバーした 11 例[c]］
3-198 TR 7244/[redacted]/7244/060 （19[redacted] 年） Doney 1984[6]	重症の再生不良性貧血患者に本剤とアンドロゲンを併用したときの安全性および有効性をミスマッチ骨髄移植の併用有無により比較する。	プロスペクティブ，非盲検，非無作為化，2 群試験 ドナーの有無に基づいて，ミスマッチ骨髄移植併用群（本剤+アンドロゲン+骨髄移植）または非併用群（本剤+アンドロゲン）に割り当てた。	• 重症の再生不良性貧血の基準[d]を満たす患者 • 骨髄移植の適応とならない患者（適合ドナーがいない患者）	16 mg/kg/日を 10 日間	本剤投与 42 例 （ミスマッチ骨髄移植併用群 24 例，非併用群 18 例）
5000 TR 9154/[redacted]/004 （19[redacted] 年） Champlin 1985[7]	中等症以上の再生不良性貧血患者に本剤を投与したときの有効性をアンドロゲンの併用有無により比較する。	アンドロゲン併用群（本剤+アンドロゲン）またはプラセボ併用群（本剤+プラセボ）に無作為に割り付けたプロスペクティブ，二重盲検試験	• 中等症または重症の再生不良性貧血の基準[e]を満たす患者 • 30 歳未満の重症の再生不良性貧血患者では，骨髄移植の HLA 適合同胞ドナーがいない場合に限り適格とした。	20 mg/kg/日を 8 日間	本剤投与 59 例 （アンドロゲン併用群 20 例，プラセボ併用群 26 例，その他の治療群 13 例）[f]

Table 3.　本剤の安全性を評価した海外5試験の概要

試験番号 レポート番号 （作成年） 公表文献	試験の目的	試験デザイン	試験対象集団	本剤の 用法・用量	本剤の曝露例数
本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与（Scheinberg らが報告した NIH 主導の臨床試験）					
NIH 03-H-0193 （2009 年） Scheinberg 2009[1]	重症の再生不良性貧血患者に本剤とシクロスポリンを併用したときの有効性および安全性をシロリムスの併用有無により比較する。	シロリムス併用群（本剤+シクロスポリン+シロリムス）またはシロリムス非併用群（本剤+シクロスポリン）に無作為に割り付けたプロスペクティブ，非盲検試験	• 重症の再生不良性貧血の基準[g]を満たす患者 • 2 歳以上の患者	40 mg/kg/日を 4 日間	本剤投与 77 例（シロリムス併用 35 例，シロリムス併用なし 42 例）
NIH 06-H-0034 （2011 年） Scheinberg 2011[2]	重症の再生不良性貧血患者に本剤とシクロスポリンを併用したときの有効性および安全性を rATG とシクロスポリンの併用と比較する。	本剤群（本剤+シクロスポリン）または rATG 群（rATG+シクロスポリン）に無作為に割り付けたプロスペクティブ，非盲検試験	• 重症の再生不良性貧血の基準[g]を満たす患者 • 2 歳以上の患者	40 mg/kg/日を 4 日間	本剤投与 60 例 （rATG 投与 60 例）

NIH=米国国立衛生研究所，HLA=ヒト白血球抗原，rATG=抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン，TR=テクニカルレポート

a. 再生不良性貧血の基準は Protocol 3-197（appended to TR7244/[redacted]/7244/056）Table 1 に示した。

b. 本剤投与前に死亡した 1 例を含む。

c. Dr. Champlin（1983）[4]による報告では，対照群に割り付けられたのは 21 例、対照群から本剤群にクロスオーバーされたのは 12 例であった。

d. 再生不良性貧血の基準は Protocol 3-198（appended to TR7244/[redacted]/7244/060）に示した。

e. 再生不良性貧血の基準は Champlin 1985[7] に示した。

f. アンドロゲン併用群（本剤+アンドロゲン）またはプラセボ併用群（本剤+プラセボ）の治験参加者は本剤を 1 コース分（8 日間）投与された。その他の治療群の治験参加者は，1）本剤を 2 コース分投与された，2）アンドロゲン併用群およびプラセボ併用群のいずれにも割り付けられなかった，3）モノクローナル抗体製剤（T-101）の治療歴を有する，4）再生不良性貧血と診断されていない，のいずれか一つ以上に該当した（その他の治療群 13 例の内訳は M2.7.6.5 に示した）。

g. 再生不良性貧血の基準は M2.7.3 Table 14 に示した。

1.1.3. 追加の情報源

ファイザー社の安全性データベース

本 2.7.4 項では，1.1.2 項で示したデータ以外にも，ファイザー社の安全性データベースに報告された有害事象に関する情報も記述した。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[a]，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。有害事象，重篤な有害事象および注目すべき有害事象を要約する際は，追加の情報源として当該データベースを利用し，対象疾患を再生不良性貧血または対象疾患を問わず抽出した症例報告について要約した（小児の有害事象の結果では，対象疾患を再生不良性貧血および腎移植として抽出した結果を示した）。また，有害事象名は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）24.0 版を用いてコーディングし，日本語への翻訳は MedDRA 24.0 日本語版を用いた。

指名患者プログラム（Named Patient Program）

欧州連合（EU）各国の医師の要望に応じて，ファイザー社は，EU 各国の国内法に基づき，「指名患者プログラム」または同等の仕組みで本剤を欧州 20 ヵ国で提供している。当該プログラムで本剤を投与された患者に発現した有害事象に関する情報はファイザー社の安全性データベースに集積されている。

ATU プログラム

追加情報として，フランスで実施中の指名患者制度を用いた ATU プログラムからのデータを入手した。当該プロトコル下で入手した本剤の曝露および有害事象のデータを本 2.7.4 項に提示した。曝露データは，データカットオフ日を 2021 年 9 月 30 日として，臨床試験データベースから入手した。有害事象データは，ファイザー社の安全性データベースから入手した。

韓国で実施した製造販売後調査

1996～2002 年に韓国で実施した製造販売後調査で得られた有害事象および重篤な有害事象のデータを本 2.7.4 項に提示した。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 国内で実施した臨床試験

B5411003 試験

治験実施計画書で規定した本剤の用法・用量は，40 mg/kg/日を 4 日間であった。また，本試験期間中，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

[a] 1例とは，有害事象もしくはファイザー社製品に対して疑われる副作用（少なくとも1製品以上で「疑いあり」または「相互作用あり」と判断された場合）の報告1件，またはファイザー社の医療機器を使用して特定の1時点で患者1例に起こったインシデント1件と定義した。本2.7.4項では，一部の古い症例で特定の1時点で患者1例超の発現報告が含まれている可能性がある。

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。

B5411003 試験に組み入れた全 3 例に本剤を治験実施計画書の規定とおりに投与し，全例が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）に含まれた。いずれの治験参加者も投与期間（第 1～4 日）および追跡期間（第 8 日～第 24 週）を完了した。

ATG-AA-1 試験

治験実施計画書で規定した本剤の用法・用量は，10 または 20 mg/kg/日を 8 日間であった。また，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）。

ATG-AA-1 試験に登録された 56 例のうち 41 例が本剤の投与を完了した。

安全性解析対象集団には，以下の理由により本剤を投与しなかった 5 例および本剤を 2 日間のみ投与した 1 例を除く 50 例を含めた。内訳は，25 例が 10 mg/kg/日群，25 例が 20 mg/kg/日群であった。

- 本剤投与前の皮内テストで陽性反応を示した 3 例，本剤投与前に全身状態が悪化した 1 例および同意を撤回した 1 例には本剤の投与を実施しなかったため，当該 5 例をすべての解析から除外した。
- 1 例が，本剤を 2 日間投与した後に偽膜性腸炎から敗血症を合併し，本剤の投与開始後 3 日目に死亡した（Table 17）。本事象は，治験担当医師および症例検討会により本剤との因果関係のない合併症による死亡と判断された。また，2 日間のみの投与では安全性の評価が不能であるとして，当該 1 例をすべての解析から除外した。

1.2.2. 海外で実施した臨床試験

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[a]（Table 4）の曝露状況を本申請に含めた。内訳は，ファイザー社主導の海外 3 試験で 133 例[a]，Scheinberg らが報告した海外 2 試験で 137 例であった。

海外 5 試験では本剤の総投与量が 160 mg/kg（1.2.2.1 項）となる 3 種類の用法・用量を用いており，大多数の治験参加者が治験実施計画書の規定のとおり総投与量 160 mg/kg を投与された。

[a] 3-197 試験において，本剤投与前に死亡した 1 例を含む。

Table 4. 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[1], Scheinberg 2011[2]

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.

1.2.2.1. 治験実施計画書で規定した治療計画

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
- Scheinberg 2009（NIH 03-H-0193）：40 mg/kg/日を 4 日間
- Scheinberg 2011（NIH 06-H-0034）：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を Table 5 に示した。

Table 5.　再生不良性貧血患者を対象とした海外 5 試験における本剤の用法・用量および併用治療

試験番号	
ファイザー社主導の臨床試験	
3-197	本剤 20 mg/kg/日を 8 日間投与した。
3-198	本剤 16 mg/kg/日を 10 日間投与した。 すべての治験参加者に，本剤の投与完了 48 時間後から少なくとも 3 ヵ月間，オキシメトロン 3 mg/kg/日を経口投与した。
5000[a]	本剤 20 mg/kg/日を 8 日間投与した。 アンドロゲン併用群に無作為化された治験参加者には，本剤投与 1 日目から 6 ヵ月間，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/m^2/日を経口投与した。
Scheinberg らが報告した NIH 主導の臨床試験	
Scheinberg 2009 （NIH 03-H-0193）	本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与した。 すべての治験参加者に，本剤投与 1 日目から少なくとも 6 ヵ月間，シクロスポリン 10 mg/kg/日（12 歳未満の小児では 15 mg/kg/日）を投与した。シロリムス非併用群でレスポンダーとなった治験参加者には，本剤投与 6 ヵ月時点から 24 ヵ月時点までシクロスポリンの用量を漸減した。シロリムス併用群では，本剤投与 6 ヵ月時点でシクロスポリンおよびシロリムスの投与を中止した。 シロリムス併用群に無作為化された治験参加者には，本剤投与 1 日目から 6 ヵ月間，シロリムス 2 mg/日（体重 40 kg 未満の小児では 1 mg/m^2/日）を経口投与した。
Scheinberg 2011 （NIH 06-H-0034）	本剤 40 mg/kg/日を 4 日間または rATG 3.5 mg/kg/日を 5 日間投与した。 すべての治験参加者に，本剤投与 1 日目から少なくとも 6 ヵ月間，シクロスポリン 10 mg/kg/日（12 歳未満の小児では 15 mg/kg/日）を投与した。本剤群でレスポンダーとなった治験参加者には，本剤投与 6 ヵ月時点から 24 ヵ月時点までシクロスポリンの用量を漸減した。rATG 群では，本剤投与 6 ヵ月時点でシクロスポリンの投与を中止した。

NIH=米国国立衛生研究所，rATG=抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
a. 併用薬の用法・用量の説明はテクニカルレポートと公表文献（Champlin 1985[7]）で異なるが，本表では Champlin らによって報告された用法・用量を示した。

プレドニゾロン

3-198 試験を除く海外 4 試験では，Table 5 で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。ファイザー社主導の 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。Scheinberg らが報告した海外 2 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。

1.2.2.2. 本剤の曝露状況の推定

ファイザー社主導の海外 3 試験の曝露データは，入手可能であったテクニカルレポート（Table 4）に基づいて手作業で集計した。

本剤の曝露状況の推定方法

本剤の曝露状況は，入手可能であったデータに基づいて以下のように推定した。

- テクニカルレポートから本剤の曝露日数を抽出した。テクニカルレポートでは，正確な曝露日数または曝露日数範囲に該当する治験参加者の頻度分布で示されていることが多かった。曝露日数範囲のみで示されていた場合は，範囲の中央値をそのカテゴリーの治験参加者の推定曝露日数とした。3-197 試験，Scheinberg 2009 および Scheinberg 2011 については曝露日数のデータがないため，治験実施計画書で規定した曝露日数を用いた。

- 人日の値は，曝露日数に曝露例数を乗じて算出した。本剤の曝露期間別の曝露状況を Table 6 に示した。曝露期間の平均値は，総人日を各試験の総例数で除して推定した。各カテゴリーの例数に曝露期間の平均値を乗じて算出した曝露状況を Table 7～Table 10 に示した。

1.2.2.3. 曝露状況（曝露期間および曝露用量）

曝露期間

本剤の曝露期間別の曝露状況を Table 6 に要約した。

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く，大多数が各治験実施計画書で規定した投与日数（8 または 10 日間）で本剤を投与された。

Table 6. Extent of Exposure by Duration (Any Dose)

Aplastic Anaemia						
	Sponsored Controlled Studies[a]		**Published Controlled Studies[b]**		**All AA studies**	
Duration of Exposure (days)	**Persons**	**Person-Time (days)**	**Persons**	**Person-Time (days)**	**Persons**	**Person-Time (days)**
0	0	0	0	0	0	0
1~7	5	24	137	548	142	572
8~14	124	1071	0	0	124	1071
15~21	4	64	0	0	4	64
22 or more	0	0	0	0	0	0
Total	**133[c]**	**1159**	**137**	**548**	**270[c]**	**1707**

Source: Horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin October 2020 Risk Management Plan
For Study 3-197, Scheinberg 2009 and Scheinberg 2011, which did not present any data representing days of exposure, the planned number of days was used.
AA=aplastic anaemia; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam
a. Sponsored controlled studies include Study 3-197; Study 3-198 and Study 5000.
b. Published controlled studies include Study NIH 03-H-0193 and Study NIH 06-H-0034.
c. Includes 1 patient who died before receiving eATG in Study 3-197.

曝露用量

本剤の用量（1 日の投与量）別の曝露状況を Table 7 に要約した。

ファイザー社主導の海外 3 試験では，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。

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。

Table 7. Extent of Exposure, By Total Daily Dose

Aplastic Anaemia						
	Sponsored Controlled Studies[a]		**Published Controlled Studies[b]**		**All AA studies**	
Dose of Exposure (mg/kg/day)	**Persons**	**Person-Time (days)**	**Persons**	**Person-Time (days)**	**Persons**	**Person-Time (days)**
0	0	0	0	0	0	0
0~10	0	0	0	0	0	0
10~20	133	1159	0	0	133	1,159
20~39	0	0	0	0	0	0
40	0	0	137	548	137	548
Unknown	0	0	0	0	0	0
Total[c]	**133[d]**	**1159**	**137**	**548**	**270[d]**	**1707**

Source: Horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin October 2020 Risk Management Plan
For Study 3-197, Scheinberg 2009 and Scheinberg 2011, which did not present any data representing days of exposure, the planned number of days was used.
Dose ranges: 0-10=0-10.45; 10-20=10.50-20.49; 20-39=20.50-39.99
AA=aplastic anaemia; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam
a. Sponsored controlled studies include Study 3-197; Study 3-198 and Study 5000.
b. Published controlled studies include Study NIH 03-H-0193 and Study NIH 06-H-0034.
c. Differences of 1 day may be seen between the person-time presented in the total row as compared to the sum of the patient-time across all categories of this table. This is due to rounding of the estimated patient-time in each category.
d. Includes 1 patient who died before receiving eATG in Study 3-197.

1.2.2.4. 曝露状況（人口統計学的特性による部分集団解析）

性別

性別の曝露状況を Table 8 に要約した。

海外 5 試験で本剤を投与した 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。

Table 8. Extent of Exposure, By Sex

Aplastic Anaemia						
	Sponsored Controlled Studies[a]		**Published Controlled Studies[b]**		**All AA studies**	
Sex	**Persons**	**Person-Time (days)**	**Persons**	**Person-Time (days)**	**Persons**	**Person-Time (days)**
Female	34	311	59	236	93	547
Male	29	268	78	312	107	580
Unknown	70	580	0	0	70	580
Total[c]	**133[d]**	**1159**	**137**	**548**	**270[d]**	**1707**

Source: Horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin October 2020 Risk Management Plan
For Study 3-197, Scheinberg 2009 and Scheinberg 2011, which did not present any data representing days of exposure, the planned number of days was used.
AA=Aplastic Anaemia; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam
a. Sponsored controlled studies include Study 3-197; Study 3-198 and Study 5000.
b. Published controlled studies include Study NIH 03-H-0193 and Study NIH 06-H-0034.
c. Differences of 1 day may be seen between the person-time presented in the total row as compared to the sum of the patient-time across all categories of this table. This is due to rounding of the estimated patient-time in each category.
d. Includes 1 patient who died before receiving eATG in Study 3-197.

年齢

年齢別の曝露状況を Table 9 に要約した。

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 12/63 例（約 19%），15～44 歳が 37/63 例（約 59%），45 歳以上が 14/63 例（約 22%）であった。

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]。

[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。

Table 9. Extent of Exposure, By Age Group

Aplastic Anaemia						
	Sponsored Controlled Studies[a]		**Published Controlled Studies[b]**		**All AA studies**	
Age range (years)	**Persons**	**Person-Time (days)**	**Persons**	**Person-Time (days)**	**Persons**	**Person-Time (days)**
<5	4	39	0	0	4	39
5~14	8	77	0	0	8	77
15~24	16	146	0	0	16	146
25~34	13	118	0	0	13	118
35~44	8	71	0	0	8	71
≥45	14	128	0	0	14	128
Unknown[c]	70	580	137	548	207	1128
Total	**133[d]**	**1159**	**137**	**548**	**270[d]**	**1707**

Source: Horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin October 2020 Risk Management Plan
For Study 3-197, Scheinberg 2009 and Scheinberg 2011, which did not present any data representing days of exposure, the planned number of days was used.
AA=aplastic anaemia; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam
a. Sponsored controlled studies include Study 3-197; Study 3-198 and Study 5000.
b. Published controlled studies include Study NIH 03-H-0193 and Study NIH 06-H-0034.
c. Patients in studies that reported age as mean/median and standard deviation were accounted for in the "Unknown" category in this table.
d. Includes 1 patient who died before receiving eATG in Study 3-197.

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（Table 10）。

Table 10. Extent of Exposure, By Race

Aplastic Anaemia						
	Sponsored Controlled Studies[a]		**Published Controlled Studies[b]**		**All AA studies**	
Race	**Persons**	**Person-Time (days)**	**Persons**	**Person-Time (days)**	**Persons**	**Person-Time (days)**
Unknown	133[d]	1159	137	548	270[d]	1707
Total[c]	**133[d]**	**1159**	**137**	**548**	**270[d]**	**1707**

Source: Horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin October 2020 Risk Management Plan
For Study 3-197, Scheinberg 2009 and Scheinberg 2011, which did not present any data representing days of exposure, the planned number of days was used.
AA=aplastic anaemia; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam
a. Sponsored controlled studies include Study 3-197; Study 3-198 and Study 5000.
b. Published controlled studies include Study NIH 03-H-0193 and Study NIH 06-H-0034.
c. Differences of 1 day may be seen between the person-time presented in the total row as compared to the sum of the patient-time across all categories of this table. This is due to rounding of the estimated patient-time in each category.
d. Includes 1 patient who died before receiving eATG in Study 3-197.

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 国内で実施した臨床試験

B5411003 試験

B5411003 試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性を Table 11 に示した。本試験の治験参加者は 1[redacted] 歳の[redacted]性 1 例，ならびに 2[redacted] 歳および 4[redacted] 歳の[redacted]性 2 例であった。

Table 11. Demographic Characteristics - Safety Analysis Set (Protocol B5411003)
Treatment Group: PF-06462700 40 mg/kg/day

Subject ID	Age (Years)	Sex	Weight (kg)	Race	Ethnicity
[redacted]	4[redacted]	[redacted]	6[redacted].3	ASIAN	NOT HISPANIC OR LATINO
	1[redacted]	[redacted]	4[redacted].1	ASIAN	NOT HISPANIC OR LATINO
	2[redacted]	[redacted]	5[redacted]	ASIAN	NOT HISPANIC OR LATINO

Source: M2.7.6.6 Table 6-4

ATG-AA-1 試験

ATG-AA-1 試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性を Table 12 に示した。ベースラインの疾患の重症度は，10 mg/kg/日群では重症例が多かったが，20 mg/kg/日群では重症例および中等症例がほぼ同数であり，重症度分布に用量群間で違いが認められた（p=0.080）。

Table 12.　症例の背景：ATG-AA-1 試験（安全性解析対象集団）

項目		10 mg/kg/日群	20 mg/kg/日群	計	検定 [a]
症例数		25	25	50	-
性別	男	14	16	30	p=0.773
	女	11	9	20	
年齢（歳）	20 未満	2	2	4	p=0.269
	20 以上 30 未満	6	5	11	
	30 以上 40 未満	2	4	6	
	40 以上 50 未満	2	7	9	
	50 以上 60 未満	7	2	9	
	60 以上	6	5	11	
身長（cm）	平均（標準偏差）	159.7 (9.11)	164.4 (8.56)	-	p=0.062[b]
	中央値	158.6	164.0	-	-
体重（kg）	平均（標準偏差）	55.9 (9.86)	59.0 (10.43)	-	P=0.296[b]
	中央値	55.0	56.0	-	-
投与前重症度	中等症	6	13	19	p=0.080
	重症	19	12	31	
パフォーマンスステータス[c]	0	10	12	22	p=0.367
	1	10	12	22	
	2	4	1	5	
	3	1	0	1	
罹病期間	2 年未満	17	15	32	p=0.768
	2 年以上	8	10	18	
既往歴	無	14	14	28	p=1.000
	有	11	11	22	
合併症	無	15	16	31	p=1.000
	有	10	9	19	
皮内反応	陰性	24	24	48	p=1.000
	陽性	1	1	2	
試験開始前1ヵ月以内の輸血	無	4	7	11	p=0.495
	有	21	18	39	
治療歴	無	6	8	14	p=0.753
	有	19	17	36	

Source: 旧資料概要 表ト-4（M1.13.4）
WHO=世界保健機関
a. Peason の χ^2 検定
b. t-検定
c. WHO のパフォーマンスステータス

1.3.2. 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 試験で本剤を投与した 270 例の人口統計学的特性を 1.2.2.4 項ならびに Table 8，Table 9 および Table 10 に示した。この他に人口統計学的特性に関する情報は得られなかった。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

<u>有害事象の集計および要約の方法</u>

国内で実施した臨床試験

B5411003 試験

安全性解析対象集団を対象として治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象を MedDRA 器官別大分類（SOC）および基本語（PT）別に集計した。また，臨床検査およびバイタルサインの結果も示した。有害事象名は MedDRA 24.0 版を用いて現代の用語にコーディングした。また，MedDRA 24.0 日本語版を用いて，有害事象を日本語へ翻訳した。

ATG-AA-1 試験

本剤投与開始から 6 ヵ月後までに発現した有害事象および随伴症状を収集し，その症状，程度，発現時期，処置および経過を記録した。また，発現した有害事象および随伴症状と治験薬との因果関係を判定した。さらに，症状が消失するまで可能な限り追跡調査を実施することとした。

海外で実施した臨床試験

手作業による集計

- ファイザー社主導の海外 3 試験で報告された有害事象
    - 治験薬と関連のある有害事象：1970 年代後半および 1980 年代前半に実施したファイザー社主導の海外 3 試験の古い試験では，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。
- Scheinberg らが報告した海外 2 試験で報告された安全性データ
    - 公表文献で記述された情報および FOIA により追加で入手した情報
- 本申請にあたり，ファイザー社のテクニカルレポートおよび Scheinberg らの文献で報告された有害事象データについては，医師の有資格者が手作業で集計した。医学的判断に基づいて，原資料または文献で報告された有害事象名は MedDRA 23.0 版を用いて最新の MedDRA 用語にコーディングした。また，MedDRA 23.0 日本語版を用いて，有害事象を日本語へ翻訳した。

併合解析

- 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 試験のデータをそれぞれ併合し，有害事象の発現状況を要約した。

有害事象の集計基準，集計方法および報告に関する相違点

- ファイザー社主導の海外 3 試験の古い試験のデータ（ファイザー社主導の海外 3 試験のテクニカルレポート）と新しい試験のデータ（Scheinberg 2009 および Scheinberg 2011）は，有害事象の集計基準および集計方法が異なる。古い試験では本剤と「関連あり（related）」と判断された有害事象のみが集計されたが，新しい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）が集計されたことに特に留意が必要である。また，古い試験では有害事象の重篤性および転帰に関する情報は得られなかった。

- ファイザー社主導の海外 3 試験のテクニカルレポートでは，MedDRA のような標準辞書を用いた有害事象名のコーディングを行っていない。このため，有害事象を試験間で異なる用語にコーディングした可能性があり，当時選択した用語が現在の有害事象のコーディング方法に基づいて選択される用語とは異なる可能性がある。例えば，新しい試験では「血清病」として報告されることが多い有害事象を古い試験では「血清病」ではなく「血清病の個々の症状」で報告された可能性がある。電子データがないため，ファイザー社主導の海外 3 試験で報告された有害事象を電子的にコーディング，再コーディングまたは再解析することは不可能であった。

安全性データベースからの症例報告

- 本剤を投与した臨床試験で報告された有害事象に関する追加の情報源として，ファイザー社の安全性データベースを用いた。

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1. 国内で実施した臨床試験

B5411003 試験

再生不良性貧血患者を対象とした B5411003 試験で報告された治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 13 に，治験薬と関連のある有害事象を Table 14 に示した。

B5411003 試験で本剤の投与を受けた全 3 例に 1 件以上の有害事象が認められた。多く認められた有害事象は，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。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。

この他の有害事象の詳細は M2.7.6.6 に示した。

Table 13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocol B5411003)

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06462700 40 mg/kg/day N=3 n (%)
With Any adverse event	3 (100)
ENDOCRINE DISORDERS	1 (33.3)
Adrenal insufficiency	1 (33.3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	3 (100)
Abdominal pain	2 (66.7)
Constipation	1 (33.3)
Dental caries	1 (33.3)
Gastrointestinal disorder	1 (33.3)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (33.3)
Nausea	2 (66.7)
Proctalgia	1 (33.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (66.7)
Feeling abnormal	1 (33.3)
Infusion site extravasation	1 (33.3)
Oedema	1 (33.3)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	2 (66.7)
Hypogammaglobulinaemia	1 (33.3)
Serum sickness	1 (33.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (66.7)
Cytomegalovirus infection	1 (33.3)
Cytomegalovirus viraemia	1 (33.3)
Staphylococcal infection	1 (33.3)
INVESTIGATIONS	3 (100)
Alanine aminotransferase increased	1 (33.3)
Aspartate aminotransferase increased	1 (33.3)
Blood bilirubin increased	1 (33.3)
Blood creatinine increased	1 (33.3)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (33.3)
C-reactive protein increased	1 (33.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (33.3)
Lymphocyte count decreased	1 (33.3)
Oxygen saturation abnormal	1 (33.3)
White blood cell count decreased	1 (33.3)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	3 (100)
Hyperglycaemia	2 (66.7)
Hypokalaemia	1 (33.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (33.3)
Tremor	1 (33.3)
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (33.3)
Insomnia	1 (33.3)
RENAL AND URINARY DISORDERS	2 (66.7)
Proteinuria	1 (33.3)
Renal impairment	1 (33.3)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1 (33.3)
Genital haemorrhage	1 (33.3)

Table 13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Protocol B5411003)

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06462700 40 mg/kg/day N=3 n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (33.3)
Productive cough	1 (33.3)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (33.3)
Acne	1 (33.3)
Dry skin	1 (33.3)
Nail bed inflammation	1 (33.3)
VASCULAR DISORDERS	2 (66.7)
Hypertension	2 (66.7)

Source: B5411003 CSR Table 18
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to lag days after last dose of study drug.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

Table 14. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set (Protocol B5411003)

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06462700 40 mg/kg/day N=3 n (%)
With Any adverse event	3 (100)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (33.3)
Abdominal pain	1 (33.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (66.7)
Feeling abnormal	1 (33.3)
Infusion site extravasation	1 (33.3)
Oedema	1 (33.3)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 (33.3)
Serum sickness	1 (33.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (66.7)
Cytomegalovirus infection	1 (33.3)
Cytomegalovirus viraemia	1 (33.3)
INVESTIGATIONS	2 (66.7)
Blood creatinine increased	1 (33.3)
Lymphocyte count decreased	1 (33.3)
White blood cell count decreased	1 (33.3)

Source: B5411003 CSR Table 19
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to lag days after last dose of study drug.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

ATG-AA-1 試験

安全性解析集団に含めた全 50 例（各群 25 例）に 1 件以上の有害事象が認められたが，いずれの事象も対症療法などにより消失した。

ATG-AA-1 試験の安全性解析対象集団について，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）を Table 15 に示した。

多く認められた副作用（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。

発熱・高熱は，10 mg/kg/日群で 13 例，20 mg/kg/日群で 7 例の計 20/50 例（40%）に発現したが，本剤投与期間中は全 50 例に体温の上昇が認められた。各治験参加者の最高体温は 36.8℃～40.4℃ であり，感染症による発熱を除き，発熱の発現時期は本剤投与期間から本剤投与終了後 1 週間までであったが，体温の平均値の推移から，本剤投与 1 日目に発熱の発現頻度が高いことが示唆された。血清病は，疑いのある症例を含めて 8/50 例（16%）のみに報告されたが，一部の治験参加者で発熱とともに発疹，関節痛，筋肉痛，胸痛，腰痛および頭痛が報告されており，これらの事象は血清病に伴うものである可能性が考えられた。

Table 15.　本剤の副作用項目一覧表：ATG-AA-1 試験（安全性解析対象集団）

項目	10 mg/kg/日群 N=25 n (%)	20 mg/kg/日群 N=25 n (%)	計 N=50 n (%)
肝臓			
GOT 上昇	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
GPT 上昇	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
ALP 上昇	0	1 (4.0)	1 (2.0)
LDH 上昇	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
γ-GTP 上昇	0	1 (4.0)	1 (2.0)
総ビリルビン上昇	1 (4.0)	0	1 (2.0)
腎臓			
急性糸球体腎炎様症状（血圧上昇，血尿，乏尿，たん白尿，浮腫，体重増加）	0	1 (4.0)	1 (2.0)
たん白尿	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
血液			
出血傾向	0	1 (4.0)	1 (2.0)
歯肉出血	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
血腫 [a]	2 (8.0)	0	2 (4.0)
過敏症			
発疹，皮疹，膨疹	16 (64.0)	18 (72.0)	34 (68.0)
全身浮腫	0	1 (4.0)	1 (2.0)
浮腫	1 (4.0)	0	1 (2.0)
アナフィラキシーショック	0	1 (4.0)	1 (2.0)
血清病 [b]	3 (12.0)	5 (20.0)	8 (16.0)

Table 15.　本剤の副作用項目一覧表：ATG-AA-1 試験（安全性解析対象集団）

項目	10 mg/kg/日群 N=25 n (%)	20 mg/kg/日群 N=25 n (%)	計 N=50 n (%)
眼瞼腫脹	0	1 (4.0)	1 (2.0)
眼瞼浮腫	1 (4.0)	0	1 (2.0)
両季肋部痛	1 (4.0)	0	1 (2.0)
側腹部痛 [c]	2 (8.0)	0	2 (4.0)
呼吸器			
咽頭痛	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
咽頭不快感	1 (4.0)	0	1 (2.0)
過呼吸	0	1 (4.0)	1 (2.0)
呼吸困難	0	2 (8.0)	2 (4.0)
肺うっ血	0	1 (4.0)	1 (2.0)
低酸素血症	0	1 (4.0)	1 (2.0)
間質性肺炎	0	1 (4.0)	1 (2.0)
消化器			
口内炎 [d]	3 (12.0)	4 (16.0)	7 (14.0)
口腔内白斑	0	1 (4.0)	1 (2.0)
口渇	2 (8.0)	0	2 (4.0)
口角炎 [e]	2 (8.0)	0	2 (4.0)
歯痛	0	1 (4.0)	1 (2.0)
歯周炎，歯肉炎	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
しゃっくり（吃逆）	0	2 (8.0)	2 (4.0)
悪心・嘔吐	6 (24.0)	6 (24.0)	12 (24.0)
心窩部不快感（重苦しさ）	1 (4.0)	0	1 (2.0)
吐血	1 (4.0)	0	1 (2.0)
食欲不振	1 (4.0)	0	1 (2.0)
腹部膨満感	1 (4.0)	0	1 (2.0)
下腹部痛	1 (4.0)	0	1 (2.0)
下痢	1 (4.0)	6 (24.0)	7 (14.0)
便秘	0	1 (4.0)	1 (2.0)
循環器			
心室性期外収縮	0	2 (8.0)	2 (4.0)
血圧低下	0	2 (8.0)	2 (4.0)
高血圧	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
徐脈	1 (4.0)	0	1 (2.0)
不整脈	0	3 (12.0)	3 (6.0)
動悸	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
精神・神経			
頭痛，頭重	12 (48.0)	14 (56.0)	26 (52.0)
ふらつき	0	1 (4.0)	1 (2.0)
しびれ感 [f]	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
皮膚			
紅斑	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
掻痒感	11 (44.0)	18 (72.0)	29 (58.0)
紫斑 [g]	4 (16.0)	4 (16.0)	8 (16.0)

Table 15.　本剤の副作用項目一覧表：ATG-AA-1 試験（安全性解析対象集団）

項目	10 mg/kg/日群 N=25 n (%)	20 mg/kg/日群 N=25 n (%)	計 N=50 n (%)
点状出血	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
筋・骨格			
関節痛	12 (48.0)	11 (44.0)	23 (46.0)
胸・背部痛	6 (24.0)	8 (32.0)	14 (28.0)
筋肉痛	3 (12.0)	6 (24.0)	9 (18.0)
腰痛	4 (16.0)	3 (12.0)	7 (14.0)
下肢痛（腰～下肢痛）	0	1 (4.0)	1 (2.0)
下肢痛（ギランバレー症候群様症状）	1 (4.0)	0	1 (2.0)
歩行困難（ギランバレー症候群様症状）	1 (4.0)	0	1 (2.0)
細網内皮系			
リンパ節腫脹	3 (12.0)	1 (4.0)	4 (8.0)
その他			
発熱，高熱[h]	13 (52.0)	7 (28.0)	20 (40.0)
熱感	19 (76.0)	21 (84.0)	40 (80.0)
顔面紅潮	1 (4.0)	0	1 (2.0)
悪寒	7 (28.0)	17 (68.0)	24 (48.0)
振戦，戦慄	1 (4.0)	4 (16.0)	5 (10.0)
発汗	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
発赤[i]	0	1 (4.0)	1 (2.0)
投与部疼痛	3 (12.0)	5 (20.0)	8 (16.0)
胸部圧迫感	0	1 (4.0)	1 (2.0)
腹部拒握感	0	1 (4.0)	1 (2.0)
嗄声	1 (4.0)	0	1 (2.0)
鼻汁	1 (4.0)	0	1 (2.0)
下肢脱力感	1 (4.0)	0	1 (2.0)
倦怠感[j]	6 (24.0)	4 (16.0)	10 (20.0)
下肢倦怠感	1 (4.0)	0	1 (2.0)

Source: 旧資料概要 表ト-12（M1.13.4）
ALP=アルカリホスファターゼ，γ-GTP=ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ，GOT=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，GPT=グルタミン酸ピルビン酸転移酵素，LDH=乳酸脱水素酵素
a. 口唇血腫，皮下血腫
b. コメントを含め「血清病」の報告があった件数
c. 側腹部痛，鼠径～側腹部痛
d. 頬粘膜アフタを含む
e. 両口角亀裂を含む
f. 手指しびれ感，足底しびれ感
g. 血小板減少による紫斑，皮下出血斑を含む
h. 副作用として報告された件数
i. 手掌発赤
j. 全身倦怠感を含む

2.1.1.2. 海外で実施した臨床試験

有害事象データを有する治験参加者は，ファイザー社主導の海外 3 試験で 109 例，Scheinberg らが報告した海外 2 試験で 137 例であった。再生不良性貧血患者を対象とした海外 5 試験の試験期間中に報告された有害事象の併合解析結果の要約を Table 16 に示した。

- 1970 年代後半および 1980 年代前半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。当該試験では，本剤を 16 mg/kg/日で 10 日間または 20 mg/kg/日で 8 日間投与した。
    - 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（Table 16）。
- Scheinberg らが報告した海外 2 試験（Scheinberg 2009 および Scheinberg 2011）のデータを併合した。当該試験では，本剤を 40 mg/kg/日で 4 日間投与した。
    - 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（Table 16）。

再生不良性貧血患者を対象とした海外 5 試験で報告された試験別の有害事象は APPENDIX TABLE 1 に要約した。

Table 16. Number (%) of Patients With Adverse Events - 5 Clinical Trials in Patients With Aplastic Anaemia (Pooled by Dosage)

System Organ Class	eATG Dosing			
	Scheinberg studies 40 mg/kg/day for 4 days[a] N=137		Sponsored 16 mg/kg/day for 10 days or 20 mg/kg/day for 8 days[b] N=109	
Preferred Term	n	%	n	%
	All Causality Adverse Events[c]		Treatment-Related Adverse Events	
Infections and Infestations				
Herpes simplex	3	2.2	0	0.0
Infection	28	20.4	11	10.1
Localized infection	71	51.8	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders				
Leukopenia	2	1.5	0	0.0
Thrombocytopenia	1	0.7	1	0.9
Lymphadenopathy	0	0.0	5	4.6
Haemolysis	3	2.2	0	0.0
Neutropenia	30	21.9	0	0.0
Immune system disorders				
Anaphylactic reaction	0	0.0	1	0.9
Serum sickness	23	16.8	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders				

Table 16. Number (%) of Patients With Adverse Events - 5 Clinical Trials in Patients With Aplastic Anaemia (Pooled by Dosage)

System Organ Class	eATG Dosing			
	Scheinberg studies 40 mg/kg/day for 4 days[a] N=137		Sponsored 16 mg/kg/day for 10 days or 20 mg/kg/day for 8 days[b] N=109	
Preferred Term	**n**	**%**	**n**	**%**
	All Causality Adverse Events[c]		**Treatment-Related Adverse Events**	
Hyperglycaemia	3	2.2	0	0.0
Psychiatric disorders				
Agitation	1	0.7	0	0.0
Nervous system disorders				
Convulsion	1	0.7	2	1.8
Paraesthesia	3	2.2	0	0.0
Headache	13	9.5	16	14.7
Dizziness	1	0.7	2	1.8
Syncope	2	1.5	0	0.0
Cardiac disorders				
Bradycardia	2	1.5	6	5.5
Tachycardia	4	2.9	1	0.9
Vascular disorders				
Thrombophlebitis	0	0.0	5	4.6
Hypertension	17	12.4	11	10.1
Hypotension	4	2.9	9	8.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Dyspnoea	6	4.4	1	0.9
Pleural effusion	0	0.0	4	3.7
Cough	6	4.4	0	0.0
Epistaxis	4	2.9	0	0.0
Gastrointestinal disorders				
Nausea	8	5.8	9	8.3
Stomatitis	4	2.9	0	0.0
Vomiting	7	5.1	6	5.5
Abdominal pain upper	0	0.0	9	8.3
Diarrhoea	18	13.1	9	8.3
Abdominal pain	9	6.6	1	0.9
Gastrointestinal haemorrhage	2	1.5	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash	31	22.6	95	87.2
Dermatitis allergic	0	0.0	1	0.9
Pruritus	0	0.0	5	4.6
Urticaria	3	2.2	9	8.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Arthralgia	1	0.7	62	56.9
Back Pain	3	2.2	1	0.9
Myalgia	3	2.2	1	0.9
Renal and urinary disorders				
Proteinuria	0	0.0	2	1.8
General disorders and administration site conditions				
Chills	7	5.1	61	56.0

Table 16. Number (%) of Patients With Adverse Events - 5 Clinical Trials in Patients With Aplastic Anaemia (Pooled by Dosage)

System Organ Class	eATG Dosing			
	Scheinberg studies 40 mg/kg/day for 4 days[a] N=137		Sponsored 16 mg/kg/day for 10 days or 20 mg/kg/day for 8 days[b] N=109	
Preferred Term	n	%	n	%
	All Causality Adverse Events[c]		Treatment-Related Adverse Events	
Pyrexia	40	29.2	47	43.1
Chest pain	5	3.6	4	3.7
Oedema	19	13.9	6	5.5
Malaise	3	2.2	0	0.0
Infusion site erythema	1	0.7	0	0.0
Pain	37	27.0	0	0.0
Investigations				
Renal function test abnormal	9	6.6	3	2.8
Liver function test abnormal	27	19.7	5	4.6
Eye disorders				
Periorbital oedema	0	0.0	1	0.9

eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam

a. 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).

b. 16 mg/kg/day or 20 mg/kg/day, N=109; compiled from Technical Reports for Studies 3-197, 3-198, 5000.

c. In the older sponsored studies, investigators were to report only adverse events they considered related to study medication; in the more recent Scheinberg studies, investigators reported all adverse events, regardless of causality.

<u>本剤の用法・用量が有害事象の発現頻度に及ぼす影響</u>

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）と Scheinberg らが報告した海外 2 試験（Scheinberg 2009 および Scheinberg 2011）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。

<u>有害事象名の違いに関する具体例</u>

本剤の用法・用量を高用量で短期間（40 mg/kg/日を 4 日間）とした理由は，血清病の発現割合を減らすためであった。血清病（PT）が実際に報告されたのは Scheinberg らが報告した海外 2 試験（40 mg/kg/日 4 日間投与下で血清病の発現割合 17%）のみであり，ファイザー社主導の海外 3 試験（16 mg/kg/日 10 日間または 20 mg/kg/日 8 日間投与下）では報告されなかったが，これは有害事象名および有害事象の報告方法の違いが最も大きな要因と考えられた。すなわち，現在の有害事象報告では，治験責任医師が血清病の症状を観察した場合，その事象を診断名の「血清病」として報告するが，古い試験（ファイザー社主導の海外 3 試験）では担当医師が血清病を示唆する個々の症状を報告したと考えられる。血清病を示唆する症状には，発疹（発現割合はファイザー社主導の海外 3 試験で 87%，Scheinberg らが報告した海外 2 試験で 23%，以下同順），関節痛（57%，0.7%），悪寒（56%，5.1%），そう痒症（4.6%，0.0%）および発熱

（43%，29%）などがあり，試験間での発現割合の違いは上述の有害事象の報告方法の違いが一因と考えられる。

有害事象の報告基準の違いに関する具体例

ファイザー社主導の海外 3 試験では，治験責任医師は本剤と「関連あり（related）」と判断した有害事象のみを報告したが，Scheinberg らが報告した海外 2 試験では，治験責任医師は治験薬との因果関係に関わらずすべての有害事象を報告した。感染（PT）および限局性感染（PT）の発現割合は，ファイザー社主導の海外 3 試験（10.1%および 0%）と比較して Scheinberg らが報告した海外 2 試験（20.4%および 51.8%）で高かった。Scheinberg らが報告した海外 2 試験で報告された限局性感染（PT）の大部分（70%）が軽度または中等度の上気道感染または消化管感染であり，治験薬と「関連なし（unrelated）」または「恐らく関連なし（unlikely related）」と判断された。したがって，上記事象の発現割合の違いは，有害事象の報告基準の違いが影響した可能性が高いと考えられた。

併用薬など他の因子の影響に関する具体例

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 試験の間で有害事象の発現頻度に差が認められた一因として併用薬など他の因子の影響も考えられた。例えば，肝機能検査異常の発現割合は，ファイザー社主導の海外 3 試験（4.6%）と比較して Scheinberg らが報告した海外 2 試験（20%）で高かった。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ていたが，シクロスポリンの併用は肝機能異常を引き起こす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の発現割合が高かったのは，シクロスポリンの併用が一因であると考えられた。

また，Scheinberg らが報告した海外 2 試験では，血清病の予防を目的として，本剤の初回投与前にすべての治験参加者にプレドニゾロンの経口投与を開始し 10 日間継続した後，プレドニゾロンの投与量を 7 日間かけて漸減した。一方，ファイザー社主導の海外 2 試験（3-197 試験および 5000 試験）では，プレドニゾロンの投与は本剤投与 8 日目（本剤の最終投与日）まで開始されず，3-198 試験ではプレドニゾロンの投与は治験実施計画書で規定されなかった。皮膚反応関連事象の発現割合は，Scheinberg らが報告した海外 2 試験（発疹 22.6%，蕁麻疹 2.2%）と比較してファイザー社主導の海外 3 試験（発疹 87.2%，蕁麻疹 8.3%）で高かったが，これはプレドニゾロンの併用の違いによると考えられた。

2.1.2. 死亡

本項では，再生不良性貧血患者を対象とした国内 2 試験および海外 5 試験で報告された死亡に関する情報を記述した。

国内で実施した臨床試験

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（Table 17）。なお，本剤を 2 日間投与された 1 例（症例番号 [redacted]）は 1.2.1 項で述べた理由のため，安全性解析対象集団には含めなかった。死亡した 3 例のうち 1 例（症例番号 [redacted]）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（症例番号 [redacted]）は，本剤投与終了 1 ヵ月後に肺炎により死亡した。当該 2 例の死亡は本剤と関連なしと判断された。残りの 1 例（症例番号 [redacted]）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。遺族の同意が得られず剖検所見が得られなかったため，死亡に至る経緯に対する本剤の関与は明確ではないが，肝障害と本剤との関連性が強く疑われた。

Table 17.　死亡例一覧：ATG-AA-1 試験

症例番号	年齢	性別	用量群	AA の重症度	有害事象または随伴症状	発現日 [a]	消失日 [b]	因果関係
[redacted]	6[redacted] 歳	女	10 mg/kg/日	重症	肝機能障害	4 日目	消失せず死亡	有
					嘔吐，吐血	5 日目	消失せず死亡	不明
[redacted]	6[redacted] 歳	男	10 mg/kg/日	重症	下痢，発熱	3 日目	消失せず死亡	無
[redacted]	2[redacted] 歳	女	10 mg/kg/日	重症	発疹，頸部リンパ節腫脹	9 日目	9 日	有
					肺炎，肺出血，播種性血管内凝固症候群	37 日目	消失せず死亡	無

Source: 旧資料概要 表ト-13（M1.13.4）
AA=再生不良性貧血
a. 本剤投与開始後経過日数
b. 症状発現後経過期間

<u>海外で実施した臨床試験</u>

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[4]）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

3-197 試験の死亡に関する情報は，Dr. Champlin（1983）[4] 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。本剤群で本剤の投与を受けた 20 例のうち，3 例が最初の 3 ヵ月間の観察期間中に感染もしくは出血，またはその両方により死亡し，3 例が最初の観察期間後に死亡した。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 例のうち，4 例が死亡した。全体では，実際に本剤の投与を受けた 10 例が 18 ヵ月間の追跡期間中に死亡したが，いずれも治験薬の投与開始後 12 ヵ月以内の死亡であった。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

3-198 試験（TR 7244/[redacted]/7244/060）では，本剤の投与を受けた 42 例のうち 12 例が 18 ヵ月間の追跡期間中に死亡した。治療群別の死亡の内訳は，ミスマッチ骨髄移植併用群で 5 例［投与 2 ヵ月目（4 例），投与 16 ヵ月目（1 例）］，非併用群で 7 例［投与後 2 ヵ月以内（5 例），投与 7 ヵ月目（1 例），投与 9 ヵ月目（1 例）］であった。この他に，当該死亡例に関する情報は得られなかった。

5000 試験

5000 試験（TR 9154/[redacted]/004）では，本剤の投与を受けた 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

Scheinberg 2009（NIH 03-H-0193 試験）

Scheinberg 2009[1] では，本剤の投与を受けた 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。

[a] 5000 試験の死亡については，2.1.1 項および 2.1.5 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 2.1.1 項および 2.1.5 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。

Scheinberg 2011（NIH 06-H-0034 試験）

Scheinberg 2011[2] では，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。抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（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。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

2.1.3.1. 重篤な有害事象（国内で実施した臨床試験）

B5411003 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

ATG-AA-1 試験で認められた重篤な有害事象の一覧を Table 18 に示した。

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。

Table 18. 重篤な有害事象の一覧：ATG-AA-1 試験

症例番号	年齢	性別	用量群	AA の重症度	有害事象または随伴症状	発現日 [a]	消失日 [b]	因果関係
[redacted]	2[redacted] 歳	男	20 mg/kg/日	中等症	アナフィラキシーショック 呼吸困難，全身浮腫，血圧低下	1 日目	1 日	有

Source: 旧資料概要 表ト-13（M1.13.4）
AA=再生不良性貧血
a. 本剤投与後開始後経過日数
b. 症状発現後経過期間

2.1.3.2. 重篤な有害事象（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 年代後半および 1980 年代前半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[a]。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（Scheinberg 2009 および Scheinberg 2011）

治験薬投与後から追跡期間までに，Scheinberg 2009 および Scheinberg 2011 で認められた重篤な有害事象の要約をそれぞれ Table 19 および Table 20 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。

Scheinberg 2009 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。

[a] 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。

Table 19. Serious Adverse Events 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
Haemorrhage			
Central Nervous System	Cerebrovascular accident, subarachnoid	1	1
Gastrointestinal	Gastrointestinal bleeding, rectal	0	4
Genitourinary	Menorrhagia	2	1
Ears, nose and throat	Epistaxis	0	1
Infections			
Ear, nose and throat	Otitis media	0	1
Ear, 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
Fever without neutropenia	Fever without neutropenia, no obvious source of infection	1	1
Gastrointestinal	Appendicitis, cholecystitis, *Clostridium difficile* colitis, gastroenteritis	4	3
Genitourinary	Urinary tract infection *(Escherichia coli)*	1	0
Respiratory	Pneumonia	1	1
Viral	*Herpes simplex* oral, perianal	1	1
Neurology	Posterior reversible encephalopathy syndrome (tonic-clonic seizure)	1	0
Other Adverse Events			
Lipid	Hypercholesterolemia (>240 mg/dL)	3	23
	Hypertriglyceridemia (>200 mg/dL)	8	29
Neurology	Posterior reversible encephalopathy syndrome (headache)	1	0
Infections/viral	Mouth sores presumed *Herpes simplex*	5	6
	Mouth sores confirmed *Herpes simplex*	2	5

Source: Scheinberg 2009[1] Table 2
eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; CsA=cyclosporine

Table 20. Serious Adverse Events 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
Chest pain	1	0
Haemolysis[a]	0	1
Supraventricular tachycardia	0	1
Azotaemia	1	0
PRES	0	1
Haemorrhage		
CNS	0	1
Vitreous	0	1
Hematemesis	0	1
Epistaxis	1	1
Menorrhagia	2	0
Haemoptysis	1	0
Infection		
Neutropenic fever, negative cultures	23	16
Neutropenic fever, positive cultures	17	14
Polymicrobial[b]	0	6
Pneumonia[c]	1	3
Necrotizing fasciitis[d]	0	1
Clostridium difficile	2	2
Retropharyngeal abscess	0	1
Peri-rectal abscess	0	1
Peri-orbital cellulitis	1	0
Tonsillitis/pharyngitis	2	1
Appendicitis/typhlitis	0	4
Otitis media	1	0
Epididymitis	0	1
Upper respiratory infection[e]	5	1
Other	9	11

Source: Scheinberg 2011[2], Supplemental Table 1
Serious adverse events summarized are those that resulted in hospital admission, prolonged hospitalization, or death. Events shown are those that occurred after the first cycle of immunosuppression. Repeated hospitalizations in the same subject were counted as separate events.
ATG=anti-thymocyte immunoglobulin; CNS=central nervous system; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; PRES=posterior reversible encephalopathy syndrome
a. Haemolysis occurred after ATG infusion in a patient with a large underlying paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone.
b. Patients with multiple microbial isolates and/or different sites of infection are categorized as having polymicrobial infection.
c. One case of fungal pneumonia in each group.
d. Caused by Clostridium sp.
e. In 3 subjects in the eATG group, viral infection was confirmed by nasopharyngeal wash.

2.1.3.3. 重篤な有害事象（安全性データベースからの症例報告）

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

本項では，再生不良性貧血患者に本剤を投与した臨床試験で，データカットオフ日（2021 年 9 月 30 日）までに発現したすべての重篤な有害事象の要約を示した。有害事象名は MedDRA 24.0 版を用いてコーディングした。

臨床試験データ（再生不良性貧血[a]患者）

再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験から安全性データベースに報告された重篤な有害事象（2 例以上に発現した PT 別の重篤な有害事象）を Table 21 に示した。

Table 21. Serious Adverse Events in Aplastic Anaemia Patients in the Safety Database (Clinical Studies; Events>1 Occurrence)

Serious Adverse Event MedDRA Preferred Terms	**Aplastic Anaemia Cases N[a] = 312 n (%)**
Febrile neutropenia	31 (9.9)
Pyrexia	22 (7.1)
Sepsis	18 (5.8)
Acute kidney injury	17 (5.4)
Neutropenic sepsis	16 (5.1)
Pneumonia	13 (4.2)
Serum sickness	9 (2.9)
Diarrhoea	7 (2.2)
Infection	7 (2.2)
Cytomegalovirus infection	6 (1.9)
Hypotension	6 (1.9)
Device related infection	5 (1.6)
Dyspnoea	5 (1.6)
Urinary tract infection	5 (1.6)
Abdominal pain	4 (1.3)

[a] 次に示す報告された適応症を「再生不良性貧血」の適応症としてまとめた：同種骨髄移植療法，貧血，形成不全，赤芽球癆，再生不良性貧血，血液障害，骨髄移植前治療，骨髄障害，骨髄機能不全，骨髄移植，先天性再生不良性貧血，ヘモグロビン減少，溶血，低形成性貧血，免疫寛容誘導，免疫抑制剤療法，免疫抑制，白血球減少症，骨髄異形成症候群，骨髄線維症，骨髄抑制，好中球減少症，新生児好中球減少症，汎血球減少症，発作性夜間血色素尿症，予防，単系統の異形成を伴う不応性血球減少症，鉄芽球性貧血，皮膚テスト，幹細胞移植，血小板減少症および血小板減少性紫斑病。同種幹細胞移植，遠隔転移を伴う乳癌，慢性リンパ性白血病，移植片対宿主病，出血，A型肝炎および悪性新生物は，「再生不良性貧血」と併せて報告された本剤の適応症である。

Table 21. Serious Adverse Events in Aplastic Anaemia Patients in the Safety Database (Clinical Studies; Events>1 Occurrence)

Serious Adverse Event MedDRA Preferred Terms	Aplastic Anaemia Cases N[a] = 312 n (%)
Atrial fibrillation	4 (1.3)
General physical health deterioration	4 (1.3)
Abdominal infection	3 (1.0)
Asthenia	3 (1.0)
Bacteraemia	3 (1.0)
Chills	3 (1.0)
Confusional state	3 (1.0)
Fall	3 (1.0)
Nausea	3 (1.0)
Renal failure	3 (1.0)
Septic shock	3 (1.0)
Syncope	3 (1.0)
Thrombocytopenia	3 (1.0)
Acute respiratory distress syndrome	2 (0.6)
Alanine aminotransferase increased	2 (0.6)
Anaemia	2 (0.6)
Arthralgia	2 (0.6)
Back pain	2 (0.6)
Bronchopulmonary aspergillosis	2 (0.6)
Chest pain	2 (0.6)
Cholangitis	2 (0.6)
Disseminated intravascular coagulation	2 (0.6)
Dizziness	2 (0.6)
Haemorrhage intracranial	2 (0.6)
Headache	2 (0.6)
Hyperbilirubinaemia	2 (0.6)
Hyponatraemia	2 (0.6)
Intra-abdominal haemorrhage	2 (0.6)
Lymphoproliferative disorder	2 (0.6)
Multiple organ dysfunction syndrome	2 (0.6)
Myocardial infarction	2 (0.6)
Pleural effusion	2 (0.6)
Pneumonitis	2 (0.6)
Rhabdomyolysis	2 (0.6)
Staphylococcal sepsis	2 (0.6)
Thrombotic microangiopathy	2 (0.6)
Tonsillitis	2 (0.6)

Table 21. Serious Adverse Events in Aplastic Anaemia Patients in the Safety Database (Clinical Studies; Events>1 Occurrence)

Serious Adverse Event MedDRA Preferred Terms	Aplastic Anaemia Cases N[a] = 312 n (%)
Upper respiratory tract infection	2 (0.6)
Vomiting	2 (0.6)

Source: M5.3.5.3.1 Table 14 SCS CT_SAE_AA BO RMP 00JAN1900 – 30SEP2021 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-CT, PT Decode (Indications) = Aplastic Anaemia (AA), Event Seriousness = SERIOUS
%= n (number of AEs) / N (Number of cases with AA indication)
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; N represents the Total number of cases reporting SAEs.

2.1.4. その他の重要な有害事象

本項では，試験または投与の中止または治験薬の減量もしくは中断に至った有害事象について再生不良性貧血患者を対象とした国内 2 試験およびファイザー社主導の海外 3 試験の結果を記述した。

国内で実施した臨床試験

B5411003 試験

B5411003 試験では，有害事象により試験を中止，または本剤の投与を中止、中断もしくは減量した治験参加者はいなかった。

ATG-AA-1 試験

ATG-AA-1 試験では，有害事象により 7 例が本剤の投与を中止した。本剤の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 22 に示した。

1 例（症例番号 [redacted]）に認められた肝機能検査値異常は，肝障害およびイレウス様症状の発現後に死亡した症例（2.1.2 項）の直後に認められた異常値であり，本剤投与開始直後は肝機能障害の発現に十分留意することが治験総括医師より通知されていたため，異常の程度を勘案して，担当医師の判断により本剤の投与が中止されたものである。

Table 22.　本剤の投与中止例一覧：ATG-AA-1 試験

症例番号	年齢	性別	用量群	AA の重症度	本剤の投与中止に至った有害事象	因果関係	投与中止時期
[redacted]	4[redacted] 歳	男	20 mg/kg/日	重症	悪寒	有	投与 1 日目
					血圧低下	有	
					発熱	有	
					発疹	有	
[redacted]	6[redacted] 歳	女	10 mg/kg/日	重症	嘔吐	不明	5 日間投与後
					吐血	不明	
[redacted]	4[redacted] 歳	男	20 mg/kg/日	中等症	GOT 上昇	有	2 日間投与後
					GPT 上昇	有	
					ALP 上昇	有	
					LDH 上昇	有	
[redacted]	3[redacted] 歳	女	20 mg/kg/日	重症	悪寒	有	投与 1 日目
					戦慄	有	
[redacted]	2[redacted] 歳	女	10 mg/kg/日	中等症	胸痛	有	1 日間投与後
					発熱	有	
					皮疹	有	
[redacted]	2[redacted] 歳	男	20 mg/kg/日	中等症	アナフィラキシーショック	有	1 日間投与後
					全身浮腫	有	
					血圧低下	有	
					呼吸困難	有	
[redacted]	6[redacted] 歳	女	20 mg/kg/日	中等症	膨疹	有	投与 5 日目
					紅斑	有	

Source: 旧資料概要 症例一覧表，副作用発現症例一覧表（M1.13.4）
AA=再生不良性貧血，ALP=アルカリホスファターゼ，GOT=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，GPT=グルタミン酸ピルビン酸転移酵素，LDH=乳酸脱水素酵素

<u>海外で実施した臨床試験</u>

ファイザー社主導の海外 3 試験

3-197 試験では，有害事象により本剤の投与を中止した治験参加者はいなかった。

3-198 試験では，シュードモナス感染により 1 例が本剤の投与を中止した。

5000 試験では，大発作痙攣により 1 例が本剤の投与を中止した。

<u>安全性データベースからの症例報告（対象疾患を問わない）</u>

2021 年 9 月 30 日までに安全性データベースに報告された本剤投与 2802 例のうち，有害事象による投与の中止または中断が 244 例（投与中止：195 例，投与の中断：49 例）に報告された。

これら 244 例に 696 件の有害事象（重篤な有害事象：377 件，非重篤な有害事象：120 件，重篤性不明[a]：199 件）が発現し，このうち，549 件が本剤の投与中止，147 件が本剤の投与の中断に至る有害事象であった。本剤の投与中止に至った主な有害事象（5 件以上に発現）および本剤の投与中断に至った主な有害事象（3 件以上に発現）をそれぞれ Table 23 および Table 24 に示した。

[a] これらの事象は，症例レベルで重篤性を報告した過去の症例（159 件が重篤な症例とコードされた）からの事象であり，事象レベルでは重篤性は報告されなかった。

Table 23. Adverse Events (≥5) in Cases where eATG was Permanently Withdrawn by Seriousness and Outcome

PT	Event seriousness			Event outcome					Grand Total
	No data	Non-serious	Serious	Resolved/ resolving	Resolved with sequelae	Not resolved	Fatal	Unknown	
Pyrexia	2	6	14	14	0	0	2	6	22
Serum sickness	1	1	12	12	0	0	1	1	14
Chills	1	6	6	7	0	0	1	5	13
Thrombocytopenia	3	0	10	3	0	2	1	7	13
Rash	6	5	1	3	0	0	0	9	12
Sepsis	11	0	1	1	0	0	9	2	12
Pneumonia	7	0	4	1	0	0	6	4	11
Anaphylactic reaction	1	0	8	4	0	0	0	5	9
Urticaria	3	4	2	3	0	1	0	5	9
Hepatic cytolysis	0	0	8	7	0	0	0	1	8
Hypotension	0	2	6	6	0	0	2	0	8
Haemolysis	0	0	7	3	0	2	0	2	7
Hypertension	2	5	0	0	0	1	0	6	7
Acute kidney injury	0	0	6	6	0	0	0	0	6
Arthralgia	2	0	4	2	1	1	0	2	6
Drug ineffective	0	3	3	1	1	0	1	3	6
Hypersensitivity	1	3	2	3	0	0	0	3	6
Renal failure	2	0	4	3	0	0	1	2	6
Cardiac arrest	3	0	2	0	0	0	5	0	5
Diarrhoea	0	3	2	3	0	0	1	1	5
Septic shock	0	0	5	2	0	0	2	1	5

Source: M5.3.5.3.1 Table 18.5 AEs – Permanently withdrawn
Pfizer Safety Database search:
Product Family - ANTILYMPHOCYTE IMMUNOGLOBULINS; ANTITHYMOCYTE IMMUNOGLOBULIN (HORSE); LYMPHOCYTE IG ANTI-THYMOCYTE (HORSE)
Search criteria: Dataset = RMP-ALL, MedDRA version 24.0, Cases reporting action taken with the product as PERMANENTLY WITHDRAWN
Data through 30-SEP-2021 (As of Date: 05-OCT-2021)

Table 24. Adverse Events (≥3) in Cases where eATG was Temporarily Withdrawn by Seriousness and Outcome

PT	Event seriousness			Event outcome					Grand Total
	No data	Non-serious	Serious	Resolved/ resolving	Resolved with sequelae	Not resolved	Fatal	Unknown	
Chills	4	2	2	7	0	1	0	0	8
Pyrexia	3	4	0	4	0	1	0	2	7
Dyspnoea	4	0	2	6	0	0	0	0	6
Thrombocytopenia	6	0	0	2	0	0	1	3	6
Product complaint	5	0	0	2	0	1	0	2	5
Extravasation	3	0	0	3	0	0	0	0	3
Haematocrit decreased	2	0	1	1	1	0	1	0	3
Rash	1	0	2	2	0	0	1	0	3
Seizure	2	0	1	2	0	0	0	1	3

Source: M5.3.5.3.1 Table 18.6 AEs – Temporarily withdrawn
Pfizer Safety Database search:
Product Family - ANTILYMPHOCYTE IMMUNOGLOBULINS; ANTITHYMOCYTE IMMUNOGLOBULIN (HORSE); LYMPHOCYTE IG ANTI-THYMOCYTE (HORSE)
Search criteria: Dataset = RMP-ALL, MedDRA version 24.0, Cases reporting action taken with the product as TEMPORARILY WITHDRAWN
Data through 30-SEP-2021 (As of Date: 05-OCT-2021).

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

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[1, 2]）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 6.2 項に示した。

本項で示した注目すべき有害事象のデータを評価する際は，1970 年代後半および 1980 年代前半に実施したファイザー社主導の海外 3 試験で報告された安全性データに関する注意点（2.1 項）を考慮すること。なお，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」かを区別するために，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。

2.1.5.1. 全身性アナフィラキシー関連事象

<u>国内で実施した臨床試験</u>

B5411003 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。

<u>海外で実施した臨床試験</u>

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。

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。

安全性データベースからの症例報告（対象疾患を問わない）

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（Table 25）。

Table 25. Systemic Anaphylaxis: All Preferred Terms – All Cases in the Safety Database

MedDRA Preferred Terms	Number of Adverse Events		
	All AEs N (%)	Serious AEs	Fatal AEs
All Preferred Terms	**65 (100)**	**26**	**11**
Anaphylactic reaction	43 (66.2)	18	3
Anaphylactic shock	13 (20)	6	5
Shock	4 (6.2)	1	2[a]
Anaphylactoid reaction	3 (4.6)	1	0
Circulatory collapse	2 (3.1)	0	1[a]

Source: M5.3.5.3.1 Table 16 SCS BO Anaphylaxis 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, MedDRA version 24.0 Standard MedDRA Query [SMQ]: Anaphylactic reaction, Anaphylactic/anaphylactoid shock conditions – Narrow
%= n (number of AEs) / N (Number of All AEs)
Data through 30-SEP-2021: As of Date: 05-OCT-2021
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
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.

2.1.5.2. 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。

国内で実施した臨床試験

B5411003 試験**では，「感染症および寄生虫症」（SOC）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。

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*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の症例報告（対象疾患を問わない）

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 例のうち 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 1%以上）を Table 26 に示した。認められたすべての感染症関連事象は APPENDIX TABLE 2 に示した。

Table 26. Infections and Infestations System Organ Class: Most Frequently Reported (≥1%) 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
Epstein-Barr virus infection	17 (1.8)	17	8
Neutropenic sepsis	17 (1.8)	17	2
Pseudomonal sepsis	17 (1.8)	1	13[a]
Aspergillus infection	16 (1.7)	6	12[a]
Bronchopulmonary aspergillosis	16 (1.7)	13	7
Bacterial sepsis	13 (1.4)	4	10[a]
Urinary tract infection	13 (1.4)	7	3
Oral herpes	11 (1.1)	1	1
Cellulitis	10 (1)	2	1
Fungal infection	10 (1)	3	6[a]
Herpes virus infection	10 (1)	2	1
Pneumonia fungal	10 (1)	6	8

Table 26. Infections and Infestations System Organ Class: Most Frequently Reported (≥1%) Preferred Terms– All Cases in the Safety Database

MedDRA Preferred Terms	Number of Adverse Events (AEs)		
	All AEs N (%)	Serious AEs	Fatal AEs

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.

2.1.5.3. 血清病関連事象

2.1 項で記述したとおり，1970 年代後半および 1980 年代前半に実施した臨床試験の有害事象データは現在とは大きく異なる方法で収集および要約されたものである。本項では臨床試験で報告された血清病を示唆する個々の症状（PT：関節痛，そう痒症，蕁麻疹，悪寒および発熱など）の発現状況を要約した。また，安全性データベースでは，診断名としての血清病のほかにこれらの症状（PT）も含めて検索した。

国内で実施した臨床試験

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。

海外で実施した臨床試験

海外で実施した臨床試験の血清病関連事象の発現割合を Table 27 に示した。

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。

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

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（Table 27）。

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 らが報告した新しい試験で低かったが，これはプレドニゾロンの併用の違い（2.1.1.2 項）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，古い試験（ファイザー社主導の海外 3

試験）と新しい試験（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。

Table 27. Serum Sickness: Number (%) of Patients With Potentially Related AEs- 5 Clinical Trials in Patients With Aplastic Anaemia

	Studies of Aplastic Anaemia – eATG Dosing			
	40 mg/kg/day for 4 days[a] N=137		16 mg/kg/day for 10 days or 20 mg/kg/day for 8 days[b] N=109	
Preferred Term	**n**	**%**	**n**	**%**
Serum sickness	23	16.8	0	0.0
Rash	31	22.6	95	87.2
Pruritus	0	0.0	5	4.6
Chills	7	5.1	61	56.0
Urticaria	3	2.2	9	8.3
Arthralgia	1	0.7	62	56.9

Source: Table 16
AE=adverse event; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; N=number of patients with data for adverse events; n=number of patients with the given AE.
a. 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).
b. 16 mg/kg/day or 20 mg/kg/day, N=109; compiled from Technical Reports for Studies 3-197, 3-198, 5000.

<u>安全性データベースからの症例報告（対象疾患を問わない）</u>

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（Table 28）。

Table 28. Serum Sickness: All Preferred Terms – All Cases in the Safety Database

MedDRA Preferred Terms	Number of Adverse Events		
	All AEs N (%)	Serious AEs	Fatal AEs
All Preferred Terms	**976 (100)**	**124**	**28[a]**
Pyrexia	439 (45)	59	16[a]
Chills	144 (14.8)	15	3
Serum sickness	138 (14.1)	33	6
Urticaria	114 (11.7)	9	1
Arthralgia	79 (8.1)	6	2
Pruritus	57 (5.8)	2	0
Serum sickness-like reaction	5 (0.5)	0	0

Source: M5.3.5.3.1 Table 19 SCS BO Serum sickness 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, PTs: Arthralgia, Chills, Pruritus, Pyrexia, Serum sickness, Serum sickness-like reaction, Urticaria
%= n (number of AEs) / N (Number of All AEs)
Data through 30-SEP-2021 As of Date: 05-OCT-2021
a. An additional fatal case was excluded because it did not refer to eATG but to rabbit thymoglobulin.

2.1.5.4. 肝機能検査異常関連事象

国内で実施した臨床試験

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。

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*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（2.1 項）。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の症例報告（対象疾患を問わない）

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（Table 29）。

Table 29. Liver Function Test Abnormalities: All 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	**92 (100)**	**36**	**4**
Alanine aminotransferase increased	14 (15.2)	9	0
Liver function test abnormal	12 (13)	3	0
Liver function test increased	12 (13)	3	1
Aspartate aminotransferase increased	9 (9.8)	6	0
Hepatic enzyme increased	9 (9.8)	2	0
Ascites	6 (6.5)	2	1
Transaminases increased	6 (6.5)	2	0
Hepatic function abnormal	5 (5.4)	1	1
Hepatomegaly	5 (5.4)	1	0
Blood bilirubin increased	4 (4.3)	2	0
Hyperbilirubinaemia	3 (3.3)	3	0
Alanine aminotransferase abnormal	1 (1.1)	0	0
Ammonia increased	1 (1.1)	0	1[a]
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.1)	0	0
Congestive hepatopathy	1 (1.1)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.1)	1	0
Hepatic enzyme abnormal	1 (1.1)	1	0
Hepatosplenomegaly	1 (1.1)	0	0

Source: M5.3.5.3.1 Table 20 SCS BO Liver Function Test Abnormalities 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, SMQ: Liver related investigations, signs and symptoms – Narrow and Broad
%= 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 due to the fact that the clinical outcome is evaluated at the event level.

2.1.5.5. 腎機能検査異常関連事象

国内で実施した臨床試験

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。

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*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の症例報告（対象疾患を問わない）

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（Table 30）。

Table 30. Renal Function Test Abnormalities: All 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	**188 (100)**	**68**	**27**
Acute kidney injury	48 (25.5)	40	6
Renal failure	42 (22.3)	17	18
Blood creatinine increased	27 (14.4)	1	1
Urine output decreased	18 (9.6)	1	0
Renal impairment	10 (5.3)	3	0
Oedema due to renal disease	9 (4.8)	0	0
Azotaemia	7 (3.7)	0	0
Blood urea increased	6 (3.2)	0	1[a]
Oliguria	6 (3.2)	1	0
Proteinuria	4 (2.1)	0	0
Blood creatinine abnormal	2 (1.1)	0	0
Nephropathy toxic	2 (1.1)	2	0
Renal tubular necrosis	2 (1.1)	1	0
Tubulointerstitial nephritis	2 (1.1)	1	0
Anuria	1 (0.5)	0	1[a]
Renal function test abnormal	1 (0.5)	1	0
Renal transplant	1 (0.5)	0	0

Table 30. Renal Function Test Abnormalities: All Preferred Terms – All Cases in the Safety Database

MedDRA Preferred Terms	Number of Adverse Events (AEs)		
	All AEs N (%)	Serious AEs	Fatal AEs

Source: M5.3.5.3.1 Table 21 SCS BO Renal Function Test Abnormalities 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, SMQ: Acute renal failure – Narrow and Broad
%= 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.

2.1.5.6. 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。

国内で実施した臨床試験

B5411003 試験**では，CRS は認められなかった。

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*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の症例報告（対象疾患を問わない）

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（Table 31）。死亡した 1 例は両上肢移植（移植時の導入療法として，抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン 1.5 mg/kg の用法用量で合計 90 mg 投与）後に重篤な合併症を発現し死亡した。本症例は，手術，輸血，または CRS による心肺機能の低下で死亡したが，投与量の記載は ATG が rATG であることを示唆しているため，ATG が Atgam であるかどうかは不明である。別の 1 例については，因果関係を判断するための情報が不足していた。

Table 31. Cytokine Release Syndrome: All Preferred Terms– All Cases in the Safety Database

MedDRA Preferred Terms	Number of AEs		
	All AEs N (%)	Serious AEs	Fatal AEs
All Preferred Terms	**2 (100)**	**2**	**1**
Cytokine release syndrome	2 (100)	2	1

Source: M5.3.5.3.1 Table 22 SCS BO Cytokine rel syndrome 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, Preferred Terms = Cytokine release syndrome, Cytokine storm
%= n (number of AEs) / N (Number of cases)
Data through 30-SEP-2021 As of Date: 05-OCT-2021
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

本剤の治療に伴って上記の免疫介在性反応が起こったことは，以下に示す 3 つの理由から科学的に妥当であると考える。

1) 他の生物学的抗体によって引き起こされる CRS の既知の機序
CRS は薬剤の静脈内投与に伴い発現する急性の有害事象であり，炎症性サイトカインの急速な放出を特徴とする。サイトカイン放出に伴って発熱，悪心，悪寒，低血圧，頻脈，無力症，頭痛，発疹，咽頭の炎症および呼吸困難などの症状が引き起こされる。リンパ球上の抗原を標的として，CRS に関連する循環リンパ球を枯渇させることにより，目的の作用を調節する抗体治療薬の一例としてサイモグロブリン（rATG）およびオルソクローン OKT3（ムロモナブ-CD3）がある [8]。

2) 想定される本剤の作用機序
本剤による免疫調節作用の主な機序の 1 つは，リンパ球表面抗原に結合して循環リンパ球を枯渇させることである。本剤によるリンパ球枯渇の機序は解明されていないが，直接刺激および補体の活性が関与している可能性があり，この機序がサイトカイン放出にもつながる可能性がある [8]。

3) 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤または抗リンパ球製剤と CRS の関連性
本剤の投与後に CRS と一致する症状が認められたことを報告している公表文献 [9, 10, 11] があるが，CRS による反応であると記述している文献はない。本剤以外の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンや抗リンパ球製剤ではヒトにおいて本事象が報告されており，本剤以外の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン投与時にインターロイキン-8 や腫瘍壊死因子-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 [12, 13, 14]。

2.1.5.7. 生ワクチン

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，本剤投与と生ワクチン接種の組み合わせに該当する事例はなかった。検索基準は「予防接種の禁忌」，「ワクチン接種未完了」，「ワクチン接種後自家接種」，「ワクチン接種後症候群」および「ワクチン接種合併症」を用いた。併用薬について確認したところ，eATG 投与中の成人女性患者 2 例

が，併用薬としてインフルエンザワクチンの接種を受けていた。これらの症例では，非重篤な有害事象として腹部膨満感，下痢，上腹部痛，疲労，四肢痛，そう痒性皮疹，頭痛が認められた。

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。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

B5411003 試験で報告された注目すべき有害事象の叙述は，B5411003 試験総括報告書付録に示した。ATG-AA-1 試験で報告された死亡およびその他の重篤な有害事象の叙述は，旧資料概要 表ト-13（M1.13.4）に示した。

海外で実施した臨床試験の治験参加者の叙述を入手することはできなかった。

3. 臨床検査値の評価

国内で実施した臨床試験

B5411003 試験

臨床検査値異常（ベースラインの異常を問わない）の発現状況を Table 32 に要約した。治験参加者ごとの臨床検査結果の一覧は，B5411003 試験総括報告書 Table 16.2.8.1.1 に示した。

B5411003 試験では，臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。また，臨床検査値に臨床的に重要な経時変化は認められず，個々の治験参加者の臨床検査値にも注目すべき変化はなかった。

Table 32. Incidence of Laboratory Test Abnormalities (Without Regard to Baseline Abnormality) - Safety Analysis Set (Protocol B5411003)

Laboratory Abnormalities:			PF-06462700 40 mg/kg/day	
Number of Subjects Evaluable for Laboratory Abnormalities:			3	
Number (%) of Subjects with Laboratory Abnormalities:			3 (100)	
Group	**Parameter (Units)**	**Primary Criteria**	**N**	**n (%)**
HEMATOLOGY	Hemoglobin (g/L)	<0.8 x LLN	3	3 (100)
	Hematocrit (L/L)	<0.8 x LLN	3	3 (100)
	Erythrocytes (10^12/L)	<0.8 x LLN	3	3 (100)
	Reticulocytes (10^9/L)	<0.5 x LLN	3	2 (66.7)
		>1.5 x ULN	3	1 (33.3)
	Ery. Mean Corpuscular Volume (fL)	>1.1 x ULN	3	1 (33.3)
	Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg)	>1.1 x ULN	3	1 (33.3)
	Platelets (10^9/L)	<0.5 x LLN	3	3 (100)
	Leukocytes (10^9/L)	<0.6 x LLN	3	3 (100)
	Lymphocytes (10^9/L)	<0.8 x LLN	3	3 (100)
	Neutrophils (10^9/L)	<0.8 x LLN	3	3 (100)
CLINICAL CHEMISTRY	Bilirubin (micromol/L)	>1.5 x ULN	3	1 (33.3)
	Alanine Aminotransferase (microkat/L)	>3.0 x ULN	3	1 (33.3)
	Blood Urea Nitrogen (mmol/L)	>1.3 x ULN	3	1 (33.3)
	Potassium (mmol/L)	<0.9 x LLN	3	2 (66.7)
	Glucose -FASTING (mmol/L)	>1.5 x ULN	3	1 (33.3)
URINALYSIS	URINE Protein	≥1	3	1 (33.3)
	URINE Hemoglobin	≥1	3	1 (33.3)

Source: B5411003 CSR Table 20
NOTE: N=total number of subjects with at least one observation of the given laboratory test while on study treatment or during lag time.
n=number of subjects with a laboratory abnormality meeting specified criteria while on study treatment or during lag time.
Percentages are displayed for the laboratory tests having a category with ≥1 evaluable subjects.
LLN=lower limit of normal; ULN=upper limit of normal

ATG-AA-1 試験

安全性解析集団での臨床検査値異常の発現割合を旧資料概要 表ト-14（M1.13.4）に示した。

安全性の評価対象となった 50 例のほとんどが本剤の投与開始前から頻回に輸血を受けていた。また，長期間にわたって副腎皮質ホルモン剤または蛋白同化ホルモン剤などの多剤併用による治療を受けていた治験参加者も多く，各臨床検査項目に対するこれらの複合的な影響が考えられることから，本剤の投与による臨床検査値の異常変動を把握することは困難であった。

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 試験および 3-198 試験

有害事象として報告された臨床検査値異常に関する情報を除いて，3-197 試験および 3-198 試験のテクニカルレポートからは，臨床検査値に関するデータを確認できなかった。

5000 試験

5000 試験の臨床検査値に関するデータについて，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[a]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］を以下に記載した。

アンドロゲン併用群［本剤+アンドロゲン（20 例）］では，7 例（35%）で血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）またはアルカリホスファターゼ（ALP）が，投与 21 日目までに ULN の 2 倍超に上昇した。このうち 1 例が ALP の上昇が認められている期間中に感染症により死亡した。残りの 6 例では，その後，基準値範囲内に回復または少なくとも低下が認められた。本剤投与開始前の血清クレアチニンが基準値（0.7～1.3 mg/dL）以下であった治験参加者のうち，2 例で測定期間中の最大値が ULN 超かつ本剤投与開始前と比較して 0.5 mg/dL 超の上昇が認められた。このうち 1 例が血清クレアチニン 4.1 mg/dL（測定期間中の最大値）が認められた 5 日後に出血により死亡した。残りの 1 例は，本剤投与開始前に腎機能不全の合併症を有していた。

プラセボ併用群［本剤+プラセボ（26 例）］では，9 例（35%）で本剤投与開始前は ULN の 2 倍以下であった SGPT または ALP が，投与 21 日目までに ULN の 2 倍超に上昇した。

その他の治療群［治療内容は Table 3 脚注 f を参照（13 例）］では，治療を 2 コース（1 回目プラセボ併用，2 回目アンドロゲン併用）受けた 1 例で，2 回目のコースの SGPT および ALP が本剤投与開始前の 18 IU/L（SGPT）および 112 U/L（ALP）から投与 47 日目の 109 IU/L（SGPT）および 277 U/L（ALP）に上昇したが，投与 72 日目までには 25 IU/L（SGPT）および 101 U/L（ALP）に低下した。また，本剤の投与を 2 コース（1 回目および 2 回目のいずれもアンドロゲン併用）受けた 1 例で，1 回目のコースの SGPT が投与 6 日目で 102 IU/L に上昇した。2 回目のコース開始前の SGPT は 188 IU/L であったが，投与 12 日目までには 36 IU/L に低下した。本剤投与開始前と比較して血清クレアチニンに 0.5 mg/dL 超の上昇は認められなかった。

[a] 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。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

国内で実施した臨床試験

B5411003 試験

バイタルサインについて，カテゴリーを用いて要約した（Table 33）。治験参加者ごとのベースラインからのバイタルサインデータの変動の一覧は，B5411003 試験総括報告書 Table 16.2.8.2.1 に示した。

拡張期血圧（半側臥位）では，1 例でベースライン後の測定値が 50 mmHg 未満であった。また，1 例にベースラインから 20 mmHg 以上の低下が認められた。収縮期血圧（半側臥位）では，2 例にベースラインから 30 mmHg 以上の低下が認められた。バイタルサインと関連のある有害事象は報告されず，臨床的に重要な変化はなかった。

Table 33. Categorization of Vital Signs Data - Safety Analysis Set (Protocol B5411003)

Parameter (units)	Criteria	PF-06462700 40 mg/kg/day	
		N	n (%)
SEMI-RECUMBENT DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	Value <50 mmHg	3	1 (33.3)
	Change ≥20 mmHg decrease	3	1 (33.3)
SEMI-RECUMBENT SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	Change ≥30 mmHg decrease	3	2 (66.7)

Source: B5411003 CSR Table 21
N=number of subjects evaluated against criteria. n=number of subjects that met criteria.

全 3 例の心電図は第 12 週時および 24 週時ともに正常であった（B5411003 試験総括報告書 Table 16.2.8.3.1）。

ATG-AA-1 試験

バイタルサイン，身体的所見または安全性に関する他の観察項目は評価していない。

海外で実施した臨床試験

バイタルサイン，身体的所見または安全性に関する他の観察項目に関するデータを入手することはできなかった。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

5.1.1. 小児および高齢者

5.1.1.1. 国内で実施した臨床試験

有害事象［小児（18 歳未満）］

B5411003 試験

安全性解析対象集団に含めた 3 例のうち，1 例が 1[redacted] 歳の小児（再生不良性貧血の重症度は Stage 5）であった（1.3.1 項および M2.7.6.6 Table 6-5）。小児に発現した有害事象の一覧を Table 34 に示した。

Table 34. Listing of Treatment-Emergent Adverse Events (Pediatric Patients) - Safety Analysis Set (Protocol B5411003)
Treatment Group: PF-06462700 40 mg/kg/day
[redacted] ([redacted]/ 1[redacted] (YEARS)/ ASIAN/ 4[redacted].1 (kg))

Subject ID	Age (Years)	Preferred Term	Causality [Assigned Causality]
[redacted]	1[redacted]	Staphylococcal infection	NOT RELATED OTHER The original disease
		Feeling abnormal	RELATED
		Hypertension	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Abdominal pain	RELATED
		Infusion site extravasation	RELATED
		Oxygen saturation abnormal	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Hyperglycaemia	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Gamma-glutamyltransferase increased	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Blood lactate dehydrogenase increased	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Productive cough	NOT RELATED OTHER This was due to oxygen saturation abnormality.
		Alanine aminotransferase increased	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Aspartate aminotransferase increased	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Dry skin	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Gastrointestinal disorder	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Acne	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Cytomegalovirus viraemia	RELATED
		Constipation	NOT RELATED OTHER This was due to reduced fluid replacement therapy.
		Hypogammaglobulinaemia	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Nausea	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Renal impairment	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT
		Nail bed inflammation	NOT RELATED OTHER Primary disease

Table 34. Listing of Treatment-Emergent Adverse Events (Pediatric Patients) - Safety Analysis Set (Protocol B5411003)
Treatment Group: PF-06462700 40 mg/kg/day
[redacted] ([redacted]/ 1[redacted] (YEARS)/ ASIAN/ 4[redacted].1 (kg))

Subject ID	Age (Years)	Preferred Term	Causality [Assigned Causality]
		Dental caries	NOT RELATED OTHER Spontaneous
		Adrenal insufficiency	NOT RELATED CONCOMITANT DRUG TREATMENT

Source: B5411003 CSR Table 16.2.7.1
Age and weight are at Screening.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

ATG-AA-1 試験

安全性解析対象集団に含めた 50 例のうち 2 例が小児であり，いずれの小児でも有害事象が認められた。小児に発現した有害事象の一覧を Table 35 に示した。

Table 35. 小児に発現した有害事象の一覧：ATG-AA-1 試験

症例番号	年齢	性別	用量群	AA の重症度	有害事象	因果関係
[redacted]	1[redacted] 歳	男	20 mg/kg/日	重症	皮疹	有
					眼瞼腫脹	無
[redacted]	1[redacted] 歳	男	10 mg/kg/日	重症	皮疹	有
					関節痛	有
					息苦しい	無

Source: 旧資料概要 副作用発現症例一覧表（M1.13.4）
AA=再生不良性貧血

有害事象［高齢者（65 歳以上）］

B5411003 試験

B5411003 試験に組み入れられた高齢者はいなかった（1.3.1 項）。

ATG-AA-1 試験

安全性解析対象集団に含めた 50 例のうち 4 例が高齢者であった。このうち 2 例に有害事象が認められた。高齢者に発現した有害事象の一覧を Table 36 に示した。

Table 36. 高齢者に発現した有害事象の一覧：ATG-AA-1 試験

症例番号	年齢	性別	用量群	AA の重症度	有害事象	因果関係
[redacted]	6[redacted] 歳	女	10 mg/kg/日	中等症	発熱	有
					血清病	有
					膀胱炎	無
[redacted]	6[redacted] 歳	女	20 mg/kg/日	重症	急性糸球体腎炎様症状	有
					血圧上昇	有
					血尿	有
					乏尿	有
					蛋白尿	有
					浮腫	有
					体重増加	有
					肺うっ血	有
					低酸素血（症）	有
					間質性肺炎	不明

Source: 旧資料概要 副作用発現症例一覧表（M1.13.4）
AA=再生不良性貧血

5.1.1.2. 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

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を Table 37 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 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。

2021 年 9 月 30 日時点でフランスの 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，102 例（17.6%）が 65 歳以上であった。本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。

Table 37. Clinical Study Experience With eATG Administered to Paediatric Patients With Aplastic Anaemia

Study	Protocol Inclusion or Exclusion	Age or Age Range	Number of Patients (%)	Comment
Scheinberg 2011	Included patients older than 2 years of age with severe aplastic anaemia.	<18 years old	12/60 (20)	Safety data for paediatric patients not presented separately.
Scheinberg 2009	Included patients older than 2 years of age with severe aplastic anaemia.	4~78 years old; numbers of patients <18 years old not reported	77 total patients treated; (number of paediatric patients unknown)	Safety data for paediatric patients not presented separately.
Protocol 3-197	Age 3 to 65 years	5~14 years old	1/21 (4.8)	Safety data for paediatric patients not presented separately.
Protocol 3-198	All ages included	<5 years 5~14 years	4/42 (9.5) 7/42 (16.7)	Safety data for paediatric patients not presented separately.
Protocol 5000	All ages included	<18 years	11/59 (18.6)	Safety data for paediatric patients not presented separately.
Ongoing, etc. Interim – Named Patient Study				
Uncontrolled ATU program (France)	Included children	<18 years	143/578 (24.7) (as of 30 September 2021)	Safety profile does not differ from adults

ATU=authorization for temporary use; eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam

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。再生不良性貧血患者を対象とした本剤の臨床試験から安全性データベースに報告された重篤な有害事象の要約を小児（18 歳未満）別および高齢者（65 歳以上）別に 5.1.1.3 項に示した。また，小児については，再生不良性貧血患者および腎移植患者を対象として安全性データベースに報告された有害事象の要約も示した（5.1.1.3 項）。

5.1.1.3. 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（M5.3.5.3.1 Table 2.7.4.5.1.1.2-A）。

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（M5.3.5.3.1 Table 2.7.4.5.1.1.2-B）。

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（M5.3.5.3.1 Table 2.7.4.5.1.1.1）。

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

高齢者に発現した重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（6 例），急性腎障害（5 例），敗血症および感染（各 4 例），悪寒および呼吸困難（各 3 例），発熱，心房細動，低血圧および尿路感染（各 2 例）ならびに細菌性関節炎，完全房室ブロック，菌血症，心停止，細胞死，胸痛，胆汁うっ滞，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，錯乱状態，食欲減退，転倒，全身健康状態悪化，血球貪食性リンパ組織球症，C 型肝炎，肝胆道系疾患，低酸素症，インフルエンザ様疾患，腹腔内出血，筋力低下，心筋梗塞，心筋虚血，悪心，末梢性浮腫，汎血球減少症，末梢性感覚ニューロパチー，大腸菌性前立腺炎，肺胞出血，肺塞栓症，肺水腫，腎盂腎炎，腎不全，嘔吐および喘鳴（各 1 例）であった（M5.3.5.3.1 Table 2.7.4.5.1.1.3）。

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（APPENDIX TABLE 3）。

5.1.2. 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（2.1.1.1 項）を検討した結果，海外 5 試験の結果（2.1.1.2 項）と大きな違いはなかった。

5.1.3. 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 2 つの薬物動態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。

5.2. 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。

5.3. 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の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[15]。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[16]。

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（2.1.5.7 項）。

5.4. 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からの症例報告（対象疾患を問わない）

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[a]および授乳時の有害事象を検討した（M5.3.5.3.1 Pregnancy DAD）。

臨床試験データでは妊娠を示唆する症例はなかった。市販後データでは，妊娠に関する症例報告が 20 件特定された。これらの症例報告から母体と胎児それぞれからの報告が重複した 4 件を除いた，妊娠前の曝露（2 件）または妊娠時の曝露（14 件）についての症例報告が固有の妊娠事象（unique pregnancy events）となった。

以下に妊娠事象として報告された「妊娠前の曝露」および「妊娠時の曝露」についての詳細を提示する。

妊娠前の曝露

妊娠に関する症例報告 20 件のうち，妊娠前の曝露は 3 件報告された。3 件のうち 2 件[b]は 1 組の母体と胎児それぞれからの報告であるため，固有の妊娠事象としては 2 件であった。

固有の妊娠事象 2 件の概要を以下に要約した。

- 1 件目：妊娠の 13 年前に本剤の曝露を受けた母親が健康な生児を出産した（基本語：妊娠前の薬物曝露[c]）。同時に報告された有害事象はなかった。

- 2 件目：妊娠は子宮内胎児死亡（基本語：胎児死亡）のため，妊娠第 17 週に終了した。母親は腎移植の 9 ヵ月後，2 回目の拒絶反応のために本剤の投与を受け，その 4 週間後に妊娠した［基本語：妊娠時の胎児の曝露（胎児での報告）］。なお，母親には尿路感染および腎移植拒絶反応も認められた。

上記 2 件について，胎児の転帰別の件数は以下のとおりであった。

- 健康な生児出生 1 件

- 胎児死亡 1 件

---

[a] 2019 年 5 月 1 日以降，ファイザー社は，妊娠および授乳時の曝露報告について，症例の取り扱いに関する欧州医薬品庁のガイダンスと連携して，新たな作業指示書を導入した。2019 年 5 月 1 日以降，妊婦の曝露を母体症例として報告し，胎児症例は有害事象が発現した場合に報告することとした。

[b] AER no. [redacted] および [redacted] は 1 組の胎児および母体の症例報告である（CTD 5.3.5.3.1 Pregnancy DAD）。

[c] AER no. [redacted]（CTD 5.3.5.3.1 Pregnancy DAD）

妊娠時の曝露

妊娠時の曝露の報告 17 件のうち，6 件は 3 組の母体と胎児それぞれからの報告であるため，固有の妊娠事象としては 14 件[a]であった。

上記の 14 件のうち 10 件では，妊娠時の曝露と同時に報告された有害事象はなかった。残りの 4 件では，母体について人工流産，薬効欠如，新生物進行，医薬品副作用[b]，そう痒症が有害事象として同時に報告された。

固有の妊娠事象 14 件について，胎児の転帰別の件数は以下のとおりであった。

- 健康な生児出生 4 件（未熟児 3 件，正期産 1 件）
- 人工流産 1 件
- 妊娠の転帰不明 9 件

臨床試験データおよび市販後データのいずれも，授乳時の曝露を示唆する症例は特定されなかった。

妊娠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。

ファイザー社は，適切な医薬品安全性監視手順を規定し，本剤の投与を受けた女性の妊娠報告の収集および照合を実施している。ファイザー社の医薬品安全性監視システムの手順に従い，該当する症例の追跡調査を実施して妊娠の詳細および転帰の調査を行っている。

妊娠

妊婦での本剤の使用に関するデータは限られている。

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。

授乳

本剤のヒト乳汁中への排泄は不明である。得られた動物の毒性学的データからは本剤の乳汁中への排泄は確認されなかった。母乳による乳児へのリスクを排除することはできないため，授

[a] AER no. [redacted] および [redacted] は 1 組の母体および胎児の症例報告である。AER no [redacted] および [redacted] は 1 組の母体および胎児の症例報告である。AER no. [redacted] および [redacted] は 1 組の母体および胎児の症例報告である（CTD 5.3.5.3.1 Pregnancy DAD）。

[b] AER no. [redacted] で報告された事象であり，医師報告用語は Maternal exposure during pregnancy であった（CTD 5.3.5.3.1 Pregnancy DAD）。

乳により乳児が受けるベネフィットおよび本剤の投与により母体が受ける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

カニクイザルに臨床試験の用量に相当する用量の本剤を投与したとき，雌雄の受胎能に影響は認められなかった。

5.5. 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。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。

安全性データベースからの症例（対象疾患を問わない）

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。このうち 1 例は [redacted] 歳の小児であり，本剤の 1 日総用量がキログラムではなくポンド（1 ポンド≈0.45359237 kg）を単位とした体重に基づき計算されたが，この用量で 7 日間の投与を受けた。当該患者にこれ以外の有害事象は報告されなかった。別の 1 例では，総用量（本来なら 1 日用量を 1250 mg として 5 日間かけて投与する用量）が 1 回で投与された。当該患者に嘔吐が認められたが，当該事象と本剤または他の医学的状態との関連性は不明であることが報告されている。残りの 5 例での過量投与は非重篤に分類された。このうち 1 例目は，皮膚試験中に投薬過誤により 20 倍に濃縮された用量を投与された。当該患者にこれ以外の有害事象は報告されなかった。2 例目は 2[redacted] 歳の最重症の再生不良性貧血患者であり，1 日総用量 4000 mg を 4 日間投与されたが，この他に関連する詳細情報は得られなかった。当該患者に非重篤の「企図的過量投与」が報告されたが，転帰の報告はなかった。3 例目に非重篤の「処方に基づく過量投与」が報告された。当該患者は 40 mg/kg を 4 日間投与されたことが報告された。4 例目は 1[redacted] 歳の女性であり，40 mg/kg/日を処方されたが，4 日間で 1520 mg を投与された。3 および 4 例目のいずれも，この他に関連する詳細情報および転帰は得られなかった。5 例目は大柄と報告された患者（年齢および性別不明）であり，1 日総用量 7100 mg（40 mg/kg，適応外使用）を投与された。その他の情報については入手できなかった。

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（M5.3.5.3.1 Overdose DAD）。

既知の解毒剤はないため，症状に応じた治療を行うこと。

5.6. 薬物乱用

該当なし

5.7. 離脱症状および反跳現象

該当なし

5.8. 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。浮動性めまいなど自動車の運転能力および機械の操作能力を低下させる可能性のある有害事象が報告されているが，本剤の投与は通常，入院下で行われるため，重大な事態を招く可能性は低い。

6. 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。

6.1. 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。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。患者の曝露状況は，以下を仮定して算出したところ，2000 年 10 月 1 日から 2021 年 9 月 30 日までの本剤の曝露例は 33437 例と推定された。

- [redacted]社[a]から提供された曝露データは，診療所開業医から収集したデータであるが，適応症別，性別および年齢別の推定累計曝露の情報は得られていない。得られたデータからは，世界中の国々で承認された 2 つの適応症を区別することができないため，すべての投与が再生不良性貧血を適応症とする投与であったと仮定した。

- 再生不良性貧血を適応症として，総用量を 160 mg/kg（40 mg/kg/日を 4 日間投与）と仮定した。

- 1999 年から 2016 年までに実施された米国の全国健康栄養調査 IV に従って，米国の全成人（18 歳以上）の平均体重を 83.6 kg[b]と仮定した。

[a] 旧 [redacted] 社

[b] 1999～2016 年に実施された米国の全国健康栄養調査 IV による米国の成人（20 歳以上）の平均体重（2018 年 12 月 20 日付 National Health Statistic Reports Number 122）。

特定の患者に対して本剤の投与を希望する医師の要望に応じて，ファイザー社は，「指名患者プログラム」（フランスの ATU プログラムを含む）を通じて本剤を欧州の一部の国で提供している。2021 年 9 月 30 日時点で，再生不良性貧血患者 578 例が本剤の投与を受けており，このうち 143 例がフランスの ATU プログラムを通じて本剤を投与された小児患者であった。

6.2. ファイザー社の安全性データベース

本項では，ファイザー社の安全性データベース[a]から抽出した市販後データについて記述した。

6.2.1. 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。

6.2.1.1. 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）の要約を Table 38 に示した。このうち大部分は，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。本剤を投与された再生不良性貧血患者で発現したすべての有害事象（安全性データベースからの市販後データ）の要約は，M5.3.5.3.1 Table 24 SCS に示した。

Table 38. Aplastic Anaemia: Most Frequently Reported (≥2 %) Post-Marketing Adverse Events (Safety Database)

MedDRA Preferred Terms	Aplastic Anaemia Cases N = 885 N (%)
Pyrexia	126 (14.2)
Serum sickness	65 (7.3)
Chills	64 (7.2)
Drug ineffective	62 (7)
Urticaria	58 (6.6)
Rash	44 (5)
Sepsis	42 (4.7)
Thrombocytopenia	35 (4.0)
Off label use	31 (3.5)
Hypertension	29 (3.3)
Anaphylactic reaction	26 (2.9)
Arthralgia	26 (2.9)

[a] 自発報告システムデータベースを保持している目的は，承認申請前の開発段階では検出されなかった有害事象シグナルのアラートシステムとして利用することである。蓄積された症例報告は，医薬品リスクの割合またはその推定値を正確に反映するものではない。自発報告システムは，有害事象を自発的に報告するシステムである。このため，集積されたデータは必ずしも完全なものではなく，ファイザー社による追跡調査が実施されているにもかかわらず，根拠のない診断が含まれていたり，情報が乏しかったりすることがある。自発的に報告されたすべての有害事象は，潜在的な副作用とみなした。

Table 38. Aplastic Anaemia: Most Frequently Reported (≥2 %) Post-Marketing Adverse Events (Safety Database)

MedDRA Preferred Terms	Aplastic Anaemia Cases N = 885 N (%)
Hypotension	25 (2.8)
Dyspnoea	23 (2.6)
Product use in unapproved indication	22 (2.5)
Acute kidney injury	21 (2.4)
Death	21 (2.4)
Headache	18 (2.0)
Hypersensitivity	18 (2.0)
Treatment failure	18 (2.0)

Source: M5.3.5.3.1 Table 24 SCS PM AA_ SAEs BO RMP 00JAN1900 – 30SEP2021 ANTILYMPHOCYTE IMMUNOGLOBULINS_v8.1.1_SR.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-PM, PT Decode (Indications) = Aplastic Anaemia (AA); Excluding 3 foetal/baby cases of exposure in utero without AEs.
%= n (number of AEs) / N (Number of cases with AA indication)
Data through 30-SEP-2021: As of Date: 05-OCT-2021
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event

6.2.1.2. 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（M5.3.5.3.1 Table 2.7.4.6.2.2）。

6.3. 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[17]。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：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。

腎臓同種移植の拒絶反応：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 日間で計 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。

患者の内訳

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。

平均 1 日用量

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。

安全性の結果（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 2%超）の要約を Table 39 に示した。

Table 39. Number (%) of Patients Reporting Adverse Events -AEs Reported for >2% of Patients (Post-Marketing Observational Study in Korea)

	Number of Patients N=235	% of Patients
Fever	60	25.53
Skin disease	45	19.15
Liver function abnormality	14	5.96
Arthralgia	12	5.11
Headache	11	4.68
Infection	10	4.26
Serum sickness-like symptoms	9	3.83
Myalgia	9	3.83
Oedema	9	3.83
Stiffness	8	3.40
Thrombocytopenia	7	2.98
Nausea	6	2.55
Hypertension	5	2.13
Bradycardia	5	2.13
Asthenia	5	2.13
Herpes simplex	5	2.13

AE=adverse event

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。

7. 安全性に関するまとめ

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。

8. 付録

APPENDIX TABLE 1 Number of Patients With Adverse Events by Study – 5 Clinical Trials in Patients With Aplastic Anaemia

System Organ Class Preferred Term	eATG Dosing				
	40 mg/kg/day for 4 days		16 mg/kg/day for 10 days or 20 mg/kg/day for 8 days		
	Study				
	Scheinberg 2011[a] N=60	Scheinberg 2009[a] N=77	3-197[b] N=21	3-198[b] N=42	5000[b] N=46
Infections and Infestations					
Herpes simplex	1	2	0	0	0
Infection	16	12	0	0	11
Localized infection	20	51	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders					
Leukopenia	2	0	0	0	0
Thrombocytopenia	1	0	0	0	1
Lymphadenopathy	0	0	1	2	2
Haemolysis	2	1	0	0	0
Neutropenia	19	11	0	0	0
Immune system disorders					
Anaphylactic reaction	0	0	1	0	0
Serum sickness	6	17	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders					
Hyperglycaemia	3	0	0	0	0
Psychiatric disorders					
Agitation	1	0	0	0	0
Nervous system disorders					
Convulsion	0	1	1	0	1
Encephalitis	0	0	0	0	0
Paraesthesia	3	0	0	0	0
Headache	12	1	2	7	7
Dizziness	1	0	0	0	2
Syncope	1	1	0	0	0
Cardiac disorders					
Bradycardia	0	2	0	0	6
Tachycardia	3	1	0	0	1
Vascular disorders					
Thrombophlebitis	0	0	1	3	1
Hypertension	14	3	0	0	11
Hypotension	3	1	2	0	7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
Dyspnoea	5	1	0	0	1
Pleural effusion	0	0	1	0	3
Cough	5	1	0	0	0
Epistaxis	0	4	0	0	0
Gastrointestinal disorders					
Nausea	5	3	2	0	7
Stomatitis	4	0	0	0	0
Vomiting	4	3	0	0	6

APPENDIX TABLE 1 Number of Patients With Adverse Events by Study – 5 Clinical Trials in Patients With Aplastic Anaemia

System Organ Class Preferred Term	eATG Dosing				
	40 mg/kg/day for 4 days		16 mg/kg/day for 10 days or 20 mg/kg/day for 8 days		
	Study				
	Scheinberg 2011[a] N=60	Scheinberg 2009[a] N=77	3-197[b] N=21	3-198[b] N=42	5000[b] N=46
Abdominal pain upper	0	0	0	3	6
Diarrhoea	6	12	0	1	8
Abdominal pain	7	2	1	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	1	1	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders					
Rash	10	21	20	37	38
Dermatitis allergic	0	0	0	1	0
Pruritus	0	0	0	5	0
Urticaria	3	0	7	2	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders					
Arthralgia	0	1	18	16	28
Back Pain	3	0	0	0	1
Myalgia	2	1	1	0	0
Renal and urinary disorders					
Proteinuria	0	0	0	1	1
General disorders and administration site conditions					
Chills	7	0	14	12	35
Pyrexia	21	19	15	31	1
Chest pain	3	2	1	3	0
Oedema	10	9	0	2	4
Malaise	3	0	0	0	0
Infusion site erythema	1	0	0	0	0
Pain	16	21	0	0	0
Investigations					
Renal function test abnormal	6	3	0	0	3
Liver function test abnormal	20	7	0	0	5
Eye disorders					
Periorbital oedema	0	0	1	0	0

eATG=horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin, Atgam; N=number of patients with data for adverse events

a. 40 mg/kg/day; compiled from adverse event data provided by Dr. Scheinberg for Studies NIH 03-H-0193 (Scheinberg 2009) and NIH 06-H-0034 (Scheinberg 2011)

b. 10-20 mg/kg/day; compiled from Technical Reports for Studies 3-197, 3-198, 5000.

APPENDIX TABLE 2. Infections and Infestations System Organ Class: Number of Reports of Preferred Terms– All Cases in the Safety Database (Events>1 Occurrence)

MedDRA Preferred Terms	Number of Adverse Events (AEs)		
	All AEs N (%)	Serious AEs	Fatal AEs
All PTs	**958 (100)**	**511 (53.3)**	**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
Epstein-Barr virus infection	17 (1.8)	17	8
Neutropenic sepsis	17 (1.8)	17	2
Pseudomonal sepsis	17 (1.8)	1	13 [a]
Aspergillus infection	16 (1.7)	6	12 [a]
Bronchopulmonary aspergillosis	16 (1.7)	13	7
Bacterial sepsis	13 (1.4)	4	10 [a]
Urinary tract infection	13 (1.4)	7	3
Oral herpes	11 (1.1)	1	1
Cellulitis	10 (1)	2	1
Fungal infection	10 (1)	3	6 [a]
Herpes virus infection	10 (1)	2	1
Pneumonia fungal	10 (1)	6	8 [a]
Viral infection	9 (0.9)	1	2 [a]
Device related infection	8 (0.8)	6	0
Pneumonia cytomegaloviral	8 (0.8)	1	5 [a]
Abscess	7 (0.7)	1	0
Bacteraemia	7 (0.7)	4	1
Candida infection	7 (0.7)	3	3
Cytomegalovirus viraemia	7 (0.7)	7	0
Herpes simplex	7 (0.7)	0	1 [a]
Staphylococcal sepsis	7 (0.7)	2	0
Fungal sepsis	6 (0.6)	2	4 [a]
Oral candidiasis	6 (0.6)	0	0
Wound infection	6 (0.6)	2	0
Adenovirus infection	5 (0.5)	4	1
Bacterial infection	5 (0.5)	1	5 [a]
Clostridium difficile colitis	5 (0.5)	4	0
Escherichia sepsis	5 (0.5)	3	2
Kaposi's sarcoma	5 (0.5)	3	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	5 (0.5)	2	3 [a]
Pseudomonas infection	5 (0.5)	4	1
Abdominal infection	4 (0.4)	3	2
Epstein-Barr viraemia	4 (0.4)	4	0
Epstein-Barr virus infection reactivation	4 (0.4)	3	0
Herpes zoster	4 (0.4)	1	1
Klebsiella sepsis	4 (0.4)	2	2
Meningitis	4 (0.4)	1	2
Mucormycosis	4 (0.4)	4	3

APPENDIX TABLE 2. Infections and Infestations System Organ Class: Number of Reports of Preferred Terms– All Cases in the Safety Database (Events>1 Occurrence)

MedDRA Preferred Terms	Number of Adverse Events (AEs)		
	All AEs N (%)	Serious AEs	Fatal AEs
Peritonitis	4 (0.4)	2	2
Polyomavirus-associated nephropathy	4 (0.4)	4	0
Tonsillitis	4 (0.4)	2	0
Toxoplasmosis	4 (0.4)	2	2
BK virus infection	3 (0.3)	3	0
Brain abscess	3 (0.3)	1	2 [a]
Cytomegalovirus chorioretinitis	3 (0.3)	3	0
Cytomegalovirus infection reactivation	3 (0.3)	3	0
Cytomegalovirus syndrome	3 (0.3)	0	3 [a]
Device related sepsis	3 (0.3)	0	0
Encephalitis	3 (0.3)	1	1
Encephalitis cytomegalovirus	3 (0.3)	3	2
Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorder	3 (0.3)	3	1
Gastroenteritis norovirus	3 (0.3)	3	0
Hepatitis viral	3 (0.3)	1	0
Influenza	3 (0.3)	3	0
Klebsiella bacteraemia	3 (0.3)	2	1
Necrotising fasciitis	3 (0.3)	3	2
Pneumocystis jirovecii infection	3 (0.3)	0	2 [a]
Pneumonia bacterial	3 (0.3)	2	1
Postoperative wound infection	3 (0.3)	2	1
Proctitis herpes	3 (0.3)	0	0
Pulmonary sepsis	3 (0.3)	3	1
Pyelonephritis	3 (0.3)	3	0
Staphylococcal infection	3 (0.3)	3	0
Streptococcal bacteraemia	3 (0.3)	2	1
Strongyloidiasis	3 (0.3)	1	1
Upper respiratory tract infection	3 (0.3)	3	0
Aeromonas infection	2 (0.2)	2	2
American trypanosomiasis	2 (0.2)	1	1
Citrobacter bacteraemia	2 (0.2)	2	0
Clostridium difficile infection	2 (0.2)	2	0
CNS ventriculitis	2 (0.2)	2	2
COVID-19	2 (0.2)	2	1
Disseminated cytomegaloviral infection	2 (0.2)	2	1
Diverticulitis	2 (0.2)	2	0
Enterococcal infection	2 (0.2)	2	1
Epstein-Barr virus associated lymphoma	2 (0.2)	2	0
Escherichia infection	2 (0.2)	2	1
Gastroenteritis	2 (0.2)	2	0
Genital herpes	2 (0.2)	1	0
Gingivitis	2 (0.2)	0	0
Guillain-Barre syndrome	2 (0.2)	2	0
Hepatitis non-A non-B	2 (0.2)	0	0
Klebsiella infection	2 (0.2)	2	0
Listeriosis	2 (0.2)	0	0

APPENDIX TABLE 2. Infections and Infestations System Organ Class: Number of Reports of Preferred Terms– All Cases in the Safety Database (Events>1 Occurrence)

	Number of Adverse Events (AEs)		
MedDRA Preferred Terms	All AEs N (%)	Serious AEs	Fatal AEs
Meningitis aseptic	2 (0.2)	1	0
Meningitis listeria	2 (0.2)	0	1 [a]
Oesophageal candidiasis	2 (0.2)	2	0
Opportunistic infection	2 (0.2)	2	0
Pharyngitis	2 (0.2)	0	1 [a]
Pharyngitis streptococcal	2 (0.2)	0	0
Pneumonia legionella	2 (0.2)	0	1 [a]
Pneumonia pseudomonal	2 (0.2)	1	2 [a]
Sinusitis	2 (0.2)	1	0
Sinusitis aspergillus	2 (0.2)	0	1 [a]
Systemic candida	2 (0.2)	1	1
Vascular device infection	2 (0.2)	2	0
Viral haemorrhagic cystitis	2 (0.2)	2	0
Viral myocarditis	2 (0.2)	1	1
Vulvovaginal candidiasis	2 (0.2)	0	0

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-2020
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.

APPENDIX TABLE 3: AEs (≥3%) vs SAEs for the Aplastic Anaemia Indication (Post-Marketing Data from Global Safety Database)

Number of Adverse Events										
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Terms	**Paediatric n (n/N)**		**Adult n (n/N)**		**Elderly n (n/N)**		**Unknown n (n/N)**		**Total Cases n (n/N)**	
Total number of cases	**192**	**91**	**434**	**208**	**85**	**39**	**174**	**30**	**885**	**368**
	All AEs[a]	**SAEs**	**All AEs[a]**	**SAEs**	**All AEs[a]**	**SAEs**	**All AEs[a]**	**SAEs**	**All AEs[a]**	**SAEs**
Blood and lymphatic system disorders										
Thrombocytopenia	12 (1.4%)	10 (2.7%)	12 (1.4%)	5 (1.4%)	3 (0.3%)	-	8 (0.9%)	1 (0.3%)	35 (4.4%)	16 (4.3%)
General disorders and administration site conditions										
Chills	9 (1.0%)	-	45 (5.1%)	8 (2.2%)	7 (0.8%)	1 (0.3%)	3 (0.3%)	-	64 (7.2%)	9 (2.4%)
Drug ineffective	15 (1.7%)	4 (1.1%)	36 (4.1%)	16 (4.3%)	3 (0.3%)	1 (0.3%)	8 (0.9%)	-	62 (7.0%)	21 (5.7%)
Pyrexia	27 (3.1%)	5 (1.4%)	72 (8.1%)	13 (3.5%)	13 (1.5%)	4 (1.1%)	14 (1.6%)	1 (0.3%)	126 (14.2%)	23 (6.3%)
Immune system disorders										
Serum sickness	18 (2.0%)	7 (1.9%)	34 (3.8%)	10 (2.7%)	3 (0.3%)	1 (0.3%)	10 (1.1%)	2 (0.5%)	65 (7.3%)	20 (5.4%)
Infections and infestations										
Sepsis	7 (0.8%)	4 (1.1%)	19 (2.1%)	10 (2.7%)	2 (0.2%)	-	14 (1.6%)	1 (0.3%)	42 (4.7%)	15 (4.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders										
Rash	8 (0.9%)	-	21 (2.4%)	5 (1.4%)	5 (0.6%)	1 (0.3%)	10 (1.1%)	-	44 (5.0%)	6 (1.6%)
Urticaria	29 (3.3%)	6 (1.6%)	22 (2.5%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)	-	3 (0.3%)	-	58 (6.6%)	8 (2.2%)
Vascular disorders										
Hypertension	13 (1.5%)	4 (1.1%)	12 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.3%)	29 (3.3%)	7 (1.9%)

Source: M5.3.5.3.1 Table 18.2 AEs vs SAEs for Aplastic Anaemia indication from Post-Marketing, Table 18.3 SAEs for Aplastic Anaemia indication from Post-Marketing (provides the percentage of SAEs and the total number of cases with SAEs), Table 18.4 AEs for Aplastic Anaemia indication from Post-Marketing (provides the total number of cases with AEs)
Pfizer Safety Database search:
Product Family: ANTILYMPHOCYTE IMMUNOGLOBULINS;ANTITHYMOCYTE IMMUNOGLOBULIN (HORSE);LYMPHOCYTE IG ANTI-THYMOCYTE (HORSE)
MedDRA Version v.24.0J
Search criteria: Dataset = RMP-PM; Indication= Aplastic anaemia; Event seriousness: SERIOUS, NON-SERIOUS, NO DATA; Excluding 3 foetal/baby cases of exposure in utero without AEs

APPENDIX TABLE 3: AEs (≥3%) vs SAEs for the Aplastic Anaemia Indication (Post-Marketing Data from Global Safety Database)

Number of Adverse Events					
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Terms	**Paediatric n (n/N)**	**Adult n (n/N)**	**Elderly n (n/N)**	**Unknown n (n/N)**	**Total Cases n (n/N)**

Note: AEs include events with seriousness=no data.
%= n (number of AEs) / N (Number of Total Cases for Aplastic Anemia indication); for SAEs, the percentage is calculated based on the total number of serious cases (N=368)
Data through 30-SEP-2021 (As of Date: 05-OCT-2021)

9. 参考文献

1. 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.

2. 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.

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

4. 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.

5. 北村 聖，浦部 晶夫，浅野 茂隆他. 再生不良性貧血に対する抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン U-ATG の効果 多施設共同臨床試験による臨床評価. Biotherapy. 1996;10(8):1082-95.

6. Doney K, Dahlberg SJ, Monroe D, et al. Therapy of severe aplastic anemia with anti-human thymocyte globulin and androgens: the effect of HLA-Haploidentical marrow infusion. Blood. 1984;63(2):342-8.

7. Champlin RE, Ho WG, Feig SA, et al. Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia? A prospective randomized trial. Blood. 1985;66(1):184-8.

8. Inc P. ATGAM and Cytokine Release Syndrome White paper. 21 February 2014.

9. 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.

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

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

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

13. 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.

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

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

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

17. ATGAM: Post-marketing study conducted in Korea, December 1996-December 2002.

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献

2.7.1.5 参考文献

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

2.7.2.6 参考文献

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

2.7.3.7 参考文献

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

2.7.4.9 参考文献

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
1. Technical Report#7244/78/7244/057（5.3.4.2.1，参考資料） 3
2. Technical Report#7244/79/7244/035（5.3.4.2.2，参考資料） 7
3. 3-197 試験（5.3.5.1.1，参考資料） 12
4. 3-198 試験（5.3.5.1.2，参考資料） 25
5. 5000 試験（5.3.5.1.3，参考資料） 41
6. B5411003 試験（5.3.5.2.1，評価資料） 52

LIST OF TABLES

Table 1-1. 本剤の投与量およびロゼット形成リンパ球 5
Table 2-1. 治験参加者 1 人あたりの本剤総投与量の平均値［本剤投与例（N=27）］ 9
Table 2-2. 血漿中ウマ IgG の消失半減期およびウマ IgG 結合量の平均値［固相放射免疫測定法により測定可能な遊離抗ウマ IgG 抗体が認められた治験参加者（N=10）］ 10
Table 3-1. 人口統計学的特性および治験参加者の疾患特性：3-197 試験 16
Table 3-2. ベースライン特性：3-197 試験 17
Table 3-3. 治験責任医師による治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-197 試験 18
Table 3-4. 旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-197 試験 18
Table 3-5. 治験責任医師による病因が特発性である治験参加者の治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-197 試験 19
Table 3-6. 旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による病因が特発性である治験参加者の治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-197 試験 19
Table 3-7. 推定累積生存率（本剤投与例）：3-197 試験 20
Table 3-8. 病因が特発性である治験参加者の推定累積生存率（本剤投与例）：3-197 試験 21
Table 3-9. 治験開始時の罹病期間が 3 ヵ月以内の治験参加者の推定累積生存率（本剤投与例）：3-197 試験 21
Table 3-10. 治験薬と関連のある有害事象：3-197 試験 23
Table 4-1. 人口統計学的特性および治験参加者の疾患特性：3-198 試験 29
Table 4-2. ベースライン特性：3-198 試験 30
Table 4-3. 本剤の投与前後の in vitro での BFU-E 検査の結果と治療反応性の相関：3-198 試験 31

Table 4-4. 治験責任医師による治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-198 試験 31
Table 4-5. 旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-198 試験 32
Table 4-6. 治験責任医師による病因が特発性である治験参加者の治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-198 試験 33
Table 4-7. 旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による病因が特発性である治験参加者の治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-198 試験 33
Table 4-8. 推定累積生存率：3-198 試験 35
Table 4-9. 病因が特発性である治験参加者の推定累積生存率：3-198 試験 36
Table 4-10. 治験開始時の罹病期間が 3 ヵ月以内の治験参加者の推定累積生存率：3-198 試験 37
Table 4-11. 治験薬と関連のある有害事象：3-198 試験 39
Table 5-1. 人口統計学的特性および疾患特性：5000 試験 45
Table 5-2. 治療の内訳（例数）：症例報告書（N=59，63 コース） 47
Table 5-3. 治療の内訳（コース数）：症例報告書（N=59，63 コース） 48
Table 5-4. 治験薬と関連のある有害事象：症例報告書（N=59，63 コース） 49
Table 5-5. 死亡および死因：症例報告書（N=59，63 コース） 50
Table 6-1. 治験の目的および評価項目：B5411003 試験 52
Table 6-2. 治験薬のロット番号：B5411003 試験 54
Table 6-3. 治験参加者の内訳（組み入れられた集団）：B5411003 試験 57
Table 6-4. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）：B5411003 試験 57
Table 6-5. 疾患特性（安全性解析対象集団）：B5411003 試験 57
Table 6-6. 第 12 週時の血液学的反応（FAS）：B5411003 試験 59
Table 6-7. 第 24 週時の血液学的反応（FAS）：B5411003 試験 61
Table 6-8. 治験薬との因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）：B5411003 試験 62
Table 6-9. 治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）：B5411003 試験 64

1. Technical Report#7244/78/7244/057（5.3.4.2.1，参考資料）

治験の標題：腎移植患者を対象に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（PF-06462700）を投与したときの血中ウマ免疫グロブリン G，E-ロゼット形成リンパ球および抗ウマ免疫グロブリン G 抗体の検討

1.1. 試験概要

治験実施施設：米国（2 施設）

公表文献：なし

治験期間：総括報告書に治験実施期間の情報なし[a]。

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

腎移植患者を対象に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン［PF-06462700（以下，本剤）］を投与したときの血中ウマ免疫グロブリン G（immunoglobulin G：IgG），E-ロゼット形成リンパ球および抗ウマ IgG 抗体を検討する。

1.1.2. 治験デザイン

本治験は，腎移植患者を対象に本剤を投与したときの血中ウマ IgG，E-ロゼット形成リンパ球および抗ウマ IgG 抗体を検討することを目的とした試験である。治験参加者を本剤の用量として固定用量または可変用量によりグループ化し，本剤を 28 日間静脈内投与した。可変用量グループはさらに小児と成人でグループを分けた。

- グループ 1：循環 E-ロゼット形成リンパ球を 50～l50/mm^3 で維持するよう調整した可変用量で本剤を投与した成人治験参加者
- グループ 2：固定用量で本剤を投与した成人治験参加者
- グループ 3：循環 E-ロゼット形成リンパ球を 50～l50/mm^3 で維持するよう調整した可変用量で本剤を投与した小児治験参加者

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験の対象は，小児および成人の腎移植患者とした。

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

古い治験のため，ロット番号に関する情報は入手できなかった。

[a] 総括報告書の作成日は 19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日である。

1.1.4.2. 用法および用量

グループ 1 およびグループ 3 の治験参加者には本剤を可変用量（グループ 1：総投与量 4125～11500 mg の範囲，グループ 3：総投与量 1125～5065 mg の範囲）で投与した。グループ 2 の治験参加者には本剤を固定用量（15 mg/kg/日）で投与した。本剤は孔径 1 μm のインラインフィルターを通して静脈内投与し，本剤の投与直前にヘパリン採血を行った。

本剤は移植後最初の 2 週間（以下，1～2 週目）は毎日，その後の 2 週間（以下，3～4 週目）は隔日で静脈内投与した。

1.1.4.3. 投与期間

28 日間

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

ロゼット形成リンパ球，血中ウマ IgG 濃度および抗ウマ IgG 抗体の検討のため，本剤の投与前に血液検体を採取した。

血中ウマ IgG 濃度は，固相放射免疫測定法にて測定した。ウマ IgG に対する抗体の反応は，改変した受身赤血球凝集法（passive hemagglutination assay）で測定した。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 症例数の設定根拠

本治験の治験参加者数は事前に規定しなかった。

1.1.6.2. 解析対象集団

本治験では，本剤が投与された全例を解析の対象とした。ただし，本剤が投与された目的が腎移植による急性拒絶反応を抑えることであった治験参加者のデータは，一部の集計から除外した。

1.1.6.3. 統計解析

要約統計量を用いて結果を要約した。また，結果を表または図で示し，適宜，記述的に要約した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

米国の 2 施設から 22 例が本治験に組み入れられ，全例に本剤が投与された。各グループの内訳は，グループ 1 が 6 例，グループ 2 が 6 例，グループ 3 が 10 例で，グループ 1 およびグループ 2 は成人治験参加者で，グループ 3 は小児治験参加者であった。

各グループの平均体重は，グループ 1 が 57.0 kg，グループ 2 が 53.0 kg，グループ 3 が 32.0 kg であった。

1.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

本剤の投与量とロゼット形成リンパ球

本剤の投与量とロゼット形成リンパ球を Table 1-1 に示した。

グループ 1，グループ 2 およびグループ 3 共にロゼット形成リンパ球は本剤の投与量に反比例した。

治験参加者数は少ないが，本剤の投与量とロゼット形成リンパ球の抑制との間に線形の関係を仮定して相関係数を算出した。本剤投与後 1～2 週目の投与量とロゼット形成リンパ球の相関は，グループ 1 では-0.926，グループ 2 では+0.600，グループ 3 では-0.192 であった。グループ 2 の本剤の投与量（平均 9700 mg/1～2 週目）は，ロゼット形成リンパ球を極めて低値まで減少させるのに十分であり，本剤の投与量とロゼット形成リンパ球の間に線形の関係は認められなかった。1～2 週目は本剤を毎日投与するスケジュールであったため，3～4 週目の隔日投与と比較して 1～2 週目では本剤投与に対するより明確な反応が認められた。

Table 1-1. 本剤の投与量およびロゼット形成リンパ球

Wks.	Group	Total PF-06462700 Dosage (mg)	RFC Average	Correlation
1-2	1	4795	25 ± 11.6	-0.926
1-2	2	9700	2.28 ± 2.3	+0.600
1-2	3	1518	170.5 ± 62	-0.192
3-4	1	2345	247*	-0.736
3-4	2	4630	65.7 ± 54	-0.451
3-4	3	1025	425.5 ± 321	-0.412

Source：Technical Report#7244/78/7244/057
RFC：ロゼット形成リンパ球，SD：標準偏差，Wks.：週
* SD exceeded the mean value.

血中ウマ IgG 濃度およびロゼット形成リンパ球

血中ウマ IgG 濃度とロゼット形成リンパ球との間には相関が認められた。ただし，以下の理由により信頼性の高い狭い範囲にデータを限定して相関を確認することは困難であった。

1. 血中ウマ IgG 濃度およびロゼット形成リンパ球に関して，本剤に対する治験参加者の反応のばらつきが大きかった。

2. 高用量の本剤を投与した際のロゼット形成リンパ球は 0 に近かった。

3. グループ 1 およびグループ 2 には，本剤が投与された目的が腎移植による急性拒絶反応を抑えることであった治験参加者が含まれた。これらの治験参加者のデータを集計から除外した場合，1～2 週目のロゼット形成リンパ球と血中ウマ IgG 濃度の相関は，グループ 1 およびグループ 3 では 0.652，グループ 2 では 0.96 であり，相関が認められた。一方，3～4 週目はグループ 1 およびグループ 3 では 0.384，グループ 2 では 0.818 であった。

グループ 1 およびグループ 3 の 1～2 週目の血中ウマ IgG 濃度は，安定した高値には達せず，グループ 2 よりも低値であった。

グループ 1 およびグループ 3 では本剤を隔日投与した 3～4 週目で血中ウマ IgG 濃度の低下が認められた。これはグループ 1 およびグループ 3 の本剤の投与量が十分ではなく，本剤のクリアランスが蓄積よりも速かったことを示唆している可能性がある。本剤 15 mg/kg/日が投与されたグループ 2 では，血中ウマ IgG 濃度はより高値を示し，600 µg/mL の定常状態に達した。しかし，血中ウマ IgG 濃度は後半の治療期（3～4 週目）の終わり頃に低下し，$t_{½}$は 3.5 日であった。

抗ウマ IgG 抗体

陽性対照として使用したウサギ抗ウマ IgG 抗体の抗体価は，1:28000 であった。

22 例中 2 例で一貫した抗ウマ IgG 抗体の発現が認められ，このうち 1 例は高い抗体価を示した。本治験参加者では，ウマ IgG のクリアランスが著しく速く，その後，抗ウマ IgG 抗体の発現とそれに伴うロゼット形成リンパ球の増加がみられた。本治験参加者の循環血液におけるウマ IgG の急速なクリアランスは，免疫異物排除によるものと考えられる。その他，中等度で一過性の抗ウマ IgG 抗体の発現が 2 例に認められた。

症例報告：治験参加者のモニタリングレポート

採取回数は規定されていなかったが，治験参加者のモニタリングレポートは本剤の投与中に個々の治験参加者から採取した毎日の血液検体に基づくものである。

本剤 15 mg/kg の単回投与では，血中ウマ IgG 濃度は 180 µg/mL に上昇し，60 µg/mL に低下した（$t_{½}$は 3.5 日）。本剤の連続 3 回の投与により血中ウマ IgG 濃度は約 500 µg/mL に達した。その後の 2 回の本剤の投与ではウマ IgG の高濃度は変化せず，血中ウマ IgG 濃度は定常状態に達したことが示唆された。10 日目に本剤の投与は中止され，血中ウマ IgG 濃度は $t_{½}$=3.5 日の速度で低下した。

本剤の投与中に n/no=0.799 の一定速度で本剤が分解されたと仮定すると，血中ウマ IgG 濃度は 10 日目に 500 µg/mL に達したことになる。しかし，血中ウマ IgG 濃度は 8 日目から 10 日目まで定常状態にあったことから以下が示唆された。

1. 血中のウマ IgG の蓄積の速度が増加した。

2. 血中ウマ IgG 濃度が上昇するにつれて，ウマ IgG の分解速度が遅延した。

本剤投与後 20 日目以降，ウマ IgG の消失速度は減少した。これによりウマ IgG の代謝過程が複数存在することが示唆された。

1.3. 結論

腎移植患者での血中ウマ IgG 濃度は本剤の投与量を反映しており，血中ウマ IgG 濃度と循環ロゼット形成リンパ球との間には相関が認められた。血中抗ウマ IgG 抗体価が高値を示した治験参加者では，本剤の反復投与中にもかかわらず，血中ウマ IgG は速やかに消失した。ウマ IgG の正確な半減期を評価するには血中ウマ IgG の毎日のモニタリングが重要である。

2. Technical Report#7244/79/7244/035（5.3.4.2.2，参考資料）

治験の標題：腎移植患者を対象に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（PF-06462700）を投与したときの血漿中ウマ免疫グロブリン G，抗ウマ免疫グロブリン G 抗体および循環性免疫複合体の検討

2.1. 試験概要

治験実施施設：米国（3 施設）

公表文献：なし

治験期間：19[redacted] 年 [redacted] 月

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

腎移植患者を対象に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン［PF-06462700（以下，本剤）］を投与したときの血漿中ウマ免疫グロブリン G（immunoglobulin G：IgG）の薬物動態，ならびに血漿中の抗ウマ IgG 抗体および循環性免疫複合体（circulating immune complex：CIC）の検出を検討する。本文書ではウマ IgG を本剤の同義語として使用した。

2.1.2. 治験デザイン

本治験は，腎移植患者を対象に本剤を投与したときの血漿中ウマ IgG の薬物動態，ならびに血漿中の抗ウマ IgG 抗体および CIC の検出を検討した試験である。本治験では移植後最初の 2 週間は毎日，その後の 2 週間は隔日で本剤を静脈内投与した。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験の対象は，成人の腎移植患者とした。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬として，旧米国アップジョン社（現ファイザー社）製の PF-06462700（ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）を使用した。

2.1.4.2. 用法および用量

本剤 15 mg/kg を，移植後最初の 2 週間は毎日，その後の 2 週間は隔日で静脈内投与することとした。

2.1.4.3. 投与期間

総投与期間として 28 日間（前半の 2 週間：連日投与，後半の 2 週間：隔日投与）

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

腎移植患者を対象に本剤を投与したときの血漿中ウマ IgG の薬物動態，ならびに血漿中の抗ウマ IgG 抗体および CIC の検出を検討するため，規定採血日の本剤投与前にヘパリン採血を行うこととし，血漿検体を分析時まで凍結保存（-20°C）した。血漿検体は複数の分析試験に用いたが，凍結融解の回数を最小限とした。

血漿中ウマ IgG 濃度および消失半減期

血漿中ウマ IgG 濃度は，固相放射免疫測定法で測定した。

血漿中抗ウマ IgG 抗体

血漿中抗ウマ IgG 抗体は，改変した受身赤血球凝集法（passive hemagglutination assay）および固相放射免疫測定法で測定した。腎移植患者での本剤投与後に発現する遊離ヒト抗ウマ IgG 抗体を直接測定するために，黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）プロテイン A を用いた感度の高い固相放射免疫測定法を開発した。検体 1 mL あたりの放射性ヨウ素標識ウマ IgG（^{125}I-ウマ IgG）結合濃度は，放射標識された標準物質との比放射能から計算した。抗薬物抗体の結合能をより正確に定量するため，^{125}I-ウマ IgG 結合量は，検体量を 1 mL に補正し，治験参加者血漿 1 mL あたりの ^{125}I-ウマ IgG 結合量（ng）で表した。

循環性免疫複合体（CIC）

CIC は，放射性ヨウ素標識補体 1q（^{125}I-C1q）結合反応により確認した。結果は，トリクロロ酢酸で処理した対照と比較して，沈澱した ^{125}I-C1q 量を放射活性の割合の平均値で表した（^{125}I-C1q 結合活性）。^{125}I-C1q 結合試験では，本剤を投与しなかった腎移植患者から採取した血漿検体，および旧米国アップジョン社（現ファイザー社）が提供した，健康成人 8 例からプールした新鮮な正常ヒト血漿検体を対照として用いた。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 症例数の設定根拠

本治験の治験参加者数は事前に規定しなかった。

2.1.6.2. 解析対象集団

本治験に組み入れ，本剤を投与した全例を対象として，血漿中ウマ IgG 濃度および消失半減期，ならびに血漿中抗ウマ IgG 抗体（固相放射免疫測定法）の解析を実施した。また，特定の本剤投与例を対象として，CIC の解析を実施した。

2.1.6.3. 統計解析

結果を表または図で示し，適宜，記述的に要約した。さらに，血漿中ウマ IgG 濃度および消失半減期は要約統計量を用いて結果を要約した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

米国の 3 施設から組み入れた 27 例に本剤を投与した。本剤投与 27 例中 3 例には拒絶反応を抑える目的で本剤を投与した。このほかに，本剤を投与しなかった 6 例を対照とした。

本剤を投与した 27 例の性別の内訳は，男性が 13 例，女性が 14 例であった。

2.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

本剤投与例での血漿中ウマ IgG 濃度および消失半減期

[redacted] では，免疫学的パラメータの日変動をより詳しく評価するため，本剤投与前に血液検体を毎日採取した。その他の施設では 1 週間に 4～6 回の頻度で血液検体を採取した。

本剤を投与した 27 例のうち 1 例を除いて，すべての治験参加者に本剤 10～15 mg/kg を 8 回以上投与した。治験参加者 1 人あたりの本剤総投与量の平均値 ± 標準偏差を Table 2-1 に示した。

Table 2-1. 治験参加者 1 人あたりの本剤総投与量の平均値［本剤投与例（N=27）］

Transplant Center	Average Accumulative PF-06462700 Dose Received per Patient
[redacted] (n=12)	17350 ± 5584 mg
[redacted] (n=8)	9215 ± 6275 mg
[redacted] (n=7)	11015 ± 2832 mg

Source：Technical Report#7244/79/7244/035

血漿中ウマ IgG の最高濃度の平均値 ± 標準偏差は 727 ± 310 µg/mL で，最高濃度の範囲は 30～1555 µg/mL であった。血漿中ウマ IgG の消失半減期の平均値 ± 標準偏差は 5.7 ± 3.0 日で，消失半減期の範囲は 1.5～13.0 日であった。消失半減期が 3.5 日以下であった治験参加者を急速型消失群（第 I 群），消失半減期が 3.5 日超であった治験参加者を遅延型消失群（第 II 群）とした。第 I 群の割合は 30%（8/27 例）であった。血漿中ウマ IgG の最高濃度と消失速度に明らかな相関は認められなかった。

本剤投与例での血漿中遊離抗ウマ IgG 抗体（改変した受身赤血球凝集法および固相放射免疫測定法）

本治験に登録し，本剤を投与した治験参加者の血漿検体を用いて，改変した受身赤血球凝集法により血漿中遊離抗ウマ IgG 抗体を検出した。その結果，3 例にウマ IgG に対する遊離抗体が認められた。

さらに，本剤を投与した 27 例の血漿検体を用いて，より感度の高い固相放射免疫測定法で抗ウマ IgG 抗体のウマ IgG との結合量を測定することで，血漿中遊離抗ウマ IgG 抗体の確認を試みた。その結果，10/27 例（37%）に測定可能な遊離抗ウマ IgG 抗体が認められた。これら 10 例でのウマ IgG 結合量（血漿 1 mL あたりのウマ IgG 結合量）の範囲は，15.6～5948.9 ng であった。しかし，血漿中ウマ IgG の消失半減期が 3.5 日以下であった治験参加者（第 I 群）の全例で測定可能な遊離抗ウマ IgG 抗体が確認されたわけではなく，消失半減期が 3.5 日超であった治験

参加者（第 II 群）でも，6 例に遊離抗ウマ IgG 抗体が認められた。また，第 I 群の 2 例では，本治験期間中の遊離抗ウマ IgG 抗体は陰性であった。

本剤を投与した 27 例では，血漿中ウマ IgG の最高濃度と消失半減期に明らかな相関は認められなかったが，測定可能な遊離抗ウマ IgG 抗体が認められた 10 例では，最高濃度と消失半減期に反比例の関係が認められた。さらに，第 I 群の抗ウマ IgG 抗体の抗体価（ウマ IgG との結合量）の平均値は，第 II 群と比較して約 3 倍高かった（Table 2-2）。

Table 2-2. 血漿中ウマ IgG の消失半減期およびウマ IgG 結合量の平均値［固相放射免疫測定法により測定可能な遊離抗ウマ IgG 抗体が認められた治験参加者（N=10）］

	Mean HoI $t_{½}$ (days)	Mean AHoI (ng/mL HoI Bound)
Group I	2 (n=4)	2882
Group II	6.4 (n=6)	1036

Source：Technical Report#7244/79/7244/035
AHoI：抗ウマ IgG 抗体，HoI：ウマ IgG，$t_{½}$：消失半減期

循環性免疫複合体［CIC（^{125}I-C1q 結合試験）］

固相放射免疫測定法では，複合体ではなく遊離抗ウマ IgG 抗体量を推定することができるが，全抗体量との相関が示されるわけではない。このため，^{125}I-C1q 結合試験を用いて全抗ウマ IgG 抗体量を間接的に測定する方法を検討した。

抗ウマ IgG 抗体またはウマ IgG 消失の促進が認められた 9 例（腎移植患者）の血漿検体を用いて，^{125}I-C1q との結合能力を評価した。正常ヒト血漿検体（対照）の ^{125}I-C1q 結合活性の平均値は 6.4 ± 0.5%であったが，当該 9 例の血漿検体を分析した結果，正常ヒト血漿検体の平均値と比較して高い ^{125}I-C1q 結合活性が認められた治験参加者が存在した。しかし，CIC の出現は必ずしも血漿中抗ウマ IgG 抗体の出現とは一致しておらず，本剤を投与しなかった対照（腎移植患者）の中にも顕著に高い ^{125}I-C1q 結合活性が認められた例があった。本剤非投与例で顕著に高い ^{125}I-C1q 結合活性が認められたのは，本剤以外の免疫複合体が多く存在していたことを示唆している。

2.3. 結論

- 腎移植患者を対象に本剤 10～15 mg/kg を投与したときの血漿中ウマ IgG の最高濃度（平均値 ± 標準偏差）は 727 ± 310 µg/mL であり，消失半減期（平均値 ± 標準偏差）は 5.7 ± 3.0 日であった。また，消失半減期が 3.5 日以下であった治験参加者の割合は 30%であった。血漿中ウマ IgG の最高濃度と消失速度に明らかな相関は認められなかった。

- 固相放射免疫測定法により血漿中遊離抗ウマ IgG 抗体を確認した結果，本剤投与例の 37%に測定可能な遊離抗ウマ IgG 抗体が認められた。本剤投与後に測定可能な遊離抗ウマ IgG 抗体が認められた治験参加者では，血漿中ウマ IgG の最高濃度と消失半減期に反比例の関係が認められた。

- ^{125}I-C1q 結合試験を用いて全抗ウマ IgG 抗体量を間接的に測定する方法を検討したが，CIC の出現は必ずしも血漿中抗ウマ IgG 抗体の出現と一致するものではなく，一部の本剤非投与例でも顕著に高い ^{125}I-C1q 結合活性が認められた。

3. 3-197 試験（5.3.5.1.1，参考資料）

治験の標題：再生不良性貧血患者を対象に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（PF-06462700）と対照薬を比較する無作為化比較試験

3.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：

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.

Young N, Griffith P, Brittain E, et al. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. Blood. 1988;72(6):1861-9.

治験期間：19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted]年 [redacted] 月

開発段階：第 3 相

3.1.1. 目的

中等症または重症の再生不良性貧血患者を対象に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン［PF-06462700（以下，本剤）］を単剤で投与したときの造血回復により有効性を評価する。

3.1.2. 治験デザイン

本治験は，中等症または重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤の安全性および有効性を支持療法のみの場合と比較するためにデザインされた。治験参加者は中等症または重症，ならびに最近（4 ヵ月未満）診断された症例または慢性（4 ヵ月以上）の症例に分類され，本剤群または対照群（支持療法のみ）に無作為に割り付けられた。治験参加者は本剤の投与期間中に入院することとした。

当初の計画では対照群の治験参加者にプラセボを投与することとしていたが，治療に伴う臨床症状によりプラセボ群と本剤群が容易に区別できることが判明したため，治験実施計画書を改訂し，プラセボの投与に関する記述を削除した。

本剤 20 mg/kg/日を 4～6 時間かけて静脈内投与することとした。投与期間は 8 日間とした。なお，対照群に割り付けられた治験参加者は，治験開始 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の投与を受けられることとした。

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験の対象は，年齢が 3 歳以上 65 歳以下で，中等症または重症の再生不良性貧血と診断され，同胞ドナー骨髄移植の適応とならない患者とした。この組み入れ基準を満たす血液学的基準は，中等症または重症の骨髄形成不全であり，以下の項目のうち 2 項目以上に該当することとした。

- 顆粒球数：1000/cmm 未満

- 血小板数：50000/cmm 未満
- 網赤血球数：60000/cmm 未満

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

本剤は，旧米国アップジョン社（現ファイザー社）製の治験薬（ロット番号：[redacted]）を使用した。

3.1.4.2. 用法および用量

本剤は生理食塩液 500 mL で希釈して 20 mg/kg/日（小児は 250 mg/m^2/日）を 4～6 時間かけて静脈内投与し，投与期間は 8 日間とした。

本剤の投与開始 30 分前にアセトアミノフェン 650 mg/日を経口投与し，Benadryl®（塩酸ジフェンヒドラミン）50 mg/日を静脈内投与した。また，本剤の初回投与の 8 日後よりプレドニゾン 40 mg/m^2/日を経口投与した。プレドニゾンの投与は 1～2 週間で終了することとした。なお，プレドニゾンは血清病の症状（全身の 50%以上の発疹，重大な関節痛または血尿）により早期に投与開始することを許容した。

本剤の投与中は，ヘマトクリットを 27%以上に維持し，貧血症状を緩和するため必要に応じて濃厚赤血球の輸血を行うこととし，血小板数を 20000/cmm 以上に維持するため必要に応じて血小板の輸血を行うこととした。また，感染症が発現し，臨床的な徴候が認められた場合は，顆粒球の輸血を行うこととした。

すべての治験参加者に Bactrim™（トリメトプリム／スルファメトキサゾール複合抗生剤）を少なくとも 90 日間，8 時間ごとに経口投与することとした。

3.1.4.3. 投与期間

8 日間

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性は，治療反応性（全治験参加者および病因が特発性病因である治験参加者）と長期生存率により評価した。

<u>治療反応性</u>

治験責任医師と旧米国アップジョン社（現ファイザー社）はそれぞれ，治験開始 3 ヵ月後に以下の評価基準に基づき治療反応性を評価した。

治験責任医師による評価基準

改善あり：治験開始時より血小板数に30000/cmm以上の増加が認められ，それを維持した場合，顆粒球数に500/cmm以上の増加が認められ，それを維持した場合，または赤血球の輸

血が不要となった場合
改善なし：「改善あり」の基準を満たさなかった場合。治験参加者が3ヵ月以内に死亡した場合

旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による評価基準

Complete Response：輸血が不要となり，ヘモグロビン，顆粒球数および血小板数が正常値になった場合
Moderate Response：輸血が不要となり，ヘモグロビン，顆粒球数および血小板数のうち2項目が治験開始時と比較して改善した場合
Minimal Response：ヘモグロビン，顆粒球数および血小板数のうち1項目以上に臨床的に意味のある改善が認められたが，輸血を必要とする場合。すなわち，ヘモグロビンに3 g/100 mL以上の増加が認められた場合，顆粒球数に500/cmm以上の増加が認められた場合，または血小板数に30000/cmm以上の増加が認められた場合（ヘモグロビンのデータがない場合は，ヘマトクリットで代用し，ヘマトクリットに9%以上の増加が認められた場合とした）
No Improvement：「Complete Response」，「Moderate Response」および「Minimal Response」の基準を満たさなかった場合。治験参加者が3ヵ月以内に死亡した場合

長期生存率

生命表法を用いて長期生存率を推定した。治験開始 3 ヵ月時点で改善が認められなかった対照群の治験参加者は本剤の投与を受けたため，本剤群と対照群の意味のある比較はできなかった。代わりに，本剤の投与を受けた全例を統合し，Cutler-Ederer 法による生命表法を用いて 1 年生存率を推定した。この解析では，本剤群の症例は本剤群に割り付けた時点から，対照群の症例は本剤群にクロスオーバーした時点から生存時間を算出した。

3.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，臨床検査，免疫学的検査，身体的検査，胸部 X 線，心電図，^{111}In-トランスフェリンスキャンおよび皮膚テストにより評価した。

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 症例数の設定根拠

古い治験のため，情報なし。本治験では，中等症または重症の再生不良性貧血患者を 50 例組み入れることを計画した。

3.1.6.2. 解析対象集団

本治験では，無作為化された全例を解析の対象とした。なお，本剤群では本剤の投与前に 1 例が死亡したが，本剤群として集計した。

3.1.6.3. 統計解析

要約統計量を用いて結果を要約した。また，結果を表または図で示し，適宜，記述的に要約した。

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

本治験では 41 例が組み入れられ，21 例が本剤群に，20 例が対照群に無作為に割り付けられた。本剤の投与前に死亡した 1 例を除き，本剤群に割り付けられた全例が 8 回の本剤の投与を受けた。また，対照群に割り付けられた 20 例中 11 例（55%）は，治験開始 3 ヵ月時点で改善が認められなかったため本剤群にクロスオーバーし，11 例全例が 8 回の本剤の投与を受けた。

人口統計学的特性および治験参加者の疾患特性を Table 3-1 に示した。

年齢，性別，疾患の重症度，治験開始前の罹病期間および病因について 2 群間に有意な差は認められなかった。再生不良性貧血の重症度は全治験参加者の 68%が重症であった。治験開始前の罹病期間は全治験参加者の 68%が 3 ヵ月未満であった。病因は本剤群では 62%，対照群では 80%の治験参加者が特発性であった。

Table 3-1.　人口統計学的特性および治験参加者の疾患特性：3-197 試験

	PF-06462700 N=21	Control N=20	Total N=41
Age (years)			
Mean (SD)	34.7 (16.0)	33.2 (19.1)	
Median	33	30	
Min, Max	9, 70	6, 65	
Sex, n (%)			
Male	9 (42.9)	12 (60.0)	21 (51.2)
Female	12 (57.1)	8 (40.0)	20 (48.8)
Severity of Disease, n (%)			
Moderate	7 (33.3)	6 (30.0)	13 (31.7)
Severe	14 (66.7)	14 (70.0)	28 (68.3)
Duration of Disease Before Entry Into Study (months) n (%)			
<1	7 (33.3)	2 (10.0)	9 (22.0)
1~2	9 (42.9)	10 (50.0)	19 (46.3)
3~11	4 (19.0)	6 (30.0)	10 (24.4)
12~	1 (4.8)	2 (10.0)	3 (7.3)
Mean (SD)	1.7 (2.3)	5.0 (9.3)	
Median	1	2	
Min, Max	0, 8	0, 42	
Etiology, n (%)			
Idiopathic	13 (61.9)	16 (80.0)	29 (70.7)
Drug-induced	5 (23.8)	2 (10.0)	7 (17.1)
Related to PNH	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.4)
Related to hepatitis	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (4.9)
Related to chemical agents	0	1 (5.0)	1 (2.4)
Drug-induced and related to hepatitis	0	1 (5.0)	1 (2.4)

Source：Technical Report Table 1，Table 2，Table 3，Table 4，Table 5
PNH：Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，SD：standard deviation

ベースライン特性を Table 3-2 に示した。

治験開始前の治験参加者の血液学的状態を骨髄密度および血液学的検査で評価した。血液学的検査（ヘマトクリット，ヘモグロビン，顆粒球数および血小板数）の結果は，「正常」または「異常」で分類した。治験開始前の血液学的検査の結果は，ほとんどの治験参加者が「異常」であった。

Table 3-2.　ベースライン特性：3-197 試験

	PF-06462700 N=21	Control N=20	Total N=41
Bone Marrow Cellularity Values at Baseline Evaluation[a], n (%)[b]			
n	21	19	40
<5%	2 (9.5)	4 (21.0)	6 (15.0)
5%~24%	11 (52.4)	8 (42.1)	19 (47.5)
25%~50%	8 (38.1)	7 (36.8)	15 (37.5)
Unknown	0	1	1
Baseline Evaluation of Hematocrit Values[a], n (%)[b]			
n	21	18	39
Abnormal (hematocrit <37%)	21 (100)	17 (94.4)	38 (97.4)
Normal (hematocrit ≥37%)	0	1 (5.6)	1 (2.6)
Unknown	0	2	2
Baseline Evaluation of Hemoglobin Values[a], n (%)[b]			
n	21	19	40
Abnormal (hemoglobin <12 g/100 mL)	18 (85.7)	17 (89.5)	35 (87.5)
Normal (hemoglobin ≥12 g/100 mL)	3 (14.3)	2 (10.5)	5 (12.5)
Unknown	0	1	1
Baseline Evaluation of Granulocyte Values[a], n (%)[b]			
n	21	19	40
Abnormal (granulocytes <1100/cmm)	19 (90.5)	17 (89.5)	36 (90.0)
Normal (granulocytes ≥1100/cmm)	2 (9.5)	2 (10.5)	4 (10.0)
Unknown	0	1	1
Baseline Evaluation of Platelet Values[a], n (%)[b]			
n	21	19	40
Abnormal (platelets <100000/cmm)	21 (100)	19 (100)	40 (100)
Normal (platelets ≥100000/cmm)	0	0	0
Unknown	0	1	1

Source：Technical Report Table 6, Table 7, Table 8, Table 9, Table 10
a. Baseline=pretreatment.
b. % of the number of patients with known values.

3.2.2. 有効性の結果

治験責任医師による治療反応性の評価（全治験参加者）

治験責任医師による治療反応性の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）を Table 3-3 に示した。

本剤群では 21 例中 11 例（52%）が「改善あり」，対照群では 20 例全例が「改善なし」と評価された。2 群間の差は統計学的に有意であった（p<0.01）。なお，対照群の 1 例は急速に悪化し

たため治験開始 1 ヵ月目に脱落し，本剤の投与を受けた。本治験参加者は早期脱落例として対照群に含め，「改善なし」と評価された。

Table 3-3. 治験責任医師による治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-197 試験

n (%)	PF-06462700 N=21	Control N=20
Improved	11 (52.4)	0
Not Improved	10 (47.6)	20 (100)

Source：Technical Report Table 12

a. Improved=shows sustained increment in granulocytes >500/cmm above baseline, sustained increment in platelets >30000/cmm above baseline, or complete resolution of red cell transfusion requirements. Not Improved=does not meet requirements for improvement.

旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による治療反応性の評価（全治験参加者）

旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による治療反応性の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）を Table 3-4 に示した。

本剤群の 2 例と対照群の 2 例の計 4 例は治験参加者のデータが不十分で評価できなかった。本剤群では 47%および対照群では 6%の治験参加者が「Moderate Response」と評価された。2 群間の差は統計学的に有意であった（$p<0.01$）。

「Minimal Response」と「No Improvement」を一つのグループにまとめ，治験責任医師による評価と比較した。この結果，8 例は旧米国アップジョン社（現ファイザー社）と治験責任医師で評価が一致しなかった。旧米国アップジョン社（現ファイザー社）は本剤群の 3 例および対照群の 1 例を「Moderate Response」と評価したが，治験責任医師は「改善なし」と評価した。また，旧米国アップジョン社（現ファイザー社）は本剤群の 4 例を「Minimal Response」と評価したが，治験責任医師は「改善あり」と評価した。

Table 3-4. 旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-197 試験

n (%)[b]	PF-06462700 N=21	Control N=20
n	19	18
Moderate response	9 (47.4)	1 (5.6)
Minimal response	5 (26.3)	3 (16.7)
No improvement	5 (26.3)	14 (77.8)
Unknown	2	2

Source：Technical Report Table 13

Note：n=Total number of patients with known values.

a. Complete response=Patient does not require transfusions, and hemoglobin, granulocyte, and platelet levels have returned to normal. Moderate response=Patient does not require transfusions, and 2 of the 3 hematologic measures, hemoglobin, granulocytes, and platelets, have improved compared with baseline. Minimal response=Patient is transfusion-dependent, but at least 1 cell line has shown a clinically significant increase, ie, a hemoglobin increase greater than 3 g/100 ml, a granulocyte increase greater than 500/cmm, and/or a platelet increase greater than 30,000/cmm (Where hemoglobin data were not available, hematocrit data were substituted; a hematocrit increase greater than 9% was considered clinically significant). No improvement=Patient does not meet the improvement requirements above. Patients who died before 3 months were placed in the no improvement category.

b. % of the number of patients with known values.

治療反応性の評価（病因が特発性である治験参加者）

病因が特発性である治験参加者について，治験責任医師および旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による治療反応性の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）をそれぞれ Table 3-5 および Table 3-6 に示した。

病因が特発性である治験参加者（29 例）について治験責任医師と旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による評価結果を比較した。いずれの評価においても，本剤群と対照群の差は統計学的に有意であった（p<0.01）。治験責任医師は本剤群の 54%の治験参加者を「改善あり」と評価し，対照群の全例を「改善なし」と評価した。旧米国アップジョン社（現ファイザー社）は本剤群の 64%および対照群の 7%の治験参加者を「Moderate Response」と評価した。

Table 3-5. 治験責任医師による病因が特発性である治験参加者の治療反応性 [a] の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-197 試験

n (%)	PF-06462700 N=13	Control N=16
Improved	7 (53.8)	0
Not Improved	6 (46.2)	16 (100)

Source：Technical Report Table 14

a. Improved=shows sustained increment in granulocytes >500/cmm above baseline, sustained increment in platelets >30000/cmm above baseline, or complete resolution of red cell transfusion requirements. Not Improved=does not meet requirements for improvement.

Table 3-6. 旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による病因が特発性である治験参加者の治療反応性 [a] の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-197 試験

n (%)[b]	PF-06462700 N=13	Control N=16
n	11	14
Moderate response	7 (63.6)	1 (7.1)
Minimal response	2 (18.2)	2 (14.3)
No improvement	2 (18.2)	11 (78.6)
Unknown	2	2

Source：Technical Report Table 15

Note：n=Total number of patients with known values.

a. Complete response=Patient does not require transfusions, and hemoglobin, granulocyte, and platelet levels have returned to normal. Moderate response=Patient does not require transfusions, and 2 of the 3 hematologic measures, hemoglobin, granulocytes, and platelets, have improved compared with baseline. Minimal response=Patient is transfusion-dependent, but at least 1 cell line has shown a clinically significant increase, ie, a hemoglobin increase greater than 3 g/100 ml, a granulocyte increase greater than 500/cmm, and/or a platelet increase greater than 30,000/cmm (Where hemoglobin data were not available, hematocrit data were substituted; a hematocrit increase greater than 9% was considered clinically significant). No improvement=Patient does not meet the improvement requirements above. Patients who died before 3 months were placed in the no improvement category.

b. % of the number of patients with known values.

長期生存率

本剤群に割り付けられた 21 例の生命表法による解析結果は，本剤の投与を受けた 32 例（本剤群 21 例および対照群からクロスオーバーした 11 例）と類似していた。このため，本剤の投与を受けた 32 例の結果について記載する。

本剤の投与を受けた全治験参加者の推定累積生存率を Table 3-7 に示した。また，病因が特発性である治験参加者，および治験開始時の罹病期間が 3 ヵ月以内の治験参加者での推定累積生存率をそれぞれ Table 3-8 および Table 3-9 に示した。

治験期間中に本剤の投与を受けた治験参加者の 1 年生存率は，全 32 例では 62%，病因が特発性である 23 例では 69%，治験開始時の罹病期間が 3 ヵ月以内の 17 例では 74%と推定された。

Table 3-7. 推定累積生存率（本剤投与例）：3-197 試験

Month	No. Patient Alive At Start of Month[a]	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate
1	32	3	0	0.91
2	29	1	0	0.88
3	28	1	0	0.84
4	27	1	3	0.81
5	23	0	1	0.81
6	22	1	2	0.77
7	19	0	1	0.77
8	18	0	0	0.77
9	18	2	2	0.68
10	14	0	2	0.68
11	12	0	0	0.68
12	12	1	1	0.62
13	10	0	0	0.62
14	10	0	0	0.62
15	10	0	3	0.62
16	7	0	0	0.62
17	7	0	0	0.62
18	7	0	1	0.62

Source：Technical Report Table 16

a. Includes both patients originally randomized to the PF-06462700 group and patients originally randomized to the contril group who crossed over to the PF-06462700 group after showing no response to control.

Table 3-8.　病因が特発性である治験参加者の推定累積生存率（本剤投与例）：3-197 試験

Month	No. Patient Alive At Start of Month[a]	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate
1	23	2	0	0.91
2	21	1	0	0.87
3	20	0	0	0.87
4	20	1	3	0.82
5	16	0	0	0.82
6	16	0	2	0.82
7	14	0	1	0.82
8	13	0	0	0.82
9	13	2	2	0.69
10	9	0	1	0.69
11	8	0	0	0.69
12	8	0	1	0.69
13	7	0	0	0.69
14	7	0	0	0.69
15	7	0	3	0.69
16	4	0	0	0.69
17	4	0	0	0.69
18	4	0	0	0.69

Source：Technical Report Table 17

a. Includes both patients originally randomized to the PF-06462700 group and patients originally randomized to the contril group who crossed over to the PF-06462700 group after showing no response to control.

Table 3-9.　治験開始時の罹病期間が 3 ヵ月以内の治験参加者の推定累積生存率（本剤投与例）：3-197 試験

Month	No. Patient Alive At Start of Month[a]	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate
1	17	2	0	0.88
2	15	0	0	0.88
3	15	1	0	0.82
4	14	0	2	0.82
5	12	0	1	0.82
6	11	1	2	0.74
7	8	0	0	0.74
8	8	0	0	0.74
9	8	0	2	0.74
10	6	0	2	0.74
11	4	0	0	0.74
12	4	0	0	0.74
13	4	0	0	0.74
14	4	0	0	0.74
15	4	0	0	0.74
16	4	0	0	0.74
17	4	0	0	0.74
18	4	0	1	0.74

Source：Technical Report Table 18

a. Includes both patients originally randomized to the PF-06462700 group and patients originally randomized to the contril group who crossed over to the PF-06462700 group after showing no response to control.

3.2.3. 安全性の結果

本治験では，本剤の投与を受けた全例で有害事象が認められた。重篤な有害事象（または死亡）は認められなかった。

3.2.3.1. 有害事象

治験薬と関連のある有害事象を Table 3-10 に示した。なお，古い治験であることからコーディングが困難であり，MedDRA は参考辞書として扱った。

主な有害事象は，発熱，悪寒，関節痛および発疹であった。発熱，悪寒，関節痛および発疹の発現例数は多かったが，一般的な対症療法により治療が可能であった。

Table 3-10. 治験薬と関連のある有害事象：3-197 試験

	PF-06462700	Control	Total
全身			
発熱	15	9	24
悪寒	14	9	23
関節痛	17	8	25
筋肉痛	1	1	2
発汗	0	1	1
関節硬直	1	0	1
眼窩周囲浮腫	1	0	1
胸痛	1	1	2
皮膚			
発疹	20	11	31
蕁麻疹	7	6	13
斑状出血	0	1	1
そう痒症	0	1	1
中枢神経系			
頭痛	2	3	5
悪心	1	4	5
嘔吐	0	2	2
激越／嗜眠	0	1	1
脳炎またはウイルス感染後脳症の可能性	0	1	1
気力低下	0	1	1
頭部ふらふら感／悪心	1	0	1
痙攣発作	1	0	1
心臓血管系			
低血圧	2	1	3
うっ血性心不全	0	1	1
高血圧	0	1	1
消化器系			
腹痛	1	2	3
リンパ系			
後頚部リンパ節症	1	0	1
リンパ節痛	0	1	1

Source：Technical Report Table 19
MedDRA ver.24.0 を参考辞書として作成。

3.2.3.2. 死亡

本治験では，本剤群で本剤の投与前に 1 例が死亡したが，本剤の投与に関連する死亡例は認められなかった。

3.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では，骨髄移植後に認められる重篤な有害事象（または死亡）は認められなかった。

3.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では，有害事象により治験薬の投与を中止した治験参加者はいなかった。

3.3. 結論

再生不良性貧血の治療には支持療法，骨髄移植，免疫抑制療法などがある。一般的に，骨髄移植は中等症または重症の再生不良性貧血患者に反応する可能性が最も高いと認められているが，一部の患者のみが適応であり，深刻な（時には致命的な）副作用を伴う。また，術後は綿密で継続的な治療を必要とする。免疫抑制療法は中等症または重症の再生不良性貧血患者の造血を促進し，生存率を改善することが知られている。

本治験では，本剤の免疫抑制療法により病因が特発性である再生不良性貧血患者の 82%に造血機能の改善が認められた。また，本剤の投与を受けた全例の 1 年生存率は 62%と推定された。これらの結果は，骨髄移植された患者での改善報告と比べて遜色のない結果であった。

本剤の投与を受けた治験参加者に認められた有害事象（発熱，悪寒および発疹）の発現率は高かったが，一般的な対症療法による治療が可能であった。本剤の投与に関連する死亡例は認められなかった。

本剤の投与により効果が認められた治験参加者は外来治療が可能となり，回復期には他の治療を必要としなかった。

再生不良性貧血患者に対する本剤の治療は安全かつ有効であり，骨髄移植と同様の効果が得られた。本剤は，本治験を実施した当時において骨髄移植の適応とならない患者にとっては生存率を改善する唯一の治療方法であった。

4. 3-198 試験（5.3.5.1.2，参考資料）

治験の標題：再生不良性貧血患者を対象に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（PF-06462700）とアンドロゲンの併用による治療効果をヒト白血球抗原不適合骨髄移植の併用有無により比較する非無作為化比較試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：Doney K, Dahlberg SJ, Monroe D, et al. Therapy of severe aplastic anemia with anti-human thymocyte globulin and androgens: the effect of HLA-Haploidentical marrow infusion. Blood. 1984;63(2):342-8.

治験期間：総括報告書に治験実施期間の情報なし[a]。

開発段階：第 3 相

4.1.1. 目的

重症の再生不良性貧血患者を対象に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン［PF-06462700（以下，本剤）］とアンドロゲンの併用時の安全性および有効性をヒト白血球抗原（human leukocyte antigen：HLA）不適合骨髄移植（以下，ミスマッチ骨髄移植）の併用有無により評価する。また，当該患者の本剤投与に対する臨床反応を予測するための in vitro 検査の有用性を評価する。

4.1.2. 治験デザイン

本治験は，重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤の安全性および有効性をミスマッチ骨髄移植の併用有無により比較するためにデザインされた。治験参加者は適格なドナーの有無に基づき，ミスマッチ骨髄移植併用群（本剤+アンドロゲン+骨髄移植）または非併用群（本剤+アンドロゲン）に割り当てられた。

本剤 16 mg/kg/日を 1 日 1 回 4～6 時間かけて静脈内投与することとした。投与期間は 10 日間とした。

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験の対象は，重症の再生不良性貧血と診断され，同胞ドナー骨髄移植の適応とならない患者とした。この組み入れ基準を満たす血液学的基準は，中等症または重症の骨髄形成不全であり，以下の項目のうち 2 項目以上に該当することとした。

- 顆粒球数：500/cmm 未満
- 血小板数：20000/cmm 未満
- 網赤血球数（ヘマトクリットで補正した値）：1%未満，かつ貧血がある

[a] 総括報告書の作成日は 19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日である。

また，骨髄生検の結果が以下のいずれかに該当する患者とした。

- 重症の骨髄形成不全（正常な細胞が 25%未満）
- 中等症の骨髄形成不全（正常な細胞が 25～50%で，残りの細胞の 30%未満が造血性）

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

本剤は，旧米国アップジョン社（現ファイザー社）製の治験薬（ロット番号：[redacted]）を使用した。

4.1.4.2. 用法および用量

ミスマッチ骨髄移植併用群に割り当てられた治験参加者には，本剤 16 mg/kg/日を 1 日 1 回 4～6 時間かけて静脈内投与し，投与期間は 10 日間とした。本剤投与の完了 48 時間後からオキシメトロン 3 mg/kg/日を少なくとも 3 ヵ月の間経口投与した。3 ヵ月後の時点で治験参加者に改善が認められる場合，総投与期間を 1 年間としてオキシメトロンを継続投与することとした。また，本剤投与の完了 48 時間後に骨髄移植（HLA の遺伝子座が 1 つ一致）を全身麻酔または脊椎麻酔下で，4 時間以内に静脈内投与にて実施した。

非併用群に割り当てられた治験参加者には，ミスマッチ骨髄移植併用群と同様に本剤およびオキシメトロンを投与した。

4.1.4.3. 投与期間

10 日間

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

再生不良性貧血患者を特定するため，in vitro で本剤の投与前後に採取した血液検体を用いて末梢血由来の赤芽球バースト形成細胞（burst-forming units-erythroid：BFU-E）の検査を実施した。

本剤の投与前の検査では，プレーティング前に治験参加者の末梢血単核細胞をモノクローナル抗体と補体のパネルで混合培養した。この抗体パネルは治験責任医師の研究室で開発されたものであり，単核球のみならず T 細胞に対する抗体も含まれていた。培養後のバースト形成を陽性と定義した。本剤の投与後の検査では，本剤投与 24～48 時間後に採取した血液検体を用いて，末梢血単核細胞を BFU-E の増殖のために培養した。本剤投与前の検査と同様に，培養後のバースト形成を陽性と定義した。

4.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性は，治療反応性および長期生存率を全治験参加者および病因が特発性である治験参加者それぞれについて評価した。

<u>治療反応性</u>

治験責任医師と旧米国アップジョン社（現ファイザー社）はそれぞれ，治験開始 3 ヵ月後に以下の評価基準に基づき治療反応性を評価した。

治験責任医師による評価基準

Complete Response：本剤投与後 8 週間以内にヘモグロビンが正常値で維持され，顆粒球数が 1000/cmm 超，かつ血小板数が 100000/cmm 超の場合

Moderate Response：感染症が認められず，輸血は不要だが「Complete Response」の基準を満たさなかった場合

Minimal Response：ヘモグロビン，顆粒球数および血小板数のうち 1 項目以上に改善が認められたが，輸血を必要とする場合

No Response：「Complete Response」，「Moderate Response」および「Minimal Response」の基準を満たさなかった場合。治験参加者が 3 ヵ月以内に死亡した場合

旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による評価基準

Complete Response：輸血が不要となり，ヘモグロビン，顆粒球数および血小板数が正常値になった場合

Moderate Response：輸血が不要となり，ヘモグロビン，顆粒球数および血小板数のうち2項目が治験開始時と比較して改善した場合

Minimal Response：ヘモグロビン，顆粒球数および血小板数のうち1項目以上に臨床的に意味のある改善が認められたが，輸血を必要とする場合。すなわち，ヘモグロビンに3 g/100 mL以上の増加が認められた場合，顆粒球数に500/cmm以上の増加が認められた場合，または血小板数に30000/cmm以上の増加が認められた場合（ヘモグロビンのデータがない場合は，ヘマトクリットで代用し，ヘマトクリットに9%以上の増加が認められた場合とした）

No Improvement：「Complete Response」，「Moderate Response」および「Minimal Response」の基準を満たさなかった場合。治験参加者が3ヵ月以内に死亡した場合

<u>長期生存率</u>

Cutler-Ederer 法を用いて長期生存率を推定した。また，Gehan-Breslow の一般化 Wilcoxon 検定を用いてミスマッチ骨髄移植を本剤とアンドロゲンを併用したときに生存期間が延長する傾向があるか解析した。

4.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，臨床検査，身体的検査，胸部 X 線，心電図および皮膚テストにより評価した。

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 症例数の設定根拠

治験参加者の 10%に造血機能の改善が認められ，かつ in vitro 検査で陽性の患者では 90%，陰性の患者では 1%のみが改善すると仮定すると，治験参加者が 20 例の場合は，in vitro 検査で骨髄機能の回復を検出できる確率（p=0.05）は 40%である。また，この確率は治験参加者が 40 例の場合は 95%になる。しかし，造血機能の改善が認められる割合が欧州の試験結果と同程度（40%）であり，in vitro 検査で陽性の患者では 75%，陰性の患者では 10%が改善すると仮定すると，この確率は治験参加者が 20 例の場合は 75%，40 例の場合は 99%になる。

本治験では，20 例の組み入れ後，治療反応性および in vitro 検査の結果と治療反応性の相関を予備解析し，この予備解析に基づいて計 40 例を組み入れ可能とする計画とした。

4.1.6.2. 解析対象集団

本治験では，ミスマッチ骨髄移植併用群および非併用群に割り当てられた全例を解析の対象とした。

4.1.6.3. 統計解析

要約統計量を用いて結果を要約した。また，結果を表または図で示し，適宜，記述的に要約した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

本治験では 42 例が組み入れられ，24 例がミスマッチ骨髄移植併用群に，18 例が非併用群に割り当てられた。ミスマッチ骨髄移植併用群では，1 例が 9 回の本剤の投与を受け，その他は 10 回の本剤の投与を受けた。非併用群では，1 例が 8 回，1 例が 4 回の本剤の投与を受け，その他は 10 回の本剤の投与を受けた。本剤の投与を 4 回受けた治験参加者は，シュードモナス感染のため治験薬の投与を中止した。

人口統計学的特性および治験参加者の疾患特性を Table 4-1 に示した。

各群の平均年齢は，ミスマッチ骨髄移植併用群が 22 歳，非併用群が 37 歳であった。性別，治験開始前の罹病期間および病因について 2 群間に有意な差は認められなかった。全治験参加者の性別の内訳は，男性が 20 例，女性が 22 例であった。治験開始前の罹病期間は全治験参加者の 69%が 3 ヵ月未満であった。病因は全治験参加者の 81%が特発性で，12%が薬物性であった。

Table 4-1. 人口統計学的特性および治験参加者の疾患特性：3-198 試験

	Group 1 N=24	Group 2 N=18	Total N=42
Age (years)			
Mean (SD)	22.4 (15.9)	37.0 (19.6)	
Median	20.5	37.5	
Min, Max	l, 66	4, 69	
Sex, n (%)			
Male	12 (50.0)	8 (44.4)	20 (47.6)
Female	12 (50.0)	10 (55.6)	22 (52.4)
Duration of Disease Before Entry Into Study (months) n (%)			
1~2	17 (70.8)	12(66.7)	29 (69.0)
3~11	6 (25.0)	4 (22.2)	10 (23.8)
12~	1 (4.2)	2 (11.1)	3 (7.1)
Mean (SD)	2.8 (3.3)	6.6 (11.1)	
Median	2	2	
Min, Max	1, 16	1, 40	
Etiology, n (%)			
Idiopathic	19 (79.2)	15 (83.3)	34 (81.0)
Drug-induced	3 (12.5)	2 (11.1)	5 (11.9)
Related to PNH	0	1 (5.6)	1 (2.4)
Related to pregnancy	1 (4.2)	0	1 (2.4)
Related to hepatitis	1 (4.2)	0	1 (2.4)

Source：Technical Report Table 1， Table 2， Table 3， Table 4
Note：Group 1=PF-06462700, mismatched bone marrow infusion, and oxymetholone. Group 2=PF-06462700 and oxymetholone.
PNH：Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria， SD：standard deviation

ベースライン特性を Table 4-2 に示した。

治験開始前の治験参加者の血液学的状態を骨髄細胞密度および血液学的検査で評価した。血液学的検査（ヘマトクリット，ヘモグロビン，顆粒球数および血小板数）の結果は，「正常」または「異常」で分類した。治験開始前の血液学的検査の結果は，ほとんどの治験参加者が「異常」であった。

Table 4-2.　ベースライン特性：3-198 試験

	Group 1 N=24	Group 2 N=18	Total N=42
Bone Marrow Cellularity Values at Baseline Evaluation[a], n (%)[b]			
n	24	17	41
<5%	15 (62.5)	6 (35.3)	21 (51.2)
5%~24%	3 (12.5)	3 (17.6)	6 (14.6)
25%~49%	6 (25.0)	8 (47.1)	14 (34.2)
Unknown		1	1
Baseline Evaluation of Hematocrit Values[a], n (%)[b]			
n	23	15	38
Abnormal (hematocrit <37%)	23 (100)	15 (100)	38 (100)
Normal (hematocrit ≥37%)	0	0	0
Unknown	1	3	4
Baseline Evaluation of Hemoglobin Values[a], n (%)[b]			
n	15	8	23
Abnormal (hemoglobin <12 g/100 mL)	15 (100)	7 (87.5)	22 (95.6)
Normal (hemoglobin ≥12 g/100 mL)	0	1 (12.5)	1 (4.4)
Unknown	9	10	19
Baseline Evaluation of Granulocyte Values[a], n (%)[b]			
n	24	16	40
Abnormal (granulocytes <1100/cmm)	22 (91.7)	14 (87.5)	36 (90.0)
Normal (granulocytes ≥1100/cmm)	2 (8.3)	2 (12.5)	4 (10.0)
Unknown	0	2	2
Baseline Evaluation of Platelet Values[a], n (%)[b]			
n	24	16	40
Abnormal (platelets <100000/cmm)	23 (95.8)	16 (100)	39 (97.5)
Normal (platelets ≥100000/cmm)	1 (4.2)	0	1 (2.5)
Unknown	0	2	2

Source：Technical Report Table 5，Table 6，Table 7，Table 8，Table 9

Note：Group 1=PF-06462700, mismatched bone marrow infusion, and oxymetholone. Group 2=PF-06462700 and oxymetholone.

a. Baseline=pretreatment.

b. % of the number of patients with known values.

4.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

本剤の投与前後の in vitro での BFU-E 検査の結果と治療反応性の相関を Table 4-3 に示した。

in vitro 検査の結果について本剤の投与前後がいずれも陽性の治験参加者は 9 例，本剤の投与前後のいずれかが陽性の治験参加者は 5 例，本剤の投与前後がいずれも陰性の治験参加者は 14 例

であった。これらの治験参加者のうち，治療反応性が「Complete Response」または「Moderate Response」と評価された治験参加者はそれぞれ 9 例中 7 例，5 例中 3 例，14 例中 1 例であった。

この結果から，臨床現場で本剤の投与の対象者を選択する，または本剤の反復投与の必要性を検討する際に in vitro 検査が有効である可能性が示唆された。

Table 4-3. 本剤の投与前後の in vitro での BFU-E 検査の結果と治療反応性の相関：3-198 試験

in vitro Response		Clinical Response	
pre treatment	**post treatment**	**Complete/Moderate**	**Minimal/None**
+	+	7	2
-	+	2	1
+	-	1	1
-	-	1	13

Source：Technical Report Table 26

4.2.3. 有効性の結果

治験責任医師による治療反応性の評価（全治験参加者）

治験責任医師による治療反応性の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）を Table 4-4 に示した。

全治験参加者のうち 1 例は治験参加者のデータが不十分で評価できなかった。全治験参加者の 39%が「Complete Response」または「Moderate Response」と評価された。

Table 4-4. 治験責任医師による治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-198 試験

n (%)[b]	**Group 1 N=24**	**Group 2 N=18**	**Total N=42**
n	23	18	41
Complete response	5 (21.7)	4 (22.2)	9 (22.0)
Moderate response	4 (17.4)	3 (16.7)	7 (17.1)
Minimal response	4 (17.4)	1 (5.6)	5 (12.2)
No response	10 (43.5)	10 (55.6)	20 (48.8)
Unknown	1	0	1

Source：Technical Report Table 11

Note：Group 1=PF-06462700, mismatched bone marrow infusion, and oxymetholone. Group 2=PF-06462700 and oxymetholone. n=Total number of patients with known values.

a. Complete response=Increase in peripheral blood counts beginning within 8 weeks after receiving PF-06462700 treatment with a sustained normal hemoglobin level, absolute granulocyte count greater than 1000/cmm, and platelet count greater than 100,000/cmm. Moderate response=Patient has no infections and requires no transfusion support, but does not fulfill all peripheral blood criteria for complete response. Minimal response=Patient shows improvement in at least one cell line, but continues to require transfusions. No response =Patient does not meet the improvement requirements above. (Patients who died before 3 months were placed in the no improvement category.)

b. % of the number of patients with known values.

旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による治療反応性の評価（全治験参加者）

旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による治療反応性の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）を Table 4-5 に示した。

全治験参加者のうち 5 例は治験参加者のデータが不十分で評価できなかった。全治験参加者の 43%が「Complete Response」または「Moderate Response」と評価された。治験責任医師は全治験参加者の 39%を「Complete Response」または「Moderate Response」と評価したが，この違いは旧米国アップジョン社（現ファイザー社）で評価できなかった 4 例を「No Response」と評価したためであった。

旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による評価と治験責任医師による評価を比較した結果，4 例は評価が一致しなかった。旧米国アップジョン社（現ファイザー社）はこの 4 例を「Moderate Response」と評価したが，治験責任医師は「Complete Response」と評価した。

Table 4-5. 旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-198 試験

n (%)[b]	Group 1 N=24	Group 2 N=18	Total N=42
n	21	16	37
Complete response	2 (9.5)	3 (18.8)	5 (13.5)
Moderate response	7 (33.3)	4 (25.0)	11 (29.7)
Minimal response	4 (19.0)	1 (6.2)	5 (13.5)
No improvement	8 (38.1)	8 (50.0)	16 (43.2)
Unknown	3	2	5

Source：Technical Report Table 12

Note：Group 1=PF-06462700, mismatched bone marrow infusion, and oxymetholone. Group 2=PF-06462700 and oxymetholone. n=Total number of patients with known values.

Note：One patient (Group 2) was categorized as moderately improved although only one cell line improved. The patient became transfusion-independent and the cell line improved by a clin-ically significant amount.

a. Complete response=Patient does not require transfusions, and hemoglobin, granulocyte, and platelet counts have returned to normal. Moderate response=Patient does not require transfusions, and 2 of the 3 hematologic measures, hemoglobin, granulocytes, and platelets, have improved compared with baseline. Minimal response=Patient is transfusion-dependent, but at least 1 cell line has shown a clinically significant increase, ie, a hemoglobin increase greater than 3 g/100 ml, a granulocyte increase greater than 500/cmm, and/or a platelet increase greater than 30,000/cmm. (Where hemoglobin data were not available, hematocrit data were substituted; a hematocrit increase greater than 9% was considered clinically significant.) No improvement=Patient does not meet the improvement requirements above. (Patients who died before 3 months were placed in the no improvement category.)

b. % of the number of patients with known values.

治療反応性の評価（病因が特発性である治験参加者）

病因が特発性である治験参加者について，治験責任医師および旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による治療反応性の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）をそれぞれ Table 4-6 および Table 4-7 に示した。

病因が特発性である治験参加者（34 例）での治療反応性の結果は，全治験参加者での結果と類似していた。

Table 4-6. 治験責任医師による病因が特発性である治験参加者の治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-198 試験

n (%)[b]	Group 1 N=19	Group 2 N=15	Total N=34
n	18	15	33
Complete response	4 (22.2)	3 (20.0)	7 (21.2)
Moderate response	4 (22.2)	2 (13.3)	6 (18.2)
Minimal response	3 (16.7)	1 (6.7)	4 (12.1)
No response	7 (38.9)	9 (60.0)	16 (48.5)
Unknown	1	0	1

Source：Technical Report Table 13

Note：Group 1=PF-06462700, mismatched bone marrow infusion, and oxymetholone. Group 2=PF-06462700 and oxymetholone. n=Total number of patients with disease of idiopathic etiology and known values.

a. Complete response=Increase in peripheral blood counts beginning within 8 weeks after receiving PF-06462700 treatment with a sustained normal hemoglobin level, absolute granulocyte count greater than 1000/cmm, and platelet count greater than 100,000/cmm. Moderate response=Patient has no infections and requires no transfusion support, but does not fulfill all peripheral blood criteria for complete response. Minimal response=Patient shows improvement in at least one cell line, but continues to require transfusions. No response =Patient does not meet the improvement requirements above. (Patients who died before 3 months were placed in the no improvement category.)

b. % of the number of patients with disease of idiopathic etiology and known values.

Table 4-7. 旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による病因が特発性である治験参加者の治療反応性[a]の評価結果（治験開始 3 ヵ月後）：3-198 試験

n (%)[b]	Group 1 N=19	Group 2 N=15	Total N=34
n	16	13	29
Complete response	2 (12.5)	2 (15.4)	4 (13.8)
Moderate response	6 (37.5)	3 (23.l)	9 (31.0)
Minimal response	3 (18.8)	1 (7.7)	4 (13.8)
No improvement	5 (31.2)	7 (53.8)	12 (41.4)
Unknown	3	2	5

Source：Technical Report Table 14

Note：Group 1=PF-06462700, mismatched bone marrow infusion, and oxymetholone. Group 2=PF-06462700 and oxymetholone. n=Total number of patients with disease of idiopathic etiology and known values.

a. Complete response=Patient does not require transfusions, and hemoglobin, granulocyte, and platelet counts have returned to normal. Moderate response=Patient does not require transfusions, and 2 of the 3 hematologic measures, hemoglobin, granulocytes, and platelets, have improved compared with baseline. Minimal response=Patient is transfusion-dependent, but at least 1 cell line has shown a clinically significant increase, ie, a hemoglobin increase greater than 3 g/100 ml, a granulocyte increase greater than 500/cmm, and/or a platelet increase greater than 30,000/cmm. (Where hemoglobin data were not available, hematocrit data were substituted; a hematocrit increase greater than 9% was considered clinically significant.) No improvement=Patient does not meet the improvement requirements above. (Patients who died before 3 months were placed in the no improvement category.)

b. % of the number of patients with disease of idiopathic etiology and known values.

長期生存率

全治験参加者の推定累積生存率を Table 4-8 に示した。また，病因が特発性である治験参加者，および治験開始時の罹病期間が 3 ヵ月以内の治験参加者での推定累積生存率をそれぞれ Table 4-9 および Table 4-10 に示した。

全治験参加者の 1 年生存率は 73%と推定され，各群ではミスマッチ骨髄移植併用群が 83%，非併用群が 59%と推定された。Gehan-Breslow の一般化 Wilcoxon 検定では 2 群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.14）。

病因が特発性である治験参加者の 1 年生存率は 76%と推定され，各群ではミスマッチ骨髄移植併用群が 89%，非併用群が 59%と推定された。

治験開始時の罹病期間が 3 ヵ月以内の治験参加者の 1 年生存率は 78%と推定され，各群ではミスマッチ骨髄移植併用群が 89%，非併用群が 60%と推定された。

Table 4-8. 推定累積生存率：3-198 試験

Month	Group 1				Group 2				Total			
	No. Patient Alive At Start of Month	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate	No. Patient Alive At Start of Month	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate	No. Patient Alive At Start of Month	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate
1	24	0	0	1.00	18	2	0	0.89	42	2	0	0.95
2	24	4	0	0.83	16	3	0	0.72	40	7	0	0.79
3	20	0	0	0.83	13	0	0	0.72	33	0	0	0.79
4	20	0	0	0.83	13	0	1	0.72	33	0	1	0.79
5	20	0	0	0.83	12	0	1	0.72	32	0	1	0.79
6	20	0	1	0.83	11	0	0	0.72	31	0	1	0.79
7	19	0	1	0.83	11	1	0	0.66	30	1	1	0.76
8	18	0	0	0.83	10	0	0	0.66	28	0	0	0.76
9	18	0	1	0.83	10	1	1	0.59	28	1	2	0.73
10	17	0	0	0.83	8	0	1	0.59	25	0	1	0.73
11	17	0	2	0.83	7	0	0	0.59	24	0	2	0.73
12	15	0	1	0.83	7	0	2	0.59	22	0	3	0.73
13	14	0	0	0.83	5	0	0	0.59	19	0	0	0.73
14	14	0	0	0.83	5	0	0	0.59	19	0	0	0.73
15	14	0	1	0.83	5	0	0	0.59	19	0	1	0.73
16	13	1	1	0.77	5	0	1	0.59	18	1	2	0.69
17	11	0	0	0.77	4	0	0	0.59	15	0	0	0.69
18	11	0	0	0.77	4	0	0	0.59	15	0	0	0.69

Source：Technical Report Table 15, Table 16, Table 17

Note：Group 1=PF-06462700, mismatched bone marrow infusion, and oxymetholone. Group 2=PF-06462700 and oxymetholone.

Table 4-9. 病因が特発性である治験参加者の推定累積生存率：3-198 試験

Month	Group 1				Group 2				Total			
	No. Patient Alive At Start of Month	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate	No. Patient Alive At Start of Month	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate	No. Patient Alive At Start of Month	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate
1	19	0	0	1.00	15	2	0	0.87	34	2	0	0.94
2	19	2	0	0.89	13	3	0	0.67	32	5	0	0.79
3	17	0	0	0.89	10	0	0	0.67	27	0	0	0.79
4	17	0	0	0.89	10	0	1	0.67	27	0	1	0.79
5	17	0	0	0.89	9	0	0	0.67	26	0	0	0.79
6	17	0	1	0.89	9	0	0	0.67	26	0	1	0.79
7	16	0	1	0.89	9	1	0	0.59	25	1	1	0.76
8	15	0	0	0.89	8	0	0	0.59	23	0	0	0.76
9	15	0	1	0.89	8	0	1	0.59	23	0	2	0.76
10	14	0	0	0.89	7	0	1	0.59	21	0	1	0.76
11	14	0	2	0.89	6	0	0	0.59	20	0	1	0.76
12	12	0	1	0.89	6	0	2	0.59	19	0	3	0.76
13	11	0	0	0.89	4	0	0	0.59	16	0	0	0.76
14	11	0	0	0.89	4	0	0	0.59	16	0	0	0.76
15	11	0	1	0.89	4	0	0	0.59	16	0	1	0.76
16	10	1	0	0.81	4	0	1	0.59	15	1	2	0.71
17	9	0	0	0.81	3	0	0	0.59	12	0	0	0.71
18	9	0	0	0.81	3	0	0	0.59	12	0	0	0.71

Source：Technical Report Table 18, Table 19, Table 20

Note：Group 1=PF-06462700, mismatched bone marrow infusion, and oxymetholone. Group 2=PF-06462700 and oxymetholone.

Table 4-10. 治験開始時の罹病期間が 3 ヵ月以内の治験参加者の推定累積生存率：3-198 試験

Month	Group 1				Group 2				Total			
	No. Patient Alive At Start of Month	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate	No. Patient Alive At Start of Month	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate	No. Patient Alive At Start of Month	No. Deaths	No. Patient Withdrawn	Cumulative Survival Rate
1	19	0	0	1.00	13	2	0	0.85	32	2	0	0.94
2	19	2	0	0.89	11	2	0	0.69	30	4	0	0.81
3	17	0	0	0.89	9	0	0	0.69	26	0	0	0.81
4	17	0	0	0.89	9	0	1	0.69	26	0	1	0.81
5	17	0	0	0.89	8	0	0	0.69	25	0	0	0.81
6	17	0	1	0.89	8	0	0	0.69	25	0	1	0.81
7	16	0	1	0.89	8	0	0	0.69	24	0	1	0.81
8	15	0	0	0.89	8	0	0	0.69	23	0	0	0.81
9	15	0	1	0.89	8	1	1	0.60	23	1	2	0.78
10	14	0	0	0.89	6	0	0	0.60	20	0	0	0.78
11	14	0	2	0.89	6	0	0	0.60	20	0	2	0.78
12	12	0	1	0.89	6	0	2	0.60	18	0	3	0.78
13	11	0	0	0.89	4	0	0	0.60	15	0	0	0.78
14	11	0	0	0.89	4	0	0	0.60	15	0	0	0.78
15	11	0	1	0.89	4	0	0	0.60	15	0	1	0.78
16	10	1	0	0.81	4	0	1	0.60	14	1	1	0.72
17	9	0	0	0.81	3	0	0	0.60	12	0	0	0.72
18	9	0	0	0.81	3	0	0	0.60	12	0	0	0.72

Source：Technical Report Table 21， Table 22， Table 23

Note：Group 1=PF-06462700, mismatched bone marrow infusion, and oxymetholone. Group 2=PF-06462700 and oxymetholone.

4.2.4. 安全性の結果

本治験では，ミスマッチ骨髄移植併用群 23 例および非併用群 17 例に有害事象が認められた。骨髄移植に伴う重篤な有害事象（または死亡）は認められなかった。

4.2.4.1. 有害事象

治験薬と関連のある有害事象を Table 4-11 に示した。なお，古い治験であることからコーディングが困難であり，MedDRA は参考辞書として扱った。

多く認められた有害事象は，発熱および発疹であった。

Table 4-11. 治験薬と関連のある有害事象：3-198 試験

	Group 1	Group 2	Total
全身			
発熱	19	12	31
関節痛	7	8	15
悪寒	6	6	12
筋肉痛	3	2	5
胸痛	1	2	3
疼痛	0	1	1
発汗	0	1	1
浮腫	0	1	1
足首浮腫	1	0	1
関節硬直	1	0	1
頬部腫脹	0	1	1
皮膚			
発疹	20	17	37
そう痒症	2	3	5
蕁麻疹	1	1	2
紅皮症	0	1	1
中枢神経系			
頭痛	5	2	7
心臓血管系			
徐脈	0	1	1
不整脈	1	0	1
心筋炎	1	0	1
消化器系			
腹痛	2	1	3
下痢	1	0	1
肝脾腫大	0	1	1
末梢血管系			
静脈炎	2	1	3
末梢神経系			
掌蹠の灼熱感	1	0	1
足部痛（足の裏）	1	0	1
リンパ系			
リンパ節症	1	1	2

Source：Technical Report Table 24
Note：Group 1=PF-06462700, mismatched bone marrow infusion, and oxymetholone. Group 2=PF-06462700 and oxymetholone.
MedDRA ver.24.0 を参考辞書として作成。

4.2.4.2. 死亡

本治験では，本剤の投与に関連する死亡例は認められなかった。

4.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では，骨髄移植に伴う重篤な有害事象（または死亡）は認められなかった。

4.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では，シュードモナス感染のため非併用群の 1 例が治験薬の投与を中止した。

4.3. 結論

一般的に，中等症または重症の再生不良性貧血患者にとっては骨髄移植が最適な治療法であると考えられているが，適合ドナーがいない，または骨髄移植の適応にならない患者は多い。重症の再生不良性貧血患者において支持療法は十分な効果が得られないため，これらの患者にとっては免疫抑制療法が唯一の治療選択肢となっている。

本治験では，骨髄移植の適応とならない重症の再生不良性貧血患者 42 例に本剤による免疫抑制療法を実施した。

ミスマッチ骨髄移植併用群の治験参加者は，本剤に加えて骨髄移植を受けた。ミスマッチ骨髄移植併用群の 1 年生存率は，非併用群と比較して統計的に有意ではなかったものの高値であった。ただし，ミスマッチ骨髄移植併用群の治験参加者は若年層が多く，治験開始前の罹病期間が短かったため，骨髄移植の生存への寄与を評価することは困難であった。治験開始 3 ヵ月後の治験責任医師による治療反応性の評価では，全治験参加者の 51%が「Complete Response」，「Moderate Response」または「Minimal Response」であった。全治験参加者の 1 年生存率は 73%と推定された。これらの結果は，骨髄移植された患者での既存の報告と比べて遜色のない結果であった。

本治験では，軽度または中等度の有害事象として，発熱，悪寒および発疹が認められたが，一般的な対症療法により治療が可能であった。本剤の投与に関連する死亡例は認められず，本剤の投与により効果が認められた治験参加者は外来治療が可能になった。

本治験では，本剤による免疫抑制療法が一部の重症の再生不良性貧血患者に対して血液学的寛解を誘導し，長期生存を改善することが示された。本治験を実施した当時において，若年層の患者では骨髄移植が最適な治療法であると考えられていたが，本剤の早期投与により骨髄移植と同様の結果が得られた。

5. 5000 試験（5.3.5.1.3，参考資料）

治験の標題：再生不良性貧血患者を対象に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（PF-06462700）による治療効果をアンドロゲンの併用有無により比較する無作為化比較試験

5.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：Champlin R, Ho W, Feig S, et al. Do Androgens Enhance the Response to Antithymocyte Globulin in Patients With Aplastic Anemia? A Prospective Randomized Trial. Blood.1985;66(1):184-8.

治験期間：19[redacted] 年～19[redacted] 年

開発段階：第 3 相

5.1.1. 目的

中等症または重症の再生不良性貧血患者を対象に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン［PF-06462700（以下，本剤）］をアンドロゲン併用下で投与したときの有効性（血液学的検査で治療反応を示した治験参加者の割合）をアンドロゲン非併用時と比較検討する。

5.1.2. 治験デザイン

本治験は，中等症または重症の再生不良性貧血患者を対象に治験参加者を本剤とアンドロゲンの併用群（以下，アンドロゲン併用群）または本剤とプラセボの併用群（以下，プラセボ併用群）に割り付けて，本剤による治療効果をアンドロゲンの併用有無により比較する無作為化，二重盲検比較試験であった。また，汎血球減少症の重症度（中等度または重度）および診断から本剤投与開始までの期間（6 ヵ月以下または 6 ヵ月超）で層別して無作為化を行った。すべての治験参加者に本剤を 8 日間連続で静脈内投与することとし，割り付けた治療群に基づいて本剤投与 1 日目からアンドロゲンまたはプラセボを 6 ヵ月間経口投与した。主要な感染症または出血をコントロールするために本剤を入院下で投与した。

前投与として，アセトアミノフェンおよびジフェンヒドラミンをそれぞれ経口および静脈内投与した。また，血清病の予防を目的として，本剤投与 8 日目以降，すべての治験参加者にプレドニゾンを経口投与した。

必要に応じて，すべての治験参加者に支持療法を提供した。貧血の症状またはヘモグロビン 7 g/dL 以下が認められた場合は，濃厚赤血球を輸血した。出血が認められた場合は，ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen：HLA）不適合ランダムドナー由来の血小板を輸血した。ランダムドナー由来血小板の輸血に不応となった場合は，HLA 部分適合または完全適合の血縁シングルドナー由来の血小板を輸血した。予防的な血小板輸血は，血小板数 20×10^9/L 未満，かつ出血性素因が確認された治験参加者に対してのみ行った。発熱（38.5°C 超）および末梢顆粒球数 1.0×10^9/L 未満が認められる場合は，早急に入院下で非経口広域抗生物質［アミカシン 5 mg/kg（8 時間間隔）またはモキサラクタム 57.5 mg/kg（12 時間間隔）とカルベニシリン 75 mg/kg（4 時間間隔）またはピペラシリン 40 mg/kg（4 時間間隔）のいずれかを含む］を静脈内投与した。顆粒球の輸血は実施しなかった。

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験の対象は，以下の中等症または重症の定義を満たす再生不良性貧血患者とし，正常な細胞が 50%未満および骨髄芽球が 5%未満の無形成または低形成骨髄を有することとした。30 歳未満の重症の再生不良性貧血患者では，骨髄移植の HLA 適合同胞ドナーがいない場合に限り適格とした。

- 中等症は以下の項目のうち 2 項目以上に該当する場合と定義した。
  - 顆粒球数 1.0×10^9/L 以下
  - 網赤血球数 60×10^9/L 以下およびヘモグロビン 10 g/dL 以下
  - 血小板数 50×10^9/L 未満
- 重症は以下の項目のうち 2 項目以上に該当する場合と定義した。
  - 顆粒球数 0.5×10^9/L 以下
  - 網赤血球数 40×10^9/L 以下およびヘモグロビン 10 g/dL 以下
  - 血小板数 20×10^9/L 以下

ファンコニ貧血，栄養欠乏症もしくは癌の合併，または細胞毒性化学療法歴もしくは放射線療法歴を有する患者は不適格とした。

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

本剤は，旧米国アップジョン社（現ファイザー社）製の治験薬（ロット番号：[redacted]）を使用した。

5.1.4.2. 用法および用量

本剤 20 mg/kg/日を 8 日間静脈内投与した。さらに，本剤投与 1 日目から 6 ヵ月間，割り付けた治療群に基づいてアンドロゲン（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/m^2/日）またはプラセボを経口投与した。ビリルビン 1.2 mg/dL 超または基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 3 倍以上のアルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）が認められた場合，アンドロゲンまたはプラセボの投与を中止することとした。

前投与として，アセトアミノフェン 650 mg を経口投与し，ジフェンヒドラミン 50 mg を静脈内投与した。悪寒が認められた場合は，次の投与からヒドロコルチゾン 50 mg を治験薬投与前に静脈内投与した。

血清病の予防を目的として，本剤投与 8 日目以降，すべての治験参加者にプレドニゾン 40 mg/m^2/日を経口投与した。血清病に対する耐性獲得に応じてプレドニゾンの投与量を漸減し，投与を 1～2 週間で終了することとした。

5.1.4.3. 投与期間

1 コースあたりの投与期間は，本剤が 8 日間，アンドロゲンまたはプラセボが 6 ヵ月間とした。

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性は，血液学的検査で治療反応を示した治験参加者の割合および 2 年生存率により評価した。

治療反応性

本剤投与 3 ヵ月後および 6 ヵ月後の時点で，以下の評価基準に基づき，血液学的検査で治療反応性を評価した。

Complete Response：以下の基準を満たし，回復した状態が維持されていることが確認された場合

- 血液製剤（種類を問わない）の輸血を受けずに，以下の結果が 1 週間超の間隔を空けて 3 回以上得られた。
  - 顆粒球数 2.0×10^9/L 超
  - ヘモグロビン 12 g/dL 超
  - 血小板数 120×10^9/L 超

Partial Response：以下のいずれかの基準を満たした場合

- ベースラインから顆粒球数に 0.5×10^9/L 以上の増加が認められ，それを維持した。
- ベースラインから血小板数に 30×10^9/L 以上の増加が認められ，それを維持した。
- 赤血球の輸血を全く必要としなくなった。

5.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象および臨床検査値により忍容性を評価した。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く有害事象の集計では，本剤投与 1 日目から治験実施計画書で規定した投与 21 日目または退院日までに報告された有害事象を対象とした。

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 症例数の設定根拠

本治験の治験参加者数は事前に規定しなかった。

5.1.6.2. 解析対象集団

本治験では，アンドロゲン併用群およびプラセボ併用群に割り付けられた全例を解析の対象とした。さらに，忍容性の評価では，有害事象および臨床検査値異常をより詳細に評価するため

に，旧米国アップジョン社（現ファイザー社）は Dr. Champlin から別途提供された 59 例分の症例報告書に基づく集計を実施した。

5.1.6.3. 統計解析

要約統計量を用いて結果を要約した。また，結果を表または図で示し，適宜，記述的に要約した。

併用群ごとの治験参加者の臨床的特性は Fisher の正確確率検定を用いて比較した。連続変数は Mann-Whitney の順位和検定を用いて比較した。生存率および 95%信頼区間（confidence interval：CI）は Kaplan-Meier 法を用いた生命表法で推定した。生存率の群間比較には一般化 Wilcoxon 検定を用いた。肝および腎機能検査値の解析では，統計学的な検定は実施しなかった。

5.2. 試験結果

5.2.1. 被験者の内訳および特性

本治験に組み入れた 53 例の結果（Dr. Champlin からの報告）

本治験では 53 例が組み入れられ，26 例がアンドロゲン併用群に，27 例がプラセボ併用群に無作為に割り付けられた。アンドロゲン併用群に最初に割り付けられた 10 例にオキシメトロン 4 mg/kg/日を，残りの 16 例にフルオキシメステロン 25 mg/m^2/日を投与した。有害事象により本剤の投与を中止した 1 例を除き全例が治療を完了した。

本治験に組み入れた 53 例の人口統計学的特性および疾患特性を Table 5-1 に示した。

すべての主要な臨床的特性および既知の予後因子は 2 群間で類似していた。年齢，再生不良性貧血の病因，診断から本剤投与開始までの期間および末梢血球数に群間で有意な差は認められなかった。

Table 5-1.　人口統計学的特性および疾患特性：5000 試験

	PF-06462700 and Androgen N=26	PF-06462700 and Placebo N=27
Age (years)		
Median	41	39
Min, Max	4, 76	3, 76
Etiology		
Idiopathic	24	22
Drug/toxin	2	3
Hepatitis	0	1
Other	0	1
Interval diagnosis to PF-06462700 (days)		
Median	81	54
Min, Max	3, 1891	8, 4399
Peripheral blood counts (10^9/L)		
WBC		
Median	1.6	2.3
Min, Max	0.3, 6.5	0.1, 4.8
Granulocytes		
Median	0.4	0.4
Min, Max	0, 4.4	0, 3.3
Lymphocytes		
Median	0.9	1.3
Min, Max	0.1, 2.2	0, 3.2
Reticulocytes		
Median	10.1	24.0
Min, Max	0, 80	0, 27.5
Platelets		
Median	15	12
Min, Max	2, 218	2, 100

Source：Champlin et al. Blood.1985 Jul;66(1):184-8 Table 1
WBC：white blood cell

再生不良性貧血の重症度は，重症が 41 例（アンドロゲン併用群 20 例およびプラセボ併用群 21 例，以下同順），中等症が 12 例（6 例および 6 例）であった。診断から本剤投与開始までの期間は，6 ヵ月以下が 40 例（20 例および 20 例），6 ヵ月超が 13 例（6 例および 7 例）であった。

5.2.2. 有効性の結果

本治験に組み入れた 53 例の評価（Dr. Champlin からの報告）

治療反応性の評価

本剤投与 6 ヵ月後時点で，アンドロゲン併用群では，11/26 例（42%）に治療反応が認められ，3 例が「Complete Response」，8 例が「Partial Response」であった。プラセボ併用群では，12/27 例（44%）に治療反応が認められ，5 例が「Complete Response」，7 例が「Partial Response」であった。「Complete Response」，「Partial Response」および治療反応の割合に，2 群間で統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ p=0.70，p=0.77 および p>0.9）。

2 年生存率

アンドロゲン併用群とプラセボ併用群を合わせた全体での生存者の追跡期間の中央値（範囲）は，18 ヵ月（5～29 ヵ月）であった。

重症例（41 例：アンドロゲン併用群 20 例，プラセボ併用群 21 例）の 2 年生存率（95% CI）は，アンドロゲン併用群で 55%（31%，79%），プラセボ併用群で 50%（26%，74%）と推定された（p=0.65）。中等症例（12 例：アンドロゲン併用群 6 例，プラセボ併用群 6 例）の 2 年生存率は，アンドロゲン併用群で 63%，プラセボ併用群で 100%と推定されたが，中等症の治験参加者数が少なかったため，意味のある解析結果は得られなかった。

5.2.3. 安全性の結果

Dr. Champlin が報告した 53 例の忍容性の結果に加えて，Dr. Champlin 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）が集計した結果を提示した。

有害事象の日本語への翻訳には MedDRA を使用したが，古い治験であることからコーディングが困難であり，MedDRA は参考辞書として扱った。

5.2.3.1. 有害事象

本治験に組み入れた 53 例の評価（Dr. Champlin からの報告）

有害事象の発現状況は，アンドロゲン併用群およびプラセボ併用群で類似していた。全般に認められた有害事象は悪寒を伴う血清病，背部痛，発疹および関節痛であり，全例で発現開始から 1～2 週間後に消失した。無症候性洞性徐脈が 5 例に発現した。本剤投与期間中に高血圧が 6 例に発現し，降圧剤による治療が必要であった。本剤投与 5 日目に大発作痙攣が 1 例に認められたが，原因が判明せず，本剤の投与が中止された。

アンドロゲン併用群（26 例）では 3 例に胆汁うっ滞性黄疸が発現したが，当該事象はアンドロゲンの投与中止後に消失した。プラセボ併用群（27 例）では胆汁うっ滞性黄疸を発現した治験参加者はいなかった。当該肝毒性の発現割合の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.11）。

59 例分の症例報告書に基づく評価［旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による集計］

Dr. Champlin から別途報告された 59 例の治療の内訳を例数およびコース数ごとにそれぞれ Table 5-2 および Table 5-3 に示した。

治療群別の例数

当該 59 例のうち，46 例がアンドロゲン併用群（20 例）またはプラセボ併用群（26 例）に適切に割り付けられ，本剤を 1 コース分（8 日間）投与された。残りの 13 例は，1）本剤を 2 コース分投与された，2）アンドロゲン併用群およびプラセボ併用群のいずれにも割り付けられなかった，3）モノクローナル抗体製剤（T-101）の治療歴を有する，4）再生不良性貧血と診断されていない，のいずれか一つ以上に該当した（以下，その他の治療群）（Table 5-2）。

治療群別のコース数

各治験参加者に本剤が 1 または 2 コース分投与され，全体（59 例）で本剤が 63 コース分投与された。治療群別の内訳は，アンドロゲン併用群（20 例）で 20 コース，プラセボ併用群（26 例）で 26 コース，その他の治療群（13 例）で 17 コース（4 例が 2 コース分投与，9 例が 1 コース分投与）であった（Table 5-3）。

併用治療別のコース数

本剤を 2 コース分投与された 4 例のコースごとの併用治療の内訳は，1 例が不明およびアンドロゲン，2 例がアンドロゲンおよびプラセボ，1 例が 2 コースともアンドロゲンであった。併用治療が不明であった 1 コースを「アンドロゲンまたはプラセボのいずれの併用も無し（以下，いずれの併用も無し）」で集計すると，その他の治療群の併用治療ごとのコース数は，アンドロゲンで 7 コース，プラセボで 3 コース，いずれの併用も無しで 7 コースであった。全体では，アンドロゲンで 27 コース，プラセボで 29 コース，いずれの併用も無しで 7 コースであった（Table 5-3）。

Table 5-2. 治療の内訳（例数）：症例報告書（N=59，63 コース）

Treated with single course PF-06462700	
Randomized to receive A	20
Randomized to receive P	26
Subtotal	46
Other treatments	
Received 2 courses PF-06462700	4
Not randomized to receive A or P	3
Previously received T-101; randomized to receive A or P	2
Previously received T-101; not randomized to receive A or P	2
Pure red cell aplasia; randomized to receive A	1
Pure red cell aplasia; not randomized to receive A or P	1
Subtotal	13
Total	59

Source：Technical Report Table 1
A：androgen，P：placebo

Table 5-3. 治療の内訳（コース数）：症例報告書（N=59，63 コース）

	Androgen	Placebo	Neither	Any
Treated with single course PF-06462700				
Randomized to receive A	20	-	-	20
Randomized to receive P	-	26	-	26
Subtotal	20	26	-	46
Other treatments				
Received 2 courses PF-06462700	5	2	1	8
Not randomized to receive A or P	-	-	3	3
Previously received T-101; randomized to receive A or P	1	1	-	2
Previously received T-101; not randomized to receive A or P	-	-	2	2
Pure red cell aplasia; randomized to receive A	1	-	-	1
Pure red cell aplasia; not randomized to receive A or P	-	-	1	1
Subtotal	7	3	7	17
Total	27	29	7	63

Source：Technical Report Table 1，Table 6
A：androgen，P：placebo

アンドロゲン併用群（20 例）で多く認められた有害事象は，発疹 16/20 例（80%），悪寒 14/20 例（70%），胃腸障害 13/20 例（65%）および関節痛 10/20 例（50%）であった。

プラセボ併用群（26 例）で多く認められた有害事象は，発疹 23/26 例（89%），悪寒 21/26 例（81%），関節痛 18/26 例（69%）および胃腸障害 13/26 例（50%）であった。

その他の治療群（13 例，17 コース）で多く認められた有害事象は，発疹 14/17 コース（82%），悪寒 12/17 コース（71%），関節痛 6/17 コース（35%）および頭痛 6/17 コース（35%）であった。

全体で発現した治験薬と関連のある有害事象を Table 5-4 に示した。

全体（59 例，63 コース）では，1 例を除き全例に有害事象が発現した。多く認められた有害事象は，発疹 53/63 コース（84%），悪寒 47/63 コース（75%），関節痛 34/63 コース（54%）および胃腸障害 30/63 コース（48%）であった。

Table 5-4.　治験薬と関連のある有害事象：症例報告書（N=59，63 コース）

		Androgen 27 courses No. (%)	Placebo 29 courses No. (%)	Neither 7 courses No. (%)	Total 63 courses No. (%)
悪寒	Severe	11 (40.7)	17 (58.6)	3 (42.9)	31 (49.2)
	Moderate	6 (22.2)	5 (17.2)	1 (14.3)	12 (19.0)
	Mild	2 (7.4)	2 (6.9)	0	4 (6.3)
		19 (70.4)	24 (82.8)	4 (57.1)	47 (74.6)
発疹	Severe	2 (7.4)	3 (10.3)	0	5 (7.9)
	Moderate	15 (55.6)	22 (75.9)	3 (42.9)	40 (63.5)
	Mild	5 (18.5)	1 (3.4)	2 (28.6)	8 (12.7)
		22 (81.5)	26 (89.7)	5 (71.5)	53 (84.1)
関節痛	Severe	4 (14.8)	4 (13.8)	1 (14.3)	9 (14.3)
	Moderate	4 (14.8)	5 (17.2)	1 (14.3)	10 (15.9)
	Mild	5 (18.5)	10 (34.5)	0	15 (23.8)
		13 (48.1)	19 (65.5)	2 (28.6)	34 (54.0)
胃腸障害（悪心／嘔吐，急性腹症，心窩部痛／腹痛，下痢を含む）		14 (51.9)	14 (48.3)	2 (28.6)	30 (47.6)
敗血症／感染症		6 (22.2)	7 (24.1)	1 (14.3)	14 (22.2)
出血		7 (25.9)	4 (13.8)	2 (28.6)	13 (20.6)
腎症状		3 (11.1)	2 (6.9)	0	5 (7.9)
肝毒性／肝機能検査値上昇		4 (14.8)	3 (10.3)	1 (14.3)	8 (12.7)
呼吸器症状（喘鳴／気管支痙攣，胸水，肺炎，毒性を含む）		4 (14.8)	7 (24.1)	1 (14.3)	12 (19.0)
ブドウ糖増加／糖尿／糖尿病の増悪または発症		5 (18.5)	7 (24.1)	2 (28.6)	14 (22.2)
高血圧		3 (11.1)	10 (34.5)	2 (28.6)	15 (23.8)
低血圧		4 (14.8)	2 (6.9)	0	6 (9.5)
中枢神経系症状（痙攣発作，嗜眠，易刺激性，昏迷／昏睡，錯乱，間代を含む）		4 (14.8)	2 (6.9)	1 (14.3)	7 (11.1)
頭痛		3 (11.1)	7 (24.1)	3 (42.9)	13 (20.6)
心疾患（不整脈，狭心症，頻脈および頻呼吸，その他を含む）		5 (18.5)	5 (17.2)	1 (14.3)	11 (17.5)
その他		4 (14.8)	11 (37.9)	1 (14.3)	16 (25.4)

Source：Technical Report Table 10
MedDRA ver.24.0 を参考辞書として作成。

5.2.3.2. 死亡

59 例分の症例報告書に基づく評価［旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による集計］

本剤投与後に報告された死亡および死因を Table 5-5 に示した。

アンドロゲン併用群（20 例）では，本剤投与後 1 ヵ月未満～10 ヵ月の間に 10 例の死亡が報告された。主な死因は，細菌感染，真菌感染またはウイルス感染が 6 例，出血が 2 例，ならびにその他が 2 例であった。

プラセボ併用群（26 例）では，本剤投与後 2～15 ヵ月の間に 10 例の死亡が報告された。主な死因は，感染症が 6 例，出血が 2 例およびその他が 2 例であった。

その他の治療群（13 例）では，本剤投与後 1 ヵ月未満～18 ヵ月の間に 4 例の死亡が報告された。主な死因は，感染症が 3 例および出血が 1 例であった。

Table 5-5.　死亡および死因：症例報告書（N=59，63 コース）

Treatment group	# PTS treated	# PTS died (%)	Primary causes of death (#PTS)	Time from start of therapy - Months
PF-06462700, randomized to androgen	20	10 (50)	感染症 (6)	1, 1, 2, 2, 4, 10
			出血 (2)	<1, 9
			血腫による脳ヘルニア (1)	4
			高カルシウム血症 (1)	7
PF-06462700, randomized to placebo	26	10 (38.5)	感染症 (6)	2, 5, 6, 7, 12, 15
			出血 (2)	6, 8
			不明 (2)	3, 6
Not treated with single course PF-06462700 and/or randomized	13	4 (30.8)	感染症 (3)	1, 8, 18
			出血 (1)	<1
All patients	59	24 (40.7)	感染症 (15)	6.3[a]
			出血 (5)	5.0[a]
			その他 (4)	5.0[a]

Source：Technical Report Table 11
PTS：patients
a. Mean
MedDRA ver.24.0 を参考辞書として作成。

5.2.3.3. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

59 例分の症例報告書に基づく評価［旧米国アップジョン社（現ファイザー社）による集計］

入院期間中に肝機能検査を実施した。また，腎毒性の指標として血清クレアチニンを測定した。

アンドロゲン併用群（20 例）

7/20 例（35%）で，本剤投与開始前は ULN の 2 倍以下であった血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（serum glutamic pyruvic transaminase：SGPT）または ALP が，入院期間中または治験実施計画書で規定した投与 21 日目までに ULN の 2 倍超に上昇した。このうち 1 例が ALP の上昇が認められている期間中に感染症により死亡した。残りの 6 例では，その後，基準値範囲内に回復または少なくとも低下が認められた。

本剤投与開始前の血清クレアチニンが基準値（0.7～1.3 mg/dL）以下であった治験参加者のうち，2 例で測定期間中の最大値が ULN 超かつ本剤投与開始前と比較して 0.5 mg/dL 超の上昇が認められた。このうち 1 例が血清クレアチニン 4.1 mg/dL（測定期間中の最大値）が認められた 5 日後に出血により死亡した。残りの 1 例は，本剤投与開始前に腎機能不全の合併症を有していた。

プラセボ併用群（26 例）

9/26 例（35%）で，本剤投与開始前は ULN の 2 倍以下であった SGPT または ALP が，入院期間中または治験実施計画書で規定した投与 21 日目までに ULN の 2 倍超に上昇した。このうち 1 例では，溶血および皮膚からの血液の再吸収が持続的な SGPT の上昇の要因として考えられた。残りの 8 例では，その後，基準値範囲内に回復あるいは少なくとも ULN の 2 倍未満に低下または低下傾向が認められた。

本剤投与開始前の血清クレアチニンが 0.6 mg/dL であった 1 例で投与 12 日目に血清クレアチニンが 1.4 mg/dL に上昇したが，その後の 5 日間で 1.1 mg/dL まで低下した。

その他の治療群（13 例）

治療を 2 コース（1 回目プラセボ併用，2 回目アンドロゲン併用）受けた 1 例で，2 回目のコースの SGPT および ALP が本剤投与開始前の 18 IU/L（SGPT）および 112 U/L（ALP）から投与 47 日目の 109 IU/L（SGPT）および 277 U/L（ALP）に上昇したが，投与 72 日目までには 25 IU/L（SGPT）および 101 U/L（ALP）に低下した。また，本剤の投与を 2 コース（1 回目および 2 回目のいずれもアンドロゲン併用）受けた 1 例で，1 回目のコースの SGPT が投与 6 日目で 102 IU/L に上昇した。2 回目のコース開始前の SGPT は 188 IU/L であったが，投与 12 日目までには 36 IU/L に低下した。

本剤投与開始前と比較して血清クレアチニンに 0.5 mg/dL 超の上昇は認められなかった。

5.3. 結論

本治験結果を評価した結果，再生不良性貧血患者に本剤を投与した際の治療反応にアンドロゲンは影響せず，アンドロゲンの併用は本剤の有効性に寄与しないことが示唆された。本治験結果の評価に加えて，症例報告書に基づいて詳細に忍容性を評価した結果，治療期間中にほぼすべての治験参加者に有害事象が発現したが，ほとんどが自然に治癒しており，重篤な後遺症を伴うものではなかった。

6. B5411003 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（PF-06462700）40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与したときの有効性および安全性を評価する多施設共同，非盲検，単群試験

6.1. 試験概要

治験実施施設：日本（3 施設）

公表文献：なし

治験期間：2020 年 7 月～2021 年 4 月

開発段階：第 3 相

6.1.1. 目的

本治験の主要および副次目的，ならびに評価項目の一覧を Table 6-1 に示した。

Table 6-1. 治験の目的および評価項目：B5411003 試験

分類	目的	評価項目	Estimands
主要：			
有効性	• 中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与したときの有効性を評価する	• 第 12 週時の血液学的反応	対象：2 歳以上の中等症以上の日本人再生不良性貧血患者 変数：第 12 週時の血液学的反応 中間事象：有効性は症例ごとに個別に評価するため，欠測値の補完はしない。併用禁止薬の有無にかかわらず，すべての測定値を解析に含める。造血因子の投与または輸血に依存的な血液学的検査値の改善に関しては，有効基準を満たしたとはみなさない 解析対象集団の要約：症例数が少ないため，要約統計量は算出しない

Table 6-1. 治験の目的および評価項目：B5411003 試験

分類	目的	評価項目	Estimands
副次			
有効性	• 中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与したときの有効性を評価する	• 第 24 週時の血液学的反応 • 第 4 日，第 1 週時，2 週時，4 週時，6 週時，8 週時，10 週時，12 週時および 24 週時の血液学的検査値（好中球数，血小板数，網赤血球数）。早期中止の場合は，中止時および追跡調査時にも評価する • 生存 • 第 12 週時および 24 週時の輸血依存性	対象：2 歳以上の中等症以上の日本人再生不良性貧血患者 変数：各副次評価項目 中間事象：有効性は症例ごとに個別に評価するため，欠測値の補完はしない。併用禁止薬の有無にかかわらず，すべての測定値を解析に含める 解析対象集団の要約：症例数が少ないため，要約統計量は算出しない
安全性	• 中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与したときの安全性を評価する	• 有害事象 • 重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象 • バイタルサイン • 臨床検査値	該当なし

6.1.2. 治験デザイン

本治験は，多施設共同，非盲検，単群試験であった。治験期間は最長で約 28 週間とし，最長 4 週間のスクリーニング期間，4 日間の治験薬の投与期間，および 24 週間の追跡期間で構成された。本治験には少なくとも 3 例を組み入れ，最初は 3 施設で開始することとした。スクリーニング時の来院は，治験薬投与前 28 日以内に実施し，本治験の組み入れ基準を満たすことを確認した。適格性を満たした治験参加者に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン［PF-06462700（以下，本剤）］40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与することとした。

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

適切な治験参加者を組み入れるため，選択基準および除外基準を設定した。

6.1.3.1. 選択基準

1. スクリーニング時の年齢が 2 歳以上の男性または女性
2. 予定されているすべての来院，治療計画，臨床検査，生活習慣の注意事項，およびその他の治験手順を遵守する意思および能力を有している患者
3. 骨髄穿刺／生検所見，磁気共鳴画像等で再生不良性貧血と診断された患者
4. 中等症以上の再生不良性貧血の基準（Stage 2b 以上）を満たす患者

6.1.3.2. 除外基準

1. 同種造血幹細胞移植の適応があり，移植を希望する患者
2. 骨髄異形成症候群（小児不応性血球減少症は除く）や骨髄増殖性腫瘍を有する患者
3. 先天性再生不良性貧血（ファンコニー貧血，先天性角化不全症等）の病歴を有する，または臨床的に疑われる患者
4. 過去に非 B 細胞選択的リンパ球枯渇薬および B 細胞枯渇薬（アレファセプト，アレムツズマブ，リツキシマブ等）を含むリンパ球枯渇薬／療法による免疫抑制療法を受けたことがある患者。なお，抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（rabbit antithymocyte globulin：rATG）による免疫抑制療法を受けた患者は組み入れ可能とした

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 6-2 に示した。

Table 6-2. 治験薬のロット番号：B5411003 試験

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Lymphocyte immune globulin, anti-thymocyte globulin (equine) 250 mg protein ampoule	[redacted]	[redacted]	250 mg	Commercial Product

6.1.4.2. 用法および用量

治験参加者は本剤の皮膚試験（プリックテスト，スキンテスト）を受け，結果が陽性であった場合は，本剤の投与を受けないこととした。

本剤は 40 mg/kg/日を 4 時間以上かけて静脈内投与した。投与期間は 4 日間とした。忍容性を向上させるため，必要に応じて 24 時間（治験薬の希釈および調製時間を含む）を上限として投与時間を延長することを可能とした。

6.1.4.3. 投与期間

4 日間

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性は，血液学的反応，血液学的検査値，生存，および輸血依存性により評価した。

血液学的反応

第 12 週時および 24 週時の血液学的反応を評価し，以下の項目のうち 2 項目以上を満たした場合，「有効」とした。

- 好中球数 500/μL 以上
- 血小板数 20000/μL 以上
- 網赤血球数 60000/μL 以上

造血因子の投与または輸血に依存的な改善は，「有効」とはみなさなかった。造血因子の投与または輸血の依存性は，血液学的検査値（好中球数，血小板数，網赤血球数）ごとに評価し，血液学的検査値が造血因子の投与または輸血に依存していると判断された場合は，数値にかかわらず，当該検査値は「有効」の基準を満たしたとはみなさなかった。

ベースライン（ベースラインの評価が省略された場合は，スクリーニング時の重症度を参照する）の重症度が Stage 2b または Stage 3 の場合は，上記基準を満たし，かつ Stage の改善を同時に満たした場合に「有効」とした。

血液学的検査値

第 12 週時および 24 週時の血液学的検査値（好中球数，血小板数，網赤血球数）を評価した。血液学的検査値は，第 4 日，第 1 週時，2 週時，4 週時，6 週時，8 週時，および 10 週時にも評価した。また，早期中止の場合は，中止時および追跡調査時にも評価した。早期中止の追跡調査は，第 4 週時の来院より前に中止した治験参加者のみ実施することとした。

生存

治験期間中の各治験参加者の生存状況を評価した。

輸血依存性

第 12 週時および 24 週時の輸血依存性を評価した。

輸血依存性は 12 週ごとに評価した。第 1 日の治験薬の初回投与から第 12 週時の来院日まで輸血の記録がない場合，第 12 週時点の輸血依存性なしとした（第 1 日の輸血に関して，治験薬の初回投与時刻または輸血時刻が入手不可能な場合は，第 12 週時の輸血依存性の評価に含め，下記のベースラインの評価には含めなかった）。第 12 週時の来院翌日から第 24 週時の来院日ま

で輸血の記録がない場合，第 24 週時点の輸血依存性なしとした。第 1 日の 84 日前から治験薬の初回投与まで輸血の記録がない場合，ベースラインの輸血依存性なしとした。

6.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，バイタルサイン，心電図，臨床検査値，および妊娠検査により評価した。

6.1.6. 統計解析方法

6.1.6.1. 症例数の設定根拠

目標症例数は試験実施可能性に基づいて決定した。統計学的検定および推定は実施しなかった。

6.1.6.2. 解析対象集団

本治験では，解析対象として以下の集団を定義した。

組み入れられた集団：治験参加者または法定代理人が同意取得手順の完了を経て治験参加に同意した治験参加者。治験への参加適格性評価のためスクリーニングされたが治験に参加しなかった参加候補者は，“組み入れられた”とはしなかった。

最大の解析対象集団（Full analysis set：FAS）：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。治験を中止した治験参加者，もしくは輸血を受けた治験参加者または併用禁止薬を投与された治験参加者の欠測値は補完せず，輸血および併用禁止薬の有無にかかわらず，すべての測定値を解析に含めた。

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。

6.1.6.3. 統計解析

統計学的仮説検定は実施しなかった。各治験参加者の主要および副次有効性評価項目の結果を一覧表で個別に示し，要約統計量の算出は行わなかった。また，欠測値は補完しなかった。安全性の結果は要約または一覧表で個別に示した。

6.2. 試験結果

6.2.1. 被験者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 6-3 に，人口統計学的特性および疾患特性の一覧をそれぞれ Table 6-4 および Table 6-5 に示した。

本治験では 3 例が組み入れられ，治験薬の投与を受けた。全 3 例が治験薬の投与期間（第 1～4 日）および追跡期間（第 8 日～第 24 週）を完了した。全 3 例が組み入れられた集団，FAS，および安全性解析対象集団に含まれた。

性別は男性が 1 例，女性が 2 例であった。1 例は小児（スクリーニング時の年齢：1[redacted] 歳），2 例は成人（スクリーニング時の年齢：2[redacted] 歳および 4[redacted] 歳）であった。ベースラインの重症度は Stage 4 が 1 例，Stage 5 が 2 例であった。

Table 6-3. 治験参加者の内訳（組み入れられた集団）：B5411003 試験

Number (%) of Subjects	PF-06462700 40 mg/kg/day N=3 n (%)
Disposition Phase: Treatment	
Discontinued	0
Completed	3 (100)
Disposition Phase: Follow-Up	
Discontinued	0
Completed	3 (100)

Table 6-4. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）：B5411003 試験

Subject ID	Age (Years)	Sex	Weight (kg)	Race	Ethnicity
[redacted]	4[redacted]	[redacted]	6[redacted].3	ASIAN	NOT HISPANIC OR LATINO
	1[redacted]	[redacted]	4[redacted].1	ASIAN	NOT HISPANIC OR LATINO
	2[redacted]	[redacted]	5[redacted]	ASIAN	NOT HISPANIC OR LATINO

Source：Clinical Study Report Table 11
Note：M=male, F=female

Table 6-5. 疾患特性（安全性解析対象集団）：B5411003 試験

Subject ID	Severity of Aplastic Anemia	Date of Severarity Assessment	Prior Rabbit-anti-thymocyte globulin Treatment Status	Transfusion Independence
[redacted]	STAGE 4	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	No	Dependent
	STAGE 5	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	No	Dependent
	STAGE 5	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	Yes	Dependent

Source：Clinical Study Report Table 12
Note：Participants who do not have any transfusion records from 84 days before Day 1 visit (inclusive) to the time of the first dose of the investigational product at Day 1 are regarded as transfusion independent at baseline.
Note：If the time of the first dose of the investigational product or time of transfusion at Day 1 visit are not available, transfusion at Day 1 does not contribute to transfusion dependence at baseline.

6.2.2. 有効性の結果

6.2.2.1. 主要評価項目：第 12 週時の血液学的反応

第 12 週時の血液学的反応の一覧を Table 6-6 に示した。

第 12 週時の血液学的反応は 3 例中 2 例（小児 1 例を含む）が「有効」と評価された。1 例は第 12 週時の血液学的検査で，すべての血球数が「有効」の基準を満たしたが，トロンボポエチン受容体作動薬（ロミプロスチム）の投与を受けており，治験責任医師によりすべての血球数の改善が造血因子の投与に依存したものと判断されたため，本治験参加者の血液学的反応は「無

効」と評価された。本治験参加者の重症度は，ベースライン時点では Stage 5 であったが第 12 週時には Stage 1 に改善した。なお，本治験参加者は，本治験参加前に rATG の投与歴を有していた。

第 12 週時の血液学的反応が「有効」と評価された 2 例の重症度は，ベースライン時点では Stage 4 および Stage 5 であったが第 12 週時にはそれぞれ Stage 1 および Stage 3 に改善した。

Table 6-6. 第 12 週時の血液学的反応（FAS）：B5411003 試験

Subject ID	Date of Collecting Blood Sample for Hematological Test at Week 12 / Study Day [a]	Hematologic Response [b]	Severity of Aplastic Anemia		Reticulocyte Count		Platelet Count		Absolute Neutrophil Count		Prior Rabbit-Anti-Thymocyte Globulin Treatment Status
			BL	Week 12	(per µL)	Transfusion or Hematopoietic Growth Factor Dependent	(per µL)	Transfusion or Hematopoietic Growth Factor Dependent	(per µL)	Transfusion or Hematopoietic Growth Factor Dependent	
[redacted]	20[redacted] / 88	Effective	STAGE 4	STAGE 1	84300	N	77000	N	2300	N	No
[redacted]	20[redacted] / 84	Effective	STAGE 5	STAGE 3	69000	N	47000	N	450	N	No
[redacted]	20[redacted] / 82	Not Effective	STAGE 5	STAGE 1	261200	Y	88000	Y	5330	Y	Yes

Source：Clinical Study Report Table 13

Note：Improvement in counts that are dependent upon exogenously administered growth factors or transfusion will not be considered as fulfilling response criteria. For subjects of Stage 2b or 3 at the baseline*, hematological response will be “effective” when 2 or more of the above-mentioned criteria are met, and Stage is improved at the same time. (*If the baseline assessment is omitted, severity at the screening will be referred.).

BL：baseline, FAS：Full analysis set

a. Day relative to start of study treatment. First day of study treatment = day 1.

b. “Effective” when 2 or more of the following criteria are met: Absolute neutrophil count ≥500/µL. Platelet count ≥20000/µL. Reticulocyte count ≥60000/µL.

6.2.2.2. 副次評価項目

6.2.2.2.1. 第 24 週時の血液学的反応

第 24 週時の血液学的反応の一覧を Table 6-7 に示した。

第 24 週時の血液学的反応は 3 例中 2 例（小児 1 例を含む）が「有効」と評価され，1 例は「無効」と評価された。「無効」と評価された 1 例は，第 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。

Table 6-7. 第 24 週時の血液学的反応（FAS）：B5411003 試験

Subject ID	Date of Collecting Blood Sample for Hematological Test at Week 24 / Study Day [a]	Hematologic Response [b]	Severity of Aplastic Anemia		Reticulocyte Count		Platelet Count		Absolute Neutrophil Count		Prior Rabbit-Anti-Thymocyte Globulin Treatment Status
			BL	Week 24	(per µL)	Transfusion or Hematopoietic Growth Factor Dependent	(per µL)	Transfusion or Hematopoietic Growth Factor Dependent	(per µL)	Transfusion or Hematopoietic Growth Factor Dependent	
[redacted]	20[redacted] / 175	Effective	STAGE 4	STAGE 1	53760	N	139000	N	2700	N	No
[redacted]	20[redacted] / 162	Effective	STAGE 5	STAGE 1	85000	N	58000	N	750	N	No
[redacted]	20[redacted] / 166	Not Effective	STAGE 5	STAGE 2A	57600	Y	16000	Y	1755	Y	Yes

Source：Clinical Study Report Table 14

Note：Improvement in counts that are dependent upon exogenously administered growth factors or transfusion will not be considered as fulfilling response criteria. For subjects of Stage 2b or 3 at the baseline*, hematological response will be “effective” when 2 or more of the above-mentioned criteria are met, and Stage is improved at the same time. (*If the baseline assessment is omitted, severity at the screening will be referred.).

BL：baseline, FAS：Full analysis set

a. Day relative to start of study treatment. First day of study treatment = day 1.

b. “Effective” when 2 or more of the following criteria are met: Absolute neutrophil count ≥500/µL. Platelet count ≥20000/µL. Reticulocyte count ≥60000/µL.

6.2.2.2.2. 血液学的検査

全 3 例で，概して血液学的検査値（好中球数，血小板数，網赤血球数）のベースラインからの増加が第 24 週時まで認められた。

6.2.2.2.3. 生存

本治験終了（第 24 週時の来院）まで全 3 例の生存が確認された。3 例の生存が確認された最終調査日はそれぞれ第 175 日，162 日，および 166 日であった。

6.2.2.2.4. 輸血依存性

第 12 週時は全 3 例が輸血依存性ありであった。第 24 週時は 3 例中 1 例が輸血依存性ありで，2 例は輸血依存性なしであった。

6.2.3. 安全性の結果

本治験では，全 3 例が計画どおり治験薬の投与を受け，治験薬の投与期間（第 1～4 日）および追跡期間（第 8 日～第 24 週）を完了した。

全 3 例に 1 件以上の治験薬と関連のある有害事象が認められた。死亡，重篤な有害事象，高度の有害事象，治験中止または治験薬の投与中止に至った有害事象，ならびに治験薬の減量または中断に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 6-8 に示した。

2 例以上に認められた有害事象は，腹痛，悪心，高血糖，および高血圧であった。有害事象の重症度は，軽度または中等度であった。中等度の有害事象は，腹痛，悪心，低γグロブリン血症，ブドウ球菌感染，C-反応性蛋白増加，酸素飽和度異常，不眠症，および爪床の炎症が各 1 例に認められた。中等度の有害事象の転帰は，腹痛が軽快で，その他の事象は回復であった。

Table 6-8. 治験薬との因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）：B5411003 試験

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06462700 40 mg/kg/day
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	N=3 n (%)
すべての有害事象	3 (100)
内分泌障害	1 (33.3)
副腎機能不全	1 (33.3)
胃腸障害	3 (100)
腹痛	2 (66.7)
便秘	1 (33.3)
齲歯	1 (33.3)
胃腸障害	1 (33.3)
胃食道逆流性疾患	1 (33.3)
悪心	2 (66.7)
肛門周囲痛	1 (33.3)

Table 6-8. 治験薬との因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）：B5411003 試験

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06462700 40 mg/kg/day
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**N=3 n (%)**
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)
異常感	1 (33.3)
注入部位血管外漏出	1 (33.3)
浮腫	1 (33.3)
免疫系障害	2 (66.7)
低ｙグロブリン血症	1 (33.3)
血清病	1 (33.3)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)
サイトメガロウイルス感染	1 (33.3)
サイトメガロウイルス血症	1 (33.3)
ブドウ球菌感染	1 (33.3)
臨床検査	3 (100)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)
血中ビリルビン増加	1 (33.3)
血中クレアチニン増加	1 (33.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (33.3)
ｙ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)
リンパ球数減少	1 (33.3)
酸素飽和度異常	1 (33.3)
白血球数減少	1 (33.3)
代謝および栄養障害	3 (100)
高血糖	2 (66.7)
低カリウム血症	1 (33.3)
神経系障害	1 (33.3)
振戦	1 (33.3)
精神障害	1 (33.3)
不眠症	1 (33.3)
腎および尿路障害	2 (66.7)
蛋白尿	1 (33.3)
腎機能障害	1 (33.3)
生殖系および乳房障害	1 (33.3)
性器出血	1 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)
湿性咳嗽	1 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)
ざ瘡	1 (33.3)
皮膚乾燥	1 (33.3)
爪床の炎症	1 (33.3)

Table 6-8. 治験薬との因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）：B5411003 試験

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06462700 40 mg/kg/day N=3 n (%)
血管障害	2 (66.7)
高血圧	2 (66.7)

Note：Subjects are only counted once per treatment per event.
Note：Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Note：Includes data up to lag days after last dose of study drug.
AEs：adverse events
MedDRA ver.24.0

治験薬と関連のある有害事象を Table 6-9 に示した。

全 3 例に 1 件以上の治験薬と関連のある有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象の重症度は，すべて軽度であった。

Table 6-9. 治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）：B5411003 試験

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06462700 40 mg/kg/day N=3 n (%)
治験薬と関連のあるすべての有害事象	3 (100)
胃腸障害	1 (33.3)
腹痛	1 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)
異常感	1 (33.3)
注入部位血管外漏出	1 (33.3)
浮腫	1 (33.3)
免疫系障害	1 (33.3)
血清病	1 (33.3)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)
サイトメガロウイルス感染	1 (33.3)
サイトメガロウイルス血症	1 (33.3)
臨床検査	2 (66.7)
血中クレアチニン増加	1 (33.3)
リンパ球数減少	1 (33.3)
白血球数減少	1 (33.3)

Note：Subjects are only counted once per treatment per event.
Note：Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Note：Includes data up to lag days after last dose of study drug.
AEs：adverse events
MedDRA ver.24.0

6.2.3.2. 死亡

本治験では，死亡例は認められなかった。

6.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では，重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では，有害事象により治験薬の投与を中止した治験参加者はいなかった。

6.2.3.5. 注目すべき有害事象

本治験では，全 3 例に 1 件以上の注目すべき有害事象が認められた。1 例目には血清病が認められ，翌日に消失した。2 例目にはブドウ球菌感染，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，サイトメガロウイルス血症，および腎機能障害が認められ，いずれも治験期間中に消失した。3 例目には血中ビリルビン増加，サイトメガロウイルス感染，血中クレアチニン増加，および蛋白尿が認められ，本報告時点の転帰は血中ビリルビン増加およびサイトメガロウイルス感染が回復，血中クレアチニン増加および蛋白尿が未回復であった。

6.2.3.6. バイタルサイン，心電図およびその他の検査

本治験では，臨床検査値に臨床的に重要な変化または異常は認められず，各治験参加者の臨床検査値に注目すべき変化は認められなかった。

拡張期血圧（半側臥位）では 1 例がベースライン後の測定値が 50 mmHg 未満であった。また，1 例にベースラインから 20 mmHg 以上の低下が認められた。収縮期血圧（半側臥位）では 2 例にベースラインから 30 mmHg 以上の低下が認められた。本治験ではバイタルサインと関連のある有害事象は認められず，臨床的に重要な変化はなかった。

全 3 例の心電図は第 12 週時および 24 週時ともに正常であった。

6.3. 結論

<u>有効性</u>

- 第 12 週時の血液学的反応は 3 例中 2 例（小児 1 例を含む）が「有効」と評価された。
    - 「無効」と評価された 1 例は，第 12 週時の血液学的検査ですべての血球数が「有効」の基準を満たしたが，造血因子の投与を受けており，治験責任医師によりすべての血球数の改善が造血因子の投与に依存したものと判断されたため，本治験参加者の血液学的反応は「無効」と評価された。本治験参加者は，本治験参加前に rATG の投与歴を有していた。
- 第 24 週時の血液学的反応は 3 例中 2 例（小児 1 例を含む）が「有効」と評価された。
    - 「無効」と評価された 1 例は，第 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。

- 全 3 例で，概して血液学的検査値のベースラインからの増加が第 24 週時まで認められた。
- 本治験終了（第 24 週時の来院）まで全 3 例の生存が確認された。
- 第 12 週時は全 3 例が輸血依存性ありであった。第 24 週時は 3 例中 2 例が輸血依存性なしであった。

安全性

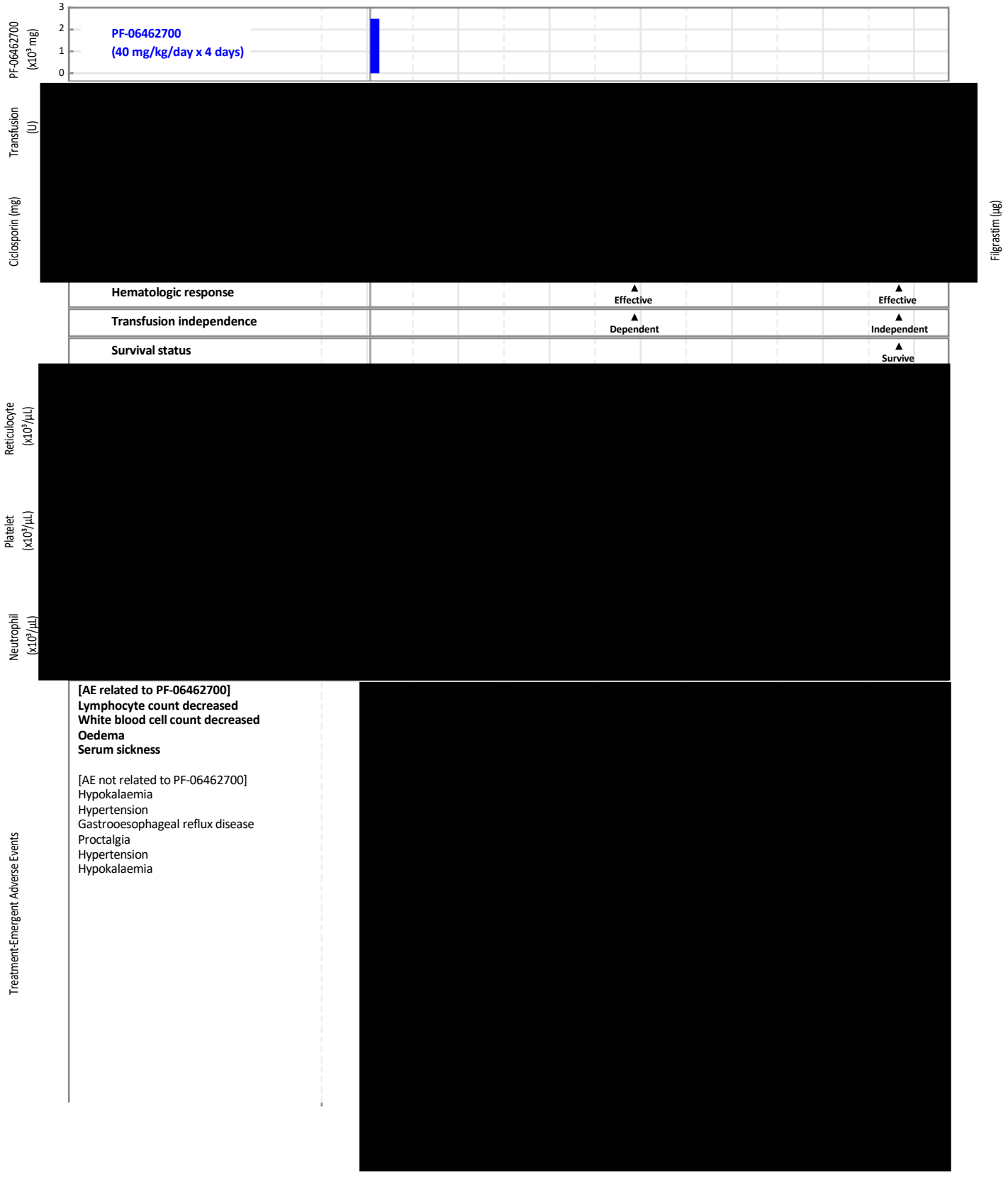
- 全 3 例（小児 1 例を含む）に本剤 40 mg/kg/日を 4 日間投与したときの忍容性は良好であり，本治験で新たな安全性シグナルは確認されなかった。
- 本治験では，死亡，重篤な有害事象，高度の有害事象，治験中止または治験薬の投与中止に至った有害事象，ならびに治験薬の減量または中断に至った有害事象は認められなかった。
- 治験薬と関連のある有害事象の重症度は，すべて軽度であった。

6.4. 付録

本治験の治験参加者に関するデータを症例ごとに図示した Figure S1 Individual plot を付録として添付した。

Figure S1 PF-06462700
Individual plot - Full Analysis Set
(Protocol B5411003)

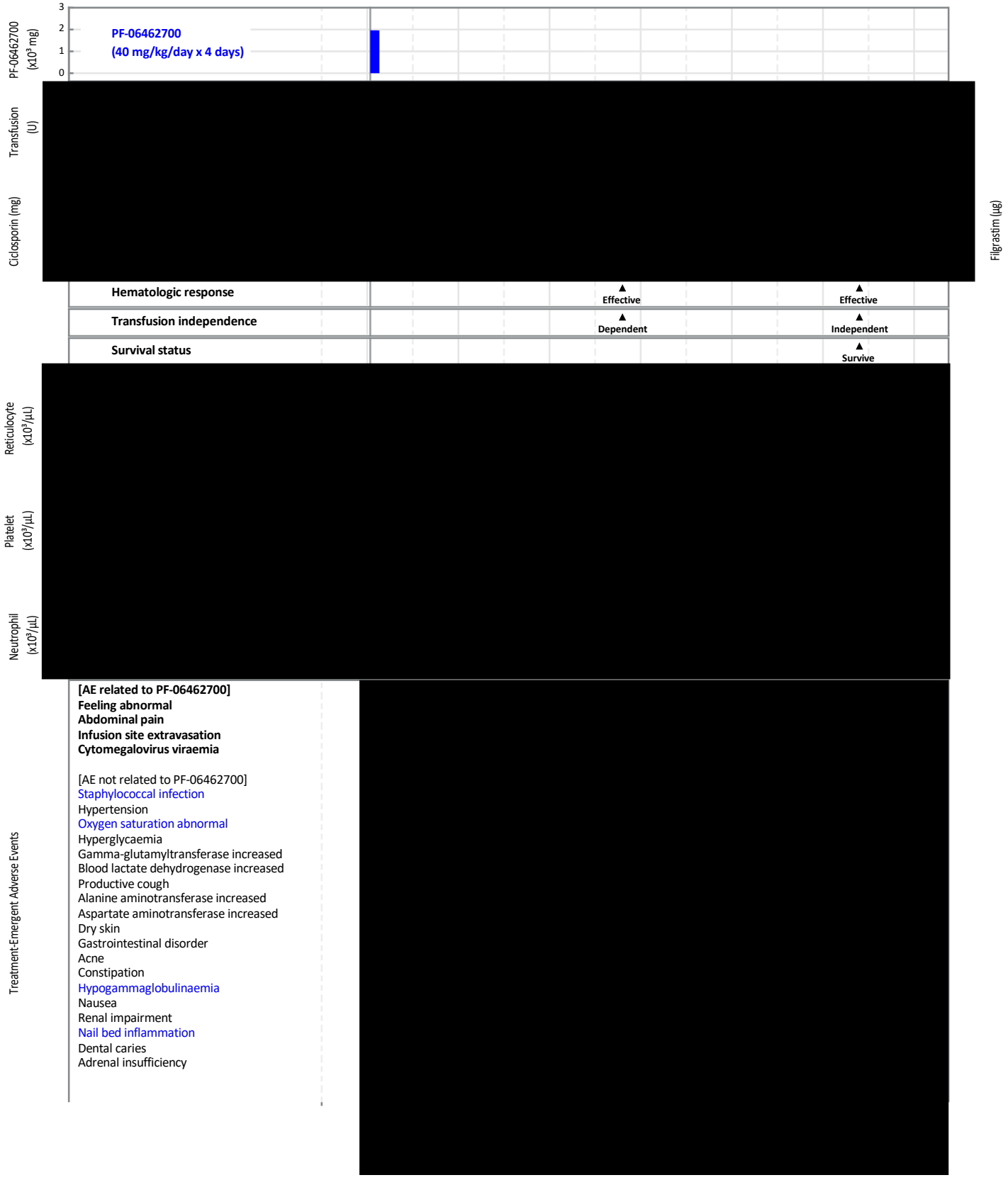
Subject ID: [redacted] Treatment Group: PF-06462700 40 mg/kg/day
[Demographics and baseline characteristics] Age: 4[redacted] years Sex: [redacted] Weight: 6[redacted].3 kg Race: ASIAN Ethnicity: NOT HISPANIC OR LATINO
Severity of Aplastic Anemia: STAGE 4 Prior Rabbit-ATG treatment status: No Transfusion independence: Dependent



The dosage of PF-06462700, transfusion, concomitant medication for primary diagnosis, hematologic response, transfusion independence, survival status, reticulocyte count, platelet count, absolute neutrophil count, and treatment-emergent adverse events (TEAEs) are visualized over time.
As for concomitant medication, Y-axes show the dosage per day for ciclosporin, dosage per day or PRN for filgrastim, and dosage per week for romiplostim, respectively. The concomitant medications which were started before day 1 or ongoing after the last visit are indicated by triangles.
TEAEs which still presented after the last visit are also indicated by triangles.

Figure S1 PF-06462700
Individual plot - Full Analysis Set
(Protocol B5411003)

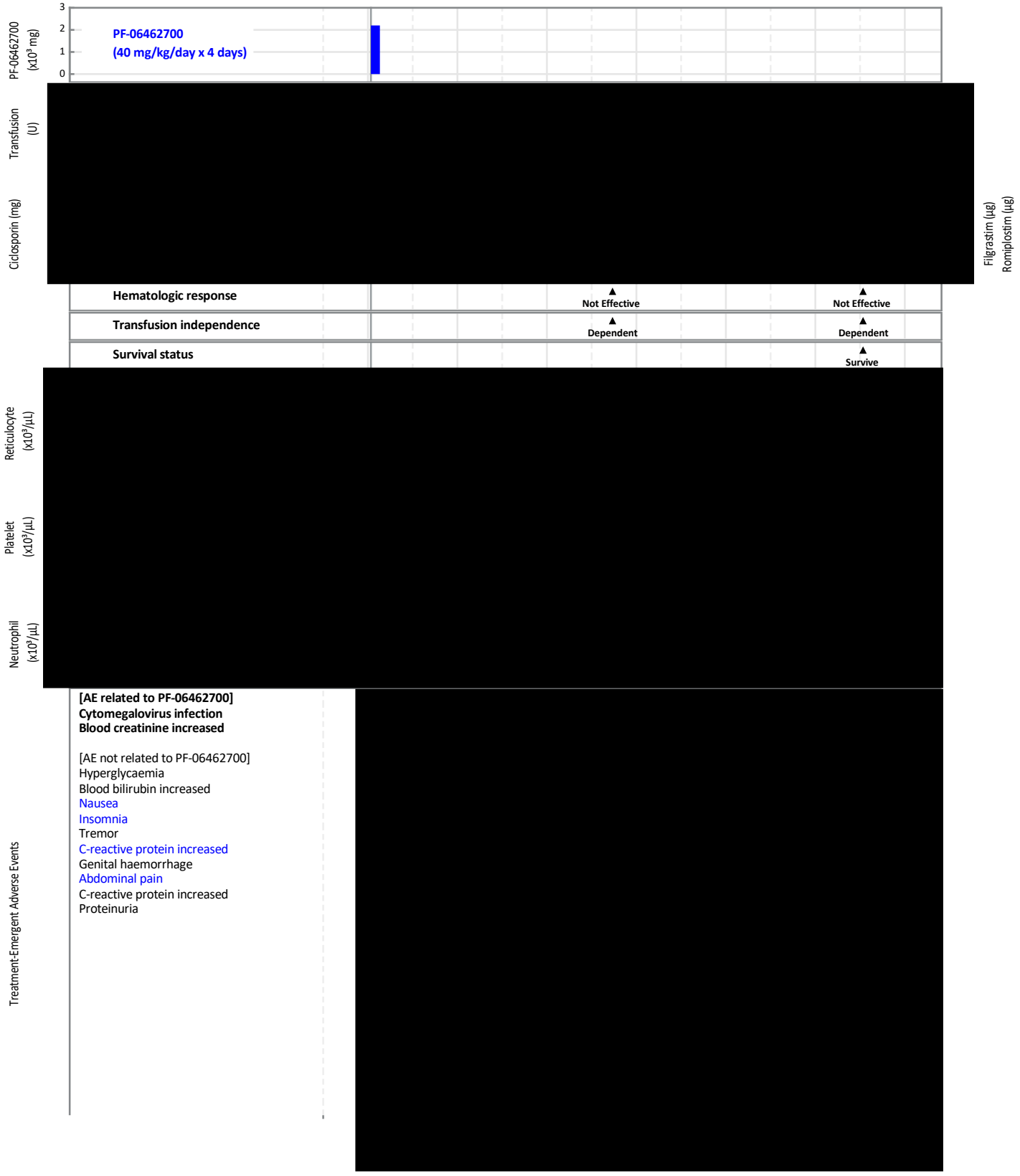
Subject ID: [redacted] Treatment Group: PF-06462700 40 mg/kg/day
[Demographics and baseline characteristics] Age: 1[redacted] years Sex: [redacted] Weight: 4[redacted].1 kg Race: ASIAN Ethnicity: NOT HISPANIC OR LATINO
Severity of Aplastic Anemia: STAGE 5 Prior Rabbit-ATG treatment status: No Transfusion independence: Dependent



The dosage of PF-06462700, transfusion, concomitant medication for primary diagnosis, hematologic response, transfusion independence, survival status, reticulocyte count, platelet count, absolute neutrophil count, and treatment-emergent adverse events (TEAEs) are visualized over time.
As for concomitant medication, Y-axes show the dosage per day for ciclosporin, dosage per day or PRN for filgrastim, and dosage per week for romiplostim, respectively. The concomitant medications which were started before day 1 or ongoing after the last visit are indicated by triangles.
TEAEs which still presented after the last visit are also indicated by triangles.

Figure S1 PF-06462700
Individual plot - Full Analysis Set
(Protocol B5411003)

Subject ID: [redacted] Treatment Group: PF-06462700 40 mg/kg/day
[Demographics and baseline characteristics] Age: 2[redacted] years Sex: [redacted] Weight: 5[redacted] kg Race: ASIAN Ethnicity: NOT HISPANIC OR LATINO
Severity of Aplastic Anemia: STAGE 5 Prior Rabbit-ATG treatment status: Yes Transfusion independence: Dependent



The dosage of PF-06462700, transfusion, concomitant medication for primary diagnosis, hematologic response, transfusion independence, survival status, reticulocyte count, platelet count, absolute neutrophil count, and treatment-emergent adverse events (TEAEs) are visualized over time.
As for concomitant medication, Y-axes show the dosage per day for ciclosporin, dosage per day or PRN for filgrastim, and dosage per week for romiplostim, respectively. The concomitant medications which were started before day 1 or ongoing after the last visit are indicated by triangles.
TEAEs which still presented after the last visit are also indicated by triangles.