

## 審議結果報告書

令和5年3月8日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アトガム点滴静注液250mg  
[一般名] 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン  
[申請者名] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和4年6月29日

### [審議結果]

令和5年3月3日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和5年2月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] アトガム点滴静注液 250 mg (アトガム点滴静注用 250 mg (申請時) から変更)
- [一般名] 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和4年6月29日
- [剤形・含量] 1 アンプル中に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン 250 mg を含む注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R3 薬) 第 507 号、令和3年3月11日付け薬生薬審発 0311 第1号)
- [審査担当部] ワクチン等審査部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の中等症以上の再生不良性貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

中等症以上の再生不良性貧血

### [用法及び用量]

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

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和4年12月20日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] アトガム点滴静注液 250 mg (アトガム点滴静注用 250 mg (申請時) から変更)
- [一般名] 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和4年6月29日
- [剤形・含量] 1アンプル中に抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン 250 mg を含む注射剤
- [申請時の効能・効果] 中等症以上の再生不良性貧血
- [申請時の用法・用量] 通常、成人及び2歳以上の小児には、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4時間以上かけて緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	34
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 .....	34

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

再生不良性貧血（AA）は、末梢血での汎血球減少と骨髓の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする症候群であり、指定難病に分類されている（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示 393 号 指定番号 60）。

AA の治療は年齢、疾患の重症度、ドナーの有無、免疫抑制療法に対する反応性等により決定される。AA の重症度基準（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基準（平成 29 年度修正））に基づく重症度 stage 2b 以上（輸血を必要とする中等症例と重症例）の患者では、40 歳未満で HLA 一致同胞ドナーを有する場合には骨髓移植が推奨されているが、40 歳以上又は 40 歳未満で HLA 一致同胞ドナーのいない場合には ATG を CsA 及びエルトロンボパグとの併用等において投与することが推奨されている（再生不良性貧血診療の参照ガイド令和 1 年改訂版）。

本邦では、免疫グロブリン製剤として、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（rATG）であるサイモグロブリン点滴静注用 25 mg が中等症以上の AA の適応にて承認されている。また、ウマ血漿由来の ATG であるリンフォグロブリン注射液 100 mg が重症・中等症の AA に対し承認されていたが、2009 年に本邦への供給が終了した。

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（hATG）は、ヒト胸腺細胞で免疫されたウマの血漿から分離精製した IgG であり、強力な T 細胞抑制作用を有する。本薬は、米国において 1981 年に腎移植における拒絶反応の適応及び 1985 年に AA の適応が承認されて以降、欧州を含む複数の国又は地域において承認された。しかしながら、欧州においては、商業上の理由により多くの国で承認が取り下げられたため、再度、AA の適応取得を目指し、2014 年に分散承認方式で承認申請が行われた。2022 年 1 月以降、本薬は欧州各国にて承認されており、2022 年 7 月現在、41 の国又は地域で承認されている。

本邦での本薬の開発は、AA を対象として 1992 年より開始され、1996 年にファルマシア・アップジョン株式会社（現ファイザー株式会社）が医薬品輸入承認申請を行ったが、同社での開発品目の見直しにより、1998 年に当該承認申請は取り下げられた。その後、日本血液学会及び日本小児血液・がん学会からの開発要望を受け、2018 年 10 月に開催された第 36 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における検討の結果、医療上の必要性が高いと評価されたことを踏まえ、厚生労働省より申請者に対して本薬の中等症以上の AA の効能・効果での開発が要請された（<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000139149.html>）。当該開発要請を受けて実施した国内臨床試験結果が得られたことから、当該試験結果に加え、国内外における臨床試験、公表文献、教科書、診療ガイドライン等を根拠として、承認申請された。

なお、本薬は「中等症以上の再生不良性貧血」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号：（R3 薬）第 507 号、令和 3 年 3 月 11 日付け薬生薬審発 0311 第 1 号）されている。また、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）に基づき、申請時の「アトガム点滴静注用 250 mg」から「アトガム点滴静注液 250 mg」に販売名が変更された。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 生物由来原材料の管理

##### 2.1.1.1 ヒト胸腺

本薬の原料となるウマ血漿を得るため、ウマの免疫に使用されるヒト胸腺は、■歳以下の小児をドナーとし、ドナーの心臓外科手術等において米国で採取される。ヒト胸腺は、ドナーの適格性確認に係る以下の点を除き、生物由来原料基準 第3ヒト由来原料総則 1ヒト細胞組織原料基準へ適合する。

- HBV、HCV、HIV-1/2、HTLV-1/2 及び梅毒トレポネーマについて、ウインドウピリオドを勘案した検査又は管理が実施されていないこと。
- 輸血又は移植医療を受けた経験、重篤な代謝及び内分泌疾患、膠原病及び血液疾患並びに感染症に起因しない肝疾患の有無の確認が実施されていないこと。

#### 2.1.1.2 ウマ血漿及びブタ由来ヘパリン

本薬の原料となるウマ血漿及びその採取時に使用されるブタ由来ヘパリンは、生物由来原料基準 第4動物由来原料総則 3動物由来原料基準に適合する。

#### 2.1.1.3 ヒト赤血球及びヒト血漿

原薬の製造工程で使用されるヒト赤血球及びヒト血漿は、生物由来原料基準 第3ヒト由来原料総則 3ヒト由来原料基準に適合する。いずれも米国で採血され、「採血国の国名及び採血方法に係る表示等について」（平成15年5月15日付け医薬発第0515020号）に示す「献血」の定義に該当する。

#### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、■分画、免疫吸着、■分画、■洗浄、■クロマトグラフィー、■ろ過、■クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、凍結乾燥、保管及び試験工程からなる。

重要工程は、■分画、免疫吸着、■分画、■洗浄、■クロマトグラフィー、■クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過及び凍結乾燥工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケール及びスケールダウンモデルでプロセス・バリデーションが実施されている。

#### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )				
	PRV	HIV	BVDV	PPV	EMCV
分画 <sup>a)</sup>					
免疫吸着 <sup>a) b)</sup>					
分画					
クロマトグラフィー					
クロマトグラフィー <sup>d)</sup>					
ウイルス除去ろ過					
総ウイルススクリアランス指数 (ウマ由来成分) <sup>a)</sup>	≥17.4	≥14.2	≥9.8	≥19.5	≥14.0
総ウイルススクリアランス指数 (ヒト由来成分) <sup>a)</sup>	≥15.5	≥18.4	≥11.9	≥15.0	≥10.9

- a) 近似した方法による処理であることから、ウマ由来成分については分画工程、ヒト由来成分については免疫吸着工程を総ウイルススクリアランス指数の算出に使用している。  
 b) ヒト赤血球及びヒト血漿由来の成分を使用している。  
 c) 総ウイルススクリアランス指数の算出には用いていない。  
 d) 再生使用樹脂を用いた結果も含めた最低値を使用している。

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を初期製法、製法 a、製法 b、製法 c、製法 d 及び申請製法とする）。なお、本申請における評価資料の対象である国内臨床試験では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 初期製法から製法 a： を除去
- 製法 a から製法 b： を導入
- 製法 b から製法 c： を導入
- 製法 c から製法 d： を導入
- 製法 d から申請製法： を変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

### 2.1.5 特性

#### 2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

項目	
物理化学的性質	<ul style="list-style-type: none"> <li>分子量</li> <li>抗体アイソタイプ ( )</li> <li>分子量分布 ( )</li> </ul>
生物学的性質	<ul style="list-style-type: none"> <li>ロゼット形成抑制 ( )</li> <li>リンパ球細胞毒性 ( )</li> <li>フローサイトメトリー ( )</li> </ul>

#### 2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

凝集体及び断片化体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。なお、目的物質関連物質に該当する物質はない。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

IgG 以外のウマ血漿由来タンパク質、不純物A 及び 不純物B が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

### 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ( )、純度試験 ( )、水分、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 ( ) 及び定量法 ( ) が設定されている。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	℃	カ月	
加速試験	申請製法	3	℃/%RH	カ月	製バッグ

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。加速試験では保存カ月の時点でにおけるが認められた。以上より、原薬の有効期間は、製バッグを用いて、℃で保存するときカ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスアンプル (5 mL) に、内容液量 1 mL あたり hATG 50 mg を含有する水性注射剤である。充填量は、hATG 1 回あたりの投与量 250 mg (5 mL) が採取可能となるように設定されている。製剤には、グリシン、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填、包装・表示及び試験・保管工程からなる。重要工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製造工程の大きな変更は実施されていない。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として含量、性状、確認試験 ( )、浸透圧、pH、純度試験 ( )、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、グリシン、生物活性 ( ) 及び定量法 ( ) が設定されている。

## 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表4のとおりである。

表4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	5±3°C	18	ガラスアンプル
加速試験	申請製法	3	25±2°C/60±5%RH	6	
光安定性試験 <sup>a)</sup>	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		

a) 遮光あり及びなしの条件で実施

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。加速試験では、一部のロットで力価の低下が認められた。光安定性試験の結果、判定基準には適合したものの [REDACTED] が認められ、製剤は光に不安定な傾向が認められた。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスアンプルを用いて、遮光下、2～8°Cで保存するとき、18カ月とされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、以下の検討及び提出された資料から原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 ヒト胸腺の生物由来原料基準への適合性

ヒト胸腺について、生物由来原料基準 第3 ヒト由来原料総則 1 ヒト細胞組織原料基準に規定するドナーの適格性確認が一部実施されていないこと (2.1.1.1) について、申請者は以下の対応等により、本薬の安全性及び品質への影響はないと考えると説明している。

- ヒト胸腺の任意での提供にあたっては、ドナー及びその家族に負担をかけないことが一般的手順であること、並びに手術後の経過観察が一定でないことから、標準的なウインドウピリオドを勘案した再検査の実施は困難である。ただし、当該内容への対応として、ヒト胸腺採取後に公衆衛生上の懸念の可能性がある症状等に気づいた場合には、その旨を連絡するよう、医療機関、ドナー及びその家族の同意を取得していること。
- ヒト胸腺の採取後に組織病理学的検査を行い、異常がない場合にのみウマの免疫に用いること。
- ヒト胸腺をウマの免疫に用いる前に実施するサポニン及びホルムアルデヒドの処理による、一定程度のウイルス不活化が期待できること。
- 原薬の製造工程におけるウイルスの不活化/除去能が確認されていること (2.1.3)。
- 原薬製造の免疫吸着工程後の中間体に対し、核酸増幅検査により HBV、HCV、HIV-1/2 の陰性を確認していること。
- ヒトとウマ間での感染症の伝播は、オーストラリアに限局するヘンドラウイルスを除き確認されておらず、ヒトとウマの人獣共通感染症が発生する可能性は極めて低いと考えること。

機構は、申請者の説明を踏まえ、ヒト胸腺におけるドナー適格性確認に係る申請者の対応は、生物由来原料基準の第1通則9の「本基準中の規定により求められるものと同等以上の妥当性を有する」に該当すると判断した。



### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、評価資料は提出されておらず、効力の裏付けに係る参考情報として公表文献が提出された。独立した安全性薬理試験は実施されていないが、サルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。

#### 3.1 効力を裏付ける試験（参考）

##### 3.1.1 T細胞表面抗原に対する親和性

*in vitro* の試験系において、本薬が T 細胞表面抗原に対する親和性を有することが報告されている（Blood. 1986;68:712-9、Transplantation. 1998;65:1481-9、Transplantation.1995;59:1194-200）。

##### 3.1.2 免疫抑制作用

*in vitro* の試験系において、本薬が T 細胞等に対する細胞毒性（Blood. 1986;68:712-9、Cancer Res. 1982;42:2465-9、Blood. 1983;62:1047-54）、リンパ球活性化能（Blood. 1985;65:407-13、Blood.1991;78:163-8）及びアポトーシス誘導活性（Blood. 2008;111:3675-83、Blood. 1998;91:2360-8）を有することが報告されている。

##### 3.1.3 末梢血単核細胞及び赤血球前駆細胞に対する増殖刺激

*in vitro* の試験系において、本薬が末梢血単核細胞（Blood. 1985;65:407-13）及び赤血球前駆細胞（JLab Clin Med. 1986;107:353-64）に対する増殖刺激活性を有することが報告されている。

#### 3.2 安全性薬理試験

サルを用いた反復投与毒性試験において、安全性薬理に関する評価項目（中枢神経系、心血管系及び呼吸系）が検討され、その概略は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理に関する評価項目の成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	最大投与量	所見	CTD
中枢神経系	サル（雄雌各 6 匹／群）	一般状態	80 mg/kg	本薬の投与に関連する中枢神経系への影響なし	4.2.3.2.5
心血管系		心電図、心拍数、血圧		本薬の投与に関連する心血管系への影響なし	
呼吸系		呼吸数		本薬の投与に関連する呼吸系への影響なし	

#### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された公表文献から、本薬の再生不良性貧血における効果は期待できるものとする。また、提示された安全性薬理試験の結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものとする。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

薬物動態に関する資料として、サルを用いた試験成績が提出された。血清中又は乳汁中のウマ IgG 濃度、及び血清中の抗薬物抗体（ADA）は ELISA 法により測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

#### 4.1 吸収

吸収に関する試験は実施されていない。

#### 4.2 分布

分布に関する資料として、授乳期サルの単回投与試験の成績が提出された。

##### 4.2.1 授乳期サルの単回投与試験 (CTD4.2.2.3)

授乳期サル（雌 4 匹/群）に本薬 10 又は 40 mg/kg が単回静脈内投与され、投与前から投与後 168 時間まで計 10 点の血清及び乳汁中ウマ IgG 濃度が測定された。薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。乳汁中 hATG 濃度は、すべての測定時点において定量限界（10 µg/mL）未満であった。

表 6 授乳期サルに本薬を単回投与した際の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量	
	10 mg/kg	40 mg/kg
AUC <sub>inf</sub> (mg · h/mL)	25.4 ± 4.0	110 ± 16
t <sub>1/2</sub> (時間)	97.9 ± 16.5	115 ± 25
t <sub>1/2</sub> (日)	4.1 ± 0.68	4.8 ± 1.04
CL (mL/h/kg)	0.401 ± 0.056	0.370 ± 0.054
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	53.1 ± 5.2	56.9 ± 11.6

#### 4.3 代謝及び排泄

本薬はウマ血漿由来免疫グロブリンであり、ヒト血漿由来免疫グロブリンと同様に代謝及び排泄されると考えられることから (Prog Allergy. 1969;13:1-110、Cancer Res. 1986;46:3969-78)、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

##### 4.4 トキシコキネティクス試験 (サルの 14 日間反復投与試験、CTD4.2.3.2.5)

サル（雌雄各 5～6 匹/群）に本薬 20、40、80 mg/kg/日又はプラセボ（正常ウマ IgG 80 mg/kg/日）が 14 日間反復静脈内投与され、その後 28 日間は回復期間として評価された。採血は、試験 1 日目の投与 1～24 時間後及び試験 5～28 日目までの計 12 点で実施され、血清中 hATG 及び ADA 濃度が測定された。試験 1 日目における AUC<sub>24</sub> は概ね用量に比例して増加しており（表 7）、半減期は 80 mg/kg/日の雌で 2.6 ± 1.1 日であった<sup>1)</sup>。ほぼ全ての動物で ADA が認められ、20 及び 40 mg/kg/日の用量群で認められた試験 11 日目以降の顕著な血清中 hATG 濃度の低下は ADA 発現による影響と考察されている。

表 7 サル 14 日間反復投与試験における試験 1 日目の AUC<sub>24</sub><sup>b)</sup>

投与量 (mg/kg/日)	hATG			プラセボ対照 <sup>a)</sup>	
	20	40	80	80	
AUC <sub>24</sub> (mg · h/mL)	雄	10.5 ± 3.9	21.0 ± 4.1	43.5 ± 15.3	36.6 ± 5.5
	雌	10.3 ± 0.8	29.3 ± 6.9	45.4 ± 9.3	35.5 ± 5.4

a) 正常ウマ IgG80 mg/kg/日

b) 本試験では一部の血清試料で凍結による沈殿が認められたため、プラセボ又は本薬投与群の投与開始前の試料を除くすべての試料について再測定が行われた。

<sup>1)</sup> 他の本薬投与群では、試験 18、21 及び 28 日目における血清中 hATG 濃度が定量限界未満であったため、半減期は算出できなかった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、非臨床薬物動態試験においては本薬投与時の分布等に関する一部の検討のみが実施されたが、提示された試験成績より本薬の薬物動態特性については一定の傾向が把握可能であると考えられる。なお、本薬の有効成分は hATG であり、類薬を含め、国内外において臨床での投与経験が豊富にあり、作用機序等を踏まえて考えると、動物を用いた追加の非臨床薬物動態試験は不要と考える。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験等の成績が提出された。

##### 5.1 単回投与毒性試験

急性毒性はカニクイザルを用いた 28 日間反復静脈内投与毒性試験の中で評価された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。

##### 5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 8)。主な毒性所見は、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値) の減少であった。

表 8 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	2 週間 (1 回/1 日) + 休薬 4 週間	0 <sup>b)</sup> 、0、20、 40、80	<p>≥20：赤血球パラメータの減少<sup>c)</sup>、網状赤血球数の増加、赤脾髄における細胞密度増加、骨髄における赤芽球骨髄球の過形成</p> <p>≥40：全身の蒼白、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積の増加、リンパ球数の減少、脾臓重量の増加、髄外造血 (肝臓、リンパ節)</p> <p>80：安楽殺<sup>d)</sup>、死亡<sup>e)</sup>、白脾髄における細胞密度低下、好中球数の増加</p> <p>回復性：あり</p>	20	4.2.3.2.5

a) 溶媒：0.45%塩化ナトリウム水溶液

b) 正常ウマ IgG 80 mg/kg/日

c) 赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値

d) 雌 1 例に一般状態の悪化 (重度の貧血) に伴う安楽殺が認められ、本薬がサル特異的に赤血球に結合することによるものと申請者は判断している。

e) 雌 1 例に死亡が認められ、死亡前の一般状態 (運動量低下、歯肉蒼白) 及び病理組織学的検査の結果 (左心室、心内膜及び心筋でのうっ血・出血、多巣性間質性肺炎) を踏まえて、死因はアナフィラキシーと申請者は判断している。

##### 5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1.1-3)

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験が実施された結果、本薬に遺伝毒性は認められなかった。

## 5.4 生殖発生毒性試験

サルにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 9）。胚・胎児発生試験において、本薬投与による流産及び胎児の死亡が認められ、死因は母動物の重度な貧血と申請者は判断している。また、当該試験成績を踏まえて、本薬を妊娠サルに投与しても、出生前及び出生後の発生への影響を評価するための十分な数の出生児が得られないことから、本薬を用いた出生前及び出生後の発生に関する試験は実施されていない。

表 9 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄 カニクイザル	静脈内	雄:交配 14 日前～交配 (1 回/日)	0 <sup>b)</sup> 、10、20、40	親動物 40:口腔粘膜の蒼白、運動量、体重及び摂餌量低下 生殖能への影響なし	親動物 一般毒性:20 生殖能:40	4.2.3.5.1.1 参考 <sup>e)</sup>
	雌 カニクイザル	静脈内	雌:予測排卵日を挟んだ前後 7 日間 (計 14 日間) (1 回/日)	0 <sup>b)</sup> 、10、20、40	親動物 ≥20:体重減少、活動性低下、口腔粘膜の蒼白 40:死亡、摂餌量低下 生殖能への影響なし	親動物 一般毒性:10 生殖能:40	4.2.3.5.1.2 参考 <sup>e)</sup>
胚・胎児発生試験 (用量設定試験)	雌 カニクイザル	静脈内	妊娠 20 日～35 日 (1 回/日)	10、20、40	母動物: 40:流産 胎児: ≥20:死亡 外表の影響なし <sup>d)</sup>		4.2.3.5.2.2 参考 <sup>e)</sup>
胚・胎児発生試験	雌 カニクイザル	静脈内	妊娠 20 日～35 日 (0、5、10、20 mg/kg/日) 及び 妊娠 35 日～50 日 (20 mg/kg/日)	0 <sup>c)</sup> 、5、10、20	母動物: 20:体重及び摂餌量の減少、流産 (妊娠 20 日～35 日投与群) 胎児: 20:死亡 (妊娠 20 日～35 日投与群) 外表、内臓及び骨格の影響なし	親動物 一般毒性:10 生殖毒性:10 胚・胎児発生:10	4.2.3.5.2.3 参考 <sup>e)</sup>

a) 溶媒:0.3 M グリシン (pH 6.8) 及び 0.01 %チメロサル含有生理食塩液

b) 正常ウマ IgG 40 mg/kg/日

c) 正常ウマ IgG 20 mg/kg/日

d) 内臓及び骨格検査は実施されていない。

e) 本試験は GLP 適用下で実施されたと申請者は説明しているが、試験実施時期が古く製造販売承認申請時に原資料が確認できなかったため、参考資料として提出されている。

## 5.5 がん原性試験

本薬はウマ血漿由来のタンパク質であることから、本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

## 5.6 局所刺激性試験

サルを用いた 14 日間静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.5) の中で評価され、本薬に起因する局所刺激性はないと判断された。

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 交差反応性試験

本薬の非臨床安全性評価に用いる適切な動物種を選択するために、血液塗抹標本を用いた交差反応試験が実施された（表 10）。本薬はカニクイザルの血液細胞（リンパ球、白血球、赤血球等）に対して結合したが、他の動物種での交差反応性は認められなかった。

表 10 交差反応試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
交差反応性試験	ヒト、カニクイザル、ラット、ネコ、イヌ、マウス、ブタ、ウサギ及びモルモットの血液	血液塗抹標本を作製し、本薬を用いた免疫染色により交差反応性を評価	以下の細胞での本薬の結合が確認された。 ヒト：好中球、リンパ球、単球、好酸球及び血小板 カニクイザル：赤血球、好中球、リンパ球、単球及び血小板 その他動物種：血液細胞への結合はほとんど認められなかった。	4.2.3.7.7.1 参考

## 5.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討より、機構は、本薬の毒性に特段の問題はないと判断した。

### 5.R.1 受胎能及び胚・胎児発生への影響について

機構は、本薬を用いた生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生試験、胚・胎児発生試験）の試験成績は、いずれも参考資料として提出されていることを踏まえて、本薬の受胎能及び胚・胎児発生への影響について申請者にあらためて評価するよう求め、申請者は以下のように説明した。

本薬の受胎能への影響については、サルにおける反復投与毒性試験において雌雄の生殖器に影響が認められないこと（CTD 4.2.3.2.5）、胚・胎児発生への影響については、妊娠初期及び胎児の器官形成期における IgG の胎盤通過性は低く（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44、Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2013; 98: 459-85）、IgG の胎盤通過性に関与するヒト FcRn へのウマ IgG の結合能はヒト IgG と比較して 1/20 以下であること（Food and Agricultural Immunology 2015; 26: 371-80）を考慮すると、本薬投与による受胎能及び胚・胎児発生への安全上の懸念は低いと考える。なお、サルにおける胚・胎児発生試験（CTD 4.2.3.5.2.2 及び 4.2.3.5.2.3）では、母動物で流産及び胎児で死亡が認められたが、これらの所見は本薬がサル赤血球に結合したことによる重度の貧血に起因すると考えられ、本薬がヒト赤血球に結合しないこと（CTD 4.2.3.7.7.1）を考慮すると、ヒトでの胚・胎児発生におけるリスクを示唆するものではないと考える。

機構は、本薬投与による受胎能及び胚・胎児発生へのリスクが低いとの申請者の説明を了承した。

### 5.R.2 出生前および出生後の発生への影響について

サルを用いた胚・胎児発生試験の結果、十分に評価が可能な数の出生児を得ることは困難との判断の下、本薬を用いた出生前及び出生後の発生に関する試験は実施されていない。機構は、本薬の生物学的

特性等の観点から、妊婦に投与された際のリスク、海外市販後における妊婦における安全性情報及び添付文書における注意喚起の必要性について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

- サルを用いた反復投与毒性試験においてリンパ球減少及び関連する病理組織学的所見（白脾髄における細胞密度低下）（CTD 4.2.3.2.5）が認められたこと、及びヒトにおける IgG の胎盤通過性は、妊娠第 2 三半期から増加し、妊娠第 3 三半期の後期に最大となることを考慮すると（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44）、妊娠後期の妊婦に本薬が投与されることで、胎児・出生児に本薬の薬理作用（免疫抑制作用）が惹起される可能性がある。しかしながら、5.R.1 で述べた通り、ウマ IgG のヒト FcRn に対する結合親和性はヒト IgG と比較して 1/20 以下であり本薬のヒトにおける胎盤通過性はヒト IgG と比較して低いと考えられることから、妊婦への本薬投与によるヒト胎児・出生児への影響は低いと考える。
- ファイザー社の安全性データベース（2022 年 8 月 15 日カットオフ）において、妊娠に関する症例報告は 20 件あり、妊娠前曝露が 3 件（うち 2 件は 1 組の母体と胎児からのそれぞれの報告）、妊娠時曝露が 17 件（うち 6 件は 3 組の母体と胎児からのそれぞれの報告）であった。胎児の転帰について、妊娠前曝露では健康な生児出生、及び腎移植による拒絶反応に対する本薬投与 4 週間後の妊娠症例で子宮内胎児死亡各 1 件、妊娠時曝露では転帰不明 9 件、健康な生児出生 4 件、人工流産 1 件であった。
- 5.R.1 及び以上の議論を踏まえ、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する際には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが適当であり、その旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

機構は、本薬のサルを用いた反復投与毒性試験及びウマ IgG のヒト FcRn に対する結合親和性を踏まえ、本薬の胎児・出生児への影響は低いとする申請者の説明は、受け入れ可能と考える。一方で、ヒト及びサルにおける本薬の薬理作用（免疫抑制作用）の動物種差は不明であり、本薬のサルを用いた毒性試験成績からヒト胎児及び出生児のリスクを評価することには限界がある。したがって、本薬の添付文書においては、申請者の説明する注意喚起内容に加え、本薬は IgG であり胎盤通過する可能性があること、及び本薬を妊婦に投与する際には、胎児及び出生児に免疫抑制作用が引き起こされる可能性があることを、適切に情報提供する必要があると考える。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

各臨床試験の AA 患者の血清におけるウマ IgG 濃度は、ELISA により測定され、定量下限値は 10 µg/mL であった。腎移植患者の血清における遊離ウマ IgG 濃度は、固相ラジオイムノアッセイ（RIA）により測定され、定量下限値は 25 µg/mL であった。血漿中の遊離 ADA は、受身赤血球凝集法及びプロテイン A を用いた固相 RIA により測定された。ウマ IgG と抗ウマ IgG 抗体との複合体の指標となる循環性免疫複合体（CIC）は、RIA により測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理に関する参考資料として、AA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ATG-AA-1 試験）及び腎移植患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（TR7244/78/7244/057 試験及び TR7244/79/7244/035 試験）の成績が

提出された。なお、TR7244/78/7244/057 試験は本薬の投与量及び PK 検体採取時間が患者により異なっており PK の評価に限界があるため、ATG-AA-1 試験及び TR7244/79/7244/035 試験の結果のみ以下に示す。

## 6.2.1 患者における検討

### 6.2.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD1.13.4.1-3 : ATG-AA-1 試験、実施時期 : 1993 年 4 月～1995 年 12 月)

中等症又は重症の AA 患者に、本薬 10 又は 20 mg/kg が各 28 例に 1 日 1 回 8 日間反復静脈内投与 (4 時間以上かけて投与) され、うち PK 用の採血について同意が得られた各 3 例について、投与前日から 8 日目の投与終了後 1 カ月までの間に計 10 時点で血清中ウマ IgG 濃度が測定された。8 日目の投与終了後 1 時間の血清中ウマ IgG 濃度の平均値±標準偏差は、10 mg/kg 投与群で 1,180±240 µg/mL、20 mg/kg 投与群で 2,060±340 µg/mL であった。また、8 日目の投与終了後 24 時間の血清中ウマ IgG 濃度は、それぞれ 977±63 µg/mL 及び 1,593±170 µg/mL であった。最終投与後の  $t_{1/2}$  は両群合わせて 1.3～6 日であった。

### 6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.2 : TR 7244/79/7244/035 試験、実施時期 : 1979 年 9 月)

腎移植患者 27 例 (24 例は腎移植後の予防的治療、3 例は拒絶反応治療) に、本薬 10～15 mg/kg が移植後 2 週間は連日、その後 2 週間は隔日静脈内投与 (拒絶反応治療の患者を除く) された。一部の患者では毎日投与前に、残りの患者は週 4～6 回の頻度で採血され、血漿中の遊離ウマ IgG、ADA 及び CIC が測定された。最高血漿中遊離ウマ IgG 濃度の平均値±標準偏差は 727±310 µg/mL、見かけの  $t_{1/2}$  は 1.5～13 日であった。プロテイン A を用いた固相 RIA により、ADA が 10/27 例で認められ、当該患者においては、ADA が認められなかった患者と比較して  $t_{1/2}$  が短い傾向があったが、両者の関連性について明確な結論は得られていない。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の臨床薬理試験成績については、薬物動態について一定の情報が得られているものの、用法・用量の適切性を判断するには限界があると考えます。そのため、用法・用量の適切性については、臨床試験で規定されていた用法・用量や、有効性及び安全性の結果も含めて、改めて 7.R.5 で議論する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2.1 : B5411003 試験) が提出された。また、参考資料として、国内一般臨床試験 (CTD1.13.4.1-1 : ATG-AA-1 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 3-197 試験、CTD5.3.5.1.2 : 3-198 試験、CTD5.3.5.1.3 : 5000 試験) が提出された (表 11)。

表 11 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験番号	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	B5411003	III	中等症以上の AA 患者	3 例	本薬 40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	有効性 安全性
参考	国内	ATG-AA-1	—	中等症又は重症の AA 患者	56 例 <sup>a)</sup> 10 mg 群 28 例 20 mg 群 28 例	本薬 10 mg/kg/日又は 20 mg/kg/日を 8 日間静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	3-197	III	中等症又は重症の AA 患者	41 例： 本薬群 21 例 対照群 <sup>b)</sup> 20 例（クロスオーバー-11/20 例）	本薬 20 mg/kg/日を 8 日間静脈内投与	有効性 安全性
		3-198	III	重症の AA 患者	42 例： ミスマッチ骨髄移植併用群 24 例 非併用群 18 例	本薬 16 mg/kg/日を 10 日間静脈内投与	有効性 安全性
		5000	III	中等症又は重症の AA 患者	53 例： 本薬+アンドロゲン投与群 26 例 本薬+プラセボ投与群 27 例	本薬 20 mg/kg/日を 8 日間静脈内投与	有効性 安全性

- a) 安全性評価対象 50 例（10 mg 群 25 例、20 mg 群 25 例）、及び安全性評価対象のうち PK 用採血の同意が得られた PK 評価対象 6 例（10 mg 群 3 例、20 mg 群 3 例）
- b) 支持療法のみが実施された。また、治験開始 3 ヶ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薬の投与を受けられることとされた。

評価資料である B5411003 試験における AA の重症度分類は、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基準（平成 29 年度修正）に基づき、表 12 のとおり設定された。なお、参考資料として提出された国内外の試験における AA の重症度分類は、個々の試験により多少の差異はあるものの、本薬の投与対象とされた中等症以上の AA の基準については、いずれの試験においても概ね同様であった。

表 12 AA の重症度分類

Stage 1	軽症	下記以外で輸血を必要としない。
Stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たし、 a 赤血球輸血を必要としない。 b 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。 網赤血球 60,000/μL 未満 好中球 1,000/μL 未満 血小板 50,000/μL 未満
Stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする。 網赤血球 60,000/μL 未満 好中球 1,000/μL 未満 血小板 50,000/μL 未満
Stage 4	重症	以下の 2 項目以上を満たす。 網赤血球 40,000/μL 未満 好中球 500/μL 未満 血小板 20,000/μL 未満
Stage 5	最重症	好中球 200/μL 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす。 網赤血球 20,000/μL 未満 血小板 20,000/μL 未満

評価資料として提出された試験の概略は以下のとおりであった。なお、参考資料として提出された各



試験<sup>2)</sup>は、1970～1990年代に実施された試験であり詳細な報告書がないこと、及び今般の承認申請用法・用量とは異なる用法・用量にて実施された試験であるため試験の概略の記載は省略する。

## 7.1 第Ⅲ相試験

### 7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.1：B5411003 試験、実施期間 2020 年 7 月～2021 年 4 月）

2 歳以上で中等症（stage 2b）以上の AA 患者（目標症例数 3 例以上）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 40 mg/kg を 1 日 1 回 4 時間以上かけて<sup>3)</sup> 4 日間静脈内投与することとされた。また、本薬投与終了後 24 週間までが観察期間とされた。

本試験に組み入れられた 3 例全例に本薬が投与され、全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、12 週時の血液学的反応とされ、①～③の項目（①網赤血球数 60,000/ $\mu$ L 以上、②好中球数 500/ $\mu$ L 以上、③血小板数 20,000/ $\mu$ L 以上）のうち 2 項目以上を満たした場合を有効と判断した。なお、ベースラインの重症度が Stage 2b 又は 3 の場合は、上記有効性基準を満たし、かつ Stage の改善を同時に満たした場合に有効と判断した。

主要評価項目である 12 週時の血液学的反応は 3 例中 2 例で有効と評価された。

安全性について、有害事象は 100%（3/3 例）に 42 件認められた。2 例以上に認められた有害事象は、腹痛、悪心、高血糖及び高血圧各 2 例であった。副作用は、100%（3/3 例）に 10 件（腹痛、異常感、注入部位血管外漏出、浮腫、血清病、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス血症、血中クレアチニン増加、リンパ球数減少及び白血球数減少各 1 件）認められ、いずれも軽度であった。転帰は、血中クレアチニン増加以外は回復とされた。

重篤な有害事象、及び治験中止又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

本薬は、海外では 1985 年に承認されて以降、AA に対して広く用いられている hATG である。本邦では、現在、rATG のみが承認されているが、国内外の教科書・診療ガイドライン等において、造血幹細胞移植非適応の患者への標準的な治療薬として hATG が記載されており、さらに複数の臨床試験で本薬の有用性が報告されている。また、ATG を含む免疫抑制療法後の再発又は難治例に対して、ATG の再投与が行われることがある（再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版）が、本邦における既承認の ATG である rATG では、ウサギ血清製剤の投与歴がある患者への再投与はショックを起こすおそれがあるため原則禁忌とされてきた経緯がある。以上の理由等から、複数の学会から本薬の中等症以上の AA に対する開発要望があり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における検討を経て行われた開発の要請に基づき、国内第Ⅲ相臨床試験（B5411003 試験）が実施された。

機構は、以上の経緯等を踏まえ、本審査においては、B5411003 試験の結果より日本人患者における本薬の有効性及び安全性を評価するとともに、参考資料として提出された国内第Ⅲ相試験（ATG-AA-1 試験）、海外第Ⅲ相試験（3-197 試験、3-198 試験及び 5000 試験）、公表文献（表 14）及び教科書・診療ガイドライン等の情報に基づき、本薬の有効性及び安全性を検討することとした。

<sup>2)</sup> 旧米国アップジョン社（現ファイザー社）により実施された試験。

<sup>3)</sup> 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が可とされた。

## 7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

国内外の診療ガイドライン及び代表的な教科書における、AA に対する hATG の投与に係る記載内容については、以下のとおりであった。

### <診療ガイドライン>

- 再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版（再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ）：中等症以上（重症度 stage 2b 以上）の AA 患者のうち、40 歳以上の患者又は 40 歳未満で HLA 適合同胞ドナーが得られない患者には ATG と CsA の併用投与が標準治療である。また、トロンボポエチン受容体作動薬であるエルトロンボパグを ATG と CsA の併用投与に上乘せすることの有用性が報告されており、必要に応じて併用することが推奨される。
- British Society for Standards in Haematology による診療ガイドライン（Br J Haematol. 2016;172:187-207）：治療が必要な非重症 AA 患者、50 歳以下で HLA 一致の血縁者がいない重症以上の AA 患者、又は 50 歳超えの重症以上の AA 患者では、免疫抑制療法は第一選択の治療法であり、hATG と CsA の併用投与が、標準的な第一選択の免疫抑制療法である。
- European Society for Blood and Marrow Transplantation による診療ガイドライン（The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th edition.）：移植の適応とならない治療が必要な AA 患者又は 40 歳以上の AA 患者に対する第一選択として、hATG と CsA の併用投与が推奨される。
- Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) による診療ガイドライン（Blood Cells Mol Dis. 2015;55:40-7）：輸血依存性の非重症、又は重症以上の AA 患者では、移植適応とならない場合、ATG と CsA による免疫抑制療法が第一選択であり、hATG は rATG よりも反応率、生存率において優れていることから、hATG が第一選択薬として推奨される。rATG の使用は、hATG が入手できない状況に限定されるべきである。

### <教科書>

- Williams Hematology, 10<sup>th</sup> Edition（The McGraw-Hill Companies, Inc, 2021, USA）：40 歳以上又は HLA 適合同胞ドナーが得られず移植の適応とならない重症 AA 患者は hATG 及び CsA の併用投与並びにエルトロンボパグの投与が推奨される。hATG の方が rATG より優れているということはコンセンサスであり、第一選択としては hATG が推奨される。
- Wintrobe's Clinical Hematology, 14<sup>th</sup> Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2018 USA）：HLA 適合同胞ドナーが得られない又は年齢的に移植の適応とならない患者において ATG を含む免疫抑制療法が行われる。ランダム化比較試験において hATG と CsA の併用投与の方が rATG と CsA の併用投与と比較して優れた結果であった。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本薬が rATG と比較して有意に優れた有効性を示したとの報告（N Engl J Med. 2011;365: 430-8）を受け、複数の海外の診療ガイドラインにおいて hATG が第一選択として推奨されている。AA の診断基準、重症度基準及び基本的な治療方針について、国内外で大きな差異はないと考えられるため、国内においても、海外と同様に、本薬は、中等症以上の AA 患者における免疫抑制療法の治療選択肢となるものとする。

申請者は、本薬の有効性について、B5411003 試験、公表文献等に基づき、以下のように説明している。

B5411003 試験に組み入れられた 3 例における 12 週及び 24 週時点の血液学的反応（血球数、輸血等に対する依存性を含む）は表 13 のとおりであった。

表 13 B5411003 試験における血液学的反応

年齢	性別	時期	重症度 (Stage)	網赤血球数 (/ $\mu$ L)	好中球数 (/ $\mu$ L)	血小板数 (/ $\mu$ L)	輸血又は造血因子依存性 <sup>b)</sup>	rATG 治療歴	血液学的反応
4	■	SCR <sup>a)</sup>	4	13,920	600	46,000	—	なし	—
		12 週	1	84,300	2,300	77,000	なし		あり
		24 週	1	53,760	2,700	139,000	なし		あり
1	■	SCR	5	6,000	27	38,000	—	なし	—
		12 週	3	69,000	450	47,000	なし		あり
		24 週	1	85,000	750	58,000	なし		あり
2	■	SCR	5	2,000	49	7,000	—	あり	—
		12 週	1	261,200	5,330	88,000	あり		なし <sup>c)</sup>
		24 週	2a	57,600	1,755	16,000	あり		なし

a) SCR：スクリーニング時

b) 輸血又は造血因子依存性：血液学的検査値ごとに当該検査値の変化が造血因子の投与又は輸血に依存しているか否か判断された

c) 血球数の改善は併用薬（ロミプロスチム）に依存したものと判断されたため、血液学的反応なしと判断された

12 週時の血液学的反応は 3 例中 2 例で有効性ありとされ、24 週時も同様であった。有効性なしと判断された 1 例は 12 週時の血液学的検査で、すべての血球数が有効性ありの基準を満たしたが、治験担当医師により、血球数の改善は併用されていたトロンボポエチン受容体作動薬であるロミプロスチムに依存したものと判断されたため、血液学的反応はなしと判断された。

輸血について、本薬開始時から 12 週時は 3 例とも赤血球及び血小板輸血依存性<sup>4)</sup>であったが、24 週時には 2 例が輸血非依存性であった。24 週時に輸血非依存性だった 2 例のうち 1 例は 9 週以降、もう 1 例は 13 週以降に輸血不要となった。試験期間を通して輸血依存性だった 1 例においても、13 週以降は赤血球輸血が不要となり、血小板の輸血量については減少が認められた。

参考資料として提出された 4 試験における有効性は、以下のとおりであった。

- ATG-AA-1 試験：投与 6 カ月時点において、血液学的評価の中等度改善以上は 10 mg/kg/日投与群 4/19 例 (21.1%)、20 mg/kg/日投与群 6/16 例 (37.5%) であった<sup>5)</sup>。
- 3-197 試験：治験開始 3 カ月後において本薬群では Complete response 0/19 例、Moderate response 9/19 例 (47.4%)、対照群（支持療法のみ）では Complete response 0/18 例、Moderate response 1/18 例 (5.6%) であった<sup>6)</sup>。
- 3-198 試験：治験開始 3 カ月後において、ミスマッチ骨髄移植併用群では、Complete response 2/21 例 (9.5%)、Moderate response 7/21 例 (33.3%)、非併用群では Complete response 3/16 例 (18.8%)、Moderate response 4/16 例 (25.0%) であった<sup>6)</sup>。

<sup>4)</sup> 輸血依存性：評価時点の直近 12 週以内の輸血の有無で判定された。

<sup>5)</sup> 著明改善：重症→軽症の場合、重症→中等症又は中等症→軽症でヘモグロビンが輸血なしで 2g/dL 以上増加した場合、中等度改善：重症→重症又は中等症→中等症でヘモグロビンが輸血なしで 2g/dL 以上増加した場合とされた。

<sup>6)</sup> Complete response：輸血が不要となり、ヘモグロビン、顆粒球数及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、顆粒球数及び血小板数のうち 2 項目が治験開始時と比較して改善した場合とされた。

- 5000 試験：本薬投与 6 カ月後時点において、本薬+アンドロゲン投与群では、Complete response 3/26 例 (11.5%)、Partial response 8/26 例 (30.8%)、本薬+プラセボ投与群では、Complete response 5/27 例 (18.5%)、Partial response 7/27 例 (25.9%) であった<sup>7)</sup>。

AA 患者に対して本薬の有効性が検討された主な公表文献は表 14 のとおりであった。なお、近年実施された臨床試験の報告 (N Engl J Med. 2011;365: 430-8 等) では、本薬は 40 mg/kg/日を 4 日間投与する用法・用量で投与されており、教科書及び診療ガイドラインにおいても当該用法・用量での本薬の投与が推奨されていることから、以下の検討においては、主に当該用法・用量にて本薬が投与された公表文献を用いることとした。

表 14 AA 患者に本薬の有効性が検討された公表文献<sup>8)</sup>

試験名・公表文献	対象	例数	本薬の用法・用量	本薬の併用薬	有効性の概要
厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班; 1986;69-78.	重症の AA	13 例	40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	なし	1 カ月時の血液学的反応は Good Response 1 例、Minimal Response 3 例、No Response 9 例
NIH 06-H-0034 試験 N Engl J Med. 2011;365: 430-8	重症の AA	本薬群 60 例 rATG 群 60 例	40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	CsA	3 カ月時及び 6 カ月時の血液学的反応率はそれぞれ本薬群 62% 及び 68%、rATG 群 33% 及び 37%、36 カ月時の全生存率は本薬群 94%、rATG 群 70% (造血幹細胞移植移行例も含む)
NIH 03-H-0193 試験 Haematologica. 2009;94: 348-54	重症の AA	77 例： シロリムス併用群 35 例 非併用群 42 例	40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	CsA 土シロリムス	3 カ月時及び 6 カ月時の血液学的反応率はそれぞれシロリムス併用群 37% 及び 51%、非併用群 57% 及び 62%、36 カ月時の全生存率はシロリムス併用群 97%、非併用群 90%
Haematologica. 2011;96: 1269-75.	重症の AA	本薬群 (HCT) 67 例 rATG 群 20 例	40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	CsA、mPSL	3 カ月時、6 カ月時及び 12 カ月時の血液学的反応率は、それぞれ本薬群 55%、58% 及び 58%、rATG 群 40%、45% 及び 50%
Eur J Haematol. 2010; 84:154-9.	重症の AA	本薬群 29 例 rATG 群 33 例	40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	CsA、mPSL	6 カ月時の血液学的反応率は、本薬群 52%、rATG 群が 48%
Lancet. 2000; 356:1554-9	重症の AA	本薬群 16 例 シクロホスファミド群 15 例	40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	CsA、mPSL	3 カ月時及び 6 カ月時の血液学的反応率はそれぞれ本薬群 78% 及び 75%、シクロホスファミド群 47% 及び 46%
Blood. 1995;85: 3058-65.	重症の AA	本薬+免疫抑制剤群 51 例 本薬単独群 (HCT) 70 例	40 mg/kg/日を 4 日間静脈内投与 <sup>a)</sup>	CsA、mPSL	3 カ月時の血液学的反応率は、本薬+免疫抑制剤併用 67%、本薬単独群 29%

<sup>7)</sup> Complete response：輸血なしで、顆粒球数 2,000/μL 超、ヘモグロビン 12 g/dL 超、血小板数 120,000/μL 超が 1 週間超の間隔を空けて 3 回以上得られた場合、Partial response：①～③のいずれかの基準を満たした場合；①ベースラインから顆粒球数が 500/μL 以上増加及び維持された、②ベースラインから血小板数が 30,000/μL 以上増加及び維持された、③赤血球輸血が不要となった、とされた。

<sup>8)</sup> 以下の条件で抽出された公表論文のうち、成人 (19 歳以上) の AA 患者に対して本薬 40 mg/kg/日を 4 日間投与したときの効果を支持する公表論文

- データカットオフ日：2020年6月30日
- 検索に用いたデータベース：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。

試験名・公表文献	対象	例数	本薬の用法・用量	本薬の併用薬	有効性の概要
Exp Hematol. 1981;9: 829-34.	重症のAA	本薬群6例 本薬+骨髄移植群13例	40 mg/kg/日を4日間静脈内投与	CS又は骨髄移植	23カ月時の生存率は42%
Cancer. 2018;124: 4192-201	重症のAA	エルトロンボパグ併用群21例 非併用群17例	40 mg/kg/日を4日間静脈内投与	G-CSF、CsA、CS±エルトロンボパグ	血液学的反応率はエルトロンボパグ併用群76%、非併用群71%、24カ月時の推定全生存率はエルトロンボパグ併用群82%、非併用群91%
Br J Haematol. 2006;133: 606-11.	重症のAA	104例	40 mg/kg/日を4日間静脈内投与	CsA、PSL、MMF	6カ月時の血液学的反応率は62%
JAMA. 2003;289: 1130-5.	重症のAA	122例	40 mg/kg/日を4日間静脈内投与	CsA、mPSL	3カ月時、6カ月時及び12カ月時の血液学的反応率はそれぞれ60%、61%及び58% 7年時の全生存率は55%
Br J Haematol. 1988;68: 469-72.	中等症又は重症のAA	12例	用量に応じて4～10日間静脈内投与（総投与量150～160 mg/kg）	CS、オキシメトロン又は骨髄移植	75日時の血液学的反応率は50%

a) 本薬単独群（HCT）の用法・用量は不明

フランスの暫定使用承認（ATU）プログラムからのデータ<sup>9)</sup>：6カ月時の血液学的反応率<sup>10)</sup>は、小児54.5%（54/99例）、成人65.5%（112/171例）、高齢者67.9%（36/53例）であった。重症度<sup>11)</sup>別の6カ月時の血液学的反応率は小児（非重症80.0%（24/30例）、重症52.6%（20/38例）、最重症32.3%（10/31例））、成人（非重症85.3%（81/95例）、重症41.8%（23/55例）、最重症38.1%（8/21例））、高齢者（非重症86.7%（13/15例）、重症57.1%（16/28例）、最重症70.0%（7/10例））であった。また、3年時の全生存率は、小児96.8%、成人83.3%、高齢者78.6%であった。

以上より、B5411003試験に加えて、本薬の有効性等を検討した公表文献が複数報告されており、これらの臨床試験成績より、日本人患者においても、本薬40 mg/kg/日を4日間投与した際の本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のとおり考える。

B5411003試験は、少数例での非盲検非対照試験であり、当該試験成績に基づく有効性の評価には限界があるものの、2/3例で本薬による有効性が認められた。加えて、本邦では、2009年までは本薬とは異なる製剤ではあるがhATG製剤が供給されており、hATG製剤の日本人における一定の使用実績が蓄積

<sup>9)</sup> 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、ファイザー社により、全年齢及び重症度のAA患者からプロスペクティブに収集されたデータであり、2021年9月30日時点でAAと確定診断され、本薬40 mg/kg/日を4日間投与された患者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〕の有効性及び安全性のデータが含まれる。本文中の有効性の割合は、有効性評価ができた例数に基づき算出した。

<sup>10)</sup> Partial response以上の割合、Complete response：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1,500/ $\mu$ L超、かつ血小板数が150,000/ $\mu$ L超、Partial response：（重症AAの場合）輸血を必要としない、かつ重症の診断基準を満たさない、（非重症AAの場合）以下のいずれかを満たす（輸血を必要としない（治療前に輸血依存だった場合）、少なくとも1つの細胞株が倍加又は正常化、ヘモグロビン30 g/L超の増加（治療前が6 g/Lだった場合）、好中球数500/ $\mu$ L超の増加（治療前が500/ $\mu$ L未満だった場合）、血小板数20,000/ $\mu$ L超の増加（治療前が20,000/ $\mu$ Lだった場合））

<sup>11)</sup> 重症：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（網赤血球数が20,000/ $\mu$ L未満、好中球数が500/ $\mu$ L未満、血小板数が20,000/ $\mu$ L未満）のうち2つ以上に合致、最重症：重症に分類した患者のうち好中球数が200/ $\mu$ L未満に合致、非重症：重症又は最重症に合致しない。

されていることも考慮すると、本邦においても中等症以上の AA 患者に対する、hATG である本薬の有効性は期待できると判断した。

また、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載、並びに以上の有効性及び以下の項における安全性に関する検討の結果から、本薬は中等症以上の AA 患者における免疫抑制療法に用いられる治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

### 7.R.3 安全性について

機構は、提出された臨床試験、公表文献等において認められている有害事象、並びに類薬である rATG で注意喚起されている有害事象について検討し、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction (ショック・アナフィラキシー、CRS、血清病)、骨髄抑制、感染症、出血、肝機能障害、腎機能障害及び間質性肺炎であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、AA に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性について、評価又は参考資料として提出された AA 患者に本薬を投与した国内 2 試験 (B5411003 試験及び ATG-AA-1 試験)、海外 3 試験 (3-197 試験、3-198 試験及び 5000 試験、以下、3 試験をまとめて「ファイザー主導海外 3 試験」)、及び米国国立衛生研究所 (NIH) 主導で実施された海外 2 試験 (NIH 03-H-0193 試験及び NIH 06-H-0034 試験 (表 14 参照)、以下、2 試験をまとめて「NIH 主導 2 試験」) を基に以下のように説明している。

<国内 2 試験における有害事象について>

- ① B5411003 試験では、7.1.1 に示す有害事象が認められた。
- ② ATG-AA-1 試験

副作用は安全性解析対象症例とされた 50 例全例に認められた<sup>12)</sup>。10%以上に認められた副作用は、熱感 (80%)、発疹・皮疹・膨疹 (68%)、そう痒感 (58%)、頭痛・頭重 (52%)、悪寒 (48%)、関節痛 (46%)、発熱・高熱 (40%)、胸・背部痛 (28%)、悪心・嘔吐 (24%)、倦怠感 (20%)、筋肉痛 (18%)、投与部疼痛 (16%)、紫斑 (16%)、血清病 (16%)、口内炎 (14%)、下痢 (14%)、腰痛 (14%)、咽頭痛 (10%)、紅斑 (10%) 及び振戦・戦慄 (10%) であった。

死亡は、3 例 (敗血症、肝機能障害/多臓器不全及び肺炎各 1 例) で投与終了後約 1 カ月までに認められ、肝機能障害/多臓器不全の 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

死亡以外の重篤な有害事象はアナフィラキシーショックが 1 例に認められ、本薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

<海外 5 試験における有害事象<sup>13)</sup> について>

<sup>12)</sup> 副作用のみが報告されている。

<sup>13)</sup> ファイザー社主導の海外 3 試験 (3-197 試験、3-198 試験及び 5000 試験) では、本薬と「関連あり (related)」と判断された有害事象のみが報告されている。NIH 主導の海外 2 試験 (NIH 03-H-0193 試験及び NIH 06-H-0034 試験) は因果関係を問わない有害事象が報告されている。

① ファイザー主導海外3試験（3-197試験、3-198試験及び5000試験）<sup>14)</sup>

3-197試験、3-198試験及び5000試験併合（109例）で、10%以上に認められた副作用は、発疹（87%）、関節痛（57%）、悪寒（56%）、発熱（43%）、頭痛（15%）、高血圧（10%）及び感染（10%）であった。

3-197試験において、死亡は、本薬投与後3カ月間の観察期間中に、本薬群で本薬の投与を受けた20例<sup>15)</sup>のうち3例に認められ、感染若しくは出血又はその両方によるものとされた（N Engl J Med. 1983;308:113-8.）。死亡以外の重篤な有害事象は特定されなかった。

3-198試験において、死亡は、18カ月間の追跡期間中に、本薬の投与を受けた42例のうち12例に認められたが、詳細不明であった。死亡以外の重篤な有害事象は特定されなかった。

5000試験において、死亡は、18カ月間の追跡期間中に、本薬の投与を受けた59例のうち24例に認められた。死因は、感染15例、出血5例、血腫による脳ヘルニア1例、高カルシウム血症1例及び不明2例であった。死亡以外の重篤な有害事象は特定されなかった。

② NIH主導2試験（NIH 03-H-0193試験及びNIH 06-H-0034試験）

NIH 03-H-0193試験及びNIH 06-H-0034試験併合（137例）で10%以上に認められた有害事象は、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%）及び高血圧（12%）であった。

NIH 03-H-0193試験において、死亡は、追跡期間の中央値（42カ月）時点までに、本薬の投与を受けた77例のうち8例に認められた。死因は、感染合併症3例、移植に関連する合併症2例、心不全、自動車事故及び不明各1例であった。5件以上に認められた重篤な有害事象は、高トリグリセリド血症37件、高コレステロール血症26件、単純ヘルペス感染（口唇部疼痛による疑い例も含む）18件、感染症（耳、鼻及び咽頭部）16件、発熱性好中球減少症10件、胃腸炎（感染性を含む）7件及び膿瘍6件であった<sup>16)</sup>。

NIH 06-H-0034試験において、死亡は、追跡期間の中央値（28カ月）時点までに、本薬群60例のうち4例に認められた。死因は、頭蓋内出血、敗血症、肺癌及び同胞ドナーからの幹細胞移植後死亡各1例であった。5件以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症40件及び上気道感染症5件であった。

機構は、以下のとおり考える。

提出された臨床試験成績又は公表文献において、発現割合が高かった有害事象及び死亡を含む重篤な有害事象の発現については、本薬投与時には特に注意して観察等を行う必要があることから、添付文書等における注意喚起が必要である。

以下の項では、臨床試験及び公表文献における死亡を含む重篤な有害事象、rATG において注意喚起されている有害事象等に着目して国内2試験（B5411003試験及びATG-AA-1試験）及び海外5試験（3-

<sup>14)</sup> ファイザー社主導の海外3試験では、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。また、参考資料として提出された3-197試験及び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及び公表文献から得られた死亡に関する情報を基に集計された。

<sup>15)</sup> 21例が組み入れられたが、うち1例は本薬投与前に死亡したため、本薬投与例は20例であった。

<sup>16)</sup> 症例の一部はシロリムスが併用されており、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症はシロリムスの併用例で発現例が多く認められた。

197 試験、3-198 試験及び 5000 試験、NIH 03-H-0193 試験及び NIH 06-H-0034 試験)<sup>17)</sup> に加え、ファイザー社の安全性データベース<sup>18)</sup> (データカットオフ日を 2022 年 8 月 15 日とし、フランスの ATU プログラムからのデータ<sup>9)</sup> を含む) の情報を基に検討を行った。

### 7.R.3.2 infusion reaction (ショック・アナフィラキシー、CRS、血清病) について

#### 1) infusion reaction の発現状況について

申請者は、ショック・アナフィラキシー、CRS、血清病の発現状況について、以下のように説明している。

##### ①ショック・アナフィラキシーについて

B5411003 試験では、ショック・アナフィラキシー関連事象は報告されなかった。

ATG-AA-1 試験では、重篤なアナフィラキシー関連事象として、アナフィラキシーショックが 1/50 例 (2%) に認められ、転帰は回復であった。

ファイザー主導海外 3 試験では、アナフィラキシー反応が 1/109 例 (0.9%) に認められたが、死亡及び重篤例は認められなかった。

NIH 主導 2 試験では、ショック・アナフィラキシー関連事象は認められなかった。

安全性データベースから、ショック・アナフィラキシー関連事象として、MedDRA SMQ (狭域) 「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」を集計した。安全性データベースに報告された本薬投与 2,845 例のうち 66 例 (2.3%) に 66 件のアナフィラキシー関連事象が認められた。重篤なアナフィラキシー関連事象は 27/2,845 例に 27 件 (0.9% : アナフィラキシー反応 18 件、アナフィラキシーショック 6 件、ショック 2 件及びアナフィラキシー様反応 1 件) 認められ、死亡に至ったアナフィラキシー関連事象は 12/2,845 例に 12 件 (0.4% : アナフィラキシーショック 5 件、アナフィラキシー反応及びショック各 3 件及び循環虚脱 1 件) 認められた。

##### ②CRS について

国内外の臨床試験において、CRS は認められなかった。

安全性データベースから、CRS として、MedDRA PT 「サイトカイン放出症候群」及び「サイトカインストーム」を集計した。2/2,845 例 (0.07%) に 2 件の CRS が認められた。重篤な CRS が 2/2,845 例 (0.07%) に 2 件認められ、死亡に至った CRS は 1/2,845 例 (0.03%) に 1 件認められた。

##### ③血清病について

B5411003 試験では、本薬投与開始後 16 日目に血清病が 1/3 例 (33.3%、非重篤) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

ATG-AA-1 試験では、血清病が 8/50 例 (16.0%) に認められた。なお、その他、投与終了後に発熱とともに発疹、関節痛及び頭痛等を発現した症例があり、血清病に伴うものである可能性がある。

<sup>17)</sup> ファイザー社主導海外 3 試験では、本薬と「関連あり (related)」と判断された有害事象のみを集計し、B5411003 試験及び NIH 主導 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。ATG-AA-1 試験は 25 年以上前に実施された試験で情報が限定的であることから、公表論文 (Biotherapy. 1996;10:1082-95) 等に基づき、副作用として報告された事象の検討を行った。

<sup>18)</sup> 対象疾患を問わず、本薬が投与された臨床試験から得られた重篤な有害事象、及び市販後に報告された有害事象を含むデータベース。



ファイザー主導海外3試験では血清病関連事象の報告はなかった。なお、当該試験の実施時期は古く、現在とはデータ収集及び要約方法が大きく異なるため、血清病を示唆する個々の症状の発現状況について確認したところ、発疹が95/109例(87.2%)、悪寒が61/109例(56.0%)及び関節痛が62/109例(56.9%)に認められた。

NIH主導2試験では、血清病が23/137例(16.8%)に認められ、うち、2件は重篤であった。

安全性データベースから、血清病関連事象として、MedDRA PT「血清病」、「血清病様反応」、「関節痛」、「そう痒症」、「蕁麻疹」、「悪寒」及び「発熱」を集計した。737/2,845例(25.9%)に980件の血清病関連事象が認められた。重篤な血清病関連事象は105/2,845例(3.7%)に125件(発熱60件、血清病33件、悪寒15件、蕁麻疹9件、関節痛6件及びそう痒症2件)認められ、死亡に至った血清病関連事象は、22/2,845例(0.8%)に28件(発熱16件、血清病6件、悪寒3件、関節痛2件、蕁麻疹1件)認められた。

## 2) 本薬投与時の前投与薬について

申請者は、本薬によるショック・アナフィラキシー、CRS、血清病等のInfusion reactionを軽減するための本薬投与時の前投与薬について、以下のように説明している。

B5411003試験では、治験実施計画書において、前投与の規定をしていなかったが、全例で前投与薬として副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤が使用された。また、ATG-AA-1試験、ファイザー主導海外3試験及びNIH主導2試験において、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェンの前投与が規定されていた<sup>19)</sup>。いずれの臨床試験においても副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤を含む前投与が実施されていること、各国の診療ガイドラインにおける前投与薬の推奨状況より、本薬投与前には、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤等の投与が推奨されると考える。

## 3) 本薬投与前の皮膚試験及び本薬の投与速度について

申請者は、本薬投与前の皮膚試験及び本薬の投与速度について以下のように説明している。

B5411003試験では、本薬の投与前に皮膚試験を設定していた<sup>20)</sup>。皮膚試験の実施により、本薬投与によるアナフィラキシー等の全身性アレルギー反応の発現リスクが特に高い患者の事前把握が可能になるため、本薬投与前には皮膚試験の実施が推奨される。特に、アレルギー素因のある患者では、静脈投与に際し注意を要する可能性が高いと考えられることから、皮膚試験の実施が強く推奨されると考える。

一方で、皮膚試験は、結果が陰性であっても本薬投与時のアレルギー反応や血清病の発現を必ずしも否定できるものではなく、複数回の針刺しを必要とする侵襲的な手順であることから必須の検査とまでは言えないと考える。本邦で承認されているrATGにおいても投与前に痛みを伴う皮膚試験を実施しないケースがほとんどであり、投与開始30分間は投与速度を落として慎重に観察することで対応しているとの専門家からの意見があった。また、The EBMT Handbook, 7<sup>th</sup> edition (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2019)において、初回投与開始時の30分間は緩徐に投与することが推奨されている。さらに、欧州の添付文書においては、「40 mg/kgでの投与レジメンの推奨点滴時間は12~18時間

<sup>19)</sup> 副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン3剤、副腎皮質ホルモン剤のみ、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン2剤のみ前投与し本薬投与開始8日後から副腎皮質ホルモン剤併用と、試験により規定は様々であった。

<sup>20)</sup> ファイザー社が実施した国内外の臨床試験の一部においても、本薬投与前の皮膚試験の実施の規定が確認された。

である。本薬は4時間以上かけて点滴静注すること。点滴時間を長くすることで、副作用を最小限に抑えられる可能性がある。」と、本薬の投与期間を通した推奨投与速度が記載されている。

以上を踏まえ、本薬投与前の皮膚試験の実施と併せて、アレルギー反応の発現リスクの最小化のため初回投与開始時の30分間は緩徐に投与すること、及び欧州の添付文書と同様に本薬の推奨投与時間(12～18時間を添付文書において注意喚起することが適切であると考えた。

機構は、1)～3)を踏まえ、以下のとおり考える。

国内外の臨床試験及び安全性データベースにおいて、ショック・アナフィラキシー、CRS、血清病等の infusion reaction の発現が認められており、死亡や重篤例の報告もある。本薬は、異種動物であるウマ血漿由来の IgG であり、これらの有害事象の高頻度での発現が想定されることから、本薬投与に際しては、極めて慎重な対応が必要である。したがって、本薬投与時には、ショック・アナフィラキシー、CRS、血清病等の infusion reaction が発現する可能性がある旨、及びこれらの有害事象の発現軽減のため、本薬投与時には副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤等を前投与するよう注意喚起する必要があると判断した。また、B5411003 試験において、本薬投与開始後16日目に血清病の発現が認められていることを踏まえると、本薬投与中から投与終了後の一定期間は、これらの infusion reaction の発現可能性を考慮した患者の観察が必要である旨も注意喚起が必要である。

また、本薬の投与速度について、緩徐な投与とすることで、アナフィラキシー等の過敏症反応の発現頻度等を減ずることができる可能性があると考え。B5411003 試験では、4時間以上かけて投与すること、及び必要に応じて24時間を上限に投与時間を延長することが許容される旨が規定されており、当該試験に登録された3例のうち1例は約7.5時間、他の2例は約12時間かけて本薬が投与されていた。臨床試験における情報が限られており明確に推奨投与時間を設定することは難しいが、4時間以上の投与時間で本薬が投与された B5411003 試験ではショック・アナフィラキシーの発現は認められていないこと等も踏まえると、infusion reaction 等の副作用の軽減のために、緩徐に投与する際の投与時間の指標を情報提供する意義はあると考え、申請者の提案のとおり欧州添付文書と同様の推奨投与時間を情報提供することが適切と判断した。

加えて、本薬初回投与時の忍容性の確認方策について、①B5411003 試験では、本薬初回投与前に全例で皮膚試験結果が陰性であることを確認した後に本薬が投与されたこと、②海外添付文書において皮膚試験の実施が推奨されていること、③教科書において本薬投与前の皮膚試験の実施が推奨される旨が記載されていること(Williams Hematology, 10<sup>th</sup> Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2021, USA))等を踏まえると、本薬投与前の皮膚試験の実施は一般的に推奨されるものと考え。一方で、本薬はアナフィラキシー等の過敏症反応の発現頻度が高く、アレルギー素因の有無に関わらず全例で慎重に投与されるべきであること、及び皮膚試験の侵襲性や実施意義を考慮すると、皮膚試験の実施が必須とまでは言えないとする申請者の説明について一定の理解は可能である。また、本邦既承認の rATG では点滴静注による試験投与が行われていること等も考慮すると、申請者の提案のとおり、本薬初回投与時の忍容性を確認するための選択肢として、投与開始時には特に緩徐に投与する方法を考慮することも可能と考える。したがって、添付文書においては、初回投与時には皮膚試験の実施や投与開始後30分間は極めて緩徐に投与する等の方策により忍容性を確認した上で特に注意して投与する旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上の検討を踏まえた、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤等の前投与、皮膚試験等の初回投与時の忍容性確認や推奨投与時間等の具体的な注意喚起内容については、7.R.5項に記載する。

### 7.R.3.3 骨髄抑制について

申請者は、骨髄抑制について以下のように説明している。

B5411003 試験では、骨髄抑制は 1/3 例 (33.3% : リンパ球数減少 / 白血球数減少 1 例、いずれも非重篤) に認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。

ATG-AA-1 試験では、骨髄抑制は認められなかった。

ファイザー主導海外3試験では、血小板減少症が 1/109 例 (0.9%) に認められた。死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制は認められなかった。

NIH 主導 2 試験では、好中球減少症 30/137 例 (21.9%)、白血球減少症 2/137 例 (1.5%) 及び血小板減少症 1/137 例 (0.7%) に認められた。死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制は認められなかった。

安全性データベースから、骨髄抑制として、MedDRA SMQ「造血障害による 2 種以上の血球減少症」、「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による白血球減少症」及び「造血障害による血小板減少症」を集計した。450/2,845 例 (15.8%) に 542 件の骨髄抑制関連事象が認められた。重篤な骨髄抑制は 150/2,845 例 (5.3%) に 167 件 (5 件以上に認められた事象は発熱性好中球減少症 42 件、血小板減少症 39 件、好中球減少性敗血症 17 件、AA 14 件、汎血球減少症 10 件、白血球減少症及び骨髄不全 9 件、血小板数減少 7 件) 認められ、死亡に至った骨髄抑制関連事象は 64/2,845 例 (2.2%) に 75 件 (5 件以上に認められた事象は血小板減少症 23 件、AA 22 件、汎血球減少症 7 件、白血球減少症 6 件、好中球減少症 5 件) 認められた。

機構は、以下のとおり考える。

B5411003 試験を含め、国内外試験では重篤な骨髄抑制及び死亡に至った骨髄抑制は認められなかったものの、安全性データベースの報告において、死亡を含む重篤な骨髄抑制が複数例で報告されていること、及び本薬の作用機序等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与中及び投与終了後の一定期間は定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた場合には適切な対応が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.4 感染症について

申請者は、感染症について以下のように説明している。

B5411003 試験では、感染症が 2/3 例 (66.7% : ブドウ球菌感染 / サイトメガロウイルス血症、及びサイトメガロウイルス感染各 1 例、いずれも非重篤) に認められ、サイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染は本薬との因果関係が否定されなかった。

ATG-AA-1 試験では、死亡に至った感染症が 2/50 例 (4.0% : 敗血症及び肺炎各 1 例) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

ファイザー主導海外3試験では、感染症関連事象として、感染が 11/109 例 (10.1%) に認められた。また、有害事象とは別途収集された死因の情報も含めた集計結果より、感染関連事象として 18 例が死亡に至った<sup>21)</sup>。死亡以外の重篤な感染症関連事象は認められなかった。

<sup>21)</sup> 死亡 18 例のうち 15 例について、5000 試験では、死亡について有害事象の対象とされた 46 例ではなく、別途、医師より情報提供された本薬投与例 59 例が対象とされ、15/59 例の死因が感染関連事象と報告された。また、残りの 3 例 (3-197 試験) は出血又は感染により死亡とされた。

NIH 主導 2 試験では、感染症関連事象として、限局性感染が 71/137 例 (51.8%)、感染が 28/137 例 (20.4%)、単純ヘルペスが 3/137 例 (2.2%) に認められた。感染関連事象で死亡に至った有害事象として、感染合併症 3 例、敗血症 1 例が認められた。多く認められた重篤な感染症関連事象は、発熱性好中球減少症 50 件及び単純ヘルペス 20 件であった<sup>22)</sup>。

安全性データベースから、感染症関連事象として、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」及び MedDRA PT「発熱性好中球減少症」を集計した。703/2,845 例 (24.7%) に 1,007 件の感染症関連事象が認められた。重篤な感染症関連事象は 377/2,845 例 (13.3%) に 557 件 (5 件以上に認められた事象は発熱性好中球減少症 42 件、敗血症 40 件、肺炎 29 件、移植後リンパ増殖性障害 28 件、サイトメガロウイルス感染 21 件、敗血症性ショック、感染及びエプスタイン・バーウイルス感染各 18 件、好中球減少性敗血症 17 件、気管支肺アスペルギルス症 13 件、アスペルギルス感染及び尿路感染各 7 件、真菌性肺炎 6 件) 認められ、死亡に至った感染症関連事象は 283/2,845 例 (9.9%) に 377 件 (5 件以上に認められた事象は敗血症 105 件、肺炎 29 件、敗血症性ショック 26 件、移植後リンパ増殖性障害 15 件、シェードモナス性敗血症 13 件、アスペルギルス感染 12 件、細菌性敗血症 10 件、真菌性肺炎 8 件、感染、エプスタイン・バーウイルス感染及び気管支肺アスペルギルス症各 7 件、サイトメガロウイルス感染及び真菌感染各 6 件) 認められた。

また、肝炎ウイルス感染症の再活性化について、B5411003 試験では HBV 又は HCV に感染していることが明らかな患者を除外しており、当該事象の発現は認められていない。ATG-AA-1 試験、ファイザー主導海外 3 試験及び NIH 主導 2 試験では肝炎ウイルス感染症の再活性化に関する報告はなかった。安全性データベース (2022 年 8 月 15 日カットオフ) において、MedDRA HLT「肝ウイルス性感染症」に関連する既往が認められた 16 例<sup>23)</sup> のうち、B 型肝炎の既往があり、腎移植後にラパマイシン、シクロスポリン、プレドニゾン及び本薬が投与された 1 例において B 型肝炎の再活性化に伴う肝障害の再発・悪化が認められた。

機構は、以下のとおり考える。

B5411003 試験では重篤な感染症及び死亡に至った感染症は認められなかったものの、国内外試験及び安全性データベースの報告において、死亡を含む重篤な感染症が複数例で報告されている。ATG 投与後 1~2 カ月後はリンパ球減少による日和見感染を起こしやすいとされており (再生不良性貧血診療の参照ガイド令和 1 年改訂版)、免疫低下による易感染性は致命的となり得ることから、本薬投与時には感染症の発現状況のモニタリング等を行うとともに、感染症発現時には迅速かつ適切な処置が必要である。したがって、本薬投与時の感染症の発現状況を添付文書により医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、得られている情報は非常に限られているものの、既往例における B 型肝炎の再活性化が認められていること、本薬の作用機序より B 型肝炎の再活性化が発現する可能性が考えられること、及び rATG においても免疫抑制作用による肝炎の再活性化について注意喚起されていることから、本薬投与前及び投与時には肝炎ウイルスや肝機能等の検査を実施し、適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.5 出血について

申請者は、出血について以下のように説明している。

<sup>22)</sup> 論文では、加えて細菌感染 (24 件) が認められているが、感染が認められた部位ごとに報告された。

<sup>23)</sup> 肝炎ウイルス検査の詳細情報は不明であった。

B5411003 試験では、性器出血が 1/3 例 (33.3%、非重篤) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

ATG-AA-1 試験では、出血傾向や歯肉出血等、出血に関連すると考えられる有害事象が認められ、死亡例において肺出血等の出血に関連する可能性のある有害事象が認められた。

ファイザー主導海外 3 試験では、有害事象とは別途集計された死因の情報も含めた集計結果より、8 例が出血<sup>24)</sup>、1 例が血腫による脳ヘルニアにより死亡した。

NIH 主導 2 試験では、出血に関連する重篤な有害事象として月経過多 5 件、胃腸出血 4 件、脳血管発作 (くも膜下) 及び鼻出血各 2 件、咯血 1 件が認められた。

安全性データベースから、出血関連事象として、MedDRA SMQ「出血」を集計した。260/2,845 例 (9.1%) に 309 件の出血関連事象が認められた。重篤な出血関連事象は 70/2,845 例 (2.5%) に 81 件 (5 件以上に認められた事象は、ヘモグロビン減少 8 件、脳出血、頭蓋内出血及び播種性血管内凝固各 5 件) に認められ、死亡に至った出血関連事象は 104/2,845 例 (3.7%) に 114 件 (5 件以上に認められた事象は、脳出血 31 件、出血 15 件、消化管出血 12 件、頭蓋内出血 10 件、肺出血 6 件) 認められた。

機構は、以下のとおり考える。

原疾患である AA においても出血傾向は認められるものの、海外試験及び安全性データベースの報告において死亡を含む重篤な出血が複数例で報告されていること、本薬投与により血小板減少が発現すること等を考慮すると、本薬投与による出血リスクには注意が必要と考える。したがって、本薬投与時に出血が発現する可能性がある旨、及び本薬投与中及び投与終了後の一定期間は定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた場合には適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.6 肝機能障害について

申請者は、肝機能障害について以下のように説明している。

B5411003 試験では、AST/ALT/GGT 増加及び血中ビリルビン増加が各 1/3 例 (33.3%、いずれも非重篤) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

ATG-AA-1 試験では、AST 増加及び ALT 増加各 4/50 例 (8.0%)、LDH 増加 3/50 例 (6.0%)、ALP 増加、GGT 増加及び総ビリルビン増加各 1/50 例 (2.0%) が認められた。死亡に至った肝機能障害として、肝機能障害 1/50 例 (2.0%) が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

ファイザー主導海外3試験では、肝機能検査異常が5/109例 (4.6%) に認められた。死亡に至った肝機能障害及び重篤な肝機能障害は認められなかった。

NIH主導2試験では、肝機能検査異常が27/137例 (19.7%) に認められた。死亡に至った肝機能障害及び重篤な肝機能障害は認められなかった。

安全性データベースについて、肝機能障害関連事象として、MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (狭域)」を集計した。安全性データベースに報告された本薬投与 151/2,845 例 (5.3%) に 189 件の肝機能障害関連事象が認められた。重篤な肝機能障害関連事象は 66/2,845 例 (2.3%) に 90 件 (5 件以上に認められた事象は、肝細胞融解 18 件、ALT 増加 10 件、胆汁うっ滞 9 件、AST 増加 7 件) に認

<sup>24)</sup> 出血 8 例のうち、3 例 (3-197 試験) は出血又は感染により死亡とされた。

められ、死亡に至った肝機能障害関連事象は、34/2,845例（1.2%）に34件（3件以上に認められた事象は、肝不全15件、肝炎及び肝壊死各3件）認められた。

機構は、以下のとおり考える。

B5411003試験では重篤な肝機能障害及び死亡に至った肝機能障害は認められなかったものの、国内試験ATG-AA-1試験において因果関係が否定されない死亡に至った肝機能障害が認められていること、安全性データベースの報告において、死亡を含む重篤な肝機能障害が複数例で報告されていることを考慮すると、本薬投与時には肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与中及び投与終了後の一定期間は、定期的に肝機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.7 腎機能障害について

申請者は、腎機能障害について以下のように説明している。

B5411003試験では、腎機能障害及び血中クレアチニン増加／タンパク尿が各1/3例（33.3%、いずれも非重篤）に認められ、血中クレアチニン増加は本薬との因果関係が否定されなかった。

ATG-AA-1試験では、タンパク尿が2/50例（4%）、急性糸球体腎炎様症状が1/50例（2%）例に認められたが、重篤及び死亡に至った腎機能障害は認められなかった。

ファイザー主導海外3試験では、タンパク尿が2/109例（1.8%）、腎機能検査異常が3/109例（2.8%）であった。死亡に至った腎機能障害及び重篤な腎機能障害は認められなかった。

NIH主導2試験では、腎機能検査異常が9/137例（6.6%）であった。死亡に至った腎機能障害及び重篤な腎機能障害は認められなかった。

安全性データベースから、腎機能障害関連事象として、MedDRA SMQ「急性腎不全」を集計した。156/2,845例（5.5%）に190件の腎機能障害関連事象が認められた。重篤な腎機能障害関連事象は64/2,845例（2.2%）に70件（2件以上に認められた事象は急性腎障害39件、腎不全17件、腎機能障害6件、中毒性腎症2件）に認められ、死亡に至った腎機能障害関連事象は、27/2,845例（0.9%）に29件（2件以上に認められた事象は腎不全18件、急性腎障害6例、腎機能障害2件）認められた。

機構は、以下のとおり考える。

B5411003試験では重篤な腎機能障害及び死亡に至った腎機能障害は認められなかったものの、安全性データベースの報告において、死亡を含む重篤な腎機能障害が複数例で報告されていること等を考慮すると、本薬投与時には腎機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与中及び投与終了後一定期間は定期的に腎機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.8 間質性肺炎について

申請者は、間質性肺炎について以下のように説明している。

B5411003試験では、間質性肺炎は認められなかった。

ATG-AA-1 試験では、間質性肺炎が 1/50 例（2%、非重篤）に認められ、本薬との因果関係は不明であった。

ファイザー主導海外 3 試験及び NIH 主導 2 試験では間質性肺炎は認められなかった。

安全性データベースから、間質性肺炎として、MedDRA SMQ「間質性肺疾患（狭域）」を集計した。39/2,845 例（1.4%）に 39 件の間質性肺炎が認められた。重篤な間質性肺炎は 12/2,845 例（3.7%）に 12 件（肺臓炎 4 件、肺浸潤 3 件、閉塞性細気管支炎 2 件、気管支炎及び肺線維症各 1 件）認められ、死亡に至った間質性肺炎は、26/2,845 例（0.9%）に 26 件（間質性肺疾患 15 件、肺臓炎 5 件、閉塞性細気管支炎 2 件、肺浸潤、びまん性肺胞障害、肺線維症及び肺毒性各 1 件）認められた。

機構は、以下のとおり考える。

ATG-AA-1 試験で非重篤ではあるが間質性肺炎が認められ、安全性データベースの報告において死亡を含む重篤な間質性肺炎が複数例で報告されていること、及び rATG においても間質性肺炎の発現が報告されており、重大な副作用として注意喚起されていることを踏まえると、本薬投与時には間質性肺炎の発現に注意する必要があると考える。したがって、異常が認められた場合には適切な処置が行われるよう、添付文書等において間質性肺炎が発現する可能性がある旨を医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.9 その他

本薬と同様の作用機序を有する rATG の添付文書において、重大な副作用として注意されている事象のうち、上記で検討した以外の事象（PML、BK ウイルス腎症及びリンパ増殖性疾患）の本薬投与による発現状況は以下のとおりであった。

B5411003 試験、ATG-AA-1 試験、ファイザー主導海外 3 試験及び NIH 主導 2 試験では PML、BK ウイルス腎症及びリンパ増殖性疾患はいずれも認められなかった。

安全性データベースにおける、各事象の発現状況は以下のとおりであった。

##### ① PML について

PML として、MedDRA PT「PML」を集計した。同種幹細胞移植後に本薬が投与された 1/2,845 例（0.04%）において、PML が認められ、転帰は死亡であった。

##### ② BK ウイルス腎症

BK ウイルス腎症として、MedDRA PT「ポリオーマウイルス関連腎症」を集計した。4/2,845 例（0.1%）にポリオーマウイルス関連腎症が認められたが、全例で本薬以外の免疫抑制剤が併用されていた。

##### ③ リンパ増殖性疾患

リンパ増殖性疾患として、MedDRA PT「リンパ増殖性障害」を集計した。13/2,845 例（0.5%）にリンパ増殖性障害が認められた。AA は 3/13 例であり、うち 2 例は造血幹細胞移植後の本薬投与例であり、3 例とも免疫抑制剤が使用されていた。また、その他の 9/10 例においても免疫抑制剤が併用されていた。

機構は、以下のとおり考える。

PML 及びリンパ増殖性疾患について、当該事象の発現例数は限られていることに加え、他の免疫抑制剤が併用されていたこと等を考慮すると、現時点において AA 患者における本薬投与による当該事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情

報提供する必要があると判断した。なお、BK ウイルス腎症については、感染症として注意喚起することが適当と判断した。

#### 7.R.4 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「中等症以上の再生不良性貧血」と設定されていた。また、申請時の効能・効果に関連する注意の項には、以下の内容が設定されていた。

- 本薬は中等症以上の再生不良性貧血患者に使用すること。なお、重症度は最新の「再生不良性貧血診療の参照ガイド」（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）の再生不良性貧血の重症度基準を参照すること。

本薬の効能・効果について、申請者は以下のように説明している。

本薬は米国において 1985 年に骨髄移植に不適応の中等症から重症の AA に対する治療薬として承認されて以降、海外で 30 年以上にわたって AA の治療に用いられており、本薬の有効性及び安全性は確立している。

国内において、中等症以上の日本人 AA 患者を対象とした B5411003 試験を実施し、本薬 40 mg/kg/日を 4 日間投与した際の有効性及び安全性が確認されたこと、並びに国内外で AA の診断及び重症度基準に大きな違いはないことから、効能・効果に関連する注意にて、本薬の対象となる AA の重症度について診療ガイドラインを参照する旨を設定したうえで、申請効能・効果を「中等症以上の再生不良性貧血」と設定した。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以上の検討結果を踏まえ、以下のように考える。

申請者の説明は受入れ可能であり、本薬の効能・効果を申請どおり「中等症以上の再生不良性貧血」と設定することが適切である。ただし、効能・効果に関連する注意については、今回提出された B5411003 試験以外の臨床試験及び公知情報として提出された公表文献で使用された重症度基準は、必ずしも申請者の示す診療ガイドラインと一致していないこと等を踏まえ、以下のように設定することが適切である。

- 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に本薬の投与が適切と判断される患者に使用すること。  
（「臨床成績」の項参照）

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人及び 2 歳以上の小児には、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 4 時間以上かけて緩徐に点滴静注する。投与期間は 4 日間とする。」と設定されていた。また、アナフィラキシー等の過敏性反応が懸念されること等を踏まえ用法・用量に関連する注意の項に投与時間に係る注意喚起を設定する等の変更をするとともに、用法・用量から当該注意喚起内容と重複する「4 時間以上かけて」を削除するとの説明がなされた。

以上を踏まえた用法・用量に関連する注意の項の設定内容は、以下のとおりである。

- 投与速度が速いと血清病、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群等の *infusion reaction* が発現しやすいため、4 時間以上かけて投与すること。12～18 時間かけることが望ましい。
- *infusion reaction* があらわれるおそれがあるため、最新の「再生不良性貧血診療の参照ガイド」の記載に従い、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤等を投与することが望ましい。また、



解熱剤の併用も本薬の投与初期の症状を軽減する。併用している副腎皮質ホルモン等を減量する際には、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、本薬投与中及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。

- 本薬はシクロスポリン等の標準的な免疫抑制剤と併用すること。併用にあたっては、最新の「再生不良性貧血診療の参照ガイド」に従うこと。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

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

#### <用法・用量に関連する注意>

- アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群、血清病等の **Infusion reaction** があらわれることがあるため、以下のとおり対応すること。
  - ✓ 本薬の投与前に副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤等を投与すること。
  - ✓ 本薬の初回投与時には、投与前の皮膚試験の実施や投与開始後30分間は極めて緩徐に投与する等により忍容性を確認のうえで特に注意して投与すること。
  - ✓ 本薬は4時間以上かけて投与すること。12～18時間かけて投与することが望ましい。
- 本薬又は他のウマ血清製剤の投与歴のある患者にやむを得ず本薬を投与する際には、投与に先立って、救急処置対策等の必要な措置を講じたうえで、医師の十分な観察のもと慎重に投与すること。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量の設定について

本薬の用法・用量の設定について、申請者は、以下のように説明している。

本薬の用法・用量は、国内外の臨床試験（B5411003試験、NIH 03-H-0193試験及びNIH 06-H-0034試験）及び1981～2018年に発表された公表文献（7.R.2、表14参照）に基づき設定した。B5411003試験及びNIH主導2試験において、いずれも同様の有効性が認められた（7.R.2参照）。また、小児患者を対象に本薬40mg/kg/日を4日間投与した試験に関する公表文献（J Pediatr. 2008;153:814-9.、Pediatr Blood Cancer. 2009;52:626-30.、Pediatr Hematol Oncol. 2019;36:211-21.等）及びフランスのATUプログラムから得られた15歳未満の小児に本薬を投与したときの結果において、小児のAA患者における血液学的反応率及び生存率は成人と同程度であった。以上より、用法及び用量は「通常、成人及び2歳以上の小児には、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして40mgを4時間以上かけて緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。」と設定した。

機構は、B5411003試験及びNIH主導2試験を含む提出された公表文献に基づき、申請者の提案する本薬の用法・用量を設定することは可能と判断した。ただし、本薬の投与対象となる小児の年齢については、7.R.5.2にて議論する。

### 7.R.5.2 小児における本薬の投与対象年齢について

機構は、2歳未満の小児 AA 患者における本薬の使用経験及び本薬の投与対象を2歳以上に限定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

フランスの ATU プログラムでは投与対象年齢の下限を2歳としているが、2021年9月30日時点で本プログラムに参加した578例のうち、ベースライン時に2歳未満であった小児患者5例（18歳未満の小児患者143例の3.5%）に本薬が投与された。ATU プログラムにおいて AA 患者に本薬 40 mg/kg/日を4日間投与したときの6カ月時の血液学的反応（完全奏効及び部分奏効）<sup>25)</sup>は、2歳未満で33.3%（1/3例）、2歳以上18歳未満で55.2%（53/96例）であった。安全性については、全有害事象は2歳未満で80.0%（4/5例）、2歳以上18歳未満で78.3%（108/138例）、重篤な有害事象は2歳未満で40%（2/5例）、2歳以上18歳未満で36.2%（50/138例）に認められた。2歳未満に認められた重篤な有害事象は、脳出血、腎不全及び治療不成功各1例（重複あり）であった。

その他、本薬の有効性及び安全性の検討に関する公表文献のうち、2歳未満の小児患者が含まれる報告も複数あるものの、2歳未満の集団における有効性及び安全性が個別に議論された報告はない。

以上より、2歳未満の小児 AA 患者における本薬の有効性及び安全性の情報が非常に限られているため結果解釈には限界があると考え、本薬の使用対象年齢を2歳以上と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

2歳未満の AA 患者における本薬の投与経験は非常に限られているものの、提示されたデータからは、2歳未満と2歳以上の AA 患者における本薬の有効性及び安全性の明確な差異や、2歳未満の AA 患者に特有の安全性上のリスクは示唆されていないと考える。2歳未満の AA 患者は稀であること、本薬は海外において一定の使用実績があること、国内外の診療ガイドラインにおいて ATG の投与対象について年齢下限に関する記載はなく治療方針に差はないと考えられること、類薬の rATG においても AA に対する投与対象年齢の制限はないこと等を考慮すると、2歳未満の小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない旨を添付文書にて情報提供した上で、用法・用量にて投与対象年齢の下限を設定しないことは可能と判断した。

### 7.R.5.3 本薬の併用薬について

申請者は、本薬の併用薬について以下のように説明している。

B5411003 試験では、治験実施計画書において併用薬の規定をしていなかったが、全例で CsA が併用された。また、再生不良性貧血診療の参照ガイド（令和元年改訂版）において、ATG における CsA 併用は、重症 AA における標準的な治療方法であることが記載されている。海外の診療ガイドライン（7.R.2.1 参照）においても、CsA 併用が推奨されていること等を踏まえ、本薬の投与にあたって、CsA 等の標準的な免疫抑制剤を併用することが推奨されると考え、添付文書にて注意喚起することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の診療ガイドラインでの記載等を踏まえると、本薬使用時には CsA 等の免疫抑制剤の併用が推奨されるものとする。しかしながら、①診療ガイドラインにおいて stage 3 よりも重症度の低い AA 患者では ATG 単独での使用も想定される旨が記載されていること（再生不良性貧血診療の参照ガイド令

<sup>25)</sup> 6 カ月より前に試験を中止した患者及び 6 カ月時の血液学的反応の結果が入手できなかった患者は血液学的反応率の解析から除外された。

和元年改訂版)、②rATG において CsA 等の免疫抑制剤との併用に関する注意喚起はなされていないこと、③B5411003 試験では免疫抑制剤の併用は規定されていなかったものの全例で CsA が併用されていたように、本薬が AA に対して十分な知識と経験を持つ医師によって使用されるのであれば、本薬は患者の状態に応じて適切に使用されると考えられることを踏まえると、添付文書において CsA 等の標準的な免疫抑制剤と併用すること、との内容の注意喚起をする必要性は乏しいと判断した。

#### 7.R.5.4 ATG 投与歴のある患者に対する本薬の投与について

申請者は、ATG 投与歴のある患者に対する本薬の投与について以下のように説明している。

B5411003 試験において、rATG 投与歴がある患者（ただし、rATG に対する奏効の有無は不明）が 1 例組み入れられた。当該患者は、併用薬（ロミプロスチム）を使用していたため、血液学的反応において非奏効と判断されたものの、血球数の改善は認められた（表 13 参照）。ATG 投与歴のある AA 患者における本薬投与についてはエビデンスが非常に限られているが、有効性については、rATG に非奏効であった AA 患者において、本薬による奏効が 4/19 例（21%）に認められ<sup>26)</sup>、3 年後の生存率は 68%であったとの報告がある（Am J Hematol. 2014;89: 467-9.）。安全性については、既存の報告より、ATG 投与歴の有無によって明らかな差異はないと考える。なお、本薬を含む hATG 治療歴のある患者に本薬を再投与した報告はない。

免疫抑制療法（本薬と CsA 併用又は rATG と CsA 併用）実施済みの重篤な AA 患者に対する ATG 投与については、専門家によるレビューにおいて（Expert Review of Hematology, 2019;12: 809-19.）、以下の旨が指摘されている。

- 副作用の軽減を目的として、2 次治療では、1 回目に使用した ATG とは別の種類の ATG を使用する（1 回目に hATG を使用した場合 2 回目は rATG、その逆の場合は 2 回目に hATG を使用する）。
- 1 回目と同じ種類の ATG を用いて再治療を行った場合には、より早期に、より顕著な血清病がみられる可能性がある。

前述のとおりエビデンスが限られていることから現時点で ATG 投与歴のある患者に対する本薬の投与を推奨することは困難と考えるが、ATG の投与歴のある重篤な AA 患者に対する治療選択肢は限られており、国内外の診療ガイドラインに基づき、ATG 投与歴のある AA 患者に対する本薬の投与は、適宜臨床現場で必要に応じて実施されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ATG 投与歴のある AA 患者に対する本薬投与に関する情報は非常に限られているものの、B5411003 試験において ATG (rATG) 投与歴がある症例で安全性に特に問題は認められておらず、再発又は難治の重篤な AA に対する治療選択肢は非常に限られていること、及び本薬は AA の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であることを考慮すると、ATG (rATG 又は本薬) 投与歴のある AA 患者に対する本薬の投与について制限する必要はないと考える。ただし、ATG 投与歴のある AA 患者に対する本薬の投与に関する情報は極めて限られていることから、製造販売後には、当該患者における安全性情報を可能な限り収集し、得られた情報の医療現場への提供及び必要に応じて適切な安全対策を講じる必要があると考える。

<sup>26)</sup> 二次治療として本薬及び CsA を投与後 3 カ月以内に血液学的奏効（重症 AA の基準を満たさなくなった）が認められた症例。

なお、同一動物種に由来する ATG の複数回投与に伴う血清病等の懸念があることから、既承認の rATG と同様に、安全性の観点から、より注意して投与が必要である旨を添付文書において注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬の使用実態下における安全性を確認することを目的として、AA 患者を対象とした一般使用成績調査（目標症例数：100 例、観察期間：24 週間）の実施を計画している。本調査では、感染症等の安全性検討事項として設定予定の事象の発現状況等を確認する。

目標症例数は、ファイザー主導海外 3 試験の症例数（3-197 試験、3-198 試験及び 5000 試験、計 109 例）と同程度であることから設定した。なお、当該症例数であれば、感染症は 10 例程度の発現が見込まれるため、感染症の内訳の確認も可能と考える。観察期間については、B5411003 試験、ATG-AA-1 試験及び NIH 主導 2 試験の観察期間（投与後 24 週間）も踏まえ、安全性検討事項に該当する事象等を確認できると考えること、また、実臨床における ATG 療法に係る治療期間が 6 カ月程度と考えられることから、24 週間と設定した。なお、本調査では、本薬投与開始時の患者背景の把握を目的として、ATG 製剤の投与経験の有無を収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験に組み入れられた日本人被験者は極めて限られていることから、本邦での使用実態下における本薬の安全性を確認することを目的とした製造販売後調査を行う申請者の方針は受入れ可能である。また、調査予定症例数、観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと考える。本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬において特に注意が必要と考えられる事象を設定することが適切と考える。

なお、本薬の製造販売後には、ATG 投与歴のある AA 患者に対しても本薬の投与が考慮されることが予想されるが、当該患者に対して本薬を投与した際の安全性についての情報は限られていること、また、同一動物種の ATG 投与では血清病等の懸念があることから（7.R.5.4）、本調査においては患者の ATG 投与歴に係る情報を確実に収集し、当該患者における安全性情報について医療現場へ提供することが重要と考える。

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の中等症以上の再生不良性貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は AA 患者の治療薬として新たな選択肢を

提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、安全性、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 5 年 2 月 8 日

### 申請品目

[販 売 名]	アトガム点滴静注液 250 mg
[一 般 名]	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	令和 4 年 6 月 29 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性及び効能・効果について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.2 安全性及び用法・用量について

審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 本薬投与前の皮膚試験の実施は、当該試験の特異性及び感度、並びに患者への負担を考慮すると必須とする必要はなく、機構の判断は妥当と考える。
- 本薬初回投与時の投与開始時点での投与方法について、海外の教科書では最初の 100 mL を 1 時間以上かけて緩徐に投与するとされているものもあり（Congenital and Acquired Bone Marrow Failure, 1<sup>st</sup> Edition (Academic Press, Elsevier 2017)）、具体的な投与方法を示す等、注意喚起内容を再検討してもよいのではないか。
- IgG 製剤である本薬は急速な投与によって効果を発揮するものではないことや、infusion reaction の発現可能性を考慮すると、緩徐な投与を推奨する方針は妥当と考える。
- 本薬を含むウマ血清製剤の投与歴のある患者への本薬投与に関する注意喚起について、安全性の観点を踏まえ、「まずは他種由来の ATG 製剤の投与を考慮する」旨を追記することも一案と考える。
- 本薬の投与対象である中等症以上の AA では好中球減少を伴う症例が多いことが想定されることに加え、リンパ球減少等を引き起こす本薬を投与することで感染症のリスクが非常に高くなること、本薬と同様の作用機序を持つ rATG で同様の措置が取られていることから、重症感染症を合併している患者を禁忌に設定することが適切と考える。

- 「5.R.2 出生前及び出生後の発生への影響について」に記載されている妊婦への投与に関する注意喚起方針について、医療現場に対して注意すべき事項が明確に伝わることは重要である。そのため、機構の提案のとおり、本薬は IgG であり胎盤通過する可能性があること、及び妊婦に本薬を投与した際には、胎児及び出生児に免疫抑制作用が引き起こされる可能性があることを、添付文書にて情報提供することが望ましいと考える。

機構は、上記の専門協議での議論を踏まえ、以下のとおり考える。

- 海外教科書及び診療ガイドラインにおける本薬の初回投与時に関する記載も踏まえ、用法・用量に関連する注意において「本薬の初回投与時には、投与前の皮膚試験の実施や投与開始後 1時間は極めて緩徐に投与する等により忍容性を確認のうえで特に注意して投与すること」（下線部変更）と設定することが適切である。
- 本薬初回投与時の投与方法について、臨床試験で具体的な方法が設定されておらず、現時点において更に詳細な方法を提示することは難しい。実施予定の製造販売後調査において、本薬初回投与時の投与方法（投与速度）について情報収集し、得られた結果を医療現場に提供することが適切である。
- 本薬又は他のウマ血清製剤の投与歴のある患者においては、安全性の観点から、他種由来の ATG 製剤の投与も考慮することが適切であり、当該内容を注意喚起に含める必要がある。

なお、専門委員からは、小児における本薬の使用について、2歳未満の AA 患者は稀ながらも存在すること、2歳未満の AA 患者に特有の安全性上のリスクは示唆されていないことから、2歳未満の小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない旨を添付文書にて情報提供した上で、用法・用量にて投与対象年齢の下限を設定せず使用可能とすることは妥当との意見が出された。

以上より、機構は、以下のとおり対応するよう申請者に求め、申請者は了解した。

- 「7.R.5 用法・用量について」の項における検討及び上記の議論を踏まえた用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定すること。
- 重症感染症を合併している患者を禁忌に設定すること。
- 添付文書の妊婦の項において、「本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する際には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」との注意喚起に加え、本薬は IgG であり胎盤通過する可能性があること、及び妊婦に本薬を投与した際には、胎児及び出生児に免疫抑制作用が引き起こされる可能性があることについて情報提供すること。

### 1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び上記の専門協議における議論を踏まえ、製造販売後調査において、以下の内容を検討するよう申請者に求めた。

- 調査における安全性検討事項に、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（Infusion reaction、感染症、骨髄抑制、出血、腎機能障害、肝機能障害及び間質性肺炎）を設定すること。
- ATG 又はウマ血清製剤の投与歴のある AA 患者に対する本薬の投与に係る安全性について情報収集すること。

- 本薬初回投与時の投与方法（投与速度）について情報収集すること。

申請者は、これを了解するとともに、調査における安全性検討事項については、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに設定する全事象を設定することが適切と考えたため、併せて、重要な潜在的リスクに設定する進行性多巣性白質脳症及びリンパ増殖性疾患についても、調査における安全性検討事項に設定する旨を回答した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 16 及び 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>Infusion reaction</li> <li>感染症</li> <li>骨髄抑制</li> <li>出血</li> <li>腎機能障害</li> <li>肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>間質性肺炎</li> <li>進行性多巣性白質脳症</li> <li>リンパ増殖性疾患</li> </ul>	なし

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul>

表 17 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	AA 患者における本薬投与時の安全性を国内使用実態下で確認する
調査方法	連続調査方式
対象患者	本薬が投与された中等症以上の AA 患者
観察期間	24 週間
予定症例数	100 例
主な調査項目	患者背景、皮膚試験の実施の有無及び結果、ATG 製剤及び ATG 製剤以外のウマ血清製剤の投与経験、本薬の投与記録（初回投与時の投与速度及び継続時間、1 日当たりの総投与量及び投与時間等）、AA に対する併用療法（薬物療法、非薬物療法、輸血の実施情報）、有害事象

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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。



### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

#### [効能・効果]

中等症以上の再生不良性貧血

(変更なし)

#### [用法・用量]

通常、成人及び2歳以上の小児には、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして40mgを4時間以上かけて緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。

(取消線部削除)

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AA	aplastic anemia	再生不良性貧血
ADA	anti drug antibody	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	anti-thymocyte immunoglobulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
ATU	authorization for temporary use	暫定使用承認
AUC <sub>24</sub>	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinite time	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BVDV	bovine viral diarrhea virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
CL	clearance	クリアランス
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CS	corticosteroid	コルチコステロイド
CsA	cyclosporine	シクロスポリン
EMCV	encephalomyocarditis Virus	脳心筋炎ウイルス
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
hATG	horse antithymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCT	historical control	ヒストリカルコントロール
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPV	porcine parvovirus	ブタパルボウイルス
PRV	pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
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
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウム・ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

略語	英語	日本語
$t_{1/2}$	terminal phase half-life	消失半減期
$V_{ss}$	Steady-state volume of distribution	定常状態分布容積
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本薬		アトガム点滴静注液 250mg