

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2023年6月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

876399

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

免疫抑制剤

薬価基準未収載

# アトガム<sup>®</sup>点滴静注液 250mg

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン点滴静注液

ATGAM<sup>®</sup> Intravenous Infusion 250mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup> 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1アンプル（5mL）中 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン250mg
一般名	和名：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（JAN） 洋名：Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Equine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年3月27日 薬価基準収載年月日：2023年5月24日 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 <a href="https://www.pfizermedicalinformation.jp">https://www.pfizermedicalinformation.jp</a>

本IFは2023年3月作成の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2
6. RMPの概要 .....	3
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 販売名 .....	4
2. 一般名 .....	4
3. 構造式又は示性式 .....	4
4. 分子式及び分子量 .....	4
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 物理化学的性質 .....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 剤形 .....	6
2. 製剤の組成 .....	6
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	7
4. 力価 .....	7
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	7
9. 溶出性 .....	7
10. 容器・包装 .....	8
11. 別途提供される資材類 .....	8
12. その他 .....	8
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 効能又は効果 .....	9
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	9
3. 用法及び用量 .....	9
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	12
5. 臨床成績 .....	13
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>30</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	30
2. 薬理作用 .....	30
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>33</b>
1. 血中濃度の推移 .....	33
2. 薬物速度論的パラメータ .....	34
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	34
4. 吸収 .....	34
5. 分布 .....	34

6. 代謝	35
7. 排泄	35
8. トランスポーターに関する情報	36
9. 透析等による除去率	36
10. 特定の背景を有する患者	36
11. その他	36
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>37</b>
1. 警告内容とその理由	37
2. 禁忌内容とその理由	37
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
7. 相互作用	41
8. 副作用	42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
10. 過量投与	45
11. 適用上の注意	45
12. その他の注意	46
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>47</b>
1. 薬理試験	47
2. 毒性試験	47
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>51</b>
1. 規制区分	51
2. 有効期間	51
3. 包装状態での貯法	51
4. 取扱い上の注意	51
5. 患者向け資材	51
6. 同一成分・同効薬	51
7. 国際誕生年月日	51
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	52
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	52
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
11. 再審査期間	52
12. 投薬期間制限に関する情報	52
13. 各種コード	52
14. 保険給付上の注意	52
<b>XI. 文献</b>	<b>53</b>
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	55
<b>XII. 参考資料</b>	<b>56</b>
1. 主な外国での発売状況	56
2. 海外における臨床支援情報	60
<b>XIII. 備考</b>	<b>64</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	64
2. その他の関連資料	64

[略語一覧]

略語	英語	日本語
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、本剤、(PF-06462700)
ATU	authorization for temporary use	暫定使用承認
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート 各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書。安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている。なお、世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群、表面抗原
CR	Complete response	完全奏効
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
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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
hIgG	Equine immunoglobulin G	ウマ免疫グロブリン G
HoI	horse immunoglobulin G	ウマ免疫グロブリン G
IC <sub>50</sub>	50% inhibitive concentration	50%阻害時の濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
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 (US)	米国国立衛生研究所
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PR	Partial response	部分奏効
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後頭葉白質脳症
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
SOC	system organ class	器官別大分類

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

アトガム®点滴静注液 250mg（以下、本剤）は、ヒト胸腺リンパ球で免疫されたウマの高度免疫血清から精製、濃縮、滅菌された免疫グロブリン G（IgG）を主成分とする免疫抑制剤であり、ファルマシア・アップジョン社（現ファイザー株式会社）により開発された。

本剤は海外で 30 年以上にわたって再生不良性貧血及び腎移植拒絶反応の治療に用いられている。米国では 1981 年に腎移植における拒絶反応を適応症\*として承認を取得後、1985 年に再生不良性貧血の治療薬として、16mg/kg/日を 10 日間又は 20mg/kg/日を 8 日間投与する用法及び用量で承認された。一方、欧州では承認されたものの、多くの国で商業上の理由で承認が取り下げられた。その後、中等症及び重症の再生不良性貧血に対する標準的な免疫抑制療法の一環として、総投与量 160mg/kg（16mg/kg/日を 10 日間投与、又は 20mg/kg/日を 8 日間投与、もしくは 40mg/kg/日を 4 日間投与）の用法及び用量で 2014 年に分散承認方式で申請した。2020 年 1 月に英国の EU 離脱(Brexit)の影響により審査が中断されたため、同月に再申請し、2021 年 12 月に審査が完了し、欧州各国での承認が進んでいる。

16mg/kg/日を 10 日間又は 20mg/kg/日を 8 日間投与する用法及び用量と、1 回あたりの投与量が高用量で短期間の 40mg/kg/日を 4 日間投与する用法及び用量では、本剤投与後に発現する副作用の血清病の症状が異なると報告されている<sup>1)</sup>。欧州骨髓移植学会の再生不良性貧血部会のガイドンスでは、重度の再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の第一選択薬として抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（hATG）とシクロスポリンの併用が推奨されている<sup>2)</sup>。

本邦では、上記の海外での使用状況に基づき、第 36 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2018 年 10 月 17 日開催）において、本剤に対する医療上の必要性が高いと評価された。そして、中等症以上の再生不良性貧血の効能又は効果に対して本剤 40mg/kg/日を 4 日間投与する用法及び用量について 2018 年 11 月 12 日付で厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より開発要請を受けた。医薬品医療機器総合機構からの助言に基づき、国内臨床試験を実施し、2023 年 3 月、「中等症以上の再生不良性貧血」を効能又は効果として承認を取得した。

本剤は 2021 年 3 月に希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受けている [指定番号：(R3 薬)第 507 号]。

\*本邦では適応外

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 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した抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン製剤である。
- (2) リンパ球表面の多様なタンパク質（CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28 といった T 細胞表面抗原）に結合する様々な抗体で構成され、顆粒球、血小板及び骨髄細胞に結合する。循環血中の T リンパ球に最も強く作用し、リンパ球を減少させることが示唆された（*in vitro*）。  
（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」、「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(3) 中等症以上の日本人再生不良性貧血患者における本剤投与 12 週時（主要評価項目）及び 24 週時（副次評価項目）の血液学的反応は、3 例中 2 例が「有効」と評価された（国内第Ⅲ相臨床試験）。

（「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(4) 重症の外国人再生不良性貧血患者における本剤投与後 6 ヶ月時の血液学的反応率（主要評価項目）は、本剤+シクロスポリン群では 68%、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（rATG）+シクロスポリン群では 37%であった（海外第Ⅱ相臨床試験：NIH06-H-0034 試験）。

（「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(5) 本剤の重大な副作用として、Infusion reaction、感染症、骨髄抑制、出血、腎機能障害、肝機能障害、間質性肺炎があらわれるおそれがある。主な副作用は腹痛、異常感、注入部位血管外漏出、浮腫、血清病、血中クレアチニン増加、リンパ球数減少、白血球数減少などが報告されている。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I-6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「中等症以上の再生不良性貧血」を効能・効果として 2021 年 3 月 11 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：(R3 薬) 第 507 号）を受けている。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 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。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない



## 6. RMP の概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 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
1. 2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<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>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> </ul>

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

アトガム点滴静注液 250mg

(2) 洋名

ATGAM Intravenous Infusion

(3) 名称の由来

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン (Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Equine) の ATG に由来

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Equine (JAN)

(3) ステム (stem)

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

該当しない

### 4. 分子式及び分子量

分子量：約 150,000

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略名：eATG、hATG

開発記号：PF-06462700

---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～褐色の凍結乾燥した粉末である

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験：

アガロースゲル電気泳動法

定量法：

紫外可視吸光度測定法

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微赤色又は褐色の、澄明若しくはわずかに乳白色を呈する液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH6.4～7.2

浸透圧比：約 1.2（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の内容	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 <sup>a)</sup>	5±3℃	24 ヶ月	ガラス アンプル	規格内
加速試験	25±2℃/60±5% RH	6 ヶ月		6 ロットのうち、3 ロットは規格内であった。1 ロットにおいて3 ヶ月保存後の試験で生物活性の低下を認め、その他の2 ロットにおいて6 ヶ月保存後の試験で生物活性の低下を認めた。
光安定性試験	120 万 lx・hr、 200W・hr/m <sup>2</sup>	曝光試料、 遮光試料		判定基準には適合したものの、二量体の増加及び力価の低下が認められ、光に不安定な傾向が認められた。

a)6 ロットのうち、3 ロットが24 ヶ月までの試験を完了しており、その他のロットは、18 ヶ月保存まで試験が終了し、安定性試験は継続中である。

7. 調製法及び溶解後の安定性

希釈後の安定性は下表のとおりである。

試験の内容	保存条件	保存期間	結果
希釈後の安定性	0.9%塩化ナトリウム注射液で1及び4mg/mLになるように希釈した後、20～25℃で保存	24 時間	規格内

「VIII-11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

5 アンプル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスアンプル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果 中等症以上の再生不良性貧血

##### <解説>

本剤は米国において 1985 年に骨髄移植に不適応の中等症から重症の再生不良性貧血（以下、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、本剤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 患者を対象とした国内第 3 相試験（B5411003 試験<sup>3)</sup>）を実施し、本剤 40mg/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、効能又は効果に関連する注意にて、本剤の対象となる 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、効能又は効果を「中等症以上の再生不良性貧血」と設定した。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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

##### <解説>

本剤の対象となる AA の重症度については最新の診療ガイドラインを参照する必要がある。国内臨床試験（B5411003 試験<sup>3)</sup>）以外の臨床試験及び公表文献で使用された重症度基準は、国内の診療ガイドラインだけに限らないことを考慮して、本項を設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

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

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、本剤 40mg/kg/日を 4 日間投与する用法用量を用いた国内外の臨床試験（B5411003 試験<sup>3)</sup>、NIH 03-H-0193 試験<sup>4,5)</sup>、NIH 06-H-0034 試験<sup>5,6)</sup>）及び 1981～2018 年に発表された公表文献（表 1 参照）<sup>7-16)</sup>に基づき設定した。B5411003 試験<sup>3)</sup>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<sup>4,5)</sup>及び NIH 06-H-0034 試験<sup>5,6)</sup>、以下、2 試験をまとめて「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。また、小児患者を対象に本剤 40mg/kg/日を 4 日間投与した試験に関する公表文献等<sup>17-19)</sup>及びフランスの ATU プログラムから得られた 15 歳未満の小児に本剤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、1 日 1 回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして 40mg を緩徐に点滴静注する。投与期間は 4 日間とする。」と設定した。

表 1. AA 患者における本剤の有効性が検討された公表文献<sup>注)</sup>

試験名・公表文献	対象	例数	本剤の用法・用量	本剤の併用薬	有効性の概要
厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究版;1986;69-78 <sup>13)</sup>	重症の AA	13 例	40mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	なし	1 ヶ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 <sup>6)</sup>	重症の AA	本剤群 60 例 rATG 群 60 例	40mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	CsA	3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の血液学的反応率はそれぞれ本剤群 62%及び 68%、rATG 群 33%及び 37%、36 ヶ月時の全生存率は本剤群 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 <sup>4)</sup>	重症の AA	77 例: シロリムス併用群 35 例 非併用群 42 例	40mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	CsA ± シロリムス	3 ヶ月時及び 6 ヶ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 ヶ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 <sup>7)</sup>	重症の AA	本剤群 (HCT) 67 例 rATG 群 20 例	40mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	CsA、mPSL	3 ヶ月時、6 ヶ月時及び 12 ヶ月時の血液学的反応率は、それぞれ本剤群 55%、58%及び 58%、rATG 群 40%、45%及び 50%
Eur J Haematol. 2010;84:154-9 <sup>8)</sup>	重症の AA	本剤群 29 例 rATG 群 33 例	40mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	CsA、mPSL	6 ヶ月時の血液学的反応率は、本剤群 52%、rATG 群が 48%



試験名・公表文献	対象	例数	本剤の 用法・用量	本剤の 併用薬	有効性の概要
Lancet. 2000;356:155-4-9 <sup>9)</sup>	重症の AA	本剤群 16 例 シクロホスファミド群 15 例	40mg/kg/日 を4日間静脈 内投与	CsA、 mPSL	3ヵ月時及び6ヵ月時の血液学的反応率はそれぞれ本剤群 78%及び75%、シクロホスファミド群 47%及び46%
Blood. 1995;85:3058-65 <sup>10)</sup>	重症の AA	本剤+免疫抑制剤群 51 例 本剤単独群 (HCT) 70 例	40mg/kg/日 を4日間静脈 内投与	CsA、 mPSL	3ヵ月時の血液学的反応率は、本剤+免疫抑制剤群 67%、本剤単独群 29%
Exp Hematol. 1981;9:829-34 <sup>11)</sup>	重症の AA	本剤群 6 例 本剤+骨髄移植群 13 例	40mg/kg/日 を4日間静脈 内投与	CS 又は 骨髄移植	23ヵ月時の生存率は全体で 42%
Cancer. 2018;124:4192-201 <sup>12)</sup>	重症の AA	エルトロンボパグ併用群 21 例 非併用群 17 例	40mg/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ヵ月時の全生存率はエルトロンボパグ併用群 91%、非併用群 82%
Br J Haematol. 2006;133:606-11 <sup>14)</sup>	重症の AA	104 例	40mg/kg/日 を4日間静脈 内投与	CsA、 PSL、 MMF	6ヵ月時の血液学的反応率は 62%
JAMA. 2003;289:1130-5 <sup>15)</sup>	重症の AA	122 例	40mg/kg/日 を4日間静脈 内投与	CsA、 mPSL	3ヵ月時、6ヵ月時及び12ヵ月時の血液学的反応率は、それぞれ本剤群 60%、61%及び58%、7年時の全生存率は 55%
Br J Haematol. 1988;68:469-72 <sup>16)</sup>	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%

注)以下の条件で抽出された公表文献のうち、成人(19歳以上)のAA患者に対して本剤40mg/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<sup>®</sup> & OVID MEDLINE<sup>®</sup> & 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、会議の要約及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。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 血清病、ショック、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群等の Infusion reaction があらわれることがあるため、以下のとおり対応すること。[8.1、11.1.1 参照]
- ・本剤の投与前に副腎皮質ホルモン剤や抗ヒスタミン剤等を投与すること。
  - ・本剤の初回投与時には、投与前の皮膚試験の実施や投与開始後1時間は極めて緩徐に投与する等により忍容性を確認の上で特に注意して投与すること。
  - ・本剤は4時間以上かけて投与すること。12～18時間かけて投与することが望ましい。
- 7.2 本剤又は他のウマ血清製剤の投与歴のある患者には、他種由来の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤の投与も考慮した上で、やむを得ず本剤を投与する際には、投与に先立って、救急処置対策等の必要な処置を講じ、医師の十分な観察のもと慎重に投与すること。[2.1、2.2、9.1.1 参照]

##### <解説>

- 7.1 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS、実臨床での対応及び海外ガイドラインを参考に、血清病、ショック、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群等の Infusion reaction のリスクを最小化するための対策として設定した。
- 7.2 同一動物種の血清製剤の再投与は血清病等のリスクがあることから、類薬の添付文書を参考に設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

本申請のデータパッケージは7つの臨床試験<sup>3-6)</sup>、<sup>20-23)</sup>、公表文献10報<sup>7-16)</sup>、及び市販後の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試験及び公表文献10報、他の用法・用量で本剤を投与した4試験、並びに市販後のATUプログラムである。原データを入手できない試験はすべて参考資料とした。

相 治験番号 [実施国]	試験 デザイン	試験の目的	対象/例数	用法・用量 投与期間	資料 区分
第3相 B5411003 [国内]	非盲検 非対照	有効性 安全性 忍容性	中等症以上の日本人再生不 良性贫血患者 3例	40 mg/kg/日、4日間	評価
第3相 ATG-AA-1 [国内]	非盲検 無作為化 非対照	有効性 安全性 忍容性 PK	中等症から重症の日本人再 生不良性贫血患者 登録：56例 安全性評価対象：50例 10 mg/kg/日群：25例 20 mg/kg/日群：25例	10 mg/kg/日 又は 20 mg/kg/日、8日間	参考
第3相 Study 3-197 [米国]	二重盲検 無作為化	有効性 安全性 忍容性	中等症から重症の再生不良 性贫血患者 本剤群：21例 対照群：20例	20 mg/kg/日、8日間	参考
第3相 Study 3-198 [米国]	非盲検	薬理学 有効性 安全性 忍容性	重症の再生不良性贫血患者 ミスマッチ骨髄移植 非併用群：18例 併用群：24例	16 mg/kg/日、10日間	参考
第3相 Study 5000 [米国]	二重盲検 無作為化	有効性 安全性 忍容性	中等症から重症の再生不良 性贫血患者 安全性評価対象：59例 有効性評価対象：53例 アンドロゲン 併用群：26例 非併用群：27例	20 mg/kg/日、8日間	参考
第2相 NIH 03-H-0193 [米国]	非盲検 無作為化 (医師主導治験)	有効性 安全性 忍容性	重症の再生不良性贫血患者 シロリムス 併用群：35例 非併用群：42例	40 mg/kg/日、4日間	参考
第2相 NIH 06-H-0034 [米国]	非盲検 無作為化 (医師主導治験)	有効性 安全性 忍容性	重症の再生不良性贫血患者 本剤群：60例 rATG群：60例	40 mg/kg/日、4日間	参考

相 治験番号 [実施国]	試験 デザイン	試験の目的	対象/例数	用法・用量 投与期間	資料 区分
第1相 Technical Report # 7244/78/7244 /057 [米国]	非盲検 非無作為化 3群	薬物動態	外国人腎移植患者（成人及 び小児）22例	本剤を可変用量（総投与 量：成人 4125～11500 mg、 小児 1125～5065mg の範 囲）又は固定用量 （15 mg/kg/日）、28日間 （1～2週目：連日投与、 3～4週目：隔日投与）	参考
第1相 Technical Report # 7244/79/7244 /035 [米国]	非盲検 非無作為化 単群	薬物動態	外国人腎移植患者（成人） 27例	本剤 10～15 mg/kg/日、28 日間（1～2週目：連日投与、 3～4週目：隔日投与）	参考
プロスペク ティブ研究 [国内]	非盲検 （医師主導治験）	再生不良性 貧血に対す る免疫抑制 療法の有効 性検討	日本人再生不良性貧血患者 （本剤投与は重症例のみ） 全体：184例 本剤投与：13例	40 mg/kg/日、4日間	参考

NIH=National Institutes of Health(US)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

## (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験 (B5411003 試験) <sup>3)</sup>

目的	中等症 (stage 2b) <sup>24)</sup> 以上の日本人再生不良性貧血患者に本剤 40mg/kg/日を 4 日間静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
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 3 例
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時の年齢が 2 歳以上の男性又は女性</li> <li>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、及びその他の治験手順を遵守する意思及び能力を有している患者</li> <li>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</li> <li>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</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同種造血幹細胞移植の適応があり、移植を希望する患者</li> <li>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</li> <li>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、又は臨床的に疑われる患者</li> <li>過去に非 B 細胞選択的リンパ球枯渇薬及び 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、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。</li> </ul>
投与方法	<p>治験参加者は本剤の皮膚試験 (プリックテスト、スキントテスト) 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。</p> <p>本剤は 40mg/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 (治験薬の希釈及び調製時間を含む) を上限として投与時間を延長することを可能とした。治験参加者の状態に応じてシクロスポリン<sup>注)</sup>、コルチコステロイド、輸血等の併用を可能とした。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>中等症以上の日本人再生不良性貧血患者 3 例</p> <p>アトガム 40mg/kg/日 1日1回、4日間投与</p> <p>12週時の評価</p> <p>24週時の評価</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>再生不良性貧血中等症以上の基準を満たす</li> <li>スクリーニング時の年齢が2歳以上</li> <li>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</li> </ul> </div> <p>注) 本邦で承認されているシクロスポリンの用法及び用量は「〈再生不良性貧血〉通常、シクロスポリンとして 1 日量 6mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。」である。</p>
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目：第 12 週時の血液学的反応</p> <p>副次評価項目：第 24 週時の血液学的反応、12 週時及び 24 週時の血液学的検</p>

	<p>査値（網赤血球数、血小板数、好中球数）、生存、12 週時及び 24 週時の輸血依存性</p> <p><u>安全性</u></p> <p>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など</p>
解析方法	<p>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及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又は一覧表で個別に示した。有効性解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団は、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した。</p>

血液学的反応：網赤血球数 60,000/ $\mu$ L、血小板数 20,000/ $\mu$ L、好中球数 500/ $\mu$ L のうち 2 項目以上を満たした場合、「有効」とした。造血因子の投与又は輸血に依存的な改善は「有効」とはみなさなかった。造血因子の投与又は輸血の依存性は、血液学的検査値（網赤血球数、血小板数、好中球数）ごとに評価し、血液学的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 又は 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。

輸血依存性：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 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。

### 【結果】

本試験の治験参加者は 1 例が小児、2 例が成人であった。ベースラインの重症度は Stage4 が 1 例、Stage5 が 2 例であった。また、1 例が rATG の投与歴を有していた。3 例ともが有効性及び安全性の解析対象に含まれた。

### 有効性

< 主要評価項目 >

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、血液学的反応は「無効」と評価された。「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 Stage4 及び Stage5 であったが第 12 週時にはそれぞれ Stage1 及び Stage3 に移行した。

第 12 週時の血液学的反応 (FAS)

	rATG 製剤 の治療歴	血液学 的反応	再生不良性貧血 の重症度		網赤血球数		血小板数		好中球数	
			ベース ライン	第 12 週時	/ $\mu$ L	輸血又は 造血因子 に依存し た変化	/ $\mu$ L	輸血又は 造血因子 に依存し た変化	/ $\mu$ L	輸血又は 造血因子 に依存し た変化
症例 1	なし	有効	Stage 4	Stage 1	84,300	なし	77,000	なし	2,300	なし
症例 2	なし	有効	Stage 5	Stage 3	69,000	なし	47,000	なし	450	なし
症例 3	あり	無効	Stage 5	Stage 1	261,200	あり	88,000	あり	5,330	あり

< 副次評価項目 >

第 24 週時の血液学的反応

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」と評価された患者と同一であった。

第 24 週時の血液学的反応 (FAS)

	rATG 製剤 の治療歴	血液学 的反応	再生不良性貧血 の重症度		網赤血球数		血小板数		好中球数	
			ベース ライン	第 24 週時	/ $\mu$ L	輸血又は 造血因子 に依存し た変化	/ $\mu$ L	輸血又は 造血因子 に依存し た変化	/ $\mu$ L	輸血又は 造血因子 に依存し た変化
症例 1	なし	有効	Stage 4	Stage 1	53,760	なし	139,000	なし	2,700	なし
症例 2	なし	有効	Stage 5	Stage 1	85,000	なし	58,000	なし	750	なし
症例 3	あり	無効	Stage 5	Stage 2a	57,600	あり	16,000	あり	1,755	あり

症例 3 においては、第 12 週時の来院翌日から第 24 週時の来院日までの間に、造血因子投与及び血小板輸血が実施された。

血液学的検査

血液学的検査値（網赤血球数、血小板数、好中球数）のベースラインからの推移は、全 3 例で 24 週時まで各数値は概して増加した。

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、及び 166 日であった。



### 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。

※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又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。

### 安全性

3例全例に副作用が認められ、重症度はいずれも軽度であった。内訳はサイトメガロウイルス感染が2例、腹痛、異常感、注入部位血管外漏出、浮腫、血清病、血中クレアチニン増加、リンパ球減少、白血球数減少が各1例に認められた。死亡を含む重篤な有害事象、有害事象による投与中止例は認められなかった。

### 海外第Ⅱ相臨床試験（NIH 03-H-0193 試験）（外国人データ）<sup>4,5)</sup>

ファイザー社主導の臨床試験ではないが、40mg/kg/日を4日間投与した試験として、記載した。また、本試験の報告書は公表文献（Scheinberg 2009）から成り、公表文献の情報に加えて試験方法及び有害事象に関する情報を治験責任医師から米国の情報公開法（FOIA）により入手して、利用可能な情報に基づき記載した。

目的	重症の再生不良性貧血患者に本剤及びシクロスポリン <sup>注1)</sup> の併用時の有効性をシロリムス <sup>注2)</sup> の併用有無で比較検討する。
試験デザイン	前向き、多施設共同、非盲検、無作為化比較試験（医師主導治験）
対象	重症の再生不良性貧血患者 77 例
選択基準	・重症の再生不良性貧血の基準（骨髄細胞密度 30%未満、かつ、網赤血球数 60,000/ $\mu$ L 未満、血小板数 20,000/ $\mu$ L 未満、好中球数 500/ $\mu$ L 未満のうち2項目以上）を満たす ・2歳以上 ・本剤、抗リンパ球グロブリン、又は高用量のシクロホスファミドの治療歴がない患者
投与方法	対象を無作為にシロリムス併用群とシロリムス非併用群に割り付けし、本剤 40mg/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。シクロスポリンは 10mg/kg/日（12歳未満の小児には 15mg/kg/日）を1日2回、12時間毎に分割経口投与し、シクロスポリンの血中濃度が 200~400ng/mL に維持するよう投与量を調整した。シロリムスは成人では 2mg/日、小児（40kg 未満）では 1mg/m <sup>2</sup> /日を経口投与し、シロリムスの血中濃度が 5~15ng/mL に維持するよう投与量を調整した。シクロスポリン、シロリムスともに本剤投与開始日から投与開始し、6ヵ月間継続投与した。シロリムス非併用群のレスポンダーでは投与6ヵ月後からシクロスポリンを3ヵ月毎に投与量を25%漸減し、合計2年間シクロスポリンを経口投与した。シロリムス併用群は投与6ヵ月後にシクロスポリン、シロリムスともに投与中止した。さらに、血清



	<p>病の予防を目的として、本剤の初回投与前にプレドニゾン<sup>注3)</sup> 1mg/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。</p>						
<p>評価項目</p>	<p><b>有効性</b>          主要評価項目：3ヵ月時の血液学的反応率          副次評価項目：6ヵ月時の血液学的反応率、再発率、生存率、骨髄異形成や急性白血病へのクローン進化          &lt;判定基準：血液学的反応&gt;</p> <table border="1" data-bbox="502 907 1401 1146"> <tr> <td>完全奏効 (CR)</td> <td>血液学的検査値の右の3項目すべてを満たした場合</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン &gt; 10g/dL</li> <li>好中球数 1000/<math>\mu</math>L以上</li> <li>血小板数 100,000/<math>\mu</math>L以上</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)</td> <td>重症の再生不良性貧血の基準は満たさなくなったが、血液学的検査値の3項目すべてを満たしているわけではない場合</td> <td></td> </tr> </table> <p>再発は、シクロスポリンの投与再開又は別ATGの投与を必要としたと定義された。患者は、3、6、12ヵ月後に骨髄生検を受け、その後は毎年行われた。骨髄異形成へのクローン進化は、細胞遺伝学上の新しいクローン障害の出現、又は骨髄の特徴的な形態学的変化として定義された。</p> <p><b>安全性</b>          有害事象、重篤な有害事象など</p>	完全奏効 (CR)	血液学的検査値の右の3項目すべてを満たした場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン &gt; 10g/dL</li> <li>好中球数 1000/<math>\mu</math>L以上</li> <li>血小板数 100,000/<math>\mu</math>L以上</li> </ul>	部分奏効 (PR)	重症の再生不良性貧血の基準は満たさなくなったが、血液学的検査値の3項目すべてを満たしているわけではない場合	
完全奏効 (CR)	血液学的検査値の右の3項目すべてを満たした場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン &gt; 10g/dL</li> <li>好中球数 1000/<math>\mu</math>L以上</li> <li>血小板数 100,000/<math>\mu</math>L以上</li> </ul>					
部分奏効 (PR)	重症の再生不良性貧血の基準は満たさなくなったが、血液学的検査値の3項目すべてを満たしているわけではない場合						
<p>解析方法</p>	<p>2群間の血液学的反応率は、2標本t検定を用いて比較し、有意水準は両側5%とした。Kaplan-Meier法とCox比例ハザードモデルに基づく生存分析を用いて、2群の全生存率を推定した。また、最初の免疫抑制療法に反応した患者における再発までの時間、すべての患者における骨髄異形成や急性白血病へのクローン進化までの時間及び生存率について、Kaplan-Meier法とCox比例ハザードモデルを用いて累積イベント発現率を推定した(出典の資料には共変量に関する記載なし)。試験に登録されたすべての患者で解析を行った。再発又はクローン進化の発現前に死亡又は幹細胞移植を受けた患者は打ち切りとした。</p>						

注1：本邦で承認されているシクロスポリンの用法及び用量は「(再生不良性貧血) 通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。」である。

注2：シロリムスの再生不良性貧血に対する効能又は効果については本邦未承認。本邦で承認されているシロリムスの効能又は効果を含む詳細については電子添文をご確認ください。

注3：プレドニゾロンの血清病予防に対する効能又は効果については本邦未承認。本邦で承認されているプレドニゾロンの効能又は効果を含む詳細については電子添文をご確認ください。

## 【結果】

### 有効性

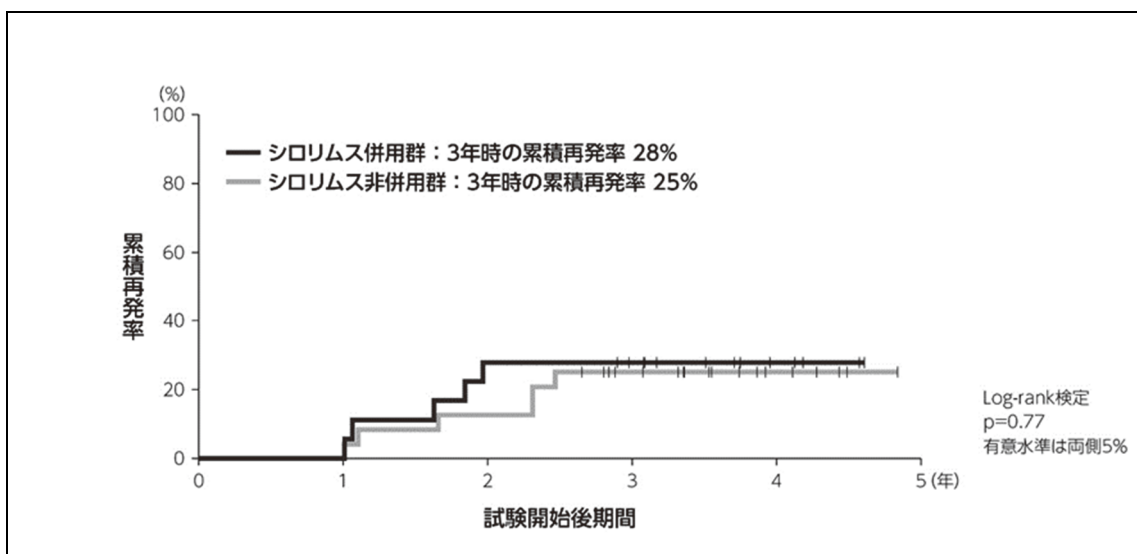
#### ・血液学的反応

血液学的反応率（完全奏効及び部分奏効）は、3ヵ月時でシロリムス非併用群 57%、シロリムス併用群 37%、6ヵ月時でシロリムス非併用群 62%、シロリムス併用群 51%であった。3～6ヵ月の間にレスポンドとなった患者は、シロリムス非併用群で2例、シロリムス併用群で5例であった。

		血液学的反応率	
		シロリムス非併用群 (n=42)	シロリムス併用群 (n=35)
3ヵ月時 [主要評価項目]	CR	7% (3/42 例)	0
	PR	50% (21/42 例)	37% (13/35 例)
	血液学的反応率	57% (24/42 例)	37% (13/35 例)
6ヵ月時 [副次評価項目]	CR	12% (5/42 例)	0
	PR	50% (21/42 例)	51% (18/35 例)
	血液学的反応率	62% (26/42 例)	51% (18/35 例)

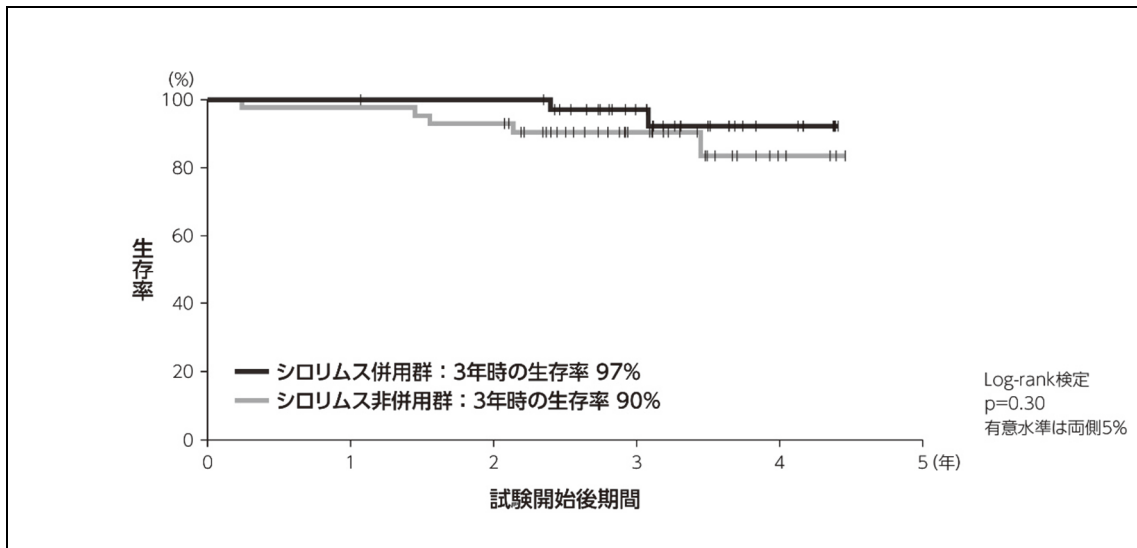
#### ・再発率

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。両群において再発した11例の患者の内訳は、造血幹細胞移植の合併症で死亡が1例、シクロスポリン再導入又は免疫抑制療法を繰り返し行い治療に成功が8例、造血幹細胞移植に成功し免疫抑制療法を繰り返し行ったのが1例であった。



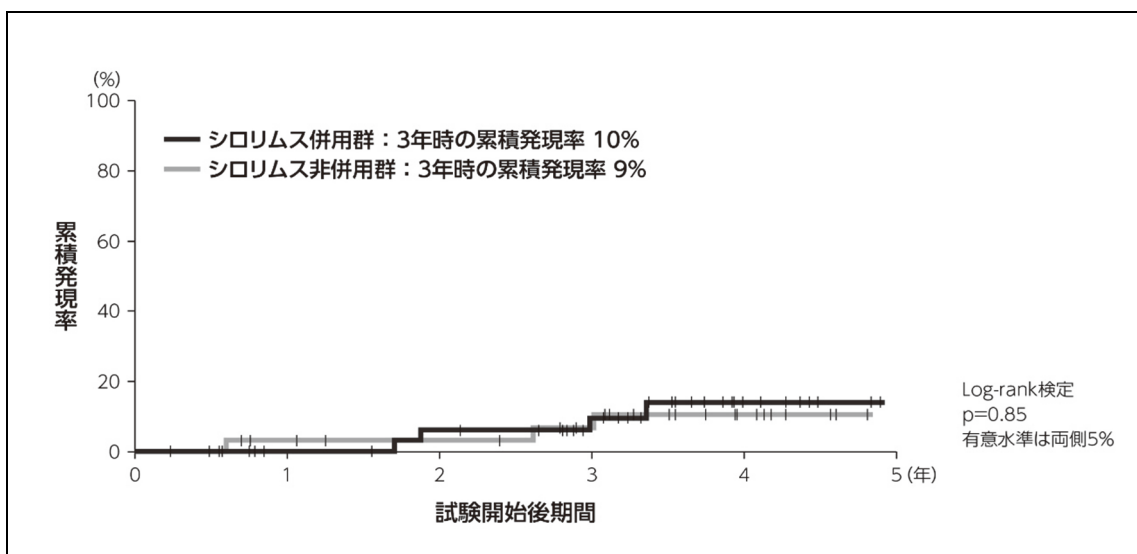
・ 生存率

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、Log-rank 検定)。なお、造血幹細胞移植を受けた患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。



・ 骨髄異形成や急性白血病へのクローン進化への影響

3年時の骨髄異形成や急性白血病へのクローン進化は全体で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。



#### 安全性

各群の死亡に至ったものは、追跡期間中央値である42ヵ月時点で、8例（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、家庭内での原因不明の理由が各1例）であった。各群の重篤な有害事象名及び件数は下表の通り。

カテゴリー	重篤な有害事象	シロリムス非併用群 (n=42)	シロリムス併用群 (n=35)
出血			
中枢神経系	脳血管障害、くも膜下	1	1
消化管	消化管出血、結腸	0	4
泌尿生殖系	月経過多	2	1
耳鼻咽喉	鼻血	0	1
感染症			
耳鼻咽喉	中耳炎	0	1
耳鼻咽喉	分離された菌 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (緑膿菌) , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> (表皮ブドウ球菌) , <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , <i>Mycobacterium porcini</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (黄色ブドウ球菌) , <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus sp.</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	9	7
軟部組織	腫瘍、蜂巣炎	3	3
発熱性好中球減少症	好中球減少を伴った発熱 (培養陰性)	5	5
好中球減少を伴わない発熱	好中球減少を伴わない発熱、明らかな感染源なし	1	1
消化器系	虫垂炎、胆嚢炎、 <i>Clostridium difficile</i> 大腸炎、胃腸炎	4	3
泌尿生殖系	尿路感染症 (大腸菌)	1	0
呼吸器系	肺炎	1	1
ウイルス性	単純ヘルペス 経口、肛門周囲	1	1
神経系	PRES (強直間代発作)	1	0
その他の有害事象			
脂質	高コレステロール血症 (> 240mg/dL)	3	23
	高トリグリセリド血症 (> 200mg/dL)	8	29
神経系	PRES (頭痛)	1	0
感染症/ウイルス	単純ヘルペスと推定される口腔痛	5	6
	単純ヘルペスによる口腔痛	2	5

表の値は件数

海外第Ⅱ相臨床試験 (NIH 06-H-0034 試験) (外国人データ) <sup>5,6)</sup>

ファイザー社主導の臨床試験ではないが、40mg/kg/日を4日間投与した試験として、記載した。また、本試験の報告書は公表文献 (Scheinberg 2011) から成り、公表文献の情報に加えて試験方法及び有害事象に関する情報を治験責任医師から米国の情報公開法 (FOIA) により入手して、利用可能な情報に基づき記載した。

目的	重症の再生不良性貧血患者を対象に本剤+シクロスポリン <sup>注1)</sup> の有効性及び安全性を rATG+シクロスポリンと比較検討する。
試験デザイン	前向き、非盲検、無作為化比較試験 (医師主導治験)
対象	重症の再生不良性貧血患者 120 例
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>重症の再生不良性貧血の基準 (骨髄細胞密度 30%未満、かつ、好中球数 500/<math>\mu</math>L 未満、網赤血球数 60,000/<math>\mu</math>L 未満、血小板数 20,000/<math>\mu</math>L 未満のうち 2 項目以上) を満たす</li> <li>2 歳以上</li> </ul>
投与方法	<p>対象を無作為に本剤用群と rATG 群に割り付けし、本剤 40mg/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。rATGは3.5mg/kgを5日間、静脈内投与した。シクロスポリンは10mg/kg/日 (12歳未満の小児には15mg/kg/日) を1日2回、12時間毎に分割経口投与した。本剤、又は rATG 投与開始日からシクロスポリンを投与開始し、少なくとも6ヵ月間継続投与した。シクロスポリンの血中濃度が200~400ng/mLに維持するよう投与量を調整した。さらに、血清病の予防を目的として、本剤の初回投与前にプレドニゾロン<sup>注2)</sup> 1mg/kg/日の経口投与を開始し、10日間継続した後7日間にわたり投与量を漸減した。</p>
評価項目	<p><b>有効性</b></p> <p>主要評価項目：6ヵ月時の血液学的反応 副次評価項目：3ヵ月時の血液学的反応、生存率、再発率、クローン進化</p> <p>&lt;判定基準&gt;</p> <p>血液学的反応：重症の再生不良性貧血の基準 (骨髄細胞密度 30%未満、かつ、網赤血球数 60,000/<math>\mu</math>L 未満、血小板数 20,000/<math>\mu</math>L 未満、好中球数 500/<math>\mu</math>L 未満のうち 2 項目以上) に合致しなくなったことと定義した。再発は、血球数の減少によるさらなる免疫抑制が必要になったことと定義された。クローン進化は、骨髄における新しいクローン細胞遺伝学的異常又は特徴的な異形成又は白血病の変化として定義された。</p>

	<u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象など
解析方法	2群間の血液学的反応率は2標本t検定を用いて比較し、有意水準は両側5%とした。Kaplan-Meier法とCox比例ハザードモデルを用いて、2群の生存率、再発率、クローン進化の発現率について比較した（出典の資料には共変量に関する記載なし）。解析はITT集団で実施した。血液学的反応率の解析では、死亡又は重大な臨床的悪化により代替療法が必要になり6ヵ月で評価できなかった患者はノンレスポnderとしてカウントした。再発又はクローン進化の発現前に死亡又は幹細胞移植を受けた患者は打ち切りとした。

注1：本邦で承認されているシクロスポリンの用法及び用量は「〈再生不良性貧血〉通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。」である。

注2：プレドニゾロンの血清病予防に対する効能又は効果については本邦未承認。本邦で承認されているプレドニゾロンの効能又は効果を含む詳細については電子添文をご確認ください。

## 【結果】

### 有効性

#### ・血液学的反応

主要評価項目である6ヵ月時の血液学的反応率は本剤群が68%、rATG群が37%であり、統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。副次評価項目である3ヵ月時の血液学的反応率は本剤群が62%、rATG群が33%であった（ $p = 0.002$ ）。

血液学的反応が認められた治験参加者のほとんどは3ヵ月以内に反応がみられ、3～6ヵ月の間にレスポnder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。

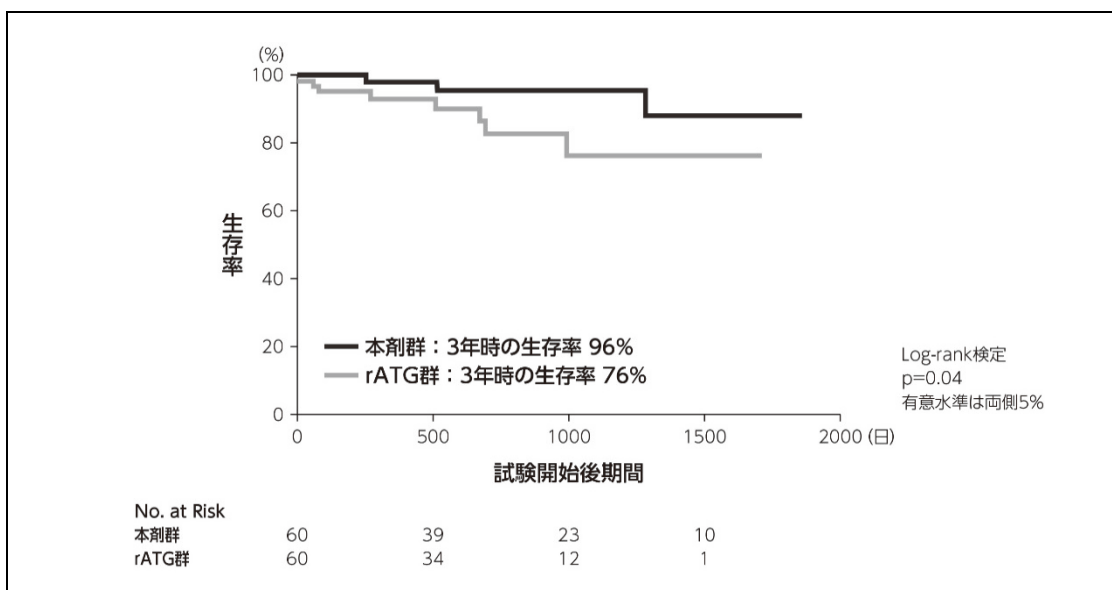
血液学的反応率

血液学的反応率	本剤群 (n=60)	rATG群 (n=60)	p値*
6ヵ月時[主要評価項目]	68% (41/60例) [95%CI:56、80]	37% (22/60例) [95%CI:24、49]	<0.001
3ヵ月時[副次評価項目]	62% (37/60例) [95%CI:49、74]	33% (20/60例) [95%CI:21、46]	0.002

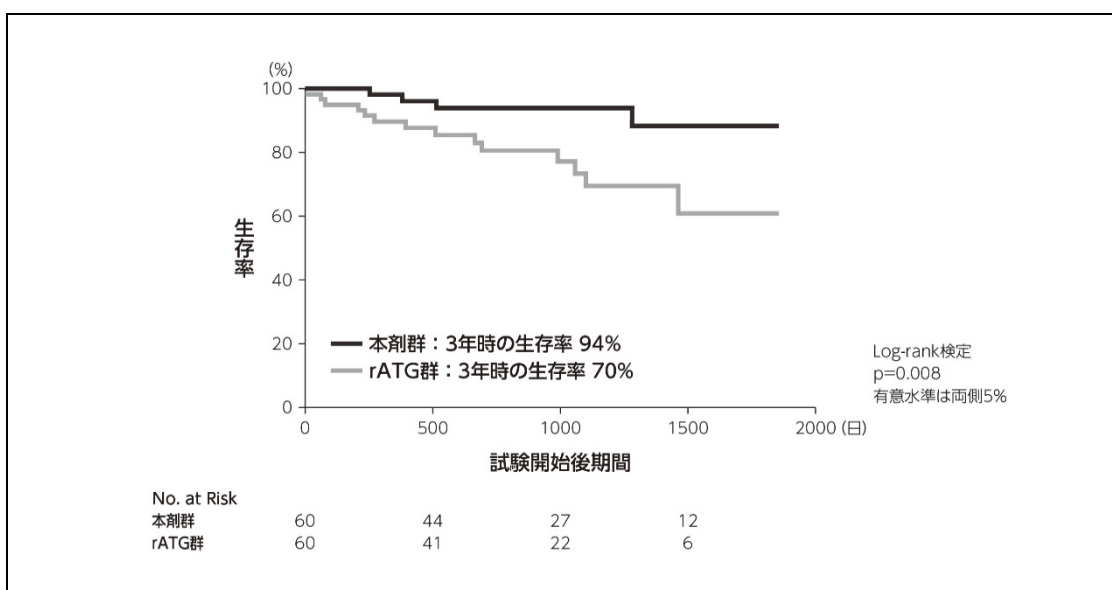
\*：2標本t検定

#### ・生存率

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%（95%CI：90～100）、rATG群が76%（95%CI：61～95）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%（95%CI：88～100）、rATG群が70%（95%CI：56～86）であった（ $p = 0.008$ ）。3年時まで報告された死亡は本剤群が4例、rATG群が14例であった。



生存率 (造血幹細胞移植時点でデータを打ち切りとした場合)



生存率 (造血幹細胞移植時点でデータを打ち切りとしなかった場合)

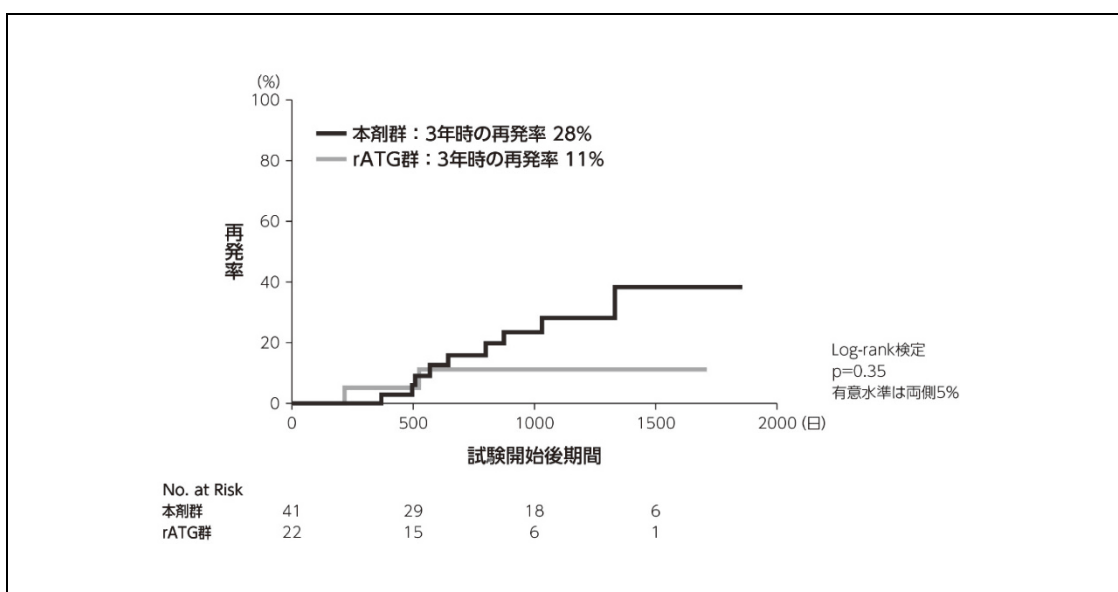


・再発率

3年時の累積再発率を表に示した。3年時の累積再発率 (Kaplan-Meier 推定量) は本剤群が 28% (95%CI : 9~43)、rATG 群が 11% (95%CI : 0~25) であった (p=0.35)。なお、6ヵ月時のレスポナ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)。

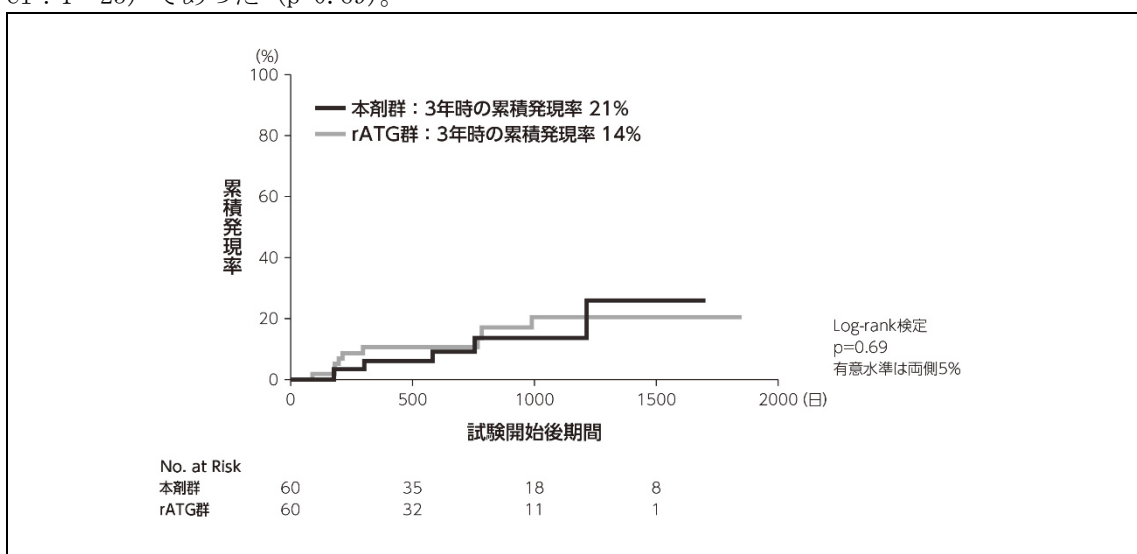
再発率

	eATG 群	rATG 群	p 値
3年時の累積再発率	28% [95%CI : 9, 43]	11% [95%CI : 0, 25]	0.35



・クローン進化

3年時のクローン進化の累積発現率は本剤群が 21% (95%CI : 7~33), rATG 群が 14% (95% CI : 1~25) であった (p=0.69)。



## 安全性

各群の死亡に至ったものは、追跡期間中央値である28ヵ月時点で、本剤群では4例（頭蓋内出血、敗血症、肺癌、同胞ドナーからの幹細胞移植後死亡が各1例）、rATG群では14例（頭蓋内出血及び原因不明が各2例、肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎、交通事故が各1例、同胞ドナーからの移植後死亡、非血縁ドナーからの移植後死亡が各3例）であった。

各群の重篤な有害事象名及び件数は下表の通り。

	本剤群 (n=60)	rATG 群 (n=60)
免疫抑制関連		
血清病	2	5
胸痛	1	0
溶血 <sup>a</sup>	0	1
上室性頻脈	0	1
高尿素窒素血症	1	0
PRES	0	1
出血		
中枢神経系	0	1
硝子体	0	1
吐血	0	1
鼻血	1	1
月経過多	2	0
喀血	1	0
感染症		
好中球減少を伴った発熱（培養陰性*）	23	16
好中球減少を伴った発熱（培養陽性*）	17	14
複数菌 <sup>b</sup>	0	6
肺炎 <sup>c</sup>	1	3
壊死性筋膜炎 <sup>d</sup>	0	1
クロストリジウム・ディフィシル	2	2
後咽頭腫瘍	0	1
直腸周囲腫瘍	0	1
眼窩周囲蜂巣炎	1	0
扁桃炎/咽頭炎	2	1
虫垂炎/類型炎	0	4
中耳炎	1	0
精巣上体炎	0	1
上気道感染症	5 <sup>e</sup>	1
その他	9	11

表の値は件数

a：溶血は発作性夜間ヘモグロビン尿症クローンが根底にある患者に抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤の注入後に発現した。

b：複数の微生物分離株及び/又は異なる感染部位を有する患者は、複数菌の感染を有するとして分類した。

c：各群で真菌性肺炎1件

d：クロストリジウム属菌によるもの

e：本剤群の3件で鼻咽頭洗浄によりウイルス感染が確認された。

※血液及び尿培養、その他の疑わしい部位を含む感染症の評価を行った。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査（実施予定）

【安全性検討事項】

〔重要な特定されたリスク〕

Infusion reaction, 感染症、骨髄抑制、出血、腎機能障害、肝機能障害

〔重要な潜在的リスク〕

間質性肺炎、進行性多巣性白質脳症、リンパ増殖性疾患

【目的】

中等症以上の AA 患者における本剤投与時の安全性を国内使用実態下で確認する。

【実施計画】

実施期間：2年（2023年9月～2025年8月）（予定）

登録期間：1年6ヵ月（2023年9月～2025年2月）（予定）

対象症例：本剤が投与された中等症以上の AA 患者

目標症例数：安全性解析対象症例として 100 例

観察期間：24 週間

実施方法：連続調査方式

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (rATG)

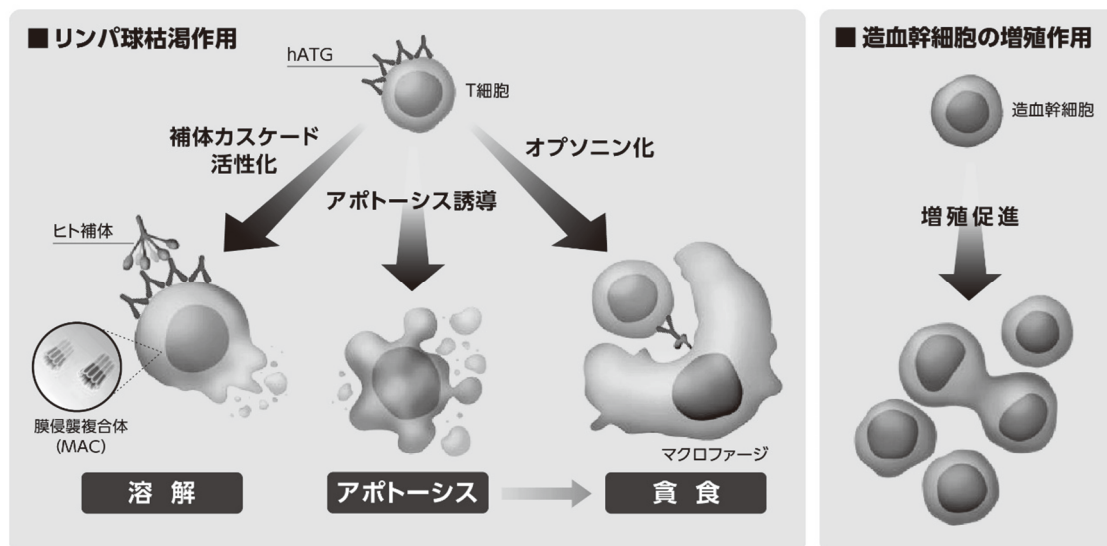
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤はリンパ球表面の多様なタンパク質に結合する様々な抗体で構成され<sup>25-28)</sup>、顆粒球、血小板及び骨髄細胞に結合する<sup>29)</sup>。

本剤による免疫抑制の機序は明らかになっていないが、循環血中のTリンパ球に最も強く作用し、可逆的にリンパ球を枯渇させることが示唆されている<sup>6,30)</sup>。リンパ球の減少は、補体依存性の溶解<sup>25,26,29)</sup>、又は活性化誘導アポトーシス<sup>31,32)</sup>によって引き起こされる可能性がある (*in vitro*)。さらに、リンパ球に対する抗体の結合が免疫抑制に介在している可能性があり、T細胞の部分的活性化及び免疫不応答が誘導されると考えられる (*in vitro*)<sup>28)</sup>。さらに本剤は、*in vitro*で造血幹細胞の増殖を直接刺激すること<sup>29,33)</sup>及びインターロイキン-3や顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子などの造血成長因子の放出を誘発すること<sup>34)</sup>が示されている。再生不良性貧血患者由来の末梢血単核細胞 (PBMC) は、これらの刺激作用に高い感受性を示すことから<sup>35)</sup>、これも本剤の有効性に寄与している可能性がある。

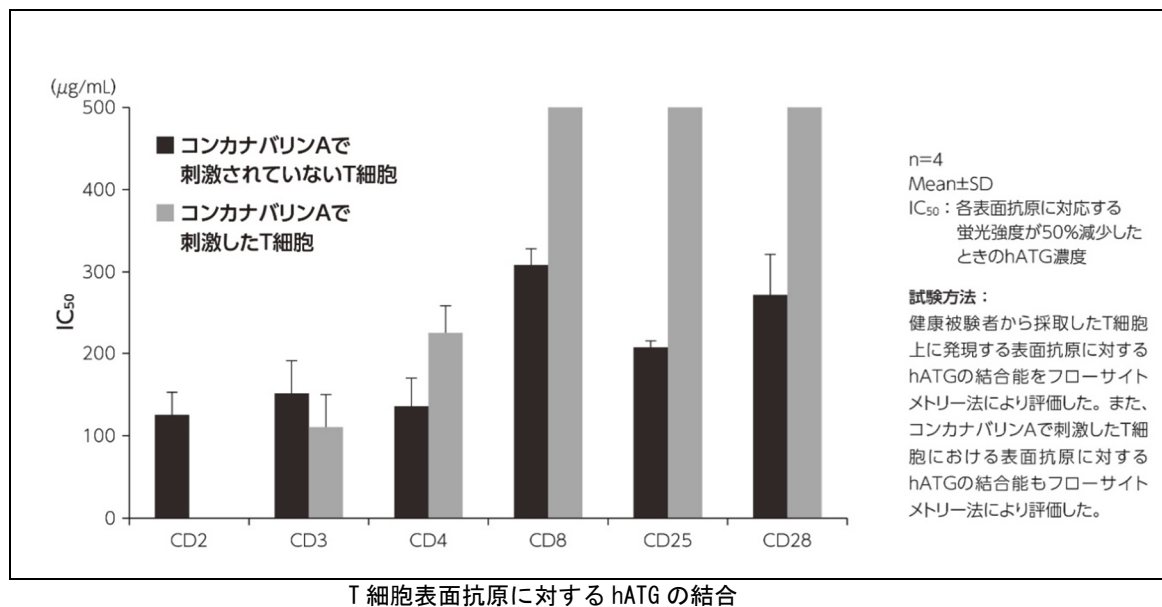


#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) T細胞表面抗原への結合阻害試験 (*in vitro*)<sup>28)</sup>

健康被験者から採取したT細胞上に発現する表面抗原であるCD2、CD3、CD4、CD8、CD25及びCD28に対するhATGの結合能をフローサイトメトリー法により評価した結果、hATGはCD2、CD3、CD4、CD8、CD25及びCD28に結合することが示され、それぞれの表面抗原に対するhATGの50%阻害濃度 ( $IC_{50}$ )はhATGを単回投与した腎移植患者から得られた血清中のhATG濃度範囲内であった。また、

hATG とコンカナバリン A で刺激した T 細胞における表面抗原との結合能を評価したところ、CD8、CD25 及び CD28 への結合活性は弱く、この結果は hATG の免疫原が刺激を与えていないヒト胸腺細胞であることを支持するものであった。



## 2) 補体依存性細胞障害試験 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

モルモットの補体存在下において、hATG と <sup>51</sup>Cr で標識した健康被験者由来の末梢血単核リンパ球をインキュベートしたところ、hATG による濃度依存的な細胞溶解が認められた。

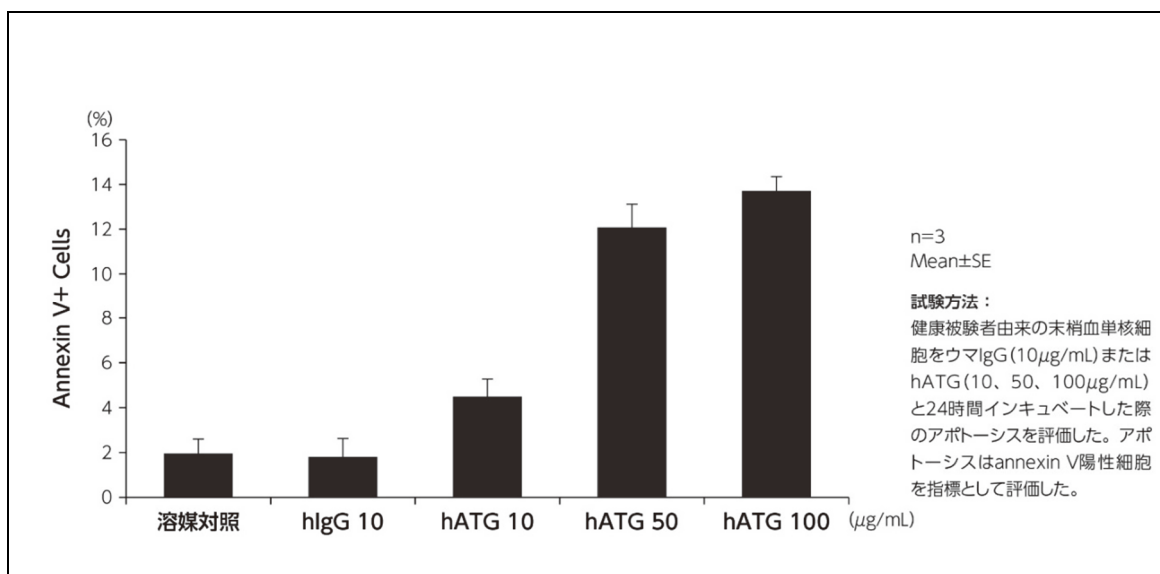
末梢血単核リンパ球の hATG による補体依存性細胞毒性

hATG 希釈率	細胞溶解 (%) <sup>*</sup>
対照 (補体のみ)	12.8 ± 0.8
1:320	23.0 ± 3.0
1:160	22.4 ± 1.2
1:80	32.8 ± 2.6
1:40	42.8 ± 2.4
1:20	68.2 ± 4.6
1:10	67.5 ± 5.6

<sup>\*</sup>: 5% Triton X-100 添加時の最大 <sup>51</sup>Cr 放出量を 100% としたときの <sup>51</sup>Cr 放出量 (%) を Mean ± SE (n=6) で示した。

## 3) アポトーシス誘導試験 (*in vitro*)<sup>31)</sup>

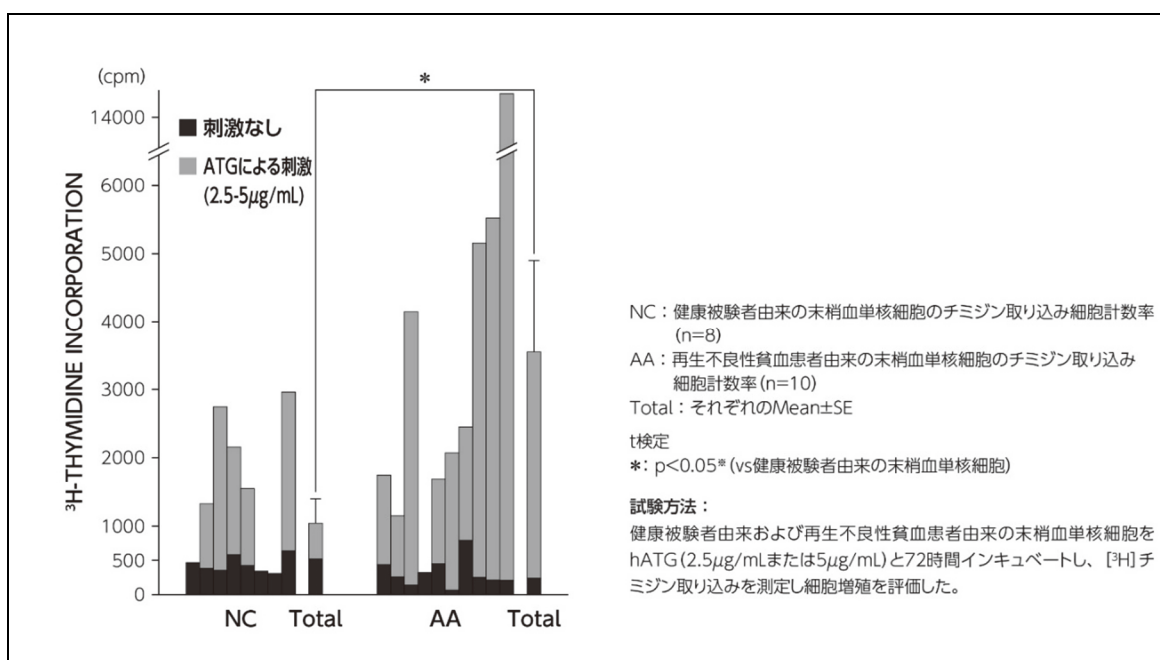
健康被験者由来の PBMC を溶媒のみ、ウマ免疫グロブリン (hIgG) 又は hATG と 24 時間インキュベートした後、蛍光標識 annexinV で染色し、フローサイトメトリーで測定することでアポトーシス誘導を評価した。その結果、hATG の 50 µg/mL 又は 100 µg/mL と 24 時間インキュベートした PBMC は、溶媒対照又は hIgG と比較して、アポトーシスが増加した。



hATG 刺激による健康被験者由来の PBMC のアポトーシス

4) 再生不良性貧血患者由来 PBMC の hATG 刺激後の細胞増殖 (*in vitro*)<sup>35)</sup>

健康被験者及び再生不良性貧血患者由来の PBMC を hATG (2.5 μg/mL 又は 5 μg/mL) と 72 時間インキュベートし、ATG の増殖刺激能を評価した。その結果、健康被験者由来の PBMC と比較して、再生不良性貧血患者由来の PBMC で有意に高い細胞増殖能が認められた (p<0.05)。



健康被験者由来及び再生不良性貧血患者由来の PBMC を hATG により 72 時間刺激したときの細胞増殖

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

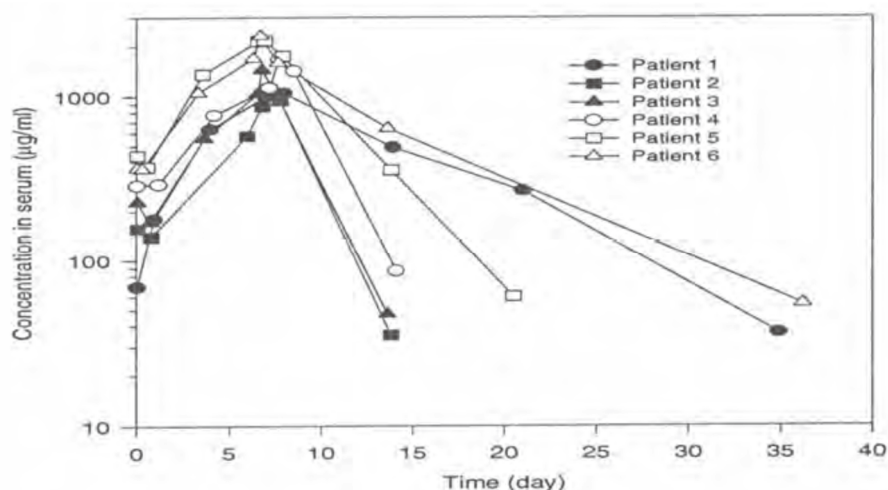
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### (1) 再生不良性貧血患者の血中濃度（中等症又は重症の日本人患者）<sup>36)</sup>

日本人再生不良性貧血患者 3 例ずつに本剤 10mg/kg/日又は 20mg/kg/日を 8 日間<sup>注)</sup>点滴静脈内投与（4 時間以上）した。8 日目投与終了後 1 時間の平均血清中濃度はそれぞれ  $1180 \pm 240 \mu\text{g/mL}$  及び  $2060 \pm 340 \mu\text{g/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であった。また、本剤点滴静脈内投与後の消失半減期は 1.3 日～6 日の範囲であった。

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



中等症又は重症の日本人再生不良性貧血患者の血中濃度推移

##### (2) 腎移植患者の血中濃度（外国人データ）<sup>37)</sup>

外国人腎移植患者 27 例（女性 14 例、男性 13 例）に本剤を 10～15mg/kg/日<sup>注)</sup>投与したときの、ウマ免疫グロブリン G (HoI) の薬物動態を検討した。その結果、最高血中遊離 HoI 濃度は  $727 \pm 310 \mu\text{g/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であった。また、本剤点滴静脈内投与後の消失半減期は  $5.7 \pm 3.0$  日（範囲：1.5～13 日）であった。

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

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

hATG の非臨床における吸収試験は実施していない。hATG の投与経路は静脈内投与のみであり、100% の吸収が想定される。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし



### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳期のカニクイザルにおける hATG の静脈内投与後の乳汁中への分布を評価した。授乳期サル(雌 4 例/群) に 10mg/kg 又は 40mg/kg の hATG を、インフュージョンポンプを用いて単回静脈内投与し、投与前及び投与後 168 時間まで血清及び乳汁を採取し、サンプル中 hATG 濃度を測定したところ、乳汁中の hATG 濃度は定量限界 (10  $\mu$ g/mL) 未満であった<sup>38)</sup>。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

hATG を用いた代謝試験は実施していない。hATG の代謝は他の免疫グロブリンと同様であると推測される<sup>39)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

<参考>

hATG を用いた排泄試験は実施していない。hATG は他の免疫グロブリンと同様に代謝、排泄されると考えられている<sup>39,40)</sup>。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

---

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

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

<解説>

CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に過敏症の既往歴がある患者 [7.2、8.1、9.1.1 参照]
- 2.2 他のウマ免疫グロブリン製剤に過敏症の既往歴がある患者 [7.2、9.1.1 参照]
- 2.3 重症感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となるおそれがある] [8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

<解説>

- 2.1-2.2 CCDS を参考に一般的な注意喚起として記載した。
- 2.3 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬の添付文書を参考に、感染症のリスクを考慮して設定した。
- 2.4 類薬を参考に、本剤の免疫抑制作用を考慮して設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

#### <解説>

- 8.1 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報並びに国内臨床試験の実施方法に基づき、CCDSを参考に、Infusion reactionのリスクを最小化するための対策として設定した。
- 8.2 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬の添付文書を参考に、感染症のリスクを最小化するための対策として設定した。
- 8.3 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬の添付文書を参考に、骨髄抑制、出血、腎機能障害及び肝機能障害のリスクを最小化するための対策として設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 本剤又は他のウマ血清製剤の投与歴のある患者

ショックを起こすおそれがある。[2.1、2.2、7.2参照]

##### 9.1.2 感染症を合併している患者

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

##### 9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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

#### <解説>

- 9.1.1 同一動物種の血清製剤の投与はショックを起こすおそれがあることから、類薬の添付文書を参考に設定した。
- 9.1.2 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬の添付文書を参考に、感染症のリスクを最小化するための対策として設定した。

国内臨床試験（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 ヶ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。

9.1.3 安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬の添付文書を参考に、感染症のリスクを最小化するための対策として設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

<解説>

非臨床試験結果に基づき、添付文書の新記載要領の基準に従って本項を設定した。

非臨床試験において、ラットでは、臨床用量と同様の用量で、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。一方、サルでは胚・胎児毒性を示し、これらの毒性は、母動物での毒性の存在下で認められている。胎児の死亡は、器官形成期前半に投与した際に認められたが、器官形成期後半での投与では認められなかった。この胎児の死亡は、サル赤血球抗原に対する本剤の作用に伴う母動物の貧血に起因するものと考えられ、ヒト胎児への外挿性はないと考えられることから、ヒトでの影響が懸念されるものではないと考えられた。

ウマ IgG である本剤のヒト胎児性 Fc 受容体 (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<sup>41)</sup>、本剤の胎盤通過性はヒト IgG と比較して低いと考えられるものの、胎盤を通過する可能性がある。サルを用いた 14 日間静脈内反復投与毒性試験において、薬理学的作用と一致するリンパ球の減少（回復性あり）及び病理組織学的所見（胸腺萎縮、白脾髄の細胞密度低下）がみられているため、本剤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。

（「IX-2-(2)反復投与毒性試験」「IX-2-(5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

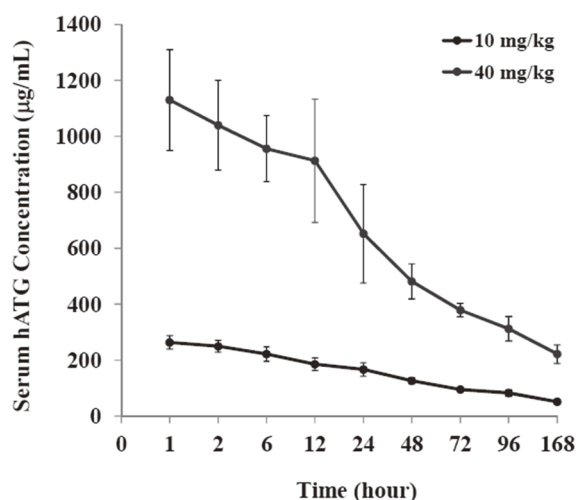
9.6 授乳婦

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

<解説>

非臨床試験結果に基づき、添付文書の新記載要領の基準に従って本項を設定した。授乳期のカニクイザルにおける hATG の静脈内投与後の乳汁中への分布を評価した。授乳期サル(雌 4 匹/群) に hATG 10mg/kg 又は 40mg/kg をインフュージョンポンプを用いて単回静脈内投与した。投与前及び投与後 168 時間まで血清及び乳汁を採取し、サンプル中 hATG 濃度を測定した。hATG の血中濃度時間推移のグラフ及び薬物動態パラメータの表を以下に示した。hATG 濃度と時間 0 から無限時間までの曲線下面積 (AUC<sub>inf</sub>) は 10mg/kg から 40mg/kg の用量増加に比例して増加した。半減期 (t<sub>1/2</sub>)、全身クリアランス (CL)、定常状態分布容積 (V<sub>ss</sub>) はいずれの用量においても同様であった。いずれのサンプリング時間においても、乳汁中の hATG 濃度は定量限界 (10 µg/mL) 未満であった。これらのことから、hATG は乳汁中へ分布してもごくわずかであることが示唆された。

hATG を授乳期サルに単回静脈内投与した時の hATG 血中濃度推移



平均値 ± 標準偏差 (N=4)

hATG を授乳期サルに単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量 <sup>a</sup>	
	10 mg/kg	40 mg/kg
AUC <sub>inf</sub> (mg・hr/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/hr/kg)	0.401 ± 0.056	0.370 ± 0.054
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	53.1 ± 5.2	56.9 ± 11.6

a: 平均値 ± 標準偏差 (N = 4)

(「VII-5-(3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

2歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

国内臨床試験（B5411003 試験）の組み入れ基準にスクリーニング時の年齢が2歳以上である条件が設定されていたことに基づき、本項を設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

<解説>

生ワクチン

免疫抑制剤により免疫力が低下した状態では、生ワクチンの投与時に投与されたウイルスの体内での増殖が抑制されず副反応のリスクが高くなる可能性があることから、類薬の添付文書を参考に設定した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

<解説>

不活化ワクチン

免疫抑制剤により免疫力が低下した状態ではワクチンの効果が低下する可能性があることから、

CCDS を参考に設定した。

#### 他の免疫抑制剤

国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS を参考に、感染症のリスクを最小化するための対策として設定した。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 Infusion reaction

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

###### 11.1.2 感染症

ウイルスの再活性化 (サイトメガロウイルス (66.7%、2/3 例)、エプスタイン・バーウイルス (頻度不明)、単純ヘルペスウイルス (頻度不明)、B 型肝炎 (頻度不明)、BK ウイルス腎症 (頻度不明) 等)、日和見感染 (細菌性及び真菌性) (頻度不明)、敗血症 (頻度不明) 等があらわれることがある。 [2.3、8.2、9.1.2、9.1.3、10.2 参照]

###### 11.1.3 骨髄抑制

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

###### 11.1.4 出血

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

###### 11.1.5 腎機能障害

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

###### 11.1.6 肝機能障害

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

###### 11.1.7 間質性肺炎 (頻度不明)

#### <解説>

11.1.1 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS を参考に、血清病、ショック、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群等の Infusion reaction のリスクを最小化するための対策として設定した。国内外の臨床試験及び安全性データベースにおいて、Infusion reaction の発現が認められており、死亡や重篤例が報告されている。

11.1.2 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS を参考に、感染症



のリスクを最小化するための対策として設定した。国内臨床試験（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、国内外の臨床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。

- 11.1.3 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS を参考に、骨髄抑制のリスクを最小化するための対策として設定した。国内臨床試験（B5411003 試験）を含め、国内外の臨床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。
- 11.1.4 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬を参考に、出血のリスクを最小化するための対策として設定した。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。
- 11.1.5 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に、腎機能障害のリスクを最小化するための対策として設定した。国内臨床試験（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。
- 11.1.6 国内外の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に、肝機能障害のリスクを最小化するための対策として設定した。国内臨床試験（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おり、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。
- 11.1.7 国内の臨床試験及び安全性データベースの安全性情報に基づき、類薬の添付文書を参考に、間質性肺炎のリスクを最小化するための対策として設定した。国内臨床試験（B5411003 試験）では間質性肺炎は認められなかったものの、国内試験 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。

(2) その他の副作用

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

<解説>

国内臨床試験（B5411003 試験）結果を記載した。CCDS にのみ記載がある事象は頻度不明として記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

中等症以上の再生不良性貧血患者 3 例（小児 1 例を含む）を対象とした国内臨床試験（B5411003 試験）での副作用発現一覧表

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈前後に拘らず、本剤を振らないこと。

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

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

14.1.4 希釈後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

<解説>

CCDS を参考に設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

#### (2) 安全性薬理試験

hATG を用いた独立した安全性薬理試験は実施していない。

サルに最大 80mg/kg/日を投与したサル 14 日間反復投与毒性試験では、心電図、心拍数、血圧及び呼吸数の変化並びに中枢神経系に関連する一般状態の変化は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (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、本薬投与に起因する死亡は認められなかった。なお、hATG についての標準的な単回投与毒性試験は実施していない。しかしながら、hATG の単回投与時の安全性については、げっ歯類（マウス、モルモット及びラット）を用い、市場への出荷前に実施されるロットリリース試験で評価した。マウス又はモルモットを用いた試験では、マウスに hATG を 25mg、モルモットに hATG を 250mg 腹腔内投与し、hATG の投与後 7 日間までに両種の動物において死亡、体重減少、又はその他の毒性所見が認められなかった場合、その hATG ロットは良好であると判断された。ラットを用いた試験では、雄ラットに hATG を 5mg 又は 50mg の用量で単回静脈内投与し、投与 18 時間後に安楽殺した。腎臓について糸球体基底膜における抗 IgG 抗体の沈着を免疫組織学的に確認し、抗体沈着が認められた場合には不適合ロットとして除外した。現在までの数十年間において、これらの安全性評価で基準を満たさなかったロットは、ラットで評価した 69 ロット中 2 ロットであった<sup>42, 43)</sup>。

(2) 反復投与毒性試験<sup>44)</sup>

動物種	投与方法	投与量	結果及び無毒性量
カニクイザル 雌雄各 6例/群 (回復期： 雄雌各 3例/群)	静脈内投与 1日1回 14日間  14日間投与後、 28日間の休薬 (回復期)	0 (溶媒対 照：0.45%塩 化ナトリウ ム)、20、40 及び80mg/kg	すべてのhATG投与群で赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）の用量依存的な減少が認められた。 80mg/kg/日群：重度の貧血により雌1例が死亡した。 サルにおける貧血は赤血球表面上にhATGで認識される表面抗原が発現していることによるもので、赤血球表面抗原が発現しないヒトでのリスクとはならないと考えられた。 40mg/kg/日群以上：試験8日にリンパ球数の減少が時に好中球数の増加を伴って認められたが、試験14日には概ね対照群と同等の値に回復した。リンパ球の減少はhATGの薬理学的作用の1つと考えられた。 病理組織学的検査では、hATGの薬理作用である免疫抑制作用と一致した変化（80mg/kg/日群：胸腺萎縮、白脾髄の細胞密度低下）又は赤血球数減少に対する再生応答の変化（溶媒対照群を含むすべての用量群：赤脾髄の細胞密度上昇、骨髄における赤芽球骨髄球の過形成、40mg/kg/日群以上：髓外造血）が認められた。 赤血球パラメータの減少は、試験42日でおおむね回復。 すべての病理組織学的所見は軽度で、回復性も認められた。 無毒性量：20mg/kg/日

(3) 遺伝毒性試験<sup>45)</sup>

hATGが遺伝毒性を誘発する可能性について、細菌を用いた復帰突然変異試験並びに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* 染色体異常試験を実施した結果、hATGに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

hATGを用いたがん原性試験は実施していない。これはICH S6 (R1) ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」<sup>46)</sup> に記載されたがん原性試験実施に対する考え方と一致している。さらに、ICH S1A ガイドライン「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス」<sup>47)</sup> では、臨床での使用期間が連続して6ヵ月未満の場合には、がん原性試験は原則要求されない。hATGの臨床における投与期間は最長4日間であり、この点もhATGのがん原性試験を実施しないことと合致する。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>48)</sup>

試験	動物種	投与方法	投与量	結果及び無毒性量
受胎能試験	雄性 カニクイザル 雄5例/群	静脈内投与 1日1回 14日間	0 (プラセボ : ウマ IgG40mg/kg/ 日) 、10、20、 40mg/kg/日	40mg/kg 群 : 一般状態の変化、体重減少 及び摂餌量の低下が認められた。 雄の一般毒性に関する無毒性量 : 20mg/kg/日 雄の受胎能及び交尾行動に関する無毒 性量 : 40mg/kg/日
	雌性 カニクイザル 雌5例/群	静脈内投与 1日1回 14日間 (予測排卵 日を挟んで 前後7日 間)	0 (プラセボ : ウマ IgG40mg/kg/ 日) 、10、20、 40mg/kg/日	40mg/kg 群 : 死亡、摂餌量低下 20mg/kg 群 : 一般状態の変化、体重減少 が認められた。 母動物の一般毒性に関する無毒性量 : 10mg/kg/日 受胎能及び初期胚発生に関する無毒性 量 : 40mg/kg/日
探索的 胚・胎児発生 毒性試験	雌性SDラット (雌13例/群)	静脈内投与 1日1回 妊娠7~17 日	0 (溶媒対照 : 0.9%塩化ナトリ ウム) 、25、50、 100mg/kg/日	死亡は認められず、母動物への毒性、胎 児の外表、内臓及び骨格の変異や奇形も 認められなかった。 100mg/kg群 : 胎児に骨格変異である頸椎 椎弓の低形成の増加が認められた。 母動物の一般毒性及び生殖毒性に関す る無毒性量 : 100mg/kg/日 胎児発達に関する無毒性量 : 50mg/kg/日
胚・胎児発生 毒性試験 (用量設定試 験)	雌性 カニクイザル (雌3匹)	静脈内投与 1日1回 妊娠20~35 日	10、20、40mg/kg/ 日	すべての投与群において母動物の死亡 はみられなかった。40mg/kg/日の1例で 流産が、40mg/kg/日の2例及び、20mg/kg/ 日の1例で胎児死亡が認められた。生存 又は死亡胎児に催奇形性はみられなか った。
胚・胎児発生 毒性試験	妊娠したカニ クイザル (雌5例/群)	静脈内投与 1日1回 妊娠20~35 日 (器官形成 期前半) 妊娠35~50 日 (器官形 成期後半)	0 (プラセボ : ウマ IgG20mg/kg/ 日) 、5、10、 20mg/kg/日	20mg/kg 群 : 器官形成前半期に流産、体重及 び摂餌量の変化がみられ、また胎児死亡 がみられた。 母動物の一般毒性及び生殖毒性、並びに 胚・胎児発生に対する無毒性量 : 10mg/kg/日

## (6) 局所刺激性試験

hATG を用いた局所刺激性試験は実施していない。サルを用いた14日間静脈内投与毒性試験では、投与部位にhATG投与に関連する所見は認められなかった<sup>44)</sup>。

## (7) その他の特殊毒性

### 免疫毒性試験

hATG を用いた免疫毒性試験は実施していない。

### 不純物 B

不純物 B は hATG における工程由来不純物である。細菌を用いた変異原性試験において不純物 B は前進突然変異原性及び復帰突然変異原性を示した。不純物 B の発がん性については不明であることから、ICH M7 (R1) ガイドライン「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインの補遺」<sup>49)</sup> における考え方をあてはめた場合、許容限度値 [適切な毒性学的概念の閾値 (TTC) ] 以下で管理する必要がある。

hATG の臨床使用歴に基づき、不純物 B 曝露に関連するリスクを評価したところ、再生不良性貧血の適応における hATG の最大投与量は、体重 50kg の患者では不純物 B 摂取量は 1 日あたり  $4\mu\text{g}$  で、ガイドラインで規定する TTC 値 (投与期間 1 ヶ月以下、1 日摂取量:  $120\mu\text{g}/\text{日}$ ) 以内である<sup>50)</sup>。

### 組織交差反応性試験

hATG のリンパ球及び白血球との結合性についてヒト又は動物 (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) の血液を用いて評価した。hATG はヒトの好中球、リンパ球、単球、好酸球及び血小板と結合したが赤血球とは結合しなかった。hATG のカニクイザルの血液細胞への結合はヒト血液細胞への結合に類似していたが、その結合性はヒトより少し弱かった。hATG のマウス及びモルモットの血液細胞への結合はみられず、その他の動物種においても血液細胞への結合は限定的で弱かった<sup>51)</sup>。



---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：18 ヶ月

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

光を避けて外箱に入れて、凍結を避けて保管すること。

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：サイモグロブリン (※効能・効果：中等症以上の再生不良性貧血)

### 7. 国際誕生年月日

1981 年 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2023年3月27日	30500AMX00124	2023年5月24日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年間：2023年3月27日～2033年3月26日（希少疾病医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理シス テム用コード
6399413A2021	6399413A2021	129442201	622944201

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Young NS, et al. : Blood. 2006 ; 108 : 2509-2519 (PMID:16778145)
- 2) de Latour RP. et al. : The EBMT Handbook. 2019 : 579.
- 3) 国内第Ⅲ相試験 (B5411003 試験) (2023年3月27日承認、CTD2.7.6.6)
- 4) Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. : Haematologica. 2009 ; 94 (3) : (PMID:19181786) 348-354
- 5) 社内資料 : 海外第2相臨床試験 (承認時参考資料)
- 6) Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. : New Engl J Med. 2011 ; 365 (PMID:21812672) (5) : 430-438
- 7) Afable MG 2nd, Shaik M, Sugimoto Y, et al. : Haematologica. 2011 ; 96 (PMID: 21606164) (9) : 1269-1275
- 8) Chang MH, Kim KH, Kim HS, et al. : Eur J Haematol. 2010 ; 84 (2) : 154-(PMID: 19912311) 159
- 9) Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, et al. : Lancet. 2000 ; 356 (9241) : 1554-(PMID: 11075769) 1559
- 10) Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, et al. : Blood. 1995 ; 85 (11) : 3058-(PMID: 7756640) 3065
- 11) Doney KC, Weiden PL, Buckner CD, et al. : Exp Hematol. 1981 ; 9 (8) : (PMID: 7035206) 829-834
- 12) Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. : Cancer. 2018 ; 124 (21) : (PMID: 30307606) 4192-4201
- 13) 高久 史磨, 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
- 14) Scheinberg P, Nunez O, Wu C, et al. : Br J Haematol. 2006 ; 133 (6) : (PMID: 16704434) 606-611
- 15) Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. : JAMA. 2003 ; 289 (9) : 1130-(PMID: 12622583) 1135
- 16) Doney K, Storb R, Buckner CD, et al. : Br J Haematol. 1988 ; 68 (4) : (PMID: 3259892) 469-472
- 17) Scheinberg, P. et al. : J Pediatr. 2008;153 (6) :814-819. (PMID: 18672253)
- 18) Alsultan, A. et al. : Pediatr Blood Cancer. 2009;52 (5) :626-630. (PMID: 19148946)
- 19) Jain, R. et al. : Pediatr Hematol Oncol. 2019;36 (4) :211-221. (PMID: 31287349)
- 20) 北村聖、浦部晶夫、浅野茂隆、他. Biotherapy. 1996; 10(8): 1082-1095.
- 21) 社内資料 : 3-197 試験 (2023年3月27日承認 CTD2.7.6.3)
- 22) 社内資料 : 3-198 試験 (2023年3月27日承認 CTD2.7.6.4)
- 23) 社内資料 : 5000 試験 (2023年3月27日承認 CTD2.7.6.5)
- 24) 再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ. 再生不良性貧血診療の参照ガイド令和1年改訂版

- 25) Fisher RI, Silver BA, Vanhaelen CP, et al. :Cancer Res. 1982 ; 42 (6) :(PMID: 7042086)  
2465-2469
- 26) Raefsky EL, Gascon P, Gratwohl A, et al. : Blood. 1986 ; 68 (3) : 712-719(PMID: 3091115)
- 27) Bourdage JS, Hamlin DM. : Transplantation. 1995 ; 59 (8) : 1194-1200 (PMID: 7732566)
- 28) Merion RM, Howell T, Bromberg JS. : Transplantation. 1998 ; 65 (11) : (PMID: 9645807)  
1481-1489
- 29) Greco B, Bielory L, Stephany D, et al. : Blood. 1983 ; 62 (5) : 1047-1054(PMID: 6354303)
- 30) Abouna GM, al-Abdullah IH, Kelly-Sullivan D, et al. : Transplantation. (PMID: 7778170)  
1995 ; 59 (11) : 1564-1568
- 31) Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, et al. : Blood. 2008 ; 111 (11) : 3675-(PMID: 18250226)  
3683
- 32) Genestier L, Fournel S, Flacher M, et al. : Blood. 1998 ; 91(7) : 2360-(PMID: 9516135)  
2368.
- 33) Mangan KF, D' Alessandro L, Mullaney MT. : J Lab Clin Med. 1986 ; 107(4) :(PMID: 2420910)  
353-364
- 34) Nimer SD, Golde DW, Kwan K, et al. : Blood. 1991 ; 78(1) : 163-168 (PMID: 2070050)
- 35) Gascon P, Zoumbos NC, Scala G, et al. : Blood. 1985 ; 65(2) : 407-413 (PMID: 2981588)
- 36) 日本人再生不良性貧血患者における薬物動態 (2023年3月27日承認、  
CTD2.7.2.2.1)
- 37) 社内資料：外国人腎移植患者における薬物動態 (TR7244 /79/7244/035 試験)  
(2023年3月27日承認 CTD2.7.6.2)
- 38) 社内資料：サルを用いた抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンGの単回静脈内投  
与後の乳汁中分泌試験 (2023年3月27日承認 CTD2.6.4.4.1)
- 39) Waldmann TA, Strober W. Prog Allergy. 1969 ; 13 : 1-110 (PMID: 4186070)
- 40) Covell DG, Barbet J, Holton OD, et al. Cancer Res. 1986 ; 46 (8) : 3969-(PMID: 3731067)  
3978
- 41) Pang G, et al. :Food and Agricultural Immunology 2015 ; 26 (3) : 371-  
380.
- 42) Wilson AB. ATGAM Expert Report on Toxicological and Pharmacological  
Documentation. 1992.
- 43) Part III Toxicological and Pharmacological Documentation
- 44) 社内資料：サルを用いた14日間静脈内投与毒性試験 (28日間回復性試験を含  
む) (2023年3月27日承認 CTD2.6.6.3.2)
- 45) 社内資料：遺伝毒性試験 (2023年3月27日承認 CTD2.6.6.4)
- 46) ICH S6(R1)ガイドライン：バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安  
全性評価 (薬食審査発0323第1号 平成24年3月23日)
- 47) ICH S1A ガイドライン：医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダ  
ンス (薬審第315号 平成9年4月14日)
- 48) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2023年3月27日承認 CTD2.6.6.6)
- 49) ICH M7 (R1)ガイドライン：潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA  
反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインの補遺 (薬生薬審発  
0627第1号 平成30年6月27日)
- 50) 社内資料：その他の毒性試験 (2023年3月27日承認 CTD2.6.6.8)

51) 社内資料: 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン G の交差反応性試験 (2023 年 3 月 27 日承認 CTD2.6.6.8.3)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2023年5月現在、米国で承認され、欧州連合（EU）では複数の国で承認が進んでいる。

#### 外国における発売状況（2023年5月時点）

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	ATGAM 50mg/mL concentrate for solution for infusion
承認年月日	1981年
剤形・含量	注射剤、250mg
効能・効果	<b>1 INDICATIONS AND USAGE</b> 1.1 Renal Allograft Rejection ATGAM is indicated for the management of allograft rejection in renal transplant patients; when administered with conventional therapy at the time of rejection ATGAM increases the frequency of resolution of the acute rejection episode [see Clinical Studies (14.1)]. <b>1.2 Aplastic Anemia</b> ATGAM is indicated for the treatment of moderate to severe aplastic anemia in patients unsuitable for bone marrow transplantation [see Clinical Studies (14.2)].  The usefulness of ATGAM has not been demonstrated in patients with aplastic anemia who are suitable candidates for bone marrow transplantation or in patients with aplastic anemia secondary to neoplastic disease, storage disease, myelofibrosis, Fanconi's syndrome, or in patients known to have been exposed to myelotoxic agents or radiation.
用法・用量	<b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> Administer ATGAM intravenously and use with concomitant immunosuppressants.  <b>2.1 Dosing Information</b> <u>Renal Allograft Rejection</u> The recommended dose is 10 to 15 mg/kg daily intravenously for 14 days. Additional alternate-day therapy up to a total of 21 doses may be given.  <u>Aplastic Anemia (Moderate to Severe)</u> The recommended dose is 10 to 20 mg/kg daily intravenously for 8 to 14 days. Additional alternate-day therapy up to a total of 21 doses may be given.  <b>2.2 Preparation and Administration Instructions</b> <u>Preparation of Solution</u>

	<p>·Visually inspect parenteral drug products for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. However, because ATGAM is a gamma globulin product, it can be transparent to slightly opalescent, colorless to faintly pink or faintly brown, and may develop a slight granular or flaky deposit. Do not shake ATGAM (diluted or undiluted) because excessive foaming and/or denaturation of the protein may occur.</p> <p>·Dilute ATGAM for intravenous infusion in an inverted bottle/bag of sterile vehicle so the undiluted ATGAM does not contact the air inside. Add the total daily dose of ATGAM to the sterile vehicle (see Compatibility and Stability). Do not exceed a concentration of 4 mg of ATGAM per mL. Gently rotate or swirl the diluted solution to effect thorough mixing.</p> <p><u>Administration</u></p> <p>Diluted ATGAM should be at room temperature before infusion. ATGAM is appropriately administered into a vascular shunt, arterial venous fistula, or a high-flow central vein using an in-line filter (not supplied) with a pore size of 0.2 to 1.0 micron. Use the in-line filter (not supplied) with all infusions of ATGAM to prevent the administration of any insoluble material that may develop in the product. Use high-flow veins to minimize the occurrence of phlebitis and thrombosis. Infuse ATGAM over a period of at least 4 hours. Monitor patients for signs and symptoms of anaphylaxis during infusion and for at least 24 hours after infusion [see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6)].</p> <p><u>Compatibility and Stability</u></p> <p>·Once diluted, ATGAM has been shown to be physically and chemically stable for up to 24 hours at concentrations of up to 4 mg per mL in the following diluents: 0.9% Sodium Chloride Injection, 5% Dextrose and 0.225% Sodium Chloride Injection, and 5% Dextrose and 0.45% Sodium Chloride Injection.</p> <p>·Do not dilute ATGAM in Dextrose Injection, USP, as low salt concentrations may cause precipitation. Do not use highly acidic infusion solutions since these solutions may contribute to physical instability over time.</p> <p>·Store diluted ATGAM at room temperature. The diluted solution must be infused within 24 hours (including infusion time).</p>
--	---

(米国添付文書 (2023年5月改訂) : <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=525>、  
(2023年5月10日アクセス) より)

国名	英国						
会社名	Pfizer Ltd						
販売名	Atgam 50mg/ml concentrate for solution for infusion						
承認年月日	2022年						
剤形・含量	注射剤、250mg						
効能・効果	<p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Atgam is indicated for use in adults and in children aged 2 years and older for the treatment of acquired moderate to severe aplastic anaemia of known or suspected immunologic aetiology as part of standard immunosuppressive therapy in patients who are unsuitable for haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or for whom a suitable HSC donor is not available.</p>						
用法・用量	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p>Only physicians experienced in immunosuppressive therapy should use Atgam. Facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive inpatient medical resources should be used.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Adult patients and children aged 2 years and older</p> <p>Dosage recommendations are based on body weight (bw).</p> <p>The recommended total dose is 160 mg/kg bw, administered as part of standard immunosuppressive therapy, as follows (see sections 4.4, 4.8 and 5.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·16mg/kg bw/day over 10 days or</li> <li>·20mg/kg bw/day over 8 days or</li> <li>·40mg/kg bw/day over 4 days</li> </ul> <p><i>Monitoring and management of adverse events</i></p> <p>Patients should be carefully monitored during and after treatment for adverse events. Recommendations for monitoring and management of adverse events are included in Table 1. Treatment of the adverse events should be instituted in accordance with local guidelines.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Table 1. Recommendations for Monitoring and Management of Adverse Events</th> </tr> <tr> <th style="width: 30%;">Adverse Event</th> <th>Recommendations for Monitoring and Management</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">Anaphylaxis, including respiratory distress</td> <td style="vertical-align: top;"> <p>To identify those at greatest risk of systemic anaphylaxis, skin testing of potential recipients before commencing treatment is strongly recommended, especially if the patient is atopic.</p> <p>Patients should be carefully monitored for anaphylaxis, including respiratory distress, and treatment should be discontinued if anaphylaxis occurs (see section 4.4).</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Table 1. Recommendations for Monitoring and Management of Adverse Events		Adverse Event	Recommendations for Monitoring and Management	Anaphylaxis, including respiratory distress	<p>To identify those at greatest risk of systemic anaphylaxis, skin testing of potential recipients before commencing treatment is strongly recommended, especially if the patient is atopic.</p> <p>Patients should be carefully monitored for anaphylaxis, including respiratory distress, and treatment should be discontinued if anaphylaxis occurs (see section 4.4).</p>
Table 1. Recommendations for Monitoring and Management of Adverse Events							
Adverse Event	Recommendations for Monitoring and Management						
Anaphylaxis, including respiratory distress	<p>To identify those at greatest risk of systemic anaphylaxis, skin testing of potential recipients before commencing treatment is strongly recommended, especially if the patient is atopic.</p> <p>Patients should be carefully monitored for anaphylaxis, including respiratory distress, and treatment should be discontinued if anaphylaxis occurs (see section 4.4).</p>						



Cytokine Release Syndrome (CRS)	If CRS occurs, discontinuation of treatment should be considered (see section 4.4).
Thrombocytopenia and neutropenia	If there is evidence of severe and unremitting thrombocytopenia or neutropenia, discontinuation of treatment should be considered (see section 4.4).

*Special populations*

*Renal and hepatic impairment*

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

*Paediatric population*

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

*Elderly (> 65 years)*

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

Method of administration

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

*Pre-medication*

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

*Administration*

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

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

The recommended infusion duration for the 40 mg/kg dose regimen is 12 to 18 hours. Atgam should not be infused in less than 4 hours. Increasing the

	<p>infusion duration may minimize adverse reactions. The patient should be kept under continuous observation during and after the infusion for possible allergic reactions (see sections 4.4 and 4.8). Following administration, it is recommended to flush the intravenous line.</p> <p>The infusion volume of the diluted solution should take into consideration factors such as patient's haemodynamic status, age and weight.</p> <p>Concomitant immunosuppressive therapy</p> <p>Atgam is most commonly administered with ciclosporin A.</p>
--	--

(英国添付文書 (2022年10月改訂) : <https://www.medicines.org.uk/emc/product/14000/smpc#> (2023年5月10日アクセス) より)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

**【効能又は効果】**

**4. 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】**

**6. 用法及び用量**

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

**2. 海外における臨床支援情報**

**(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)**

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国 (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

**【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】**

**9.5 妊婦**

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

**9.6 授乳婦**

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

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年5月改訂)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. There is a limited amount of data from the use of ATGAM in</p>

pregnant women. It is also not known whether ATGAM can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. The outcome of pregnancies cannot be determined. Use ATGAM during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcome. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

#### Data

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

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

It is not known if ATGAM is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in breast-feeding neonates and infants from ATGAM, a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother.

### Data

In animal studies, a single dose of ATGAM up to 40 mg/kg was not detected at the limit of quantification in the milk of lactating cynomolgus monkeys.

	<p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>It is not known if ATGAM can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ATGAM and for at least 10 weeks after cessation of therapy.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Advise males with a female partner of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ATGAM and for at least 10 weeks after cessation of therapy.</p> <p><u>Infertility</u></p> <p>In fertility studies, ATGAM at doses 10, 20 and 40 mg/kg/day was administered to cynomolgus monkeys (<i>Macaca fascicularis</i>) for 14 days either before (male monkeys) or before and after (female monkeys) cohabitation with untreated mates. ATGAM treatment was not associated with male or female hormonal or copulation behavior changes. A decrease in fertility index in female monkeys receiving ATGAM was seen. Female toxicity, including death, was observed with ATGAM doses of <math>\geq 20</math> mg/kg/day. While the etiology of this toxicity is uncertain, it may be attributed to hemolytic anemia due to cross-reactivity of ATGAM to a monkey red blood antigen.</p>
--	---

(米国添付文書 (2023年5月改訂) : <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=525>、  
(2023年5月10日アクセス) より)

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2023年5月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent=&id=CP-2010-PI-05579-3&d=20221019172310101> (2023年5月10日アクセス) より)

## (2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUのSmPCとは異なる。

### 【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

#### 9.7 小児等

2歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年5月改訂)	<b>8.4 Pediatric Use</b> Experience with children has been limited. ATGAM has been administered safely to a small number of pediatric renal allograft recipients and pediatric aplastic anemia patients at dosage levels comparable to those in adults.
英国の添付文書 (2022年10月)	<b>4.8 Undesirable effects</b> <u>Paediatric population</u> Data from published studies of differing designs suggest that the safety of Atgam in paediatric patients with aplastic anaemia is similar to that of adults, when treated with dosages comparable to those used in adults over similar treatment durations. <b>5.1 Pharmacodynamic properties</b> <u>Paediatric population</u> Data from published studies of differing designs suggest that the efficacy of Atgam in paediatric patients with aplastic anaemia is similar to that of adults, when treated with dosages comparable to those used in adults over similar treatment durations. However, based on data from a compassionate use program, achieving haematological response could be less successful in children between the ages of 2 and 11 years in the subgroup of very severe aplastic anaemia paediatric patients compared with older children or adult patients with very severe aplastic anaemia.

(米国添付文書 (2023年5月改訂) : <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=525>、

英国添付文書 (2022年10月改訂) : <https://www.medicines.org.uk/emc/product/14000/smpc#>  
(2023年5月10日アクセス) より)

---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

---

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

**製造販売**

---

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

