

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	サノフィ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-③-9
	成分名 (一般名)	アレムツズマブ (遺伝子組換え)
	販売名	マブキャンパス点滴静注 30mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬  <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの  <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬  <input checked="" type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	造血幹細胞移植の前治療(移植片対宿主病の予防)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1日1回体重1kgあたりアレムツズマブ0.16mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植前処置として6日間とする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法につ	1年あたり最大で約500人 <推定方法>	

<p>いても記載する。)</p>	<p>アレムツズマブはすべての同種造血幹細胞移植患者に推奨されるのではなく、再生不良性貧血のように GVHD の発症の不利益が大きい疾患に対する同種移植や、HLA 不適合移植のように GVHD のリスクが高い同種移植において使用される。</p> <p>日本造血細胞移植データセンターの平成 25 年度全国調査報告書(文献 1)から、再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植(年間 100~120 件)、HLA 不適合血縁者間造血幹細胞移植(年間 200~400 件、ただしこの数値は各施設の私信などに基づく推定)が対象患者として想定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中  <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中                      )</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない  <input type="checkbox"/>承認済み                      <input type="checkbox"/>国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし                      )</p> <p>(特記事項等)</p> <p>企業主導の開発は実施していないが、要望内容に関連した国内医師主導治験が実施されている。本医師主導治験の成績のみでの承認申請の妥当性について、今後さらに詳細な検討が必要と考えている。</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり              <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>本剤は欧米諸国での販売を中止しており、現在のところ要望された効能・効果で新たな企業主導の臨床試験を実施する計画はない。</p> <p>要望された効能・効果では世界のいずれの国でも承認された実績がなく、また、要望された用法・用量は、海外におけるいずれの研究報告とも異なっている。</p> <p>考え得る開発手段は、国内で実施された医師主導治験の成績を根拠とすることであり、当該医師主導治験の更なる詳細の把握と共に、規制当局との協議も必要と考える。</p> <p>公知申請も考え得る手段であるが、要望書で述べられた通り、対象患者数が限られるだけでなく、臨床現場では患者背景や患者とドナーとの HLA 適合度などによって用量調整が行われることから、公知申請に足るエビデンスは蓄積され難い状況と考える。</p>
<p>「医療上の必須</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p>

<p>要件に係る基準への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD) は致命的な移植後合併症である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (サイモグロブリン) が要望された適応で承認されており、既存の療法が国内に存在していることから、(ア) には該当しないと考える。</li> <li>● アレムツズマブが造血幹細胞移植時の移植片対宿主病 (GVHD) の予防に一部有用との文献等はあるが、要望書で示された各ガイドライン等においても既存療法 (サイモグロブリン等) に対する優越性には言及されておらず、(イ) への該当性についても明らかではないと考える。なお、要望書でサイモグロブリンのロット間の品質差異が指摘されているが、サイモグロブリンは承認された規格に適合したロットを出荷しており、製剤上のロット間での品質差異はない。</li> <li>● 本剤は欧米諸国での販売を中止しており、欧米において標準的療法に位置づけられてはいない。したがって、(ウ) にも該当しないと考える。</li> </ul> <p>以上の如く、アレムツズマブは上記 (ア) ~ (ウ) の定義に該当するような科学的根拠が不足しており、このような状況下において医療上の有用性があると主張することは適切ではないと考え、「エ 上記の基準に該当しない」を選択した</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチ</p>	<p><input type="checkbox"/>米国   <input type="checkbox"/>英国   <input type="checkbox"/>独国   <input type="checkbox"/>仏国   <input type="checkbox"/>加国   <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>
----------------------------------	--

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	欧米等 6 か 国での標準 的使用状況 （欧米等 6 か 国で要望内容 に関する承認 がない適応外 薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
		[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン	

		の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国	ガイドライ ン名		
	効能・効果 (または効		

		能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等<sup>\*</sup>>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

アテムツズマブが造血幹細胞移植時の移植片対宿主病（GVHD）の予防に一部有用との研究報告が国内外に存在しており、本邦においても有用性を期待することはできると考える。

しかしながら、本剤はこの効能・効果において世界のいずれの国でも薬事承認された実績がない。また、本剤が欧米で販売を中止している現状を踏まえても、国際的な標準療法には至っていないと考える。

参考となるような欧米諸国での承認実績がない中で、国内医師主導治験の結果に基づいた承認申請を実施するにあたっては、当該試験成績の詳細を把握すると共に規制当局との協議も必要と考える。現時点では要望された効能・効果が本邦において適切かどうかを判断するのは困難である。

<要望用法・用量について>

要望された用法・用量は、海外におけるいずれの研究報告とも異なっており、

国内で実施された医師主導治験の成績を詳細に把握すると共に今後規制当局との協議も必要と考える。現時点で妥当性を判断することは困難である。

<臨床的位置づけについて>

要望書で示された通り、GVHD 発症の不利益が大きい疾患の同種移植や、GVHD のリスクが高い同種移植において使用することが一案であるが、本剤の位置づけは既存のガイドライン等においても明確に述べられておらず、現時点で結論することは困難と考えている。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本剤の有用性を検証した臨床試験データが不可欠と考えるが、要望された用法・用量は国内独自のものであり、海外の臨床試験データを参考とすることに限界がある。考え得る方法は国内で実施された医師主導治験の成績を根拠とすることである。

公知申請も考え得る手段であるが、要望書で述べられた通り、対象患者数が限られるだけでなく、臨床現場では患者背景や患者とドナーとの HLA 適合度などによって用量調整が行われることから、公知申請に足るエビデンスは蓄積され難い状況と考える。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧