

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	obiltoxaximab
	販売名	ANTHIM (米、加) NYXTHRACIS (英)
	会社名	Elusys Therapeutics , Inc (米、加) SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH (英)
	国内関連学会	日本感染症学会 (選定理由) 対象疾患に関連する領域の学会のため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	吸入炭疽の治療と予防
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	以下の用量を 90 分間かけて単回で静脈投与する。 [成人]16 mg/kg [小児(40 kg 以上)]16 mg/kg [小児(15 kg 以上 40kg 未満)]24 mg/kg [小児(15 kg 未満)]32 mg/kg
	備 考	(特記事項等) ANTHIM 投与による過敏反応をマスクするまたは遅らせるため、投与前にジフェンヒドラミンを投薬する。
		<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法 についても記載する。)</p>	<p>約 0 人 <推定方法> ・国内では 1999 年に感染症法が施行されて以降、炭疽の発生は確認されていない。したがって肺炭疽の発生も報告されていない。 ・伝染病統計によると、1974 年以降国内での感染は見られなくなり、1994 年以降の報告はない。(東京都感染症情報センター 2019.10 更新)</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</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 (致死的な疾患)</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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>吸入炭疽は発症後、数日以内に死亡する致死率の高い感染症である¹⁾。治療介入しても 40%近く死亡するケースが報告されており、早期の治療介入と有効性の高い治療薬が重要である²⁾。</p> <p>本邦での発生例は 1994 年以降報告はないが、生物兵器・テロへの利用懸念から厚生労働省の重点感染症の暫定リストに選定されている³⁾。</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 欧米等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 checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ヒトにおける有効性のエビデンスはなく、安全性の検討のみ実施されている状況であるが、ニュージーランド白色ウサギまたはカニクイザルを用いた治療に関する試験では、本薬剤の投与により有意な治療効果(高い生存率)および予防効果が示されている⁴⁾。炭疽治療薬として高い効果が期待されており、成人および小児の炭疽患者において、適切な抗菌薬と併用した治療、または代替療法が適用できない場合または、既存の薬剤が使えない際の予防に使用することが認められている。</p>

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所の下線)		
	米国	販売名 (企業名)	ANTHIM (Elusys Therapeutics, Inc.)
		効能・効果	<u>炭疽菌による吸入炭疽の治療および予防</u>
		用法・用量	成人：16 mg/kg 小児：体重 40 kg 以上の場合 16 mg/kg 体重 15 kg 以上 40 kg 未満 24 mg/kg 体重 15 kg 未満の場合 32 mg/kg 1 時間 30 分かけて静脈内投与する。
		備考	事前にジフェンヒドラミンを投与
	英国	販売名 (企業名)	NYXTHRACIS (SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH)
		効能・効果	炭疽菌による吸入炭疽の治療
		用法・用量	体重 > 40 kg 16 mg/kg bw >15 to 40 kg 24 mg/kg bw 15 kg or less 32 mg/kg bw 90 分かけて静脈投与
備考		アレルギー反応のリスクを軽減するために、NYXTHRACIS 投与前に抗ヒスタミン薬投与。 商業的な理由から EU 市場での販売しないこと決定し販売承認を取り下げた。	
独国	販売名 (企業名)		

		名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	商業的な理由から EU 市場での販売しないこと決定し販売承認を取り下げた。
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	商業的な理由から EU 市場での販売しないこと決定し販売承認を取り下げた。
	加国	販売名 (企業名)	ANTHIM (Elusys Therapeutics, Inc.)
		効能・効果	炭疽菌による吸入炭疽の治療および炭疽菌曝露後の発症予防
		用法・用量	米国と同じ
		備考	米国と同じ
	豪州	販売名 (企業名)	承認なし
		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)に下線)	
	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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		

		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>

PubMedにて「ANTHIM anthrax」をKeywordとして検索(2025.01.21時点)し、無作為化比較試験に該当する文献を絞り込んだ。

<海外における臨床試験等>

- 1) Nagy CF, Leach TS, King A, Guttendorf R., 2018, 'Safety, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Obiltoxaximab After Intramuscular Administration to Healthy Humans', Clin Pharmacol Drug Dev., doi: 10.1002/cpdd.410.⁵⁾

健康な被験者に対して4、8、16、20、24 mg/kgの用量で筋肉内注射による obiltoxaximab の安全性、薬物動態(PK)、免疫原性を調査した。全身曝露は用量に比例し、最大血清濃度は投与後6~9日で確認され、半減期は16~23日であった。バイオアベイラビリティは64%でした。obiltoxaximabの忍容性は24 mg/kgまでの筋肉内投与、1回の投与につき最大6回の注射、1回の注射あたり最大5mLまで許容範囲内であった。注射部位の膿瘍や過敏反応は発生せず、71日間の試験期間中に治療に起因する抗治療抗体を発現した被験者はいなかった。

- 2) Nagy CF, Leach TS, Hoffman JH, Czech A, Carpenter SE, Guttendorf

R., 2016, 'Pharmacokinetics and Tolerability of Obiltoxaximab: A Report of 5 Healthy Volunteer Studies.', Clin Ther., doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.170.⁶⁾

健康な被験者に対する obiltoxaximab の無作為化比較試験では、16 mg/kg 投与後、血清濃度は双指数関数的または多次指数関数的に減少し、終末相半減期は 17～23 日であった。平均分布容積は約 6.3～7.5 L で、これは obiltoxaximab が血管外に分布し、組織への分布の可能性を示唆した。クリアランスは約 0.27 L/日で、肝代謝および/または腎排泄が obiltoxaximab の消失にとって重要ではないことを示唆した。obiltoxaximab 投与により過敏反応が、obiltoxaximab 群の 320 人中 34 人 (10.6%) とプラセボ群の 70 人中 4 人 (5.7%) に発生した。最も一般的な有害事象は、頭痛、掻痒、上気道感染、咳、注入部位の腫れ、皮下出血や痛み、鼻づまり、蕁麻疹、四肢の痛みであった。主要な安全性試験で 16 mg/kg 以上の obiltoxaximab 投与群の 320 人の被験者のうち、8 人 (2.5%) が曝露により抗 obiltoxaximab 反応が陽性を示したが、定量的な抗体価は低かった。

<日本における臨床試験等※>

1) なし

※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

PubMed にて「ANTHIM anthrax」を Keyword として検索 (2025.01.23 時点) し、Peer-reviewed journal の総説またはメタ・アナリシスに該当する文献を絞り込んだ。

1) Head BM, Rubinstein E, Meyers AF., 2016, 'Alternative pre-approved and novel therapies for the treatment of anthrax', BMC Infect Dis., doi: 10.1186/s12879-016-1951-y.⁷⁾

Anthim はヒト化抗 PA モノクローナル抗体であり、複数の動物モデルで有効性が示され、迅速承認および稀少疾病用医薬品として登録された。2016 年に FDA 承認を受けており、炭疽感染時の代替治療として抗菌薬との併用が推奨されている。過敏反応やアナフィラキシーのために、利点がリスクを上回る場合にのみ推奨される。

2) Sakari M, Laisi A, Pulliainen AT., 2022, 'Exotoxin-Targeted Drug

Modalities as Antibiotic Alternatives’, ACS Infect Dis., doi: 10.1021/acsinfecdis.1c00296.⁸⁾

obiltoxaximab は、成人および小児の炭疽患者において、適切な抗生物質と併用した治療、または代替法適用できない場合の予防に使用することが認められている。静脈投与が推奨され、注入反応のリスクを低減するために事前の経口または静脈内ジフェンヒドラミンの投与が推奨される。

(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) なし

<日本における教科書等>

1) なし

(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) CDC Guidelines for the Prevention and Treatment of Anthrax, 2023⁹⁾

予防的治療として、動物データは obiltoxaximab 投与が治療未介入と比較して有意な生存率の改善を示し、*B. anthracis* 曝露後の早期の投与が効果的であることが示された。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本語版サنفォード感染症治療ガイド¹⁰⁾

成人患者（妊婦を含む）に対する初期の治療では、8時間ごとのシプロキササン 400 mg 静脈投与、8時間ごとのメロペネム 2 g 静脈投与、初回ドキシサイクリン 100 mg（その後 12時間ごと 100 mg）の静脈投与、抗毒素（obiltoxaximab または raxibacumab または炭疽免疫グロブリン）の静脈投与が推奨されている。

(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) 記載なし

(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>

吸入炭疽の治療及び予防薬として高い効果が期待でき、治療および予防の選

択肢としての本薬剤の開発要望は妥当であると考えられる。海外と同一の効能・効果とすることが適切であると考ええる。

<要望用法・用量について>

承認国の用法・用量は同一であり、本邦における用法・用量は欧米と同様とすることが妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

本疾患は本邦では 1999 年以降の患者数が 0 人の疾患であるが、米国ではバイオテロで用いられ、死者も発生した致死率が高い疾患である。成人および小児の炭疽患者において、適切な抗菌薬と併用した治療、または代替療法が適用できない場合または、既存の薬剤が使えない際の予防の選択肢としての薬剤として本薬剤の開発要望は妥当であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Dixon TC., Meselson M., Guilemin J., Hanna PC., Anthrax. *N Engl J Med.* 1999; 341(11):815-26. doi: 10.1056/NEJM199909093411107. PMID: 10477781
- 2) Jernigan JA., Stephens DS., et al., Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(6):933-44. doi: 10.3201/eid0706.010604. PMID: 11747719
- 3) 厚生労働省健康局 第 29 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会 資料 1 「今後のパンデミックに備えるべき「重点感染症」について」(2022 年 7 月 6 日) <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000960404.pdf> [accessed 2025 Feb 07]
- 4) Mohamed N, Clagett M, Li J, Jones S, Pincus S, D'Alia G, Nardone L, Babin M, Spitalny G, Casey L. A high-affinity monoclonal antibody to anthrax protective antigen passively protects rabbits before and after aerosolized *Bacillus anthracis* spore challenge. *Infect Immun.* 2005 Feb;73(2):795-802. doi: 10.1128/IAI.73.2.795-802.2005. PMID:

- 15664918; PMID: PMC547027.
- 5) Christa FN, Timothy SL, Alex K, et al., Safety, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Obiltoximab After Intramuscular Administration to Healthy Humans. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018 Aug;7(6):652-660. doi: 10.1002/cpdd.410. Epub 2017 Nov 10. PMID:29125719 PMID:PMC6668011.
 - 6) Christa FN, Timothy SL, Joseph HH, et al., Pharmacokinetics and Tolerability of Obiltoximab: A Report of 5 Healthy Volunteer Studies. *Clin Ther.* 2016 Sep;38(9):2083-2097.e7. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.170. Epub 2016 Aug 24. PMID:27568215.
 - 7) Breanne MH, Ethan R, Adrienne FAM. Alternative pre-approved and novel therapies for the treatment of anthrax. *BMC Infect Dis.* 2016 Nov 3;16(1):621. doi: 10.1186/s12879-016-1951-y. PMID:27809794 PMID:PMC5094018.
 - 8) Moona S, Arttu L, Arto TP. Exotoxin-Targeted Drug Modalities as Antibiotic. *Alternatives ACS Infect Dis.* 2022 Mar 11;8(3):433-456. doi: 10.1021/acsinfecdis.1c00296. Epub 2022 Jan 31. PMID:35099182 PMID:PMC8922280.
 - 9) William AB, Yon Y, Marissa K. CDC Guidelines for the Prevention and Treatment of Anthrax, 2023. *MMWR Recomm Rep.* 2023 Nov 17;72(6):1-47. doi: 10.15585/mmwr.rr7206a1. PMID:37963097 PMID:PMC10651316.
 - 10) 日本語版 サンフォード感染症治療ガイド アップデート版 <https://lsp-sanford.jp/sguide/index.php>. [accessed 2025 Feb 07]: ライフサイエンス出版株式会社および Antimicrobial Therapy, Inc.; 2011