

(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 checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本血液学会、日本小児血液・がん学会) <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)	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン lymphocyte immune globulin, anti-thymocyte globulin [equine]
	販売名	ATGAM
	会社名	ファイザー株式会社
	国内関連学会	日本血液学会 日本小児血液・がん学会 (選定理由) 再生不良性貧血診療に関連する学会である。
	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。)	中等症以上の再生不良性貧血
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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抗体として40mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は4日間とする。
	備考	(特記事項等) 成人・小児両方についての要望 <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。)
希少疾病 用医薬品	<u>1年あたり約 500 人</u> <推定方法> 難病情報センターによると、臨床調査個人票による調査において	

<p>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>2004年～2012年の9年間の罹患数は約9,500(年間約1,000人)、罹患率は8.2(/100万人年)とされている(文献1)。年間1000人の罹患者のうち、中等症以上で免疫抑制療法を必要とする患者が半数以上と想定される(文献2)。</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>再生不良性貧血は白血球減少による感染症、赤血球減少による貧血症状、血小板減少による出血を生じる重篤な致死性疾患であり、致死性とならない患者においてもこれらの症状や頻回の輸血などによるQOLの低下を生じる。</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>抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンは患者体内で免疫抑制効果を発揮することによって再生不良性貧血の病態を改善する。シクロスポリンと併用されることが多いが、単独で投与されることもある。同種同効薬として抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンであるサイモグロブリン®が国内で承認されているが、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンと抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの無作為割付比較試験において、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン抗体が有効率、生存率のいずれにおいても有意に優れていたということが示されており(詳細は後述)、海外の各種ガイドラインでもウマATGを第一選択薬として推奨している。</p> <p>また、日本国内にウサギ由来の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤しか存在しないということも临床上の大きな問題である。抗ヒト胸腺細胞</p>

	<p>ウサギ免疫グロブリンである「サイモグロブリン®」の添付文書には、「本剤又は他のウサギ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]」は原則禁忌となっている。しかし、一度、ウサギ由来の製剤の投与を受けた後に、再発例や難治例に対する再免疫抑制療法、あるいは同種造血幹細胞移植時の移植片対宿主病予防として抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンの投与が必要になる場合がある。ウマ製剤の投与ができない我が国においては、重篤なアレルギー反応のリスクを覚悟の上でウサギ由来製剤が再投与されているのが現状である。従って、過去に抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの投与を受けている患者に抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを投与する場合にも抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンを選択することが望まれる。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input type="checkbox"/> 可 <input checked="" type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><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</p>							
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>							
	<p>米国</p>	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="513 1453 762 1547">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1453 1372 1547"><u>ATGAM (Pfizer)</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1547 762 1597">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1547 1372 1597"><u>Aplastic anemia</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1597 762 1877">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1597 1372 1877"> <u>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.</u> <u>1日 10~20 mg/kg を 8~14 日間静注投与する。全 21 回投与になるまで隔日の投与を追加してもよい。</u> </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	<u>ATGAM (Pfizer)</u>	効能・効果	<u>Aplastic anemia</u>	用法・用量	<u>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.</u> <u>1日 10~20 mg/kg を 8~14 日間静注投与する。全 21 回投与になるまで隔日の投与を追加してもよい。</u>
	販売名 (企業名)	<u>ATGAM (Pfizer)</u>						
効能・効果	<u>Aplastic anemia</u>							
用法・用量	<u>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.</u> <u>1日 10~20 mg/kg を 8~14 日間静注投与する。全 21 回投与になるまで隔日の投与を追加してもよい。</u>							
<p>備考</p>	<p>この用法、用量は日常診療で用いられている用法・用量やガイドラインで推奨されている用法・用量と異なる。</p>							

	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	ATGAM (Pfizer Canada Inc.)
		効能・効果	<u>Anemia, aplastic; Kidney transplantation</u>
		用法・用量	<u>通常、10～20 mg/kg を 8～21 回投与する。</u>
		備考	この用法、用量は日常診療で用いられている用法・用量やガイドラインで推奨されている用法・用量と異なる。
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)			

		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>

ガイドラインに引用されている文献に加えて、2016年9月7日時点でPubMedで”aplastic anemia AND immunosuppressive therapy”のキーワードで検索し、抽出された2292件からウマATG(ATGAM)に関連する論文を選定した。

<海外における臨床試験等>

1) Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med 2011;365:430-438 (文献3、英国ガイドライン、独国ガイドライン、伊国小児ガイドライン、韓国小児ガイドライン、北米小児使用実態調査)

- ・無作為割付比較試験(盲検化の有無については記載なし)
- ・対象年齢：2歳以上
- ・投与方法：ウサギATGは1日3.5 mg/kgを5日間点滴静注、ウマATGは1日40 mg/kgを4日間点滴静注。併用するシクロスポリンは1日10 mg/kgの経口投与。
- ・主要評価項目：治療6ヶ月時点の奏効率
- ・概要：重症再生不良性貧血患者を対象とし、初期免疫抑制療法としてウマATG (ATGAM, Pfizer) 40 mg/kgを4日間投与する群と、ウサギATG (Thymoglobulin, Genzyme) 3.5 mg/kgを5日間投与する群の無作為割付比較試験が行われた。いずれの群もシクロスポリンが併用された。各群に60症例

が登録され、6ヶ月時点の有効率はウマ ATG が 68%、ウサギ ATG が 37%とウマ ATG が有意に優れており、3年生存率も 96% vs. 76%と有意差が観察された。最も重篤な合併症は感染症であり、ウマ ATG 群の 2 症例、ウサギ ATG 群の 9 症例が早期死亡あるいは早期疾患増悪のために 6ヶ月時点での評価ができなかった。

2) Afable MG, Shaik M, Sugimoto Y, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. Haematologica 2011;96:1269-1275 (文献 4)

- ・ウサギ ATG の単群第 2 相試験およびウマ ATG 群とのマッチドペア解析
- ・対象年齢：記載なし(実際の解析対象はウサギ ATG 群 19~80 歳、ウマ ATG 群 3~79 歳)
- ・投与方法：ウサギ ATG は 1 日 3.5 mg/kg を 5 日間点滴静注、ウマ ATG は 1 日 40 mg/kg を 4 日間点滴静注。併用するシクロスポリンは 1 日 200~400 mg/kg の経口投与。
- ・主要評価項目：記載なし
- ・概要：ウサギ ATG(Thymoglobulin 3.5 mg/kg を 5 日間)による免疫抑制療法を受けた 20 症例とウマ ATG(ATGAM 40 mg/kg を 4 日間)による免疫抑制療法を受けた 67 症例を後方視的に比較した。3、6、12ヶ月時点での有効率はウサギ ATG 群が 40%、45%、50%、ウマ ATG 群が 55%、58%、58%で有意差は無かった。6ヶ月の時点での早期死亡率にも有意差は見られなかった(有害事象についての記載なし)。

3) Chang MH, Kim KH, Kim HS, et al. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia. Eur J Haematol 2010;84:154-159 (文献 5)

- ・後方視的コホート研究
- ・対象年齢：記載なし(実際の解析対象は 15~78 歳)
- ・投与方法：ウサギ ATG は 1 日 3.5 mg/kg を 5 日間点滴静注、ウマ ATG は 1 日 40 mg/kg を 4 日間点滴静注。併用するシクロスポリンは 1 日 5 mg/kg の経口投与。
- ・主要評価項目：記載なし
- ・概要：ウサギ ATG(Thymoglobulin 3.5 mg/kg を 5 日間)による免疫抑制療法を受けた 33 症例とウマ ATG(ATGAM 40 mg/kg を 4 日間)による免疫抑制療法を受けた 29 症例を後方視的に比較した。有効率はウサギ ATG 群が 48%、ウマ ATG 群が 52%で有意差は無かった(有害事象についての記載なし)。

<日本における臨床試験等*>

- 1) 北村聖、浦部晶夫、浅野茂隆 et al. 再生不良性貧血に対する抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン U-ATG の効果 Biotherapy 1996;10:1082-1095 (文

献6)

- ・ 1日 10 mg/kg と 20 mg/kg の投与群を比較する無作為割付比較試験
- ・ 対象年齢：16～70歳
- ・ 投与方法：1日 10 mg/kg あるいは 20 mg/kg を 8日間点滴静注。シクロスポリンなど、効果判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤の併用は禁止。
- ・ 主要評価項目：記載なし
- ・ 概要：日本国内の多施設共同の開発治験として、中等症以上の再生不良性貧血患者にウマ ATG(ATGAM)が 10 mg/kg あるいは 20 mg/kg で 8日間投与された。56 症例が登録され、50 症例に治験薬が投与された。6ヶ月の時点での中等度以上の改善率は 10 mg/kg/日投与群で 21.1%、20 mg/kg/日投与群で 37.5%であった。有害事象として発熱、皮疹、頭痛、関節痛などの頻度が高かった。重篤な有害事象としてはアナフィラキシーショックが 1例に観察され、試験薬の中止とともにステロイド、エピネフリンの投与で改善した。死亡例は 3例で感染症関連の 2例は試験薬との関連はないものと判断されたが、多臓器不全で死亡した一例については試験薬との関連性は明らかにされなかった。

※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) How I treat acquired aplastic anemia. (Blood 2012 120:1185-1196、文献7)

Standard initial IST is horse ATG and CsA, which produces hematologic recovery in 60% to 70% of cases and excellent long-term survival among responders, as shown in several large prospective studies in the United States, Europe, and Japan.

米国、欧州、日本の大規模前方視的試験で示されているようにウマ ATG とシクロスポリンの併用は 60-70%の奏効率と奏効者において長期生存を可能にする標準的免疫抑制療法である。

ATG is usually administered at a dose of 40 mg/kg over 4 hours, daily for 4 days.

ATG は 1日 40 mg/kg の 4時間点滴静注を 4日間行う。

2) Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. (Int J Hematol 2017 105:578-586、文献8)

再生不良性貧血に対する免疫抑制療法として、ウサギ ATG(Thymoglobulin)とウマ ATG(Lymphoglobuline/ATGAM)を比較した臨床研究のメタ・アナリシスを行ったところ、有効率はウマ ATG が有意に高く、治療開始後 3ヶ月以内の早期死亡率も 1研究(近年のウサギ ATG と過去のウマ ATG を比較した研究)を除いた感度分析において、ウサギ ATG 群での早期死亡が有意に多いということが示された。再生不良性貧血に対する免疫抑制療法としてはウマ ATG を第一選択とすべきである。なお、ウマ ATG の投与量はすべての臨床研究において 1日 40 mg/kg の 4～5日間の投与であった。

(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) UpToDate Treatment of aplastic anemia in adults (文献9)

FIRST-LINE THERAPY

Overview of approach: IST versus HCT — First-line therapy is stratified according to the age of the patient, which correlates with ability to tolerate hematopoietic cell transplantation (HCT); the severity of disease; and the availability of an appropriate donor (algorithm 1).

初期治療としての免疫抑制療法と造血幹細胞移植は患者年齢、重症度、適切なドナーの有無によって検討する。

Horse ATG and CsA — For patients with severe AA who do not receive an HCT, we suggest horse ATG plus CsA.

造血幹細胞移植を行わない患者に対してはウマ ATG とシクロスポリンによる免疫抑制療法を推奨する。

<日本における教科書等>

1) 日本血液学会編集 血液専門医テキスト 改訂第2版 成人特発性再生不良性貧血 (文献10)

40歳未満で HLA 適合同胞を有する患者では同種骨髄移植が第一選択となる。

40歳未満で HLA 適合同胞のいない患者では非血縁ドナーによる移植の成績は免疫抑制療法より劣るため、まず免疫抑制療法を選択する。

AA に対する免疫抑制療法の治療成績の多くはリンフォグロブリンや ATGA などのウマ ATG を用いたものである。ウサギ ATG(サイモグロブリン)については治療成績にばらつきがあり、現在のところ評価が定まっていない。サイモグロブリン使用時には EB ウイルスの再活性化が問題となる。定期的に EB ウイルス-DNA 量をモニタリング(保険適用外)し、EB ウイルス関連 B リンパ増殖性疾患の合併に留意する。

(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) Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia (British Journal of Haematology, 2016:172, 187-207、文献11) 英国ガイドライン

The current standard first line IST is horse ATG (ATGATGAM) combined with CSA.

現在の標準的な免疫抑制療法はウマ ATG とシクロスポリンの併用である。

The dose of horse ATG (ATGAM) is 40 mg/kg/d for 4 d.

ウマ ATG の投与量は1日 40 mg/kg の4日間である。

2) Aplastic Anemia - Diagnostics and Therapy of Acquired Aplastic Anemia. Guideline 独
国ガイドライン (文献12)

The standard therapy outside of studies consists in the combination of horse -ATG, ciclosporin and corticosteroids [60, 61].

臨床試験外の日常診療における標準治療はウマ ATG、シクロスポリン、ステロイドの併用である。

The recommended doses of ATG greatly vary with the product (thymoglobulin 2.5 - 3.75 mg/kg b.w. and day, an 5 consecutive days; ATGAM 30mg/kg and day on 4 consecutive days).

ATG の推奨用量は ATG の製剤によって大きく異なる(サイモグロブリンは 2.5~3.75 mg/kg を 5 日間、ATGAM は 1 日 30 mg/kg を 4 日間)。

The change from horse-ATG to rabbit ATG practiced in Germany from 2007 to the publication of the data quoted above was not evidence-based, instead was due to lacking availability. It should be attempted to continue to perform triple therapy with horse-ATG by purchasing it from abroad. 独国においてウマ ATG からウサギ ATG に移行したのはエビデンスに基づくものではなくウマ ATG の入手困難に基づくものである。海外から輸入してでもウマ ATG を使用すべきである。

2) Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) (Blood Cells, Molecules, and Diseases 2015; 55:40–47、文献 13) 伊国小児ガイドライン

A prospective randomized trial [21] has shown that both hematological response and survival are far superior in patients treated with horse ATG (68% and 96% respectively) vs rabbit ATG (response 37%, survival 76%). These results were confirmed by another controlled study [22]. As for CsA management a slow and gradual tapering was shown to be associated with a lower relapse rate in both children [23] and adults as compared to fast reduction [24]. Therefore horse ATG is the recommended source for the first course of IST. Use of rabbit ATG is considered only if horse ATG is not available.

ウマ ATG はウサギ ATG よりも有効率、生存率において優れており、第 1 選択薬として推奨される。ウサギ ATG の使用はウマ ATG が入手できない状況に限定される。

3) Acquired aplastic anemia in Korean children: treatment guidelines from the Bone Marrow Failure Committee of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology. (International Journal of Hematology 2016; 103: 380–386、文献 14) 韓国小児ガイドライン

IST with the combination of horse ATG and CsA is still considered the first line choice for those who lack a MFD.

HLA 適合血縁ドナーがいない患者に対してはウマ ATG とシクロスポリンによる免疫抑制療法が第一選択となる。

4) Diagnosis and Treatment of Pediatric Acquired Aplastic Anemia (AAA): an Initial Survey of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium (NAPAAC). (Pediatr Blood Cancer. 2014;61:869-874、文献 15) 北米小児使用実態調査

All institutions would utilize horse ATG rather than rabbit ATG for initial IST. Most

commonly the patients receive a test dose of ATG followed by 40 mg/kg/dose daily for 4 days, but 25% of institutions treat patients for 5 days.

再生不良性貧血に対する初回の免疫抑制療法としてほとんどの施設がウサギ ATG ではなくウマ ATG(1日 40mg/kg を 4日間、25%の施設は 5日間)を使用している。

<日本におけるガイドライン等>

1) 再生不良性貧血診療の参照ガイド平成 26 年度改訂版(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業特発性造血障害に関する調査研究班)(文献 16)

ウサギ ATG (サイモグロブリン、2.5-3.75 mg/kg 5 日間) とシクロスポリリン 5 mg/kg の併用療法を行う【I b】。これまで ATG 製剤としてはウマ ATG が主として使用されていたが、ウマ ATG の製造中止に伴い本邦でも 2008 年からウサギ ATG (サイモグロブリン) が使用されている。しかし、従来のウマ ATG 製剤に比べてウサギ ATG の治療成績が劣るという成績がアメリカ、ヨーロッパ、日本(小児)から相次いで報告されている。ただし、韓国や日本の成人患者の検討ではウマ ATG と遜色ない成績が報告されている。

※申請者注:最後の一文の韓国および日本の検討は ATGAM ではなく lymphoglobulin との比較である。

(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) 該当無し

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

以上の海外での適応状況、ガイドラインの記載、臨床研究の結果から、再生不良性貧血に対する免疫抑制療法として、ウサギ ATG よりもウマ ATG が優れていることは明らかである。再生不良性貧血の診断基準、重症度分類、治療方針については、重症度分類において国内の分類は非重症症例をより詳細に分類しているということを除いては、ほぼ同様に規定されている(以下の表を参照。文献 11、16)。海外の臨床試験の適格基準は文献 3~5 のいずれの試験も Camitta らの基準の重症再生不良性貧血としており、上記の研究結果は日本人の重症再生不良性貧血患者においてもあてはまることが期待される。一方、中等症およびやや重症患者における ATGAM の効果については臨床試験の結果が乏しいのが現状である。しかし、日本の参照ガイドでは中等症であっても汎血球減少が進行する場合、あるいは血小板数が $5 \text{万}/\mu\text{L}$ 以下の場合には、治療開始が遅れると奏効率が低下するため、早期の ATG 投与を推奨しており(文献 16)、実際、同種同効薬のサイモグロブリンの適応症も「中等症以上の再生不良性貧血」となっている。参照ガイドに沿って ATGAM も同様の状況において使用されることが想定されるため、「中等症以上の再生不良性貧血」としての効能・効果の要望は妥当であると考えられる。また、日本人における ATGAM

の使用経験は 1990 年代の治験に限定されているが、同治験では ATG の単独投与であるにもかかわらず十分な奏効率が示されており、安全性も確認されている。

日本の重症度分類(文献 16)

stage 1 軽症 下記以外

stage 2 中等症 以下の 2 項目以上を満たす

網赤血球 60,000/ μ l 未満

好中球 1,000/ μ l 未満

血小板 50,000/ μ l 未満

stage 3 やや重症 以下の 2 項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする

網赤血球 60,000/ μ l 未満

好中球 1,000/ μ l 未満

血小板 50,000/ μ l 未満

stage 4 重症 以下の 2 項目以上を満たす

網赤血球 20,000/ μ l 未満

好中球 500/ μ l 未満

血小板 20,000/ μ l 未満

stage 5 最重症 好中球 200/ μ l 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす

網赤血球 20,000/ μ l 未満

血小板 20,000/ μ l 未満

国際的に広く用いられている Camitta らの分類(文献 11)

非重症 下記以外

重症 骨髓細胞密度が 25%未満で、以下の 2 項目以上を満たす。

網赤血球 20,000/ μ l 未満

好中球 500/ μ l 未満

血小板 20,000/ μ l 未満

最重症 重症の基準を満たし、かつ、好中球 200/ μ l 未満である。

<要望効能・効果について>

1) 同種同効薬のサイモグロブリンの適応症の一つである「中等症以上の再生不良性貧血」と同様の状況において使用されることが想定されるため、「中等症以上の再生不良性貧血」としての効能・効果が妥当である。なお、海外の研究は重症再生不良性貧血を対象としているものが多いが、海外の重症度分類は重症以外を non severe でひとまとめにしており、中等症に相当する分類が存在しない。日本の参照ガイドでは中等症であっても汎血球減少が進行する場合、あるいは血小板数が 5 万/ μ l 以下の場合には、治療開始が遅れると奏効率が低下するため、早期の ATG 投与を推奨している(文献 16)。

<要望用法・用量について>

1) 米国、加国の添付文書(文献 17、18)では 10~20mg/kg の 8~14 日間の投与となっているが、米国での臨床試験(文献 3)や英国ガイドライン(文献 11)などの記載をふまえ、診療現場の実状に合致している 40mg/kg の 4 日間の投与が適切と考えられる。なお、独国のガイドライン(文献 12)では 30mg/kg の 4 日間の用法が記載されているが、同記載の引用文献は 40mg/kg の 4 日間の投与を用いた米国の臨床試験であり、引用文献と記載が矛盾している。また、日本国内の治験において 20mg/kg の 8 日間投与での有効性が示されている(文献 6)。この用量は 40mg/kg の 4 日間の投与と総用量(160 mg/kg)が同じであり、日本人においても適切な用量と考えられる。

なお、低用量(10~20mg/kg)の頻回(8~14 回)投与から高用量(40mg/kg)の少数回投与(4 回)に移行した理由として、高用量少数回投与の臨床試験の結果を 1995 年に発表した Stephen らは血清病発症の頻度を低下させること、入院期間を短縮できることをあげている(文献 19)。

<臨床的位置づけについて>

1) 日本血液学会編集の血液専門医テキスト(文献 10)や再生不良性貧血診療の参照ガイド(文献 16)で推奨されているように、中等症以上の再生不良性貧血に対する免疫抑制療法として、主にシクロスポリンとの併用において第一選択薬として使用されることが想定される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 既に国内治験が実施されており、その結果を用いて申請が可能と考えられる。治験の治療成績は以下の論文(前述)に公表されている。

北村聖、浦部晶夫、浅野茂隆 et al. 再生不良性貧血に対する抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン U-ATG の効果 *Biotherapy* 1996;10:1082-1095 (文献 6)

日本国内の多施設共同の開発治験として、中等症以上の再生不良性貧血患者にウマ ATG(ATGAM)が 10mg/kg あるいは 20mg/kg で 8 日間投与された。56 症例が登録され、50 症例に治験薬が投与された。6 ヶ月の時点での中等度以上の改善率は 10 mg/kg/日投与群で 21.1%、20mg/kg/日投与群で 37.5%であった。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

- 1) 難病情報センター 再生不良性貧血
- 2) 太田晶子、島田直樹 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)臨床調査個人票による再生不良性貧血の基本的疫学特性の観察

分担研究報告書

3) Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011;365:430-438.

4) Afable MG II, Shaik M, Sugimoto Y, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. *Haematologica.* 2011;96:1269-1275.

5) Chang MH, Kim KH, Kim HS, et al. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia. *Eur J Haematol.* 2010;84:154-159.

6) 北村聖、浦部晶夫、浅野茂隆 et al. 再生不良性貧血に対する抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン U-ATG の効果 - 多施設共同臨床試験による臨床評価 - *Biotherapy* 1995;10:1082-1095.

7) Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2012;120:1185-1196.

8) Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y, et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. *Int J Hematol* 2017;105:578-586.

9) Schrier,SL. Treatment of aplastic anemia in adults. UpToDate (Sep 08, 2016)

10) 山崎宏人 成人特発性再生不良性貧血 日本血液学会編集 血液専門医テキスト 改訂第2版 南江堂 2015年 P182-187

11) Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016;172:187-207.

12) DGHO [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie] onkopedia gudelines Aplastic Anemia - Diagnostics and Therapy of Acquired Aplastic Anemia.

13) Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells Mol Dis.* 2015;55:40-47.

14) Kook H, Chung NG, Kang HJ, et al. Acquired aplastic anemia in Korean children: treatment guidelines from the Bone Marrow Failure Committee of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology. *Int J Hematol.* 2016;103:380-386.

15) Williams DA, Bennett C, Bertuch A, et al. Diagnosis and treatment of pediatric acquired aplastic anemia (AAA): an initial survey of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium (NAPAAC). *Pediatr Blood*

Cancer. 2014;61:869-874.

16) 中尾眞二、小島勢二、大橋春彦、et al. 再生不良性貧血診療の参照ガイド
平成26年度改訂版 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業特発
性造血障害に関する調査研究班

17) LIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ATGAM® (lymphocyte
immune globulin, anti-thymocyte globulin [equine]) sterile solution for
intravenous use only Initial U.S. Approval: 1981 (米国添付文書)

18) PRODUCT MONOGRAPH ATGAM® (lymphocyte immune globulin,
anti-thymocyte globulin [equine]) Concentrate for solution for infusion /
sterile solution - 50 mg/mL (For Intravenous Use Only) (加国添付文書)

19) Rosenfeld SJ, Kimball , Vining D, Young NS. Intensive
immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as
treatment for severe acquired aplastic anemia. Blood. 1995;85:3058-3065.