

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-29
	成分名 (一般名)	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン (JAN)
	販売名	ATGAM
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕 <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 適応外薬
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。)	中等症以上の再生不良性貧血
	用法・用量 (要望された 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。)

<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 <u>5,000</u> 人 <推定方法> 平成26年度衛生行政報告例において、再生不良性貧血の患者数（特定疾患医療受給者証所持者数）は11152人と報告されている。本剤の治療対象となる重症度が中等症以上の患者数は、太田らの報告に基づき、全患者数のうちおよそ半数と推定した〔太田ら、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）分担研究報告書〕。</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 } <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない { <input type="checkbox"/>承認済み <input checked="" type="checkbox"/>国内開発中止 <input type="checkbox"/>国内開発なし } （特記事項等） </p>
<p>意思 企業としての開発の</p>	<p> <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし （開発が困難とする場合、その特段の理由） 「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について」参照。 </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、分類した根拠について記載する。)</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 (上記に分類した根拠)</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命的疾患であり、致命的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 checked="" 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 type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（ウマ ATG）、および抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（ウサギ ATG）はいずれも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。ウサギ ATG 製剤（販売名：サイモグロブリン）は、本邦でも利用可能である。アメリカ国立衛生研究所（NIH）が実施したウマ ATG とウサギ ATG の無作為割付比較試験において、ウマ ATG が有効率、生存率のいずれにおいてもウサギ ATG と比較し、有意に優れていたということが示された（Scheinberg ら、2011）。臨床試験成績に基づき、複数の海外の治療ガイドラインにおいてウマ ATG が第一選択薬として推奨されている。しかしながら、この臨床試験で用いられたウマ ATG の用法・用量（40 mg/kg、4 日間投与）は、米国及びカナダを含めいずれの国の承認用法・用量とも異なっており、また、本剤は EU において承認を取得していないことから、欧米において標準的療法に位置づけられていると結論づけることは難しい。</p>
備考	

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

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。)

米国 英国 独国 仏国 加国 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を下線)		
米国	販売名 (企業名)	ATGAM (Pfizer)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 腎臓移植拒絶反応 <u>骨髄移植不適合患者における再生不良性貧血 (中等度から重度)</u>
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 腎臓移植拒絶反応 1日 10~15 mg/kg を 14 日間静脈投与する。さらに、隔日で 21 回まで投与することができる。 <u>再生不良性貧血</u> <u>1日 10~20 mg/kg を 8-14 日間静脈投与する。さらに、隔日で 21 回まで投与することができる。</u>
	備考	
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)
	効能・効果	<p>ロゼット形成細胞アッセイで測定される末梢 T リンパ球機能が減少している患者。</p> <p>A. コントロールされている臨床試験において、ATGAM は腎同種移植における免疫抑制作用を示した。拒絶反応時に従来の治療法を行った時に、急性拒絶反応の治療頻度を増やす。ATGAM は、最初の拒絶反応の発現を遅らせるための他の免疫抑制療法の補助的手段としても投与された。</p>

		<p>B. コントロールされていない臨床試験において、ATGAM は、T 細胞機能が減少した患者への投与することが望ましかった。<u>再生不良性貧血</u>、T 細胞悪性腫瘍、移植片対宿主病、皮膚、心臓、肝臓又は骨髄移植を受けた患者である。ベネフィットの事例報告は発表されているが、現在までに腎移植以外での安全性及び有効性を確立するためのコントロール試験は完了していない。</p>
	<p>用法・用量</p>	<p>腎同種移植を受ける患者</p> <p>成人腎同種移植を受ける患者は、毎日 10 - 30 mg/kg の ATGAM を投与する。小児に対する試験においては、毎日 5 - 25 mg/kg の ATGAM を投与する。ATGAM は最初の拒絶反応の発現を遅らせ、最初の拒絶反応の時期を遅らせるために使われる。急性拒絶反応の治療のために ATGAM を投与されたほとんどの患者は、移植の時点で ATGAM の投与を開始していなかった。</p> <p><i>同種移植の拒絶反応の発現を遅らせる</i>: 推奨用量は 1 日 15 mg/kg であり、14 日間投与する。その後 2 日に 1 回、28 日間に 21 回投与することになる。最初の投与は、移植の前又は後 24 時間以内に行う。</p> <p><i>拒絶反応に対する治療</i>: 最初の ATGAM の投与は、最初の拒絶反応の診断時まで遅らせることができる。推奨用量は、1 日 10~15 mg/kg であり、14 日間投与する。合計 21 回を上限とし追加で隔日投与を行うことができる。</p> <p>その他の同種移植</p> <p>ATGAM は肝移植患者に毎日 8~15 mg/kg 投与された。治療期間の平均は 13 日であった。心臓移植患者において、間歇的に毎日平均 8 mg/kg (5~10 mg/kg、治療期間の平均は 4 カ月、投与回数の平均は 29 回) 投与された。一時的に皮膚同種移植を受けた熱傷患者に対し、ATGAM は 10~15 mg/kg を最大 24 回投</p>

		<p>与された。全ての患者は、最初の ATGAM 投与を、移植の前又は後 24 時間以内に受けた。</p> <p><u>骨髄移植患者</u></p> <p>骨髄移植を受けた患者に対し、ATGAM はいくつかの異なる投与レジメンで投与された。通常、7~20 mg/kg の ATGAM を 3~14 回投与された。前処理のために、移植の 9 日前に最初に投与され、移植片対宿主病の予防のため移植後 7~30 日又は移植片対宿主病と診断された時に投与された。</p> <p><u>再生不良性貧血</u></p> <p><u>再生不良性貧血患者に対してはいくつかのレジメンで ATGAM が投与され、通常、10~20 mg/kg を 8~21 回投与であった。</u></p> <p>その他の適応症</p> <p>ATGAM はセザリー症候群、T 細胞白血病、ネフローゼ症候群の患者に投与された。長期間、断続的に複数の高用量を受けた患者もいたが、標準的な投与レジメンは確立されていない。</p>
	備考	
豪国	販売名（企業名）	ATGAM (Pfizer)
	効能・効果	ロゼット形成細胞アッセイで測定される末梢 T リンパ球機能が減少している腎臓移植患者
	用法・用量	<p>腎同種移植を受ける患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 同種移植の拒絶反応の発現を遅らせる <p>推奨用量は 1 日 15 mg/kg であり、14 日間投与し、その後 14 日間隔日投与する。28 日間に 21 回投与することになる。最初の投与は、移植の前又は後 24 時間以内に行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 拒絶反応に対する治療 <p>最初の ATGAM の投与は、最初の拒絶反応の診断時まで遅らせることができる。推奨用量は、1 日 10~15 mg/kg であり、14 日間投与する。合計 21 回を上限とし追加で隔日投与を行うことができる。</p> <p>通常、ATGAM は、一般に免疫反応を抑制するアザチオプリン及びコルチコステロイド</p>

			と併用する。ATGAM を反復投与している期間は、アレルギー反応の兆候がないか患者を注意深く観察すること。																																		
		備考																																			
<p>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。)</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>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドラインの根拠論文</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="5">英国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドラインの根拠論文</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドライン</td> <td></td> </tr> </table>				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	
		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

補足等なし。

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

補足等なし。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

補足等なし。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

補足等なし。

(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

補足等なし。

(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>

同種同効薬であるサイモグロブリンの効能・効果は「中等症以上の再生不良性貧血」であり、本剤も同様の状況において使用されることが想定される。また、本剤が承認されている米国及びカナダにおいて再生不良性貧血の承認を取得しており、要望効能・効果は妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

今回要望を受けた用法・用量は、本剤が承認されている米国及びカナダにおける用法・用量と異なっている。

<臨床的位置づけについて>

同種同効薬であるウサギ ATG 製剤（販売名：サイモグロブリン）が、本邦で利用可能である。NIH 主導の無作為割付比較試験（Scheinberg ら、2011）において、ウマ ATG が有効率、生存率のいずれにおいてもウサギ ATG と比較し、有

意に優れていたということが示され、複数の海外の治療ガイドラインにおいてウマ ATG が第一選択薬として推奨されているが、その用法・用量は本剤が承認されている米国及びカナダにおける承認用法・用量と異なること、また、本剤は EU において承認を取得していないことから、欧米において標準的療法に位置づけられているとは結論づけることは難しい。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

企業としては本項目への記載は不要と考える。

5. 備考

特記事項なし。

6. 参考文献一覧

追加文献なし。