

審査報告 (1)

平成 20 年 8 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名]	献血グロベニン-I -ニチャク
[一 般 名]	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（生物学的製剤基準）
[申 請 者 名]	日本製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 23 日
[剤型・含量]	1 瓶中に、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G を 500mg、2,500mg 又は 5,000mg 含む用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） （追加分のみ記載）
[申請時用法・用量]	通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。 （追加分のみ記載）
[特 記 事 項]	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

天疱瘡は、表皮細胞間の接着に必要なデスモグレインに IgG 自己抗体が結合してデスモグレインの機能が阻害されることにより、表皮細胞間接着に障害が生じ、表皮内に棘融解性水疱を生じる自己免疫性水疱性疾患である。臨床的には、皮膚に多発する弛緩性水疱、それに続発する進行性で難治性のびらん、鱗屑痂皮性局面、粘膜疹及び Nikolsky 現象が特徴として認められる。現在では、診断法及びステロイド剤を中心とする治療法の進歩により生命予後は著しく改善し、致死的な疾患ではなくなっているものの、再発・再燃を繰り返し長期間の闘病生活を余儀なくされるため、患者の QOL が低下した状態が長期間継続する疾患である。臨床症状、病理組織学的所見、免疫ブロット法による解析等により尋常性、増殖性、落葉状及び紅斑性の大きく 4 亜型に分類され、その他特殊な病型として疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡等が知られている。天疱瘡は厚生労働省特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されており、本邦には、約 3,000～4,000 人の天疱瘡患者が存在すると推定され、発病年齢は 45～55 歳に多く、性別では女性にやや多い（疾病対策研究会編集、難病の診断と治療指針 1〈三訂版〉：169-178, 2005）。病型別では尋常性天疱瘡が最も多く約 65%を占め、次いで落葉状天疱瘡が約 25%を占めると報告されている（稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究 平成 17 年度総括・分担研究報告書：45-56, 2006）。

天疱瘡の治療については、2005 年に稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班（以下、天疱瘡研究班）が改訂した治療指針（疾病対策研究会編集 難病の診断と治療指針 1〈三訂版〉：169-178, 2005、以下、天疱瘡治療指針）が最新の治療指針となっており、ステロイド剤の全身投与が第一選択とされている。しかし、ステロイド剤のみでは治療効果が不十分な患者、糖尿

病等の合併症のため大量のステロイド剤に不耐容な患者も存在し、治療に難渋する場合も多い。ステロイド内服療法単独では十分効果が得られない症例、又はステロイド剤減量時には、免疫抑制剤やジアフェニルスルホン（以下、DDS：4, 4'-diaminodiphenyl sulfone〈diaphenylsulfone〉）等の併用投与及び血漿交換療法が行われている。しかし、免疫抑制剤は天疱瘡に対する効能を取得しておらず、DDS は貧血等の重篤な副作用が問題とされている。また、血漿交換療法については実施可能な医療施設が限定されること、低 γ グロブリン血症を発現するためステロイド剤等により易感染状態にある患者に対して施行する場合には更なる注意が必要であること、等の問題が存在している。

一方、近年、海外において、天疱瘡に対して静注用免疫グロブリン（以下、IVIG：intravenous immunoglobulin）製剤の大量療法により臨床症状の改善やステロイド剤の減量効果が認められたことが報告されており（J Am Acad Dermatol 47: 358-363, 2002; J Am Acad Dermatol 45: 679-690, 2001; J Am Acad Dermatol 43: 1049-1057, 2000; Br J Dermatol 140: 865-874, 1999; Br J Dermatol 135: 128-129, 1996; Br J Dermatol 135: 862-863, 1996; Br J Dermatol 133: 289-293, 1995; Br J Dermatol 133: 1014-1016, 1995）、英国皮膚科学会の尋常性天疱瘡における治療ガイドライン（Br J Dermatol 149: 926-937, 2003）や米国及びカナダの皮膚科専門医による Consensus Statement（J Cutan Med Surg 10: 205-221, 2006; Arch Dermatol 139: 1051-1059, 2003）においては、IVIG 大量療法が、既存の治療法に抵抗性の患者における補助療法又は維持療法として推奨されている。

申請者は、以上の状況を踏まえ、本邦における天疱瘡の治療において、IVIG 製剤である乾燥ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン（献血グロベニン-I-ニチャク、以下、本剤）の大量療法が、① ステロイド剤等による既存治療では効果が不十分な患者に対して臨床症状の改善が期待できる、② ステロイド剤を速やかに減量させることによりステロイド剤に起因する副作用の軽減が期待できる、③ 血漿交換療法に比較して、患者に対する身体的・精神的負担が少ない、との点で臨床的に意義があると考え、開発するに至った。

本剤は本邦において 1991 年 7 月に、「無又は低ガンマグロブリン血症」、「重症感染症における抗生物質との併用」及び「特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）」の効能・効果で承認され、その後、「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）」及び「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」の効能・効果が承認されている。なお、2008 年 6 月現在、国内外において本剤を含め天疱瘡の適応が承認された IVIG 製剤はない。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

① 天疱瘡モデルマウスにおける効果（試験番号 NP0001 : 4.2.1.1）

尋常性天疱瘡の自己抗原であるデスモグレイン 3（以下、Dsg 3 : Desmoglein 3）を欠損した雄性 Dsg 3 ノックアウトマウスを Dsg 3 のマウス組換えタンパクで免疫し、抗 Dsg3 抗体の産生が確認された同マウスの脾細胞を、雄性 Rag 2^{*} ノックアウトマウス（免疫不全マウス）の静脈内に移植することにより、天疱瘡モデルマウスが作成された（J Clin Invest 105: 625-631, 2000）。

天疱瘡モデルマウスに、リン酸緩衝液（対照群）、本剤 400mg/kg 及び本剤 800mg/kg が脾細胞移植 1 日後から 1 日 1 回 5 日間静脈内投与された。すべての投与群において耳介、耳介周囲、眼瞼周囲、顎下周囲及び前肢にびらん、痂皮及び脱毛が認められ、また、被毛粗剛、皮膚緊張度の低下、自発運動の低下、体重減少が認められ、脾細胞移植 21 日後までにすべての動物が死亡した。各観察所見や死亡時期において、3 群間に差は認められなかった。

抗 Dsg 3 IgG 抗体価は脾細胞移植 11 日後より上昇が認められたが、本剤群では対照群と比較して、抗 Dsg 3 IgG 抗体価（Index 値〈平均値±標準誤差〉）が低値を示した（脾細胞移植 11 日後の抗体価〈例数〉：対照群 223.1±49.6〈4 匹〉、本剤 400mg/kg 群 131.5±23.8〈5 匹〉及び本剤 800mg/kg 群 140.1±22.8〈5 匹〉）。

<機構における審査の概略>

(1) 天疱瘡モデルマウスにおける本剤の効果について

申請者は、今回の効力を裏付ける試験で用いられた天疱瘡モデルマウスの適切性、及び天疱瘡モデルマウスで本剤の効果が認められなかった理由について、以下のように説明している。

① 天疱瘡モデルマウスの適切性

天疱瘡患者血清由来 IgG を新生仔マウスに投与することで天疱瘡モデルマウスを作成する方法も報告されているが（N Engl J Med 306: 1189-1196, 1982）、当該モデル体内には抗 Dsg 抗体産生細胞が存在しないことから、自己免疫疾患の治療薬の有効性を客観的に評価できない可能性があると考えた。一方、今回作成した天疱瘡モデルマウスでは、長期間に亘り抗 Dsg 3 IgG 抗体の産生が認められており、また、重層扁平上皮角化細胞膜への IgG の沈着や天疱瘡に特異的な皮膚のびらん、痂皮、休止期脱毛、口腔粘膜のびらんに伴う摂食障害が認められているため、適切な天疱瘡モデル動物となると考えた。

② 天疱瘡モデルマウスの各観察所見や死亡時期において、本剤により効果が認められなかった理由について

本剤のヒトにおける血中濃度半減期は約 18 日であるが（診療と新薬 19: 464-469, 1982）、 における血中濃度半減期は 日であり（未公表資料）、本剤が薬効を発揮する前

* recombination-activating gene 2 : 抗体及び T 細胞受容体の可変部遺伝子組換えに必要な遺伝子。この遺伝子の欠損マウスでは、T 細胞及び B 細胞が分化できず欠損するため重度の免疫不全が発生する。

に、異種タンパクに対する免疫反応により急速に血中から消失した可能性が考えられる。

また、効力を裏付ける試験で用いた天疱瘡モデルマウスの予備的検討において、本剤 [] 又は本剤 [] を計 [] 回行ったものの、明確な観察所見の改善が認められなかったため（未公表資料）、本剤の投与量又は投与頻度を増加させる試験は実施しなかった。

以上、効力を裏付ける試験で用いた天疱瘡モデルマウスの試験において、本剤は抗 Dsg 3 IgG 抗体の産生を抑制する可能性が示唆されたものの、観察所見の改善には至らなかったため、本剤の薬効評価は困難であると考えた。

なお、本剤の天疱瘡に対する作用機序として、i) 本剤の抗イディオタイプ抗体による作用、ii) IgG による Fc レセプターに対する非特異的ブロック作用、iii) ネガティブフィードバックによる自己抗体産生の抑制作用等が考えられているが、明確になっていない。

機構は、以下のように考える。

本剤の作用機序は明確となっておらず、効力を裏付ける試験で用いられた天疱瘡モデル動物の観察所見においても本剤の効果は認められていないため、提出された資料から本剤の効果を評価することは困難であると考えられる。

天疱瘡はデスモグレインを IgG 自己抗体が阻害することにより発症するため、申請者が提示した本剤の作用機序により有効性が認められる可能性は考えられるものの、非臨床試験において有効性は確認されていないため、今後の検討に期待したいと考える。

2) 薬物動態試験及び毒性試験成績の概要

非臨床における薬物動態試験及び毒性試験に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に関する資料は提出されていない。

2) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（NPB-01-01/DC-01）が評価資料として提出された。

(1) 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験番号 NPB-01-01/DC-01 : 5.3.5.1、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2<20[]年[]月～20[]年[]月>）

ステロイド療法[†]により臨床症状（重症度スコア）（表 1）の改善が認められなかった天疱瘡患者（目標症例数 75 例）を対象に、本剤の用量反応性、有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 27 施設で実施された。

[†] プレドニゾロン換算で 20mg/日以上投与

＜表 1 重症度スコア判定基準（天疱瘡研究班の天疱瘡治療指針の重症度判定基準を改変）＞

項目 スコア	皮膚病変部の面積 ^{a)}	水疱の新生数/日	口腔粘膜病変 ^{c)}
3	15%以上	5 個以上	30%以上
2	5 以上～15%未満	1～5 個未満	5 以上～30%未満
1	5%未満	時々 ^{b)}	5%未満
0	なし	なし	なし

a) 全体表面積に対する比率

b) 毎日ではないが、一週間のうち時々新生水疱の見られるもの

c) 背景調査期から口腔粘膜病変症状のみを呈する患者に対してはそのスコアを 2 倍する。途中から皮膚粘膜病変症状を呈しても口腔粘膜病変症状のスコアは 2 倍のままとする。ただし、途中から口腔粘膜病変症状のみとなった場合は 2 倍しない。

* 臨床症状（重症度スコア）の改善：

① 重症度スコアの合計が、治験薬投与第 1 日目の投与前値に比べ 1 以上下がったとき改善とした。

② 重症度スコアの一部の項目が 3 点のままであるが、その項目の臨床症状が改善したとき、改善とした。

** 臨床症状（重症度スコア）の不変：

重症度スコアの合計が、治験薬投与第 1 日目の投与前値に比べ同一で 2 週間続いたとき不変とした。

*** 臨床症状（重症度スコア）の悪化：

① 重症度スコアの合計が、治験薬投与第 1 日目の投与前値に比べ 1 以上上がったとき悪化とした。

② 重症度スコアの一部の項目が 3 点で、治験薬投与後その項目の臨床症状が更に悪化したとき、悪化とした。

用法・用量は、プラセボ、本剤 200mg/kg 及び本剤 400mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内点滴投与することとされ、投与終了後 80 日間の観察期間が設定された。

本試験では、早期有効中止、早期無効中止及び許容できない有害事象による中止の評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、中間解析は組入れ症例数が 45 例になったときに実施することとされた。優越性の評価は、有意水準を O'Brien-Fleming 型のアルファ消費関数を用いて中間解析時の解析対象症例数に基づいて設定し、主要評価項目であるプロトコール・オフまでの日数について、プラセボ群、200mg/kg 群及び 400mg/kg 群に対する対比係数を (-1, 0, 1) とした log-rank 検定により行うこととされた。無益性は、オッズ比を 1/6 とした帰無仮説の下で、プラセボ群と本剤 400mg/kg 群の 2 群比較として χ^2 検定を実施し、p 値（両側）が 0.05 未満であるか否かで評価することとされた。

総投与症例 45 例の観察期間が終了した時点で中間解析が行われ、本剤の優越性が検証されたため、効果安全性評価委員会から試験中止が勧告され、試験が中止された。

総投与症例 45 例（プラセボ群 15 例、本剤 200mg/kg 群 15 例及び本剤 400mg/kg 群 15 例）が Full Analysis Set (FAS) とされ、有効性解析集団及び安全性評価集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与後観察期の 80 日間におけるプロトコール・オフ^{*}までの日数は表 2、各群の Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、プロトコール・オフまでの日数について、対比係数を (-1, 0, 1) とした log-rank 検定の結果、有意差が認められた（両側有意水準：0.0114）。なお、本剤 200mg/kg 群及び本剤 400mg/kg 群とプラセボ群のプロトコール・オフ率を比較した log-rank 検定の p 値はそれぞれ 0.0293 及び 0.0009 であった。

* 治験薬投与後観察期の 80 日間で、臨床症状（重症度スコア）の不変又は悪化により（表 1 参照）、評価担当者がステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療（ステロイドパルス療法、免疫抑制剤、DDS、金製剤、血漿交換療法）を実施せざるを得ないと判断したとき

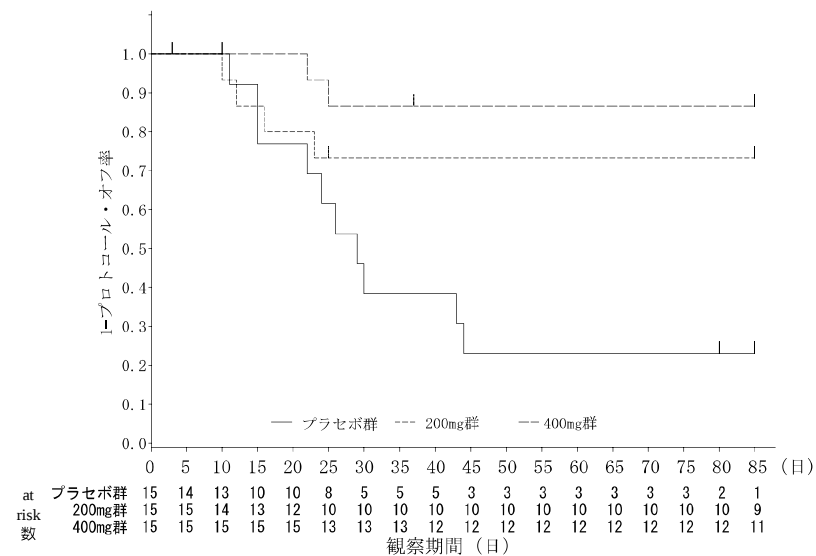
<表2 プロトコール・オフまでの日数>

投与群	例数	Kaplan-Meier 法による推定 プロトコール・オフまでの日数 (日)			85 日時点の (1-プロトコール・オフ率 ^{a)})	p 値 ^{b)}
		25%点	中央値	75%点		
プラセボ群	15	22	29	44	0.23	0.0011
200 mg/kg 群	15	23	—	—	0.73	
400 mg/kg 群	15	—	—	—	0.87	

—: not reached

^{a)} 打ち切りを考慮した累積プロトコール・オフ率の推定値

^{b)} 対比係数 (-1, 0, 1) の log-rank 検定 (両側)



<図1 各群の Kaplan-Meier 曲線>

安全性について、有害事象[§]はプラセボ群 93.3% (14/15 例)、本剤 200mg/kg 群 100.0% (15/15 例) 及び本剤 400mg/kg 群 66.7% (10/15 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されない有害事象 (以下、副作用) はプラセボ群 26.7% (4/15 例)、本剤 200mg/kg 群 40.0% (6/15 例) 及び本剤 400mg/kg 群 26.7% (4/15 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 3 及び表 4 に示した。

死亡例は本剤 200mg/kg 群に 1 例、肝不全による死亡が認められ、当該症例に認められた血中ビリルビン増加、血小板数減少、肝機能異常及び出血性素因について、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で「天疱瘡」が 2 例、「ALT 増加・AST 増加・ γ -GTP 増加・肝機能異常・結腸ポリープ」が 1 例、本剤 200mg/kg 群で「関節痛」が 1 例認められ、プラセボ群の「ALT 増加・AST 増加・ γ -GTP 増加・肝機能異常」については治験薬との因果関係は否定されなかった。

[§] 治験薬投与開始 43 日目までにプロトコール・オフとなった場合は 43 日目まで有害事象の発現が調査され、治験薬投与開始後 44 日以降にプロトコール・オフとなった場合はその時点までの有害事象の発現が調査された

＜表 3 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象＞

有害事象	プラセボ群 (15 例)		本剤 200mg/kg 群 (15 例)		本剤 400mg/kg 群 (15 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	93.3%	14	100.0%	15	66.7%	10
鼻咽頭炎	0.0%	0	26.7%	4	20.0%	3
ALT 増加	13.3%	2	20.0%	3	13.3%	2
AST 増加	13.3%	2	13.3%	2	13.3%	2
胃不快感	0.0%	0	0.0%	0	13.3%	2
天疱瘡	66.7%	10	20.0%	3	6.7%	1
発熱	20.0%	3	20.0%	3	6.7%	1
γ-GTP 増加	13.3%	2	20.0%	3	6.7%	1
白血球数増加	6.7%	1	20.0%	3	6.7%	1
肝機能異常	6.7%	1	13.3%	2	6.7%	1
血圧上昇	0.0%	0	13.3%	2	6.7%	1
便秘	0.0%	0	13.3%	2	6.7%	1
紫斑	13.3%	2	0.0%	0	6.7%	1
尿中ブドウ糖陽性	6.7%	1	20.0%	3	0.0%	0
末梢性浮腫	6.7%	1	20.0%	3	0.0%	0
関節痛	0.0%	0	20.0%	3	0.0%	0
血中尿素増加	6.7%	1	13.3%	2	0.0%	0
不眠症	6.7%	1	13.3%	2	0.0%	0
疼痛	0.0%	0	13.3%	2	0.0%	0
血中ビリルビン増加	0.0%	0	13.3%	2	0.0%	0

＜表 4 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用＞

副作用	プラセボ群 (15 例)		本剤 200mg/kg 群 (15 例)		本剤 400mg/kg 群 (15 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	26.7%	4	40.0%	6	26.7%	4
ALT 増加	6.7%	1	13.3%	2	6.7%	1
γ-GTP 増加	6.7%	1	13.3%	2	0.0%	0
肝機能異常	6.7%	1	13.3%	2	0.0%	0
血中ビリルビン増加	0.0%	0	13.3%	2	0.0%	0
発熱	13.3%	2	6.7%	1	0.0%	0

＜中間解析時から治験中止までに組み入れられた症例を含めた成績について＞

中間解析時から治験中止までの間に 16 例の患者が組み入れられたため、最終的に 61 例に本剤の投与が行われた。以下に、総投与症例 61 例における本剤の有効性及び安全性の試験成績を示した。

総投与症例 61 例（プラセボ群 20 例、本剤 200mg/kg 群 20 例及び本剤 400mg/kg 群 21 例）が FAS とされ、有効性解析集団及び安全性評価集団とされた。

有効性について、治験薬投与後観察期の 80 日間におけるプロトコール・オフまでの日数は表 5 のとおりであった。

＜表 5 プロトコール・オフまでの日数＞

投与群	例数	Kaplan-Meier 法による推定 プロトコール・オフまでの日数 (日)			85 日時点の (1-プロトコール・オフ率 ^{a)})	p 値 ^{b)}
		25%点	中央値	75%点		
プラセボ群	20	24.0	43.5	—	0.39	<0.001
200 mg/kg 群	20	31.0	—	—	0.75	
400 mg/kg 群	21	—	—	—	0.90	

—: not reached

^{a)} 打ち切りを考慮した累積プロトコール・オフ率の推定値

^{b)} 対比係数 (-1, 0, 1) の log-rank 検定 (両側)

安全性について、有害事象**はプラセボ群 95.0%（19/20 例）、本剤 200mg/kg 群 95.0%（19/20 例）及び本剤 400mg/kg 群 71.4%（15/21 例）に認められ、副作用はプラセボ群 25.0%（5/20 例）、本剤 200mg/kg 群 35.0%（7/20 例）及び本剤 400mg/kg 群 28.6%（6/21 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 6 及び表 7 に示した。

＜表 6 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象＞

有害事象	プラセボ群 (20 例)		本剤 200mg/kg 群 (20 例)		本剤 400mg/kg 群 (21 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	95.0%	19	95.0%	19	71.4%	15
鼻咽頭炎	5.0%	1	20.0%	4	19.0%	4
ALT 増加	10.0%	2	20.0%	4	14.3%	3
胃不快感	0.0%	0	0.0%	0	14.3%	3
AST 増加	10.0%	2	10.0%	2	9.5%	2
血中乳酸脱水素酵素増加	5.0%	1	5.0%	1	9.5%	2
頭痛	0.0%	0	5.0%	1	9.5%	2
天疱瘡	55.0%	11	20.0%	4	4.8%	1
発熱	15.0%	3	15.0%	3	4.8%	1
γ-GTP 増加	10.0%	2	15.0%	3	4.8%	1
末梢性浮腫	5.0%	1	15.0%	3	4.8%	1
白血球数増加	5.0%	1	15.0%	3	4.8%	1
不眠症	5.0%	1	10.0%	2	4.8%	1
肝機能異常	5.0%	1	10.0%	2	4.8%	1
血圧上昇	0.0%	0	10.0%	2	4.8%	1
便秘	0.0%	0	10.0%	2	4.8%	1
クッシング様	10.0%	2	0.0%	0	4.8%	1
紫斑	10.0%	2	0.0%	0	4.8%	1
尿中ブドウ糖陽性	5.0%	1	20.0%	4	0.0%	0
関節痛	0.0%	0	15.0%	3	0.0%	0
血中尿素増加	5.0%	1	10.0%	2	0.0%	0
疼痛	0.0%	0	10.0%	2	0.0%	0
血中ビリルビン増加	0.0%	0	10.0%	2	0.0%	0
胆石症	10.0%	2	0.0%	0	0.0%	0
注射部位腫脹	10.0%	2	0.0%	0	0.0%	0

＜表 7 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用＞

副作用	プラセボ群 (20 例)		本剤 200mg/kg 群 (20 例)		本剤 400mg/kg 群 (21 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	25.0%	5	35.0%	7	28.6%	6
頭痛	0.0%	0	0.0%	0	9.5%	2
ALT 増加	5.0%	1	15.0%	3	4.8%	1
γ-GTP 増加	5.0%	1	10.0%	2	0.0%	0
肝機能異常	5.0%	1	10.0%	2	0.0%	0
血中ビリルビン増加	0.0%	0	10.0%	2	0.0%	0
発熱	10.0%	2	5.0%	1	0.0%	0

死亡例は本剤 200mg/kg 群に 1 例、肝不全による死亡が認められ、当該症例に認められた血中ビリルビン増加、血小板数減少、肝機能異常及び出血性素因について、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群で「天疱瘡」が 2 例、「ALT 増加・AST 増加・γ-GTP 増加・肝機能異常・結腸ポリープ」が 1 例、本剤 200mg/kg 群で「天疱瘡」が 1 例、「関節痛」が 1 例認められ、プラセボ群の「ALT 増加・AST 増加・γ-GTP 増加・肝機能異常」は治験薬との因果関係は否定されなかった。

** 治験薬投与開始 43 日目までにプロトコル・オフとなった場合は 43 日目まで有害事象の発現が調査され、治験薬投与開始後 44 日以降にプロトコル・オフとなった場合はその時点までの有害事象の発現が調査された

<機構における審査の概略>

(1) 臨床的位置づけについて

機構は、天疱瘡治療に対する本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

天疱瘡治療指針では、軽症例に対しては、ステロイド剤 10～20mg/日、局所療法（抗生物質含有軟膏及びステロイド軟膏）及び DDS を使用するとされている。中等症例に対してはステロイド剤 20～40mg/日、重症例に対してはステロイド剤 30～60mg/日を投与するが、有効である場合には減量し、補助療法として免疫抑制剤を併用し、中等症以上でステロイド剤が効果不十分な場合には免疫抑制剤、血漿交換療法又は γ -グロブリン療法を併用するとされている。また、再発・再燃時にはまずステロイド剤を増量し、必要に応じて、免疫抑制剤、血漿交換療法又は γ -グロブリン療法を併用する。これらの効果が不十分な場合に、ステロイドパルス療法やステロイド剤+免疫抑制剤+血漿交換療法（又は γ -グロブリン療法）を実施する。

これら天疱瘡に対する主な治療法（ステロイド剤、免疫抑制剤及び血漿交換療法）は免疫を抑制するため、易感染性に注意する必要がある。本剤はステロイド剤に代わるものではないが、中等症以上の患者に対し免疫抑制剤や血漿交換療法と同様に補助療法の選択肢となり、ステロイド剤との併用で寛解に導き、さらにステロイド剤の使用量を抑制できる可能性があると考ええる。

したがって、本剤は、① ステロイド剤で効果不十分な患者、② 糖尿病や感染症のため十分量のステロイド剤を投与できない患者、③ ステロイド剤が減量困難な患者、④ 免疫能の抑制が重大な結果につながることで危惧されるためにステロイド剤と免疫抑制剤の併用が困難な患者、⑤ 免疫抑制剤及び血漿交換療法の実施が困難な患者、に使用されると考えられる。ただし、本剤はヒト血液を原料としているため、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないことから、その使用についてはリスク・ベネフィットを十分に考慮し、必要最小限の使用に留める必要があると考ええる。

機構は、以下のように考える。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績より、20mg/日以上ステロイド剤を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められない天疱瘡患者に対する本剤の有効性は期待できると考える（「(2) 有効性について」の項参照）。しかし、ステロイド剤に不耐容又は効果不十分な天疱瘡患者に対し、現在血漿交換療法等の治療選択肢が存在しているにもかかわらず、臨床試験では本剤と既存治療との比較が行われていないため、これらの患者に対して本剤は選択肢の一つとはなり得るものの、既存治療との位置付けは明らかではないと考える。また、安全性の観点からは、本剤はヒト血液を原料としており、未知のウイルス等の感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本剤の使用についてはその必要性を十分に考慮する必要があると考えている。

(2) 有効性について

① 主要評価項目について

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の主要評価項目が「治験薬投与後観察期の80日間におけるプロトコール・オフまでの日数」と設定されていたことから、機構は、「プロトコール・オフまでの日数」を指標として有効性評価を行うことの妥当性について、以下に検討した。

i) プロトコール・オフの定義について

プロトコール・オフの定義として、「臨床症状の不変又は悪化により、評価担当者がステロイドの増量、種類の変更又は他の追加治療を実施せざるを得ないと判断したとき」とされていることから、「追加治療を実施せざるを得ない」と判断する基準について、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験においてどのように設定したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

「臨床症状の不変及び悪化」の定義は「＜提出された資料の概略＞ (1) 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験」の項 表1のとおりであるが、「追加治療の必要性」の判断は評価担当者の裁量とした。そのため、臨床症状（重症度スコア）が不変又は悪化したにもかかわらずプロトコール・オフとならなかった患者も7例認められたが、ア) 重症度スコアは不変又は悪化であるが、皮膚病変部の面積は明らかに軽快している、イ) 天疱瘡の病態が比較的軽度である、ウ) 合併症を考慮した、ことを理由として追加治療は実施されず、プロトコール・オフとは判断されなかった。

ii) プロトコール・オフまでの日数を有効性評価の指標とすることについて

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の主要評価項目を「治験薬投与後観察期の 80 日間におけるプロトコール・オフまでの日数」と設定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の対象患者は、ステロイド剤20mg/日以上で臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者であるため、ステロイド剤に不耐容又は効果不十分な患者であると考えられ、治験薬の投与によりステロイド剤の増量や追加治療を実施することなく現行治療が継続できるということは、臨床症状の改善又は改善の兆しが認められていることであり、臨床的に意義があると考ええる。そのため、臨床症状の不変又は悪化により治療を変更（ステロイド剤の増量や追加治療）せざるを得ないと評価担当者が判断した日までの期間、すなわちプロトコール・オフまでの日数を主要評価項目とすることにより、本剤の有効性を評価することとした。

実際に、治験薬の投与が行われた61例（中間解析後に組み入れられた患者も含む）においてプロトコール・オフとなった患者とプロトコール・オフとならなかった患者の重症度スコアの変化を比較すると表8のとおりであり、プロトコール・オフとなった患者では投与前と比較して終了時（プロトコール・オフ時）には臨床症状が悪化しており、プロトコール・オフとならなかった患者では臨床症状の改善が認められた。したがって、プロトコール・オフとならないことは臨床症状が改善したことを示す指標であり、臨床的に意義が

あるものと考えた。

＜表8 臨床症状（重症度スコアの合計）の変化＞

	投与前	終了時 ^{a)}	変化率
プロトコール・オフとならなかった患者（43例）	3.5±1.26	1.6±1.38	51.1±42.34%
プロトコール・オフとなった患者（18例）	3.9±1.98	4.7±2.11	-21.9±17.05%

^{a)} プロトコール・オフとならなかった患者は85日目又は中止時のデータ、プロトコール・オフとなった患者はプロトコール・オフ時のデータ

機構は、i) 及び ii) を踏まえて、申請者が定義したプロトコール・オフは客観的な指標ではないこと、また申請者が各評価者の判断基準を統一するための方策を講じていなかったため評価者によって判断基準に差異があることが懸念されることから、個々の患者においてプロトコール・オフと判断された理由を病態の重症度との関係から確認し、判定の状況について以下のとおり検討した。なお、対象は本剤の投与が行われた61例（中間解析後に組み入れられた患者も含む）とした。

プロトコール・オフと判断された患者18例（プラセボ群11例、本剤200mg/kg群5例及び本剤400mg/kg群2例）のうち13例（プラセボ群10例、本剤200mg/kg群3例及び本剤400mg/kg群0例）では、プロトコール・オフと判断されるまでに重症度スコアの治験薬投与開始前からの悪化が認められていたが、重症度スコアが不変のままプロトコール・オフと判断された患者が5例認められた（表9）。反対に、プロトコール・オフと判断されなかった患者43例（プラセボ群9例、本剤200mg/kg群15例及び本剤400mg/kg群19例）のうち、重症度スコアが不変又は悪化していた患者が7例認められた（表10）。重症度スコアが改善したにもかかわらずプロトコール・オフとされた患者は認められなかった。

＜表9 重症度スコアが不変のままプロトコール・オフと判断された患者とその判断根拠＞

投与群	重症度スコア		プロトコール・オフ までの日数	プロトコール・オフと判断した理由
	投与開始前	プロトコール・オフ時		
プラセボ	4	4	15 日	治験薬投与してから症状に全く変化が認められなかったため
200mg/kg	9	9	12 日	皮膚病変部の面積が 17%から 20%に拡大してきたため悪化と判断
200mg/kg	1	1	23 日	皮膚病変部の面積が 3%から 4%に拡大してきたため悪化と判断
400mg/kg	3	3	25 日	口腔粘膜病変面積は 8%から 5%に減少したもののその後の症状の軽快が認められないため
400mg/kg	2	2	22 日	口腔粘膜病変面積は 1%から 0.5%に減少したもののその後の症状の軽快が認められないため

＜表10 重症度スコアが不変又は悪化したにもかかわらずプロトコール・オフと判断されなかった患者とその判断根拠＞

投与群	重症度スコア		プロトコール・オフと判断されなかった理由
	投与開始前	投与開始後 85 日目	
プラセボ	2	2	皮膚病変部の面積の改善が認められたため
プラセボ	1	1	天疱瘡の病態が比較的軽度のため
200mg/kg	2	2	皮膚病変部の面積の改善が認められ、かつ、天疱瘡の病態が比較的軽度のため
200mg/kg	2	2	天疱瘡の病態が比較的軽度であり、かつ、合併症の高血圧を考慮したため
200mg/kg	2	2	天疱瘡の病態が比較的軽度であり、かつ、合併症の高血圧を考慮したため
400mg/kg	3	4	皮膚病変部の面積の改善が認められ、かつ、合併症の糖尿病を考慮したため
400mg/kg	2	2	水疱の新生数は増悪しているが皮膚病変部の面積の改善が認められたため

また、重症度スコアの悪化又は不変によってプロトコール・オフと判断された患者において、悪化又は不変の基準に該当してからプロトコール・オフと判断されるまでの日数を表11に示した。

<表11 重症度スコアが悪化又は不変の基準に該当してからプロトコール・オフと判断されるまでの日数>

	0日	1日	2日	3日	4日	7日	8日	21日	計
プラセボ群	5例	1例	1例	2例	0例	1例	0例	1例	11例
本剤200mg/kg群	2例	0例	0例	0例	1例	1例	1例	0例	5例
本剤400mg/kg群	0例	0例	0例	0例	0例	2例	0例	0例	2例

以上の検討を踏まえると、プロトコール・オフの判断には、多くの患者で重症度スコアの推移が反映されているものの、重症度スコアが不変又は悪化であるにもかかわらず合併症等の懸念から経過観察とされプロトコール・オフされなかった患者も存在したこと、また、悪化又は不変の基準に該当してからプロトコール・オフと判断されるまでの日数にばらつきがあることから、「プロトコール・オフまでの日数」は評価担当者による主観的判断に大きく左右される指標であり、臨床症状の改善を定量的に評価できる指標とは言い難いと考える。プロトコール・オフは治療効果不十分時に次の治療への移行を臨床医が判断した時点を示しているものであるため、臨床現場での判断に即してはいるものの、各臨床医の主観にゆだねられる部分があり、臨床試験における薬効評価という観点からは必ずしも適切な指標ではなかったと判断せざるを得ない。

したがって、機構は、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の主要評価項目における試験結果の評価には脆弱性があると考え。一方で、本邦の天疱瘡患者数は約3,000～4,000人と推定されており、その中でも本剤の適応患者となるステロイド剤に不耐容な患者又は効果不十分な患者はさらに限られることを考慮し、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の副次的評価項目である臨床症状（重症度スコア）及びステロイド剤投与量の推移について検討すると共に患者毎の推移も個別に確認し、さらに第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験のプロトコール・オフ後又は試験終了後の経過についての調査結果も踏まえて、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験での本剤の有効性を総合的に評価することを試みることにした。

② 重症度スコアによる有効性評価

i) 臨床症状評価のための重症度スコア

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において有効性評価のための臨床症状の指標として使用された重症度スコアの判定基準（「<提出された資料の概略> (1) 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験」の項 表1参照）は、表12に示す天疱瘡治療指針の重症度判定基準を改変したものであったことから、その理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

<表12 重症度スコア判定基準（天疱瘡研究班の天疱瘡治療指針の重症度判定基準）>

項目 スコア	皮膚病変部の面積 ^{a)}	Nikolsky 現象 ^{b)}	水疱の新生数/日	天疱瘡抗体価		口腔粘膜病変 ^{d)}
				間接蛍光抗体法	ELISA (インデックス値)	
3	15%以上	顕著	5個以上	640倍以上	150以上	30%以上
2	5以上～15%未満	陽性	1～5個未満	40～320倍	50～150未満	5以上～30%未満
1	5%未満	一部にわずか	時々 ^{c)}	40倍未満	50未満	5%未満
0	なし	なし	なし	検出されない	正常値内	なし

5項目の合計スコアより判定（軽症：5点以下、中等症：6～9点、重症：10点以上）

^{a)} 全体表面積に対する比率

^{b)} 一見正常な部位に横滑りの圧力がかかることで表皮が剥離し、水疱、びらんを形成する現象

^{c)} 毎日ではないが、一週間のうち時々新生水疱の見られるもの

^{d)} 粘膜病変が主病変である尋常性天疱瘡では重症度分類においてスコアを2倍とする。又は明らかな摂食障害の認められるものはスコアにかかわらず重症と判断する。

判定項目からNikolsky現象と天疱瘡抗体価を除いた理由は、Nikolsky現象については、測定により新たなびらんを発生させる可能性が高いため患者の苦痛を考慮し、また、天疱瘡抗体価については、抗体価の低下又は上昇が実際の臨床症状の改善又は悪化と関連しないことがあるため治療効果の判定としての意義は少ないと考え、臨床症状の重症度判定に含めないこととした。

また、天疱瘡研究班の判定基準では「粘膜病変が主病変である尋常性天疱瘡では重症度分類において（口腔粘膜病変のスコアを）2倍する」となっているが、「主病変」の基準が明確ではないため、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験においては「背景調査期から口腔粘膜病変症状のみを呈する患者」とした。なお、天疱瘡研究班の判定基準で口腔粘膜病変のスコアを2倍する理由について、天疱瘡研究班の研究者の説明によると、皮膚病変の評価項目が3項目であるのに対し、口腔粘膜病変の評価項目は1項目であり、口腔粘膜病変のみを有する患者では病勢を重症度に反映できない可能性があること、口腔粘膜病変を有する患者では摂食障害によりQOLが低下し、さらに栄養不全に陥るため、重症度に加重評価する必要があることによるものである。

機構は、以下のように考える。

Nikolsky現象を臨床症状の評価に含めなかったことについては、病態の推移を確認するものではなく、新規診断時に実施される項目であると考えられるのでやむを得ないと考えられる。天疱瘡抗体価については、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における天疱瘡抗体価の推移と重症度スコアの推移を比較検討したところ、抗体価が病勢を反映していると思われる患者も多く認められるものの、抗体価が必ずしも病勢と一致しない患者も認められたこと、また天疱瘡抗体価の推移については別途評価されていることから、治療効果を評価するための重症度スコアに含めなかったことに大きな問題はないと考える。

したがって、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で天疱瘡研究班の重症度判定基準の判定基準を一部改変した判定基準を使用したことについて大きな問題はなく理解可能であると考え。なお、本来であれば、今回用いた重症度スコアにより、病変の推移が評価できるか探索的に確認した上で第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の評価項目として用いることがより望ましかったものとする。

ii) 重症度スコア及び天疱瘡抗体価の変化

本剤の投与が行われた 61 例（中間解析後に組み入れられた患者も含む）の天疱瘡患者における重症度スコアの変化及び変化量の群間差を表 13 及び表 14 に、天疱瘡抗体価の変化を表 15 に示した。

<表 13 重症度スコアの変化>

		プラセボ群 (20 例)	本剤 200mg/kg 群 (20 例)	本剤 400mg/kg 群 (21 例)
皮膚病変部の面積	投与開始前	1.3±0.8	1.4±0.8	1.5±0.9
	終了時 (中止時) ^{a)}	1.2±0.8	0.7±1.0	0.7±0.8
	変化量	-0.1±0.8	-0.7±0.9	-0.8±0.8
水疱の新生数/日	投与開始前	1.0±0.8	1.0±1.0	1.0±1.0
	終了時 (中止時) ^{a)}	1.1±0.9	0.6±1.0	0.4±0.6
	変化量	0.2±0.9	-0.4±0.9	-0.6±1.0
口腔粘膜病変	投与開始前	1.0±1.2	1.1±0.9	0.9±1.0
	終了時 (中止時) ^{a)}	1.0±1.2	0.8±0.9	0.6±0.8
	変化量	-0.1±0.6	-0.4±0.6	-0.3±0.5
合計	投与開始前	3.6±1.3	3.7±2.0	3.7±1.2
	終了時 (中止時) ^{a)}	3.5±2.1	2.2±2.6	1.9±1.4
	変化量	-0.1±1.8	-1.5±1.9	-1.8±1.5

平均値±標準偏差

^{a)} プロトコール・オフ後に中止した患者は、プロトコール・オフ時のスコアを用いて算出

<表 14 重症度スコアの変化量の差>

本剤 200mg/kg 群-プラセボ群	本剤 400mg/kg 群-プラセボ群
-1.4 [-2.58, -0.22]	-1.8 [-2.79, -0.73]

変化量の平均値の差 [95%信頼区間]

<表 15 天疱瘡抗体価の変化>

		プラセボ群 (20 例)	本剤 200mg/kg 群 (20 例)	本剤 400mg/kg 群 (21 例*)
抗 Dsg1 抗体	投与開始前	131.0 (6, 1,620)	88.5 (0, 380)	98.0 (0, 2,820)
	終了時 (中止時) ^{a)}	106.0 (0, 1,260)	19.0 (0, 480)	43.0 (0, 2,380)
	変化量	-23.0 (-526, 424)	-16.0 (-193, 260)	-6.0 (-620, 380)
抗 Dsg3 抗体	投与開始前	19.5 (0, 2,160)	91.0 (0, 2,940)	111.0 (0, 1,240)
	終了時 (中止時) ^{a)}	20.0 (0, 2,220)	64.0 (0, 800)	80.0 (0, 1,400)
	変化量	0.0 (-1,480, 60)	-16.5 (-2,803, 400)	-2.0 (-900, 160)

中央値 (最小値, 最大値)

^{a)} プロトコール・オフ後に中止した患者は、プロトコール・オフ時のスコアを用いて算出

機構は、本剤群の各重症度スコアの変化量はプラセボ群よりも大きく、本剤により臨床症状が改善される可能性が示唆されたと考える。また、投与開始前の合計重症度スコアで調整した各用量群とプラセボ群との合計重症度スコアの変化量の差 [95%信頼区間] は、それぞれ-1.38 [-2.47, -0.29] 及び-1.73 [-2.81, -0.66] であった。一方、抗体価については、臨床症状 (重症度スコア) と異なり、本剤投与により抗体価が必ずしも低下していなかった。

③ ステロイド剤の減量効果について

本剤の投与が行われた 61 例 (中間解析後に組み入れられた患者も含む) の天疱瘡患者におけるステロイド剤の投与量の変化を表 16 及び図 2 に示した。

<表 16 ステロイド剤の量の変化>

		プラセボ群 (20 例)	本剤 200mg/kg 群 (20 例)	本剤 400mg/kg 群 (21 例*)
ステロイド剤の量	投与開始前	27.50±9.67	23.75±10.87	27.43±11.11
	終了時 (中止時) ^{a)}	27.53±9.67	21.28±7.79	20.95±11.09
	変化量	0.03±7.81	-2.48±9.00	-6.48±12.91

平均値±標準偏差

^{a)} プロトコール・オフ後に中止した患者は、プロトコール・オフ時のスコアを用いて算出

*新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前: 20 例)