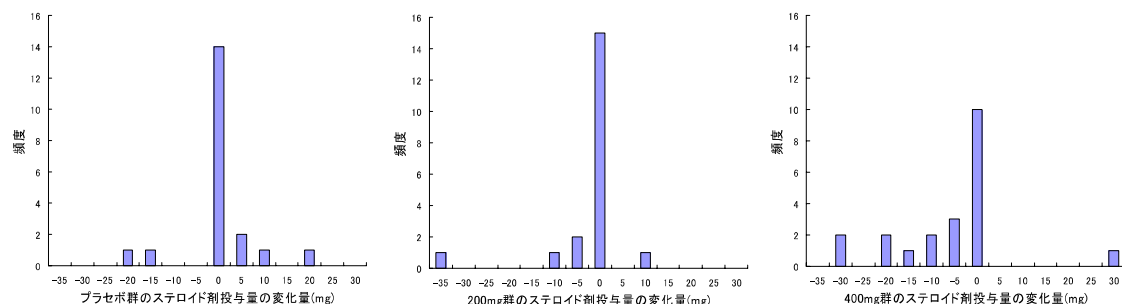




＜図 2 ステロイド剤投与量の変化量（頻度分布）＞

機構は、ステロイド剤の投与量の変化について、プラセボ群に比べ本剤群、特に 400mg/kg 群においてステロイド剤の減量が行われた患者が多い傾向が認められたことから、本剤によりステロイド剤の減量効果が得られる可能性があることが示唆されたと考える。

天疱瘡患者においては、皮疹の軽快が認められない場合には少量であってもステロイド剤の減量は困難であり（Br J Dermatol 149: 926-937, 2003）、ステロイド剤長期投与時に発現する易感染性等の副作用は患者の安全性に係る重要な問題点であるため、本剤 400mg/kg 群でステロイド剤の減量が見込まれることについては、臨床的にも意義はあると考える。

ただし、免疫抑制剤や血漿交換療法等の既存の治療法との比較は行われていないため、本剤のステロイド剤減量効果について既存療法に対する位置づけは不明であると考ええる。

④ 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験終了後の推移について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では他の既存治療法との比較が行われていないこと、またプロトコール・オフとされた患者はその時点で試験を終了して別の既存治療が施されており、その後のデータ（ステロイド剤投与量、追加治療の種類、重症度スコアの推移等）が試験成績中に含まれていないことから、プロトコール・オフ後又は試験終了後の患者の病態の推移、受けた追加治療とその経過まで確認した上で、本剤投与の意義について検討する必要があると考えた。そのため、プロトコール・オフ後又は試験終了後の経過について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験終了後に、同意が得られた患者 50 例（プラセボ群 17 例、本剤 200mg/kg 群 14 例及び本剤 400mg/kg 群 19 例）に対する追跡調査を実施した（治験期間を含む追跡調査期間：プラセボ群 574～1,157 日〈平均 849 日〉、本剤 200mg/kg 群 569～1,150 日〈平均 862 日〉及び本剤 400mg/kg 群 552～1,101 日〈平均 830 日〉）。

患者の良好な状態が持続した期間を表 17 に示すように定義し、各項目についての追跡調査結果を表 18 に示した。

＜表 17 良好状態持続期間の定義＞

i) 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験でプロトコール・オフとならなかった患者	
治験薬投与 1 日目から臨床症状が初めて悪化 ^{a)} した時点までを良好状態持続期間とし、また、悪化していない場合は調査終了時点までを良好状態持続期間とした	
^{a)} 悪化の定義：	
悪化と評価された観察日が 2 回連続した場合、また、1 回のみ悪化と評価された場合は、天疱瘡治療剤の増量・変更又は追加療法が行われた場合。	
ii) 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験でプロトコール・オフとなった患者	
プロトコール・オフとなった時点までを良好状態持続期間とした	
iii) 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で中止した患者	
中止時点で重症度スコア合計点が悪化していれば、その時点までを良好状態持続期間とし、また、悪化していない場合は追跡調査時点で担当医が悪化と判断した時点までを良好状態持続期間とした	

＜表 18 追跡調査結果＞

		プラセボ群 (17 例)	本剤 200mg/kg 群 (14 例)	本剤 400mg/kg 群 (19 例)
良好状態を維持した割合 ^{a)}	割合 (例数)	16.7% (3/18 例)	37.5% (6/16 例)	26.3% (5/19 例)
良好状態持続期間 ^{a)}	中央値 (最小値, 最大値)	36 日 (3 日, 1,095 日)	545 日 (9 日, 1,051 日)	536 日 (21 日, 1,050 日)
症状の悪化回数	平均悪化回数/年	0.9 回	0.5 回	0.9 回
症状悪化時にステロイド剤 30mg/日以上が必要であった患者の割合	割合 (例数)	58.8% (10 例)	50.0% (7 例)	31.6% (6 例)
症状悪化時にステロイド剤 40mg/日以上が必要であった患者の割合	割合 (例数)	41.2% (7 例)	21.4% (3 例)	26.3% (5 例)
ステロイド剤総投与量	中央値 (最小値, 最大値)	12.2g (6.2g, 33.1g)	11.8g (2.1g, 17.5g)	9.5g (3.0g, 23.5g)
ステロイド剤 1 日投与量	中央値 (最小値, 最大値)	13.9mg (6.5mg, 36.8mg)	14.0mg (3.4mg, 30.3mg)	11.2mg (3.9mg, 22.2mg)
追加療法	割合 (例数)	100.0% (17 例)	100.0% (14 例)	100.0% (19 例)
ステロイド剤増量	割合 (例数)	29.4% (5 例)	21.4% (3 例)	26.3% (5 例)
ステロイド剤増量 +免疫抑制剤	割合 (例数)	29.4% (5 例)	57.1% (8 例)	52.6% (10 例)
ステロイド剤増量 +血漿交換療法	割合 (例数)	11.8% (2 例)	0.0% (0 例)	5.3% (1 例)
ステロイド剤増量 +免疫抑制剤 +血漿交換療法	割合 (例数)	29.4% (5 例)	21.4% (3 例)	15.8% (3 例)

^{a)} 追跡調査の同意がとれていないが、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績を基に計 3 例のデータも含め算出 (プラセボ群 1 例及び本剤 200mg/kg 群 2 例)

プラセボ群に比べ本剤群で患者の良好な状態が長期に亘り持続した。また、症状の悪化回数に差は認められないものの、症状が悪化した場合にはステロイド剤が増量される場合が多いが、本剤群ではステロイド剤を 30mg/日以上及び 40mg/日以上に増量しなかった患者は少なく、累積投与量が少なくなる可能性が示唆された。

また、ステロイド剤の減量の程度に関して、プロトコール・オフしなかった患者 33 例 (プラセボ群 5 例、200mg 群 11 例及び 400mg 群 17 例) を対象に、患者の良好状態持続期間中のステロイド剤投与量について検討し、表 19 に示した。

＜表 19 プロトコール・オフしなかった患者における良好状態持続期間のステロイド量の変化＞

		プラセボ群 (5 例)	本剤 200mg/kg 群 (11 例)	本剤 400mg/kg 群 (17 例)
ステロイド剤の量	投与開始前	25.0±7.1mg	23.6±12.1mg	25.9±10.6mg
	良好状態持続最終評価時	8.6±3.6mg	8.5±5.7mg	8.6±7.0mg
	減少率	64.5±17.4%	58.8±29.8%	64.1±27.6%
良好状態持続期間		575.8±327.5 日	707.7±297.5 日	479.4±262.7 日

なお、追跡調査時に認められた副作用 (天疱瘡治療により新たに発現・悪化した症状) を表 20 に示した。

＜表 20 追跡調査における副作用＞

		プラセボ群 (17 例)	本剤 200mg/kg 群 (14 例)	本剤 400mg/kg 群 (19 例)
副作用	割合 (例数, 件数)	64.7% (11 例, 22 件)	42.9% (6 例, 18 件)	63.2% (12 例, 16 件)
2 件以上に認められた副作用 ^{a)}		低 γ -グロブリン血症 3 件 ムーンフェイス 2 件 単純ヘルペスの悪化 2 件	ステロイド性糖尿病 2 件 薬疹 2 件	クレアチニン値上昇 2 件 ムーンフェイス 2 件 高コレステロール血症 2 件
原因	ステロイド剤	件数	19 件	10 件
	免疫抑制剤	件数	5 件	7 件
	血漿交換療法	件数	0 件	1 件
	不明	件数	0 件	0 件

^{a)} 診療記録に記載されている事象名

機構は、追跡調査結果について、以下のように考える。

追跡調査結果については、臨床試験成績と同列に評価することはできないものの、表 18 より、追跡調査が可能であった患者においてプラセボ群に比べ本剤群の良好状態持続期間は長く、また、ステロイド剤が減量されていることが示唆されたものとする。また、プロトコル・オフしなかった患者では、症状が悪化するまでの期間、調査された全例でステロイド剤の減量が行われていたことも確認した。

⑤ 病型別による有効性について

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では、天疱瘡患者のうち尋常性天疱瘡（増殖性天疱瘡を含む）40 例及び落葉状天疱瘡（紅斑性天疱瘡を含む）21 例が組み入れられていたため、機構は、天疱瘡の病型別による本剤の有効性（重症度スコア及びステロイド剤の変化量）について、表 21～表 23 に示した。

＜表 21 重症度スコアの変化＞

		尋常性天疱瘡（増殖性天疱瘡を含む） (40 例)			落葉状天疱瘡（紅斑性天疱瘡を含む） (21 例)		
		プラセボ群 (13 例)	本剤 200mg/kg 群 (14 例)	本剤 400mg/kg 群 (13 例)	プラセボ群 (7 例)	本剤 200mg/kg 群 (6 例)	本剤 400mg/kg 群 (8 例)
皮膚病変部の面積	投与開始前	1.1±0.8	1.3±0.9	1.0±0.8	1.7±0.8	1.5±0.5	2.3±0.5
	終了時（中止時） ^{a)}	1.1±0.8	0.8±1.1	0.5±0.5	1.4±0.8	0.5±0.5	1.0±1.1
	変化量	0.0±0.6	-0.5±0.9	-0.5±0.8	-0.3±1.1	-1.0±0.9	-1.3±0.7
水疱の新生数/日	投与開始前	0.9±0.9	1.1±1.2	0.9±0.8	1.0±0.6	0.7±0.5	1.1±1.4
	終了時（中止時） ^{a)}	1.1±1.0	0.8±1.1	0.3±0.5	1.1±0.7	0.2±0.4	0.6±0.7
	変化量	0.2±1.1	-0.4±1.0	-0.6±0.8	0.1±0.7	-0.5±0.5	-0.5±1.3
口腔粘膜病変	投与開始前	1.5±1.1	1.6±0.6	1.5±1.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	終了時（中止時） ^{a)}	1.4±1.3	1.1±0.8	0.9±0.9	0.1±0.4	0.0±0.0	0.0±0.0
	変化量	-0.2±0.7	-0.5±0.7	-0.5±0.5	0.1±0.4	0.0±0.0	0.0±0.0
合計	投与開始前	4.0±1.3	4.3±2.0	3.8±1.1	2.7±0.8	2.2±0.8	3.4±1.5
	終了時（中止時） ^{a)}	3.9±2.4	2.9±2.8	2.0±1.3	2.7±1.1	0.7±0.8	1.6±1.7
	変化量	-0.1±1.9	-1.4±2.2	-1.8±1.4	0.0±1.5	-1.5±1.2	-1.8±1.8

平均値±標準偏差

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

＜表 22 重症度スコアの変化量の差＞

	尋常性天疱瘡（増殖性天疱瘡を含む） (40 例)	落葉状天疱瘡（紅斑性天疱瘡を含む） (21 例)
本剤 200mg/kg 群-プラセボ群	-1.4 [-3.00, 0.30]	-1.5 [-3.21, 0.21]
本剤 400mg/kg 群-プラセボ群	-1.8 [-3.14, -0.40]	-1.8 [-3.60, 0.10]

変化量の平均値の差 [95%信頼区間]

＜表 23 ステロイド剤の量の変化＞

		尋常性天疱瘡（増殖性天疱瘡を含む） （40 例）			落葉状天疱瘡（紅斑性天疱瘡を含む） （21 例）		
		プラセボ群 （13 例）	本剤 200mg/kg 群 （14 例）	本剤 400mg/kg 群 （13 例）	プラセボ群 （7 例）	本剤 200mg/kg 群 （6 例）	本剤 400mg/kg 群 （8 例）
ステロイド剤の 量	投与開始前	28.46±10.88	25.36±12.78	31.23±12.54	25.71±7.32	20.00±0.00	21.25±3.54
	終了時（中止時） ^{a)}	29.85±11.16	21.46±8.90	23.38±13.05	23.21±3.74	20.83±4.92	17.00±5.56
	変化量	1.38±7.79	-3.89±10.09	-7.85±15.93	-2.50±7.77	0.83±4.92	-4.25±5.66

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

以上のように、天疱瘡の病型別による本剤の有効性に大きな差異は認められないことを確認した。

⑥ 天疱瘡に対する本剤の有効性について

機構は、「① 主要評価項目について」の項で述べたように、主要評価項目である「プロトコール・オフまでの日数」において本剤400mg/日群のプラセボ群に対する優越性は示されているものの、プロトコール・オフという指標が客観性に欠ける指標であり、試験結果の評価には脆弱性があると考えた。しかし、対象疾患の希少性に鑑み、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における臨床症状及びステロイド剤の減量効果、また、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験後の追跡調査結果も踏まえて、本剤の有効性を総合的に評価することが必要であると考えた。その結果、上記②～⑤項の検討において、いずれも本剤の有効性が示唆されており、各患者における臨床症状等を個別に確認した結果も踏まえ、本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 本剤の安全性について

本剤の既承認効能・効果の承認後の市販後調査において、「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・効果に関しては、「グロベニン-Ⅰ（生物学的製剤基準：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）」において市販後調査が実施され、「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）」ではグロベニン-Ⅰ及び本剤の両製剤の市販後調査が実施された。また「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）」における「2g/kg 単回投与、適宜増減」の用法・用量追加時及び「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」については、本剤の市販後調査が実施された。

本剤及びグロベニン-Ⅰの各効能・効果承認時に実施された市販後調査における副作用発現状況を表 24 に、総計で 2 例以上に認められた重篤な副作用を表 25 に示した。

<表 24 各効能・効果取得時に実施された市販後調査における副作用発現状況>

効 能 ・ 効 果	全対象症例 ^{a)} における副作用発現率
無又は低ガンマグロブリン血症及び重症感染症における抗生物質との併用	1.4% (8 例/565 例)
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)	15.5% (34 例/219 例)
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） ^{b)}	7.5% (180 例/2,395 例)
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 ^{c)}	14.4% (660 例/4,590 例)
計	11.4% (882 例/7,769 例)

^{a)} 安全性評価対象症例

^{b)} 対象症例は 1 例を除き小児であり、「2g/kg 単回投与、適宜減量」の用法・用量追加後の市販後調査の累計

^{c)} 1999 年 6 月 16 日から 2008 年 1 月 9 日までの集計成績

<表 25 各効能・効果承認時に実施された市販後調査における総計で 2 例以上に認められた重篤な副作用発現状況>

	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (4,590 例) ^{a)}		無又は低ガンマグロブリン血症 (2 例)		重症感染症における抗生物質との併用 (563 例)		特発性血小板減少性紫斑病 (219 例)		川崎病 (2,395 例)		総計 (7,769 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	0.65%	30	0.00%	0	0.36%	2	0.00%	0	1.25%	30	0.80%	62
悪寒（戦慄を含む）	0.07%	3	0.00%	0	0.10%	1	0.00%	0	0.46%	11	0.19%	15
発熱	0.13%	6	0.00%	0	0.10%	1	0.00%	0	0.25%	6	0.17%	13
発疹（皮疹を含む）	0.11%	5	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.08%	2	0.09%	7
チアノーゼ	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.21%	5	0.06%	5
ショック	0.04%	2	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.08%	2	0.05%	4
嘔吐	0.04%	2	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.08%	2	0.05%	4
頻脈	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.13%	3	0.04%	3
血圧低下	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.13%	3	0.04%	3
振戦	0.00%	0	0.00%	0	0.10%	1	0.00%	0	0.08%	2	0.04%	3
無菌性髄膜炎	0.02%	1	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.08%	2	0.04%	3
ALT 増加	0.04%	2	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.04%	1	0.04%	3
AST 増加	0.04%	2	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.04%	1	0.04%	3
心不全（急性心不全を含む）	0.07%	3	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.04%	3
肝機能異常	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.08%	2	0.03%	2
アナフィラキシーショック	0.02%	1	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.04%	1	0.03%	2
悪心	0.04%	2	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.03%	2
発汗障害（汗疱）	0.04%	2	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.03%	2

^{a)} 1999 年 6 月 16 日から 2008 年 1 月 9 日までの集計成績

また、天疱瘡に対する今回の申請時用法・用量と同一の用法・用量である「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」に係る本剤の市販後調査成績（調査期間 1999 年 6 月 16 日から 2008 年 1 月 9 日まで）において、10 件以上認められた副作用を表 26 に示した。

<表 26 10 件以上認められた副作用>

副作用	発現件数	副作用	発現件数
合計	1,119	好中球数減少	17
頭痛	173	倦怠感	16
ALT 増加	130	肝機能異常	15
AST 増加	111	そう痒症	14
発熱	84	血小板数減少	14
発疹（皮疹を含む）	83	悪寒（戦慄を含む）	13
発汗障害（汗疱）	77	紅斑	13
白血球数減少	63	水疱	12
悪心	22	赤血球数減少	11
無菌性髄膜炎	20	好酸球数増加	11
嘔吐	17		

以上の点及び第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で認められた有害事象及び副作用から、機構は、本剤投与により、天疱瘡患者に対して特に注意すべき事象の発現は、現時点では認められないと考える。しかし、本剤のこれまでに実施された市販後調査において重篤な副作用も認められていることから、製造販売後も引き続き、副作用等の情報収集が必要であると考ええる。

また、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において治験薬との因果関係が否定されていない血小板数減少、血中ビリルビン増加等の病的状態から、最終的に肝不全^{††}により死亡に至った症例が認められているため、血小板数を含め本剤投与後の臨床検査値変動については製造販売後も注意して観察する必要があると考える。

さらに、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（「(1) 臨床的位置づけについて」の項参照）。しかし、他の治療法が使用できない場合もあると考えるため、本剤を使用せざるを得ない場合もあることは理解できるが、本剤の投与を考慮する場合、当該患者は既に前治療の影響で免疫抑制状態である可能性が高いことから、感染を引き起こした場合重篤な症状を呈する可能性も懸念されるため、投与後の経過を十分に観察する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

① 本剤の用法・用量について

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における本剤の用法・用量を 200mg/日及び 400mg/日 5 日間投与と設定した理由について、また、申請時用法・用量の設定根拠について、以下のよう

に説明している。

天疱瘡患者に対しステロイド剤と IVIG 製剤の併用により臨床症状の改善が認められたことが海外において報告されており、2g/kg を 3～5 日間に分割投与する報告が多く認められた（J 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）。また、本剤の既存効能に対する用法・用量は、特発性血小板減少性紫斑病では 200～400mg/kg/日 5 日連日投与、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多発性運動ニューロパチーを含む）（以下、CIDP：chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy）では 400mg/kg/日 5 日間連日投与であるため、天疱瘡に対しても同様な用法・用量で効果が認められる可能性があるとして判断し、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験においては、400mg/kg/日 5 日間連日投与、更に用量反応性を検討するためにその半量である 200mg/kg/日 5 日間連日投与を設定した。

また、より高用量・長期間の投与に関しては、本剤の CIDP 患者を対象とした臨床試験において、1 例の患者に本剤 400mg/kg/日 5 日間投与終了 3 日後に一過性脳虚血発作、24 日

^{††} 血中アルブミン値から肝機能は維持されていたと判断され第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験に組み入れられたが、本剤投与前より C 型慢性肝炎と診断されており、腹部画像診断などの定期診断は 3 年以上行っていなかった。本剤投与終了後 12 日目に血小板数減少を主とする病的状態となった際に、画像診断が行われ肝硬変と診断され、その後肝不全状態が持続・悪化し本剤投与終了後 72 日目に死亡に至った。

後に右視床小梗塞の発症が認められ、IVIG 製剤の大量投与による血液粘稠度の急激な上昇が脳血管障害に関与しているとの海外報告があることから（Neurology 42: 257-258,1992）、CIDP の効能承認時に「年齢及び症状に応じて適宜減量する。」と付記され、以降、400mg/kg/日 5 日間連日投与を超える用法・用量は認められていない。したがって、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では、安全性への配慮から、本剤 400mg/kg/日 5 日間投与を最高用量と設定した。

本剤の推奨用法・用量については、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績から、以下の i) ～ v) の理由で「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。」と設定した。

- i) 主要評価項目である治験薬投与後 80 日間におけるプロトコール・オフまでの日数について、プラセボ群に比べ、本剤 400mg/kg 群の優越性が検証されたが、本剤 200mg/kg 群の優越性は検証されなかった。
- ii) 最終的に本剤の投与が行われた 61 例において、治験薬投与開始後 85 日間におけるプロトコール・オフ率は本剤 400mg/kg 群で 9.5% (2/21 例) であり、プラセボ群 55.0% (11/20 例) に比べ有意に低かった。
- iii) 臨床症状（皮膚病変部の面積、水疱の新生数/日及び口腔粘膜病変）が本剤 400mg/kg 群において、速やかに改善され、治験薬投与後 85 日目の観察時点で有意な減少が認められた。
- iv) 本剤 400mg/kg 群のステロイド剤の投与量（平均値）の推移は、投与 1 日目の 27.4mg/日から、投与開始後 15 日目に 25.8mg/日と早期に減少しはじめ、43 日目に 22.5mg/日、85 日目で 18.4mg/日へと減少した。
- v) 有害事象の発現率は、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) であり、副作用の発現率はプラセボ群 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) と群間差は認められなかった。

機構は、本剤の既承認効能・効果に係る市販後調査における 1 日平均投与量と有害事象の関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CIDP における安全性定期報告（調査期間：1999 年 6 月 16 日～2008 年 1 月 9 日）の反復投与例 670 例のうち、1 日平均投与量が算出できた 3,588 調査票[※]における副作用発現率は、1 日平均投与量が 300mg/kg 以下で 6.6% (19/286 調査票)、301mg/kg～400mg/kg で 12.3% (282/2,298 調査票) 及び 401mg/kg 以上で 11.8% (118/1,004 調査票) であった。各 1 日平均投与量における副作用の種類及び重篤性に一定の傾向は認められなかった。

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績には種々の限界があると考えたものの、本剤の用法・用量については、第Ⅱ/Ⅲ相試験で臨床成績が得られている「本剤 200mg/kg、又は 400mg/kg

※ 1 クールで 1 調査票が収集された

の 5 日間連日点滴静注とし、年齢及び症状に応じて適宜増減する」を踏まえて判断することもやむを得ないとする。その上で、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項の検討内容から、重症度スコアの変化量及びステロイド剤の減量効果において、本剤 200mg/kg 群よりも本剤 400mg/kg 群の変化が大きい傾向が認められていること、用量増加に伴い安全性に特段の問題が指摘されていないことも考慮すると、明確ではないものの、本剤の用量として 400mg/kg を支持する結果が得られていると考えられる。

用法・用量の設定内容については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

② 本剤の追加投与について

米国における IVIG 療法の Consensus Statement (Arch Dermatol 139: 1051-1059, 2003) では、IVIG 2g/kg を 3 日間 (又は 5 日間) に分割投与し、臨床症状の改善が認められるまで 3~4 週毎に投与を行い、臨床症状の改善が認められた後は 6、8、10、12、14 及び 16 週間へ間隔を徐々に延長することとされている。また、カナダにおける IVIG 療法の Consensus Statement (J Cutan Med Surg 10: 205-221, 2006) では、IVIG 1~2g/kg を 3~5 日間に分割投与し、臨床症状の改善が認められるまで 4 週毎に投与を行い、臨床症状の改善が認められた後は 6、8、10、12、14 及び 16 週間へ間隔を徐々に延長することとされている。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の追跡調査において、本剤 400mg/kg を 5 日間連日点滴静注により、平均 830 日の調査期間で良好状態を持続した患者は 26.3% (5/19 例) であり、多くの患者で再発・再燃が認められている。しかし、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では反復投与の経験はなく、再発・再燃時の再治療又は再発・再燃の予防を目的とした、維持療法の必要性、有効性及び安全性は確立されていない。

機構は、本剤による再発・再燃時の再治療、又は再発・再燃の予防を目的とした維持療法の必要性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の作用機序は未だ明らかではないが、天疱瘡が自己免疫疾患であることを考慮すると、本剤はあくまで対症療法と考えるのが妥当であり、一旦寛解しても再発・再燃する可能性はあると考える。その際、本剤による再治療の対象となる患者は、本剤による以前の治療が有効であった患者が適当と考える。製造販売後の使用成績調査において、本剤投与後に再発・再燃した患者に反復投与された際は、その有効性及び安全性のデータを収集できるよう計画する予定である。なお、再発・再燃の予防を目的とした維持投与については、その投与のきっかけとなる指標が確立していないことから用法・用量を設定することは困難であるとする。

さらに、機構は、本剤の既存効能・効果に対する反復投与の状況及び副作用の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の反復投与時の安全性について調査されているのは、自己免疫疾患である「CIDP の

筋力低下の改善」においてのみであり、CIDP の用法・用量は、天疱瘡に対する申請用法・用量と同様である。

1999 年 6 月 16 日～2008 年 1 月 9 日の調査期間において、安全性評価対象症例 1,665 例中、単クール（本剤 400mg/kg 日 5 日間投与）投与 995 例（59.8%）、複数クール投与 670 例（40.2%）であり、最高 59 クールの投与が行われた患者も認められた⁵⁵。

副作用発現率は単クール投与例で 24.1%（240/995 例）及び複数クール投与例の初回投与時で 21.9%（147/670 例）、複数クール投与例の 2 クール目以降の副作用発現率は 9.5%（277/2,925 クール）であり、2 クール目以降では初回投与時と比べ、副作用発現率が低い傾向が認められた。また、重篤な副作用は単クール投与で 1.9%（19/995 例）及び複数クール投与で 1.8%（12/670 例）に認められた。

複数クール投与例にのみ認められた重篤な副作用はショック 2 件、不整脈、アナフィラキシーショック、脳出血、脳梗塞、一過性脳虚血発作、閉塞性細気管支炎及び血中ナトリウム減少が各 1 件であった。また、複数クール投与例で発生件数が多く、注意すべき副作用としては、頭痛、ALT 増加、AST 増加、白血球数減少（好中球数減少含む）、発汗障害（汗疱）、発熱及び発疹（皮疹含む）であったが、単クール投与例で多く認められた副作用と同じ傾向であった。

また、機構は、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意において、本剤投与終了後 1 ヶ月間は本剤の追加投与を行わないことと記載した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で本剤の投与が行われた 61 例において、本剤 400mg/kg 群でプロトコール・オフに至らなかった 19 例のうち、重症度スコア合計が治験薬投与 1 日目から変動がなく、29 日目以降に初めて 1 以上低下した患者が 3 例認められた。

また、CIDP において、本剤投与開始後 5 週で筋力低下の改善が認められた患者も認められたため、本剤投与終了後 1 ヶ月間は本剤の追加投与は行わないよう、用法・用量に関連する使用上の注意を設定している。さらに、適正使用の観点から、漫然と本剤が使用されるのを防止する目的のため、注意喚起することとした。

機構は、本剤の追加投与について、以下のよう考える。

現時点で天疱瘡患者に対し本剤による治療を反復して実施したときの有効性及び安全性は確立されていないため、安易に複数クールでの治療を推奨すべきではなく、また、再発・再燃を抑制することを目的とした維持投与は認められないと考える。ただし、本剤は血漿交換療法や免疫抑制剤との位置づけは不明であるものの、天疱瘡に対する対症療法の 1 つと位置づけられると考えられることから、本剤治療による改善効果が認められた後に、再度病態が悪化した患者に対しては、投与の必要性を十分に考慮した上で本剤による再治

⁵⁵ 5 日間連日投与された場合を 1 クールとしており、1～4 日の連日投与をある間隔で行った場合は除外している
なお、5 日間連日投与を 18 クール後に 1～3 日間連日投与を 1～2 週間隔で 129 クール投与された患者が最高である

療を実施することもやむを得ないと考える。

追加投与については、CIDP では複数クール投与の実績があり、情報が得られているとはいうものの、CIDP と天疱瘡では患者背景（好発年齢、性差等）も異なることから（日本神経治療学会/日本神経免疫学会合同治療ガイドライン）、本剤の製造販売後調査において天疱瘡症例に対して本剤が反復投与された症例についての安全性及び有効性については重点的に調査する必要があると考える。

以上の機構の判断について、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

(5) 効能・効果について

申請者は、申請効能・効果を「天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」と設定した理由について、以下のように説明している。

天疱瘡研究班の治療指針において、尋常性又は増殖性天疱瘡患者に対するステロイド剤の維持量は 3～19mg/日、落葉状又は紅斑性天疱瘡に対するステロイド剤の維持量は 4～14mg/日とされているため（天疱瘡の診断基準 重症度判定基準及び治療指針について 厚生省特定疾患 稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成 5 年度研究報告書 平成 6 年 3 月: 183-190, 1994）、ステロイド剤の維持量では管理できない患者を第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の対象患者とすることとした。第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の観察期間は 3～7 日と設定したが、この設定については、天疱瘡治療のステロイド療法による臨床症状の改善の判断は一般的に 5～7 日経過後に行われ（日本アフェレンス学会雑誌 19: 161-164, 2000）、また、英国皮膚科学会の尋常性天疱瘡に対するガイドラインでも投与後 5～7 日以内に臨床症状の改善が認められない場合には、臨床症状の改善が認められるまで増量すると記載されていること（Br J Dermatol 149: 926-937, 2003）、ステロイド剤 20mg/日以上が投与されている患者を対象とする第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では重症患者が組み入れられる可能性もあり、重症患者の苦痛を考慮すると、3 日程度で治療変更の必要があるとの専門家の意見を参考に、観察期間を 3～7 日間と設定した。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では、天疱瘡患者のうち尋常性天疱瘡（増殖性天疱瘡を含む）40 例及び落葉状天疱瘡（紅斑性天疱瘡を含む）21 例が組み入れられ、病型によらず本剤 400mg/kg 群の有効性が認められた（「(2) 有効性について ⑤ 病型別による有効性について」の項参照）。これらの病型は天疱瘡患者の約 97%を占めるため（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）、効能・効果を天疱瘡と設定することとした。また、20mg/日以上のステロイド剤が投与されているにもかかわらず臨床症状の改善が認められない患者を対象としていたため、「ステロイド剤の効果不十分な場合」を付記することとした。

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の尋常性天疱瘡（増殖性天疱瘡を含む）及び落葉状天疱瘡（紅斑性天疱瘡を含む）患者に対する成績を踏まえると、申請者の回答は受け入れ可能であり、効能・効果を「天疱瘡」とすることは差し支えないと考える。しかし、天疱瘡には他にも腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡及び薬剤誘発性天疱瘡も存在し、これらの病型に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、その旨を情報提供するとともに、製造販売

後調査等において情報収集する必要があると考え、申請者に対応するよう求めたところ、適切に対応された。

また、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験ではステロイド剤 20mg/日以上を使用しても臨床症状が改善しない患者が対象とされていたため、「ステロイド剤の効果不十分な場合」を付記することで差し支えないと考える。ただし、本剤のヒト血液に由来する感染症発症リスクを考慮し、他の既存治療法とのリスク・ベネフィットを考慮した上で使用されるべきと考えるため、維持量程度の低用量のステロイド剤使用による効果不十分時に安易に本剤が使用されないよう、ステロイド剤の用量の目安を注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断について、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

(6) 免疫抑制剤の併用について

機構は、エビデンスはないものの、臨床現場では汎用され天疱瘡治療指針にも収載されている免疫抑制剤について、本剤と併用したときの有効性及び安全性に与える影響について、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相臨床試験で本剤の投与が行われた 61 例において、免疫抑制剤を併用していた患者は 13 例（プラセボ群 2 例、本剤 200mg/kg 群 6 例及び本剤 400mg/kg 群 5 例）、免疫抑制剤を併用していなかった患者は 48 例（プラセボ群 18 例、本剤 200mg/kg 群 14 例及び本剤 400mg/kg 群 16 例）であった。免疫抑制剤の併用例は少なかったものの、免疫抑制剤使用の有無に関わらず、用量反応性が示され（対比（-1, 0, 1）を用いた log-rank 検定）、プラセボ群に比べ本剤 400mg/kg 群の優越性が示された。

また、安全性について、有害事象の発現率は、免疫抑制剤併用症例でプラセボ群 100.0%（2/2 例）、本剤 200mg/kg 群 83.3%（5/6 例）及び本剤 400mg/kg 群 60.0%（3/5 例）、免疫抑制剤非併用症例でプラセボ群 94.4%（17/18 例）、本剤 200mg/kg 群 100.0%（14/14 例）及び本剤 400mg/kg 群 75.0%（12/16 例）であった。副作用の発現率は免疫抑制剤併用症例でプラセボ群 50.0%（1/2 例）、本剤 200mg/kg 群 33.3%（2/6 例）及び本剤 400mg/kg 群 0.0%（0/5 例）、免疫抑制剤非併用症例でプラセボ群 22.2%（4/18 例）、本剤 200mg/kg 群 35.7%（5/14 例）及び本剤 400mg/kg 群 37.5%（6/16 例）であり、免疫抑制剤の有無で違いはみられなかった。

機構は、免疫抑制剤は天疱瘡に対する適応を有していないため、併用の可否を議論する段階でないことに留意する必要があるが、現時点において、本剤と免疫抑制剤を併用することにより安全性において特に問題となる事象は認められていないため、本剤との併用を禁忌とするまでの必要はないと考える。ただし、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の対象患者が少なく併用症例は限られていることから、今後、製造販売後調査において、情報を収集し、必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査等について

機構は、製造販売後調査等の計画（案）を提出するよう求めたところ、申請者は、以下のよう説明した。

使用成績調査の実施計画骨子（案）を表 27 に示した。天疱瘡患者は 3,000～4,000 例で、新たな患者も年間 100 例程度と推定される（http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1_win.htm#p01（平成 20 年 6 月現在））。本剤の対象となるステロイド剤の効果が不十分な患者は、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験実施施設において天疱瘡患者の約 10%であったことを踏まえ、本剤の対象となる全症例に相当する 400 例を使用成績調査の予定症例数と設定した。

＜表 27 使用成績調査実施計画骨子（案）＞

目的	天疱瘡患者における本剤の安全性及び有効性を確認する
予定症例数	400 例
対象患者	本剤の効能・効果である天疱瘡の患者
用法・用量	通常、1 日に、人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg、5 日間点滴静注とする。 なお、用法・用量は年齢及び症状に応じて適宜減量する。
調査予定診療科及び施設数	皮膚科：100 施設
調査期間	調査実施予定期間：承認取得後 3 年 3 ヶ月間 症例登録期間：承認取得後 3 年間
調査事項等	① 患者の特定に必要な事項 ② 患者背景（年齢、性別、妊娠の有無、体重、診断名〈天疱瘡の病型〉、発症年月、入院・外来別、基礎疾患・合併症、既往歴、過敏性素因の有無、投与前重症度、本剤投与前の投与薬剤又は処置の有無） ③ 本剤の使用状況（製造番号、1 日投与量、投与期間） ④ 併用薬剤、併用療法 ⑤ 安全性 ⑥ 有効性 i) 臨床効果（第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験と同様な重症度スコア判定基準を用いて、本剤投与と投与開始 4 週後の重症度を比較する） ii) 反復投与における臨床効果
重点調査項目	① 副作用の発現状況 ② 本剤の反復投与（再投与を含む）時の副作用発現状況 ③ 本剤の反復投与症例における効果持続期間（投与間隔）

機構は対象症例が少なく、また難治性の疾患であることから、再治療のための追加投与が行われる症例も見込まれるため、できるだけ長期間の追跡調査を行うことが望ましいと考える。

製造販売後調査等で検討すべき事項については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法に基づき承認申請資料に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

薬事法に基づき承認申請資料に添付すべき資料（試験番号 NPB-01-01/DC-01：5.3.5.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者よ

り通知された重篤で予測できない副作用等の報告について手順書に従った治験審査委員会の運営が行われていなかった。また、当該事項に対し、治験依頼者における手順書に従ったモニタリングが適切に実施されたと言い難かったが、他に大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと、機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 用法・用量について
- ・ 効能・効果について
- ・ 製造販売後の検討事項について