

審査報告 (2)

平成 20 年 8 月 19 日

1. 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

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の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」は評価者の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く、当該指標による評価には脆弱性があると考ええる。しかし、対象患者の希少性を考慮し、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、さらにプロトコール・オフ後又は試験終了後の経過についての調査内容も踏まえて総合的に評価した結果、本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

2) 安全性について

天疱瘡に対する第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び本剤の市販後調査で認められた有害事象から、機構は、天疱瘡患者に対して特に注意すべき安全性上の問題は現時点では認められないと考えたが、本剤の市販後調査において重篤な副作用も認められているため、製造販売後も引き続き、副作用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た。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 用法・用量について

(1) 本剤の用法・用量について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績から、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認めら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 が示唆されたと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、機構は、本剤の【用法・用量】を申請時用法・用量と同様の設定とすることが適当であると判断した。

(2) 本剤の追加投与について

本剤の既承認効能・効果における市販後調査等の結果において本剤による反復治療の経験も認められるものの、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経験はなく、その有効性及び安全性は確立されていないと考える。したがって、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比較したとき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 つとして認めることは可能であることから、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療を実施することもやむを得ないと考える。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。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

4) 効能・効果について

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）患者が対象とされていたことから、本試験に基づき、効能・効果を「天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」とし、効果不十分と判断するためのステロイド剤の用量の目安等について注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を以下のとおりに変更するよう申請者に求め、申請者より対応するとの回答が得られたため、これを了承した。

【効能・効果】

天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・ 天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤 20mg/日（プレドニゾン換算）以上を 3～7 日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
- ・ 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。

5) 製造販売後調査等について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験での本剤投与症例数は極めて限られており、本剤の有効性及び安全性に関する情報が十分に得られているとは言えないため、本剤を使用した天疱瘡患者全例に対する使用成績調査を実施し、さらに情報を集積していくことが必要であると考えた。以上の機構の判断に対し、専門委員から、ステロイド剤の投与量及び投与期間は詳細に調査し、効果不十分の判断根拠を示すこと、本剤の用量を減量した際の変更理由については調査すべきであるとの意見が出された。

以上の点を踏まえて、機構は申請者に対し製造販売後調査骨子（案）の提示を求め、表 28 のような計画が提示されたため、これを了承した。

＜表 28 使用成績調査の実施計画書骨子（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	全例調査（3年間で400例収集される見込み）
対象患者	本剤の効能・効果である天疱瘡の患者
調査期間	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） ④ 副腎皮質ホルモン剤が効果不十分と判断された本剤投与前の副腎皮質ホルモン剤の投与量、投与期間及びその理由 ⑤ 本剤を減量投与した場合の体重当たりの1日投与量及びその理由

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

頁	行	訂正前	訂正後
8	6	…、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、…	…、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（有意水準：0.0114）、…（下線部追記）
8	8	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。	削除
26	27	…、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、…	…、本剤投与開始後 5 週で筋力低下が改善した患者も認められたため、…（下線部変更）

4. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、以下の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新効能、新用量医薬品に該当することから、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。

【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）

【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）

〔承認条件〕

天疱瘡について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。