

審議結果報告書

平成 21 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 献血ベニロン-I 静注用 500mg
[一 般 名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申 請 者] 財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 11 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

チャージ・スト劳斯症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善について、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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として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。

【備考】

本申請については、当初「献血ベニロンー I」（500 mg、1000 mg、2500 mg 及び 5000 mg を含有する 4 規格の製剤）に係る承認事項一部変更承認申請として申請されていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日 医薬発 第 935 号）に基づき、「献血ベニロンー I」の販売名が「献血ベニロンー I 静注用 500 mg」、「献血ベニロンー I 静注用 1000 mg」、「献血ベニロンー I 静注用 2500 mg」及び「献血ベニロンー I 静注用 5000 mg」に変更されたため、「献血ベニロンー I 静注用 500 mg」に係る承認事項一部変更承認申請に差し換えられたものである。本申請の審査に際しては、「献血ベニロンー I 静注用 1000 mg」、「献血ベニロンー I 静注用 2500 mg」及び「献血ベニロンー I 静注用 5000 mg」についても、併せて審査が行われている。

審査報告書

平成 21 年 11 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	献血ベニロンー I 静注用 500 mg (献血ベニロンー I から変更)
[一 般 名]	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申 請 者 名]	財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 20 年 12 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にスルホ化人免疫グロブリン G 500 mg を含有する凍結乾燥製剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項]	希少疾病用医薬品(平成 20 年 12 月 11 日付薬食審査発第 1211002 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) 本申請については、当初「献血ベニロンー I」(500 mg、1000 mg、2500 mg 及び 5000 mg を含有する 4 規格の製剤)に係る承認事項一部変更承認申請として申請されていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号 厚生省医薬安全局長通知)に基づき、「献血ベニロンー I」の販売名が「献血ベニロンー I 静注用 500 mg」、「献血ベニロンー I 静注用 1000 mg」、「献血ベニロンー I 静注用 2500 mg」及び「献血ベニロンー I 静注用 5000 mg」に変更されたため、「献血ベニロンー I 静注用 500 mg」に係る承認事項一部変更承認申請に差し換えられたものである。本申請の審査に際しては、「献血ベニロンー I 静注用 1000 mg」、「献血ベニロンー I 静注用 2500 mg」及び「献血ベニロンー I 静注用 5000 mg」についても、併せて審査が行われている。
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 21 年 11 月 10 日

[販売名] 献血ベニロンー I 静注用 500 mg (献血ベニロンー I から変更)
[一般名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申請者名] 財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 22 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤のチャージ・ストラウス症候群及びアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤投与後の長期にわたる安全性及び有効性、本剤投与後のステロイドに起因する有害事象の発現状況、本剤再投与時の安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

1. 低又は無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 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)
4. 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)
5. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
6. 次の疾患における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)
チャージ・ストラウス症候群
アレルギー性肉芽腫性血管炎
(下線部今回追加)

[用法・用量] 本剤は、添付の日局注射用水(500 mg 製剤では 10 mL、1,000 mg 製剤では 20 mL、2,500 mg 製剤では 50 mL、5,000 mg 製剤では 100 mL) に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

- (1) 低又は無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に用いる場合は、通常、成人に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500~5,000 mg (50~100 mL) を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50~150 mg (1~3 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200~400 mg (4~8 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。

なお、5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(3) 川崎病に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 200 mg (4 mL)/kg 体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000 mg (40 mL) /kg 体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

(4) ギラン・バレー症候群に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間点滴静注又は直接静注する。

(5) チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間点滴静注する。

(下線部今回追加)

[承認条件]

チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善について、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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として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。

審査報告 (1)

平成 21 年 10 月 6 日

I. 申請品目

[販売名] 献血ベニロンー I (申請時)
[一般名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申請者名] 財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 22 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にスルホ化人免疫グロブリン G 500、1,000、2,500 又は 5,000 mg を含有する凍結乾燥製剤

[申請時効能・効果] 1. 低又は無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 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)
4. 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)
5. ギラン・バレー症候群 (急性増悪期で歩行困難な重症例)
6. 次の疾患における神経障害の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)

チャージ・ストラウス症候群

アレルギー性肉芽腫性血管炎

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量] 本剤は、添付の日局注射用水 (500 mg 製剤では 10 mL、1,000 mg 製剤では 20 mL、2,500 mg 製剤では 50 mL、5,000 mg 製剤では 100 mL) に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

- (1) 低又は無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に用いる場合は、通常、成人に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500~5,000 mg (50~100 mL) を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50~150 mg (1~3 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200~400 mg (4~8 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- (3) 川崎病に用いる場合は、通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg (40 mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。
- (4) ギラン・バレー症候群に用いる場合は、通常、1 日にスルホ化人免疫グロ

ブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。

(5) チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善に用いる場合は、通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。

(下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

チャーグ・ストラウス症候群 (Churg-Strauss Syndrome: CSS) 及びアレルギー性肉芽腫性血管炎 (Allergic Granulomatous Angiitis: AGA) は、気管支喘息又はアレルギー性鼻炎、好酸球増加に続き血管炎による症状（発熱、体重減少、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛又は関節炎、筋肉痛及び筋力低下等）を生じる疾患であり、いずれも同義の病態として扱われている（橋本博史，*難治性血管炎の診療マニュアル*，厚生労働省厚生科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究 平成 13 年度総括研究報告書，27-29，2002）。CSS 及び AGA は、免疫応答の異常亢進がその病因と考えられており、CSS 及び AGA の治療法として、ステロイド剤のパルス療法を施行した後、ステロイド剤を経口投与する免疫抑制療法が基本的治療とされており、血管炎症状の重篤な例ではシクロフォスファミド又はアザチオプリン等の免疫抑制剤を併用することとされている（橋本博史，*難治性血管炎の診療マニュアル*，厚生労働省厚生科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究 平成 13 年度総括研究報告書，27-29，2002）。しかしながら、多発性単神経炎は基本的治療に対し抵抗性を示すことが多く、CSS 及び AGA 患者でステロイド療法等を実施したにもかかわらず、多発性単神経炎が残存する割合は約 30%と報告されている（長沢俊彦，*アレルギー*，40: 1-7，1991）。

本剤は、人免疫グロブリンの鎖間ジスルフィド結合を選択的にスルホ化した人免疫グロブリン製剤であり、1979 年 5 月に「低又は無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」を効能・効果として本邦で承認されて以来、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）、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）及びギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）に対する効能・効果が追加承認されている。

本剤の CSS 及び AGA に対する臨床開発については、20 年 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、ステロイド剤が効果不十分な CSS 及び AGA 患者における神経障害に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更申請を行った。なお、本剤の本申請に関わる事項は、2008 年 12 月 11 日付で希少疾病用医薬品に指定されている。

2009 年 8 月現在、本剤は海外で承認されておらず、国内外において、CSS 及び AGA における神経障害の改善に対する効能・効果を承認取得している人免疫グロブリン製剤はない。

本申請は、新効能・新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、「薬物動態に関する資料」及び「毒性に関する資料」は提出されていない。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

申請効能・効果である CSS 及び AGA の病態（好酸球増加を伴う全身性の血管炎）を呈する動物モデル又は血管炎からステロイド抵抗性を示す多発性単神経炎を発症する動物モデルはこれまでに報告されていないため、本申請において申請者は、非臨床試験で本薬の CSS 及び AGA に対する有効性を評価することは困難と考えた旨を説明しており、新たな薬理試験は実施されていない。なお、効力を裏付ける試験として静注用免疫グロブリン（IVIg）の抗炎症作用、抗原抗体反応による中和作用及びステロイド感受性亢進作用に関する公表論文等が参考資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 免疫グロブリンの抗炎症作用

*in vitro*における免疫グロブリンの作用として、リンパ球及び単球からの炎症性サイトカインの産生抑制（参考 4.3-4、参考 4.3-5）、ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）の増殖抑制（参考 4.3-6）、リンパ球及び単球の活性化をもたらす細胞表面上の血管細胞接着分子（VCAM-1）の発現抑制（参考 4.3-6）、活性化リンパ球及び単球における Fas 依存性アポトーシス誘導（参考 4.3-17）、HUVEC における TNF- α によるアポトーシス誘導（参考 4.3-9）、川崎病患者の末梢血由来好中球及び末梢血単核球におけるアポトーシス誘導（参考 4.3-7、参考 4.3-8）等が報告されており、ヒトを対象とした試験では、CSS 患者に本剤を投与した際の CD69（T 細胞活性化マーカー）陽性好酸球数の減少（参考 5.4-20）等が報告されている。

抗炎症作用の機序について、免疫グロブリンと Fc ガンマ受容体（Fc γ R）との相互作用が重要な役割を果たしているとの報告（参考 4.3-2、参考 4.3-3 及び参考 4.3-10）があり、免疫グロブリンが活性型の III 型 Fc γ R（Fc γ RIII）の阻害とそれに基づくマクロファージ応答の抑制（参考 4.3-2、参考 4.3-36、参考 4.3-37）並びに抑制型の IIB 型 Fc γ R（Fc γ RIIB）の発現誘導（参考 4.3-2、参考 4.3-10、参考 4.3-18）に関与する可能性や、免疫グロブリンが neonatal Fc 受容体（FcRn）に結合し、FcRn に結合していた自己反応性抗体等が競合により血液中に放出され、自己抗原-自己抗体複合体のクリアランスが増強される可能性（参考 4.3-2）が主に考えられている。

CSS 患者において、自己免疫反応やアレルギー反応の誘発を抑制する制御性 T 細胞（Treg 細胞）からの炎症抑制性サイトカイン（IL-10 及び TGF- β 等）産生抑制や Treg 細胞の減少が報告されているが（参考 4.3-15 及び参考 4.3-16）、免疫グロブリンは Treg 細胞に作用して IL-10 及び TGF- β の産生を増強すること（参考 4.3-11）、主要組織適合抗原複合体（MHC）クラス II に提示される Treg エピトープを有すること（参考 4.3-12）、炎症抑制活性発現に必要な転写因子（Foxp3）の発現量を上昇させ、Treg 細胞の機能を増強すること（参考 4.3-20）、エフェクター T 細胞の増殖を抑制し、エフェクター T 細胞からのサイトカイン産生抑制及び Treg 細胞のマーカーとなる細胞表面分子の発現促進に寄与すること等が考えられている（参考 4.3-11、参考 4.3-38）。

2) 抗原抗体反応による中和作用

IVIg 製剤は健康成人血漿をプールして調製されるため、含有される IgG は多様であり、TNF- α 、神経成長因子（NGF）、ケモカイン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、IL-1 β 、IL-2 及び IFN- β 等のサイト

カインや増殖因子等の自己抗原（参考 4.3-26、参考 4.3-4）、T 細胞受容体 γ 鎖（参考 4.3-22）、CD4（参考 4.3-23）、CD5（参考 4.3-24）、インテグリン（参考 4.3-25）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）（参考 4.3-27）、Fas（参考 4.3-39）、MHC クラス I（参考 4.3-40）、補体 C3a 及び C5a（参考 4.3-28）等の生体内分子に対する中和抗体も含まれており、これらは IVIg による免疫調節作用に重要な役割を有すると考えられている（参考 4.3-3）。

免疫グロブリンの Fab 断片により、ヒト肥満細胞における補体 C3a 及び C5a 抗体刺激によるカルシウムイオン流入、トロンボキサン A2 及びヒスタミン遊離が抑制されること、マウス喘息発症モデルにおける肺洗浄液中の好酸球数が低下すること、ブタに対する補体 C5a 投与により誘導されるアナフィラキシーが抑制されることが報告されている（参考 4.3-28）。

3) ステロイド感受性亢進作用

喘息患者に IVIg を投与することにより、フィトヘマグルチニン（PHA）刺激による末梢血単核球（PBMC）の細胞増殖に対するデキサメタゾンの抑制作用が増強し、PBMC におけるグルココルチコイド受容体に対するデキサメタゾンの親和性は、IVIg の投与により上昇した（参考 4.3-13）。

HUVEC における IL-1 β 刺激による VCAM-1、IL-1 β 及び血管内皮増殖因子（VEGF）の産生に対するメチルプレドニゾロンの抑制作用は、IVIg により増強した（参考 4.3-6）。

<審査の概略>

（1）本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について、CSS 及び AGA の発症機序を踏まえた上で説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CSS 及び AGA の発症及び病態進展の機序の詳細は明らかになっていないが、免疫反応の異常亢進が病因と考えられており、気道に対する抗原刺激をトリガーとして、種々の細胞から種々の炎症性サイトカインが産生され、好酸球、T 細胞及び B 細胞の過剰な活性化が生じて周囲の血管に損傷を与えることにより、血管炎の病態が形成されるとの仮説が提唱されていること（橋本博史, アレルギー, 52: 481-484, 2003、長沢俊彦, アレルギー, 40: 1-7, 1991）、血管炎症状のうちステロイド剤に抵抗性を示す多発性単神経炎は、末梢血管に血管炎が生じ、血流が低下して虚血性病変が誘導されることにより発症する可能性が考えられていること（長沢俊彦, アレルギー, 40: 1-7, 1991）、CSS 患者で Treg 細胞の減少及び Treg 細胞からの IL-10、TGF- β 等の抑制性サイトカインの産生抑制が認められ（参考 4.3-16、参考 4.3-15）、Treg 細胞の機能不全が CSS 及び AGA の病態に関与する可能性も示唆されていることを説明し、CSS 及び AGA の発症及び病態進展に関与する因子は多様であり、それらが複雑に関係していると考えられることを説明した。その上で申請者は、本薬の CSS 及び AGA に対する作用機序については明確になっていないが、IVIg の免疫調節反応に基づく抗炎症作用、抗原抗体反応に基づく中和作用及びステロイド感受性亢進作用のすべてが関与していると考えられることを説明した。

機構は、IVIg による CSS 及び AGA に対する作用機序は明確になっていないものの、提出された文献等から、免疫調節作用に基づく効果が主な役割であるとの説明について、現時点で得られている知見をもとに適切に考察されているものと考え、以上について了承した。

3. 臨床に関する資料

(i) 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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、CSS 又は AGA 患者を対象とした国内臨床試験 2 試験 (5.3.5.2.1: 第Ⅱ相試験 (GGs-CSS-1 試験) 及び 5.3.5.1.1: 第Ⅲ相試験 (GGs-CSS-2 試験)) の成績が提出された。

(1) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験<20██年██月~20██年██月>)

従来療法¹⁾に抵抗性の神経障害又は心機能障害を有する CSS 患者²⁾ (目標症例数 6 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 400 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与し、投与期間は 5 日間 (1クール) と設定された。なお、本剤投与開始 1 ヶ月後にも血管炎症状³⁾ が認められる患者には、同じ用法・用量で 2 クール目の投与を行うことと設定された。なお従来療法¹⁾は、症状の改善による場合を除き、用法・用量及び種類を変更しないと設定された。

総投与症例 8 例全例が安全性解析対象及び FAS (Full Analysis Set) であり、有効性解析対象であった。また、4 例が第 2 クールの投与を実施した。

神経障害に関する有効性評価項目である本剤投与開始 1 週間後及び 1 ヶ月後の徒手筋力検査 (Manual muscle test: MMT) スコア合計⁴⁾、MMT スコア 3 以下箇所数、Barthel Index⁵⁾ 及び Visual Analogue Score (VAS) は下表のとおりであった。

表 各評価時期ごとの有効性評価項目の推移

	ベースライン	第 1 クール		第 2 クール		
		1 週間後	1 ヶ月後	1 週間後	1 ヶ月後	
例数	8	7	7	4	4	
MMT スコア合計	平均値	115.2 ± 15.1	123.7 ± 11.5	127.9 ± 13.3	127.6 ± 14.3	130.1 ± 14.0
	変化量	-	11.8 ± 8.7	16.0 ± 14.5	19.5 ± 9.0	22.0 ± 9.9
	p 値 ^{a)}	-	0.016	0.031	0.125	0.125
MMT スコア 3 以下箇所数	平均値	9.0 ± 6.2	6.0 ± 5.2	4.0 ± 4.4	5.5 ± 3.7	4.8 ± 3.9
	変化量	-	-3.9 ± 3.1	-5.9 ± 6.2	-6.0 ± 2.0	-6.8 ± 2.6
	p 値 ^{a)}	-	0.016	0.047	0.125	0.125
Barthel Index	平均値	78.1 ± 17.7	80.7 ± 16.4	83.6 ± 24.1	91.3 ± 10.3	93.8 ± 9.5
	変化量	-	5.7 ± 10.6	8.6 ± 19.7	12.5 ± 10.4	15.0 ± 7.1
	p 値 ^{a)}	-	0.375	0.375	0.250	0.125
VAS	平均値	71.6 ± 15.3	64.7 ± 15.7	53.6 ± 21.5	46.0 ± 13.9	41.8 ± 11.3
	変化量	-	-7.4 ± 3.8	-18.5 ± 10.9	-30.8 ± 2.9	-35.0 ± 8.4
	p 値 ^{a)}	-	0.016	0.031	0.125	0.125

平均値 ± 標準偏差

a): 1 標本 Wilcoxon 検定

¹⁾ 同意取得までにステロイド剤、免疫抑制剤等を 4 週間以上使用。

²⁾ 「アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) の臨床診断基準」 (厚生省難治性血管炎分科会、1998) による主要臨床所見 3 項目を満たし、臨床経過の特徴を示し CSS 確実と診断された患者。

³⁾ 以下のいずれかの血管炎症状が認められる場合。

- ・徒手筋力検査 (MMT) において、グレードⅢ以下の筋力低下を認める患者
- ・左心室駆出率 (LVEF) 50%未満の心機能障害を認める患者
- ・心室性期外収縮 (PVC) を 3 連以上認める患者

⁴⁾ 30ヶ所 (上肢 9ヶ所及び下肢 6ヶ所の左右) について、0~5 の 6 段階 (スコアが低いほうが筋力が低下) で筋力を評価する。なお、足関節底屈については 2-及び 2+を含む 8 段階、母指中手指節関節伸展、指外転、指内転の 3 項目については最高スコアが 4 とされ、最大スコア合計は 144 となる。

⁵⁾ 日常生活活動 10 機能について、スコア化する (独立不能~独立、スコアが高いほうが独立)。最大スコア合計は 100 となる。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、第1クール75.0%（6/8例）、第2クール50.0%（2/4例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は2例（貧血・血小板減少症（第2クール終了後）及び尿管結石・水腎症・腎盂腎炎・敗血症・播種性血管内凝固（DIC）・血小板数減少（第1クール終了後）各1例）に認められ、貧血・血小板減少症については、因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は第1クール50.0%（4/8例）、第2クール50.0%（2/4例）に認められ、第1クールでは血小板減少症、食欲減退、頭痛及び白血球数減少各1例、第2クールでは貧血、血小板減少症及び好中球百分率減少各1例であった。

バイタルサインについては評価されていない。また、心電図については、仮登録時に3連以上のPVCが1例に認められたが、本登録時には消失しており、その他、心拍数の異常所見（仮登録時及び本登録時、それぞれ110及び104）が同症例に認められたが、第1クールの1週間後には異常所見なしと判断されている。

以上より申請者は、CSSにおける心機能障害に対する本剤の有効性は、患者数が少なく明確ではないものの、神経障害に対する本剤の有効性が示唆され、安全性についても特に問題はないと考えることを説明した。

（2）第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>）

従来療法⁶⁾に抵抗性の神経障害を有するCSS患者又はAGA患者⁷⁾（目標症例数21例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照投与期無作為化二重盲検前後比較試験⁸⁾が実施された。

用法・用量は、本剤400 mg/kg又はプラセボを、以下の表に従って1日1回5日間静脈内投与すると設定され、各群は、本剤投与1期及びプラセボ投与2期の計3期（各投与期は2週間）から構成され、第3期終了後に6週間の後観察が設定された。

表 各投与期における投与薬剤

	第1期	第2期	第3期
A群	本剤	プラセボ	プラセボ
B群	プラセボ	本剤	プラセボ
C群	プラセボ	プラセボ	本剤

総投与症例数23例（A群:8例、B群:8例、C群:7例）全例が安全性解析対象及びFASであり、有効性解析対象であった。また、全例が治験薬投与を完了した。

主要評価項目であるFASでの本剤投与開始2週間後における本剤投与直前からのMMTスコア合計の変化量（平均値 ± 標準偏差）とその95%信頼区間は7.13 ± 9.76 [2.91, 11.35]であり、統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.002$ 、対応のあるt検定）（なお、副次評価であるプラセボ投与期との比較については、下記の「<審査の概略>（2）本剤の有効性について、2）第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）における本剤の有効性について」の項参照）。

⁶⁾ 以下の①に引き続き、②を同意取得時まで実施している患者。

① 寛解導入療法として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で40 mg/日以上（パルス療法を含む）、を4週間以上投与

② 漸減後に維持療法として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で5 mg/日以上20 mg/日以下の一定用量を4週間以上投与

⁷⁾ 「アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）臨床診断基準」（厚生省難治性血管炎分科会、1998）により、CSS 確実又はAGA 確実と診断された患者。

⁸⁾ 1症例に対して、プラセボ及び本剤の両方が投与されるが、各投与期における薬剤は盲検下で投与され、各薬剤投与開始から一定期間後の変化量を比較する。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、95.7%（22/23例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、2例（肺炎及び尿路感染各1例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、60.9%（14/23例）に認められ、主な事象は頭痛及びALT（GPT）増加各3例、倦怠感2例等であった。

バイタルサインの観察は実施されていない。また、心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、CSS又はAGA患者において本剤400 mg/kgを5日間投与したときの有効性が示され、安全性についても特に問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

（1）本剤の臨床的位置付けについて

機構は、CSS及びAGA治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦の診療マニュアル（橋本博史，*難治性血管炎の診療マニュアル*，厚生労働省厚生科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究 平成13年度総括研究報告書，27-29，2002）において、CSS及びAGAに対する基本的治療はステロイド療法と記載されており、血管炎症状の著しい例では、免疫抑制剤が併用又は単独で投与されるが、血管炎症状の一つである多発性単神経炎では、ステロイド剤に抵抗性の患者が存在し、重度の運動・感覚障害が後遺症となって日常生活の動作に支障をきたすことが問題となっていることを説明した。その上で申請者は、ステロイド抵抗性の血管炎症状を有するCSS患者において本剤が有効との報告（Tsurikisawa N et al, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92: 80-87, 2004）や、本剤による血管炎症状の改善及びステロイド剤の減量効果が示されたとの報告（Levy Y et al, *Int Arch Allergy Immunol*, 119: 231-238, 1999）もあり、本申請に際し実施した第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2試験）においても、ステロイド抵抗性の神経障害を有するCSS及びAGA患者における本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤はステロイド療法に抵抗性を示す神経障害を有するCSS及びAGAに対し、有用な薬剤になると考えることを説明した。

機構は、ステロイド剤に治療抵抗性を示すCSS及びAGA患者における神経障害に対する治療の選択肢は限られており、このような患者に対して、本剤は有用な選択肢になりうると考え、臨床的意義があると考えた。

（2）本剤の有効性について

1) 第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2試験）の試験デザインについて

① ステロイド抵抗性に係る選択基準の妥当性について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2試験）におけるステロイド抵抗性患者の選択基準として、「ステロイド剤の寛解導入療法（副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で40 mg/日以上（パルス療法を含む））及び維持療法（副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で5~20 mg/日）をそれぞれ4週間以上治療」、「MMTスコア合計が130以下」及び「MMTスコアが3以下となる障害箇所を有していること」を設定した理由及びその妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ステロイド投与量の基準について、本邦の診療マニュアル（橋本博史，*難治性血管炎の診*

療マニュアル, 厚生労働省厚生科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究 平成13年度総括研究報告書, 27-29, 2002) では、メチルプレドニゾロン 0.5~1.0 g/日のパルス療法を3日間施行した後にプレドニゾロン 40 mg/日を8週間経口投与し、その後は臨床症状や検査所見等を参考としながらステロイドを漸減し、維持療法に移るとされていることから、当該診療マニュアルを参考とした上で、実施可能性を考慮し、ステロイド剤の寛解導入療法及び維持療法をそれぞれ4週間以上実施している患者を選択基準として設定したことを説明した。また申請者は、MMT スコアに関する選択基準について、第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験) における MMT スコア合計 (平均値 ± 標準偏差) の推移は、仮登録時 (本登録1週間前) 114.3 ± 15.7 、本登録時 (ベースライン) 115.2 ± 15.1 、第1クールの本剤投与1週間後 123.7 ± 11.5 及び投与1ヶ月後 127.9 ± 13.3 であったことから、本剤投与により MMT スコア合計が約10%改善することが期待できると考えられ、MMT スコア合計の満点が144であることを考慮すると、本剤投与後に10%以上の改善が可能である MMT スコア合計の上限は129.6であること、また第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験) において、本剤投与前の MMT スコア合計が130を超えていた患者では Barthel Index が満点であり、神経障害の改善効果を評価することが困難であったことから、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験) の選択基準では、MMT スコア合計を130以下と設定したことを説明した。さらに申請者は、MMT スコア3は日常生活に支障をきたす状態 (山本真ら, ベッドサイドリウマチ学 リウマチ医研修のために, 南江堂, 56-68, 1994、Hislop HJ & Montgomery J 著, 津山直一訳, 新・徒手筋力検査法, 共同医書出版社, 1-10, 1996) であり、この状態が改善されることは臨床的に意義があると考えられたことから、MMT スコア3以下となる障害箇所を有することについても選択基準として設定したことを説明した。

② 主要評価項目の妥当性について

機構は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験) における主要評価項目を MMT スコア合計の変化量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、第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験) において検討された神経障害に対する有効性評価項目のうち、本剤投与により MMT スコア、Barthel Index 及び VAS において改善が認められたことを説明した上で、CSS 及び AGA における神経障害は四肢の運動機能障害として現れる場合が多いことから、痛みやしびれ等の自覚症状を評価する VAS よりも、運動機能を評価する MMT スコアや Barthel Index の方が有効性評価指標としてより適切であると考えたことを説明した。また申請者は、Barthel Index は日常生活での介助の必要性を評価することから (Shah S et al, *J Clin Epidemiol*, 42: 703-709, 1989)、CSS 及び AGA 患者の神経障害の改善を評価するには感度が低いと考えられ、第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験) では、Barthel Index が満点であった症例が2/8例存在したが、これらの患者で神経障害による運動機能障害が存在したことを説明し、個々の筋力低下の程度を評価する MMT スコアが臨床症状を直接的に反映し、MMT スコアを合計することで、患者ごとに発現する部位や程度が異なる神経障害を総合的に評価できると考えたことから、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験) では、MMT スコア合計の変化量を有効性の主要評価項目に設定したことを説明した。さらに申請者は、MMT スコアは医師による主観的評価ではあるものの、評価がばらつかないよう具体的な基準を設定し、熟練した神経内科医が評価を行うこと、可能な限り個々の症例において同一の評価者が評価を行うこと等を予め考慮した上で試験を実施したことを併せて説明した。

③ 投与期による無作為化及び MMT スコア合計の評価時期の妥当性について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）の試験デザイン決定までの経緯及び MMT スコア合計の評価時期を投与開始 2 週間後と設定した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、当初プラセボを対照として本剤の有効性を検証することを検討したが、本剤の投与対象となる患者は極めて少なく、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験では統計学的な有意差をもって本剤の有効性を検証するために必要な症例数を確保することは、現実的に困難であると考えたこと、本剤の投与対象である CSS 及び AGA の重篤性を踏まえると、倫理的な観点からプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験の実施可能性は乏しいと考えたことを説明した。その上で申請者は、本剤群のみでの非盲検非対照試験で MMT スコアのような主観的評価項目を、投与前後差のみで評価することは好ましくないと考え、プラセボとの比較が可能な試験デザインについて検討し、対面助言で機構側から提案された試験デザイン（本剤又はプラセボ投与期を含む複数の投与期を設定して、各投与期で投与する薬剤を無作為化する）の詳細及び実施可能性を検討したところ、その妥当性と実施可能性が確認できたことから、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）では、複数の投与期を設定し、二重盲検下で各投与期に本剤又はプラセボを投与するが、主要評価は本剤投与期における MMT スコア合計の前後差と設定する試験を計画したことを説明した。また申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験）における MMT スコア合計の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与 1 週間後及び 1 ヶ月後でそれぞれ 11.79 ± 8.72 及び 16.00 ± 14.51 （それぞれ $p = 0.016$ 及び $p = 0.031$ 、1 標本 Wilcoxon 検定）であり、有効性の評価時期を本剤投与 1~4 週後の範囲に設定することで、本剤の有効性を評価することは可能と考えたこと、本剤の投与は 5 日間であり、MMT、Modified Barthel Index、VAS 及び末梢神経伝導検査等の実施を考慮すると、次回投与までに 2 週間程度の期間を設定することが必要と考えたこと、投与期を多く設定することで予見可能性は低くなると考えられるが、多くの投与期を設定し、本剤の投与回数をそのうちの 1 回と設定した場合には、プラセボの投与回数が増え、最終投与期に本剤が投与される患者では、本剤を投与するまでの期間が長くなるため、倫理的な観点からその期間は最大でも 2 ヶ月程度と考えられたこと等を述べ、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）における投与期は 3 期とし、MMT スコア合計の評価時期を本剤投与 2 週間後と設定したことを説明した。

機構は、本疾患が希少疾病であることや疾患の重篤性等を考慮すると、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を本邦で実施し、本剤のプラセボに対する優越性を検証することが困難であったことについては理解するものであり、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）の試験計画では、本剤の有効性について明確に結論付けることは困難ではあるものの、盲検下で有効性を評価することで、より信頼性の高いデータが得られるものと考えており、今回のように希少疾病で主観的な評価項目を設定せざるを得ないような疾患領域において、盲検下でプラセボとの比較が可能な試験デザインを検討することは、今後の医薬品開発において有用ではないかと考える。また機構は、今後の医薬品開発においては、希少疾病のように、本邦単独で十分な症例数を確保することが困難な場合には、国際共同試験の実施を、より積極的に検討することが必要であり、限られた日本人症例で、可能な限りエビデンスレベルの高いデータを収集できるよう予め十分な検討を行うことが必要と考える。

なお機構は、本剤の投与対象となる CSS 及び AGA 患者を適切に選択するためのステロイド抵抗性の基準について、特に大きな問題はないと考えるが、本剤の投与対象を適切に診断するための方策等の詳

細については、専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。(第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験) における有効性については、次項で議論することとする)。

2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験) における本剤の有効性について

機構は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験) の主要評価項目である本剤投与 2 週間後の MMT スコア合計の変化量において、本剤投与前後で統計学的な有意差が認められているが、プラセボとの比較の観点から本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、各評価時期における MMT スコア合計及びその変化量の推移は下図のとおりであり、第 1 期における MMT スコア合計の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は本剤群 (A 群) で 8.13 ± 9.49 、プラセボ群 (B 群及び C 群) で 3.13 ± 3.52 で、群間差とその 95% 信頼区間は $4.99 [-0.64, 10.63]$ であり、統計学的な有意差は認められなかったものの、本剤群での変化量はプラセボ群での変化量を上回ったことを説明した ($p = 0.080$ 、2 標本 t 検定)。

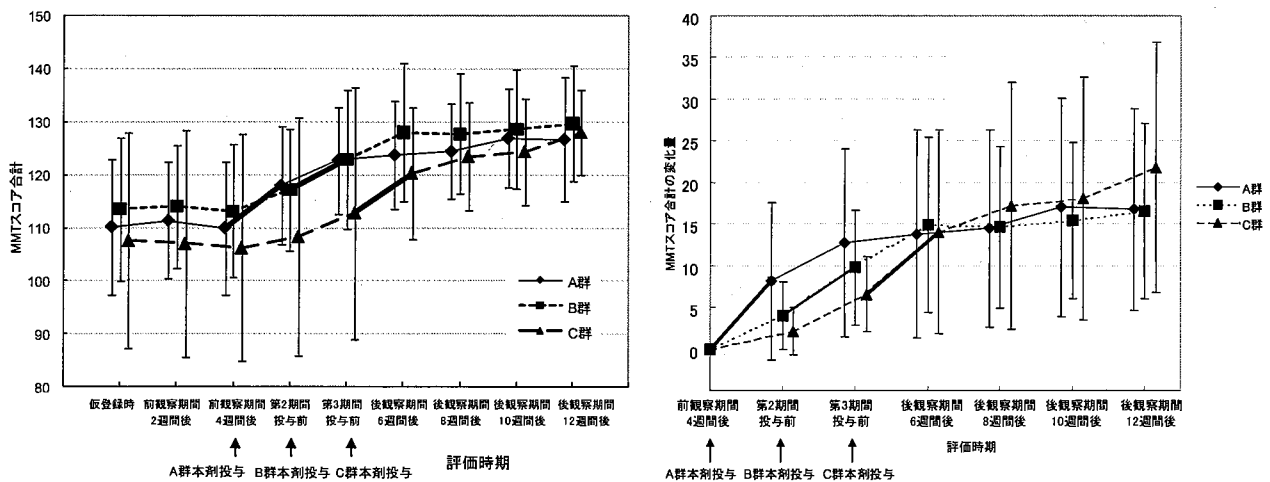


図 第Ⅲ相試験におけるMMTスコア合計 (左) 及びその変化量 (右) の推移 (平均値 ± 標準偏差)

機構は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験) において認められた MMT スコア合計の変化の臨床的意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第 1 期における本剤群 (A 群) 及びプラセボ群 (B 群 + C 群) での投与前の各評価部位の MMT スコア別のシフトテーブルは下表のとおりであり、改善が認められた評価部位は、本剤群 27.9% (67/240 箇所)、プラセボ群 14.2% (64/450 箇所) であり、本剤群で多く改善が認められたこと、日常生活に支障が出ると考えられている MMT スコアが 3 以下の箇所改善が認められたのは、本剤群 (A 群) 51.1% (45/88 箇所) 及びプラセボ群 (B 群 + C 群) 20.0% (31/155 箇所) であり、本剤は MMT スコアの低い重度の神経障害が残存する障害箇所を改善することが示唆されていることを説明した。

表 第Ⅲ相試験における治験薬投与前後におけるそれぞれのMMTスコアを示した評価部位数

		投与後									
		0	1	2-	2	2+	3	4	5	合計	
投与前	本剤	0	1	4	0	1	0	0	0	0	6
		1	0	3	0	2	0	0	0	0	5
		2-	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		2	0	0	0	6	0	1	1	0	8
		2+	0	0	0	2	1	0	0	0	3
		3	0	0	0	3	0	26	30	6	65
		4	0	0	0	0	0	5	78	22	105
		5	0	0	0	0	0	0	1	46	47
	合計	1	7	1	14	1	32	110	74	240	
	プラセボ	0	6	2	0	0	0	0	0	0	8
		1	1	11	0	1	0	0	0	0	13
		2-	0	0	1	1	0	0	0	0	2
		2	0	1	0	43	0	6	1	0	51
		2+	0	0	0	0	2	2	1	0	5
3		0	0	0	3	2	54	13	4	76	
4		0	0	0	0	0	11	140	33	184	
5		0	0	0	0	0	0	4	107	111	
合計	7	14	1	48	4	73	159	144	450		

太枠部分: 改善例、網掛け部分: 悪化例、それ以外: 不変例

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）において、本剤投与によりMMTスコア合計は増加する傾向が認められており、第1期における本剤投与時の変化量はプラセボ投与時と比較して大きく、本剤の使用が想定されるCSS及びAGAは希少疾病であることを考慮すると、CSS及びAGA患者での神経障害による運動機能障害に対する本剤の有効性は示唆されていると考えるが、専門協議での検討を踏まえ最終的に判断したいと考える。また機構は、認められたMMTスコア合計の変化が患者の日常生活の質にどの程度寄与するかは、少数例での検討であり、現時点で明確になっていないと考えられることから、これらの点については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

3) 効果の持続性について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）でのMMTスコア合計の経時推移について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤投与前から最終観察時（A群、B群及びC群でそれぞれ本剤投与後12、10及び8週間）までのMMTスコア合計及びその変化量は下表のとおりであり、経時的に増加しており、その改善効果は最終観察時まで持続していたことを説明した。

表 治験薬投与開始時から最終評価時までのMMTスコア合計及びその変化量の推移

	MMTスコア合計			変化量		
	A群(8例)	B群(8例)	C群(7例)	A群(8例)	B群(8例)	C群(7例)
投与開始時 (第1期投与前)	110.0±12.6	113.2±12.6	106.3±21.4	-	-	-
投与開始2週後 (第2期投与前)	118.1±11.2	117.2±11.5	108.4±22.5	8.1±9.5	4.0±4.0	2.1±2.8
投与開始4週後 (第3期投与前)	122.8±10.0	123.0±13.2	112.9±23.8	12.8±11.3	9.8±6.9	6.6±4.5
投与開始6週後	123.8±10.2	128.1±13.1	120.4±12.5	13.8±12.4	14.9±10.5	14.1±12.2
投与開始8週後	124.5±9.1	127.8±11.4	123.5±10.2	14.5±11.9	14.6±9.7	17.2±14.9
投与開始10週後	127.0±9.3	128.6±11.2	124.4±10.0	17.0±13.2	15.4±9.4	18.1±14.6
投与開始12週後	126.8±11.7	129.8±10.8	128.1±8.0	16.8±12.2	16.6±10.5	21.8±15.1

平均値 ± 標準偏差

本剤投与開始時期: A群: 投与開始時(第1期)、B群: 投与開始2週後(第2期)及びC群: 投与開始4週後(第3期)

網掛け部分: 本剤投与前後

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）での観察期間は本剤投与開始から最大 12 週間後（C 群では 8 週間）までであることから、本剤投与後の長期的な効果の持続性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）終了後に、当該試験に組み入れられた 22 例を対象に患者追跡調査⁹⁾を実施した結果、試験終了時から直近の来院日までの観察期間（中央値 577.5 日（範囲: 301～928 日））において、6/22 例（27.3%）に再燃が認められ、そのうち神経症状が認められた 3 例に IVIg（投与製剤は不明）が投与され、いずれも症状軽減が認められたことを説明した。

表 再燃と判断された症例の概要

	再燃回数	再燃までの期間(日)*	再燃の判断根拠	再燃時の治療
1	1	451	IgE 上昇	ステロイド増量
2	1	569	末梢血好酸球数増加 食欲低下	ステロイドパルス療法
3	1	480	発熱、全身倦怠感、好酸球数上昇	ステロイド増量及びステロイドパルス療法
4	2	346 及び 498	しびれ、歩行障害の悪化	IVIg 投与
5	9	77～690	しびれ、疼痛、異常感覚等	IVIg 投与 ステロイド増量（4 回目の再燃時） 免疫抑制剤増量（7 回目の再燃時）
6	13	84～973	しびれ、疼痛、感覚異常等	IVIg 投与

*: 第Ⅲ相試験における本剤投与開始日から再燃までの日数を算出

また申請者は、本剤の効果持続期間について、再燃が認められなかった 16/22 例（72.7 %）では、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）における本剤投与開始日から直近の来院日までの期間（368～920 日）は、本剤の効果が持続していると考えられること、神経障害を伴う再燃が認められた 3 例では 1 回目の再燃が発現するまでの期間（77～346 日）、神経障害を伴わない再燃が認められた 3 例（いずれも再燃は 1 回のみ）では再燃が発現するまでの期間（451～569 日）は本剤の効果が持続していたと考えられることを説明した。

その上で申請者は、IVIg 投与による CSS 及び AGA 患者の神経障害に対する長期的な改善効果について、ステロイド抵抗性の神経障害を有する CSS 患者に、IVIg 400 mg/kg/日を 5 日間投与することにより、神経障害の改善効果が 6～12 ヶ月間持続したとの報告（Tsurikisawa N et al, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92: 80-87, 2004）もあり、本剤の効果は長期間に渡って維持されると考えることを説明した（なお、本患者追跡調査では安全性について特に調査されていない）。

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）終了後に実施された患者追跡調査⁹⁾において、再燃が認められた症例は少ないものの、再燃の定義等は明確ではなく、安全性についても調査されていないため、現時点で本剤の長期における有効性及び安全性については明確になっていないと考えており、本剤投与後の長期に渡る有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える（なお、本剤投与後のステロイドの投与量及び再投与については、それぞれ「(4) 併用ステロイドに対する影響について」及び「(6) 本剤の再投与の必要性及び再投与時の有効性及び安全性について」の項参照）。

(3) 本剤の安全性について

1) 安全性プロファイルについて

⁹⁾ 第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）の治験実施施設（13 施設 23 症例）を対象に、試験終了後のステロイド剤及び免疫抑制剤等の投与量等を調査したものであり、13 施設 22 症例について回答が得られている。

機構は、CSS 及び AGA とそれ以外の既承認の効能・効果における本剤の安全性プロファイルの差異について、申請者に説明を求めた。

申請者は、既承認効能・効果である特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病及びギラン・バレー症候群 (GBS) の患者を対象とした臨床試験のうち、ITP 及び川崎病患者を対象とした臨床試験では実施時期が古いため、安全性情報としては副作用のみが収集されており、安全性情報が有害事象として集計されたのは、GBS 患者を対象とした一部の試験のみであることを説明し、ITP 及び川崎病患者を対象とした臨床試験で認められた副作用は、発熱、頭痛、振戦及びチアノーゼ等であり、発熱及び頭痛については、CSS 及び AGA 患者を対象とした臨床試験においても認められたことを説明した。また申請者は、GBS 患者を対象とした臨床試験における有害事象と、CSS 又は AGA 患者を対象とした国内臨床試験 2 試験 (5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験及び 5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験) における有害事象を比較した結果は下表のとおりであり、CSS 及び AGA 患者においてのみ認められた事象は、喘息及び悪心等であったが、喘息については CSS 及び AGA 患者の原疾患の悪化と考えられること、悪心については軽度から中等度で、投与 2~3 日で回復しており、本剤との因果関係も否定されていることから、臨床上特に問題はないと考えていることを説明した。さらに申請者は、GBS 患者を対象とした臨床試験において、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかったこと、CSS 及び AGA 患者を対象とした臨床試験 (5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験及び 5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験) では、死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象が 4 例 (貧血・血小板減少症、尿管結石・水腎症・腎盂腎炎・敗血症・DIC・血小板数減少、肺炎及び尿路感染各 1 例) に認められたこと、しかしながら、このうち本剤との因果関係が否定されなかったのは、貧血・血小板減少症の 1 例であり、いずれも無処置で回復したことを説明した。

表 臨床試験における各適応疾患 (CSS 及び AGA 並びに GBS) における有害事象発現率 (%)

	CSS 及び AGA	GBS
評価例数	31	59
有害事象発現率	93.6 (29)	64.4 (38)
頭痛	19.4 (6)	8.5 (5)
喘息	12.9 (4)	0.0 (0)
倦怠感	12.9 (4)	1.7 (1)
ALT (GPT) 増加	12.9 (4)	28.8 (17)
悪心	9.7 (3)	0.0 (0)
白血球数減少	9.7 (3)	10.2 (6)
AST (GOT) 増加	6.5 (2)	20.3 (12)
γ-GTP 増加	6.5 (2)	13.6 (8)
発熱	6.5 (2)	10.2 (6)
発疹	0.0 (0)	15.3 (9)

() 内は例数

さらに申請者は、既承認効能・効果を対象とした臨床試験及び使用成績調査で認められ、本剤の添付文書に記載されている重大な副作用のうち、血小板数減少以外の事象 (ショック、アナフィラキシー様症状、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎、急性腎不全、肺水腫、血栓塞栓症及び心不全) について、CSS 及び AGA 患者を対象とした臨床試験では認められていないこと、血小板数減少の有害事象は 3 例 4 件に認められたが、いずれも回復していることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、有害事象発現率は CSS 及び AGA 患者において高いものの、原疾患として気管支喘息、アレルギー性鼻炎又は好酸球数増加等を有し、全身性に血管炎による症状を呈している患者が対象であり、ステロイド剤を長期間投与していること等が影響していると考えられ、認められた有害事象の多くは軽度から中等度であり、安全性上特に問題となるものはないと考えられたことを説明した。

機構は、CSS 及び AGA 患者における安全性プロファイルについて、ほぼ全例で有害事象が認められたが、その種類は、既承認効能・効果を対象とした臨床試験及び使用成績調査において認められた事象と同様であり、その程度についても軽度から中等度であったことから、臨床上特に大きな問題となる可能性は低いと考える。また機構は、CSS 及び AGA 患者を対象とした臨床試験において、添付文書で記載されている重大な副作用のうち、血小板数減少以外の事象は認められていないが、少数例での検討であることから、添付文書で記載されている事象についても注意する必要があると考える。なお機構は、CSS 及び AGA 患者における本剤の安全性について、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

2) 心機能障害への影響について

機構は、CSS 及び AGA 患者では、心合併症（心筋梗塞及び心不全等）による死亡が多い（Chumbley LC et al, *Mayo Clin Proc*, 52: 477-484, 1997）との報告があり、心機能障害を合併する患者での本剤の使用が想定されることから、本剤の心機能に与える影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験）において、有効性評価項目として心機能が低下している患者に対し、心機能の評価を行うこととしていたが、該当する症例は 2/8 例（仮登録時 LVEF が 50 %未満であった 1 例及び仮登録時 3 連以上の PVC が認められた 1 例）のみであったこと、これらの患者において心エコー、24 時間計測ホルター心電図、12 誘導心電図及び胸部 X 線検査による評価を行ったが、悪化は認められなかったこと、HANP（Human Atrial Natriuretic Polypeptide: ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド）及びBNP（Brain Natriuretic Peptide: ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド）についても全例で測定したが、7/8 例では本剤投与により大きな変動は認められなかったこと、残る 1 例では本剤投与後に HANP 及び BNP が高値を示したが、当該症例では、同時に尿管結石、水腎症、腎盂腎炎、敗血症、DIC 及び血小板減少症を有害事象として発現しており、尿管結石、腎盂腎炎、敗血症及び DIC は腎不全の要因となりうる疾患であり、HANP 及び BNP は腎不全でも高値を示すことから（福島雅典編集, *メルクマニュアル第 16 版*, 1593-1600, 1994）、本剤による影響ではなく二次的に HANP 及び BNP が高値を示したと考えられることを説明した。また申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験）では全例で心機能に関連した有害事象は認められていないこと、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）では、本剤投与後に心臓関連の有害事象（胸痛 2 例及び末梢性浮腫 1 例）が認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、末梢性浮腫については薬物治療により、胸痛については特に処置なく回復していることから、本剤を CSS 及び AGA 患者に投与した際に、心機能が悪化する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、国内臨床試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験及び 5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）における検討は少数例であり、本剤投与による心機能への影響については十分に検討されていないが、これらの臨床試験で特に問題となる心臓関連の有害事象は認められておらず、現時点で特に大きな問題はないと考える。なお、本剤による心機能に及ぼす影響については、製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

(4) 併用ステロイドに対する影響について

機構は、本剤投与後のステロイド剤の投与量について申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）において、併用ステロイドの投与量を変更しない

と規定していたことを説明した上で、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）終了後の患者を対象とした患者追跡調査⁹⁾において、ステロイド剤の投与量の推移を検討した結果、再燃が認められなかった16/22例のうち、6例でステロイド剤が漸減され、2例でステロイド剤と免疫抑制剤のいずれも漸減されたことを説明した。また申請者は、残る8例について、ステロイド剤の用量が維持された症例が3例、一時的にステロイド剤が増量されたが最終的に減量が認められた症例が3例、免疫抑制剤の種類を変更又は新規に免疫抑制剤を使用したか、最終的にステロイド剤の用量が減量された症例が2例であったことを説明し、ステロイド抵抗性の神経障害を有するCSS患者にIVIg 400 mg/kg/日を5日間投与したとき、神経障害の改善効果が6～12ヶ月間持続し、ステロイド剤の投与量を漸減できたとする報告（Tsurikisawa N et al, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92: 80-87, 2004）等を踏まえると、本剤投与によりステロイド剤の投与量を減量できる可能性があると考えられることを説明した。

機構は、本薬の作用機序では、ステロイド感受性の亢進作用が示唆されていることから（「2. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要」の項参照）、本剤投与により併用ステロイド剤による有害事象が発現しやすくなる可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験）では、医師によりステロイド剤に起因すると判断された有害事象は認められていないが、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）では、発現した有害事象のうち、医師によりステロイド剤に起因すると判断された有害事象が21.7%（5/23例、食道カンジダ症、肺炎、口腔ヘルペス・尿中ブドウ糖陽性、足部白癬及び網膜色素上皮症各1例）に認められ、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）では、同意取得日から後観察期間終了までの約4ヶ月間、ステロイド剤の投与量を変更しないことと設定していたことから、本剤投与によりステロイド剤に対する感受性が亢進し、ステロイド剤による有害事象が発現しやすくなった可能性は否定できないが、実際の臨床現場では、治療効果を確認しながらステロイド剤の投与量を調節することが一般的であり、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）終了後の患者追跡調査⁹⁾においても、最終的にステロイド剤の減量が多く症例で認められていることを踏まえると、本剤投与によりステロイド剤に起因する有害事象が発現しやすくなる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）終了後の患者を対象に行った患者追跡調査⁹⁾等から本剤投与により併用ステロイド剤の減量が達成される可能性はあると考えるが、少数例での検討であり、認められたステロイドの減量とステロイド剤に起因する有害事象との関係については検討されていないことから、本剤によるステロイド剤の減量効果及びステロイド剤の減量によりステロイド剤に起因する有害事象を軽減する可能性については明確になっていないと考える。なお、本剤投与後のステロイド投与量及びステロイド剤に起因する有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

（5）本剤の用法・用量について

機構は、CSS及びAGAに対する申請用法・用量の設定根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、CSS及びAGA患者数が少ないことから、用量反応試験の実施は困難と考え、本剤の既承認効能・効果における用法・用量及び公表論文（Tsurikisawa N et al, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92: 80-87, 2004）等を参考にして第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験）の用法・用量を設定したこと、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験）においてMMTスコア合計の変化量、MMTスコア3以下の箇所数、Barthel

Index 及び VAS の改善が認められたことから、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）においても同一の用法・用量を設定したことを説明し、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）において、主要評価項目として設定した本剤投与開始 2 週後における本剤投与直前からの MMT スコア合計の変化量が統計学的に有意な改善を示したことから、本剤の CSS 及び AGA に対する用法・用量として 1 日に 400 mg/kg を 5 日間静脈内投与すると設定したことを説明した。また申請者は、申請時用法・用量において、本剤 400 mg/kg を点滴静注又は直接静注としていたが、臨床試験では点滴静注のみが実施されていること、本剤の投与は極めて緩徐に投与する必要があること、本剤 400 mg/kg を直接静注することは投与手技として困難であると考えたことから、点滴静注のみに限定することを説明した。

機構は、CSS 及び AGA が希少疾病であり、既承認効能・効果における用法・用量及び公表論文を参考に、国内臨床試験 2 試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験、5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）の用法・用量を設定し、試験を実施したことはやむを得ないとする。その上で機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）では、申請用法・用量において、少数例での検討ではあるが、本剤による有効性が示唆され、安全性についても大きな問題はないと考えられることから、CSS 及び AGA に対する用法・用量を 1 日に 400 mg/kg を 5 日間投与することと設定することに特に問題はないとする。また機構は、投与方法についても、臨床試験は点滴静注のみで実施されており、安全性及び投与実態を勘案すると、点滴静注のみに限定することに特に問題はないとする。

（6）本剤の再投与の必要性及び再投与時の有効性及び安全性について

機構は、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、本剤の再投与を考慮することが記載されているが、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）では、本剤は 1 回の投与しか行われていないことから、本剤の再投与の必要性及び再投与時の有効性及び安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤再投与時の有効性について、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験）では、第 1 クールにおいて神経障害が改善しなかった場合に、第 2 クール（投与開始 1 ヶ月後）を行うことが可能と設定されていたことを説明した上で、第 2 クールが施行された 4 例における各症例ごとの有効性評価項目の成績は下表のとおりであり、MMT スコア合計、MMT スコア 3 以下箇所数、Barthel Index 及び VAS のいずれにおいても、第 2 クール投与後に改善が認められた症例もあり、少なくとも本剤の再投与により各指標が大きく悪化する傾向は認められなかったことを説明した。

表 第 2 クールが施行された個別症例における有効性評価項目

	症例 番号	ベース ライン	第 1 クール		第 2 クール	
			1 週間後	1 ヶ月後	1 週間後	1 ヶ月後
MMT スコア合計	01-01	107.0	129.0	135.0	137.0	138.0
	01-02	112.0	130.0	137.0	136.0	142.0
	03-01	95.5	100.5	104.5	106.5	110.5
	05-01	118.0	126.0	126.0	131.0	130.0
MMT スコア 3 以下箇所数	01-01	9	4	2	2	2
	01-02	10	6	3	3	1
	03-01	17	16	12	10	9
	05-01	10	6	8	7	7
Barthel Index	01-01	85	90	100	100	100
	01-02	75	90	100	100	100
	03-01	70	70	70	80	80
	05-01	85	85	85	85	95
VAS	01-01	74.0	71.0	49.0	45.0	32.0
	01-02	94.0	83.0	65.0	64.0	53.0
	03-01	74.0	62.0	57.0	45.0	50.0
	05-01	65.0	60.0	43.0	30.0	32.0

また申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）終了後の患者を対象に行った患者追跡調査⁹⁾において4例（神経障害を伴う明らかな再燃が認められた3例及び患者希望1例）に対して、IVIg（投与製剤不明）の投与が1、2、9及び13回（投与間隔は52日～1年超）行われ、神経症状の改善が認められたことを説明した。

次に申請者は、本剤再投与時の安全性について、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験）で本剤が再投与された4例において、第2クール投与後に認められた有害事象は、好中球百分率減少、貧血・血小板数減少各1例であり、貧血・血小板数減少症は重篤な有害事象であったが無処置で回復したこと、いずれの事象についても既承認効能・効果を対象とした臨床試験又は使用成績調査で認められている事象であることを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）終了後の患者を対象に行った患者追跡調査⁹⁾では、安全性に関する調査項目は設定されていなかったが、得られた情報のうち、本剤の再投与後に認められた有害事象は、軽度の疲労感及び肩こり・脱力感のみであり、安全性上の大きな問題は認められなかったことを説明した。なお申請者は、本剤の既承認効能・効果であるITP、川崎病及びGBSを対象とした使用成績調査において、本剤を再投与した際の安全性情報が収集されており、再投与時の安全性プロファイルは、初回投与時と大きな差異がないことが示唆されているが、これらの疾患の病態・病因及び本剤の用法・用量はCSS及びAGAを対象としたものとは異なることから、既承認効能・効果における再投与実績からCSS及びAGA患者に本剤を再投与したときの安全性を説明することは困難と考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、CSS及びAGA患者に対する再投与時の有効性及び安全性は確立していないが、再燃時に本剤を再投与することにより症状が改善する可能性があることから、必要性を十分に考慮した上で本剤の再投与を行うことを注意喚起するとともに、投与間隔については、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験）において4週間の間隔をあけて第2クルールの投与を行っていることから、4週間以内の再投与は実施しない旨の注意喚起を行うことを説明した。

機構は、CSS及びAGA患者における本剤再投与時の有効性及び安全性について、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験）において少数例で検討されたのみであり、現時点ではその有効性及び安全性は明確になっていないことを踏まえると、この事実を添付文書上で記載する必要があると考えるが、具体的な添付文書上での記載については、専門協議での検討を踏まえ判断したいと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき使用に対して書面による調査を実施し、その結果、特に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は支障のないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（第Ⅱ相試験: GGS-CSS-1 試験、第Ⅲ相試験: GGS-CSS-2 試験）に対してGCP実地調査を実施し、その結果、一部の治験実施機関において原資料（心電図チャート、腱反射及び感覚障害の評価結果）が保存されていないこと、原資料と症例報告書の不整合（有害事象及び併用薬の未記載）が認められた。また、治験依頼者において、一部の治験実施機関に

において認められた上記の症例報告書の不整合に関し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいことが認められたものの、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は支障のないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のチャージ・ストラウス症候群（CSS）及びアレルギー性肉芽腫性血管炎（AGA）における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断しており、ステロイド剤に治療抵抗性を示す CSS 及び AGA 患者における神経障害に対して、本剤は有用な選択肢になりうるものとする。なお、本剤の投与対象となる CSS 及び AGA 患者を適切に診断するための方策及び神経障害の改善が十分でない場合又は再発・再燃時の本剤再投与時の注意喚起の具体的な方法については、専門協議における検討を踏まえて、最終的に判断したいと考える。また、本剤投与による心機能に及ぼす影響、長期間にわたる本剤の有効性及び安全性への影響、併用薬であるステロイド投与量の推移等については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 21 年 11 月 9 日

1. 申請品目

[販売名] 献血ベニロンー I 静注用 500 mg (献血ベニロンー I から変更)
[一般名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申請者名] 財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 22 日

2. 審査内容

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 本剤の適正使用について

機構は、本剤の適正使用を推進するためには、チャージ・ストラウス症候群（CSS）及びアレルギー性肉芽腫性血管炎（AGA）の疾患概念、診断基準、治療方法（ステロイド剤と本剤の位置付け）等について、適切に理解することが重要であり、医師等の医療従事者及び患者等に対する十分な情報提供を行うことが必要と考えることから、教育資材の作成等、適正使用を推進するための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤を処方する医師等の医療従事者に対し、CSS 及び AGA の疾患概念、診断基準、治療方法及び本剤の適応患者等を記載した啓発資材を作成するとともに、本剤の有効性を適切に評価するため、徒手筋力検査（MMT）、Modified Barthel Index 及び VAS の評価方法を啓発資材と併せて配布すること、患者等に対する情報提供の方策として、医師等の医療従事者に提供する啓発資材と同様の内容について、理解しやすい言葉で記載した患者用の教育資材を作成し、配布する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承し、上記の対応を速やかに実施し、本剤に関する十分かつ適切な情報を医師等の医療従事者、患者等に提供する必要があると考える。

また機構は、本剤の CSS 及び AGA における臨床的位置付けを考慮すると、本剤はステロイド剤が効果不十分な患者に投与するものであり、専門委員から「ステロイド剤の効果が不十分とする基準を明確にすることが適切である」との意見があったことも踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意の項に「チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎の神経障害の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療（原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で 40 mg/日を 4 週間以上投与）によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること」を記載するよう申請者に求め、申請者は了承した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、国内臨床試験で検討された症例数が限られているため、本剤の有効性及び安全性について、引き続き慎重に検討することが必要と考え、本剤の製造販売後に、原則として本剤を投与した全症例を対象とした長期の調査を一定期間実施し、本剤の有効性及び安全性について十分に検討するよう申請者に対応を求めた。

申請者は、過去 10 年間で CSS 及び AGA 患者が 1 例以上受療した実績のある医療機関を対象に、MMT 等の有効性評価についても適切に実施できる医療機関を 150 施設程度選定し、当該施設で 1 症例あたり 2 年間観察できる調査を実施すること、本調査において、既承認効能との有害事象の発現状況の差異、本剤投与による心機能、喘息への影響、本剤投与後の長期にわたる有効性及び安全性、ステロイド投与量の推移及び関連する有害事象の発現状況、再投与時の有効性及び安全性を検討することを説明した。また、本剤の有効性評価については、MMT、Modified Barthel Index、VAS 及び末梢神経伝導検査等のデータを可能な限り収集することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善について、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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として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。

(3) 本剤の再投与について

機構は、本剤の再投与について、国内第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1)では4例ではあるものの実施されており、安全性上特に大きな問題は生じていないこと、専門委員から、「医療現場では、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等が認められた場合には、本剤の再投与を行う可能性があるが、本剤の有効性及び安全性を検討するため、患者を観察する期間として4週間程度は必要である」との意見があったことを踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で本剤投与後4週間は再投与を行わないことを記載するとともに、重要な基本的注意の項において、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断する旨を記載するよう申請者に求め、申請者は了承した。

(4) 販売名の変更について

本申請については、当初「献血ベニロンーⅠ」(500 mg、1000 mg、2500 mg 及び 5000 mg を含有する 4 規格の製剤)にかかる承認事項一部変更承認申請として申請されていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号 厚生省医薬安全局長通知)に基づき、「献血ベニロンーⅠ」の販売名が「献血ベニロンーⅠ 静注用 500 mg」、「献血ベニロンーⅠ 静注用 1000 mg」、「献血ベニロンーⅠ 静注用 2500 mg」及び「献血ベニロンーⅠ 静注用 5000 mg」に変更された(平成 20 年 10 月 14 日付申請、平成 21 年 6 月 23 日付承認)。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよ
うに整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間については希少疾病用医薬品である
ことから10年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

1. 低又は無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 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）
4. 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）
5. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
6. 次の疾患における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
チャーグ・ストラウス症候群
アレルギー性肉芽腫性血管炎
(下線部今回追加)

[用法・用量]

本剤は、添付の日局注射用水(500 mg 製剤では10 mL、1,000 mg 製剤では20 mL、
2,500 mg 製剤では50 mL、5,000 mg 製剤では100 mL)に溶解して、以下のとお
り効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

- (1) 低又は無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に
用いる場合は、通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリン G
2,500~5,000 mg (50~100 mL) を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫
グロブリン G 50~150 mg (1~3 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。
なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫
グロブリン G 200~400 mg (4~8 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。
なお、5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止
すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- (3) 川崎病に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 200 mg
(4 mL) /kg 体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは、2,000 mg (40 mL)
/kg 体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場
合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。
- (4) ギラン・バレー症候群に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロ
ブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間点滴静注又は直接静注する。
- (5) チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における
神経障害の改善に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G
400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間点滴静注する。

(下線部今回追加)

[承認条件]

チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善について、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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として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。