

審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL
[一 般 名] ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
[申 請 者] 株式会社ベネシス
[申請年月日] 平成 15 年 5 月 23 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 8 月 26 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]

多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善について、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。

審査報告書

平成 22 年 8 月 4 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]	献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 2.5 g/50 mL (献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミから変更)
[一 般 名]	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
[申 請 者 名]	株式会社ベネシス
[申請年月日]	平成 15 年 5 月 23 日
[剤形・含量]	1 バイアル (50 mL) 中に人免疫グロブリン G 2,500 mg を含有する注射剤
[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 14 年 12 月 2 日付医薬審発第 1202004 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) 本申請については、当初「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」(0.5 g/10 mL、1 g/20 mL、2.5 g/50 mL 及び 5 g/100 mL の 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、「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」の販売名が「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 0.5 g/10 mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 1 g/20 mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 2.5 g/50 mL」及び「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 5 g/100 mL」に変更されたため、「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 2.5 g/50 mL」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、「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 0.5 g/10 mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 1 g/20 mL」及び「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 5 g/100 mL」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 22 年 8 月 4 日

[販 売 名] 献血ヴェノグロブリン IH 5 % 静注 2.5 g/50 mL (献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミから変更)

[一 般 名] ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

[申 請 者 名] 株式会社ベネシス

[申請年月日] 平成 15 年 5 月 23 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限り）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. 低並びに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. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限り）

（下線部今回変更、追加）

[用法・用量] 本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

・低並びに無ガンマグロブリン血症:
通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg (4～12 mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。

・重症感染症における抗生物質との併用:
通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg (50～100 mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg (2～3 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。

・特発性血小板減少性紫斑病:
通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 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 日間使用しても症状に改善が認められな

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。

・川崎病の急性期:

通常、人免疫グロブリンGとして1日に400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリンGとして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適宜減量する。

・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）:

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間点滴静注する。

（ 部は、本審査中に別申請で追加承認）

（下線部今回変更、追加）

[承認条件]

多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善について、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 22 年 6 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① 献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ (申請時) ② ヴェノグロブリン-IH (申請時)
[一 般 名]	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
[申 請 者 名]	株式会社ベネシス
[申 請 年 月 日]	平成 15 年 5 月 23 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 バイアル (10、20、50 又は 100 mL) 中に人免疫グロブリン G 500、1,000、2,500 又は 5,000 mg を含有する注射剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	1. 低並びに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. <u>ステロイド治療抵抗性の多発性筋炎・皮膚筋炎 (筋力の低下が明らかに認められ、日常動作に支障がある場合に限る)</u> (下線部今回修正、追加)
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	<u>本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。</u> <u>・低並びに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:</u> 通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500~5,000 mg (50~100 mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100~150 mg (2~3 mL) /kg 体重を <u>点滴静注又は直接静注</u> する。症状によって適宜増量する。 <u>・特発性血小板減少性紫斑病:</u> 通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200~400 mg (4~8 mL) /kg 体重を <u>点滴静注又は直接静注</u> する。なお、5 日間使用しても症状に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。 <u>・川崎病の急性期:</u> 通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間 <u>点滴静注又は直接静注</u> する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。 <u>・ステロイド治療抵抗性の多発性筋炎・皮膚筋炎:</u> <u>通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。</u> (下線部今回修正、追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、「審査センター」）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）が設立され、その審査が移行されたことから、本審査報告（1）においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

本申請において、申請者が提出した資料及び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

多発性筋炎及び皮膚筋炎は、主として四肢近位筋群、頸筋及び咽頭筋等の対称性筋力低下をきたす横紋筋のびまん性炎症性筋疾患であり、疾患原因は不明であるものの、自己免疫疾患の一つに位置付けられている。これらの疾患では、共通する症状として、発熱、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、筋肉痛及び筋力低下等が認められ、その他に肺病変として間質性肺炎及び誤嚥性肺炎、心病変として心筋炎や線維化による不整脈が認められることがあり、皮膚筋炎の場合には、上記症状以外にヘリオトロープ疹（眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑）及びゴットロン徴候（手指関節伸側の落屑性紅斑）等の特徴的な皮膚症状を呈する。しかしながら、多発性筋炎及び皮膚筋炎はいずれも筋力低下が主症状であり、診断後の両疾患の治療方法に大きな差異はない（Fauci AS et al editors, *Harrison's principles of internal medicine 17th edition*, McGraw-Hill, 2696-2703, 2008、鈴木康夫, *臨床と研究*, 81: 245-249, 2004）。治療法は主にステロイド剤の経口投与であるが、長期間のステロイド剤服用により易感染性、体重増加、耐糖能異常及び骨粗鬆症等の種々の副作用が問題となる場合がある（衣斐達ら, *Clinical neuroscience*, 22: 1175-1177, 2004）。また、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者のうち約 20~25 %の患者がステロイド治療抵抗性と考えられており、これらの患者ではメトトレキサート及びアザチオプリン等の免疫抑制剤が併用されている（山本真ら編, *ベッドサイドリウマチ学*, 南江堂, 408-419, 1994）。

本剤は、人免疫グロブリン G をポリエチレングリコール処理した製剤であり、1991 年 6 月に本邦で「低並びに無ガンマグロブリン血症」、「重症感染症において抗生物質との併用」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）」を効能・効果として承認されて以来、1996 年 1 月に「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）」に対する効能・効果が追加承認されている。

本剤の多発性筋炎及び皮膚筋炎に対する臨床開発については、19 年 月より臨床試験が開始され、2003 年 5 月に製造承認事項一部変更申請がなされた。しかしながら機構は、その時点で提出された臨床試験（5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験）では、本剤の治療対象と考えられるステロイド治療抵抗性の患者を適切に選択できていなかった可能性が懸念されたため、本剤の有効性及び安全性を評価するためには、ステロイド治療抵抗性の定義を明確にした上で再度試験を実施する必要があると判断した。これを踏まえて申請者は、追加の第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）を実施し、当該試験成績が 20 年 月 日付けで追加提出されたことから、本申請に関する審査が再開された。なお、本申請に関わる事項は、2000 年 1 月 6 日付で希少疾病用医薬品に指定されており、2002 年 10 月 1 日付けで本剤の製造承認が三菱ウェルファーマ株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）から株式会社ベネシスに承継されたため、2002 年 12 月 2 日付に同内容で再度希少疾病用医薬品に指定されている。また、「ヴェノグロブリン-IH」については、外国血由来の血漿を原料とした製剤であり、20 年 月 日に承認整理されたことに伴い、申請は取り下げられている。

本剤は、2010年6月現在、海外で承認されておらず、国内外において、多発性筋炎及び皮膚筋炎に対する効能・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

(1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、効力を裏付ける試験として筋炎モデル動物を用いた試験成績が提出された。また前期第Ⅱ相試験(5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験)において無症候性の虚血性心疾患が認められたため、循環動態への影響を検討する目的でイヌを用いた試験が実施された。なお、当該試験は安全性薬理試験ガイドライン(平成13年6月21日医薬審発第902号審査管理課長通知)が発出される以前にGLP非準拠で実施された試験であり、機構は、本薬の開発時期等を考慮し、評価することは可能と判断した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) マウスを用いた実験的筋炎モデルにおける本薬の効力(4.2.1.1-1)

ウサギ筋肉ミオシンBにより免疫したマウスのリンパ節細胞と、ミオシンBを添加して抗原刺激したマウス脾臓細胞を共培養して得られた筋炎誘発性T細胞を静脈内投与(i.v.)することにより作成した筋炎モデルマウスに、本薬100~800 mg/kg/日(i.v.)を5日間投与したとき、本薬は後肢大腿筋の壊死又は炎症筋線維出現率を用量依存的に抑制した。

2) ラット実験的筋炎モデルにおける本薬とプレドニゾロンの併用効果(4.2.1.1-2)

モルモットの部分精製ミオシン(PPM)で免疫し筋力低下させた筋炎モデルラットに、本薬400 mg/kg/日(i.v.)又はプレドニゾロン1 mg/kg/日(i.v.)を単独又は併用にて1週間に5日間の連続投与を1クールとし、4クールにわたって投与したとき、筋力及び病理組織学的検査において、本薬及びプレドニゾロンの単独群では陰性対照群と比較していずれも統計学的な有意差は認められなかったが、併用群では有意差が認められ、筋力ではその作用は相加的であった。また、血中CK値について、本薬及びプレドニゾロン単独群のいずれも投与終了後に低下作用が認められ、併用群では投与2週後以降で低下作用が認められた。

3) ステロイド作用との比較(4.2.1.1-3)

PPMで免疫し筋力低下させた筋炎モデルラットに、Ru486(ステロイド受容体拮抗薬)20 mg/kg/日を腹腔内投与後、本薬400 mg/kg/日(i.v.)又はプレドニゾロン1 mg/kg/日(i.v.)を1週間に5日間の連続投与を1クールとし、4クールにわたって投与したとき、本薬群で歩行距離は延長し、その延長はRu486による抑制は認められなかった。プレドニゾロン群では歩行距離は延長したが、その延長はRu486により抑制された。また、本薬投与により抗PPM抗体価への影響は認められなかった。

4) C proteinで誘導したマウス筋炎モデルにおける本薬とプレドニゾロンとの併用効果(4.2.1.1-4)

遺伝子組換えC protein(マウス)のFragment 2を抗原としてマウスを免疫した直後に百日咳毒素200 ng(i.v.)を投与し、プレドニゾロン1~10 mg/kg/日(免疫3~7、10~14及び17~20日後の14日間経口投与)又は本剤400 mg/kg/日(免疫10日後から5日間、i.v.)を単独又は併用にて投与したとき、大腿四頭筋及び大腿屈筋における筋炎スコアは併用により改善が認められ、その作用は相加的であった。

(2) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1)

覚醒イヌに本薬 500 mg/kg/日 (i.v.) を 5 日間投与したとき、投与 1 及び 3 日目では本剤投与後に収縮期血圧の有意な低下が認められたが、他の循環動態、心電図及び血液学的パラメータには影響は認められなかった。

<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、多発性筋炎及び皮膚筋炎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、多発性筋炎及び皮膚筋炎では骨格筋の筋線維の周囲に単核球が浸潤し、筋線維の変性が認められていること、認識する抗原は明らかでないものの T 細胞が自己免疫性に筋線維に作用することで病態が発症すると考えられていること (Dalakas MC et al, *Lancet*, 362: 971-982, 2003、上阪等, *日本臨床*, 67: 523-528, 2009) を説明した。また申請者は、部分精製ミオシン及び C protein で免疫し作成した筋炎モデル動物での筋線維の病理組織学的変化、筋力低下、血中 CK 値の上昇に対し、本薬は改善作用を示したことを説明し、本薬は多様な抗体が含まれることから、自己免疫疾患及び炎症性疾患において複数の標的に対し免疫調節作用を示すと考えられていること (Sewell WA et al, *Immunology*, 107: 387-393, 2002)、ステロイド受容体拮抗薬である Ru486 を前処置しても本薬の作用は減弱せず (4.2.1.1-3)、本薬とプレドニゾンとの併用により相加的な効果が認められたことから (4.2.1.1-2、4.2.1.1-4)、本薬はステロイド剤と異なる作用機序により炎症作用を抑制する可能性が示唆されたことを説明した。

機構は、多発性筋炎及び皮膚筋炎に対する本薬の作用機序は明確になっていないものの、現在得られている知見からは、ステロイド剤とは異なる作用機序での免疫調節作用が主な作用機序とする申請者の考察に大きな問題はないと考えるが、ステロイド治療抵抗性の多発性筋炎及び皮膚筋炎患者に対する本剤の有効性及び安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

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、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者を対象とした国内臨床試験 3 試験 (5.3.5.2-2: 前期第 II 相試験 (0998-11-613 試験)、5.3.5.2-3: 第 III 相非対照試験 (0998-11-622 試験)、5.3.5.1-1: 第 III 相比較試験 (0998-12 試験)) の成績が提出された。

(1) 前期第 II 相試験 (5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

ステロイド治療抵抗性¹⁾ の多発性筋炎及び皮膚筋炎患者²⁾ (目標症例数 15 例) を対象に、本剤の有

¹⁾ プレドニゾンとして 50 mg/日以上で治療を開始し、原則として 4 週間以上投与 (ステロイドパルスを含む、経口投与で減量する場合、減量幅は 2 週間に 10 %以下) しても治療開始後の筋症状改善度について不変 (治療開始前と比較し徒手筋力検査 (Manual Muscle Test: MMT) で 4 点以下の改善) 又は悪化と定義。

²⁾ Bohan の診断基準 (Bohan A et al, *N Engl J Med*, 292: 344-347, 1975) で「definite」の多発性筋炎及び皮膚筋炎のうち、MMT 合計スコア (正常な場合の MMT 合計スコアは 90 点) が 80 点以下の患者。

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、観察期間は 12 週間と設定した。また、本剤投与により効果が認められ、本剤投与 4 週後以降に治療開始前の状態まで症状が戻り、医師が追加投与の必要性を認めた患者には、同じ用法・用量で 2 クール目の投与を行うことが可能とされた。なお、ステロイド剤は原則として増量せず、減量する際には 2 週間に 10 %以下と設定された。

総投与症例 12 例のうち、ステロイド投与量について診療録と症例報告書で不整合が認められたため GCP 不適合となった 2 例を除外した 10 例が安全性解析対象であり、選択基準違反 2 例及び併用薬・併用療法違反 2 例を除く 6 例が有効性・有用性解析対象であった。また、第 2 クールの投与を 2 例で実施したが、1 例は 2 クール目の投与 4 ヶ月前に他の免疫グロブリン製剤を投与したため、第 2 クールの有効性・有用性解析対象からは除外されている。

有効性評価項目である筋力（MMT 合計スコア³⁾）、日常生活動作スコア⁴⁾、血中 CK 値の推移は、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

	投与開始時	1 週目	4 週目	8 週目	12 週目
例数	6	6	6	6	6
MMT 合計スコア	66.2 ± 13.8	68.0 ± 10.4	78.0 ± 4.4	82.3 ± 4.9	85.5 ± 3.0
日常生活動作スコア	26.8 ± 9.8	28.8 ± 8.5	34.8 ± 6.2	38.8 ± 3.5	42.2 ± 2.6
血中 CK 値 (IU/L)	1089.2 ± 581.8	843.5 ± 521.8	225.2 ± 155.4	255.2 ± 246.5	263.7 ± 277.2

平均値 ± 標準偏差

有害事象は、第 1 クールで 20.0 %（2/10 例、溶血性貧血及び無症候性心筋梗塞各 1 例）に認められたが、第 2 クール（2 例）では有害事象は認められなかった。死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は 1 例（無症候性心筋梗塞）に認められ、因果関係は否定されていない。なお、溶血性貧血については、因果関係が否定されている。

臨床検査値異常変動は、第 1 クール 100 %（10/10 例）、第 2 クール 100 %（2/2 例）に認められた。因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動は第 1 クール 100 %（10/10 例）、第 2 クール 100 %（2/2 例）に認められ、主な事象は、第 1 クールで IgG 増加 10 例、 γ -グロブリン増加 7 例及び赤血球沈降速度上昇 5 例、第 2 クールで IgG 増加、 γ -グロブリン増加、赤血球沈降速度上昇及び総タンパク増加各 1 例等であった。

バイタルサイン（体温、脈拍数及び血圧）について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

心電図について、無症候性心筋梗塞が認められた 1 例に異常所見（異常 Q 波及び陰性 T 波）が認められた。

以上より申請者は、多発性筋炎及び皮膚筋炎に対する本剤の有効性が示唆され、安全性に大きな問題はなく、本剤のベネフィットがリスクを上回ると考えることを説明した。

(2) 第Ⅲ相非対照試験（5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

³⁾ 18 筋（上肢 4 ヶ所及び下肢 4 ヶ所の左右、頸部 2 ヶ所）の各々の機能を 0～5 点の 6 段階（スコアが低い方が筋力が低下）で筋力を評価する。最大スコア合計は 90 点となる。

⁴⁾ 15 種類の日常生活動作について各々の動作を 0～3 点の 4 段階で評価する。最大スコア合計は 45 点となる。

ステロイド治療抵抗性⁵⁾の多発性筋炎及び皮膚筋炎患者²⁾ (目標症例数 15 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 5 日間静脈内投与し、観察期間は 12 週間と設定された。なお、観察期間中のステロイド剤の増量は不可とし、減量する場合には 2 週間に 10 %以下を目処とすると設定された。

総投与症例 16 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。

主要評価項目である FAS での最終評価時 (投与 12 週間又は中止時) における本剤投与開始前からの MMT 合計スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、18.3 ± 12.1 であり、統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、対応のある t 検定)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、87.5 % (14/16 例) に認められた。死亡は 1 例 (急性呼吸不全・喀痰喀出困難) に認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、2 例 (肝機能異常及び喘息各 1 例) に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。

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、37.5 % (6/16 例、頭位性回転性めまい・背部痛・眼瞼浮腫・腫瘍マーカー上昇、肝機能異常、発疹・そう痒症、鼻出血・高血圧・心内膜下虚血、喘息、血圧上昇各 1 例) に認められた。

バイタルサイン (体温、脈拍数、血圧) について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

心電図について、異常所見が 1 例 (ST 低下) に認められた。

以上より申請者は、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者に対する本剤の有効性が示唆され、安全性に大きな問題はなく、本剤のベネフィットがリスクを上回ると考えることを説明した。

(3) 第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験<2006 年 6 月~2009 年 3 月>)

ステロイド治療抵抗性⁶⁾の多発性筋炎及び皮膚筋炎患者⁷⁾ (目標症例数 20 例⁸⁾、各群 10 例) を対象

⁵⁾ プレドニゾロンとして 50 mg/日以上又は 1 mg/kg/日以上投与されている患者を仮登録し、4 週間の前観察期間後、① 仮登録の時点からステロイド剤の増量が行われていない、② 仮登録の時点からステロイド剤の減量幅が 2 週間で 10 %以下、③ 仮登録時と本登録時の MMT 合計スコアの比較において不変及び悪化、又は MMT 合計スコアの差が 4 点以下の改善、について①~③のすべてを満たす患者と定義。

⁶⁾ 同意取得時の基準: <同意取得日より 6 週以上前からの治療歴で判定する場合>

同意取得日から 6 週以上前かつ 1 年以内に、プレドニゾロンとして 50 mg/日以上又は 1 mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて 1 ヶ月以上治療した治療歴があり、継続してステロイド治療を実施しているにもかかわらず十分な改善が得られず、同意取得日もステロイド治療 (高用量であることを問わない) が実施されている。

<同意取得日より 6 週未満の治療歴で判定する場合>

① プレドニゾロンとして 50 mg/日以上又は 1 mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施中、② ステロイドパルス療法を同意取得前 6 週未満に 2 回以上施行し、同意取得日もプレドニゾロンとして 30 mg/日以上又は 0.6 mg/kg/日以上のステロイド治療を実施、のいずれかに該当する。

仮登録時の基準 (同意取得直後): 仮登録時の徒手筋力スコアの合計が 80 点以下、血中 CK 値が基準値上限の 2 倍以上である。

本登録時の基準 (仮登録 6 週後): 以下の基準を満たす患者。

1) 徒手筋力スコアの合計が 80 点以下であり、仮登録時、仮登録 2 週間後及び 4 週間後と比較して不変又は悪化している。あるいは改善している場合でも 3 点以下である。

2) 血中 CK 値について、① 基準値上限の 2 倍以上、又は② 基準値上限を超え、仮登録 2 週間後の血中 CK 値と比較して 50 %以下の低下、のいずれかに該当する。

⁷⁾ Bohan の診断基準 (Bohan A et al, *N Engl J Med*, 292: 344-347, 1975) において既に「definite」と判定されている患者 (ただし封入体筋炎は除く)。

⁸⁾ 本試験の主要評価項目は、G 群における第 1 期の FAS での最終評価時 (本剤投与開始 8 週間又は中止時) における本剤投与直前からの MMT 合計スコアの変化量であるが、目標症例数は実施可能性を考慮して設定された。

に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、G群では第1期に本剤 400 mg/kg、第2期にプラセボを、P群では第1期にプラセボ、第2期に本剤 400 mg/kg を1日1回5日間静脈内投与すると設定された。各投与期は8週間から構成され、第2期終了後に4週間の後観察が設定された。なお、第1期で4週間以上の評価を実施している場合⁹⁾、第2期への移行が可能と設定された。

総投与症例 26 例全例 (G群 12 例、P群 14 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。

主要評価項目である G群における第1期の FAS での最終評価時 (本剤投与開始 8 週間又は中止時) における本剤投与直前からの MMT 合計スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) とその 95 %信頼区間は 11.8 ± 8.0 [6.6, 16.9] であり、統計学的な有意差が認められた ($p = 0.0004$ 、対応のある t 検定) (なお、副次評価である第1期の P群との比較については、「<審査の概略> (2) 本剤の有効性について、2) 第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験) における本剤の有効性について」の項参照)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、88.5 % (23/26 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、3 例 (脳梗塞、プリンツメタル狭心症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加・筋力低下各 1 例) に認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加・筋力低下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、気管支炎、口腔ヘルペス、耐糖能障害、高カリウム血症、頭痛、下痢、おくび、歯肉炎、悪心、皮膚乾燥、発汗障害、紫斑、筋力低下、胸痛、熱感、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧上昇、血中 β -D-グルカン増加各 1 例であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) については、測定されていない。

心電図について、第1期 0 週、第2期 0 週及び第2期終了 4 週間において、G群でそれぞれ 1 例、2 例及び 2 例、P群でそれぞれ 5 例、6 例及び 4 例に異常所見が認められたが、臨床的に意義のある異常変動と判断された症例は認められなかった。

以上より申請者は、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者に対して本剤の有効性が示され、安全性に大きな問題はなく、本剤のベネフィットがリスクを上回る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、多発性筋炎及び皮膚筋炎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、多発性筋炎及び皮膚筋炎の治療において、ステロイド剤の経口投与が第一選択であり、初期投与量に対して反応が悪い場合、ステロイド剤の増量又はステロイドパルス療法が行われること、ステロイド剤の経口投与により約 80 % の患者で治療効果が得られるが、20~25 % の患者はステロイド治療に抵抗性を示し (疾病対策研究会編、*難病の診断と治療指針 1*, 東京六法出版, 108-114, 2005、山本真ら編、*ベッドサイドリウマチ学*, 南江堂, 408-419, 1994)、当該患者ではメトトレキサート及びアザチオ

⁹⁾ 第1期を完了していなくても、投与開始 4 週以降において i) MMT 合計スコアが 80 点以下、ii) MMT 合計スコアが、本登録時、仮登録時の各 MMT 合計スコアと比較して不変又は悪化している。あるいは改善している場合は 3 点以下である。iii) 血中 CK 値が基準値の上限を超えている、という条件を満たす場合、第1期の最終評価を実施し、第2期への移行が可能であった。

プリン等の免疫抑制剤が併用投与されるが、これらの治療によっても効果が得られない症例が認められていること、ステロイド剤の長期投与によって重篤な副作用又は合併症をきたす症例が存在すること、免疫抑制剤についてはその有効性が確立しておらず、副作用のため使用が困難な場合も認められることを説明した。その上で申請者は、多発性筋炎及び皮膚筋炎に対する免疫グロブリンの大量静注療法の有効性については、海外の教科書に記載されており（Fauci AS et al editors, *Harrison's principles of internal medicine 17th edition*, McGraw-Hill, 2696-2703, 2008）、ステロイド又は免疫抑制剤に無効な皮膚筋炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において有効性が示されていること（Dalakas MC et al, *N Engl J Med*, 329: 1993-2000, 1993）、本申請に際し実施した第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）においてもステロイド治療抵抗性の多発性筋炎及び皮膚筋炎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、本剤はステロイド治療に抵抗性を示す多発性筋炎及び皮膚筋炎に対し、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多発性筋炎及び皮膚筋炎患者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、本剤は新たな治療の選択肢になり得ると考え、臨床的意義があると考え、本剤が臨床現場で使用される際に、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。

(2) 本剤の有効性について

1) 第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）の試験デザインについて

① ステロイド治療抵抗性に係る選択基準の適切性について

機構は、国内臨床試験 3 試験におけるステロイド治療抵抗性の定義をそれぞれ比較して説明するとともに、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）において、本剤の投与対象と考えられるステロイド治療抵抗性の患者が適切に選択されていたのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 3 試験におけるステロイド治療抵抗性に関する選択基準は下表のとおりであり、前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験）及び第Ⅲ相非対照試験（5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験）では、臨床現場での治療実態や倫理的観点から実施可能性を考慮し、前治療期間を 4 週間と設定したが、ステロイド治療抵抗性の多発性筋炎及び皮膚筋炎に関する海外での報告及び成書（Dalakas MC et al, *N Engl J Med*, 329: 1993-2000, 1993、Fauci AS et al editors, *Harrison's principles of internal medicine 17th edition*, McGraw-Hill, 2696-2703, 2008、Cherin P et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 50-54, 1994）では、ステロイド治療に対する反応性を判断する期間として 2～6 ヶ月間が設定されており、前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験）及び第Ⅲ相非対照試験（5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験）に組み入れられた患者のステロイド剤による前治療歴を精査した結果、臨床試験における選択基準は満たしているものの、治療に用いられていたステロイド剤の投与量が少ない又は発症してからの期間が短い等、真にステロイド治療抵抗性ではない患者が組み入れられていた可能性が考えられたことから、より厳格にステロイド治療抵抗性の患者を選択するための基準について検討したことを説明した。その結果、申請者は、ステロイド治療が継続された多発性筋炎及び皮膚筋炎患者における筋力の平均改善時期は 1.3～2.1 ヶ月後と報告されていること（Bohan A et al, *Medicine*, 56: 255-286, 1977、齊藤栄造, *臨床リウマチ*, 16: 188-196, 2004）も踏まえ、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）での選択基準は、下表のとおりステロイド前治療歴に関する基準を設定するとともに、6 週間の前治療期間を設け、MMT 合計スコア及び血中 CK 値の推移によりステロイド治療による効果の有無を判断することとした旨を説明した。

表 国内臨床試験におけるステロイド治療抵抗性に関する選択基準

前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験)	<ul style="list-style-type: none"> ・プレドニゾンとして 50 mg/日以上で治療を開始し、原則として 4 週間以上投与（ステロイドパルスを含む、経口投与で減量する場合、減量幅は 2 週間に 10 %以下）しても治療開始後の筋症状改善度について不変（治療開始前と比較して MMT 合計スコアが 4 点以下の改善）又は悪化した患者 ・MMT 合計スコアが 80 点以下の患者
第Ⅲ相非対照試験 (5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験)	<p>[仮登録時] プレドニゾンとして 50 mg/日以上又は 1 mg/kg/日以上投与されている患者</p> <p>[本登録時（仮登録 4 週後）]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) MMT 合計スコアが 80 点以下の患者 2) 仮登録時の時点からステロイド剤の増量が行われておらず、減量幅が 2 週間で 10 %以下の患者 3) 仮登録時と本登録時の MMT 合計スコアの差が 4 点以下の改善、不変もしくは悪化した患者
第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験)	<p>[同意取得時]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同意取得日より 6 週以上前からの治療歴で判定する場合 同意取得日から 6 週以上前かつ 1 年以内にプレドニゾンとして 50 mg/日以上又は 1 mg/kg/日以上ステロイド大量療法にて 1 ヶ月以上治療した治療歴があり、継続してステロイド治療を実施しているにもかかわらず十分な改善が得られず、同意取得日もステロイド治療（高用量であることを問わない）が実施されている。 ・同意取得日より 6 週未満の治療歴で判定する場合 ① プレドニゾンとして 50 mg/日以上又は 1 mg/kg/日以上ステロイド大量療法を実施中、② ステロイドパルス療法を同意取得前 6 週未満に 2 回以上施行し、同意取得日もプレドニゾンとして 30 mg/日以上又は 0.6 mg/kg/日以上ステロイド治療を実施、のいずれかに該当する。 <p>[仮登録時の基準（同意取得直後）]</p> <p>MMT 合計スコアが 80 点以下及び血中 CK 値が基準値上限の 2 倍以上の患者</p> <p>[本登録時の基準（仮登録 6 週後）]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) MMT 合計スコアが 80 点以下であり、仮登録時、仮登録 2 週後及び 4 週後と比較して不変又は悪化している患者。あるいは改善している場合でも 3 点以下の患者。 2) 血中 CK 値について、① 基準値上限の 2 倍以上、又は② 基準値上限を超え、仮登録 2 週後の血中 CK 値と比較して 50 %以下の低下、のいずれかに該当する患者。

② 主要評価項目の適切性について

機構は、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）における主要評価項目を MMT 合計スコアの変化量と設定した理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、多発性筋炎及び皮膚筋炎の有効性評価において、MMT 合計スコア、日常生活動作 (Activities of Daily Living: ADL) スコア、血中 CK 値等が指標となるが、筋力の測定は疾患の進行の程度、臨床的な治療効果を最もよく反映できると考え、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）では、18 筋¹⁰⁾のそれぞれの機能を 0～5 点で判定し(90 点満点)、MMT 合計スコアを算出することとしたことを説明した。なお申請者は、MMT スコアの測定に際しては、評価の信頼性を高めるため、実施方法を示した動画を作成し、治験担当医師に配布したこと、盲検性を維持するため、症例ごとに投与実施者と評価担当者を各々設定し、兼任できないこととしたこと、やむをえない場合を除き、同一の評価担当者が評価することを規定しており、実際には 26 例中 3 例でもとの評価担当者の健康状態等の理由により、別の評価者が評価を実施していたが、3 例全てにおいて盲検性維持確認書を作成し、同様の評価及び盲検性の担保が可能であることを予め確認しており、評価の信頼性に問題はなかったと考えることを説明した。

③ 試験デザイン及び MMT 合計スコアの評価時期の適切性について

機構は、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）の試験デザイン及び MMT 合計スコアの評価時期を投与開始 8 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、主要評価項目である MMT 合計スコアは、医師による主観的評価であること等を鑑み、本剤の有効性を客観的に評価するため、プラセボを対照とした二重盲検無作為化比較試験が必要と考えたが、本疾患は希少疾病であり、症例数が少ないことから、群間比較によりプラセボに対する優越性を検証することは困難と考え、主要評価は本剤投与前後の MMT 合計スコアの変化量とし、副次評価として

¹⁰⁾ 三角筋、上腕二頭筋、腕橈骨筋、上腕三頭筋、腸腰筋、大殿筋、大腿四頭筋、大腿屈筋、頸部屈筋及び頸部伸筋の 18 筋（頸部屈筋及び頸部伸筋を除き左右）。

プラセボとの群間差を検討することとしたことを説明した。その上で申請者は、プラセボ投与に関する倫理的観点及び試験の実施可能性を踏まえ、治験期間を第1期と第2期に分け、いずれかの投与期に必ず実薬の投与が受けられることとし、第1期において投与4週後以降に効果不十分により治験継続が困難と判断された場合には、第2期に移行可能（第2期において効果不十分により治験継続が困難と判断された場合には、他の治療への変更を可能）と設定したことを説明した。また申請者は、MMT 合計スコアの評価時期について、前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験）及び第Ⅲ相非対照試験（5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験）では投与12週後としていたが、プラセボ投与を考慮すると評価時期を投与12週後と設定することは困難であり、国内臨床試験（前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験）及び第Ⅲ相非対照試験（5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験））の結果から、本剤の有効性の評価時期として投与8週後を設定することは可能と考えたことから、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）では、評価時期を投与8週後と設定したことを説明した。

機構は、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）において設定されたステロイド治療抵抗性の基準及び主要評価項目について、特に問題はないと考えるが、本剤が臨床現場で使用される際に、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。また機構は、本疾患が希少疾病であることや疾患の重篤性を考慮すると、本剤のプラセボに対する優越性を検証することを目的とした比較試験の実施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相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）の試験計画では、本剤の有効性を明確に結論付けることは困難ではあるものの、プラセボを対照として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ていると考える。なお、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）における有効性については、「2）第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）における本剤の有効性」の項で議論することとする。

2) 第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）における本剤の有効性について

機構は、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）の主要評価項目である第1期における最終評価時（投与8週後又は中止時）のMMT 合計スコアの変化量において、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 合計スコア及び投与直前からの変化量は下表のとおりであり、第1期の最終評価時における投与開始時からのMMT スコア合計の変化量（平均値 ± 標準偏差）はG群（本剤群） 11.8 ± 8.0 、P群（プラセボ群） 9.9 ± 8.3 で、群間差とその95%信頼区間は1.9 [-4.8, 8.5]であり、G群での変化量はP群の変化量を上回ったことを説明した。

表 第Ⅲ相比較試験における MMT 合計スコアの推移

	MMT 合計スコア		本登録時からの変化量		
	G 群 第1期: 本剤 第2期: プラセボ	P 群 第1期: プラセボ 第2期: 本剤	G 群 第1期: 本剤 第2期: プラセボ	P 群 第1期: プラセボ 第2期: 本剤	
仮登録時 (-6 週)	64.0 ± 10.3 (12)	65.8 ± 10.0 (14)			
-4 週	63.3 ± 8.8 (12)	66.4 ± 8.1 (14)			
-2 週	61.9 ± 10.6 (12)	65.3 ± 9.2 (14)			
本登録時 (0 週)	61.8 ± 10.6 (12)	64.7 ± 9.0 (14)			
第1期	投与1週後	65.4 ± 11.0 (12)	68.7 ± 9.7 (14)	3.6 ± 4.4 (12)	4.0 ± 3.0 (14)
	投与2週後	67.9 ± 8.6 (12)	70.5 ± 9.7 (14)	6.1 ± 4.8 (12)	5.8 ± 4.7 (14)
	投与4週後	69.9 ± 10.8 (12)	73.1 ± 10.6 (14)	8.1 ± 7.3 (12)	8.4 ± 6.9 (14)
	投与6週後	72.1 ± 11.2 (12)	75.9 ± 10.5 (10)	10.3 ± 7.4 (12)	11.7 ± 6.7 (10)
	投与8週後	74.8 ± 8.3 (10)	77.3 ± 10.5 (10)	12.1 ± 5.9 (10)	13.1 ± 7.7 (10)
	最終評価時 (LOCF)	73.6 ± 9.7 (12)	74.6 ± 10.9 (14)	11.8 ± 8.0 (12)	9.9 ± 8.3 (14)
第2期移行時 (0 週)	73.0 ± 9.9 (11)	74.6 ± 10.9 (14)			
第2期	投与1週後	74.3 ± 10.3 (11)	75.7 ± 11.3 (13)	11.9 ± 9.0 (11)	11.9 ± 10.0 (13)
	投与2週後	78.3 ± 7.9 (9)	78.1 ± 10.9 (12)	15.2 ± 8.4 (9)	14.8 ± 9.2 (12)
	投与4週後	80.8 ± 6.0 (9)	79.3 ± 10.0 (12)	17.7 ± 9.5 (9)	15.9 ± 9.3 (12)
	投与6週後	80.7 ± 5.4 (9)	80.7 ± 9.8 (12)	17.6 ± 10.7 (9)	17.3 ± 10.3 (12)
	投与8週後	81.1 ± 6.9 (8)	80.8 ± 9.7 (12)	16.1 ± 10.4 (8)	17.5 ± 10.2 (12)
	終了4週後	81.6 ± 6.2 (8)	82.5 ± 9.0 (12)	16.6 ± 9.9 (8)	19.2 ± 9.4 (12)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

機構は、第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験) において認められた MMT 合計スコアの変化等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Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験) において、プラセボ群でも MMT 合計スコアの改善が認められたことを説明し、本剤の有効性評価に影響する因子について、G 群及び P 群における背景因子¹¹⁾ の違いを探索した結果、本登録時の対数血中 CK 値及び ADL スコアの分布に差が認められたものの、それらの因子と MMT 合計スコアの変化量の相関関係は認められず (それぞれ相関係数-0.164、0.308)、MMT 合計スコアの変化量に対して大きな影響はないと考えることを説明した。また申請者は、性別等の背景因子について MMT 合計スコアの変化量に及ぼす影響を検討した結果、前治療期間中に MMT 合計スコアが1点でも改善した患者は、G 群で 8.3% (1/12 例) であったのに対し、P 群では 42.8% (6/14 例) であり、前治療期間中に MMT 合計スコアが改善傾向にある症例が P 群に偏っていたことを説明し、前治療期間中の MMT 合計スコア変化量別の第1期における MMT 合計スコアの変化量は下表のとおりであり、前治療期間中の MMT 合計スコア変化量が1点未満 (不変又は悪化例) であった集団では、第1期の最終評価時における本剤投与直前からの MMT 合計スコア変化量の群間差及びその 95% 信頼区間は 3.8 [-4.4, 11.9] であり、全体集団での結果よりも大きかったことから、前治療期間中に MMT スコアが改善傾向にあった患者がプラセボ群に偏っていたために、群間差が小さくなった可能性が考えられることを説明した。

表 第Ⅲ相比較試験における前治療期間中の MMT 合計スコア変化量別の第1期での MMT 合計スコア変化量

前治療期間中の MMT 合計スコア変化量	投与群	第1期での MMT 合計スコア変化量	群間差 [95% 信頼区間]
1点以上 (改善)	G 群	6 (1)	-
	P 群	11.7 ± 8.5 (6)	
1点未満 (不変・悪化)	G 群	12.3 ± 8.2 (11)	3.8 [-4.4~11.9]
	P 群	8.5 ± 8.5 (8)	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

その上で申請者は、ステロイド治療抵抗性の多発性筋炎及び皮膚筋炎に関する公表文献 (Dalakas MC

¹¹⁾ 本登録時の MMT 合計スコア、本登録時の対数血中 CK 値、本登録時の ADL スコア、体重について検討された。

et al, *N Engl J Med*, 329: 1993-2000, 1993) において、MMT 合計スコアで 5 点以上の改善が「major improvement」と定義されていることから、第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験) において、各評価時期における MMT 合計スコアが 5 点以上改善した症例の割合は下表のとおりであり、投与 6 週後以降、G 群で多く認められたことを説明した。

表 第Ⅲ相比較試験における第 1 期の MMT 合計スコアが 5 点以上改善した症例の割合

	例数	1 週後	2 週後	4 週後	6 週後	8 週後
G 群	12	33.3 (4)	58.3 (7)	75.0 (9)	91.7 (11)	91.7 (11)
P 群	14	21.4 (3)	50.0 (7)	64.3 (9)	57.1 (8)	57.1 (8)

% (例数)

また申請者は、障害度が高いと考えられる投与開始前の MMT 合計スコアが 3 点以下の箇所について、上肢、下肢及び頸部に分類し、最終評価時に MMT 合計スコアが 4 点以上に改善した部位の割合は下表のとおりであり、下肢及び頸部については群間でほぼ同様であったが、上肢においては改善が認められた患者の割合が G 群で高く、本剤投与による改善が示唆されたと考えることを説明した。

表 第Ⅲ相比較試験における MMT スコアが 3 点以下の箇所における改善の割合

	上肢	下肢	頸部	全体
G 群	78.4 (29/37)	61.1 (33/54)	23.1 (3/13)	62.5 (65/104)
P 群	59.5 (22/37)	63.3 (38/60)	26.7 (4/15)	57.1 (64/112)

% (例数)

上肢: 三角筋、上腕二頭筋、腕橈骨筋、上腕三頭筋 (左右)

下肢: 腸腰筋、大殿筋、大腿四頭筋、大腿屈筋 (左右)

頸部: 頸部屈筋、頸部伸筋

さらに申請者は、ADL スコアの改善を指標とした臨床効果について、第 1 期における FAS での最終評価時 (本剤投与開始 8 週後又は中止時) における本剤投与直前からの ADL スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、G 群 7.3 ± 6.6 、P 群 4.0 ± 5.8 であり、G 群で大きかったこと、また、第 1 期の治験薬投与後に退院した 20 例の退院時又は退院直前における ADL スコアの投与前からの変化量の平均値は 3 点であったことから、第 1 期 8 週後において ADL スコアが 3 点以上増加した患者の割合について検討した結果、G 群 91.7% (11/12 例)、P 群 58.3% (7/12 例) であり、G 群が多かったことを説明した。

また申請者は、第 1 期の期間中継続して 3 点 (「普通にできる」) であった患者を除いた ADL スコアの各評価項目別の変化量の群間差とその 95% 信頼区間は下図のとおりであり、多くの項目において点推定値で 0 を超えていたことを説明した。



図 第Ⅲ相比較試験における ADL スコアの各評価項目の群間差

そして申請者は、ADL スコアの「物を飲み込む」の評価項目について、P 群では投与開始前のスコアが 2.33 ± 0.52 と G 群 (1.14 ± 0.69) と比較して軽症例が多く、治験薬投与による改善について厳密に比較することは困難であるものの、投与開始前の ADL スコア⁴⁾ が 2 点以下であった患者における第 1 期最終評価時の変化量は、G 群で 1.00 ± 0.82 (7 例) 及び P 群で 0.25 ± 0.50 (4 例) であり、プラセボと比較して本剤により改善傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者においては、嚥下障害は代表的な随伴症状の一つであり (Fauci AS et al editors, *Harrison's principles of internal medicine 17th edition*, McGraw-Hill, 2696-2703, 2008、福島雅典監修, *メルクマニュアル 第 18 版*, 275-277, 2006)、約 20~40% の患者で合併していると報告されていること (Maugars YM et al, *Clin Exp Rheumatol*, 14: 263-274, 1996、Marie I et al, *J Rheumatol*, 28: 2230-2237, 2001、星野功ら, *耳鼻臨床*, 90: 1163-1167, 1997、Na SJ et al, *J Korean Med Sci*, 24: 715-721, 2009、Ramirez G et al, *Semin Arthritis Rheum*, 20: 114-120, 1990、Henriksson KG et al, *Acta Neurol Scandinav*, 65: 280-300, 1982、Baron M et al, *J Rheumatol*, 12: 283-286, 1985)、第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験) においても 34.6% (9/26 例) で嚥下障害の合併が認められたことを説明し、高度の嚥下障害を有する患者では誤嚥性肺炎を引き起こし、予後が悪いとされていることから (Fauci AS et al editors, *Harrison's principles of internal medicine 17th edition*, McGraw-Hill, 2696-2703, 2008、福島雅典監修, *メルクマニュアル 第 18 版*, 275-277, 2006、Maugars YM et al, *Clin Exp Rheumatol*, 14: 263-274, 1996)、「物を飲み込む」の ADL スコアが改善することは、誤嚥性肺炎の予防につながると考えられ、臨床的意義があると考えられることを説明した。

なお申請者は、多発性筋炎・皮膚筋炎の病態改善は、一般的に、まず炎症性・活動性の低下 (血中 CK 値の低下・正常化)、続いて筋組織の修復と筋力の改善 (MMT スコアの増加) の推移をたどるとされている (福島雅典ら, *メルクマニュアル 第 18 版*, 275-277) ことを説明し、第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験) において、第 1 期における血中 CK 値が最初に正常化¹²⁾ するまでの日数 (中央値) は、G 群 22.0 日及び P 群 57.5 日であり、本剤投与により速やかに正常化することが示唆されたことを説明した。

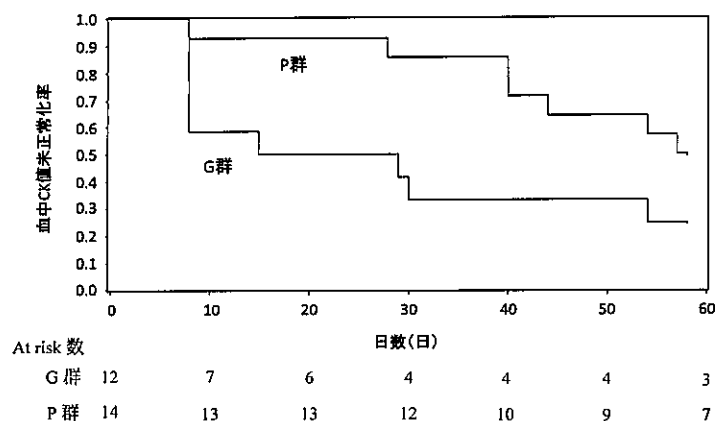


図 第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験) における第 1 期の血中 CK 値が正常化するまでの日数

以上を踏まえ申請者は、第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験) において、ステロイド治療抵抗性の多発性筋炎及び皮膚筋炎患者における本剤の有効性は示されたと考えることを説明した。

機構は、第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験) の第 1 期において、本剤投与により MMT 合計ス

¹²⁾ 血中 CK 値の正常域を、男性は 60~270 IU/L、女性は 40~150 IU/L として、血中 CK 値が正常域の上限を下回ることを「正常化」として定義された。

コアは投与前よりも増加する傾向が認められており、P群との比較においても、MMT 合計スコアが5点以上改善した症例の割合についてはG群で上回っていたこと、ADLスコアや血中CK値の推移等主要評価項目以外の評価項目においても、本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められていることから、本剤の有効性は示唆されていると考えており、本剤の投与対象となる疾患（多発性筋炎・皮膚筋炎）は希少疾病で、本剤は現時点で治療の選択肢が限られているステロイド治療に抵抗性を示す患者に投与されることを考慮すると、これらの臨床試験成績をもって承認することは可能と判断するが、プラセボ投与によってもMMT合計スコアが増加するという結果が得られていることから、本剤の投与が臨床的に必要となる患者については、慎重に観察し診断した上で選択すべきであり、その具体的な方策については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また機構は、認められたMMT合計スコアの変化の臨床的意義については、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) 皮膚症状に対する有効性について

機構は、皮膚筋炎患者における皮膚症状に対する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、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）では、組み入れられた皮膚筋炎患者（G群6例、P群4例）における本登録時（0週）の皮膚症状の重症度に関する推移を下表のとおり収集しているが、有効性評価項目として皮膚症状を評価することは計画していなかったため、皮膚症状に対する本剤の有効性を評価するための十分なデータが得られていないことを説明した。

表 第Ⅲ相比較試験における皮膚筋炎患者での皮膚所見の推移（例数）

			第1期最終評価時								
			ヘリオトロープ疹			ゴットロン徴候			レイノー現象		
			なし	軽度	高度	なし	軽度	高度	なし	軽度	高度
本登録時	G群	なし	3	0	0	2	0	0	5	0	0
		軽度	1	1	0	1	2	0	0	1	0
		高度	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	P群	なし	4	0	0	2	0	0	3	0	0
		軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		高度	0	0	0	0	1	0	1	0	0

機構は、現在得られているデータからは、皮膚症状に対する本剤の有効性は検討されておらず、明確になっていないと考えることから、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、具体的な記載方法については、専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。

4) 併用ステロイドの投与量について

機構は、本剤により併用ステロイド剤の投与量を減量することが可能となり、ステロイドによる副作用を軽減することが期待されることから、併用ステロイドの投与量推移について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）の第1期におけるステロイド1日投与量の推移は下表のとおりであり、G群及びP群ともに併用ステロイド剤の投与量の減少が認められたが、両群とも同程度であったことを説明し、本剤の投与によるステロイドの減量効果については、明確になっていないことを説明した。

表 第Ⅲ相比較試験の第1期におけるステロイド1日投与量 (mg) の推移

	G群 (本剤)	P群 (プラセボ)
仮登録時 (-6週)	40.4 ± 13.1 (12)	48.9 ± 12.6 (14)
-4週	37.7 ± 14.4 (12)	45.4 ± 14.1 (14)
-2週	36.9 ± 14.8 (12)	42.1 ± 15.1 (14)
本登録時 (0週)	34.8 ± 14.6 (12)	40.7 ± 14.7 (14)
投与1週後	34.0 ± 13.2 (12)	36.8 ± 13.7 (14)
投与2週後	32.9 ± 12.9 (12)	34.8 ± 13.3 (14)
投与4週後	30.4 ± 10.8 (12)	29.9 ± 11.4 (14)
投与6週後	28.5 ± 10.3 (12)	27.0 ± 11.5 (10)
投与8週後	24.3 ± 6.8 (11)	23.3 ± 9.2 (10)
最終評価時 (LOCF)	26.5 ± 9.9 (12)	25.1 ± 9.6 (14)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

また申請者は、ステロイド治療抵抗性の多発性筋炎患者に免疫グロブリン製剤 1 g/kg/日を2日間、1ヶ月に1回、3~6ヶ月間静脈内投与したとき、免疫グロブリン製剤の効果が認められた症例ではステロイドの投与量を初回投与量から50%以上減少させたとの報告 (Cherin P et al, *Arthritis Rheum*, 46: 467-474, 2002) や、若年性多発性筋炎患者に免疫グロブリン製剤を投与したとき、ステロイド剤の投与量が減少したとの報告 (Lang B et al, *Am J Med*, 91: 169-172, 1991、Barron KS et al, *J Rheumatol*, 19: 94-97, 1992、Al-Mayouf SM et al, *J Rheumatol*, 27: 2498-2503, 2000、Sansome A et al, *Arch Dis Child*, 72: 25-28, 1995) 等があることを説明し、本剤投与により併用ステロイド剤の投与量を減量できる可能性があることを説明した。

機構は、第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: 0998-12 試験) では、プラセボ投与によっても併用ステロイド剤の投与量が減量されていることから、当該臨床試験結果から本剤投与によるステロイドの減量効果を判断することは困難と考えており、ステロイド剤の減量に伴う有害事象の軽減についても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量及びステロイド剤に起因する有害事象の発現状況及びその重症度の変化については、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。

(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

機構は、多発性筋炎及び皮膚筋炎とそれ以外の既承認効能・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、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、既承認効能・効果を対象とした臨床試験については、実施時期が1988~1993年と古く、安全性情報は副作用のみが収集されていたこと、既承認効能・効果を対象とした臨床試験で認められた主な副作用は、川崎病の急性期で振戦及び悪寒等、低並びに無ガンマグロブリン血症で悪心及び嘔吐等であり、その他の効能・効果を対象とした臨床試験では副作用は認められていないこと、悪心については、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者を対象とした国内臨床試験においても認められたことを説明した。なお申請者は、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者を対象とした国内臨床試験3試験 (5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験、5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験及び5.3.5.1-1: 0998-12 試験) における主な有害事象は下表のとおりであり、ほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。

表 多発性筋炎及び皮膚筋炎を対象とした国内臨床試験における有害事象発現率

評価例数	52
有害事象	76.9 (40)
鼻咽頭炎	7.7 (4)
上気道の炎症	7.7 (4)
口内炎	7.7 (4)
背部痛	7.7 (4)
気管支炎	5.8 (3)
頭痛	5.8 (3)
高血圧	5.8 (3)
便秘	5.8 (3)
発熱	5.8 (3)

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、既承認効能・効果を対象とした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（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、血小板減少、肺水腫、血栓塞栓症及び心不全）のうち、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者を対象とした臨床試験では、肝機能障害（肝機能異常）及び血栓塞栓症（無症候性心筋梗塞及び脳梗塞）が認められたが、脳梗塞については因果関係が否定されていること、肝機能異常及び無症候性心筋梗塞については、因果関係は否定されていないが、肝機能異常については処置なく軽減し、無症候性心筋梗塞については処置を要したものの臨床上問題とならなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者に本剤を投与した際の安全性について、既承認効能・効果を対象とした場合のリスクを上回ることはないと考えることを説明した。

機構は、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果と厳密に比較することは困難であるものの、臨床試験で認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。また、添付文書上で記載されている重大な副作用について、多発性筋炎及び皮膚筋炎を対象とした国内臨床試験ではほとんど認められていないが、少数例での検討であることから、これらの事象についても十分な注意が必要と考える。なお機構は、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者における本剤の安全性については、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。

2) 合併症への影響について

機構は、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者において、間質性肺炎及び悪性腫瘍の合併例が認められるが、本剤投与により、これらの合併症を悪化させる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず間質性肺炎について、国内臨床試験 3 試験（5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験、5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験、5.3.5.1-1: 0998-12 試験）では、急性間質性肺炎（慢性の急性増悪期を含む）を合併している症例については除外していたが、慢性の間質性肺疾患を合併する患者は組み入れ可能と設定していたこと、間質性肺炎の合併例は前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験）で 10.0 %（1/10 例）、第Ⅲ相非対照試験（5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験）で 37.5 %（6/16 例）、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）で 34.6 %（G 群 50.0 %（6/12 例）、P 群 21.4 %（3/14 例））であり、いずれの患者においても悪化は認められなかったこと、公表文献においても、間質性肺炎を合併する多発性筋炎及び皮膚筋炎患者に、免疫グロブリンを投与した場合、免疫グロブリン投与により明らかに間質性肺炎を悪化させたとの報告は認められなかったことを説明した。

また申請者は、悪性腫瘍について、国内臨床試験では、悪性腫瘍（確定診断前の患者を含む）を合併する患者については除外しており、悪性腫瘍に及ぼす本剤の影響については検討されていないものの、

公表文献においては明らかに免疫グロブリン投与により悪性腫瘍を悪化させたとする報告はなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、悪性腫瘍及び間質性肺炎を合併するような多発性筋炎及び皮膚筋炎患者に本剤を投与した場合でも、本剤の投与によりこれらの事象を悪化させる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、現時点で得られているデータからは、多発性筋炎及び皮膚筋炎に合併する慢性の間質性肺疾患に対して本剤が悪影響を与える可能性は低いと考えるが、少数例での検討であり、本剤投与時の安全性については明確になっていないと考える。また機構は、急性期の間質性肺炎及び悪性腫瘍合併例における本剤の安全性については検討されていないことも踏まえると、製造販売後調査において、本剤が肺機能及び悪性腫瘍に及ぼす影響について十分に検討する必要があると考える。

(4) 本剤の用法・用量について

機構は、多発性筋炎及び皮膚筋炎に対する申請用法・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、多発性筋炎及び皮膚筋炎は希少疾病であり、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・用量及び国内外の公表文献（Dalakas MC et al, *N Engl J Med*, 329: 1993-2000, 1993、Cherin P et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 50-54, 1994、柏崎禎夫ら、*多発性筋炎/皮膚筋炎に対する大量 γ -グロブリン静注療法の有用性*、厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班 平成6年度研究業績集, 48-50, 1995）等を参考に、前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験）における用法・用量を「1日 400 mg/kg 体重の5日間点滴静脈内投与する」と設定したこと、当該試験においてMMT合計スコア、ADLスコア及び血中CK値の改善が示唆されたことから、第Ⅲ相非対照試験（5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験）及び第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 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た。その上で申請者は、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）において、主要評価項目として設定した第1期の最終評価時（本剤投与開始8週間又は中止時）における投与開始直前からのMMT合計スコアの変化量が統計学的に有意な改善を示し、副次的なプラセボとの比較でも改善効果が示唆されていたこと、安全性上も大きな問題は認められなかったことから、多発性筋炎及び皮膚筋炎に対する本剤の用法・用量として1日 400 mg/kg を5日間点滴静脈内投与すると設定したことを説明した。

機構は、多発性筋炎及び皮膚筋炎が希少疾病であることを考慮すると、既承認効能・効果における用法・用量及び公表文献を参考に、国内臨床試験3試験（5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験、5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験、5.3.5.1-1: 0998-12 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考える。その上で機構は、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 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、多発性筋炎・皮膚筋炎に対する用法・用量として1日 400 mg/kg を5日間点滴静脈内投与すると設定することに特に問題はないと考える。

(5) 本剤の効果の持続性、再投与の必要性並びに再投与時の有効性及び安全性について

機構は、本剤の有効性について、どの程度持続すると考えられるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）におけるMMT合計スコアの経時推移は下表のとおりであり、本剤投与後のMMT合計スコア推移はG群では最大20週間、P群では最大12週間が評

価されているが、G群及びP群ともにMMT合計スコアは、最終観察時である第2期終了4週間後まで経時的に増加していたことを説明した。

表 第Ⅲ相比較試験におけるMMT合計スコアの推移

		MMT合計スコア	
		G群 第1期: 本剤 第2期: プラセボ	P群 第1期: プラセボ 第2期: 本剤
仮登録時 (-6週)		64.0 ± 10.3 (12)	65.8 ± 10.0 (14)
第1期	投与前	61.8 ± 10.6 (12)	64.7 ± 9.0 (14)
	投与4週後	69.9 ± 10.8 (12)	73.1 ± 10.6 (14)
	投与8週後	74.8 ± 8.3 (10)	77.3 ± 10.5 (10)
第2期	投与前	73.0 ± 9.9 (11)	74.6 ± 10.9 (14)
	投与4週後	80.8 ± 6.0 (9)	79.3 ± 10.0 (12)
	投与8週後	81.1 ± 6.9 (8)	80.8 ± 9.7 (12)
第2期終了4週間後		81.6 ± 6.2 (8)	82.5 ± 9.0 (12)

■: 本剤投与期

その上で申請者は、個別症例におけるMMT合計スコアの推移は下図のとおりであり、患者によっては効果が持続しない症例も認められたこと、最終観察時以降の患者の状況に関しては情報を得ていないことから、以降の有効性については明確ではないことを説明した。また申請者は、前期第Ⅱ相試験(5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験)においては、予後調査を実施しており、MMT合計スコアを指標として有効性の持続期間を検討した結果、最大観察期間である投与36週間後まで80点以上を維持したこと、国内外の成書及び公表文献(Fauci AS et al editors, *Harrison's principles of internal medicine 17th edition*, McGraw-Hill, 2696-2703, 2008、Moriguchi M et al, *Intern Med*, 35: 663-667, 1996)においては、多発性筋炎又は皮膚筋炎患者における免疫グロブリンの効果持続期間は2~23ヶ月以上と報告されており、大きく幅があるものの、長期間にわたって効果が持続すると考えられることを説明した。

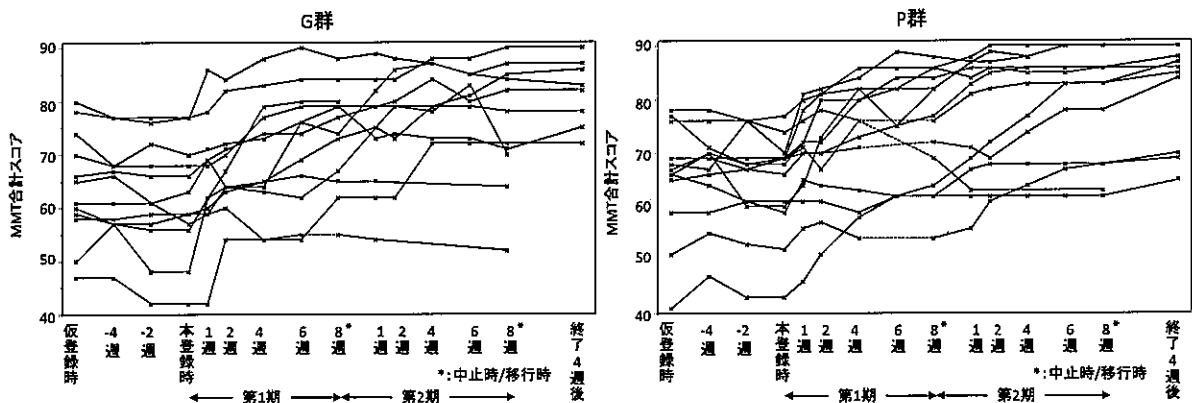


図 第Ⅲ相比較試験の個別症例におけるMMT合計スコアの推移

機構は、本剤の再投与の必要性並びに再投与時の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、前期第Ⅱ相試験(5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験)では、初回投与で効果が認められ、投与4週以降に投与前の状態に戻った症例について、治験担当医師が再投与の必要性を認めた場合には再投与可能と設定していたことを説明し、10例中2例で再投与が実施されたこと、1例については初回投与8ヶ月後に再投与が実施されたが、その間に市販品の免疫グロブリン製剤が投与されたことから、有効性解析対象からは除外されていること、残る1例については、初回投与5ヶ月後に再投与が実施され、改善が認められたことを説明し、いずれも有害事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、前期第Ⅱ相試験(5.3.5.2-2: 0998-11-613 試験)及び第Ⅲ相非対照試験(5.3.5.2-3: 0998-11-622 試験)に関

し、試験終了後に追加調査を実施した結果、33例中7例において治験期間の前後に免疫グロブリン製剤が最大で5回投与されていたことを確認したが、有効性及び安全性に関する情報は入手していないこと、市販後自発報告として入手した安全性情報（1992年1月22日～2010年5月31日）において、原疾患又は使用理由が多発性筋炎又は皮膚筋炎であった18例のうち、4例については再投与時の報告であり、認められた副作用と投与間隔は、肺水腫（1ヶ月）、筋力低下・血沈亢進・悪心・頭痛（1ヶ月）、口腔咽頭不快感・頭痛・嘔吐・発熱・血圧上昇・腹痛（投与間隔不明）、無菌性髄膜炎（投与間隔不明）であり、いずれも本剤との因果関係は否定されていないものの、回復又は軽快していること、頭痛、発熱、血圧上昇、腹痛、筋力低下及び悪心については多発性筋炎及び皮膚筋炎を対象とした臨床試験における初回投与時でも認められていること、肺水腫、嘔吐及び無菌性髄膜炎については、添付文書において副作用として注意喚起されていることを踏まえると、本剤の再投与時に特異的な有害事象は認められないと考えることを説明した。

その上で申請者は、多発性筋炎及び皮膚筋炎患者を対象として免疫グロブリン製剤を1日に1g/kgを2日間連日投与することを1クールとし、1ヶ月おきに3クール投与するという海外での臨床試験では、12例中9例で有効であり、安全性については、2例に重度の頭痛が認められ、投与ごとに再発したと報告されていること（Dalakas MC et al, *N Engl J Med*, 329: 1993-2000, 1993）、欧州皮膚科フォーラム（European Dermatology Forum: EDF）のガイドラインでは、用法・用量として、2g/kg（2～5日間で投与）を1クールとして4週間ごとに投与し、効果が十分な場合には6週間ごとに投与すると記載されていること（Aberer W et al, *Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology*, European dermatology forum, http://www.euroderm.org/download/guideline_on_ivig-aktuell-neu-2008.pdf）、海外の成書では、2g/kgを1クールとして6～8週間ごとに投与することが推奨されていること（Fauci AS et al editors, *Harrison's principles of internal medicine 17th edition*, McGraw-Hill, 2696-2703, 2008）を説明した。

以上より申請者は、多発性筋炎及び皮膚筋炎の患者の病態は多様であると考えられることから、本剤の効果が不十分又は減弱した場合、本剤の再投与を行うことが治療の選択肢の一つとなりうると考えられることを説明し、海外のガイドライン等では、血中半減期を考慮して投与間隔が設定されており、本剤では 27 ± 3 日であることを踏まえると、再投与までの期間として4週間以上と設定することが適切と考えられ、添付文書においても4週間は再投与を実施しないよう注意喚起することを説明した。

機構は、多発性筋炎及び皮膚筋炎における本剤再投与時の有効性及び安全性については、海外ガイドライン及び公表文献等で再投与に関する記載があるものの、国内臨床試験では、前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 0998-11-613試験）の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と考えることから、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. 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構及び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資料に対して書面による調査を実施した。その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）。

20■年■月■日付で追加提出された資料に対しても、書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認められなかった。以上を踏まえ提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないも

のと判断した。

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（0998-11-613 試験、0998-11-622 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、0998-11-613 試験が実施された一部の治験実施機関において、治験開始前のステロイド投与記録について原資料（診療録）と症例報告書に不整合が認められ、被験者となるべき者の選定（ステロイド治療抵抗性に係る治療歴）の適格性が確認できないことから、該当する 2 症例について GCP 不適合とすることとした。また、一部の治験実施機関において、治験審査委員会の審議記録の不備、治験の契約書の不備（一部の治験担当医師の氏名等の未記載）、臨床検査等が治験契約施設以外の系列病院で実施されていた事例、治験実施計画書からの逸脱（一部検査の未実施）等が認められた。

20 年 月 日付で追加提出された資料（0998-12 試験）に対しても GCP 調査が実施され、その結果、一部の治験実施施設において、治験実施計画書からの逸脱（秘匿検査項目の院内実施）が認められた。

以上の結果から、GCP 不適合とした 2 症例について承認申請資料から削除した上で、提出された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判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のステロイド治療抵抗性の多発性筋炎及び皮膚筋炎に対する有効性は示されたと判断する。また、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考えており、本剤投与により、ステロイド治療抵抗性の患者における治療の選択肢の一つとなると考えられることから、臨床的な意義はあると考える。なお機構は、本剤の投与対象を適切に診断するための方策及び本剤の再投与に具体的な注意喚起の方法については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また機構は、多発性筋炎及び皮膚筋炎における安全性プロファイルの既承認効能との比較、間質性肺炎及び悪性腫瘍等の合併症に及ぼす影響、併用ステロイド剤の投与量の推移、患者の日常生活の質に対する影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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 22 年 8 月 3 日

I. 申請品目

〔販売名〕	献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 2.5 g/50 mL (献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミから変更)
〔一般名〕	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
〔申請者名〕	株式会社ベネシス
〔申請年月日〕	平成 15 年 5 月 23 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(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、多発性筋炎及び皮膚筋炎の疾患概念、診断基準、治療方法（ステロイド剤等の既存治療と本剤の位置付け）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、教育資料の作成等、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、多発性筋炎及び皮膚筋炎の疾患概念、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料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）及び日常生活動作（ADL）スコアの評価方法を啓発資料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料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向けの資料を作成し、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、本剤の多発性筋炎及び皮膚筋炎における臨床的位置付け及び臨床試験成績を考慮すると、本剤はステロイド剤が効果不十分な場合に投与するものであり、ステロイド剤の効果が不十分とする基準を明確にすべきとの意見は専門委員にも支持されたことを踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-1: 0998-12 試験）での選択基準を参考に、ステロイド剤が効果不十分な判断基準を記載するよう申請者に求め、申請者は了承した。

さらに機構は、皮膚症状に対する本剤の有効性は明確になっておらず、専門委員からも本剤は皮膚症

状の改善を目的として使用する薬剤ではないとの意見があったことを踏まえ、本剤の効能・効果を「多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）」とし、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではないことを注意喚起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使用成績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、本剤が採用・納入された全医療機関に対して、多発性筋炎・皮膚筋炎患者の有無を確認し、多発性筋炎・皮膚筋炎患者を治療している全医療機関を対象として調査を依頼し、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、本剤投与による合併症（悪性腫瘍、間質性肺炎等）及び皮膚症状への影響、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、ADLスコア及び血中CK値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]

多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善について、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、国内臨床試験において少数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、「医療現場では、本剤の再投与を行う可能性は否定できないが、漫然と再投与が行われることは避けるべきであり、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」との意見が専門委員から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「献血ヴェノグロブリン-H ヨシトミ」（0.5 g/10 mL、1 g/20 mL、2.5 g/50 mL 及び 5 g/100 mL の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、「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」の販売名が「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 0.5 g/10 mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 1 g/20 mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 2.5 g/50 mL」及び「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 5 g/100 mL」に変更された（平成 20 年 10 月 10 日付申請、平成 21 年 6 月 23 日付承認）。

Ⅲ. 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、本申請は希少疾病用医薬品であることから、再
審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

1. 低並びに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. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）

（下線部今回変更、追加）

[用法・用量]

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

・低並びに無ガンマグロブリン血症:

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200~600 mg (4~12 mL) /kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。

・重症感染症における抗生物質との併用:

通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500~5,000 mg (50~100 mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100~150 mg (2~3 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。

・特発性血小板減少性紫斑病:

通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 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 日間使用しても症状に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。

・川崎病の急性期:

通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 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適宜減量する。

・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）:

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。

(__部は、本審査中に別申請で追加承認)

(下線部今回変更、追加)

[承認条件]

多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善について、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。