

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 献血ヴェノグロブリンIH 5 %静注0.5 g/10 mL、同IH 5 %静注1 g/20 mL、同IH5 %静注2.5 g/50 mL、同IH 5 %静注5 g/100 mL

[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22年12月24日

[審 議 結 果]

平成 23 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]

全身型重症筋無力症について、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 23 年 8 月 9 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 0.5 g/10 mL、同 IH 5%静注 1 g/20 mL、同 IH 5%静注 2.5 g/50 mL、同 IH 5%静注 5 g/100 mL
[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 22 年 12 月 24 日
[剤形・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 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (平成 21 年 9 月 11 日付薬食審査発 0911 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 8 月 9 日

[販 売 名] 献血 ヴェノグロブリン IH 5 % 静注 0.5 g/10 mL、同 IH 5 % 静注 1 g/20 mL、同 IH 5 % 静注 2.5 g/50 mL、同 IH 5 % 静注 5 g/100 mL

[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 22 年 12 月 24 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）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、年齢、性別、胸腺摘除術の実施の有無、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体の陽性/陰性、抗筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体の陽性/陰性等の患者背景と本剤の有効性及び安全性の関係、本剤投与後の長期にわたる安全性及び有効性、肝機能障害に関連する有害事象の発現状況、クレーゼに対して使用した場合の有効性及び安全性、本剤再投与時の有効性及び安全性等については、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る）
6. 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
7. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

（__部は、本審査中に別申請で追加承認）

（下線部今回追加）

[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。
 - ・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:
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日間連日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減量する。
 - ・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）：
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)
(下線部今回追加)

[承認条件]

全身型重症筋無力症について、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 23 年 7 月 14 日

I. 申請品目

- [販 売 名] 献血ヴェノグロブリン IH 5 % 静注 0.5 g/10 mL、同 IH 5 % 静注 1 g/20 mL、同 IH 5 % 静注 2.5 g/50 mL、同 IH 5 % 静注 5 g/100 mL
- [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 22 年 12 月 24 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. 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)
 6. 全身型重症筋無力症 (胸腺摘除術、ステロイド剤又はステロイド以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
(下線部今回追加)
- [申 請 時 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。

・全身型重症筋無力症：

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。

（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

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）」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）」、2010 年 10 月に「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）」に対する効能・効果が追加承認されている。

本剤の全身型重症筋無力症（Myasthenia Gravis: MG）に対する臨床開発については、2007 年 7 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、胸腺摘除術、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない全身型 MG 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承認申請を行った。なお、本申請に関わる事項は、2009 年 9 月 11 日付で希少疾病用医薬品に指定されている。

本剤は、2011 年 7 月現在、海外で承認されておらず、国内外において、全身型 MG 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>

本申請においては、効力を裏付ける試験としてモデル動物を用いた試験成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ラットの実験的自己免疫性重症筋無力症 (Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis: EAMG) モデルにおける本剤の歩行機能改善効果 (4.2.1.1-1)

シビレエイ由来アセチルコリン受容体 (AChR) をアジュバントと混合して免疫 (4 週間隔で 2 回) したラットに、2 回目の免疫 2 週間後から本剤 400 mg/kg/日を 5 日間静脈内投与 (i.v.) し、トレッドミルを用いて歩行機能に対する作用を検討した結果、初回投与 1 週間後から 4 週間まで、本剤群では陰性対照群と比較して歩行時間が延長した。

2) EAMG ラットの血清を移入した受動型 EAMG モデルにおける本剤の歩行機能改善効果 (4.2.1.1-2)

EAMG ラットの血清を移入したラットに、本剤 400 mg/kg (i.v.) を単回投与し、トレッドミルを用いて歩行機能に対する作用を検討した結果、投与 2 日後における歩行時間は、陰性対照群と比較して本剤群で延長が認められた。

3) 受動型 EAMG モデルにおける病理標本の AChR に対する α -Bungarotoxin 染色性 (4.2.1.1-3)

EAMG ラットの血清を移入したラットに、本剤 400 mg/kg (i.v.) を単回投与し、投与 2 日後に採取した大腿四頭筋の α -Bungarotoxin¹⁾ 染色性を検討した結果、本剤群において陰性対照群と比較して高い染色性が認められた。

4) 受動型 EAMG モデルにおける歩行機能及び病理組織学的変化と本剤の作用 (4.2.1.1-4)

EAMG ラットの血清を移入したラットに、本剤 400 mg/kg (i.v.) を単回投与したとき、投与 1 及び 2 日後におけるトレッドミルでの歩行時間は、陰性対照群と比較して本剤群で延長した。また、大腿四頭筋における投与 2 日後の α -Bungarotoxin 染色性は陰性対照群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、投与 1 日後の C3 補体に対する免疫染色性は陰性対照群と比較して本剤群で低かったが、投与 2 日後では陰性対照群と差異はなかった。

< 審査の概略 >

(1) 本剤の作用機序について

機構は、本剤の作用機序について、MG の病態を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MG では主として AChR に対する自己抗体が補体系によって活性化され、AChR を含む神経筋接合部が破壊されることで、アセチルコリン (ACh) による筋肉へのシグナル伝達が行われず、筋肉の収縮が行われなくなると考えられていること (Richman DP et al, *Neurology*, 61: 1652-1661, 2003)、EAMG モデルにおいて可溶性の補体受容体 (Piddlesden SJ et al, *J Neuroimmunol*, 71: 173-177, 1996) や C5 補体阻害剤 (Soltys J et al, *Ann Neurol*, 65: 67-75, 2009) の投与により EAMG の発症が抑えられることから、補体系が MG の病態発現に関与することが示唆されていることを説明した。また申請者は、本剤の補体系への作用として、本剤には細菌に対する特異的抗体が含まれており、当該抗体が補体系を活性化し殺菌作用を示すこと (Tanaka J et al, *J Infect Chemother*, 16: 383-387, 2010)、本剤が血清中の C3 補体を失活させることで補体系の活性化を抑制する作用があること (Spycher M et al, *Vox Sang*, 97: 348-354, 2009)、マウス脳血管障害モデルにおいて本剤が補体活性化を抑制し、脳ホモジネート中でヒト IgG がマウス C3b に結合すること (Arumugam TV et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 14104-14109, 2007) が報告されており、本剤は病態に応じて補体系の活性化及び抑制作用の両方の作用を示すと考えられていること (Basta M, *Mol Immunol*, 45: 4073-4079, 2008) を説明した上で、受動型 EAMG モデルにおいては、EAMG

¹⁾ AChR に対して ACh と競合して不可逆的に結合する性質を有する。

血清移入 6 時間後に C3 補体の沈着が認められ、24 時間後から神経筋接合部の形態変化が観察されることが報告されているが (Engel AG et al, *Neurology*, 29: 179-188, 1979)、EAMG 移入と同時に投与した本剤により、投与 1 日後に C3 補体の沈着が抑制されたことから (4.2.1.1-4)、MG に対する本剤の作用機序の一つとして、補体系活性化の抑制が考えられることを説明した。また申請者は、ラット EAMG モデルによる検討では、当該モデルが致死的であり、急性変化を伴うものであることを踏まえて、短期的に変動する指標に着目して、補体活性化の抑制作用について検討したが、その他に EAMG モデルを用いた検討により、本剤が Th1 系サイトカイン及び B 細胞の分化を制御することで AChR に対する自己抗体の産生を抑制する可能性も考えられていること (Fuchs S et al, *J Neuroimmunol*, 194: 89-96, 2008) を併せて説明した。

機構は、MG に対する本剤の作用機序は完全には明らかになっていないものの、現在得られている知見からは適切に考察されているものと考え、以上について了承するが、本剤の MG 患者に対する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、全身型 MG 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 0998-B1) の成績が提出された。

(1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 0998-B1<2007 年 7 月～2010 年 5 月>)

既存治療で症状のコントロールに難渋しており、日常生活に支障を来すため血液浄化療法の実施が必要と考えられる全身型 MG 患者²⁾ (目標症例数 46 例: 各群 23 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 400 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間点滴静注すると設定され、血液浄化療法群 (PP 群) では血液浄化療法を 1 週間に 2～3 回を目処に、初回治療から 14 日以内に計 3 回実施し、改善が得られない場合は最大 5 回まで³⁾ 実施すると設定された。また、観察期間は 4 週間と設定され、登録時の 4 週前から観察期間中、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤の用法・用量の変更は不可とした。

総治療症例 45 例 (本剤群 23 例、PP 群 22 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本剤群における FAS での最終評価時 (治療開始 4 週間後又は中止時) における本剤投与前からの QMG (Quantitative myasthenia gravis score for disease severity) 合計スコアの変化量 (平均値

²⁾ 以下のいずれかにより、全身型 MG と診断された患者と定義された。

① 免疫性神経疾患に関する調査研究班の診断基準 (神経免疫疾患治療ガイドライン委員会編, *神経免疫疾患治療ガイドライン 第 1 版*, 協和企画, 3-78, 2004) にて「確実例」と判定された患者

② 免疫性神経疾患に関する調査研究班の診断基準にて「疑い例」と判定された患者で、抗 MuSK 抗体価が陽性あるいは単一線維筋電図の所見により全身型 MG と診断された患者

³⁾ MG-ADL スケールにおける球症状 (会話、咀嚼、嚥下、呼吸) 又は四肢症状 (歯磨き・櫛使用の障害、椅子からの立ち上がり障害) の 2 点以上の項目のうち、血液浄化療法を必要と判断した主たる 1 項目を登録時に申告し、4 及び 5 回目の血液浄化療法については、登録時に申告した項目が 1 点以下に改善した場合は実施しなくてもよいこととされた。

± 標準偏差) とその 95 %信頼区間は、 -3.3 ± 3.4 [-4.8, -1.9] であり、投与前後の QMG 合計スコアにおいて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)。なお、PP 群における QMG 合計スコアの変化量は、 -3.5 ± 4.2 [-5.4, -1.6] であった(副次評価である本剤群と PP 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相試験 (5.3.5.1-1) 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、本剤群 82.6 % (19/23 例)、PP 群 77.3 % (17/22 例) に認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、本剤群 0 例及び PP 群 4 例(医療機器関連感染、腎盂腎炎、重症筋無力症及び胸腺腫・嚥下性肺炎・重症筋無力症クリーゼ各 1 例) に認められ、腎盂腎炎及び胸腺腫以外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、本剤群 60.9 % (14/23 例)、PP 群 54.5 % (12/22 例) に認められ、主な事象は、ALT (GPT) 増加(本剤群 7 例及び PP 群 1 例)、AST (GOT) 増加(本剤群 6 例及び PP 群 1 例)、 γ -GTP 増加(本剤群 3 例及び PP 群 0 例)、リンパ球百分率減少(本剤群 1 例及び PP 群 3 例)、白血球数増加(本剤群 0 例及び PP 群 4 例)、血圧低下及び C-反応性タンパク増加(いずれも本剤群 0 例及び PP 群 3 例) 等であった。

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、既存治療で効果不十分であり、血液浄化療法の実施が必要と考えられる全身型 MG 患者に対する本剤の有効性が示され、安全性についても大きな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、全身型 MG における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、全身型 MG に対する治療としては、免疫抑制療法(胸腺摘除術、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤)により抗 AChR 抗体の産生を抑制することを基本とし、抗コリンエステラーゼ剤を補助的に使用して症状のコントロールを行うが(川口直樹ら, *Clinical Neuroscience*, 23: 429-431, 2005、吉川弘明, *神経眼科*, 22: 336-346, 2005)、これらの治療では十分な効果が得られない又は悪化する場合やクリーゼ(呼吸障害及び嚥下障害の増悪等を伴う全身状態の急激な悪化)を来した場合等では、MG 症状の早期改善を期待して血液浄化療法等が一時的に上乘せする形で実施されること(神経免疫疾患治療ガイドライン委員会編, *神経免疫疾患治療ガイドライン 第1版*, 協和企画, 3-78, 2004、山本悌司, *Clinical Neuroscience*, 23: 454-456, 2005)を説明した。なお申請者は、血液浄化療法は急速に大量の抗 AChR 抗体を除去することから即効性が期待できるが、体外循環を必要とすることから患者の身体的負担が大きく、主な副作用として体外循環に伴う低血圧・ショック、血栓形成及びカテーテルからの細菌感染等が報告されており(松尾秀徳, *神経治療*, 21: 55-60, 2004、渋谷統寿, *医学のあゆみ 別冊*, 337-340, 1999、Batocchi AP et al, *Ther Apher*, 4: 275-279, 2000)、小児、高齢者及び全身状態が不良な患者には実施しにくいとされていること(神経免疫疾患治療ガイドライン委員会編, *神経免疫疾患治療ガイドライン 第1版*, 協和企画, 3-78, 2004)、特殊な機器や熟練した医療チームが不可欠であることから、実施できる施設に限られることに加え、休日や夜間には実施が難しい等の問題があること、実施中に起こりうる血圧低下等の対応に備え、医師や看護師がベッドサイドに待機する必要があることも医療現場では制約になっていることを説明した。その上で申請者は、全身型 MG に対する免疫グロブリン療法は国内外ともに承認を取得していないが、欧州神経学会(Elovaara I et al, *Eur J Neurol*, 15: 893-908, 2008)及びコ

クランレビュー (Gajdos P et al, *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD002277, 2008) で有効性について言及されており、本邦におけるガイドライン (神経免疫疾患治療ガイドライン委員会編, *神経免疫疾患治療ガイドライン 第1版*, 協和企画, 3-78, 2004) においても血液浄化療法とほぼ同程度の有効性を有する旨が記載されていることを説明するとともに、点滴静注による免疫グロブリン療法は患者への身体的負担が少なく、血液浄化療法を行うのにリスクが高い患者にも実施可能であること、特殊な機器や専門のスタッフを必要とせず、居住地域、医療機関の大小、昼夜を問わず実施可能な療法であることから、患者及び医療従事者にとって、血液浄化療法と比較して利便性の面で優れていると考えることを説明した。さらに申請者は、本申請に際し実施した第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) において、既存治療で効果不十分であり、血液浄化療法が必要と判断された全身型 MG 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、このような全身型 MG 患者に対し、本剤は有用な薬剤になると考えることを説明した。

機構は、既存治療で症状のコントロールに難渋しており、血液浄化療法が必要と判断されるような全身型 MG 患者に対し、本剤は新たな治療の選択肢となり得ると考えられるが、本剤の投与対象を適切に診断するための具体的な方策等については、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相試験 (5.3.5.1-1) の試験デザインについて

① 対象患者の選択基準の適切性について

機構は、本剤の投与対象として、既存治療で症状のコントロールに難渋しており、日常生活に支障を来すため血液浄化療法が必要と判断されるような全身型 MG 患者とされているが、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) ではこのような全身型 MG 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、ステロイド剤の治療歴について、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) における選択基準は下表のとおりであったことを説明した上で、MG 治療におけるステロイド療法は、初期増悪を回避するため低用量から開始して漸増し、最大投与量を一定期間継続して、再燃を防ぐために緩徐に漸減していく方法 (漸増漸減法) が一般的であること及び漸増漸減法の最大投与量は 60 mg/隔日程度、最大投与量の継続期間は 4 週間程度が一般的との専門医の見解に基づき、隔日投与によるステロイド剤の治療歴として「60 mg/隔日又は 1.2 mg/kg/隔日以上にて 4 週間以上」との規定が適切と考えたこと、連日投与によるステロイド剤の規定については、専門医への意見聴取の結果、ステロイド剤の投与量として 60 mg/隔日に相当する連日投与量は 30 mg/日との意見が最も多かったことから、「30 mg/日又は 0.6 mg/kg/日以上」と設定したが、典型的な症例が組み入れられるよう「40 mg/日未満」の症例の組み入れは各群 5 例までとしたことを説明した。また申請者は、過去 (10 年以上前等) に上記の基準に合致するステロイド治療を行った経験があるものの、最近になって症状が再燃した患者については、再度ステロイド剤の高用量の治療を行うべきと考えられることから、このような患者を臨床試験の対象から除外するため、上記のステロイド治療の実施時期についても規定する必要があると考えたことを説明し、高用量 (80~100 mg/隔日) のステロイド治療が行われた全身型 MG 患者の予後をレトロスペクティブに評価した報告 (Sekine Y et al, *Eur J Cardiothorac Surg*, 29: 908-913, 2006) の根拠となったデータにおいて、症状が再燃した症例の 8 割はステロイド治療実施から 7 年までに認められたことから、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) では十分量のステロイド治療の実施時期について「同意取得前 7 年以内」と設定したことを説明した。なお申請者は、ステロイド剤以外の免疫抑制剤については、ステロイド剤と併用することで上乗せ効果又はステロイド剤の減量効果を期待する等、ステロイド剤の使用を前提として限定的に用いられていることから、第Ⅲ

相試験（5.3.5.1-1）の選択基準においては、ステロイド剤以外の免疫抑制剤の投与量は規定しなかったことを説明した。

表 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）におけるステロイド剤に関する選択基準

1) 既存治療（ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤、胸腺摘除術）で十分な改善が認められないあるいは再燃を繰り返す患者のうち、MG-ADL スケールの球症状（会話、咀嚼、嚥下、呼吸）あるいは四肢症状（歯磨き・櫛使用の障害、椅子からの立ち上がり障害）において、2点以上の項目を1項目以上認める患者
2) MGに対する治療として、同意取得前7年以内にプレドニゾロン力価換算で60 mg/隔日以上もしくは1.2 mg/kg/隔日以上、又は30 mg/連日以上もしくは0.6 mg/kg/連日以上 [*] のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用中の患者（ただし、十分量のステロイド治療実施後にMGの症状が十分に改善あるいは消失したことにより、MGに対するすべての治療を1年以上にわたり中止できた患者を除く） * 「40 mg/連日未満もしくは0.8 mg/kg/連日未満」の患者は各群5例までとされた。
3) MGに対する治療として、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を登録前12週以上服用しており、登録前4週以内は用法・用量を変更していない患者

さらに申請者は、MG-ADL スケール（Myasthenia gravis activities of daily living profile scale）について、血液浄化療法実施の要否は、MG-ADL スケールの合計点ではなく、眼症状（複視、眼瞼下垂）を除く球症状（会話、咀嚼、嚥下、呼吸）又は四肢症状（歯磨き・櫛使用の障害、椅子からの立ち上がり障害）から判断され、これらの6項目において、2点以上の項目を1項目以上認める患者は社会生活に支障を来し、眼症状を除く諸症状のいずれかが2点以上であれば、合計点に関わらず血液浄化療法の対象になり得るとの見解が専門医より得られたことから、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）の選択基準として、「MG-ADL スケールの球症状あるいは四肢症状において、2点以上の項目を1項目以上認める患者」を規定したことを説明した。以上を踏まえ申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）の選択基準により、本剤の投与対象となる患者を適切に選択したと考えることを説明した。

② 主要評価項目及び評価時期の適切性について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）における主要評価項目を QMG 合計スコアと設定した理由及び評価期間の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、評価方法について、QMG スコアは MG の代表的な臨床症状定量法として国際的にも広く用いられ、臨床試験への使用が推奨されていることから（Jaretzki A 3rd et al, *Neurology*, 55: 16-23, 2000）、主要評価項目として設定したことを説明した。また申請者は、評価期間について、臨床現場では血液浄化療法や免疫グロブリン療法による症状の改善状況によりステロイド剤等の免疫抑制療法の内容を見直すため、長期にわたり治療の内容に制限を加えることは困難であること、MG に対する血液浄化療法及び免疫グロブリン療法は、基本となる免疫抑制療法に一時的に上乗せして早期の症状改善を目的とする治療と位置付けられ、通常は治療開始1ヶ月以内の効果発現が望まれること、免疫グロブリン療法の有効性を検討した無作為化比較試験では治療開始2週間から4週間にかけて効果が発現していること（Gajdos P et al, *Ann Neurol*, 41: 789-796, 1997、Rønager J et al, *Artif Organs*, 25: 967-973, 2001、Wolfe GI et al, *Muscle Nerve*, 26: 549-552, 2002、Gajdos P et al, *Arch Neurol*, 62: 1689-1693, 2005）等を参考に、主要評価時期を投与4週間と設定したことを説明した。また申請者は、欧州神経学会（Elovaara I et al, *Eur J Neurol*, 15: 893-908, 2008）やコクランレビュー（Gajdos P et al, *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD002277, 2008）において、免疫グロブリン療法は急性増悪 MG 治療及び重症 MG の短期治療に効果的であるとされていることから、評価時期の適切性が裏付けられているものと考えたことを説明した。

③ 試験デザインの適切性について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）の試験デザインの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MG に対する免疫グロブリン療法は、血液浄化療法との比較試験の結果等から、血液浄化療法と同等の効果を有すると考えられていること（神経免疫疾患治療ガイドライン委員会編, *神経免疫*

疾患治療ガイドライン 第1版, 協和企画, 3-78, 2004、山本悌司, *Clinical Neuroscience*, 23: 454-456, 2005)、MG に対する血液浄化療法は本邦において既に保険適用されており、有効性が確立していると考えられたことから、本剤の有効性が血液浄化療法に対して非劣性であることを確認する必要があると考え、対照群として血液浄化療法群を設定したことを説明した。その上で申請者は、本疾患は希少疾病であり、患者数が少ないことから、統計学的に非劣性を検証するために必要な症例数を確保することは困難と考え、本剤群での QMG 合計スコアの改善を確認する観点から目標症例数を設定し、本剤群と血液浄化療法群との比較については副次的に検討することと設定したこと、対照が血液浄化療法であるため、ダブルダミー法等による盲検化は困難であることから、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) を非盲検試験として実施したことを説明した。なお申請者は、可能な限り有効性評価にバイアスが入らないよう、QMG スコアは被験者の担当医又は担当コーディネーター以外の独立した第三者を評価担当者とすることを規定し、割り付けに関する情報が漏洩しないよう、実施計画書に規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を考慮すると、本剤の血液浄化療法に対する非劣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相試験 (5.3.5.1-1) の試験デザインでは、本剤の有効性を明確に結論付けることは困難であるものの、本剤の臨床的位置付けを考慮した一定の有効性を評価することは可能と考える。また機構は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) で設定された、既存治療で症状のコントロールに難渋しており、日常生活に支障を来すため血液浄化療法が必要と判断される全身型 MG 患者に係る選択基準及び主要評価項目の適切性について、大きな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、専門協議を踏まえて判断したいと考える。なお、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) における本剤の有効性については、「2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) における本剤の有効性について」の項で議論することとする。

2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) 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) では、主要評価項目である本剤群での最終評価時における QMG 合計スコアの変化量において、統計学的な有意差が認められているが、血液浄化療法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相試験 (5.3.5.1-1) における本剤群及び PP 群の QMG 合計スコアの推移は下表のとおりであり、最終評価時 (治療開始 4 週間後又は中止時) における QMG 合計スコアは両群で同程度であったこと、治療開始 2 週間後では本剤群と比較して PP 群で変化量が大きく、PP 群では本剤群と比較して治療開始早期から症状の改善が認められたが、免疫グロブリン療法は血液浄化療法ほど早い効果が得られないことが既に報告されており (Ronager J et al, *Artif Organs*, 25: 967-973, 2001)、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) 成績と傾向が一致していることを説明した。なお申請者は、認められた QMG 合計スコアの変化量について、患者背景が異なるものの MG 患者の QMG 合計スコアを評価した報告 (Barohn RJ et al, *Ann N Y Acad Sci*, 841: 769-772, 1998、Tindall RS et al, *Ann N Y Acad Sci* 681: 539-551, 1993) において、QMG 合計スコアが 2.6~3.5 減少しており、この変化量に臨床的意義があると報告されていることから、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) で認められた QMG 合計スコアの変化量についても臨床的意義は示唆されているものと考えられることを説明した。

表 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) における QMG 合計スコア変化量

	QMG 合計スコア		変化量		平均値の差 [95%信頼区間]
	本剤群	PP 群	本剤群	PP 群	
ベースライン	18.0 ± 7.3 (23)	17.6 ± 7.5 (22)			
2 週後	14.9 ± 6.0 (23)	13.1 ± 5.7 (21)	-3.1 ± 4.7	-3.7 ± 3.7	0.6 [-2.0, 3.2]
4 週後	14.7 ± 6.1 (23)	13.6 ± 5.8 (21)	-3.3 ± 3.4	-3.2 ± 4.1	-0.1 [-2.4, 2.2]
最終評価時	14.7 ± 6.1 (23)	14.1 ± 6.1 (22)	-3.3 ± 3.4	-3.5 ± 4.2	0.2 [-2.1, 2.4]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

また申請者は、MG-ADL スケールの推移は下表のとおりであり、いずれの評価時点においても本剤群と比較して PP 群で変化量が大きかったが、この理由として、血液浄化療法では治療開始後早期から症状が改善し、主観的な指標である MG-ADL スケールにおいて治療開始 2 週後時点での評価に影響したと考えられること、それが治療開始 4 週後の評価にも一部持ち越された可能性が考えられることを説明した。

表 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) における MG-ADL スケール変化量

	MG-ADL スケール		変化量		平均値の差 [95%信頼区間]
	本剤群	PP 群	本剤群	PP 群	
ベースライン	9.7 ± 3.5 (23)	10.3 ± 4.1 (22)			
1 週後	7.5 ± 3.8 (23)	7.2 ± 5.0 (22)	-2.2 ± 3.3	-3.1 ± 2.6	0.9 [-0.9, 2.7]
2 週後	6.8 ± 3.8 (23)	5.1 ± 3.7 (21)	-2.9 ± 3.7	-4.7 ± 3.2	1.8 [-0.4, 3.9]
4 週後	6.7 ± 3.8 (23)	5.3 ± 4.6 (21)	-3.0 ± 3.7	-4.5 ± 4.2	1.5 [-0.9, 3.9]
最終評価時	6.7 ± 3.8 (23)	6.0 ± 5.5 (22)	-3.0 ± 3.7	-4.3 ± 4.2	1.3 [-1.1, 3.7]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

なお申請者は、PP 群では本剤群と比較して、QMG スコア及び MG-ADL スケールのいずれにおいても、特に球症状の改善が早期から認められているが、治療開始 4 週後には QMG スコアの球症状は本剤群と PP 群で同程度の改善が認められていることから、本剤は球症状に対しても血液浄化療法と同程度の治療効果を有すると考えることを説明した。

機構は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) においては、本剤投与により QMG 合計スコアが改善する傾向にあること、PP 群と比較して治療開始 4 週後の有効性は同程度であったことから、本剤は血液浄化療法と同程度の有効性が示唆されると考えられ、MG が希少疾病であること、本剤の投与対象が既存治療で症状のコントロールに難渋しており、日常生活に支障を来すため血液浄化療法が必要と判断される患者であることを考慮すると、本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、本剤による症状の改善は血液浄化療法より遅延する傾向が認められていることを適切に情報提供することが必要と考える。また機構は、本剤の有効性について、少数例での限定的な検討であることから、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

(3) 安全性について

1) 既承認効能・効果における安全性プロファイルとの比較について

機構は、MG とそれ以外の既承認効能・効果における安全性プロファイルについて比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認効能・効果である低並びに無ガンマグロブリン血症、重症感染症、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病及び多発性筋炎・皮膚筋炎の患者を対象とした臨床試験のうち、低並びに無ガンマグロブリン血症、重症感染症、ITP 及び川崎病の患者を対象とした臨床試験は実施時期が古く、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多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験のみであることを説明し、低並びに無ガンマグロブリン血症、重

症感染症、ITP 及び川崎病患者を対象とした臨床試験で認められた主な副作用は、振戦、チアノーゼ、悪心、嘔吐、悪寒及び発熱等であり、悪心、嘔吐、悪寒及び発熱については全身型 MG 患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）においても認められたことを説明した。また申請者は、全身型 MG を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）と多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床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、全身型 MG 患者でのみ認められた事象のうち複数例で認められた事象は、重症筋無力症及び嘔吐であったが、いずれも軽度又は中等度であり、回復（消失）したことを説明した。

表 臨床試験における各適応疾患別の有害事象発現率

	全身型 MG	多発性筋炎 ・皮膚筋炎
評価例数	23	52
有害事象	82.6 (19)	94.2 (49)
ALT (GPT) 増加	34.8 (8)	21.2 (11)
AST (GOT) 増加	30.4 (7)	28.8 (15)
発疹	17.4 (4)	3.9 (2)
γ-GTP 増加	17.4 (4)	19.2 (10)
頭痛	13.0 (3)	5.8 (3)
白血球数減少	13.0 (3)	3.9 (2)

発現率 (%) (発現例数)

なお申請者は、全身型 MG を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）では、多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験と比較して ALT (GPT) 増加及び AST (GOT) 増加の臨床検査値異常変動の有害事象が若干高い傾向にあったが、基準値上限（ALT 及び AST とともに 40 U/L）の 2 倍を超えた症例の発現状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、全身型 MG 患者に対し本剤を投与した際の安全性について、臨床上大きな問題となる事象は認められず、既承認効能・効果でのリスクを上回るものではな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）において、肝酵素上昇（ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加及び γ-GTP 増加）が高頻度に発現していることから、全身型 MG 患者に本剤を投与する際の注意喚起及び情報提供について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤群において肝酵素上昇（ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加及び γ-GTP 増加）の有害事象が認められたのはそれぞれ 34.8 % (8/23 例)、30.4 % (7/23 例) 及び 17.4 % (4/23 例) であり、多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験における各事象の有害事象発現率（それぞれ 21.2 % (11/52 例)、28.8 % (15/52 例) 及び 19.2 % (10/52 例)）と比較して ALT (GPT) 及び AST (GOT) で高値を示したが、その理由は明確にはなっていないことを説明した。その上で申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）で認められた事象はいずれも非重篤であり、無治療にて回復したこと、添付文書の「重大な副作用」の項に肝機能障害、黄疸が既に記載されていることから、現時点では添付文書に追記する等の新たな対応は必要ないと考えるものの、適正使用を推進するための資材において、本剤を使用する医師等の医療関係者に対して情報提供を行うことを予定していることを説明した。

機構は、全身型 MG 患者に対する本剤の安全性プロファイルについて、少数例での検討であり、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、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）の本剤群では肝酵素上昇（ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加及び γ-GTP 増加）が多く認められており、本剤の重大な副作用として肝機能障害、黄疸が認められていることから、これらの事象については十分な注意が必要と考える。なお機構は、全身型 MG 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。

(4) クリーゼにおける有効性及び安全性について

機構は、本剤をクリーゼに対して使用した場合の有効性及び安全性について、公表文献等を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）では、クリーゼ又はクリーゼへの進行が懸念される急激な臨床症状の悪化を認めた患者は、様々な救命治療が同時に実施されることから有効性評価が困難であること、患者の安全性及び倫理面に問題があることを考慮し、対象患者から除外したことを説明した上で、海外ではクリーゼを発現したMG患者を対象として免疫グロブリン療法又は血液浄化療法の有効性及び安全性を検討したレトロスペクティブな比較が行われており（Qureshi AI et al, *Neurology*, 52: 629-632, 1999）、免疫グロブリン療法により症状の改善が認められていること、26例中5件で発現した有害事象のうち血液浄化療法で発現しなかった有害事象として2例にBUN上昇が認められていることを説明した。また申請者は、本邦での症例報告（市川幹郎ら、*日本内科学会雑誌*, 75: 1692, 1986、小西信明ら、*臨床神経学*, 27: 126, 1987、佐藤晶ら、*日本内科学会雑誌*, 85: 279-281, 1996、山口美香ら、*神経治療*, 15: 475, 1998、塚口眞砂ら、*臨床神経学*, 42: 369, 2002、塚口眞砂ら、*神経治療*, 20: 305, 2003）では、いずれの報告においても本剤により改善効果が認められていること、安全性に関して特段の問題があったとの記載はないことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤はクリーゼに対しても有効性を示すと考えられること、安全性に関してはBUN上昇が報告されているが、既に添付文書上で記載していることから、新たな注意喚起を行う必要性はな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）の対象患者からクリーゼを除外したことは、有効性評価を厳密に評価することが困難であることを踏まえるとやむを得ないと考える。その上で機構は、得られている国内外での報告等を踏まえると、現時点でクリーゼに対して本剤の使用を制限する必要はないと考えるが、クリーゼに対して本剤を使用した際の有効性及び安全性については検討されていないことから、その旨を適切に情報提供する必要があると考える。なお機構は、本剤をクリーゼに対して使用した際の有効性及び安全性については、製造販売後調査において十分に検討する必要があると考える。

(5) 本剤の用法・用量について

機構は、全身型MGに対する申請用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MGは希少疾病であり、臨床試験の対象となる患者は限定されることから、本剤の用量設定試験の実施は困難であったこと、国内外において、免疫グロブリン療法は慢性炎症性脱髄性多発根神経炎やギラン・バレー症候群と同様の用法・用量にて血液浄化療法と同等の効果を有すると考えられていること（神経免疫疾患治療ガイドライン委員会編、*神経免疫疾患治療ガイドライン 第1版*, 協和企画, 3-78, 2004、Lee ML et al editors, *Intravenous immunoglobulins in Clinical Practice*, Informa Healthcare, 363-380, 1997、Richman DP et al, *Neurology*, 61: 1652-1661, 2003、Newsom-Davis J, *Semin Neurol*, 23: 191-198, 2003、山本悌司, *Clinical Neuroscience*, 23: 454-456, 2005）から、本剤400 mg/kg/日を5日間連日点滴静注するとの用法・用量にて第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）を実施することを計画したことを説明した。その上で申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）において、400 mg/kg/日の5日間連日点滴静注にて血液浄化療法と同程度の有効性が認められ、安全性に特段の問題が認められなかったことから、全身型MGに対する用法・用量として1日400 mg/kgを5日間点滴静注すると設定したことを説明した。

機構は、MG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、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）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相試験（5.3.5.1-1）では、当該用法・用量において、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、全身型 MG 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。

(6) 効能・効果について

機構は、申請効能・効果は「全身型重症筋無力症（胸腺摘除術、ステロイド剤又はステロイド以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り）」とされているが、実際に臨床試験に組み入れられた患者での胸腺摘除術の実施状況について説明した上で、当該効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）において、胸腺摘除術が実施されていた患者は本剤群 87.0 %（20/23 例）、PP 群 68.2 %（15/22 例）であり、胸腺摘除術を受けていない患者はいずれも胸腺腫非合併例であったことを説明した。また申請者は、胸腺摘除術の実施の有無別の有効性について、QMG 合計スコアの変化量は下表のとおりであり、いずれにおいても減少が認められていたこと、有害事象の発現状況は、本剤群では胸腺摘除ありの集団で 80.0 %（16/20 例）、胸腺摘除なしの集団で 100 %（3/3 例）であり、少数例であり厳密な比較は困難であるが、胸腺摘除術の実施の有無により異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）における胸腺摘除術の実施の有無別の QMG 合計スコア変化量

	本剤群		PP 群	
	あり	なし	あり	なし
2 週後	-2.9 ± 4.4 (20)	-4.7 ± 7.2 (3)	-3.9 ± 3.6 (15)	-3.2 ± 4.4 (6)
4 週後	-3.1 ± 2.4 (20)	-5.0 ± 7.9 (3)	-3.8 ± 4.2 (15)	-1.8 ± 4.1 (6)
最終評価時	-3.1 ± 2.4 (20)	-5.0 ± 7.9 (3)	-3.8 ± 4.2 (15)	-2.9 ± 4.6 (7)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

その上で申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）で対象とした患者は、既存治療で症状の十分なコントロールができず、血液浄化療法を必要とする全身型 MG 患者であり、全身型 MG 患者での「既存治療」とは、ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤及び胸腺摘除術であると考え、抗 AChR 抗体陰性例や胸腺腫非合併の高齢発症 MG 患者等では胸腺摘除術が実施されない場合もある（川口直樹, 内科, 105: 812-815, 2010、糸山泰人ら, 神経治療, 27: 239-254, 2010）ことから、胸腺摘除術については削除し、効能・効果を「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り）」と修正することが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の投与対象となる血液浄化療法の実施を考慮する MG 患者における主な治療は、ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤及び胸腺摘除術と考えられるが、胸腺腫を有さない患者等では必ずしも胸腺摘除術が適用されるものではないとの報告もあり、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）では少数例であるものの胸腺摘除術を実施していない全身型 MG 患者においても QMG スコアの減少が認められていることから、胸腺摘除術の実施を必須とする必要はないと考えるが、本剤の効能・効果の具体的な記載については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断することとしたい。

(7) 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説明するよう申請者に求めた。申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）においては、投与開始後 4 週以降の有効性は評価していないが、

本剤投与後の QMG スコア推移及び公表文献 (Ippoliti G et al, *Lancet*, 2: 809-810, 1984、Arsura EL et al, *Arch Intern Med*, 146: 1365-1368, 1986、Cosi V et al, *Acta Neurol Scand*, 84: 81-84, 1991、Evoli A et al, *Ital J Neurol Sci*, 14: 233-237, 1993) 並びに本剤の血中消失半減期が 27 ± 3 日であることを勘案すると、投与 1~3 ヶ月後までは有効性が持続すると考えられることを説明した。

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、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) に組み入れられた 45 例 (本剤群 23 例、PP 群 22 例) 中、41 例 (本剤群 21 例、PP 群 20 例) について追跡調査を実施した結果、試験終了後に免疫グロブリン療法が本剤群 1 例及び PP 群 2 例で 1 回 (それぞれ試験終了約 2 年 10 ヶ月後、約 8 ヶ月後、約 11 ヶ月後)、PP 群 1 例で 3 回 (試験終了約 6、9 及び 12 ヶ月後) 実施されており、いずれにおいても有効性が認められ、副作用は認められなかったことを説明した。また申請者は、調査した 41 例のうち、MG に対し何らかの再治療を実施した症例は 21 例 (本剤群 9 例、PP 群 12 例) であり、再治療までに要した時間は本剤群 166.4 ± 129.8 日、PP 群 303.2 ± 278.8 日であり、本剤群における最短の症例では 31 日であったことを説明した。さらに申請者は、本剤再投与時の有効性及び安全性について、全身型 MG 患者 9 例に免疫グロブリンを複数回投与した場合に有効性が認められ、再投与時の安全性についても問題が認められなかったとの報告 (Arsura EL et al, *Am J Med Sci*, 295: 438-443, 1988) や、免疫グロブリン療法が実施された全身型 MG 患者 11 例のうち、免疫グロブリン療法が 2 回実施された 5 例において、2 回とも有効、1 回目のみ有効及び 2 回目のみ有効であった患者が各 1 例、2 回とも無効であった患者が 2 例であったが、安全性については 11 例中 2 例で軽度の頭痛が認められたのみであったとの報告 (Jongen JL et al, *J Neurol*, 245: 26-31, 1998) があることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、免疫グロブリン療法実施後に症状の改善が得られた後に再度悪化する場合があります、悪化した場合でも免疫グロブリン製剤の再投与によって改善する症例が認められ、安全性にも大きな問題はないと考えられることから、本剤投与後に症状悪化等により再治療が必要と判断される場合には本剤の再投与を検討することは妥当と考えることを説明した。また申請者は、臨床試験での観察期間及び本剤の血中消失半減期を踏まえると、本剤投与後、少なくとも 4 週間は経過観察した上で再投与について検討することが望ましいと考えることを説明し、添付文書上において、その旨の注意喚起を行うことを説明した。

機構は、MG における本剤再投与時の有効性及び安全性については、限定的な情報しか得られておらず、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. 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（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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

提出された資料から、本剤の既存治療で効果不十分な全身型 MG 患者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、本剤は、既存治療で効果不十分であり、血液浄化療法を考慮するような全身型 MG 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関する具体的な注意喚起の方法並びに効能・効果の記載については、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、全身型 MG 患者における安全性プロファイルの既承認効能との比較、肝機能障害の発現状況、長期間にわたる本剤の有効性及び安全性への影響等については、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 23 年 8 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5 g/10 mL、同 IH 5%静注 1 g/20 mL、同 IH 5%静注 2.5 g/50 mL、同 IH 5%静注 5 g/100 mL
[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 22 年 12 月 24 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、MG における治療体系（ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤及び血液浄化療法等の既存治療と本剤の臨床的位置付け）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し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、MG 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教育資料を作成すること、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教育資料と同様の内容を理解しやすい言葉で記載した患者向けの教育資料を作成し、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、本剤の全身型 MG 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又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が効果不十分であり、血液浄化療法を必要とするような場合に投与されるべきものであるとの機構の考え方は専門委員にも支持されたことを踏まえ、機構は、適切な患者選択の指標となるよう、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) でのステロイド剤の選択基準を記載することを申請者に求め、申請者はこれを了解した。

さらに、本剤投与前に胸腺摘除術の実施を必須とする必要はないとの機構の意見は専門委員に支持されたが、本剤の臨床的位置付けを考慮すると胸腺摘除術についても十分考慮されるべきであるとの意見が専門委員よりあったことを踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を「全身型重症筋無力症（ステロイド

剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」とし、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本剤投与前には胸腺摘除術の実施についても考慮するよう記載することを申請者に求め、申請者はこれを了解した。

(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、全身型 MG 患者の有無を確認し、本剤による治療対象となる全身型 MG 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、患者背景（年齢、性別、胸腺摘除の有無、抗 AChR 抗体の有無、抗 MuSK 抗体の有無等）と本剤の有効性及び安全性の関係、本剤投与後の長期にわたる安全性及び有効性、肝機能障害に関連する有害事象の発現状況、クリーゼに対して使用した場合の有効性及び安全性、本剤再投与時の有効性及び安全性等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、QMG スコア及び MG-ADL スケール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]

全身型重症筋無力症について、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、国内臨床試験の追跡調査において、少数例ではあるものの本剤の再投与が実施されており、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、本剤の効果が認められる時期を考慮すると、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、申請者は了解した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
6	25	AChR に対する自己抗体が補体系によって活性化され	AChR に対する自己抗体が補体系を活性化し
16	35	添付すべき使用	添付すべき資料

IV. 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）
6. 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
7. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

（ 部は、本審査中に別申請で追加承認）

（下線部今回追加）

[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。

- ・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：

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日間連日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減量する。

- ・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）：

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）

（下線部今回追加）

[承認条件]

全身型重症筋無力症について、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。