

審議結果報告書

平成 26 年 6 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 献血グロベニン-Ⅰ 静注用 500mg 、同静注用 2500mg 、同
静注用 5000mg
[一 般 名] 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
[申 請 者 名] 日本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 6 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の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。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

審査報告書

平成 26 年 6 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]	献血グロベニンー I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
[一 般 名]	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
[申 請 者 名]	日本製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G を 500 mg、2500 mg 又は 5000 mg 含む用時溶解注射剤（溶解液として、日本薬局方注射用水 10 mL、50 mL 又は 100 mL を添付）
[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（指定番号：(24 薬) 第 292 号、平成 24 年 11 月 14 日付 薬食審査発 1114 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]	新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 6 月 4 日

[販 売 名] 献血グロベニンー I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
[一 般 名] 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
[申 請 者 名] 日本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 31 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のステイブンス・ジョンソン症候群（以下、「SJS」）及び中毒性表皮壊死症（以下、「TEN」）に対する一定の有効性は期待でき、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、安全性については、本剤の既承認の効能・効果と比較し、SJS 及び TEN 患者における安全性プロファイルに大きな相違は示唆されていないものの、臨床試験で検討された例数は非常に限られていることから、製造販売後調査において使用実態下における安全性及び有効性についてさらに検討する必要があると考える。

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、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. 無又は低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. 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
6. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
7. ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）

（下線部追加）

[用法・用量] 本剤 500 mg あたり、添付の溶剤（日本薬局方注射用水）10 mL で溶解し、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、極めて緩徐に行う。

無又は低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）mg/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

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。なお、症状

により適宜増減する。

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、1日に人免疫グロブリン G として 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。

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。

天疱瘡：

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日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

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日間連日点滴静注する。

(下線部追加、取消線部削除)

審査報告 (1)

平成 26 年 5 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	献血グロベニンー I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
[一 般 名]	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
[申 請 者 名]	日本製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G を 500 mg、2500 mg 又は 5000 mg 含む用時溶解注射剤（溶解液として、日本薬局方注射用水 10 mL、50 mL 又は 100 mL を添付）
[申請時効能・効果]	1. 無又は低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. 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 6. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 7. <u>スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）</u>

（下線部追加）

[申請時用法・用量]	本剤 500 mg あたり、添付の溶剤（日本薬局方注射用水）10 mL で溶解し、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、極めて緩徐に行う。
------------	---

無又は低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）~~mg~~/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

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。なお、症状により適宜増減する。

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、1 日に人免疫グロブリン G として 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。

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。

天疱瘡：

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 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

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 日間連日点滴静注する。

（下線部追加、取消線部削除）

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。

なお、今回の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」は提出されていない。

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、Cohn の低温エタノール分画法、ポリエチレングリコール 4000 処理及び陰イオン交換体処理法を組み合わせ分画精製された静注用人免疫グロブリン製剤であり、本邦において、「無又は低ガンマグロブリン血症」、「重症感染症における抗生物質との併用」、「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）」、「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」及び「天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」の効能・効果で承認されている。

スティーブンス・ジョンソン症候群（以下、「SJS」）及び中毒性表皮壊死症（以下、「TEN」）は発熱、全身の皮膚多形紅斑、粘膜障害を特徴とし、致死的な転帰を辿る場合もある重篤な全身性疾患であり、水疱又は表皮剥離・びらの面積が全体面積の 10%未満のものが SJS、10%以上のものが TEN と定義されている（橋本, 厚生労働科学研究費補助金 厚生科学特別研究事業 Stevens-Johnson 症候群、toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究 平成 13 年度 総括研究報告書, 2002)。SJS 及び TEN の発症原因は明らかにされていないが、医薬品や感染症等により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられている。

SJS 及び TEN の治療方針は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究（平成 19 年度～平成 21 年度総合研究報告書, 2010）により策定された「SJS 及び TEN 治療指針 2009」において、早期の副腎皮質ステロイド剤（以下、「ステロイド剤」）の全身療法が第一選択とされているが、ステロイド剤の全身療法では効果が不十分な症例も存在し、そのような場合にはヒト免疫グロブリン製剤静注（以下、「IVIG」）療法、血漿交換療法等を考慮することと

記載されている。

2014年3月現在、国内外において本剤を含め SJS 及び TEN の効能・効果で承認された IVIG 製剤はない。一方、IVIG 療法実施症例に関する公表文献が国内外で多数報告されており、これらの報告に基づき、上記の本邦における治療指針を含め、米国 (Endorf FW et al. *J Burn Care Res.* 29: 706-712, 2008)、欧州 (Enk A. *Eur J Dermatol.* 19: 90-98, 2009) 等の国内外ガイドラインにおいて、エビデンスは十分ではないとしながらも、SJS 及び TEN に対する治療選択肢の一つとして IVIG 療法が記載されており、国内外で適応外使用されている実態がある。

以上のような背景を踏まえ、ステロイド剤で効果不十分な SJS 及び TEN に対して使用可能な IVIG 製剤の早期開発が医療現場において強く望まれており、上記の重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班の参加医療施設の医師により組織された検討会（以下、「検討会」）の協力の下、SJS 及び TEN に対する本剤の開発が行われた。

本邦における本剤の SJS 及び TEN に対する臨床開発は 20 年 月 より開始され、今般、副腎皮質ステロイド剤の全身療法により効果不十分な SJS 及び TEN 患者を対象とした国内臨床試験成績及び公表文献等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本邦における SJS 及び TEN の患者数は人口 100 万人当たりそれぞれ 2.14～2.55 人及び 1.22～1.64 人と推定されており（橋本、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 平成 19 年度～平成 21 年度総合研究報告書、2010）、本剤は 2012 年 11 月に「スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（全身ステロイド療法の効果不十分な場合）」を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（24 薬）第 292 号、平成 24 年 11 月 14 日付 薬食審査発 1114 第 1 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。

2. 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>

有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅲ相試験（NPB-01-07/C-01<5.3.5.2-1>）の成績が提出された。また、参考資料として、SJS 及び TEN に対する IVIG 療法に関する公表文献、国内外のガイドライン及び各種成書等が提出された。

（1）国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1：NPB-01-07/C-01 試験<20 年 月 日カットオフ>）

ステロイド剤の全身療法により効果不十分な SJS 又は TEN 患者¹（目標例数 10 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。

¹ ①試験薬投与 1 日目（投与前）の臨床症状観察時点でステロイド剤全身療法（プレドニゾン換算で 20 mg/日以上）を 2 日間以上継続しており、②試験薬投与 1 日目（投与前）の臨床症状観察時点で病勢評価スコア（表 1）が 14 点以上であり、③試験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分であり追加治療が必要な患者。

表 1 病勢評価スコア

項目\スコア		0	1	2	3	4	5	6
眼病変	偽膜形成	なし	わずかな偽膜形成	偽膜形成は存在するが開瞼可能	開瞼困難			
	結膜充血	なし	結膜血管の軽度の充血	結膜血管の中等度の充血	結膜血管の高度の充血			
口唇／口腔内病変	血痂又は出血又は口腔内びらん	なし	血痂、出血を伴わないびらん	口唇にのみ血痂、出血を伴うびらん	口唇及び口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん			
皮膚病変	びらん／潰瘍部の滲出液	停止／なし	微量	少量	多量			
	びらん／潰瘍部の出血	停止／なし	軽度	中等度	重度			
	皮膚剥離面積	0%	5%未満	5%以上 10%未満	10%以上 15%未満	15%以上 20%未満	20%以上 30%未満	30%以上
	紅斑の面積	0%	10%未満	10%以上 20%未満	20%以上 30%未満	30%以上 40%未満	40%以上 50%未満	50%以上
	皮膚／粘膜の疼痛	なし	少しの痛みがある	かなりの痛みがある	耐えられないほどの痛みがあり、セデーションを要する			
全身所見	経口摂取	問題なし	食事に手を付けるが少し残す	食事に手を付けるが半分以上残す	食事に手を付けない（絶食中を含む）			
	倦怠感	なし	ときどき倦怠感を訴える	倦怠感を訴える	無気力あるいは耐え難い倦怠感を訴える			
	発熱	37.0℃未満	37.0℃以上 37.5℃未満	37.5℃以上 38.5℃未満	38.5℃以上			

用法・用量は、本剤 400 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内点滴投与²することと設定され、観察期間は 20 日間と設定された。

総投与症例 7 例全例が Full Analysis Set (FAS) とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である治験薬投与 7 日目における病勢評価スコア (表 1) を用いた有効率³は、85.7% (6/7 例) であった。

副次評価項目である病勢評価スコア (平均値±標準偏差) は、投与 1 日目 (投与前)、4、7、10 及び 20 日目においてそれぞれ 18.4 ± 6.4、11.3 ± 8.0、7.0 ± 9.6、6.3 ± 10.1 及び 2.9 ± 5.0 点であり、各被験者における詳細については表 2 のとおりであった。

² 治験薬投与期 1 日目は、投与開始から 1 時間は 0.01 mL/kg/分 で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてよいが、0.03 mL/kg/分を超えないこと。2 日目以降は前日に耐容した速度で投与することと設定された。

³ 治験薬投与 1 日目 (投与前) における病勢評価スコアと比較して、6 点以上低下した場合を有効と判定し、有効と判定された割合が評価された。

表 2 各被験者における成績

患者 番号	病型	前治療			ベースライン（投与前）値			本剤の効果 ^{a)}						有害事象
		ステロ イド投 与量 (mg)	ステロ イドパ ルス療 法	血漿 交換 療法	病勢評価 スコア	皮膚剥 離面積 (%)	紅斑 面積 (%)	病勢評価 スコアの ベースラ インから の変化量	皮膚剥離 面積のベ ースライ ンからの 変化量 (%)	紅斑面積 のベース ラインか らの変化 量（%）	有効／ 無効 ^{b)}	転帰 ^{c)}		
												生存／ 死亡	後遺症	
1	SJS	60	無	無	14	0	45	-8 -14	0 0	-30 -45	有効	生存	なし	便秘 肝機能異常
2	SJS	20	無	無	17	9	60	-15 -16	-9 -9	-58 -58	有効	生存	なし	貧血 肝機能異常
3	SJS	30	無	無	15	0	75	-13 -13	0 0	-61 -67	有効	生存	なし	鼻咽頭炎 脳性ナトリウム 利尿ペプチ ド増加
4	TEN	40	無	無	23	18	30	-15 -21	-17 -18	-29 -30	有効	生存	なし	肺炎
5	SJS	30	有	無	14	0.1	50	-12 -14	-0.1 -0.1	-50 -50	有効	生存	なし	貧血
6	SJS	30	無	無	15	9	25	-14 -14	-9 -9	-17 -23	有効	生存	なし	難聴 C-反応性タン パク増加
7	TEN	78	有	有	31	50	90	-3 -17 ^{d)}	10 -45 ^{d)}	-20 -85 ^{d)}	無効	- ^{e)}	- ^{e)}	蜂巣炎 消化管運動低 下 血小板数減少 ヘモグロビン 減少 高ナトリウム 血症 腎機能障害 譫妄 血圧低下 膀胱炎

a) 上段：投与 7 日目、下段：投与 20 日目

b) 治験薬投与 1 日目（投与前）における病勢評価スコアと比較して、治験薬投与 7 日目におけるスコアが 6 点以上低下した場合、有効と判定された。

c) 退院（転院、死亡を含む）時。

d) さらに改善が必要と判断され、治験薬投与 9 日目に再度血漿交換療法が実施された。

e) データカットオフ時点において退院日が未定であったことから、転帰情報は入手されていない。

有害事象は、100%（7/7 例）に認められ、内訳は肝機能異常及び貧血が各 2 例、蜂巣炎、膀胱炎、鼻咽頭炎、肺炎、高ナトリウム血症、譫妄、難聴、便秘、消化管運動低下、腎機能障害、血圧低下、C-反応性蛋白増加、ヘモグロビン減少、血小板数減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が各 1 例であった。

死亡例は、認められなかった。重篤な有害事象は、1 例（肺炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快であった。治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は、85.7%（6/7 例）に認められ、内訳は肝機能異常及び貧血が各 2 例、腎機能障害、C-反応性蛋白増加、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が各 1 例であった。

(2) 公表文献における記載

提出された公表文献は、以下のとおり検索・選択された。

海外文献は、PubMed を用いて（Stevens-Johnson Syndrome or Epidermal Necrolysis, Toxic）and intravenous immunoglobulin の検索式で検索され、国内文献は、医学中央雑誌を用いて（「Stevens-Johnson 症候群/TH or SJS/AL」 or 「表皮壊死融解-中毒性/TH or 中毒性表皮壊死症/AL」） and 「免疫グロブリン」

and「治療/TH or 治療/AL」の検索式で検索された（2013 年 7 月 2 日時点）。その結果、海外文献 229 報、国内文献 355 報が検索され、それらのうち 5 例以上の症例を含む海外文献 31 報、国内文献 2 報が参考資料として提出された。

海外文献 31 報において、538 例に対して IVIG 療法が実施され、国内文献 2 報において、25 例に対して IVIG 療法が実施されていた。提出された公表文献のうち、本薬の SJS/TEN に対する有効性が検討された文献について、主な内容を以下に示した。

1) 有効性に関する文献

	出典	対象患者	投与群、例数、用法・用量	結果	資料番号
1	Schneck J et al. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 58: 33-40, 2008	SJS 患者 121 例、TEN 患者 7 1 例、SJS/TEN オーバーラップ患者 112 例	・ IVIG 療法が実施された患者集団 (IVIG 群) : 35 例、総投与量<中央値>1.9 g/kg ・ ステロイド剤と IVIG の併用療法が実施された患者集団 (IVIG 併用療法群) : 40 例 ・ ステロイド剤以外の免疫抑制剤で治療された患者集団 (支持療法群) : 87 例 ・ ステロイド剤のみで治療された患者集団 (ステロイド群) : 119 例	死亡をイベントとした場合の支持療法群に対するオッズ比 [95%信頼区間] は、IVIG 療法実施例 ⁴ で 1.4 [0.7, 2.8]、ステロイド剤投与例 ⁵ で 0.4 [0.2, 0.9] であった。	参考 5.4 -38
2	Zhu QY et al. <i>J Burn Care Res.</i> 33: e295-308, 2012	TEN 患者 55 例	・ ステロイド剤と IVIG の併用療法が実施された患者集団 (IVIG 併用療法群) : 39 例、0.4 g/kg/日×5 日間投与 ・ ステロイド剤のみで治療された患者集団 (ステロイド群) : 16 例	疾患の進行停止までの期間、ステロイドテーパーリングまでの期間、入院期間及び死亡率は、ステロイド群でそれぞれ 12.3 日、12.9 日、28.6 日及び 31% (5/16 例)、IVIG 併用療法群でそれぞれ 7.6 日、10.5 日、22.6 日及び 13% (5/39 例) であった。	参考 5.4 -51
3	Firoz BF et al. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 67: 630-635, 2012	TEN 患者 82 例	・ IVIG 療法が実施された患者集団 (IVIG 群) : 23 例、4 g/kg を 3 日間分割投与 ・ 支持療法群 : 51 例 ・ シクロスポリンのみで治療された患者集団 (シクロスポリン群) : 8 例	死亡をイベントとした場合の支持療法群に対する IVIG 群のオッズ比 [95%信頼区間] は 0.88 [0.30, 2.53] であった。	参考 5.4 -11
4	Chen J et al. <i>Eur J Am Acad Dermatol.</i> 20: 743-747, 2010	SJS 患者 52 例、TEN 患者 30 例	・ ステロイド剤と IVIG の併用療法が実施された患者集団 (IVIG 併用療法群) : 24 例、総投与量<平均値±標準偏差>2.7±1.5 g/kg ・ ステロイド剤のみで治療された患者集団 (ステロイド群) : 58 例	SCORTEN に基づく予測死亡数及び死亡例数は、ステロイド群 (58 例) でそれぞれ 4.2 及び 2 例、IVIG 併用療法群 (24 例) でそれぞれ 5.3 及び 3 例であった。	参考 5.4-6
5	Yang Y et al. <i>Int J Dermatol.</i> 48: 1122-1128, 2009	SJS 患者 18 例、TEN 患者 47 例	・ ステロイド剤と IVIG の併用療法が実施された患者集団 (IVIG 併用療法群) : 20 例、0.4 g/kg/日×5 日間投与 ・ ステロイド剤のみで治療された患者集団 (ステロイド群) : 45 例	SJS 患者における疾患の進行停止までの期間、上皮化までの期間及び入院期間は、ステロイド群でそれぞれ 7 日、4.29 日及び 29 日、IVIG 併用療法群でそれぞれ 4.29 日、9.57 日及び 19.71 日であった。 TEN 患者における疾患の進行停止までの期間、上皮化までの期間及び入院期間は、ステロイド群でそれぞれ 7.15 日、12.22 日及び 34.3 日、IVIG 併用療法群でそれぞれ 4.3 日、12.3 日及び 23.4 日であった。 SCORTEN に基づく予測死亡数及び死亡例数は、ステロイド群 (45 例) でそれぞれ 8.63 及び 10 例、IVIG 併用療法群 (20 例) でそれぞれ 3.51 及び 3 例であった。 IVIG 投与による副作用として、自然治癒した発熱、悪寒が認められ、重篤な副作用は認められなかった。	参考 5.4 -50
6	Brown KM et al. <i>J Burn Care Rehabil.</i> 25: 81-88, 2004	TEN 患者 45 例	・ IVIG 療法が実施された患者集団 (IVIG 群) : 24 例、0.4 g/kg/日×4 日間投与 ・ IVIG 療法が実施されなかった患者集団 (非 IVIG 群) : 21 例	入院期間、病変面積の変化量 (入院～最大時)、創傷が治癒するまでの期間及び死亡率は、IVIG 群でそれぞれ 15.6 日、12.8%、17.8 日及び 41.7% (10/24 例)、非 IVIG 群でそれぞれ 13.8 日、8.6%、12.4 日及び 28.6% (6/21 例) であった	参考 5.4-4
7	山根 裕美子ら、アレルギー 58: 537-547, 2009	SJS 患者 27 例、TEN 患者 19 例	・ ステロイド剤と IVIG の併用療法が実施された患者集団 (IVIG 併用療法群) : 9 例、10～20 g/日×3～5 日間投与 ・ ステロイド剤投与に加え、IVIG 療法及び血漿交換療法の両者を併用された患者集団 (IVIG/血漿交換併用療法群) : 2 例、10～20 g/日×2 日間投与 ・ ステロイド剤のみで治療された患者集団 (ステロイド群) : 33 例	SJS 及び TEN 患者における死亡率は、ステロイド群でそれぞれ 4% (1/24 例) 及び 11% (1/9 例)、IVIG 併用療法群でそれぞれ 0% (0/2 例) 及び 43% (3/7 例) であり、IVIG/血漿交換併用療法群 (SJS 及び TEN 患者各 1 例) では死亡例は認められなかった	参考 5.4 -49

⁴ IVIG 群及び IVIG 併用療法群の合計

⁵ ステロイド群及び IVIG 併用療法群の合計

2) 安全性に関する文献

海外文献報告のうち、安全性に係る記載がある文献は 17 報⁶あり、このうち 12 報では IVIG 投与に関連する副作用は認められなかったことが報告されており、5 報では副作用として、発熱、悪寒、急性腎不全、低ナトリウム血症、頭痛、筋肉痛、吐気、好中球減少、溶血性貧血、胃腸障害の記載があった。

また、国内文献報告は 2 件において、安全性に係る記載は認められなかった。

(3) 海外のガイドラインにおける記載

ガイドライン 5 編が参考資料として提出された。

ガイドラインにおける記載

No	学会名	標題	出典	年	資料番号
1	National Blood Authority	Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia	Second Edition	2012	5.4-30
2	Canadian Dermatology Association	Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology	<i>J Cutan Med Surg.</i> 10: 205-221	2006	5.4-28
3	European Dermatology Forum Guideline Subcommittee	Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology	<i>Eur J Dermatol.</i> 19: 90-98	2009	5.4-10
4	Department of Health	Clinical guidelines for immunoglobulin use	SECOND EDITION	2008	5.4-8
5	American Burn Association	Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines	<i>J Burn Care Res.</i> 29: 706-712	2008	5.4-9

① National Blood Authority (オーストラリア)「Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia」

TEN 又は SJS/TEN 重複例の進行を抑制するために、病態初期段階（可能であれば診断後 24 時間以内）に総投与量 2 g/kg を単回投与又は 3 日間分割連日投与を行うべきとの記載がある。

② Canadian Dermatology Association (カナダ)「Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology」

SJS 及び TEN の治療に対する IVIG 療法の使用を支持するエビデンスに関しては議論の余地があり、無作為化比較試験がないため、IVIG 療法の有効性について確定的な結論を提示することができないが、IVIG 療法は安全かつ十分に耐容性のある有効な治療法であるため、IVIG 療法（1 g/kg/日×3 日間連日投与）が SJS-TEN 患者に対する治療選択肢となり得るとの記載がある。

③ European Dermatology Forum Guideline Subcommittee (ヨーロッパ)「Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology」

多数の試験結果から、TEN における IVIG 療法の早期投与は潜在的に生命を救済することが証明さ

⁶ Jagadeesan S et al. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 79: 506-511, 2013, Rajaratnam R et al. *Clin Exp Dermatol.* 35: 853-862, 2010, Yang Y et al. *Int J Dermatol.* 48: 1122-1128, 2009, Molgó M et al. *Rev Med Chil.* 137: 383-389, 2009, Teo L et al. *Singapore Med J.* 50: 29-33, 2009, Stella M et al. *Burns.* 33: 452-459, 2007, Kim KJ et al. *Acta Derm Venereol.* 85: 497-502, 2005, Mangla K et al. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 71: 398-400, 2005, Tan AW et al. *J Dermatol.* 32: 1-6, 2005, Al-Mutairi N et al. *Int J Dermatol.* 43: 847-851, 2004, Shortt R et al. *J Burn Care Rehabil.* 25: 246-255, 2004, Bachot N et al. *Arch Dermatol.* 139: 33-36, 2003, Campione E et al. *Acta Derm Venereol.* 83: 430-432, 2003, Trent JT et al. *Arch Dermatol.* 139: 39-43, 2003, Prins C et al. *Arch Dermatol.* 139: 26-32, 2003, Prins C et al. *Dermatology.* 207: 96-99, 2003, Viard I et al. *Science.* 282: 490-493, 1998

れており、高用量 IVIG 療法の早期投与は、代替治療が存在しない確定診断された TEN の重症型で、他に治療選択肢がない場合に推奨される治療法と考えられるとの記載がある。また、IVIG 療法は確定診断後可能な限りすぐに投与する必要がある、総投与量 3 g/kg の分割投与（3～5 日間）が通常推奨されるとの記載がある。

④ Department of Health（イギリス）「Clinical guidelines for immunoglobulin use」

IVIG 療法は、他の治療法が禁忌である、又は臨床症状が生命を脅かしている TEN 及び SJS において推奨されるとの記載がある。

⑤ American Burn Association（アメリカ）「Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines」

IVIG 療法及び血漿交換療法の使用は、現有のエビデンスに基づくとは強くは推奨できないが、IVIG の使用に関するエビデンスを精査することは、TEN における有用性の判断に役立つかもしれないとの記載がある。

(4) 国内のガイドラインにおける記載

ガイドライン 1 編が参考資料として提出された。

① SJS および TEN 治療指針 2009（重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 平成 19 年度～平成 21 年度総合研究報告書）

ステロイド薬投与の効果がみられないにも関わらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続することは避け、その際には、ステロイド薬の増量や他の治療法（免疫グロブリン製剤、血漿交換療法等）を考慮すること、IVIG 療法の用法・用量は、一般に 5～20 g/日、3～5 日間を 1 クールとして投与することとの記載がある。

(5) 海外の教科書における記載

教科書 4 編が参考資料として提出された。

① Dermatology 3rd Edition（French LE, Prins C, 330-332, 2012）

IVIG 療法については、総投与量 2 g/kg 以下では治療効果を得るには不十分であるとの結果から、3 g/kg（1 g/kg/日×3 日間）の投与が推奨されるとの記載がある。また、高用量の IVIG 療法は、現在選択可能な治療法の中で、比較的安全であり合理的な治療法であるが、有効性を検証するための臨床試験が必要であるとの記載がある。

② Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition（Shinkai K, Roujeau JC, Stern RS, Wintroub BU, Chapter 55, 2011）

SJS 又は TEN に対する治療として、有効性が証明された治療法はないとの記載がある。また、IVIG 療法は SJS 及び TEN 患者において有用性がないことを示唆する報告が有り、ステロイド剤の全身療法及び IVIG 療法の有用性を評価する無作為化比較試験が必要であるとの記載がある。

③ Clinical Ophthalmology 7th Edition（Kanski JJ, Bowling B, 154-158, 2011）

シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミド及び IVIG 療法については、限られた一部

の症例への使用が考慮されるが、比較試験成績が不足しており、使用については賛否両論であるとの記載がある。

④ Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 8th Edition (Allanore LV, Roujeau J, 439-448, 2012)

SJS 又は TEN に対して免疫抑制や抗炎症治療が実施されているものの、明確に有効性が証明された治療法はないとの記載がある。IVIG 療法は、人免疫グロブリン製剤に含まれる抗 FAS 抗体が Fas の関与する細胞死を抑制するという仮説に基づき検討され、いくつかの公表文献や症例報告において有用性が報告されている一方で、否定的な報告も見受けられているとの記載がある。また、最近の、Fas/Fas-L 相互作用が SJS 又は TEN の発症メカニズムである可能性は低いとの報告以降は、IVIG 療法は標準的な治療とは考えられていないとの記載がある。使用する際には、腎毒性の発現に注意する必要があるとの記載がある。

(6) 国内の教科書における記載

教科書 1 編が参考資料として提出された。

① 標準皮膚科学 第 10 版 (宮地良樹、宮田靖ら、225-231, 2013)

SJS 及び TEN の治療として、被疑薬の即時中止、感染管理、発症早期より高用量副腎皮質ステロイド剤投与、奏功しない場合には IVIG 療法や血漿交換療法等が行われるとの記載がある。

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、SJS 及び TEN の病態及び治療の現状を踏まえた上で、国内第Ⅲ相試験の計画について、以下のように説明している。

・試験デザインについて

SJS 及び TEN は、発熱、皮膚粘膜移行部の粘膜疹、皮膚に多発する多形紅斑様発疹（紅斑、水疱、びらん）を三主徴とする重篤な全身性疾患であり、症状が急速に進行し、致死的な転帰を辿る場合もあることから早期の治療が必要である。SJS 及び TEN の治療の第一選択であるステロイド剤の全身療法については、効果不十分な患者も存在し、そのような患者では症状の進行により予後不良となる可能性がある。国内外ガイドラインでは、ステロイド剤で効果が認められない場合には漫然とステロイド剤投与を継続することは避け、IVIG 療法、血漿交換療法等を考慮することと記載されており、ステロイド剤が効果不十分な SJS 及び TEN に対する治療手段として IVIG 療法が適応外使用されている。以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験においては、プラセボを対照とした試験は倫理的に適切ではないと判断し、非盲検非対照下で検討することとした。

・対象患者について

SJS 及び TEN は、基本的な病態や病理組織所見に共通点が多く、1993 年に欧米の薬疹研究グループにより SJS と TEN を同一疾病スペクトラムと捉え、表皮剥離面積に基づき、10%未満を SJS、10%以上 30%以下をオーバーラップ、30%超を TEN と定義することが提唱され (Bastuji-Garin S et al. *Arch Dermatol.* 129: 92-96, 1993)、本邦でも 2002 年に厚生労働科学研究班により、表皮の壊死性変化に基づく表皮剥離面積が体表面積の 10%未満を SJS、10%以上を TEN とする両疾患の診断基準が提唱されており、治療方針も SJS と TEN で同様である (橋本, 厚生科学研究費補助金 厚生科学特別研究事業

Stevens-Johnson 症候群、toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究. 平成 13 年度総括研究報告書. 2002、橋本. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 平成 19 年度～平成 21 年度総合研究報告書. 2010)。以上を踏まえ、SJS と TEN に対する有効性、用法・用量等について同一試験で評価することは可能と考え、国内第Ⅲ相試験では SJS 及び TEN の両疾患を対象とした。

国内第Ⅲ相試験の対象であるステロイド剤の全身療法により効果不十分な SJS 及び TEN 患者の選択基準として、一般に外来で管理できるステロイド剤の投与量が 20 mg/日（プレドニゾロン換算）であること、SJS 及び TEN は重篤で急速に進行するため、薬剤の効果が認められない場合には早急に別の治療法を検討する必要がある、ステロイド剤については 2 日間での効果判定が可能であることから、「治験薬投与期 1 日目（投与前）の臨床症状観察時点でステロイド全身療法（プレドニゾロン換算で投与量 20 mg/日以上）が 2 日間以上継続している患者」を設定した。また、「治験薬投与前に実施された治療法に対して効果不十分で更なる追加治療が必要な患者」を設定するとともに、臨床症状に関する具体的な基準として、検討会において実施された、何らかの治療が有効であった SJS 及び TEN 患者の病勢評価スコアのレトロスペクティブな検討結果に基づき、「治験薬投与 1 日目（投与前）の臨床症状観察時点で病勢評価スコアが 14 点以上の患者」を設定した。さらに、治験担当医師がステロイド剤の効果が不十分であると判断した具体的な臨床症状についても記録することとした。

・目標例数について

SJS 及び TEN の年間患者数は約 500～600 例程度と限られており（北見ら. *日本皮膚科学会雑誌* 119: 2157-2163, 2011）、その中でもステロイド剤で効果不十分な SJS 及び TEN の患者数は非常に限られることから、実施可能性の観点から、目標例数を 10 例と設定した。なお、被験者候補とされても、重症例のため、早急な治療が必要と判断された患者や治療制限のある治験への参加が困難と判断された患者等が多く認められ、20■年■月■日のカットオフ時点での評価例数は 7 例であった。

・用法・用量について

オーストラリア、カナダ及びヨーロッパのガイドラインでは、SJS 及び TEN に対する IVIG 療法の投与量について、総投与量として 2 又は 3 g/kg が推奨されており、海外公表文献において IVIG 療法の投与量が確認できた症例（379/538 例）のうち、総投与量が 2 g/kg であった症例が 42.7%（162/379 例）と最も多かった。また、国内ガイドラインにおける最大投与量は 20 g/日を 5 日間投与（患者の体重を 50 kg と仮定すると、400 mg/kg/日で総投与量は 2 g/kg）であり、国内公表文献において、IVIG 療法の投与量が確認できた症例（22/25 例）のうち、2 g/kg を超えて投与された症例は認められなかった。以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は「IVIG として 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。」と設定した。

・主要評価項目について

実臨床において、SJS 及び TEN の病態を評価する指標として、重症度スコアや皮膚剥離面積等が用いられているものの、重症度スコアは初診時に今後の治療法を決定するための重症度を判定することを目的に作成されており、治療効果を評価するための指標ではない。また、皮膚剥離面積は最終的な治療効果を示す指標ではあるものの、皮膚剥離面積の改善には一定の期間を要すること、SJS 及び TEN は皮膚剥離以外にも様々な症状をきたし、全身症状を含め短期間で治療効果を判断する必要があることを踏まえ、検討会において、治療後早期から短期間で治療効果を評価できる指標として、重症度スコアの評価項目を基に、各項目における症状の重さを加味した「病勢評価スコア」（表 1、＜提出された資料の概略＞の項参照）が作成された。

評価時期については、治療実施後 2～3 日で効果が認められなかった場合、又は効果不十分な場合

には追加治療を検討する必要があることから、5 日間の IVIG 療法実施 2 日後（治験薬投与開始 7 日目）を主要評価時点として設定した。

また、検討会において実施された、何らかの治療が有効であった SJS 及び TEN 患者の病勢評価スコアのレトロスペクティブな検討の結果、有効性が認められた症例における病勢評価スコアは治療前と比較し治療開始約 7 日目で 6 点以上低下していたことから、病勢評価スコアが 6 点以上低下した場合に有効と設定した。

機構は、国内第Ⅲ相試験において組み入れられた TEN 患者は 2 例のみであり、このうち 1 例に対する本剤の効果は無効であったことから、本剤の TEN に対する有効性について、国内外の公表文献及び成書等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験における TEN 症例は 2 例であり、1 例は、ステロイド剤投与後にびらんの拡大傾向が認められたことから本試験の対象とされた症例で、本剤投与開始前の病勢評価スコアは 23、皮膚剥離面積は 18%、紅斑面積は 30%であった。本剤投与後の病勢評価スコアは投与開始 4 日目で 15、7 日目で 8 であり、有効と判断された。さらに、皮膚剥離は投与開始 20 日目には消失し、投与開始 21 日目には退院に至っており、SJS 症例と同様に本剤投与後早期に症状の改善が認められ、後遺症等も認められなかった。もう 1 例は、ステロイドパルス療法及び血漿交換療法の前治療が実施されたものの、背部びらん面積の拡大（15%程度）が認められたことから本試験の対象とされた症例であり、本剤投与開始前の病勢評価スコアは 31、皮膚剥離面積は 50%、紅斑面積は 90%であった。本剤投与後の病勢評価スコアは投与開始 4 日目で 28、7 日目で 28 であり、無効と判断されたものの、ステロイドパルス療法及び血漿交換療法による前治療においても疾患の進行が認められていたにもかかわらず、本剤投与後には病勢評価スコアがわずかに減少し、疾患の進行停止に至っていることから、本剤による一定の効果はあったものとする。なお、本剤投与開始 9 日目に、2 回目の血漿交換療法が実施され、本剤投与開始 20 日目の病勢評価スコアは 14 となった。

また、SJS 及び TEN に対する IVIG 療法の有効性が検討された 5 例以上の症例を含む国内外の公表文献において、多くの公表文献で記載されていた評価項目である「疾患の進行停止までの期間」、「上皮化又は寛解までの期間」及び「入院期間」について検討したところ、疾患の進行停止までの期間（範囲＜中央値＞、以下同様）については、SJS が 2.1～4.5 日（4.3 日）、TEN が 1.5～7.6 日（3.2 日）、上皮化又は寛解までの期間は SJS が 9～9.6 日（9.5 日）、TEN が 6.9～17.8 日（8.3 日）、入院期間は SJS が 15.5～24.3 日（18 日）、TEN が 12.5～47 日（17.8 日）であり、ばらつきは大きいものの、中央値については SJS と TEN の間に明らかな差異は認められなかった。

以上より、TEN においても SJS と同様に本剤は有効性を示すと考えられる。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、SJS 又は TEN における死亡率の予測スコアである SCORTEN⁷が 4 以上の患者が除外されていることから、予後不良と予測される患者に対する本剤の有効性及び安全性について、公表文献等も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

⁷ 予期死亡率を評価する指標であり、以下の危険因子より判断された（各 1 点）。「年齢（40 歳以上）」、「悪性腫瘍の合併（あり）」、「心拍数（120 拍/分以上）」、「血清 BUN（27 mg/dL 以上）」、「剥離した、あるいは障害を受けた体表面積（10%以上）」、「血清中グルコース（250 mg/dL 以上）」。

なお、SCORTEN の危険因子のうち「血清中の重炭酸塩」は、測定における被験者の負担を考慮し、本試験では除外された。

SCORTEN のスコア毎に評価が可能であった海外公表文献 6 報⁸において、疾患の進行停止までの期間(範囲<中央値>、以下同様)については、SCORTEN が 4 未満の患者で 2~5.8 日(4.5 日)、SCORTEN が 4 以上の患者で 2~10 日(3 日)、上皮化又は寛解までの期間については、SCORTEN が 4 未満の患者で 4.8~27.0 日(10.1 日)、SCORTEN が 4 以上の患者で 8.7~27.5 日(14.5 日)、入院期間については、SCORTEN が 4 未満の患者で 11~40 日(17.2 日)、SCORTEN が 4 以上の患者では 13~40.7 日(26 日)であり、入院期間は SCORTEN が 4 以上の患者でやや長い傾向であったものの、疾患の進行停止までの期間及び上皮化又は寛解までの期間については明確な差はみられなかった。また、IVIG 療法が実施された症例について、SCORTEN のスコア毎の予測死亡数と実際の死亡数が比較されている海外公表文献 8 報⁹において、SCORTEN が 4 以上の患者の予測死亡数の合計(21.4 人)に比べて実際の死亡数(10 人)は低かった。

以上より、SCORTEN が 4 以上の患者においても本剤は有効性を示すと考えられる。

機構は、ステロイド剤で効果不十分な SJS 及び TEN に対する本剤の有効性について、以下のよう
に判断した。

SJS 及び TEN は、急激に発症し、致死的な転帰に至る可能性がある疾患であること、SJS 及び TEN の第一選択薬であるステロイド剤効果不十分な患者に対する治療法は確立されておらず、医療現場では IVIG が既に適応外使用されている状況であることを踏まえると、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験の実施は困難であったことは理解でき、国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施したことについてはやむを得なかったと考える。

また、国内第Ⅲ相試験の例数は限られており、本剤の有効性について厳密に評価することは困難であるものの、本試験には事前に規定されたステロイド剤の投与量及び投与期間、ステロイド剤治療後の病勢評価スコア等の一定の基準を満たし、また組み入れ時に治験担当医師により記録された臨床症状からも、ステロイド剤で効果不十分な SJS 又は TEN 患者であると判断される患者が適切に組み入れられていたと考えられること、当該患者では無治療の場合には病状が進行し、通常、自然治癒には至らないにもかかわらず、組み入れられた 7 例のうち 6 例の被験者においては、本剤投与直後より病勢評価スコアの低下が認められ、投与 20 日目にはほぼすべての症状が消失し、6 例いずれも治癒し退院に至っていることを踏まえると、当該試験成績に基づき、ステロイド剤で効果不十分な SJS 及び TEN に対する本剤の有効性は期待できると評価することは可能と考える。また、国内外公表文献において、IVIG 療法が実施された SJS 又は TEN 患者の後ろ向き集積データではあるものの、IVIG 療法ではステロイド剤投与と比較して死亡率の低下、並びに疾患の進行停止までの期間及び入院期間の短縮等を示唆する結果が多数報告されていることから、本剤の有効性は支持されるものと考えられる。なお、本試験において本剤が無効と判断された TEN 患者 1 例は他の被験者に比べ重症例であったこと、また本試験には SCORTEN 4 以上の重症患者は組み入れられていないことから、重症度の高い患者に対する本剤の有効性について、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。

以上の本剤の有効性に関する機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

⁸ Yang Y et al. *Int J Dermatol*. 48: 1122-1128, 2009、Teo L et al. *Singapore Med J*. 50: 29-33, 2009、Stella M et al. *Burns*. 33: 452-459, 2007、Lissia M et al. *Br J Plast Surg*. 58: 504-510, 2005、Bachot N et al. *Arch Dermatol*. 139: 33-36, 2003、Trent JT et al. *Arch Dermatol*. 139: 39-43, 2003

⁹ Jagadeesan S et al. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 79: 506-511, 2013、Zhu QY et al. *J Burn Care Res*. 33: e295-308, 2012、Chen J et al. *Eur J Dermatol*. 20: 743-747, 2010、Yang Y et al. *Int J Dermatol*. 48: 1122-1128, 2009、Stella M et al. *Burns*. 33: 452-459, 2007、Kim KJ et al. *Acta Derm Venereol*. 85: 497-502, 2005、Lissia M et al. *Br J Plast Surg*. 58: 504-510, 2005、Trent JT et al. *Arch Dermatol*. 139: 39-43, 2003

(2) 安全性について

機構は、既承認効能・効果における安全性プロファイルとの比較を踏まえ、本剤の SJS 及び TEN における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験及び既承認効能・効果別の臨床試験における有害事象は表 3 のとおりであり、本剤及びグロベニン-I¹⁰の使用成績調査における既承認効能・効果別の副作用の発現状況は表 4 のとおりであった。また、海外公表文献で記載されている副作用は、発熱、悪寒、急性腎不全、低ナトリウム血症、頭痛、筋肉痛、吐気、好中球減少、溶血性貧血及び胃腸障害であり、国内第Ⅲ相試験で認められた有害事象及び公表文献で記載されている副作用は、難聴、膀胱炎、高ナトリウム血症、譫妄、消化管運動低下を除いて、既承認効能・効果の使用成績調査等でも認められている事象であった。難聴、膀胱炎、高ナトリウム血症、譫妄、消化管運動低下については、いずれも中等度以下の事象であり、原疾患、合併症や併用薬等の影響とされ、本剤との因果関係は否定されている。また、国内第Ⅲ相試験及び公表文献で報告された有害事象又は副作用のうち、重症度が確認できる事象について検討したところ、すべての事象は中等度未満又は IVIG 療法終了後速やかに回復が認められたことから、現時点では、既承認効能・効果の安全性プロファイルと比較して、SJS 及び TEN 患者において特に留意すべき事象の発現は認められていないと考える。

¹⁰ 本剤は、昭和 59 年 10 月に「グロベニン-I」の販売名で製造販売承認を取得し、平成 3 年 7 月に「献血グロベニン-I-ニチヤク」に、さらに、医療事故防止のため平成 21 年 6 月に「献血グロベニン-I 静注用」へ販売名が変更された。

表3 国内第Ⅲ相試験及び既承認効能・効果別の臨床試験における有害事象の発現状況
(いずれかの効能・効果で発現率が3%以上)

	SJS 及び TEN (7 例)	天疱瘡 (41 例)	慢性炎症性 脱髄性多発 根神経炎 (99 例)	無又は低ガン マグロブリン 血症 (39 例)	重症感染症 における抗 生物質との 併用 (398 例)	特発性血小 板減少性紫 斑病 (156 例)	川崎病 ^{a)} (160 例)
全体	7 (100.0)	34 (82.9)	24 (24.2)	9 (23.1)	9 (2.3)	29 (15.6)	9 (5.6)
蜂巣炎	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (14.3)	8 (19.5)	0	0	0	0	0
肺炎	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
貧血	2 (28.6)	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
譫妄	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	3 (7.3)	0	0	0	0	0
頭痛	0	3 (7.3)	8 (8.1)	0	0	10 (6.4)	0
難聴	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
チアノーゼ	0	0	0	0	0	0	5 (3.1)
便秘	1 (14.3)	3 (7.3)	0	0	0	0	0
悪心	0	1 (2.4)	2 (2.0)	3 (7.7)	0	4 (2.6)	0
胃不快感	0	3 (7.3)	0	0	0	0	0
消化管運動低下	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	2 (28.6)	3 (7.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
天疱瘡	0	5 (12.2)	0	0	0	0	0
発疹 (皮疹を含む)	0	0	3 (3.0)	1 (2.6)	3 (0.8)	5 (3.2)	0
関節痛	0	3 (7.3)	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
悪寒 (戦慄を含む)	0	0	2 (2.0)	2 (5.1)	4 (1.0)	0	6 (3.8)
末梢性浮腫	0	4 (9.8)	0	0	0	0	0
疼痛 (増悪)	0	2 (4.9)	0	0	0	0	0
発熱	0	4 (9.8)	4 (4.0)	16 (41.0)	2 (0.5)	5 (3.2)	4 (2.5)
アラニン・アミノト ランスフェラーゼ 増加	0	7 (17.1)	4 (4.0)	0	0	2 (1.3)	0
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	0	4 (9.8)	4 (4.0)	0	0	2 (1.3)	0
血中ビリルビン増 加	0	2 (4.9)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵 素増加	0	3 (7.3)	0	0	0	0	0
血圧低下 (低血圧を 含む)	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
血圧上昇	0	3 (7.3)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	2 (4.9)	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (14.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	0	4 (9.8)	1 (1.0)	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	4 (9.8)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (14.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (14.3)	2 (4.9)	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	4 (9.8)	0	0	0	0	0
脳性ナトリウム利 尿ペプチド増加	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) 有害事象として集計しておらず、副作用として集計された

表 4 既承認効能・効果別の使用成績調査における副作用の発現状況
(いずれかの効能・効果で発現率が 0.5%以上)

	天疱瘡 (828 例)	慢性炎症性 脱髄性多発 根神経炎 (5488 例)	無又は低ガン マグロブリン 血症 (2 例)	重症感染症 における抗 生物質との 併用 (563 例)	特発性血小 板減少性紫 斑病 (219 例)	川崎病 (2395 例)
全体	126 (15.2)	765 (13.9)	0	8 (1.4)	34 (15.5)	180 (7.5)
頭痛	15 (1.8)	212 (3.9)	0	0	7 (3.2)	9 (0.4)
チアノーゼ	0	0	0	0	0	14 (0.6)
悪心	9 (1.1)	24 (0.4)	0	0	6 (2.7)	1 (0.0)
嘔吐	1 (0.1)	17 (0.3)	0	0	2 (0.9)	10 (0.4)
肝機能異常	23 (2.8)	47 (0.9)	0	0	0	9 (0.4)
発汗障害 (汗疱)	2 (0.2)	83 (1.5)	0	0	0	0
そう痒症(そう痒 感を含む)	1 (0.1)	15 (0.3)	0	0	2 (0.9)	3 (0.1)
発疹 (皮疹を含 む)	0	91 (1.7)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	18 (0.8)
蕁麻疹	1 (0.1)	4 (0.1)	0	0	2 (0.9)	4 (0.2)
悪寒 (戦慄を含 む)	0	13 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	34 (1.4)
低体温	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.5)	24 (1.0)
倦怠感	17 (2.1)	17 (0.3)	0	0	0	1 (0.0)
発熱	8 (1.0)	95 (1.7)	0	1 (0.2)	9 (4.1)	16 (0.7)
アラニン・アミノ トランスフェラ ーゼ増加	4 (0.5)	94 (1.7)	0	4 (0.7)	15 (6.9)	20 (0.8)
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	6 (0.7)	78 (1.4)	0	5 (0.9)	15 (6.9)	22 (0.9)
血中乳酸脱水素 酵素増加	2 (0.2)	4 (0.1)	0	1 (0.2)	5 (2.3)	1 (0.0)
血圧低下(低血圧 を含む)	5 (0.6)	3 (0.1)	0	0	0	10 (0.4)
血圧上昇	5 (0.6)	5 (0.1)	0	0	0	4 (0.2)
血小板数減少	20 (2.4)	15 (0.3)	0	0	0	1 (0.0)
白血球数減少	2 (0.2)	72 (1.3)	0	0	1 (0.5)	0

例数 (%)

機構は、以下のとおり考える。

SJS 及び TEN 患者に対する本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果と比較して現時点で特段の懸念となる問題は認められていないと考えるが、SJS 及び TEN 患者における本剤の安全性データは限られており、既承認効能・効果では発疹等の過敏症、肝機能検査値の上昇等の頻度が高い事象として認められ、ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎等の重篤な事象も認められていることから、SJS 及び TEN 患者への本剤の使用に当たっても、既承認効能・効果と同様の十分な安全対策を講じる必要があると考える。また、製造販売後調査において、SJS 及び TEN 患者における本剤の安全性プロファイルをさらに検討し、安全対策の充足性について検討する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果（今回追加分）を申請のとおり、「スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）」と設定することについて、特段の問題はないと判断した。

(4) 用法・用量について

機構は、SJS 及び TEN に対する用法・用量設定の根拠となる資料は限られるものの、国内第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は公表文献及び国内外ガイドラインを参考に 400 mg/kg/日の 5 日間連続投与と設定され、その結果、有効性は示唆され、安全性に新たな特段の問題は示唆されていないこと、さらに既承認効能・効果において本剤 400 mg/kg/日の 5 日間連続投与時の忍容性が確認されていることも踏まえ、当該用法・用量を SJS 及び TEN に対する用法・用量とすることは許容可能と考える。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、国内第Ⅲ相試験における検討例数は非常に限られていることから、製造販売後調査において、使用実態下における安全性データを集積し、SJS 及び TEN 患者における本剤の安全性プロファイルをさらに検討する必要があると考える。また、有効性についても、臨床試験には組み入れられていない SCORTEN が 4 以上の患者等、より広範な重症度の患者における情報、さらに SJS 及び TEN の後遺症として瘢痕性角膜障害、乾燥性角結膜炎、気道粘膜障害等が知られていることから、本剤による治療後の後遺症の有無等の情報も収集し、医療現場に情報提供する必要があると考える。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のステロイド剤で効果不十分な SJS 及び TEN に対する一定の有効性は期待でき、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る。本剤は、確立された薬物療法のないステロイド剤で効果不十分な SJS 及び TEN 患者に対し治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。安全性については、本剤の既承認の効能・効果と比較し、SJS 及び TEN 患者における安全性プロファイルに大きな相違は示唆されていないものの、臨床試験で検討された例数は非常に限られていることから、製造販売後調査において使用実態下における安全性及び有効性につ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、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 26 年 6 月 4 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	献血グロベニンー I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
〔一 般 名〕	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
〔申 請 者 名〕	日本製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 10 月 31 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。専門委員からも、臨床試験における評価例数は限られるものの、国内外における多くの文献報告等も勘案すると、スティーブンス・ジョンソン症候群（以下、「SJS」）及び中毒性表皮壊死症（以下、「TEN」）に対する本剤の有効性は十分に期待でき、安全性についても本剤の既承認効能・効果である天疱瘡等に準じた対策を講じることで管理可能と考えること、一方で、製造販売後調査において、より多様な SJS 及び TEN 患者における本剤の安全性及び有効性についてさらに情報収集し、本剤の適切な使用方法を確立していく必要がある旨の意見が出されたことを踏まえ、下記の点について対応を行った。

（1）医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「II. 2. 臨床に関する資料（i）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（2）安全性について、（5）製造販売後調査等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 5 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 6 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。なお、表 5 の安全性検討事項に記載した各リスクについては、既承認効能・効果の臨床試験及び製造販売後調査等における安全性データも踏まえ、重要な特定されたリスク又は潜在的リスクとして設定することが適切と判断した。

表 5 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ショック、アナフィラキシー ・ 血栓塞栓症 ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 血小板減少 ・ 無菌性髄膜炎 ・ 急性腎不全 ・ 肺水腫 ・ 心不全	・ 原材料に由来する感染症の伝播	・ なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

表 6 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 使用成績調査	・ なし

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 7 のとおり、SJS 及び TEN 患者 250 例を対象に、本剤の適正使用の確立のために必要な情報を可能な限り収集できるよう考慮して調査項目を設定した上で、観察期間を 30 日間とする使用成績調査を実施し、使用実態下での安全性及び有効性についてさらに検討する旨を説明した。

表 7 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	SJS 及び TEN 患者
観察期間	30 日間
予定症例数	250 例
主な調査項目	患者背景（病型、SCORTEN、前治療歴、既往歴・合併症等） 本剤の使用状況 有効性評価（病勢評価スコア、皮膚剥離面積、紅斑の面積等） 併用ステロイド剤の投与量 追加治療、転帰、後遺症 有害事象

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

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資料に対して書面による調査を実施した。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。

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(5.3.5.2-1)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

以上の審査を踏まえ、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量についての再審査期間は 10 年とすることが適切と判断する。

〔効能・効果〕

1. 無又は低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. 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
6. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
7. スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）

（下線部追加）

[用法・用量]

本剤 500 mg あたり、添付の溶剤（日本薬局方注射用水）10 mL で溶解し、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、極めて緩徐に行う。

無又は低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）~~mg~~/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

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。なお、症状により適宜増減する。

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、1 日に人免疫グロブリン G として 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。

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。

天疱瘡：

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 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

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 日間連日点滴静注する。

（下線部追加、取消線部削除）