

審査報告書

平成 26 年 11 月 11 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 IH5%静注 2.5g/50mL (献血ヴェノグロブリン-IH ミドリ (申請時) 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] 株式会社ミドリ十字 (現: 一般社団法人日本血液製剤機構)
- [申請年月日] 平成 9 年 12 月 25 日
- [剤形・含量] 1 バイアル (50mL) 中に人免疫グロブリン G2500mg を含有する注射剤
- [申請区分] 生物学的製剤 1-2 (2) ア既承認医薬品等と有効成分、効能効果等が異なる医薬品
- [特記事項] 本申請については、当初「献血ヴェノグロブリン-IH ミドリ (吉富製薬株式会社への承継時に「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」に変更)」(500mg、1000mg、2500mg 及び 5000mg を含有する 4 規格の製剤) に係る承認事項一部変更承認申請として申請されていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長通知) に基づき、「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」の販売名が「献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5g/10mL」、「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL」、「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL」及び「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL」に変更されたため、「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL」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 IH5%静注 0.5g/10mL」、「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL」及び「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL」についても、併せて審査が行われている。
- [審査担当部] ワクチン等審査部

審査結果

平成 26 年 11 月 11 日

[販 売 名] 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL (献血ヴェノグロブリン-IH ミドリ (申請時) 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] 株式会社ミドリ十字 (現：一般社団法人日本血液製剤機構)

[申請年月日] 平成 9 年 12 月 25 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制 (ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る) 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。

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.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)
8.天疱瘡 (ステロイド剤の効果不十分な場合)
9.血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制 (ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る)
(波線部は、本審査中に別申請の承認により追加、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 200～600mg (4～12mL) /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 2,500～5,000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1回人免疫グロブリン G として 100～150mg (2～3mL) /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 200～400mg (4～8mL) /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 400mg (8mL) /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 2,000mg (40mL) /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 400mg (8mL) /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 400mg (8mL) /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 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。

・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）：

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

・血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）：

人免疫グロブリン G として初回は 300mg (6mL) /kg 体重、2 回目以降は 200mg (4mL) /kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。

(波線部は、本審査中に別申請の承認により追加・変更、下線部今回追加)

審査報告 (1)

平成 26 年 10 月 6 日

I. 申請品目

| | |
|------------|--|
| [販 売 名] | 献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 2.5g/50mL (献血ヴェノグロブリンー IH ミドリ (申請時) 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] | 株式会社ミドリ十字 (現: 一般社団法人日本血液製剤機構) |
| [申請年月日] | 平成 9 年 12 月 25 日 |
| [剤形・含量] | 1 バイアル (50mL) 中に人免疫グロブリン G2500mg 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. 重症感染症において抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑症 (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) <u>5. IgG2 欠乏症</u> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p> |
| [申請時用法・用量] | 本品は点滴静注するか、又は直接静注する。直接静注する場合は、きわめて徐々に行うこと。 通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500~5,000mg (50~100mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100~150mg (2~3mL) /kg 体重を使用する。症状によって適宜増量する。 特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合、通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200~400mg (4~8mL) /kg 体重を投与する。なお、5 日間使用しても症状に改善がみられない場合は、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。 川崎病に用いる場合、通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間投与する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。 <u>IgG2 欠乏症に用いる場合、人免疫グロブリン G として初回は 300mg (6mL) /kg 体重、2 回目以降は 200mg (4mL) /kg 体重を投与する。</u> <u>投与間隔は原則として 4 週毎とする。</u> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p> |

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目に係る審査は、医薬品医療機器審査センター (以下、「審査センター」) にて開始されたが、平成 16 年 4 月に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) が設立され、審査が引き継がれた。

したがって、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て記載している。

本申請については、機構における審査の過程で、主に以下の点について検討が行われた。

申請時の効能・効果である「人免疫グロブリン G2 (以下、「IgG2」) 欠乏症」の定義・診断基準については、複数の報告があり (JOHNS 19: 665-8, 2003、小児内科 36: 1783-6, 2004、臨床検査 53: 569-74, 2009)、確立した定義・診断基準はないものであった。そのため、献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 2.5g/50mL (以下、「本剤」) の適応対象である「IgG2 欠乏症」患者と、臨床試験における対象患者の関連が明確ではなく、提出された臨床試験成績から、申請された効能・効果である「IgG2 欠乏症」に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは困難であった。

また、本剤は、「IgG2 欠乏症」における肺炎球菌やインフルエンザ菌等の莢膜多糖体を有する細菌に対する易感染を原因とする、急性中耳炎又は下気道炎の反復罹患から離脱させることを目的として申請された。本剤開発当時には、2 歳未満の小児に対して接種可能な肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型 (以下、「Hib」) ワクチンはなかったが、本申請後に、小児に対して接種可能なワクチンが本邦に導入され、侵襲性肺炎球菌感染症及び侵襲性インフルエンザ菌感染症の患者数は減少することが期待されている。2013 年 4 月からは、0~5 歳の小児を対象とした肺炎球菌ワクチン及び Hib ワクチンが定期接種化されたため、接種率の向上が予想され、莢膜多糖体を有する細菌を起炎菌とする感染症に罹患する小児は、より減少する可能性があるという状況である。急性中耳炎及び下気道炎の予防・治療法に関する医療環境の変遷もあり、最新の医療環境における本剤の位置づけについて、検討が必要であった。

本剤の臨床的位置づけに関しては、ワクチンが導入された現在の医療環境においても、アレルギー等によりワクチンを接種できない患者やワクチンの効果が得られない患者が、少数ではあるが、存在し、既存のワクチン接種による予防及び他の治療では、IgG2 の低下による急性中耳炎又は下気道炎の発症を抑制できず、急性中耳炎又は下気道炎の発症を繰り返してしまうような患者も存在すると考えられる。このような対象の場合には、選択肢の一つとして、本剤の臨床的な位置づけを見出すことが可能か、検討することとした。

以上の検討方針を基に、機構は、本剤投与の対象となる患者を明確化した上で、当該患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした (「ト. 臨床試験の成績に関する資料」の項参照)。

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。

なお、本申請は新効能・新用量に係るものであり、「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

イ. 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

献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 2.5g/50mL (以下、「本剤」) は、人免疫グロブリン G (以下、「IgG」) をポリエチレングリコール処理した製剤であり、1991 年 6 月に本邦で承認されて以来、表 1 のとおり効能・効果が追加承認されている。

表1 本剤の効能・効果の追加承認の経緯

| 承認年月 | 内容 |
|----------|---|
| 1991年6月 | 「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 |
| 1996年1月 | 「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）」の効能・効果の追加承認。 |
| 2010年10月 | 「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）」の効能・効果の追加承認 |
| 2011年2月 | 「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」の効能・効果の追加承認。 |
| 2011年9月 | 「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功しない場合に限る）」の効能・効果の追加承認。 |
| 2013年8月 | 「天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」の効能・効果の追加承認。 |

IgGは重鎖恒常領域の一次構造の相違により4つのサブクラス（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）に分類される。このうち、IgG2は、莢膜多糖体抗原に対する抗体を集中的に含む。出生後に母胎由来のIgGが減少した後、IgG2は、乳幼児期を通じて緩やかに増加し、4～6歳でようやく成人のほぼ2/3に達することが知られている（*Med Immunol* 17: 105-10, 1989）。乳幼児期にIgG2産生遅延を来した場合、肺炎球菌やインフルエンザ菌等の莢膜多糖体を有する細菌に対する易感染に起因する、主として急性中耳炎、時に急性気管支炎、肺炎等の反復罹患が臨床上的特徴として認められる。本剤は、IgG2を含む静注用人免疫グロブリン製剤（以下、「IVIG」）であり、低下しているIgG2の血中濃度を増加させることにより、易感染性から離脱させることを目的として投与される。

急性中耳炎又は下気道炎の反復が認められ、かつ、血中IgG2濃度が低値を示した患者を対象とした国内臨床試験が1995年1月から開始された。現時点で、国内外で本効能・効果を承認取得しているIVIGはない。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略及び審査の概略>

審査の過程で、人免疫グロブリンG2含量が製剤の規格及び試験方法に追加された。

ハ. 安定性に関する資料

<提出された資料の概略及び審査の概略>

IgG2の安定性について

審査の過程で追加された製剤の人免疫グロブリンG2（以下、「IgG2」）含量の規格について、長期保存試験の試験成績は提出されていなかった。機構は、製剤におけるIgG2の安定性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

既承認の製剤の規格に設定されているIgG含量試験では、IgG2を含めた全IgG含量が測定される。IgG含量試験では、 mg/mLの変化を検出可能であり、保存中にIgG2含量の変化があった場合は、IgG含量試験において検出されると考える。製剤を用いた長期保存試験（11±1℃、27か月、0.5g及び5g製剤各3ロット）の結果、27か月間を通じて、IgG含量に変化は認められなかったことから、IgG2含量についても変化はなかったと考える。また、保存中にIgGが変性した場合には、不溶物の形成、重合物の増加及び低分子化も見られるものと推測される。しかし、長期

保存試験において、IgG の変性に対する指標となる不溶性異物検査及び IgG 重合体否定試験（ゲルろ過クロマトグラフィー）の結果において変化は認められなかった。以上より、IgG2 を含む IgG は安定であり、IgG2 含量が保存中に変化して規格値を下回ることはないと考えられる。

なお、IgG2 含量を試験項目として設定した長期保存試験（11±1℃、24 か月、0.5g 製剤 1 ロット）では、IgG2 含量試験の結果から、IgG2 含量の低下は認められず、抗補体性否定試験、HBs 抗体価測定、補体結合活性及びゲルろ過クロマトグラフィーの結果から、生物活性及び物理化学的性状が維持されていることを確認している。

以上より、製剤の有効期間 2 年間の IgG2 含量の安定性は担保可能と考える。

さらに、承認後には、「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性について」（平成 10 年 1 月 6 日付医薬審第 6 号）に準拠して長期保存試験（11±1℃、27 か月、0.5g 及び 10g 製剤各 3 ロット）を実施し、IgG2 含量の安定性を自社において確認する予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

ニ. 毒性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

<提出された資料の概略>

献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 2.5g/50mL（以下、「本剤」）の効力を裏付ける資料として、*in vitro* における検討及びマウスを用いた *in vivo* における検討に関する資料が提出されている。

(1) 効力を裏付ける試験（添付資料ホー1、公表論文；日本化学療法学会雑誌 46: 223-9, 1998）

1) IgG サブクラス抗体価

日本国内で分離された肺炎球菌の臨床分離株（18 株）の 0.5%ホルマリン処理菌体及び莢膜多糖体よりなる肺炎球菌ワクチンであるニューモバックス（萬有製薬株式会社）（販売名及び供給元名は試験当時のもの）を抗原として認識する本剤中の各人免疫グロブリン G（以下、「IgG」）サブクラス抗体価を、酵素免疫測定法により、検出可能な希釈率として測定した。いずれの抗原についても、IgG2 の抗体価が他のサブクラスとの比較で 2 倍以上高いことが示された。

2) IgG2 によるオプソニン作用

①IgG2 とヒト好中球との結合性

IgG サブクラス抗体価の測定を行った肺炎球菌の臨床分離株のうち、IgG2 との特異的な反応が高かった 1 株（以下、「SP-23 株」）の 0.5%ホルマリン処理菌体と混合した本剤中に含まれる IgG2 の好中球への結合性をフローサイトメトリーにより検討したところ、IgG2 と好中球が結合することが示された。また、抗 FcγRIII モノクローナル抗体で処理した好中球を用いて同様の検討を行った場合は、IgG2 と好中球の結合は阻害された。

以上より、本剤中の IgG2 は、FcγRIII を介して好中球と結合することが示された。

②IgG2 の菌体食食促進作用

肺炎球菌 SP-23 株と、本剤又は IgG2-D（本剤中の IgG2 含量を約 1/4 以下に低下させたもの）の希釈液（総 IgG 濃度が 0、0.04、0.08、0.17、0.33 又は 0.67mg/mL となるよう調製した液）を混合し、当該混合液に、ヒト好中球を添加した。次に、光学顕微鏡下で 10 個以上の好中球を観察して、その中に取り込まれた菌数を計測し、1 個の好中球あたりの取り込み菌数を計測した。IgG 濃度の上昇に伴って促進される好中球への取り込み菌数は、総 IgG 濃度 0.33mg/mL の本剤で処理したときにプラトーに達した。また、総 IgG 濃度が 0.17mg/mL 及び 0.33mg/mL の IgG2-D で処理したときの取り込み菌数は、同じ総 IgG 濃度の本剤で処理したときと比較して、減少することが示された。

以上より、本剤による肺炎球菌に対する好中球の貪食促進には、本剤中の IgG2 が寄与することが示された。

3) マウス血液中からの菌体消失に対する IgG2 の作用

肺炎球菌 SP-23 株と、本剤又は IgG2-D（「2）②IgG2 の菌体貪食促進作用」の項参照）の希釈液（総 IgG 濃度が 0、0.6、1.3、2.5、5 又は 10mg/mL となるよう調製した液）を混合し、当該混合液を ICR マウスに静脈内接種した（4 又は 5 匹/群）。接種 20 分後の採取血を培養し、2 日後に生じたコロニー数から血液中の生菌数を求めた。総 IgG 濃度が 2.5mg/mL 及び 5mg/mL の本剤で処理したときの血液中生菌数は、同じ総 IgG 濃度の IgG2-D で処理したときと比較して、少ないことが示された。

以上より、本剤処理による肺炎球菌 SP-23 株の除菌作用が認められ、当該作用には本剤中の IgG2 が寄与することが示された。

(2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

<審査の概略>

申請者は、肺炎球菌及びインフルエンザ菌は、急性中耳炎又は下気道炎の主要な起炎菌であり、莢膜多糖体を有する代表的な細菌として説明しており（戸田新細菌学 第31版 南山堂, 1997）、当該細菌はいずれも IgG2 との反応性が高いと考察している。

インフルエンザ菌を用いた検討は行われなかったことについて、申請者は以下のように説明している。

インフルエンザ菌は栄養要求性が厳しく、莢膜や病原性の性質を維持した状態で培養を継続することが困難と考えられたことから、インフルエンザ菌を用いた試験は実施しなかった。しかしながら、提出した参考資料（本剤の初回承認時の抗体価試験、及び臨床分離株に対する本剤 6 ロ

ットの抗体価)には、本剤がインフルエンザ菌に対する抗体価を有することが示されている。

また、インフルエンザ菌の各血清型の莢膜多糖体の構造と IgG2 との反応性は明確ではないが、肺炎球菌では、莢膜多糖体に対する IgG の反応性は IgG2 が中心であることが明らかにされている (*Clin Exp Immunol* **56**: 233-8, 1984、*N Engl J Med* **312**: 1039-42, 1985)。インフルエンザ菌の莢膜多糖体の構造は、肺炎球菌の莢膜多糖体と同様に、ペプチドを含まない糖鎖の繰り返し構造を有するものであることから、インフルエンザ菌についても、血清型を問わず IgG2 が抗体反応の中心となることが推察される。

機構は、提出された試験成績から、本剤の肺炎球菌に対する効力は期待出来るものとする。また、インフルエンザ菌に対しても有効性を示す可能性はあるものとする。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ト. 臨床試験の成績に関する資料

<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、国内第 III 相試験 1 試験 (以下、「本試験」) が提出された。

(1) 国内第 III 相試験 (添付資料 トー1、公表文献 *日本臨床免疫学会会誌* **21**: 70-9, 1998、治験実施期間: 1995 年 1 月~1997 年 2 月)

急性中耳炎又は下気道炎を反復し (急性中耳炎: 過去 6 か月間に 5 回程度以上 (機構注: 4 回以上罹患した患者が有効性、安全性及び有用性解析対象とされた)、下気道炎 (急性気管支炎又は肺炎): 過去 6 か月間に 2 回以上)、免疫グロブリン G (以下、「IgG」) の血中濃度が正常域かつ IgG2 の血中濃度が 80mg/dL 未満の患者を対象として、献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 2.5g/50mL (以下、「本剤」) の有効性、安全性及び有用性を検討することを目的とした多施設共同第 III 相非盲検非対照試験 (目標症例数: 25 例) が国内 44 施設で実施された。本試験における急性中耳炎、急性気管支炎及び肺炎の診断基準は表 1 のとおりとされた。

表 1 急性中耳炎、急性気管支炎及び肺炎の診断基準

| 疾患名 | 本試験での診断基準 |
|--------|--|
| 急性中耳炎 | 以下の 3 つの基準のいずれかを満たす。 a. 鼓膜発赤と中耳膿性分泌物 b. 鼓膜発赤と膨隆 c. 鼓膜発赤と穿孔 |
| 急性気管支炎 | 以下の 3 つの基準のすべてを満たす。 a. 咳嗽、若しくはその他の下気道症状を認める。 b. 聴診所見で呼吸音増強、又は湿性ラ音、若しくは胸部 X 線所見で肺紋理の増強を認める。 c. 以下のいずれかを認める。 a) 肺炎球菌やインフルエンザ桿菌等の化膿菌が同定される。 b) 好中球増多若しくは CRP 陽性 (>2mg/dL) を認める。 |
| 肺炎 | 以下の 4 つの基準のすべてを満たす。 a. 発熱、並びに咳嗽若しくはその他の下気道症状を認める。 b. 聴診所見で呼吸音減弱、又は湿性ラ音、若しくは乾性ラ音を認める。 c. 胸部 X 線所見で異常陰影を認める。 d. 以下のいずれかを認める。 a) 肺炎球菌やインフルエンザ桿菌等の化膿菌が同定される。 b) 好中球増多若しくは CRP 陽性 (>2mg/dL) を認める。 |

用法・用量は、本剤を IgG として初回は 300mg (6mL) /kg、2 回目以降は 200mg (4mL) /kg を、原則として 4 週ごとに、初回を含めて合計 6 回投与することとされた。

本試験には 44 例が登録され、全例に本剤が投与された。そのうち 38 例が 6 回の投与を終了し、37 例が試験を完了した。本剤が投与された 44 例のうち、事前に規定された診断基準 (表 1) に合致する感染症の罹患回数が不足していると判断された不適格症例 4 例及び誤投与 (本剤の市販品を投与) による処置違反症例 1 例を除く 39 例が安全性解析対象とされた。また、上記 44 例のうち、安全性解析対象から除外された 5 例、用量の超過による処置違反症例 1 例、及び試験期間中に IgG2 の産生開始が明らか、又は産生開始が疑われると判断された症例 5 例を除く 33 例が有効性及び有用性解析対象とされた。

有効性は、本剤の投与開始から 6 回目の投与終了 4 週間までの感染症発症回数に基づいて、表 2 の基準にしたがい、4 段階で判定された。結果は表 3 のとおりであった。

表 2 有効性に関する 4 段階判定

| | | |
|------|----------------|--|
| 著効 | 置換療法中における感染症なし | |
| 有効 | 急性中耳炎の場合 | 置換療法中における感染症の罹患回数が、1 ないし 2 回に減少 |
| | 下気道炎の場合 | 既往歴で 3 回以上の感染が認められた場合には置換療法中における感染症の罹患回数が、1 回に減少 |
| 無効 | 急性中耳炎の場合 | 置換療法中における感染症の罹患回数が、3 回以上 |
| | 下気道炎の場合 | 既往歴で 2 回の感染が認められた場合には置換療法中における感染症の罹患回数が、1 回以上 |
| | | 既往歴で 3 回以上の感染が認められた場合には置換療法中における感染症の罹患回数が、2 回以上 |
| 判定不能 | | |

表3 有効性に関する4段階判定結果（有効性解析対象集団）

| | 著効 | 有効 | 無効 | 判定不能 | 有効率*1 [95%信頼区間] |
|-----------------|--------------|----------|----------|------------|--------------------------------|
| 急性中耳炎 (N=25) | 15 (60.0) | 5 (20.0) | 1 (4.0) | 4 (16.0) | 80.0% (20/25 例) [63.9~90.6] |
| 下気道炎 (N=8) | 5 (62.5) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 75.0% (6/8 例) [47.3~91.5] |
| 合計 (N=33) | 20 (60.6) *2 | 6 (18.2) | 2 (6.1) | 5*3 (15.2) | 78.8% (26/33 例) [64.5~88.9] |

例数 (%), N: 被験者数

*1: 「著効」又は「有効」と判定された症例の割合

*2: 6回目投与が行われなかった1例の評価（本剤投与開始から5回目投与終了8週間までの感染症発症回数から評価）を含む。

*3: 副作用発現のため投与中止に至った4例及び本剤投与期間中に発症した下気道炎の検査所見の記載に不足が認められた1例が、判定不能と判断された。

安全性は、本剤との関係を否定しえない自覚的、他覚的な異常所見及び臨床検査値の異常変動などの発現状況を総合して表4の5段階で判定することとされた。結果は、表5のとおりであった。

表4 安全性に関する5段階判定

| | |
|------------|-------------------------------------|
| 安全 | 副作用なし |
| ほぼ安全 | 副作用が認められたが処置なしで継続投与が可能 |
| 安全性にやや問題あり | 副作用が認められたので安全面より処置を行い継続投与が可能 |
| 安全性に問題あり | 副作用のため本剤の投与を中止せざるを得なかった |
| 判定不能 | 重篤な合併症、併用薬の副作用などのために、安全性の評価が不可能であった |

表5 安全性に関する5段階判定結果（安全性解析対象集団: N=39）

| 安全 | ほぼ安全 | やや問題あり | 問題あり | 判定不能 | 安全率*1 [95%信頼区間] |
|-----------|---------|----------|----------|---------|--------------------------------|
| 28 (71.8) | 3 (7.7) | 4 (10.3) | 4 (10.3) | 0 (0.0) | 71.8% (28/39 例) [57.9~83.0] |

例数 (%), N: 被験者数

*1: 「安全」と判定された症例の割合

また、試験期間中（初回投与から最終投与4週間まで）に有害事象が認められた症例の割合は56.4%（22/39例）であった。因果関係の否定されない有害事象（以下、「副作用」）が認められた症例の割合は、28.2%（11/39例）であった。全体で5%以上発現した有害事象及び副作用は表6のとおりである。試験期間中に認められたいずれの副作用も、転帰は軽快又は回復とされた。

表 6 5%以上で発現した有害事象及び副作用
(安全性解析対象集団：N=39)

| | 有害事象 | 副作用 |
|-----------------------|----------|----------|
| 発熱 | 9 (23.1) | 7 (17.9) |
| 白血球数増加 | 7 (17.9) | 0 (0) |
| 振戦 | 3 (7.7) | 3 (7.7) |
| 嘔吐 | 3 (7.7) | 1 (2.6) |
| 悪寒 | 2 (5.1) | 2 (5.1) |
| 蒼白 | 2 (5.1) | 2 (5.1) |
| 悪心 | 2 (5.1) | 2 (5.1) |
| チアノーゼ | 2 (5.1) | 2 (5.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (5.1) | 1 (2.6) |
| 補体成分 C3 減少 | 2 (5.1) | 2 (5.1) |
| 補体因子減少 | 2 (5.1) | 2 (5.1) |

発現例数 (%), N: 被験者数

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象のために投与中止に至った症例は、10.3% (4/39 例) であり、当該症例で投与中止前に認められた有害事象は 16 件 (チアノーゼ、悪寒、発熱各 2 例 2 件、頭痛、悪心、嘔吐、倦怠感、あくび、好酸球増加症、血圧低下、振戦、末梢冷感、蒼白各 1 例 1 件) であった。転帰はいずれも軽快又は回復とされた。

また、安全性解析対象から除外された 5 例のうち 4 例において、試験期間中に有害事象 (熱性痙攣、悪心、発熱、血小板数増加、入院) が認められた。副作用は、1 例に発熱及び血小板数増加が認められたが、転帰はいずれも回復とされた。重篤な有害事象は、1 例に慢性中耳炎加療のための入院が 1 件認められ、転帰は回復とされた。死亡は認められなかった。

有用性は、有効性及び安全性を総合的に判断して、「極めて有用」、「有用」、「有用でない」、「判定不能」の 4 段階で評価することとされた。結果は、表 7 のとおりであった。

表 7 有用性に関する 4 段階判定結果 (有用性解析対象集団：N=33)

| 極めて有用 | 有用 | 有用でない | 判定不能 | 有用率*1 [95%信頼区間] |
|-----------|----------|----------|-----------|--------------------------------|
| 21 (63.6) | 5 (15.2) | 6 (18.2) | 1*2 (3.0) | 78.8% (26/33 例) [64.5~88.9] |

例数 (%), N: 被験者数

*1: 「極めて有用」又は「有用」と判定された症例の割合

*2: 本剤投与期間中に発症した下気道炎の検査所見の記載に不足が認められた 1 例が、判定不能と判断された。

<機構における審査の概略>

(1) 審査方針について

本剤の申請臨床データパッケージは、非盲検非対照試験である国内第 III 相臨床試験 1 試験のみである。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略の冒頭で述べたように、申請された効能・効果「IgG2 欠乏症」には確立された定義・診断基準がない。そのため、本剤の適応対象である「IgG2 欠乏症」患者と臨床試験における対象患者の関連は明確ではないことから、提出された臨床試験成績から「IgG2 欠乏症」に対する本剤の有効性、安全性及び臨床的位置づけを評価することは困難であると判断した。

しかし、申請者が想定する「IgG2 欠乏症」の中には、既存のワクチン接種による予防及び他の治療による効果が期待できない患者が存在すると考えられる。ワクチンの効果が期待できない等の理由により、本剤の適応となり得る患者数を説明するように申請者に求め、申請者は以下のよう

に回答した。
全国の小児科に対するアンケート調査の結果から IgG サブクラス欠乏症と診断された患者数は 234 例であること（日本小児科学会雑誌 109: 16-21, 2005）、及び小児期の IgG2 欠乏症は IgG サブクラス欠乏症の 44% であることから（Jpn J Electroph 38: 411-6, 1994）、小児期の IgG2 欠乏症の患者数は、3 年間に約 100 例（234 例×44%）と推定する。さらに、肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型（以下、「Hib」）ワクチンが使用されている現状において、ワクチンの抗体産生無効率は 1～4 割程度と推定されることから（「アクトヒブ®」及び「プレベナー®水性懸濁皮下注」添付文書参照）、実態の患者数としては 3 年間に約 10～40 例と推定する。

機構は、本剤の適応対象として想定される患者数は非常に少ないことから、新たな臨床試験により有効性及び安全性を確認する場合においては、小規模の試験とせざるを得ず、また、当該臨床試験から得られる情報は極めて限定的であることが想定されるため、新たな臨床試験を実施する意義は低いと判断した。そこで、機構は、本試験により得られた成績を最大限に活用し、本剤の適応となる患者での有効性及び安全性の検討・評価を、以下の通り行った。

(2) 国内第 III 相試験の対象患者の選択基準について

申請者は、本試験の対象患者の選択基準の設定根拠について、以下のように説明している。

本試験の実施計画書作成以前に報告されていた IgG2 欠乏症の診断基準の概要は以下のとおりである（厚生省特定疾患免疫不全症候群調査研究班平成 4 年度研究報告書, 1993、厚生省小児医療研究委託費 免疫低下状態における小児の感染防御の研究－免疫低下状態に対するアプローチ－, 1993、厚生省特定疾患免疫不全症候群調査研究班平成 5 年度研究報告書, 1994）。

- ① 総 IgG 量は正常であること。
- ② 血中 IgG2 濃度が 30mg/dL 未満の場合には血中 IgG2 濃度のみで診断され、30～80mg/dL 未満の場合には肺炎球菌ワクチン接種後の肺炎球菌特異 IgG2 産生能の欠如と併せて診断すること。
- ③ 中耳炎や気道感染等の反復を認めること。

①及び③については、本試験の選択基準でも同様の設定とした。一方、②については、本試験の選択基準では、血中 IgG2 濃度を 80mg/dL 未満と設定し、肺炎球菌特異 IgG2 産生能の欠如の確認は基準として設定しなかった。

研究班の診断基準で血中 IgG2 濃度が 30～80mg/dL の場合、肺炎球菌特異 IgG2 産生能の欠如を確認することとされているのは、IgG2 産生能が乳幼児期から学童期にかけて極めて緩徐に成熟するために、単なる生理的な低値であるのか、IgG2 産生能に異常が認められるのかが判別しがたい場合があることを示している。しかしながら、本剤開発当時（1993 年）、肺炎球菌ワクチンの接種対象となるのは 2 歳以上に限られていたこと、当該ワクチンを使用して、特異抗体産生能の欠如を確認することは、ワクチンの適応外使用となること、肺炎球菌特異 IgG2 濃度は、特定の一施設でしか測定することができず、一般的な検査ではなかったことから、特異抗体産生能の欠如を確

認することは不可能と判断した。本試験では、特異抗体産生能欠如の確認の代替として、急性中耳炎及び下気道炎（急性気管支炎、肺炎）の診断基準を定義することにより、易感染性（反復感染）の確認を厳密に行うこととした。本剤開発当時、乳幼児の急性中耳炎及び下気道炎の主な起炎菌は、肺炎球菌とインフルエンザ菌であり、肺炎球菌が急性中耳炎の起炎菌に占める割合は42%という報告があった（*日本耳鼻科学会雑誌* 82:568-73,1979）。なお、本試験では、特異抗体産生能欠如の確認は選択基準としては設定していなかったが、本剤投与開始前の肺炎球菌特異 IgG2 濃度を測定することとしていた。本試験の対象患者は、肺炎球菌やインフルエンザ菌が起炎菌と考えられる急性中耳炎又は下気道炎に過去 6 か月間、反復して罹患しているにもかかわらず、本剤投与開始前の肺炎球菌特異 IgG2 濃度が低値であったことは、肺炎球菌特異 IgG2 産生能の欠如を示唆しているものとする。

機構は、以下のように考える。

反復性中耳炎の定義については、国内外で標準化されたものはない。しかし、「過去 6 か月以内に 3 回以上、12 か月以内に 4 回以上の急性中耳炎に罹患」という定義が使用されている文献が複数あり、ガイドラインにも記載されている（*小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013 年版* 日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会編、金原出版株式会社、2013）。本試験に組み入れられた、「急性中耳炎を過去 6 か月に 4 回以上罹患した患者」は、より保守的であり、受入れ可能と考える。また、反復性肺炎の定義として、*Nelson Textbook of PEDIATRICS 19th Edition* (Elsevier Saunders, 2011) に、「1 年に 2 回以上又は過去に 3 回以上の罹患が認められること」が挙げられていること、及び厚生労働省原発性免疫不全症候群調査研究班が定めている「原発性免疫不全症を疑う 10 の徴候」に、「1 年に 2 回以上肺炎にかかること」が挙げられていることから、下気道炎の反復罹患の選定基準である「過去 6 か月間に 2 回以上」も、より保守的な設定であり、受入れ可能と考える。

申請当時の医療水準等を勘案すると、肺炎球菌ワクチン接種後の特異抗体産生能の欠如を確認することは実施可能性の観点から困難であったことは理解できる。また、本邦で 1994 年より実施されている耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランスの報告によると、肺炎球菌及びインフルエンザ菌が急性中耳炎の主な起炎菌とされている（*日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌* 26: 15-26, 2008）。さらに、小児の細菌性肺炎の病原体は、肺炎球菌やインフルエンザ菌の頻度が高いとの報告もある（*JGlobal Health* 3: 1-14, 2013）。したがって、肺炎球菌やインフルエンザ菌が起炎菌と考えられる急性中耳炎又は下気道炎に反復罹患した後も、肺炎球菌特異 IgG2 濃度が低値であることが、本剤投与開始前の測定で確認されていることから、肺炎球菌特異 IgG2 産生能の欠如が示唆される患者が本試験の対象となっているとする申請者の説明は理解できる。

以上より、本試験の選択基準において、「特異抗体産生能欠如の確認」が設定されなくとも、一定の評価は可能と考える。

(3) 有効性について

1) 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

本試験の主要評価項目である急性中耳炎又は下気道炎の発症回数を指標とした有効性評価にお

いて、78.8%の優れた有効率を認め、有効率の95%信頼区間の下限値が、事前に設定した目標有効率である60%を上回った(表3)。また、本剤投与開始前及び本剤投与期間中において観察された急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度を比較した結果は表8のとおりであり、本剤投与期間中の急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度は、本剤投与開始前と比べて統計学的に有意に低かった。

表8 本剤投与開始前後の急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度(有効性解析対象集団)

| 登録感染症の種類 | 本剤投与開始前 ^{*1} (回/月) | 本剤投与期間 ^{*2} (回/月) | 本剤投与前後の比 [95%信頼区間] | t-検定 |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------|----------|
| 急性中耳炎 (N=21) | 0.886±0.261 | 0.076±0.144 | 0.085 [0.008~0.163] | p=0.0001 |
| 下気道炎 (N=7) | 0.472±0.178 | 0.074±0.136 | 0.110 [0.000~0.297] | p=0.0002 |
| 合計(N=28 ^{*3}) | 0.782±0.301 | 0.075±0.140 | 0.092 [0.024~0.160] | p=0.0001 |

平均値±標準偏差、N：被験者数

*1：試験開始前6か月間の既往歴より算出

*2：初回投与から最終投与4週後

*3：副作用発現のため投与中止に至った4例及び本剤投与期間中に発症した下気道炎の検査所見の記載に不足が認められた1例を除いた例数

有効性解析対象33例における血中IgG2濃度及び肺炎球菌特異IgG2濃度は表9のとおりである。また、参考として測定を行ったHib特異IgG2濃度の変化は表10のとおりである。

表9 血中IgG2濃度及び肺炎球菌特異IgG2濃度(有効性解析対象集団)

| | N | 血中IgG2濃度(mg/dL) | 肺炎球菌特異IgG2濃度(µg/mL) |
|----------|------------------|---|------------------------------------|
| 仮登録 | 30 ^{*1} | 53.16 [47.80, 58.53] | 1.60 [1.15, 2.06] |
| 1回目投与前 | 33 | 56.32 [50.39, 62.24] | 1.68 [1.24, 2.12] |
| 2回目投与前 | 30 ^{*2} | 95.84 [87.47, 104.21] | 5.44 [4.99, 5.88] |
| 3回目投与前 | 30 ^{*2} | 104.08 [97.69, 110.47] | 6.79 [6.16, 7.42] |
| 4回目投与前 | 29 ^{*2} | 110.51 [102.27, 118.76] | 7.25 [6.48, 8.03] |
| 5回目投与前 | 28 ^{*2} | 115.62 [107.82, 123.41] | 8.31 [7.12, 9.51] |
| 6回目投与前 | 28 ^{*2} | 113.20 [105.15, 121.26] | 7.69 [6.78, 8.60] |
| 6回目投与4週後 | 29 ^{*2} | 112.27 [105.89, 118.64] ^{*3*5} | 8.61 [6.84, 10.38] ^{*3*5} |
| 6回目投与8週後 | 29 ^{*2} | 91.51 [84.48, 98.55] ^{*4*6} | 5.65 [4.39, 6.91] ^{*4*6} |

平均値[95%信頼区間]、N：被験者数

*1：測定が行われなかった1例及び治験実施医療機関以外の施設で測定された2例を除いた例数

*2：投与中止又は検体紛失により測定が行われなかったすべての症例を除いた例数

*3：6回目投与4週後の測定が行われなかった1例の値(6回目投与6週後の値)を含む。

*4：6回目投与8週後の測定が行われなかった3例の値(6回目投与10週後の値)を含む。

*5：6回目投与が行われなかった1例の値(5回目投与4週後の値)を含む。

*6：6回目投与が行われなかった1例の値(5回目投与8週後の値)を含む。

表 10 Hib 特異 IgG2 濃度 (有効性解析対象集団)

| | N | Hib 特異 IgG2 濃度 (µg/mL) |
|-------------|------------------|------------------------|
| 仮登録 | 30 ^{*1} | 0.030 [0.030, 0.030] |
| 1 回目投与前 | 29 ^{*1} | 0.033 [0.027, 0.039] |
| 2 回目投与前 | 28 ^{*1} | 0.127 [0.117, 0.138] |
| 3 回目投与前 | 28 ^{*1} | 0.159 [0.149, 0.168] |
| 4 回目投与前 | 27 ^{*1} | 0.167 [0.154, 0.181] |
| 5 回目投与前 | 27 ^{*1} | 0.186 [0.165, 0.207] |
| 6 回目投与前 | 25 ^{*2} | 0.184 [0.165, 0.203] |
| 6 回目投与 4 週後 | 26 ^{*2} | 0.188 [0.168, 0.208] |
| 6 回目投与 8 週後 | 26 ^{*2} | 0.102 [0.086, 0.117] |

平均値 [95%信頼区間]、N：被験者数

*1：参考として Hib 特異 IgG2 濃度が測定された症例から、外れ値を示した 1 例を除いた例数

*2：参考として Hib 特異 IgG2 濃度が測定された症例から、外れ値を示した 2 例を除いた例数

2) IgG2 産生能の成熟に伴う IgG2 上昇の影響について

申請者は、本剤の IgG2 産生能の成熟に伴う IgG2 上昇の有効性評価に対する影響について、以下のように説明している。

IgG2 欠乏症患者においては、IgG2 産生能の成熟遅延を原因とする症例の存在が予測される。したがって、被験者自身により産生された IgG2 の血中濃度が、試験期間中に正常域 (80mg/dL 以上に増加) に到達した症例については、薬剤の評価において同列に評価することは不適切と考えられた。血中 IgG2 濃度推移のシミュレーション (初回投与前値 80mg/dL の症例に、初回投与量 300mg/kg、2~6 回目投与量 200mg/kg を投与することを想定) から、試験終了時点で被験者自身が産生した IgG2 の血中濃度が 80mg/dL を超えていることが予想される症例 (血中 IgG2 濃度が 6 回目投与後 4 週に 139mg/dL より高値、かつ 6 回目投与後 8 週に 114mg/dL より高値であった症例) を導き、試験中に血中 IgG2 濃度が正常化した症例として別集計することを、試験終了後に開催された世話人会で決定した。したがって、試験中に血中 IgG2 濃度が正常化した症例は有効性解析対象から除外したことから、IgG2 産生能の成熟に伴う IgG2 の正常化は、本剤の有効性評価に影響を与えていない。

機構は、より保守的な想定に基づいた検討が必要であると考え、6 回目投与 8 週後における血中 IgG2 濃度、又は本剤投与開始前から 6 回目投与終了 4 週後と 8 週後の血中 IgG2 濃度の変化量から、IgG2 産生能が本剤投与期間中に上昇したと考えられる症例を解析対象から除外した場合について検討した。試験の組入れから終了までに被験者自身の IgG2 産生能の成熟の影響が比較的小さい症例を対象とした本剤の有効性評価を行うために、以下の①又は②の部分集団における急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度について、申請者に集計を求めた。

- ① 6 回目投与後 8 週時点の血中 IgG2 濃度が、選択基準と同じ 80mg/dL 未満であった部分集団
- ② 血中 IgG2 濃度の変化量が、本剤投与により増加すると計算される血中 IgG2 濃度の期待増加量 (本剤投与開始前から 6 回目投与 4 週後：+59mg/dL、本剤投与開始前から 6 回目投与 8 週後：+34mg/dL) に比べて同程度又は下回る部分集団

①及び②のそれぞれの部分集団における、急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度の集計結果は、表 11 及び表 12 のとおりである。

表 11

①の部分集団における本剤投与開始前後の急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度

| | 本剤投与開始前*1 (回/月) | 本剤投与期間*2 (回/月) | 本剤投与前後の比 [95%信頼区間] |
|----------------|--------------------|-------------------|------------------------|
| 急性中耳炎 (N=6) | 0.917±0.376 | 0.056±0.087 | 0.057 [0.000~0.160] |
| 下気道炎 (N=2) | 0.333 | 0.000 | 0.000 |
| 合計 (N=8) | 0.771±0.417 | 0.042±0.078 | 0.043 [0.000~0.115] |

平均値±標準偏差、N：被験者数

*1：試験開始前 6 か月間の既往歴より算出

*2：初回投与から最終投与 4 週後

表 12

②の部分集団における本剤投与開始前後の急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度

| | 本剤投与開始前*1 (回/月) | 本剤投与期間*2 (回/月) | 本剤投与前後の比 [95%信頼区間] |
|----------------|--------------------|-------------------|------------------------|
| 急性中耳炎 (N=9) | 0.778±0.083 | 0.099±0.201 | 0.118 [0.000~0.303] |
| 下気道炎 (N=3) | 0.444±0.192 | 0.114±0.198 | 0.171 [0.000~0.297] |
| 合計 (N=12) | 0.694±0.186 | 0.103±0.191 | 0.132 [0.000~0.286] |

平均値±標準偏差、N：被験者数

*1：試験開始前 6 か月間の既往歴より算出

*2：初回投与から最終投与 4 週後

3) 季節変動の影響について

申請者は、本剤の有効性評価に及ぼす季節変動の影響について、以下のように説明している。

急性中耳炎及び下気道炎の季節変動について検討を行った(表 13)。急性中耳炎の発症頻度は、本剤投与開始前及び本剤投与期間中ともに季節変動はほとんどなかった。また、下気道炎の発症頻度も、本剤投与開始前及び本剤投与期間中ともに大きな季節変動はなかった。

表 13 本剤投与開始前後の急性中耳炎及び下気道炎の季節ごとの発症頻度*3 (有効性解析対象集団)

| | 季節 | 本剤投与開始前*1 | 本剤投与期間*2 |
|-------|--------|-----------|----------|
| 急性中耳炎 | 12-2 月 | 0.74 | 0.09 |
| | 3-5 月 | 0.96 | 0.09 |
| | 6-8 月 | 1.02 | 0.10 |
| | 9-11 月 | 0.81 | 0.08 |
| 下気道炎 | 12-2 月 | 0.66 | 0.00 |
| | 3-5 月 | 0.66 | 0.09 |
| | 6-8 月 | 0.19 | 0.00 |
| | 9-11 月 | 0.29 | 0.15 |

*1: 試験開始前 6 か月間の既往歴より算出

*2: 初回投与から 6 回目投与 4 週後 (6 回目投与が行われなかった 1 例は、初回投与から 5 回目投与 8 週後)

*3: 人年法により算出 (1 か月を 30 日、症例数を n とする)

$$\frac{\sum_{i=1}^n \text{各季節の発症回数 (回)}}{\sum_{i=1}^n \text{各季節の観察期間 (日)}} \times 30$$

加えて、季節を調整したポワソン回帰モデルによる解析結果を申請者に求めた結果、表 14 のとおり、本剤投与期間中において観察された急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度は、本剤投与開始前と比べて統計学的に有意に低かった。

表 14 本剤投与開始前後の急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度 (有効性解析対象集団)

| | 本剤投与開始前*1 (回/月) | 本剤投与期間*2 (回/月) | 本剤投与前後の比 [95%信頼区間] | p 値*4 |
|-----------------|--------------------|-------------------|------------------------|----------|
| 急性中耳炎 (N=21) | 0.886±0.261 | 0.076±0.144 | 0.101 [0.079~0.124] | p<0.0001 |
| 下気道炎 (N=7) | 0.472±0.178 | 0.074±0.136 | 0.136 [0.099~0.172] | p=0.0017 |
| 合計 (N=28*3) | 0.782±0.301 | 0.075±0.140 | 0.107 [0.088~0.127] | p<0.0001 |

平均値±標準偏差、N: 被験者数

*1: 試験開始前 6 か月間の既往歴より算出

*2: 初回投与から最終投与 4 週後

*3: 副作用発現のため投与中止に至った 4 例及び本剤投与期間中に発症した下気道炎の検査所見の記載に不足が認められた 1 例を除いた例数

*4: 調査期間 (本剤投与開始前又は本剤投与期間)、季節 (冬<12-2 月>、春<3-5 月>、夏<6-8 月>、秋<9-11 月>) を説明変数、観察日数の対数をオフセット変数とした、ポアソン回帰モデル

機構は、以上の 1) ~3) の申請者の説明をもとに、本剤の有効性について以下のように考える。

本試験において主要評価項目として設定された感染症発症回数に基づく 4 段階判定は、申請者が本試験の実施にあたり独自に考案したものであり、各判定の定義の設定根拠が明確でないことから、当該指標に基づく評価により直接結論することは困難と考え、結果は参考情報とすることとする。

一方、本剤の有効性の評価に関しては次のように考える。本剤投与の目的は、欠乏している IgG2 を補充し、急性中耳炎又は下気道炎の発症を抑制することとされている。莢膜多糖体を有する細菌の感染防御に必要な血中 IgG2 濃度や特異抗体濃度の閾値は明確ではない。しかし、インフルエンザ菌 b 型 (以下、「Hib」) 感染を予防するために必要な Hib 特異 IgG2 濃度は 0.15µg/mL であるとの報告 (Hib ワクチン 臨床と微生物 32: 511-6, 2005) があること、及び 1~2 歳児の健常小児

の肺炎球菌特異 IgG2 濃度の平均値は 5.56 μ g/mL であるとの報告（日本小児科学会雑誌 96: 1696-701, 1992）があることから、血中 IgG2 濃度及び特異抗体濃度が一定の値以上に維持されたことを確認することで、本剤の有効性を推測することは可能と考える。また、本剤投与開始前と本剤投与期間中の急性中耳炎又は下気道炎の発症頻度の変化に基づき、本剤の有効性を評価することは可能と考える。

本剤投与期間中、血中 IgG2 濃度の平均トラフ値は、80mg/dL 以上に維持されている。2 回目投与以降、肺炎球菌特異 IgG2 濃度の平均トラフ値は、1～2 歳の健常小児の平均値である 5.56 μ g/mL（日本小児科学会雑誌 96: 1696-701, 1992）を超え、Hib 特異 IgG2 濃度の平均トラフ値は、Hib 感染を予防するために必要とされている 0.15 μ g/mL（Hib ワクチン 臨床と微生物 32: 511-6, 2005）を超えている。

発症頻度の変化については、本剤投与期間中は、急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度が本剤投与開始前に比べて有意に減少している（表 8）。また、IgG2 産生能が本剤投与期間中に上昇したと考えられる症例を保守的に除外した集団である、①及び②の部分集団においても、本剤投与開始前後の急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度の変化について同様の低下傾向が認められている（表 11、表 12）。さらに、本剤の有効性評価に影響を与えるような季節変動の影響も認められていないものとする（表 13、表 14）。

以上より、本試験の対象患者である、血中 IgG2 濃度の低下が認められ、急性中耳炎又は下気道炎の発症を繰り返す患者に対して、本剤の投与により、急性中耳炎又は下気道炎の発症回数を低減する効果は期待できると考える。

(3) 安全性について

本剤の安全性について、申請者は、以下のように説明している。

本剤の副作用発現頻度は、他の効能・効果の承認取得に際して実施された臨床試験において、「低並びに無ガンマグロブリン血症」では 26.7%、「重症感染症」と「特発性血小板減少性紫斑病」では 0%、「川崎病」では 5.1%と報告されている。今回実施した臨床試験における副作用発現頻度は 28.2%で、免疫不全症である「低並びに無ガンマグロブリン血症」の承認取得時に実施された臨床試験における副作用発現頻度とほぼ同程度であった。

また、報告された副作用の種類については、一般的に静注用人免疫グロブリン製剤（以下、「IVIG」）の副作用として報告され、「献血ヴェノグロブリン IH5% 静注」の添付文書に記載されている内容が大半を占めた。しかし、臨床検査値の異常変動として認められた「補体成分 C3 減少」、「補体成分 C4 減少」、「補体因子減少」及び「血尿」は添付文書に記載のない副作用であった。

したがって、IgG2 欠乏症の患者に対しては、極めて徐々に投与を行い、患者の状態について注意する等、経過を十分に観察する必要があると考えた。

機構は、本剤の製剤特性から予想されるリスクであるショック・アナフィラキシーについて、説明を求め、申請者は以下のように回答した。

既承認の効能・効果の承認取得に際して実施された臨床試験を含め、本剤の臨床試験においてショックの発現は報告されていない。

本剤の市販後（1992 年 1 月～2000 年 1 月（再審査終了））に、ショック（医師が記載した副作

用名の中に「ショック」の表現があるもの（例：ショック、ショック状態、プレショック、ショック様症状、アナフィラキシーショック等）の発現が報告された16歳未満の小児は109例であり、この109例（うち2例は使用目的不明）における本剤の使用目的は、免疫不全12.1%（13/107例）、感染症18.7%（20/107例）、感染症予防3.7%（4/107例）、川崎病61.7%（66/107例）、その他3.7%（4/107例）であった。免疫不全の内訳は、低ガンマグロブリン血症6例、分類不能型免疫不全症2例、IgG2欠乏症、IgG3欠乏症、無ガンマグロブリン血症、Wiscott-Aldrich症候群（WAS）、詳細不明が各1例であった。転帰は、1例（後遺症として体幹浮腫が残存）を除いて、軽快又は回復とされた。

また、免疫不全症の患者にIVIGを投与すると、アナフィラキシーを含む副作用発現率は、免疫不全症以外のIVIG適応疾患患者に投与したときの副作用発現率よりも高い傾向があることが報告されている（臨床免疫 16: 594-610, 1984、基礎と臨床 24: 1273-82, 1990、診療と新薬 20: 2653-91, 1983、臨床免疫 21: 980-90, 1989）。しかし、その症状は、免疫不全症以外のIVIG適応疾患患者と同様に、発熱、悪寒、嘔吐などの軽度なものが主であり、血圧低下によるショック、意識障害、呼吸困難など、重篤と判断されたものは見られていない。

アナフィラキシーを含む副作用発現に対しては、投与を緩徐に行うことで低減を図り、慎重な経過観察、発生したときの準備に留意することが重要であると考え、その旨を本剤の使用上の注意に反映させている。

機構は、本剤の安全性について、既に承認されている効能・効果に対して製造販売後における投与実績に基づき蓄積された安全性の情報と比べ、追加予定の効能・効果における安全性のリスクの明らかな上昇は、本試験の結果からは認められないと考える。ただし、本試験に組み入れられた例数は限られていることから、引き続き追加予定の効能・効果における使用実態下の安全性を検討し、必要に応じて安全対策を実施する必要があると考える。

(4) 臨床的位置づけについて

本剤の臨床的位置づけについて、申請者は以下のように説明している。

IgG2欠乏症は、選択的IgGサブクラス欠乏症の一つとして、抗体欠乏を主とする免疫不全症に分類されている。IgG2欠乏症において、血中IgG2濃度が低値を示す要因としては、乳幼児期におけるIgG2産生遅延が一般的であるが、IgG重鎖恒常領域の遺伝子変異も考えられる。IgG2欠乏症は、肺炎球菌やインフルエンザ菌等の莢膜多糖体を有する細菌に対する易感染性に起因する、主として急性中耳炎、時に急性気管支炎、肺炎等の反復罹患を臨床上的の特徴とする。IgG2欠乏症は、IgG2の成熟遅延の期間に相当する乳幼児期の1～5年間に多く認められる。

IgG2欠乏症患者に対しては、発症した感染症の治療として、抗菌薬の継続投与を中心とした治療が行われている。しかしながら、抗菌薬による治療は感染症の発症自体を抑制するものではないため、抗菌薬による対症療法が十分に行われても、繰り返し新たな感染症に罹患する。本剤の投与は、感染症の発症自体を抑制し、感染症発症に伴う治療自体を不要にすることを目的としており、抗菌薬による対症療法とは位置づけが異なるものである。

機構は、本剤申請後に、Hib又は肺炎球菌による感染症の予防を効能・効果とするワクチンが新

たに承認されたことから、最新の情報に基づいて、本剤の臨床的位置づけを説明するように申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

本剤申請後に、2歳未満にも使用可能な Hib ワクチン（「アクトヒブ®」（サノフィ株式会社））及び肺炎球菌ワクチン（「プレベナー®水性懸濁皮下注」（ファイザー株式会社））が承認され、Hib 及び肺炎球菌に対しての感染予防が期待できるようになった。当該ワクチンは、健常時に投与するものであり、「将来的な感染」を予防するためのものである。一方、本剤は、特異抗体濃度が低値であることに起因して実際に感染を繰り返している患者が対象であり、健康成人由来の多様な抗体を含む本剤は、「更なる感染」を予防する目的で投与される。

ワクチンと本剤は、ともに急性中耳炎や下気道炎等の感染予防を目的に使用されるが、予防の位置づけ及びその投与対象集団は異なる。ワクチン効果が乏しい患者及びワクチン未接種で感染を反復する患者にとっては、本剤の投与は有用と考える。

機構は、IgG2 欠乏症を含む IgG サブクラス欠乏症の治療について、国際的な教科書やガイドライン等に以下の情報があることを確認した。

- ・ 抗菌薬投与が第一選択であり、一方、IgG の投与は、抗菌薬でコントロールできない細菌感染症に反復罹患する小児にのみ適応とされている。IgG の投与を開始した場合、6 か月程度を目処に血中 IgG 濃度や感染症の罹患回数の再評価を行い、改善が認められれば投与は中止するとされている（*Immunol Allergy Clin North Am* **28**: 833-49, 2008、*Clinical Immunology Principles and Practice 4th edition*, Elsevier Saunders, 2012、*Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases 5th edition*, Immune Deficiency Foundation, 2013）。
- ・ 現時点での急性中耳炎又は下気道炎に対する治療法は、病態の重症度や感受性を考慮して選択された抗菌薬投与が基本であるとされ、その予防のために、肺炎球菌ワクチン及び Hib ワクチンの接種が推奨されている（*小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013 年版* 日本耳科学会 日本小児耳鼻咽喉科学会 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会編、金原出版株式会社、2013、*小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011*, 株式会社共和企画, 2011）。

機構は、本剤の臨床的位置づけについて以下のように考える。

本邦においては、肺炎球菌ワクチン及び Hib ワクチンの導入後、侵襲性肺炎球菌感染症、侵襲性インフルエンザ菌感染症の患者数は減少していることに加え（厚生労働省研究班 小児侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランス）、2013 年 4 月より、0～5 歳の小児の肺炎球菌ワクチン及び Hib ワクチンが定期接種化されたため、接種率の向上が予想され、莢膜多糖体を有する細菌を起炎菌とする感染症に罹患する小児はさらに減少する可能性がある。

しかし、一方で、少数ではあるが、ワクチンを接種できない患者やワクチンの効果が得られない患者が存在するとの申請者の説明は理解できる。本試験の結果から本剤の一定の有効性は期待できると判断でき、既存のワクチン接種による予防及び他の治療では、IgG2 の低下による急性中耳炎又は下気道炎の発症を抑制できず、急性中耳炎又は下気道炎を繰り返す患者に対して、更なる感染を予防するための薬剤として本剤を位置づけることは可能と考える。

(5) 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、「IgG2 欠乏症」であり、以下の検討を行った。

機構は、「IgG2 欠乏症」について、確立した定義・診断基準はなく、申請効能・効果「IgG2 欠乏症」と、本剤の有効性及び安全性を検討した本試験の対象患者集団との関係が明確ではないと考える。したがって、効能・効果について再検討するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

本試験における症例の選択に際しては、急性中耳炎及び下気道炎の易感染性と血中 IgG2 濃度の確認を行っていたことから、急性中耳炎及び下気道炎の易感染性と血中 IgG2 濃度の条件を効能・効果に追加する。特異抗体産生能の欠如に関する条件を、効能・効果に設定しないことについては以下のように考える。

本試験の有効性解析対象全 33 例の本剤投与開始前の肺炎球菌特異 IgG2 濃度が、1～2 歳の健常小児 54 名の肺炎球菌特異 IgG2 濃度の平均値である 5.56µg/mL (日本小児科学会雑誌 96: 1696-701, 1992) よりも低値であることが確認された。また、Hib 特異 IgG2 濃度は、本剤投与開始前に測定された全 31 例で、検出限界以下であった。

さらに、血中 IgG2 濃度と特異抗体濃度の関係が記載されている文献を調査したところ、急性中耳炎を反復し、血中 IgG2 濃度が 80mg/dL 未満である患児において、全例で肺炎球菌特異 IgG2 濃度が 5.56µg/mL よりも低値であったこと (小児科臨床 56: 2133-7, 2003、*Otol. Jpn.* 5: 132-7, 1995)、また、下気道炎を反復し、血中 IgG2 濃度が 80mg/dL 未満の患児においても、同様であったことが確認された (小児科診療 64: 579-82, 2001)。

以上より、急性中耳炎又は下気道炎を頻回に繰り返し、血中 IgG2 濃度が 80mg/dL 未満である患者においては、肺炎球菌特異 IgG2 産生能の欠如が認められると考えることから、特異抗体産生能の欠如に関する条件は効能・効果に設定しない。

効能・効果には、急性中耳炎及び下気道炎の易感染性と血中 IgG2 濃度の条件に加え、起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていることを追記する。

機構は、国内外の文献、教科書及びガイドラインにおける、特異抗体産生能欠如の確認の必要性に関する記載内容について、以下のとおりであることを確認した。

- ・ 血中 IgG2 濃度が低値であっても、細菌に対する易感染性を示さない小児もいることから、血中 IgG2 濃度測定が易感染性を評価する方法として適切ではない (*Curr Allergy Asthma Rep* 2: 356-60, 2002、*Pediatric Research* 27: 16-21, 1990)。
- ・ 血中の IgG2 は乳幼児期には低値であり、加齢とともに緩徐に増加するため、IgG2 欠損症の診断は 1 回の IgG サブクラス測定のみでは困難であるため、何度か繰り返し測定する必要がある (日本小児科学会雑誌 109: 16-21, 2005)。
- ・ 多種多様な抗原に対する抗体が欠乏しているのでなければ、IgG サブクラス欠乏症の患者には IVIG の投与はすべきでない (*Nelson Textbook of PEDIATRICS 19th Edition*, Elsevier Saunders, 2011)。
- ・ 免疫学会国際連合の原発性免疫不全症の疾病分類と診断ガイドラインでは、総 IgG、IgA 及び IgM 値は正常で、IgG2 のみが低値かつ特異抗体産生能を欠如する抗体欠乏症を特異抗体欠損

症と定義され、血中 IgG2 濃度だけではなく特異抗体濃度測定が推奨されている (*J Clin Immunol* **33**: 1078-87, 2013)。

機構は、以下のように考える。

上記の国内外の文献等に記載されているように、本剤の投与にあたっては、肺炎球菌又はインフルエンザ菌等の莢膜多糖体を有する細菌に対する特異抗体濃度測定によって、特異抗体産生能の欠如を確認し、投与の適切性を判断することが望ましいと考える。しかしながら、本試験の実施時及び現時点においても、本邦での特異抗体濃度の測定は限られた施設において研究的に実施されており、一般の医療機関で特異抗体産生能の欠如を確認することは困難な状況であることは理解できる。また、「(2) 国内第 III 相試験の対象患者の選択基準について」において述べたように、肺炎球菌又はインフルエンザ菌に対する特異抗体産生能の欠如を確認せずとも、本試験の選択基準に準じて、急性中耳炎及び下気道炎の易感染性と血中 IgG2 濃度の条件を設定すること、並びに本剤投与開始時点において起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていることを条件に設定することにより、本剤の対象患者を選択することは可能と考える。

血中 IgG2 濃度は成長に伴って上昇することがあることを考慮し、本剤投与開始にあたっては、複数回の測定によって、継続して血中 IgG2 濃度が 80mg/dL 未満であることを確認することが望ましいと考える。

以上の検討の結果、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のように整備することが適切であると判断した。なお、「下気道炎」については、本試験における対象患者に基づき、急性気管支炎又は肺炎である旨を明確に記載することが適切と考える。

< 効能・効果 >

血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り）

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

- ◆ 本剤は投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。
 - ・ 過去 6 か月間に急性中耳炎として 4 回以上、又は、急性気管支炎若しくは肺炎として 2 回以上の発症を認めること。
 - ・ 起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。
 - ・ 血清 IgG2 値が 80mg/dL 未満であること。
- ◆ 血清 IgG2 値は成長に伴って上昇し、易感染性が消失することがある。本剤投与開始にあたっては、複数回の測定によって、継続して血清 IgG2 値が 80mg/dL 未満であることを確認すること。

(6) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は、「IgG2 欠乏症に用いる場合、人免疫グロブリン G として初回は 300mg

(6mL) /kg 体重、2 回目以降は 200mg (4mL) /kg 体重を投与する。投与間隔は原則として 4 週毎とする。」であり、以下の検討を行った。

1) 投与量及び投与間隔について

機構は、本剤の投与量及び投与間隔の設定根拠について、申請者に説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

本疾患の患者数は、原発性免疫不全症候群症例調査登録等から患者数が極めて少数と推定されたことから（厚生省特定疾患免疫不全症候群調査研究班平成 5 年度研究報告書, 1994 年、日本小児科学会雑誌 **95**: 1168-74, 1991）、用法・用量の検討を目的とした臨床試験の実施は困難と考え、文献的な考察を基に検討を行った。

低並びに無ガンマグロブリン血症の臨床試験では、「血液製剤 特に血漿分画製剤の評価法に関する研究」（新薬臨床評価ガイドライン 日本公定書協会 編, 薬事日報社, 1992）に基づき、「初回 200~300mg/kg 体重を投与し、以後毎月 100mg/kg を追加し、IgG 血中濃度を少なくとも 200mg/dL 以上に保つ」こととされていた。IgG2 欠乏症と低並びに無ガンマグロブリン血症は、ともに抗体の欠乏を原因とする免疫不全症であることから、同一範疇の疾患であり、感染症の発症抑制を目的に欠乏している抗体を投与するという投与方針も同様であることから、低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量を参考に、初回投与量を 300mg (6mL) /kg と設定した。

また、乳児期反復性細菌性中耳炎に対し、IVIg を 200mg/kg で 4 週ごとに投与することにより、急性中耳炎の発症頻度が投与開始前 0.84 回/月から投与開始後 0.05 回/月に有意に減少することが報告されていたことから（日本小児科学会雑誌 **96**: 1696-701, 1992）、2 回目以降の投与量及び投与間隔は、当該報告に準じ、200mg (4mL) /kg を原則として 4 週間ごとに投与することと設定した。なお、低並びに無ガンマグロブリン血症の治療において目標とする血中 IgG 濃度は、1984 年以降増量する必要性が示されており、1991 年には、「低並びに無ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン置換療法の指針」（厚生省特定疾患免疫不全症候群調査研究班平成 2 年度研究報告書, 1991）において、血中 IgG 濃度を 300mg/dL 以上に維持することが示されていることから、設定した 2 回目以降の投与量 200mg (4mL) /kg は妥当な投与量であると考えられる。

さらに、初回は 300mg/kg、その後は 200mg/kg を 5 回投与（計 6 回投与）することを想定したシミュレーションを実施したところ、各投与時点における血中 IgG2 濃度の期待増加値は、おおむね 35~45mg/dL であった。参考文献（日本小児科学会雑誌 **96**: 1696-701, 1992）において IVIg の投与対象とされた 7 例の血中 IgG2 濃度から算出した平均血中 IgG2 濃度 49mg/dL に、シミュレーションから得られた血中 IgG2 濃度の期待増加値（35~45mg/dL）を加えると、80mg/dL 以上の血中 IgG2 濃度を維持できると推定されたことから、設定した用法・用量は妥当であると考えられる。

なお、本試験の結果から、設定された用法・用量における本剤の有効性が確認された。

機構は、以下のように考える。

追加予定の効能・効果の対象となる患者に対して、投与量及び投与間隔に関する十分な検討は行われていないことから、本試験で設定された投与量及び投与間隔が最適な条件であるか否かについては不明と考える。しかし、当該投与量及び投与間隔で有効性及び安全性が検討された結果、有効性は期待できると考えられ、安全性に懸念は認められていないことから、本試験で設定され

た投与量及び投与間隔、即ち申請用法・用量については受入れ可能と考える。

2) 投与量の増減の設定について

患者の症状に応じて投与量を適宜増減することの必要性について、申請者は以下のように説明している。

本試験において有効性解析対象とされた 33 例から副作用による途中中止のために検査値が得られなかった 4 例を除いた 29 例を、血中 IgG2 濃度の初回投与前値によって 3 つのグループ (L 群、M 群、H 群) に分割し、各群の血中 IgG2 濃度のトラフ値の推移を解析した (表 15)。

表 15 血中 IgG2 濃度のトラフ値の推移 (有効性解析対象集団)

| | L 群 (N=7) 初回投与前値：32.7±15.2 | M 群 (N=15) 初回投与前値：55.9±7.2 | H 群 (N=7) 初回投与前値：73.9±3.7 |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 2 回目投与前 | 75.0±20.4 | 96.1±20.3 | 108.5±10.3 |
| 3 回目投与前 | 87.2±18.4 | 109.1±16.3 | 106.3±7.9 |
| 4 回目投与前 | 93.6±23.9 | 112.4±19.0 | 123.4±21.1 |
| 5 回目投与前 | 98.5±23.0 ^{*1} | 119.0±17.8 | 123.0±20.7 |
| 6 回目投与前 | 94.2±23.6 | 119.4±19.8 ^{*2} | 119.9±12.8 |
| 6 回目投与 4 週後 | 99.8±20.3 | 112.1±13.0 ^{*3} | 125.1±15.9 |

平均値±標準偏差、N：被験者数

L 群：初回投与前値 < 46.3mg/dL、M 群：46.3mg/dL ≤ 初回投与前値 ≤ 67.2mg/dL、H 群：初回投与前値 > 67.2mg/dL

*1：検体紛失のため、5 回目投与前値が得られなかった 1 例を除く 6 例の値から算出

*2：転居のため、6 回目投与が実施されなかった 1 例を除く 14 例の値から算出

*3：6 回目投与が行われなかった 1 例の値 (5 回目投与 4 週後の値) を含む。

L 群においては、2 回目投与以降の平均トラフ値は、目標としている 80mg/dL を上回ってはいなかったものの、2 回目投与时では 75.0mg/dL と目標値には到達していなかった。

H 群においては、血中 IgG2 濃度が一定化した時点の平均トラフ値は、120mg/dL を超える水準であり、M 群に比べてやや高い値であった。

個々の症例においても、80mg/dL 未満の値が、L 群 4 例で 10 回、M 群 2 例 (初回投与前値 49.3、50.7mg/dL) で 4 回の測定時に認められ、L 群ではトラフ値 80mg/dL を維持できなかった症例が過半数を占めた。一方、160mg/dL を超える値が、H 群 1 例 (初回投与前値 70.0mg/dL) で 2 回の測定時に認められ、初回投与前値が高値であった症例においては高いトラフ値を示した。

また、血中 IgG2 濃度が極端に低い症例 (血中 IgG2 濃度を 0.0mg/dL と想定) に、本剤を申請用法・用量どおりに投与したときの血中 IgG2 濃度の推移をシミュレートした結果、トラフ値が 80mg/dL を下回ることが想定された。

以上から、症状に応じて投与量を適宜調節することを用法・用量に追記することが必要と考える。また、投与量の調節の方法については、血中 IgG2 濃度のトラフ値を参考に、中耳と気道の感染症状に応じて適宜調節することを想定している。

機構は、以下のように考える。

本試験の用法・用量では、症状に応じて投与量を適宜調節する設定はなかった。本試験の結果からは、血中 IgG2 濃度と、有効性及び安全性との間に明確な関係は見出されておらず、血中 IgG2 濃度を厳密に 80mg/dL に調節する必要はないと考える。また、投与量の調節の必要性及び調節方

法について具体的に想定されていないことから、本剤の用法・用量において、患者の症状に応じて投与量を適宜調節する旨を設定することは適切ではないと考える。

3) 投与の継続について

追加予定の効能・効果の対象となる患者においては、IgG2 産生能の成熟遅延を原因として血中 IgG2 濃度が低下している患者が存在すると予測され、当該患者では、成長に伴って IgG2 が上昇する可能性が考えられる。本剤の投与継続について、申請者は以下のように説明している。

7名の乳幼児の反復性細菌性中耳炎に対して、IVIg の投与を行ったところ、3名においては投与開始後各々7、9、9か月の時点で投与を中止し、中止後12、6、5か月後には臨床的にも免疫学的にも正常となったことが報告されている（日本小児科学会雑誌 96: 1696-701, 1992）。また、IgG2 欠乏症患者に対して IVIG の投与を行い、5、6回の投与後に血中 IgG2 濃度が正常化した症例の報告もある（厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班原発性免疫不全症候群分科会平成八年度研究業績報告書, 1997年）。加えて、本試験においても試験期間中に血中 IgG2 濃度が正常域に到達したと判断された症例が認められた。したがって、IgG2 産生能が正常化した症例に対しては、投与を中止する必要があると考え、用法・用量には、投与は6回を限度とする旨を、用法・用量に関連する使用上の注意には「IgG2 欠乏症は多くの場合、成長に伴い IgG2 値が正常化し、易感染性が消失するものであることを考慮すること。易感染性の消失が認められた場合には、本剤の投与は中止すること。」を追記する。

機構は、以下のように考える。

成長に伴って血中 IgG2 濃度が上昇し、易感染性が消失する可能性があることを考慮すると、漫然と本剤が投与しつづけられることは適切ではないと考える。したがって、本試験の投与回数が6回とされていたことから、本剤の投与は6回を目安とすることが適切と考える。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断することが適切であると考えられる。

機構は、以上の1)～3)から、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように整備することが適切であると判断した。

<用法・用量>

人免疫グロブリン G として初回は 300mg (6mL) /kg 体重、2回目以降は 200mg (4mL) /kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4週間とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の投与は6回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、使用実態下における本剤の安全性について検討を行うことを目的に、3年3か月間の使用成績調査（対象予定症例数：10～40例）を実施すると説明している。

機構は、以下のように考える。

本剤の安全性については、①既承認の効能・効果に対して臨床現場で相当数の投与実績があること、②追加予定の用法・用量は、既承認の用法・用量に比較して、大幅な用量の増量や投与間隔の短縮には当たらないこと、及び③本試験の結果からは、既承認の効能・効果に比較して安全性のリスクの明らかな上昇は認められていないと考えることから、本剤の安全性について、改めて製造販売後調査を実施して確認する必要性は低く、通常の医薬品安全性監視において安全性情報を収集していくことで差し支えないと考える。

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資料に対して医薬品副作用健康被害救済・研究振興調査機構（以下、「旧機構」）が書面による調査を実施した。その結果、ト-1においては、治験実施計画書からの逸脱及び症例データの採否に関する疑義等が認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、その後再提出された修正資料を含めて、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支障は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（ト-1）に対して旧機構が GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験審査委員会の記録の作成にかかる不備
- ・ 治験薬の管理及び管理の記録の作成にかかる不備
- ・ 記録の保存不備（治験薬の授受にかかる記録の紛失）
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与速度にかかる規定の不遵守）
- ・ 原資料と症例報告書の不整合 等

治験依頼者

- ・ 安全性に関する新たな情報の一部が治験担当医師に適切な時期に通知されていない

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切

な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る) に対する有効性は期待され、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考える。また、本剤は、血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制 (ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る) に対する選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。

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 26 年 11 月 7 日

I. 申請品目

- [販 売 名] 献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 2.5g/50mL (献血ヴェノグロブリン-IH ミドリ (申請時) 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] 株式会社ミドリ十字 (現: 一般社団法人日本血液製剤機構)
- [申請年月日] 平成 9 年 12 月 25 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。

(1) 有効性について

機構は、献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 2.5g/50mL (以下、「本剤」) の有効性について、以下の①及び②の情報から、血中 IgG2 濃度の低下が認められ、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症を繰り返す患者に対して、当該疾患の発症回数を低減する効果を期待できると判断した。

- ① 国内第 III 相試験 (以下、「本試験」) における血中 IgG2 濃度の平均トラフ値は、本剤投与期間中 80mg/dL 以上に維持されていることを確認した。2 回目投与以降、肺炎球菌特異 IgG2 濃度の平均トラフ値は、1~2 歳の健常小児の平均値である 5.56 μ g/mL (日本小児科学会雑誌 96: 1696-701, 1992) を超え、Hib 特異 IgG2 濃度の平均トラフ値は、Hib 感染を予防するために必要とされている 0.15 μ g/mL (Hib ワクチン 臨床と微生物 32: 511-6, 2005) を超えていることを確認した。
- ② 本試験における急性中耳炎又は下気道炎 (急性気管支炎、肺炎) の発症頻度の変化については、本剤投与期間中は、急性中耳炎又は下気道炎 (急性気管支炎、肺炎) の発症頻度が本剤投与開始前に比べて減少していることを確認した (審査報告 (1) II. ト. 臨床試験の成績に関する資料 表 8 参照)。また、IgG2 産生能が本剤投与期間中に上昇したと考えられる症例を保守的に除外した部分集団においても、本剤投与前後の発症頻度の変化について同様の傾向が認められていることを確認した (審査報告 (1) II. ト. 臨床試験の成績に関する資料 表 11、12 参照)。さらに、本剤の有効性評価に影響を与えるような季節変動の影響も認められていないものと考えた (審査報告 (1) II. ト. 臨床試験の成績に関する資料 表 13、14)。

以上の判断は、専門委員より支持された。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、既に承認されている効能・効果での安全性の情報と比べ、追加予定の効能・効果におけるリスクの明らかな上昇は、本試験の結果からは認められないと考えた。ただし、本試験に組み入れられた例数は限られていることから、引き続き追加予定の効能・効果における使用実態下の安全性を検討し、必要に応じて安全対策を実施する必要があると考えた。

以上の判断は、専門委員より支持された。

(3) 臨床的位置づけについて

機構は、IgG2 の低下により、既存のワクチン接種による予防及び他の治療では、肺炎球菌又はインフルエンザ菌 b 型を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症を抑制できず、発症を繰り返す患者に対して、更なる感染による発症を予防するための薬剤として本剤を位置づけることは可能と判断した。

専門委員からは、以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 本剤は血液由来の製剤であることから、適正使用に努める必要があり、本剤の対象患者は、ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、感染を繰り返す患者に限定する必要がある。患者数は極めて少数であると想定されるが、当該患者は現状においても存在することから、本剤の臨床的意義はあると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の投与にあたっては、本試験の選択基準に準じて、①急性中耳炎及び下気道炎の易感染性（過去 6 か月間に急性中耳炎として 4 回以上、又は、急性気管支炎若しくは肺炎として 2 回以上の発症を認めること）と②血中 IgG2 濃度（血中 IgG2 濃度が 80mg/dL 未満であること）の条件を設定すること、並びに③本剤投与開始時点において起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていることを条件に設定することにより、患者選択することは可能と判断した。したがって、本剤の効能・効果を、「血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）」とし、効能・効果に関連する使用上の注意において、①～③の条件を設定することが適切と判断した。また、本剤投与開始にあたっては、継続して血中 IgG2 濃度が 80mg/dL 未満であることを、複数回の測定によって確認することが望ましいと考え、効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起することとした。

専門委員からは、本剤投与開始の条件である、血中 IgG2 濃度 80mg/dL 未満が継続していることの確認に関して、例えば、血中 IgG2 濃度が低値を示す要因として遺伝子変異が確認されている患者のように、血中 IgG2 濃度 80mg/dL 未満が継続していることが明らかに想定され、必ずしも複数回の測定を必要としない場合もあるとの意見が出された。機構は、専門委員の意見を踏まえ、

効能・効果に関連する使用上の注意の記載を整備することとした。以上の対応を含め、機構の判断は支持された。

また、①の条件について、急性中耳炎、急性気管支炎及び肺炎の診断基準を参考として情報提供することが望ましいとの意見があったため、申請者に対応を求めた。申請者は、急性中耳炎の診断には、「小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013年版 日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会編、金原出版株式会社、2013」、急性気管支炎及び肺炎の診断には、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011、株式会社共和企画、2011」が参考になるため、資料において情報提供する旨回答した。

以上の議論を踏まえ、機構は、効能・効果等の記載を以下のように変更するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り）

[効能・効果に関連する使用上の注意]

投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。

- ・ 過去6か月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること。
- ・ 起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。
- ・ 血清 IgG2 値 80mg/dL 未満が継続していること。

(5) 用法・用量について

1) 投与量及び投与間隔について

機構は、本試験の結果から本剤の有効性は期待できると考えられ、安全性に懸念は認められていないことから、本試験で設定された投与量及び投与間隔を、本剤の用法・用量として設定することは可能と判断した。

2) 投与量の増減について

本試験の用法・用量は、症状に応じて投与量を適宜調節する設定ではなかった。機構は、本試験の結果からは、血中 IgG2 濃度と、有効性及び安全性との間に明確な関係は見出されておらず、血中 IgG2 濃度を厳密に 80mg/dL に調節する必要はないと考えた。また、投与量の調節の必要性及び調節方法について具体的に想定されていないことから、本剤の用法・用量において、患者の症状に応じて投与量を適宜調節する旨を設定することは適切ではないと判断した。

3) 投与の継続について

機構は、成長に伴って血中 IgG2 濃度が上昇し、易感染性が消失する可能性があることを考慮す

ると、漫然と本剤が投与しつづけられることは適切ではないと考えた。本試験の投与回数が6回とされていたことから、本剤の投与は6回を目安とし、投与を再開する場合には、対象患者の条件（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断することが妥当であると判断した。

以上の判断は、専門委員より支持された。機構は、用法・用量等の記載を以下のように変更するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

人免疫グロブリン G として初回は 300mg (6mL) /kg 体重、2 回目以降は 200mg (4mL) /kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤の投与は6回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。

(6) 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の安全性については、①既承認の効能・効果に対して臨床現場で相当数の投与実績があること、②追加予定の用法・用量は、既承認の用法・用量に比較して、大幅な用量の増量や投与間隔の短縮には当たらないこと、及び③本試験の結果からは、既承認の効能・効果に比較して、リスクの明らかな上昇は認められていないと考えることから、本剤の安全性について、改めて製造販売後調査を実施して確認する必要性は低く、通常の医薬品安全性監視において安全性情報を収集していくことで差し支えないと判断した。

以上の判断は、専門委員より支持された。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。

- [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）

8.天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

9.血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）

（波線部は、本審査中に別申請の承認により追加、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 200～600mg（4～12mL）/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 2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリン G として 100～150mg（2～3mL）/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 200～400mg（4～8mL）/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 400mg（8mL）/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 2,000mg（40mL）/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 400mg（8mL）/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 400mg（8mL）/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 400mg（8mL）/kg 体重を 5日間点滴静注する。

・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5日間連日点

滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

・血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）：人免疫グロブリン G として初回は 300mg（6mL）/kg 体重、2 回目以降は 200mg（4mL）/kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。

（波線部は、本審査中に別申請の承認により追加・変更、下線部今回追加）