

審査報告書

平成 27 年 10 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 26 年 12 月 25 日
[剤 形・含 量] 1 瓶中に、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G を 500mg、2,500mg
又は 5,000mg 含む用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 27 年 10 月 9 日

[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 26 年 12 月 25 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）に対する有効性は示唆され、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. 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の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. 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパシーを含む）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）
8. 水疱性類天疱瘡（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 500mgあたり、添付の溶剤（日本薬局方注射用水）10mLで溶解し、效能・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 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。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 2,500～5,000mg (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。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日に入免疫グロブリン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、1日に入免疫グロブリンGとして200mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは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。

慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（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日に入免疫グロブリン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。

天疱瘡：

通常、1日に入免疫グロブリン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。

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日に入免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

水疱性類天疱瘡：

通常、1日に入免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

(下線部追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

平成 27 年 9 月 7 日

I. 申請品目

- [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 26 年 12 月 25 日
[剤形・含量] 1 瓶中に、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G を 500mg、
2,500mg 又は 5,000mg 含む用時溶解注射剤
[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の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. 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパシーを含む）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）
8. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
(下線部追加)
[申請時用法・用量] 本剤 500mgあたり、添付の溶剤（日本薬局方注射用水）10mL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 200～600mg (4～12mL) /kg 体重
を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。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 2,500～5,000mg
(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。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 200～400mg (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、1日に入免疫グロブリンGとして200mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは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。

慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパシーを含む）の筋力低下の改善：

通常、1日に入免疫グロブリン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。

天疱瘡：

通常、1日に入免疫グロブリン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。

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日に入免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

水疱性類天疱瘡：

通常、1日に入免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

(下線部追加)

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。

なお、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、薬物動態試験成績及び毒性試験成績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

水疱性類天疱瘡は表皮基底膜部抗原に対する自己抗体の関与により、表皮下水疱を生じる自己免疫性水疱症である。臨床的には、皮膚に多発するそう痒性紅斑と緊満性水疱を特徴とする。本邦における患者数は水疱性以外の亜型も含む類天疱瘡として約6,850人であり、高齢者に多いとされている¹。

水疱性類天疱瘡に対する治療は、中等症から重症例では経口ステロイド剤が基本となる。現時点では、国内外において、本剤を含め、水疱性類天疱瘡の効能・効果で承認された免疫グロブリン製剤はないが、免疫グロブリン大量静注療法（以下、「IVIG療法」）は、ステロイド剤で効果不十分な患者に対する治療として国内外から報告があり²、米国、英国、カナダ等の治療ガイドラインにおいては、水疱性類天疱瘡に対するIVIG療法が水疱性類天疱瘡に対する治療方法として挙げられている³。また、

¹ 厚生労働省ホームページ「平成27年7月1日施行の指定難病（新規）」(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html> 2015年7月17日アクセス)

² Acta Derm Venereol 93: 346-349, 2013; Eur J Dermatol 22: 363-369, 2012; 他

³ Arch Dermatol 139:1051-1059, 2003; Br J Dermatol 167: 1200-1214, 2012; J Cutan Med Surg 10: 205-221, 2006; 他

本邦における診療治療ガイドライン⁴では、水疱性類天疱瘡の難治例の治療方法として、IVIG 療法が挙げられている。2014年4月には、公益社団法人 日本皮膚科学会より、ステロイド剤で効果不十分な水疱性類天疱瘡患者に対する乾燥PEG処理人免疫グロブリン製剤に対する適応拡大についての要望書が厚生労働大臣宛に提出された。

献血グロベニン-I 静注用500mg、同静注用2500mg、同静注用5000mg（以下、「本剤」）は、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを有効成分とする注射剤であり、本邦において、1984年10月に「無又は低ガンマグロブリン血症」及び「重症感染症における抗生物質との併用」を効能・効果として承認されて以降、「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シーを含む）の筋力低下の改善」、「天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」及び「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）」の効能・効果で承認されている。

以上の背景を踏まえ、申請者は、上記に示す国内外の公表文献やガイドラインに加え、ステロイド療法で効果不十分な水疱性類天疱瘡患者を対象とした臨床試験を実施し、今般の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

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＞

効力を裏付ける試験として、*in vivo*において passive transfer bullous pemphigoid（水疱性類天疱瘡、以下、「BP」）モデルマウス及び active BP モデルマウスを用いて献血グロベニン-I 静注用500mg、同静注用2500mg、同静注用5000mg（以下、「本剤」）の効果が検討された。

（1）効力を裏付ける試験

1) passive transfer BP モデルマウスにおける本剤の効果（4.2.1.1-1：試験番号 ■011）

passive transfer BP モデルマウス⁵に本剤 400、2,000mg/kg 又は生理食塩水を SG-IgG⁶投与 2 時間前に単回腹腔内投与したときの、SG-IgG 投与 18 時間後における表皮剥離率及び血中抗 BP180⁷抗体価は表 1 のとおりであった。

表皮剥離率について、いずれの本剤群でも病態対照群（生理食塩水投与群）と比較して有意差は認められなかつたが、本剤 2,000mg/kg 群において表皮剥離の抑制傾向が認められた。血中抗 BP180 抗体価について、いずれの本剤群でも病態対照群と比較して有意な低下が認められた。

⁴ 厚生労働科学研究費補助金 難治性皮膚疾患克服研究事業「診療治療ガイドライン 2008」（稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書 平成 17~19 年度 総合研究報告書）

⁵ BP180 ヒト化新生仔マウスに 5µg/µL に調製された SG-IgG 30µL/g を単回腹腔内投与して、抗体受動免疫法により水疱性類天疱瘡を一過性に発症させた

⁶ ヒト BP180 発現マウス表皮を植皮し免疫された野生型マウスより精製・濃縮して得られたマウス由来の病原性 IgG (J Invest Dermatol 127: 2807-2817, 2007)

⁷ 表皮基底膜部の構成タンパクである XVII 型コラーゲン

<表1 passive transfer BP モデルマウスにおける表皮剥離率及び血中抗BP180 抗体価>

投与群	表皮剥離率	血中抗BP180 抗体価
病態対照群	100% (10/10例)	1.04±0.28
本剤 400mg/kg 群	100% (10/10例)	0.76±0.15*
本剤 2,000mg/kg 群	70% (7/10例)	0.66±0.18*

n=10、平均値±標準偏差

* : p<0.05 (vs.病態対照群 : t検定)

2) active BP モデルマウスにおける本剤の効果 (4.2.1.1-2 : 試験番号 ■003)

active BP モデルマウス⁸に本剤 400、2,000mg/kg 又は生理食塩水を 1 日 1 回 21 日間連日尾静脈内投与したときの、投与開始 35 日目の病態スコア⁹並びに投与開始 11、18 及び 21 日目の血中抗 BP180 抗体価は表 2 のとおりであった。

病態スコアについて、投与開始 35 日目の病態スコアはいずれの本剤群でも病態対照群（生理食塩水投与群）と比較して有意差は認められなかったものの、本剤群で用量依存的に病態を軽減する傾向が認められた。血中抗 BP180 抗体価について、病態対照群と比較して、投与開始 11 日目の本剤 2,000mg/kg 群並びに投与開始 18 日目の本剤 400mg/kg 群及び 2,000mg/kg 群において有意な低下が認められた一方、投与開始 21 日目においてはいずれの本剤群においても有意な低下は認められなかつた。

また、投与開始 35 日目に病理組織学的評価¹⁰が行われ、いずれの本剤群も病態対照群と比較して背部皮膚における炎症細胞浸潤及び痂皮の抑制が認められた一方、耳介及び前頸部皮膚では顕著な差は認められなかつた。

<表2 active BP モデルマウスにおける病態スコア及び血中抗BP180 抗体価>

投与群	病態スコア	血中抗BP180 抗体価		
		投与開始 11 日目	投与開始 18 日目	投与開始 21 日目
病態対照群	55.5±10.5	1,455.9±436.1	911.4±268.0	680.9±250.6
本剤 400mg/kg 群	40.1±30.1	1,121.8±526.8	597.2±358.4*	589.2±348.8
本剤 2,000mg/kg 群	37.4±16.7	937.8±364.8*	558.8±348.4*	623.8±376.3

n=9~11、平均値±標準偏差

* : p<0.05 (vs.病態対照群 : 一元配置分散分析)

<審査の概略>

薬理作用について

申請者は、本剤の薬理作用について以下のように説明している。

本剤の水疱性類天疱瘡に対する作用機序は解明されていない。しかし、水疱性類天疱瘡は、BP180 を主要抗原とする抗表皮基底膜部自己抗体により表皮下水疱を形成する自己免疫疾患であることから、本剤は他の自己免疫疾患と同様の作用機序により効果を発揮すると考える。免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG 療法) の作用機序に関しては以下のようない報告¹¹がなされている。

- ・B 細胞に発現する抑制性 Fc γ 受容体に対し IgG が作用すると、B 細胞が抑制され、抗体産生が低下すること。
- ・胎児性 Fc 受容体（以下、「FcRn」）は血中 IgG をリサイクリングする働きを担っており、当該受容

⁸ BP180 ヒト化免疫不全マウスに、ヒト BP180 発現マウス表皮を植皮し免疫された野生型マウスの脾細胞を尾静脈内投与し、体内で病原性抗体の産生を維持させることで、水疱性類天疱瘡を発症させた (J Immunol 184: 2166-2174, 2010)

⁹ マウスの各器官の体表面積における傷害範囲割合と各器官に配分された点数との積の合計点を病態スコアとした（各器官に配分された点数：耳 5 点、口鼻周囲 5 点、眼周辺含む頭頸部 10 点、前肢 10 点、後肢 20 点、尾 10 点、胴部 40 点）

¹⁰ 各組織（耳介、前頸部皮膚、背部皮膚）における炎症性細胞浸潤、表皮肥厚、潰瘍、痂皮、表皮剥離の程度を 5 段階で評価

¹¹ N Engl J Med 367: 2015-2025, 2012

体に結合した IgG は細胞内で分解されず、再度血中に移行する。IgG の大量投与により FcRn が完全に飽和されると、自己抗体（今般提出された試験では SG-IgG が相当）の分解が促進されること。これらを考慮すると、今般提出した効力を裏付ける試験において認められた血中抗 BP180 抗体価の低下、それに伴う病態の進展遅延及び軽減については、本剤の B 細胞における抗体産生に対する抑制作用及び FcRn を介する自己抗体のリサイクリングに対する抑制作用が主に関与していると推察される。

また、今般提出された passive transfer BP モデルマウスを用いた試験において、病態対照群と比較して本剤群で表皮剥離率に有意差が認められなかった理由について、申請者は以下のように説明している。

当該モデルマウスでは、SG-IgG が BP180 に結合すると、BP180 が炎症反応を介して傷害され、表皮強度を保つために必要な量を下回った際に表皮剥離が生じると考えられる。いずれの本剤群でも抗 BP180 抗体価を減少させることはできたものの、表皮強度を保てるだけの BP180 量を下回ったため、表皮剥離が生じたものと推察される。

機構は、active BP モデルマウスを用いた試験において、病態対照群と比較して本剤群で投与開始 35 日目の病態スコア及び投与開始 21 日目の血中抗 BP180 抗体価に有意差が認められなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

病態スコアについては、いずれの本剤群でも病態対照群と比較して軽度の病態スコアの改善を示したものの、予備試験結果から想定していた以上にばらつきが大きくなつたことから、有意差は認められなかつたと考えられる。また、投与開始 21 日目の血中抗 BP180 抗体価については、病態対照群における抗 BP180 抗体価は投与開始 11 日目をピークとし、その後は経時的に低下しており、投与開始 21 日目における抗 BP180 抗体の絶対量が少なくなつてゐるため、本剤投与による差が検出されなかつたと考えられる。

また、機構は、active BP モデルマウスを用いた試験における病理組織学的評価において、病態対照群と比較して本剤群で背部皮膚における炎症細胞浸潤及び痴皮の抑制が認められた一方、耳介及び前頸部皮膚では顕著な差は認められなかつた理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

当該モデルマウスにおいて、耳介及び前頸部皮膚は病変が顕著に表れやすい部位と考えられる。マウス耳介は表皮真皮が薄い上に毛が存在しないこと、また前肢が届く範囲のため、マウスによる用手的な搔破の影響も受けやすいことから、炎症反応が強くなりやすい部位と考えられる。そのため、投与開始 35 日目における耳介や頸部皮膚の病変は重度の組織障害となっており、本剤の効果が認められなかつたと推察される。各部位における病理組織学的評価の程度は、各部位の病態スコアの程度とほぼ同様の傾向が認められること、投与開始 14 日目の耳介における病態スコアは病態対照群と比較して本剤群で低く、病態の進行を抑制する傾向が認められたことから、より軽症の段階で病理組織学的評価を実施していれば、耳介及び頸部皮膚でも本剤の効果が認められた可能性がある。一方、背部皮膚については、マウスによる用手的な搔破の影響等を受けにくいつから、本剤の効果が認められたと考える。

機構は、以下のように考える。

今般提出された試験成績から、本剤による IgG 大量投与により血中の病原性抗体価を低下させる

ことは示されている。今般提出された passive transfer BP モデルマウス及び active BP モデルマウスでは病態対照群と比較して本剤群で有意な病態改善は認められなかつたが、申請者の考査は理解でき、一定の改善傾向は認められていること、水疱性類天疱瘡は病原性の自己抗体が自己組織を傷害する疾患であることから、本剤が病原性抗体の低下作用を介して水疱性類天疱瘡の病態を改善することは期待できる。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要、並びに臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験成績に関する新たな資料は提出されていない。

(ii) 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 II 相試験 (NPB-01-06/E-01) 及び国内第 III 相試験 (NPB-01-06/C-01) の成績が提出された。

なお、両試験では、患者の臨床症状の評価には、「臨床症状のスコア」が用いられた（表 3）。

<表 3 臨床症状のスコア（水疱性類天疱瘡の重症度判定基準^{a)}を改変）>

項目 スコア	皮膚病変部の面積 ^{b)} (水疱部、びらん部・紅斑部の合計面積)	水疱の新生数/日
0	なし	なし
1	5%未満	ときどき ^{c)}
2	5%以上～15%未満	1～4 個
3	15%以上	5 個以上

a) 厚生労働科学研究費補助金 難治性皮膚疾患克服研究事業「診断治療ガイドライン 2008」
(稀少難治性疾患に関する調査研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書 平成 17～19 年度
総合研究報告書 別添資料 1. 平成 20 年 3 月 p.17)

b) 全体表面積に対する比率 (%)

c) 毎日ではないが、1 週間のうち時折水疱の新生がみられるもの

また、両試験の有効性評価には「PDAI (Pemphigus Disease Area Index) を用いたスコア」が用いられた（表 4）。

<表4 PDAI を用いたスコア>

部位	皮膚 (12カ所) 耳、鼻、顔（耳・鼻を除く）、 頸部、胸部、腹部、背部、臀部、 上肢、手、下肢、足、陰部	頭皮 (1カ所) 頭皮	粘膜 (12カ所) 眼、鼻腔、頬粘膜、硬口蓋、軟口蓋、 上歯肉、下歯肉、舌、口腔底、口唇、 後咽頭、外陰部
点数	〈びらん／水疱又は新しい紅斑〉 0点：なし 1点：1～3個かつ長径2cm超の 皮疹は1個以下 2点：2～3個かつ長径2cm超の 皮疹が2個以上 3点：4個以上かつ長径6cm超 の皮疹はない 5点：4個以上又は長径6cm超 の皮疹が1個以上 10点：4個以上又は長径16cm超 の皮疹が1個以上あるいは 領域全体に認める	〈びらん／水疱又は新しい紅斑〉 0点：なし 1点：1/4領域に皮疹が限局 2点：1/2領域に皮疹が限局 3点：3/4領域に皮疹が限局 4点：頭皮全体に認める 10点：少なくとも長径6cmの皮 疹が1個以上	〈びらん／水疱〉 0点：なし 1点：1個 2点：2～3個 5点：4個以上または長径2cm超 の粘膜疹が2個以上 10点：領域全体に認める

	びらん／水疱	新しい紅斑	びらん／水疱 又は新しい紅斑
皮膚	A1	A2	A3
頭皮	B1	B2	B3
粘膜	C	-	-

注：スコア A～C は各部位を合計したもの
PDAI を用いたスコア=A3+B3+C (第 II 相及び第 III 相試験)
PDAI を用いた (びらん／水疱) スコア=A1+B1+C (第 III 相試験)
PDAI を用いた (新しい紅斑) スコア=A2+B2 (第 III 相試験)

(1) 国内第 II 相試験 (5.3.5.1-1 : NPB-01-06/E-01 試験 <20■年■月～20■年■月>)

20歳以上の、ステロイド療法¹²により臨床症状の改善が認められなかつた(表3の臨床症状のスコアがいずれも1点以上)¹³水疱性類天疱瘡患者¹⁴ (目標症例数20例)を対象に、献血グロベリン-Ⅰ静注用500mg、同静注用2500mg、同静注用5000mg(以下、「本剤」)の有効性及び安全性を探索的に検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内16施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤400mg/kgを1日1回5日間(治験薬投与期)、点滴静脈内投与することとされ、治験薬投与から8週後までが治験薬投与後観察期、8週以降24週後までが経過観察期とされた。なお、治験薬投与前観察期(7～14日間)から治験薬投与後観察期まで血漿交換療法とステロイドパルス療法は禁止とされたが、プロトコール・オフ¹⁵後は実施可能とされた。

総投与症例22例(プラセボ群12例及び本剤群10例)全例がFull Analysis Set(以下、「FAS」)及びPer Protocol Set(以下、「PPS」)並びに安全性解析対象集団とされ、FAS及びPPSが有効性解析対象集団とされた。中止例は、経過観察期に本剤群で中止した2例で、中止理由の内訳は、「死亡」及び「今後の来院可否が不確実であるため」各1例であった。

有効性について、「治験薬投与期1日目並びに治験薬投与後観察期15日目及び57日目におけるPDAIを用いたスコアの合計」は表5のとおりであった。また、治験薬投与後観察期57日目におけるプロトコール・オフ率は、プラセボ群33.3%(4/12例)及び本剤群10.0%(1/10例)であった。

¹² プレドニゾロン換算で20mg/日以上投与

¹³ 治験薬投与前観察期1日目の臨床症状のスコアがいずれも1点以上、かつ、治験薬投与前観察期1日目と最終日の実測値を比較して、以下の1)及び2)を満たす患者

1) 皮膚病変部の面積(実測値)が不变又は増加、2)水疱の新生数(実測値)が不变又は増加

¹⁴ 同意取得後、水疱性類天疱瘡に対する治療法(外用剤も含むステロイド剤、免疫抑制剤、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ニコチニ酸アミド、ジアフェニルスルホン(DDS)等)を追加・変更することなく継続されている患者

¹⁵ 臨床症状が不变又は悪化の場合、治験責任医師又は治験分担医師が実施中の治療法を増強せざるを得ないと判断した時点

<表5 治験薬投与期1日目並びに治験薬投与後観察期15日目及び57日目におけるPDAIを用いたスコア^{a)}の合計(FAS)>

		プラセボ群 (12例)		本剤群 (10例)	
		実測値	1日目からの変化量	実測値	1日目からの変化量
治験薬投与期	1日目	39.8±22.8	-	25.6±25.1	-
治験薬投与後	15日目	24.9±28.9	-14.9±21.9	5.40±7.75	-20.2±21.4
観察期	57日目	15.7±28.5	-24.2±27.4	5.89±15.5 ^{b)}	-20.4±26.3 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与期および治験薬投与後観察期においてプロトコール・オフとなった症例は、Last Observation carried forward 法 (LOCF) により欠測値を補完した

b) 治験薬投与後観察期57日目の所定の検査の欠測のために1例が解析から除外された

安全性について、有害事象¹⁶⁾はプラセボ群 83.3% (10/12 例) 及び本剤群 100.0% (10/10 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表6のとおりであった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）はプラセボ群 41.7% (5/12 例) 及び本剤群 60.0% (6/10 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は本剤群の「血小板数減少」 20.0% (2/10 例) であった。

<表6 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象>

有害事象	プラセボ群 (12例)		本剤群 (10例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	83.3%	10	100.0%	10
鼻咽頭炎	8.3%	1	30.0%	3
類天疱瘡	25.0%	3	20.0%	2
下痢	16.7%	2	20.0%	2
低カリウム血症	8.3%	1	20.0%	2
浮動性めまい	8.3%	1	20.0%	2
発熱	8.3%	1	20.0%	2
血小板数減少	8.3%	1	20.0%	2
便秘	0%	0	20.0%	2
肝機能異常	0%	0	20.0%	2
背部痛	0%	0	20.0%	2
高脂血症	33.3%	4	10.0%	1
クッシング様	25.0%	3	10.0%	1
糖尿病	16.7%	2	10.0%	1
尿異常	16.7%	2	10.0%	1
倦怠感	16.7%	2	10.0%	1
擦過傷	16.7%	2	0%	0

MedDRA/J ver12.0

死亡例は本剤群で 1 例（「大動脈破裂」）認められたが、投与後 4 カ月以上経過して発現しており、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で 16.7% (2/12 例：「冠動脈狭窄」及び「類天疱瘡」各 1 例) 及び本剤群で 50.0% (5/10 例：「急性胆嚢炎」、「類天疱瘡」、「高カリウム血症」、「十二指腸潰瘍」及び「圧迫骨折・恶心・嘔吐」各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の治験中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 国内第III相試験 (5.3.5.1-2.1 : NPB-01-06/C-01 試験 <20■年■月～20■年■月>)

¹⁶⁾ 治験薬投与開始から治験薬投与開始後 169 日目までに観察された有害事象

20 歳以上の、ステロイド療法¹⁷により臨床症状の改善が認められなかつた¹⁸水疱性類天疱瘡患者¹⁹（目標症例数 56 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 53 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 400mg/kg を 1 日 1 回 5 日間（治験薬投与期）、点滴静脈内投与するとされ、治験薬投与開始から 8 週後までが治験薬投与後観察期とされた。なお、治験薬投与前観察期（10～21 日間）から治験薬投与後観察期まで血漿交換療法とステロイドパルス療法は禁止とされたが、プロトコール・オフ¹⁵後は実施可能とされた。

総投与症例 56 例（プラセボ群 27 例及び本剤群 29 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 15 例（プラセボ群 6 例及び本剤群 9 例）であり、中止理由の内訳は、「治験責任医師等の判断」5 例（プラセボ群 2 例及び本剤群 3 例）、「有害事象」4 例（プラセボ群及び本剤群各 2 例）、「盲検性確保の観点から院内測定不可とされていた IgG、総蛋白又は A/G 比を院内で測定」3 例（プラセボ群 1 例及び本剤群 2 例）、「併用禁止薬投与」1 例（プラセボ群 1 例）、「併用禁止療法実施」1 例（本剤群 1 例）、「悪化・不变に該当しないが治験責任医師が治療の増強が必要と判断」1 例（本剤群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「治験薬投与後観察期 15 日目の PDAI を用いたスコア」は表 7 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的な有意差は認められなかつた（p=0.089、有意水準両側 5%、対応のない t 検定）。

<表 7 治験薬投与後観察期 15 日目の PDAI を用いたスコア（FAS）>

	プラセボ群（27 例）	本剤群（29 例）	p 値 ^{b)}
治験薬投与期 1 日目	46.3±26.5	46.6±28.2	-
治験薬投与後観察期 15 日目 ^{a)}	32.3±31.5	19.8±22.2	p=0.089

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与期および治験薬投与後観察期において中止あるいはプロトコール・オフとなった症例は、last observation carried forward 法（LOCF）により欠測値を補完した

b) 有意水準両側 5%、対応のない t 検定

安全性について、有害事象²⁰はプラセボ群 88.9%（24/27 例）及び本剤群 86.2%（25/29 例）に、副作用はプラセボ群 18.5%（5/27 例）及び本剤群 37.9%（11/29 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 8 及び表 9 のとおりであった。

¹⁷ プレドニゾロン換算で 0.4mg/kg/日以上投与

¹⁸ PDAI を用いたスコア（表 4）について、以下のいずれも満たす場合

- ・治験薬投与前観察期 1 日目が 10 点以上

- ・治験薬投与前観察期 1 日目と最終日（10～21 日目）を比較し改善が認められない場合、又は、治験薬投与前観察期 7 日間以上経過後に 1 日目と比較し 10 点以上上昇した場合、あるいは治験薬投与前観察期 7 日間以上経過後に 1 日目の臨床症状スコア（表 3）合計と比較して 2 点以上上昇した場合（1 日目のスコアが 3 点以上の場合は実測値が増加すればスコアは 1 点上昇とする）

¹⁹ 同意取得後、水疱性類天疱瘡に対する治療法（外用剤も含むステロイド剤、免疫抑制剤、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ニコチン酸アミド、ジアフェニルスルホン（DDS）等）を追加・変更することなく継続されている患者

²⁰ 治験薬投与開始から治験薬投与開始後 57 日目までに観察された有害事象

<表8 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象>

有害事象	プラセボ群 (27例)		本剤群 (29例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	88.9%	24	86.2%	25
類天疱瘡	37.0%	10	17.2%	5
低血糖症	7.4%	2	13.8%	4
肝障害	3.7%	1	13.8%	4
高血圧	11.1%	3	10.3%	3
便秘	11.1%	3	10.3%	3
発熱	0%	0	10.3%	3
血中乳酸脱水素酵素增加	0%	0	10.3%	3
血小板数減少	0%	0	10.3%	3
口腔カンジダ症	18.5%	5	6.9%	2
鼻咽頭炎	7.4%	2	6.9%	2
下痢	3.7%	1	6.9%	2
肝機能異常	3.7%	1	6.9%	2
擦過傷	3.7%	1	6.9%	2
血圧上昇	3.7%	1	6.9%	2
結膜出血	0%	0	6.9%	2
褥瘡性潰瘍	14.8%	4	0%	0
サイトメガロウイルス感染	7.4%	2	3.4%	1
糖尿病	7.4%	2	3.4%	1
低ナトリウム血症	7.4%	2	3.4%	1
不眠症	7.4%	2	0%	0
痔核	7.4%	2	0%	0
関節痛	7.4%	2	0%	0

MedDRA/J ver14.1

<表9 いずれかの群で2例以上に認められた副作用>

有害事象	プラセボ群 (27例)		本剤群 (29例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	18.5%	5	37.9%	11
肝障害	3.7%	1	10.3%	3
血小板数減少	0%	0	10.3%	3
肝機能異常	0%	0	6.9%	2
発熱	0%	0	6.9%	2
血中乳酸脱水素酵素增加	0%	0	6.9%	2

MedDRA/J ver14.1

死亡例は本剤群で1例（「ニューモシスティスジロヴェシ肺炎」²¹⁾に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で7.4%（2/27例）：「中毒性表皮壊死融解症」及び「心室性頻脈・腸壁気腫症」各1例）、本剤群で3.4%（1/29例）：「腸炎」1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の治験中止に至った有害事象は、プラセボ群で7.4%（2/27例）、本剤群で3.4%（1/29例）に認められた²²。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

²¹ 本剤投与終了後8日目に「ニューモシスティスジロヴェシ肺炎」を来たし、発現後35日目にMRSAによる細菌性肺炎及び敗血症のため死亡に至った。当該症例は原疾患治療のためステロイド治療が行われていたことから、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎はステロイドの長期使用に伴い発症した日和見感染と考えられた

²² 内訳は、プラセボ群で「精神病性障害」及び「中毒性表皮壊死融解症」各1例、本剤群で「好中球数減少」1例

国内外のガイドラインや教科書等（表 10）において、ステロイド剤等で効果不十分あるいは副作用により使用困難な重症の水疱性類天疱瘡患者に対して、免疫グロブリン大量静注療法（以下、「IVIG 療法」）が推奨されている。

＜表 10 水疱性類天疱瘡患者に対する免疫グロブリン製剤の治療に関する記載について＞

ガイドライン（国内）
診断治療ガイドライン 2008 稀少難治性疾患に関する調査研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書 平成 17～19 年度総合研究報告書 別添資料 1. 平成 20 年 3 月 p.15-33 水疱性類天疱瘡の治療はステロイド内服が主体であるが、難治例ではステロイドパルス療法、各種免疫抑制薬、血漿交換療法、IVIG 療法、インターフェロンガンマ療法などを併用する。 ステロイド内服や免疫抑制薬に反応しない重症例に、IVIG 療法の併用は有用である（C1：行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない）。
ガイドライン（海外）
European Dermatology Forum Guideline Subcommittee. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology (Eur J Dermatol. 19:90-98, 2009) 重症の水疱性類天疱瘡患者に対しては適応となるかもしれない（エビデンスレベル III、推奨度 B）。既存治療で効果がない場合の追加治療とし、2g/kg を 2～5 日に分けて投与する。
British Association of dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012 (Br J Dermatol 167:1200-1214, 2012) 小規模なレトロスペクティブ調査及び症例報告が合計 41 例ある。ステロイドや免疫調節薬で効果不十分な重症の水疱性類天疱瘡患者に対して、2g/kg を 3 日に分けて投与する（エビデンスレベル III（症例報告等）、推奨度 D（エビデンス 3、4、2+の試験から推定される根拠又は正式なコンセンサスがある））。
National Blood Authority. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. 2nd ed. 2012 ステロイドや免疫抑制療法に抵抗性の水疱性類天疱瘡患者に適用となる（カテゴリー 4a 小規模研究のみでデータは不十分）。1 カ月の治療サイクルで 2g/kg の投与で効果がある。
Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology (J Cutan Med Surg 10:205-221, 2006) 既存治療の副作用が重篤であった水疱性類天疱瘡患者 15 人に 2g/kg/cycle を投与し有効であったとの報告、重症の水疱性類天疱瘡患者 10 人に投与した報告より、既存治療不応あるいは禁忌の場合に使用することを支持する限定的なエビデンスがある（エビデンスレベル 4）。
Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases (Arch Dermatol 139:1051-1059, 2003) 5 報の英語文献では、ステロイド等の既存治療に反応せず免疫グロブリンが投与された水疱性類天疱瘡患者合計 32 例中 27 例で効果があり副作用は少なかったとされている。
教科書（国内）
標準皮膚科学 第 10 版 医学書院, 2013 p.241-243 難治例ではステロイドパルス療法、各種免疫抑制薬、血漿交換療法、IVIG 療法を併用する。
教科書（海外）
Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Eighth edition. McGraw Hill Medical, 2012 p.608-616 血漿交換、IVIG 療法、メトトレキサート、レフルノミド、クロラムブシルが有効との小規模な報告がある。

本邦で実施された「水疱性類天疱瘡に対する免疫グロブリン大量静注療法の実態調査²³」では、IVIG 療法の治療選択肢としての必要性について回答が得られた施設のうち 99.0% (95/96 施設) が「必要である」と回答した。また、IVIG 療法の有効性及び安全性に関する情報が得られた 90 例について、「非常に有効」 31.1% (28/90 例)、「有効」 46.7% (42/90 例)、「やや有効」 14.4% (13/90 例) 及び「無効」 7.8% (7/90 例) であり、安全性は「副作用なし」が 92.2% (83/90 例)、「副作用あり」が 7.8% (7/90 例) であった。

機関は、IVIG 療法は国内外においてステロイド剤等で効果不十分な水疱性類天疱瘡患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられており、本邦においても一定の使用実績があることを確認し

²³ 新薬と臨床 63: 50-59, 2014

た。また、第 III 相試験成績を踏まえると、本剤はステロイド剤を使用しても病状が悪化し、効果不十分な水疱性類天疱瘡患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

(2) 有効性について

機構は、1)～3) の検討より、第 III 相試験において主要評価項目である「治験薬投与後観察期 15 日目の PDAI を用いたスコア」について本剤のプラセボに対する優越性は示されていないものの、本剤投与により PDAI を用いたスコア、びらん／水疱及び紅斑、並びに臨床症状等が改善する傾向が認められたことから、本剤の有効性は示唆されていると考える。

本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 第 III 相試験の主要評価項目について

申請者は、第 III 相試験の主要評価項目である「治験薬投与後観察期 15 日目の PDAI を用いたスコア」の設定理由及び結果について、以下のように説明している。

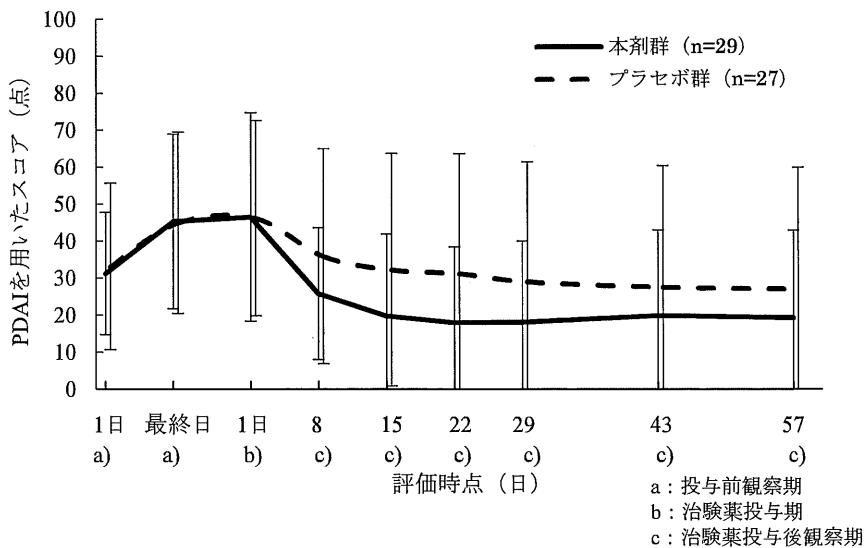
水疱性類天疱瘡における薬効評価指標は確立していないことから、本剤の臨床試験における評価指標として、類縁疾患である天疱瘡において国際的に用いられている PDAI を用いることが可能か検討した。第 II 相試験において「PDAI を用いたスコア」は、多くの評価時点においてプラセボ群に比べて本剤群で低い傾向が認められた。この結果は、「臨床症状のスコアの合計」等の結果とほぼ同様であり、評価指標間で大きなずれはなかった。したがって、第 III 相試験では「PDAI を用いたスコア」を主要評価項目として設定した。また、評価時期については、水疱性類天疱瘡の治療では一般的に約 2 週間で薬剤の治療効果が認められない場合には追加治療を行うことが多く、2 週間程度で臨床症状の改善が認められることは臨床的に意味があることから、治験薬投与後観察期 15 日目に評価することとした。

第 III 相試験において、主要評価項目である「治験薬投与後観察期 15 日目の PDAI を用いたスコア」は表 7 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で統計的な有意差は認められなかった。この理由は、第 III 相試験では、第 II 相試験と比べて重症の患者（「PDAI を用いたスコア」が大きな患者）が登録されたことにより、目標症例数を算出する際に使用した「PDAI を用いたスコア」の各群共通の標準偏差が、第 II 相試験の 16.6 に比べ 27.1 と大きくなつたため、検出力が不足したことによると考えられた。

第 III 相試験成績を踏まえ、追加臨床試験の実施について検討を行った。第 III 相試験成績から算出された必要症例数は 180 例であるが、本邦における IVIG 療法の適応対象となる患者は、治験実施医療機関へのアンケートによると水疱性類天疱瘡患者のうち約 10% の 600～630 例程度であり、さらに第 III 相試験の登録基準を満たす症例は 200～210 例程度と想定された。第 II 相試験及び第 III 相試験で治験薬が投与された患者は対象外となること、治験実施可能な施設は限られること等も考慮すると、組入れ可能な患者は極めて少なく、第 III 相試験（56 例）に ■ 年間を要したこととも踏まえると、追加臨床試験の実施は困難である。

第 III 相試験成績について、事後的ではあるものの「治験薬投与期 1 日目（投与前）の PDAI を用いたスコア」を共変量とした共分散分析を実施した結果、「治験薬投与後観察期 15 日目の PDAI を用いたスコア」の最小二乗平均値は、プラセボ群では 32.4 点であるのに対し本剤群では 19.7 点と低値であった（共分散分析による検定、 $p=0.041$ ）。

また、第 III 相試験における PDAI を用いたスコア（実測値）の推移²⁴は図 1 のとおりであり、治験薬投与後観察期 57 日目まで本剤群はプラセボ群に比べて低値で推移していた。



<図 1 PDAI を用いたスコア（実測値）の推移（平均値土標準偏差）（FAS）>

以上より、第 III 相試験の「PDAI を用いたスコア」の結果から、本剤の治療効果は示唆されていると考える。

機構は、以下のように考える。

水疱性類天疱瘡の薬効評価において確立した指標がないこと、また、第 II 相試験成績を踏まえると、第 III 相試験の主要評価項目を「治験薬投与後観察期 15 日目の PDAI を用いたスコア」とすることは理解できる。

第 III 相試験の「治験薬投与後観察期 15 日目の PDAI を用いたスコア」の主たる解析について本剤のプラセボに対する優越性は検証されておらず、本来であれば追加臨床試験を実施することが適切である。しかし、本邦における患者数を考慮すると追加臨床試験の実施は困難である。

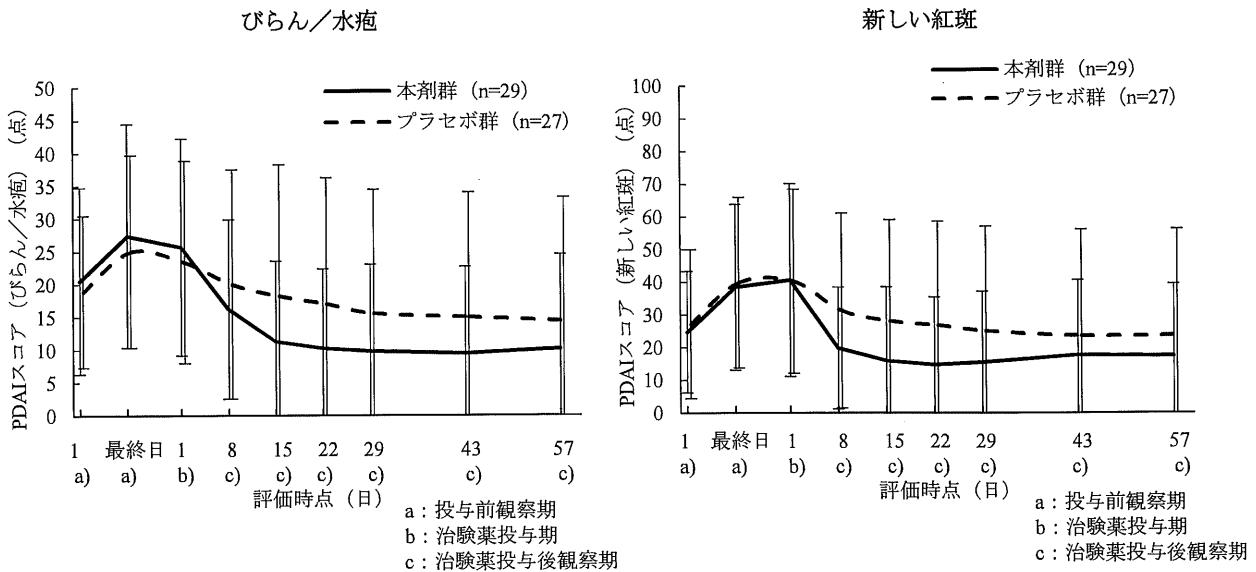
第 III 相試験において「治験薬投与後観察期 15 日目の PDAI を用いたスコア」では本剤群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかったものの、PDAI を用いたスコア（実測値）の推移（図 1）において、治験薬投与開始後から治験薬投与後観察期 57 日目まで、本剤群は一貫してプラセボ群よりも低値を示しており、本剤により PDAI を用いたスコアが改善される傾向は示唆されていると判断した。

2) 第 III 相試験の主な副次評価項目について

① びらん／水疱及び新しい紅斑の推移について

PDAI を用いたスコア（実測値）を構成する、びらん／水疱及び新しい紅斑のスコアの推移²⁴は図 2 のとおりであり、本剤群はプラセボ群に比べて低値で推移していた。

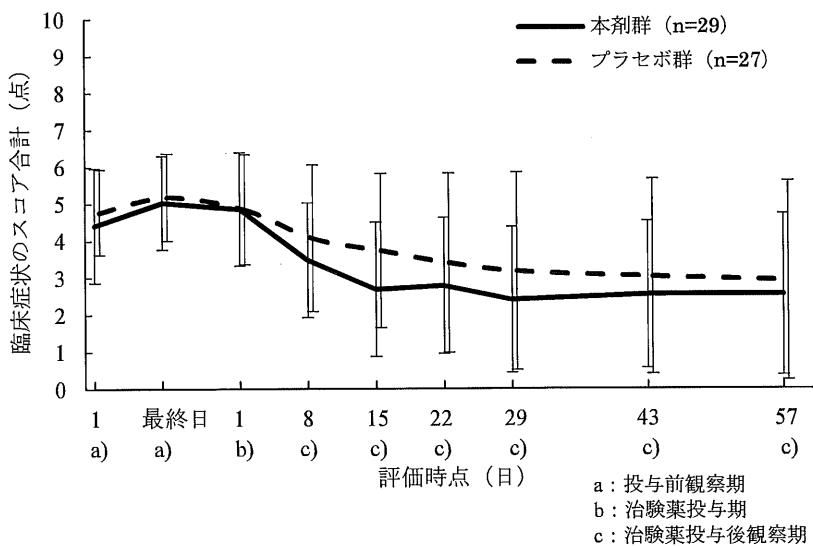
²⁴ 中止及びプロトコール・オフ後は該当時点のデータで補完 (LOCF)



<図2 PDAIを用いたスコア（びらん／水疱、新しい紅斑）（実測値）の推移（平均値±標準偏差）（FAS）>

② 臨床症状のスコアの推移について

臨床症状のスコア（表3）合計（実測値）の推移²⁴は図3のとおりであり、本剤群はプラセボ群に比べて低値で推移していた。



<図3 臨床症状のスコア合計（実測値）の推移（平均値±標準偏差）（FAS）>

機構は、「びらん／水疱及び新しい紅斑の推移」及び「臨床症状のスコア合計の推移」について、探索的な検討ではあるものの、「PDAIを用いたスコア」と同様に、本剤群ではプラセボ群と比較して一貫して低値を示すことを確認した。

3) 投与前の重症度別の有効性について

治験薬投与前の重症度別の有効性は表11のとおりであり、「PDAIを用いたスコア」では、いずれの集団においても、本剤群はプラセボ群に比べて治験薬投与後観察期15日目の「PDAIを用いた

スコア」は低い傾向が認められた。また、「臨床症状スコア」については、5以下の集団と6の集団のいずれにおいても、同様の傾向が認められた。

<表11 投与前スコア別の治験薬投与後観察期15日目のPDAIを用いたスコア(FAS)>

治験薬投与前観察期最終日のスコア		プラセボ群	本剤群
PDAIを用いたスコア	10~24点	12.1±16.8(8例)	5.7±5.7(7例)
	25~39点	34.7±38.7(3例)	16.0±10.1(4例)
	40~54点	41.1±32.5(7例)	21.0±18.9(9例)
	55~69点	32.8±23.2(5例)	23.2±18.6(5例)
	70点~	55.0±46.6(4例)	41.3±43.5(4例)
	5以下	20.8±30.0(11例)	12.3±16.6(15例)
臨床症状スコア合計		6	40.3±31.0(16例)
平均値±標準偏差			

機構は、各スコア別の患者数は少ないものの、いずれの集団においても、本剤群はプラセボ群と比較してスコアが低値を示していることから、水疱性類天疱瘡患者において重症度に関わらず本剤の有効性は期待できると考える。

(3) 安全性について

機構は、以下の1)及び2)の検討より、水疱性類天疱瘡における本剤の安全性に大きな問題はなく、天疱瘡等と同様の安全対策を講じることで許容可能と考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 臨床試験における有害事象の発現状況（併合解析）

第II相試験及び第III相試験を併合解析したデータにおける有害事象の発現状況は表12のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、臨床的に大きな問題となる傾向は認められなかった。また、重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群10.3%（4/39例）及び本剤群17.9%（7/39例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されており、特定の重篤な有害事象が発現する傾向は認められなかった。

<表 12 いざれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現割合（第 II 相及び第 III 相試験の併合解析データ）>

有害事象	プラセボ群 (39 例)		本剤群 (39 例)		有害事象	プラセボ群 (39 例)		本剤群 (39 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全体	87.2%	34	89.7%	35	血圧上昇	5.1%	2	5.1%	2
副作用	25.6%	10	43.6%	17	蕩疹	2.6%	1	5.1%	2
類天疱瘡	33.3%	13	17.9%	7	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2.6%	1	5.1%	2
鼻咽頭炎	7.7%	3	12.8%	5	挫傷	2.6%	1	5.1%	2
便秘	7.7%	3	12.8%	5	低アルブミン血症	0%	0	5.1%	2
発熱	2.6%	1	12.8%	5	亜鉛欠乏	0%	0	5.1%	2
血小板数減少	2.6%	1	12.8%	5	結膜出血	0%	0	5.1%	2
下痢	7.7%	3	10.3%	4	上気道の炎症	0%	0	5.1%	2
低血糖症	5.1%	2	10.3%	4	中毒性皮疹	0%	0	5.1%	2
肝機能異常	2.6%	1	10.3%	4	背部痛	0%	0	5.1%	2
肝障害	2.6%	1	10.3%	4	リンパ球数減少	0%	0	5.1%	2
口腔カンジダ症	15.4%	6	7.7%	3	低ナトリウム血症	7.7%	3	2.6%	1
高血圧	10.3%	4	7.7%	3	不眠症	5.1%	2	2.6%	1
低カリウム血症	2.6%	1	7.7%	3	嘔吐	5.1%	2	2.6%	1
血中乳酸脱水素酵素增加	0%	0	7.7%	3	関節痛	5.1%	2	2.6%	1
クッシング様	10.3%	4	5.1%	2	尿異常	5.1%	2	2.6%	1
糖尿病	10.3%	4	5.1%	2	褐色潰瘍	10.3%	4	0%	0
高脂血症	10.3%	4	5.1%	2	裂傷	7.7%	3	0%	0
擦過傷	7.7%	3	5.1%	2	痔核	5.1%	2	0%	0
サイトメガロウイルス感染	5.1%	2	5.1%	2	皮膚炎	5.1%	2	0%	0
浮動性めまい	5.1%	2	5.1%	2	尿中ブドウ糖陽性	5.1%	2	0%	0
倦怠感	5.1%	2	5.1%	2	白血球数増加	5.1%	2	0%	0

MedDRA/J ver14.1

2) 既承認の効能・効果との比較

申請者は、水疱性類天疱瘡の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

水疱性類天疱瘡と本剤の既承認効能・効果のうち、類縁疾患である天疱瘡の国内臨床試験における有害事象の発現状況を比較した。天疱瘡患者を対象とした国内臨床試験²⁵における有害事象の発現割合は 82.9% (34/41 例) であり、10%以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」19.5% (8/41 例) 、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」17.1% (7/41 例)、「天疱瘡」12.2% (5/41 例) であった一方、水疱性類天疱瘡患者を対象とした国内臨床試験における有害事象の発現状況は表 12 のとおりであり、有害事象の発現プロファイルに大きな差異はなかった。また、いざれも自己免疫が関与する疾患であり、その治療法に関してもステロイド剤及び免疫抑制剤等が主体となることから、既存治療と併用した際に発現する有害事象の発現プロファイルについても両疾患間で大きな差異は生じないと推察される。

さらに、今般提出した第 II 相試験及び第 III 相試験で認められた副作用は概ね既承認効能で発現が認められている既知の事象であることから、現時点では水疱性類天疱瘡において新たな対応が必要となる安全性上の問題は特段ない。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で検討された症例数は限られていることに留意する必要はあるものの、水疱性類天疱瘡患者における本剤の安全性プロファイルは、天疱瘡患者と比較して臨床的に問題となるような差異

²⁵ 200mg/kg 群 (20 例) と 400mg/kg 群 (21 例) の併合解析データ

は認められていないこと等から、水疱性類天疱瘡においても天疱瘡等と同様の安全対策を講じることで、安全性は忍容可能である。

なお、本剤はヒト血液を原料としており、未知のウイルス等の感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本剤の使用については治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめる必要がある。

(4) 効能・効果について

ステロイド療法で効果不十分な水疱性類天疱瘡患者を対象とした第 III 相試験成績等から、本剤の有効性は示唆され、安全性は忍容可能であったことに加え、IVIG 療法は国内外においてステロイド剤で効果不十分な水疱性類天疱瘡患者に対して一定の使用実績があることを考慮すると、機構は、本剤の効能・効果を申請のとおり「水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」とすることは妥当と考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

米国の Consensus Statement²⁶において、水疱性類天疱瘡に対する IVIG 療法は 1 サイクルあたり 2g/kg を投与することで効果が期待できるとされている。また、天疱瘡患者を対象とした臨床試験において、本剤 400mg/kg/日を 5 日間連日投与したときの有効性が確認されており、水疱性類天疱瘡及び天疱瘡は、病因となる自己抗体は異なるものの、両疾患とも自己抗体が表皮成分である抗原に結合することが引き金となり水疱が形成される自己免疫性水疱症であること等から、第 II 相試験の用法・用量は本剤 400mg/kg/日を 5 日間連日投与と設定した。第 II 相試験の結果、本剤 400mg/kg/日を 5 日間連日投与したときの有効性が示唆され、また安全性プロファイルは既承認効能と類似していたことから、第 III 相試験においても同様の用法・用量を設定した。第 III 相試験成績より、本剤 400mg/kg/日を 5 日間連日投与したときの有効性が示唆され、また安全性プロファイルは既承認効能と大きな違いはなく、重篤な副作用は発現していないことから、新たに懸念すべき安全性上の問題はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

第 III 相試験における本剤の用法・用量を、天疱瘡の承認用法・用量及び公表文献等を参考に 400mg/kg/日を 5 日間連日投与と設定したことは理解できる。第 III 相試験成績より、本剤の有効性は示唆され、安全性に特段の問題は認められなかったことから、ステロイド剤で効果不十分な水疱性類天疱瘡患者に対する用法・用量を第 III 相試験の用法・用量に準じて設定することに特段の問題はない。

(6) 製造販売後の検討事項について

本剤の臨床試験成績等を踏まえると、本申請に関する医薬品リスク管理計画において、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

²⁶ Arch Dermatol 139:1051-1059, 2003

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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、5.3.5.1-2.1）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

提出された資料から、機構は、ステロイド剤で効果不十分な水疱性類天疱瘡に対する本剤の有効性は示唆され、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。本剤は、ステロイド剤で効果不十分な水疱性類天疱瘡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る。また機構は、有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について、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 27 年 10 月 9 日

I. 申請品目

[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 26 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）有効性及び臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。

ステロイド療法により臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者を対象とした第 III 相試験（NPB-01-06/C-01 試験）では、主要評価項目である「治験薬投与後観察期 15 日目の PDAI を用いたスコア」について本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった。第 III 相試験において、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されていないことから、本来であれば追加臨床試験を実施することが適切である。しかし、本邦において本剤の投与対象となる水疱性類天疱瘡の患者数は限られており、追加臨床試験の実施は困難であった。

第 III 相試験において、PDAI を用いたスコア（実測値）の推移は、治験薬投与開始後から治験薬投与後観察期 57 日目まで、本剤群は一貫してプラセボ群よりも低値を示し、本剤投与により PDAI を用いたスコアが改善する傾向が認められた。また、びらん／水疱及び紅斑、並びに臨床症状等についても改善する傾向が認められた。

これらの点から、ステロイド剤で効果不十分な水疱性類天疱瘡患者に対する本剤の有効性は示唆されていると判断した。

また、免疫グロブリン大量静注療法（以下、「IVIG 療法」）は、国内外のガイドライン等で、ステロイド剤で効果不十分な水疱性類天疱瘡患者に対する治療選択肢の一つと位置付けられており、本邦においても一定の使用実績がある。第 III 相試験成績及び水疱性類天疱瘡治療における IVIG 療法の位置付けを踏まえると、本剤はステロイド剤を使用しても病状が悪化し、効果が不十分な水疱性類天疱瘡の患者に対する治療選択肢の一つとなると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

（2）安全性について

機構は、以下のように考える。

臨床試験で検討された症例数は限られていることに留意する必要はあるものの、水疱性類天疱瘡患者における本剤の安全性プロファイルは、天疱瘡患者と比較して特段問題となる差異は認められていないこと、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で認められた副作用は概ね既知の事象であることから、水疱性類天疱瘡においても天疱瘡等と同様の安全対策を講じることで、本剤の安全性は忍容可能である。

なお、本剤はヒト血液を原料としており、未知のウイルス等の感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本剤の使用については治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめる必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性の検討結果に加え、IVIG療法は国内外においてステロイド剤で効果不十分な水疱性類天疱瘡患者に対して一定の使用実績があることを考慮し、本剤の効能・効果に「水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」を追加すること等に特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本剤の【効能・効果】及び<効能・効果に関する使用上の注意>を以下のように設定することは差し支えないと判断した。

【効能・効果】

水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

(追加部分のみ)

<効能・効果に関する使用上の注意>

水疱性類天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤 0.4mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を 7～21 日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

(追加部分のみ)

(4) 用法・用量について

機構は、有効性及び安全性の検討結果から、ステロイド剤で効果不十分な水疱性類天疱瘡患者に対する用法・用量を第Ⅲ相試験の用法・用量に準じて設定することに特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）に対する本剤の反復投与の必要性について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤は、水疱性類天疱瘡に対する対症療法であり、一旦寛解しても再発・再燃する可能性があることから、本剤治療による改善効果が認められた後に、再度病態が悪化した患者に対しては、投与の必要性を十分に考慮した上で本剤による再治療を実施することが想定される。ただし、本剤を漫然と継続使用されることは避けるべきであること、海外ガイドラインでは約 1 カ月を

治療サイクルとすることが推奨されていること²⁷から、類縁疾患である天疱瘡と同様に、本剤投与後1ヵ月程度は本剤の追加投与を行わないように注意喚起を行うことが適切である。

以上を踏まえ、機構は、本剤の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了4週後までに認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

(追加部分のみ、下線部追加)

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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. 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパシーを含む）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）
8. 水疱性類天疱瘡（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500mgあたり、添付の溶剤（日本薬局方注射用水）10mL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200～600mg(4～12mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

²⁷ Arch Dermatol 139:1051-1059, 2003、Br J Dermatol 167:1200-1214, 2012、Eur J Dermatol. 19:90-98, 2009 等

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。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200～400mg(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、1日に人免疫グロブリンGとして200mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは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。

慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパシーを含む)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。

天疱瘡：

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。

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400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

水疱性類天疱瘡：

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。

(下線部追加)