

審査報告書

平成 28 年 11 月 14 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 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
- [一 般 名] ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G
- [申 請 者] 日本製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 4 月 28 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 500 mg、2500 mg 又は 5000 mg 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、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (6 薬 A) 第 57 号、平成 6 年 7 月 1 日付け厚生省告示第二百十四号)
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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) の運動機能低下の進行抑制 (筋力低下の改善が認められた場合) 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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果]
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. 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) の運動機能低下の進行抑制 (筋力低下の改善が認められた場合)
 7. 天疱瘡 (ステロイド剤の効果不十分な場合)
 8. 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)

9. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

10. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）¹⁾

（下線部今回追加・変更）

[用法及び用量]

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）/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。

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）の運動機能低下の進行抑制：

通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg（20 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（10 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

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：

1) 本申請の後、平成 28 年 9 月 28 日に「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」の効能・効果が承認された。

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。

水疱性類天疱瘡：

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。

ギラン・バレー症候群：

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。

(下線部今回追加)

審査報告 (1)

平成 28 年 10 月 7 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] 献血グロベニン-I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg

[一 般 名] ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G

[申 請 者] 日本製薬株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 4 月 28 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 500 mg、2500 mg 又は 5000 mg 含む用時溶解注射剤

[申請時の効能又は効果] 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. 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）の維持療法（筋力低下の改善が認められた患者）
7. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
8. 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）
9. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

（下線部今回追加・変更）

[申請時の用法及び用量] 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）/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。

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）の維持療法（筋力低下の改善が認められた患者）：

通常、人免疫グロブリン G として「1 g (20 mL) /kg 体重を 1 日間」又は「0.5 g (10 mL) /kg 体重を 2 日間連日」点滴静注を 3 週間（2～4 週間）毎に行う。

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。

水疱性類天疱瘡：

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。

（下線部今回追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 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	27
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	28

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAN	American Association of Neurology	米国神経学会
AANEM	American Association of Neuromuscular and Electrodagnostic Medicine	米国神経筋・筋電図学会
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CIDP	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
EFNS/PNS	European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society	欧州神経学会及び欧州末梢神経学会の合同タスクフォース
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GBS	Guillain-Barré Syndrome	ギラン・バレー症候群
GNDS	Guy's Neurological Disability Scale	Guy 神経学的障害スコア
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	
ISS score	INCAT sensory sum score	ISS スコア
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	経静脈的免疫グロブリン
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMN	Multifocal Motor Neuropathy	多巣性運動ニューロパチー
MRC	Medical Research Council	
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of Life	生活の質
SF-36	Short Form-36	
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

略語	英語	日本語
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		献血グロベニン-I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

CIDP は、慢性進行性又は再発・再燃性の脱髄性末梢神経障害であり、典型的な臨床症状として近位筋と遠位筋の両方に対称性の筋力低下、感覚低下及び異常感覚が認められ、下肢の脱力のために歩行障害を来し、深部反射は全般的に低下する。また MMN は、感覚障害を伴わない左右非対称性の上肢遠位優位筋力低下を主徴とする脱髄性末梢神経障害であり、運動神経において持続性の伝導ブロックが多巣性に認められる、CIDP に類似した疾患であり（日本神経学会ガイドライン¹⁾）、いずれも厚生労働省特定疾患に指定されている。

本剤は、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 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、1986 年 1 月に「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）」、1993 年 7 月に「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）」、1999 年 6 月に「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」、2008 年 10 月に「天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」、2014 年 7 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（ステロイド剤の効果不十分な場合）」、2015 年 11 月に「水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」、2016 年 9 月に「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」の効能・効果で承認されている。

海外において、2016 年 4 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。なお、本剤とは処理・精製方法が異なる人免疫グロブリン製剤が「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）の維持療法」に関連する効能・効果で承認されている。

本邦では、2013 年 12 月から申請効能に係る臨床試験が開始され、今般申請者は、「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）の維持療法」に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤は「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」²⁾を予定される効能・効果又は対象疾病として、1994 年 7 月 1 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（6 薬 A）第 57 号、平成 6 年 7 月 1 日付け厚生省告示第二百十四号）。

また、CIDP の維持療法に関連する効能・効果を有する薬剤として、本邦ではコルチゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プレドニゾン、メチルプレドニゾンが「末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）」の効能・効果で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

1) 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013. 日本神経学会「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン」作成委員会; 2013

2) 希少疾病用医薬品に指定された時点で、MMN の疾患概念は確立しておらず、CIDP の一部として診断、治療等が行われていたこと、現時点において CIDP と MMN それぞれについても希少疾病用医薬品としての指定要件を満足することから、本申請については、申請予定効能・効果全体が希少疾病用医薬品に指定されているものとして審査を行った。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤は「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・効果で承認されており、維持期治療に関する薬理作用は急性期治療に関する薬理作用と類似していると考えられたことから、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」はCIDP（MMNを含む）の筋力低下の改善に係る効能・効果の承認審査時に評価済みであるとされ、新たな資料は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 CIDP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPB-01-09/C-01 試験）、日本人 MMN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2: NPB-01-10/C-01 試験）の成績が提出された。また、本剤の有効性及び安全性を補足説明するための参考文献として、海外で承認されている他の人免疫グロブリン製剤を用いた公表文献等が提出された。なお、以下では主な臨床試験として国内第Ⅲ相試験（NPB-01-09/C-01 試験、NPB-01-10/C-01 試験）の成績に加えて、主な参考文献の概要を記載する。

7.1 CIDP の維持療法に関する試験成績及び参考文献

7.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: NPB-01-09/C-01 試験<2013 年●月～2015 年●月>)

EFNS/PNS の CIDP ガイドライン (J Peripher Nerv Syst 2010; 15:1-9) に基づく診断基準³⁾により Definite 又は Probable と診断された CIDP 患者 (目標症例数 48 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、初回治療として 1 週目に本剤 400 mg/kg/日を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与⁴⁾後、維持療法として 4 週目以降 49 週目まで 3 週間毎に、被験者の希望に応じて「本剤 1 g/kg/日を 1 日 1 回 1 日間静脈内投与」又は「本剤 0.5 g/kg/日を 1 日 1 回 2 日間連日静脈内投与」すること⁵⁾と設定され、観察期間は 52 週間と設定された (1～27 週目: 第 1 期、28～52 週目: 第 2 期)。

総投与症例 49 例全例が安全性解析対象集団であり、第 1 期における有効性解析対象集団の FAS であった。また、第 1 期で試験を中止した 11 例を除いた第 2 期の総投与症例 38 例全例が、第 2 期における有効性解析対象集団の FAS であった。第 1 期及び第 2 期を通じて治験を中止した被験者は 15 例であり、主な中止理由は効果不十分 8 例、有害事象 3 例、同意撤回 2 例等であった。

3) 以下の臨床診断基準の選択基準 1 又は 2 を満たし、除外基準に抵触せず、かつ電気生理学的診断基準 1 及び 2 並びに支持基準 1 項目以上、又は電気生理学的診断基準 3 及び支持基準 2 項目以上を満たす場合に Definite と診断された。また臨床診断基準の選択基準 1 又は 2 を満たし、除外基準に抵触せず、かつ電気生理学的診断基準 2 又は 3 及び支持基準 1 項目以上を満たす場合に Probable と診断された。

<臨床診断基準>

(選択基準)

1. 典型的 CIDP: 少なくとも 2 ヶ月以上にわたる慢性進行性又は段階性、再発性の左右対称性の四肢近位及び遠位筋力低下と感覚障害があり、脳神経が障害されることもある。四肢腱反射は消失又は低下する。
2. 非典型的 CIDP: (i) 遠位筋優位の筋力低下、(ii) 左右非対称性障害、(iii) 限局型、(iv) 純粋運動又は純粋感覚障害のうち 1 項目が認められるが、他は典型的 CIDP に準ずる

(除外基準)

- (i) ニューロパチーの原因となり得る *Borrelia burgdorferi* 感染、ジフテリアや薬剤、中毒物の曝露、(ii) 遺伝性脱髄性ニューロパチー、(iii) 括約筋障害優位、(iv) MMN の診断、(v) 高力価の抗髄鞘関連糖タンパク抗体を伴う免疫グロブリン M 単クローン性ガンマグロブリン血症、(vi) その他の脱髄性ニューロパチー

<電気生理学的診断基準>

1. Definite: 下記項目の少なくとも 1 項目を満たす

- i) 遠位潜時の正常上限の 50%以上の延長が、2つの神経で見られる。
- ii) 伝導速度の正常下限の 30%以上の低下が、2つの神経で見られる。
- iii) F 波潜時の正常上限の 20%以上の延長が、2つの神経で見られる。
- iv) 2つの神経で F 波が欠如している。かつ、他の 1 つ以上の神経に他の脱髄パラメーターが 1 項目以上見られる。
- v) 運動神経の部分的伝導ブロックが 2 つ又は 1 つの神経で見られる。かつ、他の 1 つ以上の神経に他の脱髄パラメーターが 1 項目以上見られる。
- vi) 異常な時間的分散が 2 つ以上の神経で見られる
- vii) 1 つ以上の神経で、遠位部刺激による CMAP 陰性部分の持続期間が延長している。かつ、他の 1 つ以上の神経に他の脱髄パラメーターが 1 項目以上認められる。

2. Probable: 後脛骨神経以外の 2 つ又は 1 つの神経で、近位部刺激による CMAP 陰性部分の振動が、遠位部刺激によるものよりも 30%以上低下している。かつ他の 1 つ以上の神経に他の脱髄パラメーターが 1 項目以上認められる。

3. Possible: Definite と同じであるが、1 つの神経に限られる。

<支持基準>

1. 脳脊髄液におけるタンパク上昇、細胞数は 10 /mm³ より少ない
2. 核磁気共鳴画像法における馬尾神経、腰・仙髄又は頸髄神経根又は腕神経叢・腰・仙椎神経叢のガドリニウム造影及び神経肥厚
3. 少なくとも 1 つの神経で感覚神経伝導検査の異常
 - (i) 正中神経伝導異常又は橈骨神経の感覚神経活動電位振幅低下、(ii) 伝導速度の低下が正常下限の 80%未満、(iii) 中枢神経疾患がない場合の体性感覚誘発電位の潜時延長
4. 免疫療法後の客観的な臨床的改善
5. 神経生検における電子顕微鏡若しくはときほぐし線維で、明らかな脱髄又は再髄鞘化の所見

4) 投与速度: 初日: 0.01～0.03 mL/kg/分、2 日目以降: 前日に耐用した投与速度

5) 投与速度: 投与開始から 30 分間は 0.01 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常が認められなかった場合には、0.03 mL/kg/分まで加速可能と設定され、0.03 mL/kg/分で 30 分投与しても副作用等の異常が認められなかった場合には、0.06 mL/kg/分まで加速可能と設定された。

第1期の主要評価項目である、FASにおける本剤投与前と比較して1点以上の INCAT スコア⁶⁾の改善⁷⁾を維持した患者（改善例）の割合とその95%信頼区間⁸⁾は表1のとおりであり、95%信頼区間の下限値（63.4%）は事前に規定した閾値（20.7%）⁹⁾を上回った。また、第2期の有効性評価項目である、FASにおける第2期開始時と比較して1点以上 INCAT スコアが悪化⁷⁾した患者（再発例）の割合とその95%信頼区間⁸⁾は表1のとおりであり、95%信頼区間の上限値（24.8%）は事前に規定した閾値（42.3%）¹⁰⁾を下回った。

表1 第1期及び第2期における有効性評価項目（FAS）

	評価例数	該当例数	割合（%）	[95%信頼区間] ⁹⁾
第1期：改善例	49	38	77.6	[63.4, 88.2]
第2期：再発例	38	4	10.5	[2.9, 24.8]

a) Clopper-Pearson 正確法による

第1期及び第2期を通じて、有害事象（臨床検査値異常を含む）は93.9%（46/49例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、クリプトコッカス症・慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、真珠腫・鼠径ヘルニア、脳梗塞、血栓性脳梗塞、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、不安障害が各1例に認められ、脳梗塞及び血栓性脳梗塞については本剤との因果関係が否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は65.3%（32/49例）に認められ、主な事象は頭痛（16例）、発疹（5例）、紅斑及びAST増加（各3例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に重要な変動¹¹⁾として、収縮期血圧上昇4.1%（2/49例）、拡張期血圧上昇2.0%（1/49例）、脈拍数増加8.2%（4/49例）、脈拍数低下8.2%（4/49例）が認められた。また、心電図については、臨床的に重要な異常が本剤投与前7例、投与後9例に認められた。

以上より申請者は、CIDP患者の維持療法における本剤の有効性が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.1.2 Lancet Neurol 2008; 7: 136-44 (CTD 5.4-22: ICE study)

外国人 CIDP 患者を対象に、IVIG 療法の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

- 6) 上肢障害及び下肢障害の程度について、以下の各動作の実施の可否からスコア化し、全身の機能障害を評価する指標。
 （上肢障害）0: 正常、1: 片側又は両側の障害は、「髪をたく、又は洗髪」、「ナイフとフォーク、スプーンの使用」、「硬貨をつまむ」及び「ボタンやジッパーの使用」の行為を障害しない、2: 片側又は両側の障害は、「1」の行為を障害するが、行為自体は可能、3: 片側又は両側の障害により、「1」の行為のうち一つ又は二つの項目が不可能、4: 片側又は両側の障害により、「1」の行為のうち三つ又は全ての項目が不可能、5: 目的のある自動運動は不可能
 （下肢障害）0: 正常、1: 障害があるが、独歩で外出が可能、2: 外出には片側のサポート（杖、松葉杖、介助）が必要だが、歩行は可能、3: 外出には両側のサポート（杖、松葉杖、介助）が必要だが、歩行は可能、4: 外出には車いすを用いるが、介助があれば立位保持や数歩の歩行は可能、5: 移動は車いすに限定され、介助があっても立位保持や数歩の歩行は不可能
- 7) 上肢障害のスコアの「0点→1点」又は「1点→0点」の変動は、悪化又は改善として取り扱わないこととした。また、本剤投与後の各時点の INCAT スコアの全部又は一部が欠測している症例は悪化例として取り扱うこととした。なお、投与前と比較して INCAT スコアが悪化した場合や、改善した後投与前の水準まで悪化した場合は、治験を中止することと設定された。
- 8) Clopper-Pearson 正確法により算出
- 9) 外国人 CIDP 患者を対象とした IVIG 療法の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（7.1.2 Lancet Neurol 2008; 7: 136-44 (CTD 5.4-22: ICE study)）における、第1期のプラセボ群における INCAT スコアが1点以上改善した被験者の割合（20.7%）が閾値として設定された。
- 10) ICE study の第2期のプラセボ群における INCAT スコアが悪化した被験者の割合（42.3%）が閾値として設定された。
- 11) 「臨床的に重要な変動」は以下のように定義された。
 血圧：（収縮期）160 mmHg 以上、（拡張期）100 mmHg 以上、かつ初回治験薬投与前と比較して 20 mmHg 以上の変動がある場合
 脈拍数：60 回/分未満又は 101 回/分以上、かつ初回治験薬投与前と比較して 20%以上の変動がある場合
 体温：32.0℃未満又は 40.0℃超、かつ初回治験薬投与前と比較して 1℃以上の変動がある場合

本試験は第1期と第2期から構成され、第1期の用法・用量は、プラセボ又は IVIG¹²⁾を、2 g/kg を2～4 日間に分割して静脈内投与し、その後 1 g/kg を1～2 日間に分割して、3～24 週毎に維持投与すると設定された。なお、第1期に治験薬に対する反応が認められなかった被験者は、もう一方の治験薬が 1 g/kg を1～2 日間に分割して、3～24 週毎に投与される（クロスオーバー期）と設定された。第2期では、第1期の完了例及びクロスオーバー期で3 週までに INCAT スコアの改善が認められた被験者が再度無作為化された後に、プラセボ又は IVIG を、1 g/kg/日を1～2 日間、3～24 週毎に維持投与すると設定された。

無作為化症例 117 例全例（IVIG 療法群 59 例、プラセボ群 58 例）にクロスオーバー期に移行した 16 例を合わせたのべ 133 例が安全性解析対象集団であった。また、第1期では、無作為化症例 117 例全例（IVIG 療法群 59 例、プラセボ群 58 例）が有効性解析対象集団であり、第2期では、無作為化症例 74 例（IVIG 療法群 43 例、プラセボ群 31 例）のうち、第1期又はクロスオーバー期に IVIG 療法を受け、INCAT スコア⁶⁾が1 点以上改善⁷⁾した 57 例（IVIG 療法群 31 例、プラセボ群 26 例）が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である、第1期の有効性解析対象集団における INCAT スコア⁶⁾が1 点以上改善⁷⁾した被験者の割合は、プラセボ群で 20.7% (12/58 例)、IVIG 療法群で 54.2% (32/59 例) であり、IVIG 療法群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p = 0.0002$ 、 χ^2 検定)。また、第2期の有効性評価項目である、有効性解析対象集団における再発⁷⁾をイベントとした Kaplan-Meier 曲線は図1 のとおりであり、IVIG 療法群で再発までの期間の延長が認められた ($p=0.011$ 、log-rank 検定)。また、第2期における再発した被験者の割合は、プラセボ群で 12.9% (4/31 例)、IVIG 群で 42.3% (11/26 例) であった。

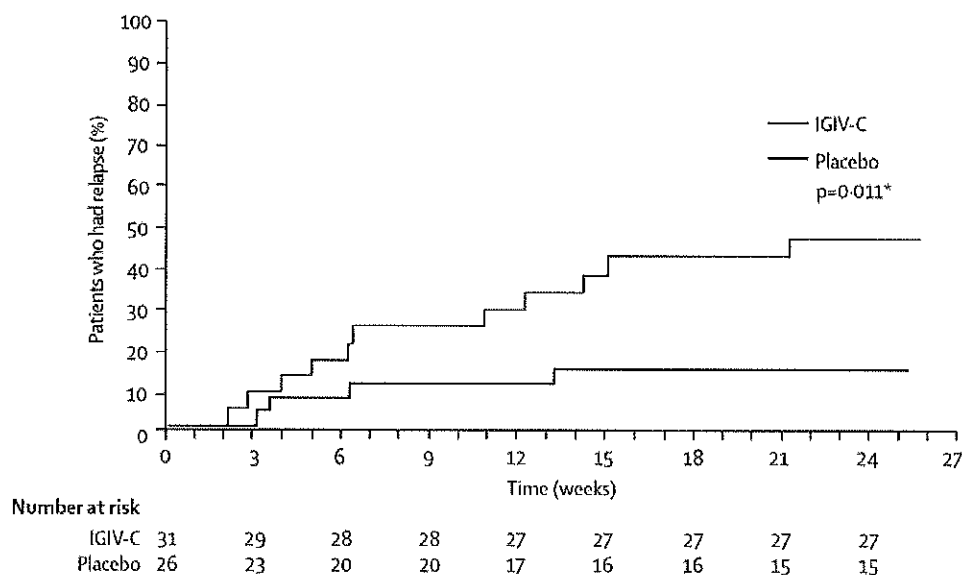


図1 第2期における再発をイベントとした Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）

投与に関連する有害事象は、プラセボ群 47% (45/95 例)、IVIG 療法群の 75% (85/113 例) に認められた。IVIG 療法群の主な有害事象は頭痛 (36 例)、発熱 (27 例)、高血圧 (10 例)、無

12) Gamunex-C (低温エタノール分画、カプリル酸/クロマトグラフィー精製、陰イオン交換体処理、低 pH 処理により製造される人免疫グロブリン製剤) が用いられており、本剤 (低温エタノール分画、PEG4000 処理、イオン交換体処理により製造される人免疫グロブリン製剤) とは処理方法が異なる。

力症、悪寒及び背部痛（各 9 例）、発疹及び関節痛（各 8 例）、悪心及びめまい（各 7 例）、インフルエンザ（6 例）等であった。

7.2 MMN の維持療法に関する国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-2: NPB-01-10/C-01 試験＜2013 年●月～2015 年●月＞）

EFNS/PNS の MMN ガイドライン（J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 295-301）に基づく診断基準¹³⁾により Definite 又は Probable と診断された MMN 患者（目標症例数 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。

用法・用量は、初期治療期（3 週間）として本剤 1 g/kg 以上を 3～5 日間に分割して静脈内投与¹⁴⁾した後¹⁵⁾、治験薬投与期として 1～46 週まで 3 週間毎に、被験者の希望に応じて「本剤 1 g/kg/日を 1 日 1 回 1 日間投与」又は「本剤 0.5 g/kg/日を 1 日 1 回 2 日間連日投与」すること⁵⁾と設定され、観察期間は 49 週間と設定された。

総投与症例 13 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象の FAS であった。中止例は 2 例（治験担当医師の判断、有害事象各 1 例）であった。

13) 以下の診断基準に基づき、Definite、Probable 又は Possible と診断された。

Definite: 臨床診断基準の (i) (ii) (viii) ～ (xi) 及び電気生理学診断基準 1、3 を 1 神経以上に認めた場合

Probable: 臨床診断基準の (i) (ii) (viii) ～ (xi) 及び電気生理学診断基準 2、3 を 2 神経以上に認める、又は 1 神経に認め少なくとも 2 つの支持基準を認めた場合

Possible: 臨床診断基準の (i) (ii) (viii) ～ (xi) を認め、感覚神経伝導検査が正常で支持基準 (iv) を認める場合、又は臨床診断基準 (i) を 1 神経に認め、臨床診断基準 (ii) (viii) ～ (xi) 及び電気生理学的基準 1 又は 2 及び 3 を 1 神経に認める場合

＜臨床診断基準＞

（主要基準）

(i) 1 カ月以上にわたって緩徐に進行又は段階的に進行する左右非対称性の四肢筋力低下、又は少なくとも 2 本の運動神経に分布する運動麻痺症状が認められる。1 本の神経のみに限局して分布した症状及び徴候がある場合には possible と診断する。

(ii) 下肢の軽度振動覚異常を除いて、他覚的感覚障害がみられない

（支持基準）

(iii) 上肢優位の障害、(iv) 障害された肢における腱反射の低下又は消失、(v) 脳神経麻痺なし、(vi) 傷害された肢における筋クランプ及び線維束性収縮、(vii) 免疫調整療法に対して障害又は筋力低下に関する反応性がある

（除外基準）

(viii) 上位運動ニューロン徴候、(ix) 明らかな球麻痺、(x) 下肢の軽度振動覚低下よりも明らかな感覚障害、(xi) 発症 1 週以内におけるびまん性の左右対称性の四肢筋力低下

＜電気生理学的診断基準＞

1. Definite 運動伝導ブロック

正中神経、尺骨神経、腓骨神経において、長さにかかわらず近位部刺激での CMAP 陰性部分の面積は、遠位部刺激での CMAP 陰性部分の面積が少なくとも 50%減少している。このとき遠位部刺激での CMAP 振幅は正常下限の 20%以上かつ 1 mV 以上でなければならない、また、近位部刺激での CMAP 陰性部分の持続時間の増加は遠位部に比べ 30%以下でなければならない。

2. Probable 運動伝導ブロック

上肢における近位部刺激での CMAP 陰性部分の持続時間の増加が 30%以下で、CMAP 陰性部分の面積が少なくとも 30%減少している。又は、近位部刺激での CMAP 陰性部分の持続時間の増加が 30%以上で CMAP 陰性部分の面積が少なくとも 50%減少している。

3. 伝導ブロックを伴う上肢の神経において、正常な感覚神経伝導所見がある。

14) 投与速度: 初日の投与開始から 1 時間は 0.01 mL/kg/分とし、副作用等の異常が認められなかった場合には、0.03 mL/kg/分まで加速可能と設定された。2 日目以降は前日に耐用了投与速度とされた。

15) 初期治療期に 2 つ以上の筋で MRC スコアが 1 段階以上の上昇、かつ他の筋で MRC スコアの低下が認められなかった患者のみ治験薬投与期に組み入れると設定された。

有効性評価項目である、FAS における MRC スコア¹⁶⁾、最大握力及び GNDS¹⁷⁾の推移は表 2 のとおりであり、初期治療期 4 週目（治験薬投与期開始前）と比較して本剤の維持投与により臨床症状が維持された。

表 2 MRC スコア、最大握力及び GNDS の推移 (FAS、LOCF)

		スクリーニング期	初期治療期 4 週目	治験薬投与期 49 週目
MRC スコア		85.8 ± 8.9	90.5 ± 9.3	90.6 ± 12.8
最大握力 (kPa)	利き手	39.3 ± 25.6	49.6 ± 31.8	45.2 ± 32.8
	非利き手	30.1 ± 21.8	39.5 ± 26.5	41.1 ± 28.6
GNDS 合計スコア		3.4 ± 1.4	2.6 ± 1.3	2.7 ± 2.3

評価例数: 13 例、平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 92.3%（12/13 例）で認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、冠動脈狭窄、嚥下障害、単径ヘルニアが各 1 例に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 69.2%（9/13 例）に認められ、主な事象は頭痛（3 例）、発疹（2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に重要な変動¹¹⁾として、脈拍数増加 15.4%（2/13 例）が認められた。また、心電図については、臨床的に重要な異常が本剤投与前 30.8%（4/13 例）、投与後 30.8%（4/13 例）に認められた。

以上より申請者は、MMN 患者の維持療法における本剤の有効性は期待でき、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1. 臨床的位置付けについて

機構は、CIDP 及び MMN の維持治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は既承認効能・効果として CIDP 及び MMN 患者の「筋力低下の改善」に係る効能・効果を取得しており、急性期治療に対して使用されていること、また、国内外ガイドライン¹⁸⁾において、副腎皮質ステロイド及び血漿交換療法（いずれも CIDP 患者にのみ推奨）と併せて、IVIG 療法は第一選択治療として推奨されていることを説明した。また申請者は、CIDP 及び MMN は症状の階段状悪化、再発・再燃を繰り返しながら神経障害が進行する疾患であり、神経症状の悪化が認められた場合には再度第一選択治療が実施されていること、第一選択治療で十分な効果が認められない場合には、CIDP では第一選択治療の中から別のものを選択して、MMN ではシクロホスファミド等の免疫抑制薬により治療が行われていること¹⁸⁾を説明した。その上で申請者は、CIDP 及び MMN 患者の中には、症状の悪化、再発・再燃が短期間に繰り返し認められる症例が存在していること、長期にわたる炎症の反復及び持続により末梢神経組織が不可逆的に変性することから、炎症を未然に防止することで末梢神経を保護する治療戦略が望ましいとされており、そ

16) 両側の肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋、手関節屈筋、手関節伸筋、股関節屈曲、膝屈筋、膝伸筋、足背屈筋、足底屈筋を、徒手筋力テストで測定し、0 点（運動がない）～5 点（正常筋力）の範囲で医師がスコア化し評価した。

17) 上肢及び下肢についてそれぞれ規定された各動作の実施の可否について、被験者からの聴取結果に基づき 0 点～5 点の範囲で医師がスコア化し評価した。

上肢：0 点（上肢に問題なし）～5 点（いくつかの意図的動作に対して、両腕を使用することができない）

下肢：0 点（歩行に問題なし）～5 点（大抵の場合、室内で車いすが必要である）

18) 日本神経学会ガイドライン¹⁾、J Peripher Nerv Syst 2010; 15:1-9、J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 295-301

のような症例に対して国内外ガイドラインにおいて IVIG 療法の反復投与が再発・再燃の防止を目的とした維持療法として推奨されていることを説明した。また申請者は、国内外ガイドラインでは CIDP に対する維持療法として、他に血漿交換療法の反復実施が推奨されていること、国内ガイドラインでは MMN に対する維持療法として、明確なエビデンスはないものの免疫抑制薬の併用を考慮するとされていることを説明した。

その上で申請者は、米国及び欧州においては、CIDP 及び MMN に対する維持療法として IVIG 製剤が既に承認されているものの、本邦においては CIDP 及び MMN の維持療法に関連する効能・効果を有する IVIG 製剤は承認されていなかったこと、現時点では症状の悪化、再発・再燃を短期間で繰り返す症例に対する有効な治療法が限られていることを踏まえると、本剤は CIDP 及び MMN に対する維持療法に新たな治療選択肢を提供するものと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は CIDP 及び MMN に対する再発・再燃の防止を目的とした維持療法として、新たな治療選択肢を提供するものと考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 CIDP に関する有効性について

7.R.2.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPB-01-09/C-01 試験）に基づく開発計画について

機構は、NPB-01-09/C-01 試験を非盲検非対照試験として実施したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CIDP の維持療法に対する開発を計画した時点では、CIDP の維持療法に関する IVIG の無作為化群間比較試験として、本剤とは別の IVIG¹²⁾を用いた海外臨床試験（CTD 5.4-22: ICE study）が実施されていたことから、当該試験成績及び国内患者数（平成 22 年度特定疾患医療受給者証交付件数: 2328 件）に基づき本剤の開発可能性について検討したところ、ICE study の第 1 期又は第 2 期と同様のプラセボとの比較を行う場合、臨床試験の実施に 10 年以上を要すると概算されたことから、無作為化群間比較試験を国内で実施して日本人 CIDP 患者における本剤の有効性を確認することは極めて困難と考えられたことを説明した。そこで申請者は、本剤の内因性・外因性の民族的要因について以下の点を検討した上で、ICE study と可能な限り類似した選択・除外基準、評価項目等を設定した非盲検非対照試験を実施して、当該試験と ICE study の試験成績を比較し、有効性の類似性を確認することで、日本人 CIDP 患者における本剤の有効性を確認する計画としたこと、有効性の類似性を判断する基準として、NPB-01-09/C-01 試験では事前に有効性評価のための閾値を設定し、本剤投与時の当該評価項目の 95%信頼区間の下限値又は上限値と閾値を比較する計画としたことを説明した。また申請者は、第 1 期は ICE study（第 1 期）のプラセボ群における「本剤投与前と比較して 1 点以上の INCAT スコアの改善を維持した患者の割合」に基づき閾値を 20.7%と設定し、本剤投与時の当該割合の 95%信頼区間の下限値が 20.7%を上回ることを確認したこと、第 2 期は ICE study（第 2 期）のプラセボ群における「第 2 期開始時と比較して 1 点以上 INCAT スコアが悪化した患者の割合」に基づき閾値を 42.3%と設定し、本剤投与時の当該割合の 95%信頼区間の上限値が 42.3%を下回ることを確認したことを説明した。

- 本剤の有効成分である免疫グロブリンは血漿タンパクであり、代謝に薬物代謝酵素が関与しないことから、本剤の薬物動態に民族差が存在する可能性は低いと考えること。

- CIDP の有病率、発症率、病型及び男女比に国内外で大きな差異は認められなかったこと¹⁹⁾。
- CIDP に対する急性期治療及び維持療法として国内外ガイドライン¹⁸⁾で推奨されている治療法に、差異は認められなかったこと（7.R.1 参照）。
- CIDP に対する急性期治療の IVIG の投与量は、国内外ともに 2 g/kg（400 mg/kg/日、5 日間連日投与）と同様であることから、維持療法においても本剤の薬理作用及び有効用量に大きな差異はないと考えること。
- CIDP の診断基準は EFNS/PNS ガイドライン（J Peripher Nerv Syst 2010; 15:1-9）の診断基準が国内外で一般的に使用されていたこと。

その上で申請者は、NPB-01-09/C-01 試験において、主要評価項目である第 1 期の「本剤投与前と比較して 1 点以上の INCAT スコアの改善を維持した患者の割合」及び第 2 期の「第 2 期開始時と比較して 1 点以上 INCAT スコアが悪化した患者の割合」について、いずれも閾値⁹⁾¹⁰⁾に基づく有効性判断基準を達成していたことから、日本人 CIDP 患者の維持療法に関する本剤の有効性は示唆されたと考えることを説明した。

7.R.2.1.2 NPB-01-09/C-01 試験における有効性について

機構は、NPB-01-09/C-01 試験と ICE study では、併用薬に関する規定²⁰⁾が異なっていたことから、規定の違いが有効性評価に影響した可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、NPB-01-09/C-01 試験では、難病である CIDP に対して患者が登録前から使用している薬剤を中止することは困難と考えたこと、組入れ時点で急性期症状を有する患者を対象とすることで、前治療によって十分な効果が得られていない患者を選択することとなるため、併用薬の有無が本剤の有効性評価に及ぼす影響は小さいと考えたことから、ステロイド剤及び免疫抑制剤が同意取得前 30 日から用法・用量を変更することなく使用されていた場合は、併用薬の用法・用量を変更しないことを条件に併用可能と規定したことを説明した。その上で申請者は、NPB-01-09/C-01 試験ではステロイド剤²¹⁾が 44.9%（22/49 例）、シクロスポリンが 10.2%（5/49 例）、タクロリムスが 8.2%（4/49 例）、アザチオプリンが 4.1%（2/49 例）で併用されていたことを説明した上で、NPB-01-09/C-01 試験における併用薬の使用状況別の INCAT スコアが 1 点以上改善を維持（第 1 期）又は悪化（第 2 期）した症例の割合（表 3）を提示し、併用薬の有無による有効性評価への影響は認められなかったことを説明した。

表 3 NPB-01-09/C-01 試験における併用薬の使用状況別の INCAT スコアが改善又は悪化した症例の割合（FAS）

	治験薬投与第 1 期			治験薬投与第 2 期		
	評価 例数	該当 例数	改善例の割合	評価 例数	該当 例数	再発例の割合
ICE study と同じ状況	34	25	73.5 [55.6, 87.1]	25	2	8.0 [1.0, 26.0]
上記以外	15	13	86.7 [59.5, 98.3]	13	2	15.4 [1.9, 45.5]
ステロイド剤又は免疫抑制剤の併用	25	21	84.0 [63.9, 95.5]	21	2	9.5 [1.2, 30.4]
併用薬なし	24	17	70.8 [48.9, 87.4]	17	2	11.8 [1.5, 36.4]
ステロイド剤の併用	22	18	81.8 [59.7, 94.8]	18	2	11.1 [1.4, 34.7]
		20	74.1 [53.7, 88.9]	20	2	10.0 [1.2, 31.7]

割合 (%) [95%信頼区間]

19) J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 677-80、Muscle Nerve 2009; 39: 432-8、J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 1349-53、J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 1040-3、Ann Neurol 1999; 46: 910-3、Neurology 2010; 75: 818-25、臨床神経学 2012; 52: 920-2

20) NPB-01-09/C-01 試験においては、治験薬投与期間中以下の薬剤が併用可能と設定された一方で、ICE study においては、治験薬投与期間中の以下の薬剤の併用は許容されなかった。

ステロイド剤、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェテル、フィンゴリモド

21) ICE study においても許容されていた、プレドニゾン換算で 10 mg/日以下の投与を受けていた患者を含む。

機構は、本剤の開発戦略を踏まえると、ICE study との比較の観点から、NPB-01-09/C-01 試験において主要評価項目として INCAT スコアに基づく改善例及び再発例の割合を選択せざるを得なかった点は理解するものの、INCAT スコアは上肢及び下肢の特定の運動機能のみに着目した評価指標であることを踏まえ、INCAT スコアに基づき有効性評価を行うことの適切性、CIDP の臨床症状全般に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CIDP の主徴は 2 カ月以上にわたる緩徐進行性、又は階段性、再発性を示す四肢対称性、びまん性の筋力低下と感覚障害であり、深部腱反射の減弱又は消失が認められること (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4090>)、約 60% の患者で異常感覚が認められるとされていること (Brain 1987; 110: 1617-30) を説明した上で、INCAT スコアは下肢スコアとして歩行障害を、上肢スコアとして上腕の挙上や指先の微細な運動を評価する指標であり、CIDP に対する治療効果判定の指標とされていること (日本神経学会ガイドライン¹⁾)、また、ICE study 以外の IVIG 療法の海外臨床試験 (Ann Neurol 2001; 50: 195-201、J Peripher Nerv Syst 2013; 18: 130-140 等) においても有効性評価項目として設定されていることを説明し、CIDP に対する有効性を評価するための指標として、INCAT スコアを選択したことは適切と考えることを説明した。また申請者は、NPB-01-09/C-01 試験では、改善及び再発の定義として INCAT スコアの 1 点以上の変動を用いていることについて、INCAT スコアの内容⁹⁾を踏まえると、1 点の変動は日常生活を送る上では非常に大きな変動であることから、適切と考えることを説明した。

その上で申請者は、CIDP 患者の多くで認められる深部腱反射、感覚障害については INCAT スコアを用いて評価することは困難と考えるものの、NPB-01-09/C-01 試験の副次評価項目であり、異常感覚及び感覚障害を評価する ISS スコア²²⁾の経時推移は図 2 のとおりであり、比較対照が設定されていないことから厳密な評価は困難であるものの、いずれも投与前と比較して症状の悪化は認められなかったこと、ICE study (第 1 期) のプラセボ群における ISS スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は 0.2 ± 3.9 の悪化であったことを踏まえると、CIDP の臨床症状全般に対する本剤の有効性は示唆されているものと考えることを説明した。なお申請者は、深部腱反射については、他の IVIG 療法の海外臨床試験等でも評価されていなかったこと、典型的 CIDP と非典型的 CIDP では反射の状態が異なる可能性があることから、NPB-01-09/C-01 試験では評価項目に含めなかったことを説明した。

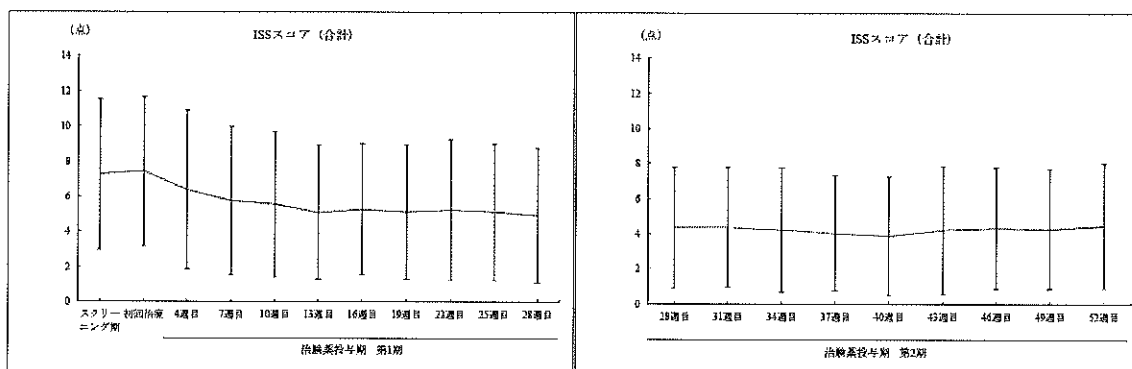


図 2 NPB-01-09/C-01 試験における ISS スコアの経時推移 (FAS、LOCF、平均値±標準偏差)

22) ビンブリック覚、振動覚の異常感覚について上肢 (0: 正常、1: 人差し指、2: 手首、3: 肘、4: 肩) 及び下肢 (0: 正常、1: 第 1 趾、2: 足首、3: 膝、4: 鼠径部)、2 点識別角について人差し指 (0: ≤4 mm、1: 5-9 mm、2: 10-14 mm、3: 15-19 mm、4: ≥20 mm) において評価

機構は、CIDP の維持療法に対する本剤の開発計画について、本剤が CIDP の急性期治療に対する効能を既に有していること、海外で実施された他の IVIG 製剤の試験成績に基づき、国内外ガイドライン¹⁸⁾において CIDP の維持療法に対する IVIG 療法が推奨されていること（7.R.1 参照）、CIDP は希少疾患であること、及び民族的要因に著しい差異が認められないことを踏まえると、国内試験については非盲検非対照試験として実施した上で、海外で承認されている IVIG 製剤の臨床試験成績との類似性の観点から有効性評価を行うことは受入れ可能と考える。また機構は、上記の開発計画に基づけば、本来であれば ICE study と NPB-01-09/C-01 試験は可能な限り類似した患者集団を対象として実施すべきであったと考えるものの、併用薬による有効性評価への影響はほとんど認められていないことから、実施された NPB-01-09/C-01 試験に基づき、ICE study の成績と比較し有効性について検討することは可能と考える。その上で機構は、NPB-01-09/C-01 試験において、INCAT スコアに基づく改善例及び再発例について、ICE study の成績に基づき設定した閾値による判断基準で有効性が認められたこと、ISS スコア等の他の臨床評価指標についても投与前と比較して症状の悪化が認められていないことを踏まえると、日本人 CIDP の維持療法について、本剤の有効性は期待できると考える。なお、CIDP の維持療法に対する有効性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.2.2 MMN に関する有効性について

7.R.2.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2: NPB-01-10/C-01 試験）のデザインについて

機構は、MMN の維持療法に対する開発計画及び NPB-01-10/C-01 試験を非盲検非対照試験として実施したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MMN の維持療法に対する開発計画について、MMN 患者数は CIDP 患者数よりさらに少なく、国内患者数としては約 450 人と推定されており²³⁾、一定規模の臨床試験を実施することは困難と考えたことを説明した。一方で申請者は、MMN の維持療法に対する主な海外臨床試験の報告について、米国では IVIG 療法（Gammagard Liquid、44 例）を 12 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した交叉比較試験（J Peripher Nerv Syst 2013; 18: 321-30）²⁴⁾が実施されていたこと、欧州では MMN の維持療法に対して承認されている他の人免疫グロブリン製剤（Subcuvia、皮下投与）から別の IVIG 製剤（Kiovig）に切り替えた場合の有効性及び安全性について検討された非盲検非対照試験²⁵⁾（Study I、20 例）が実施されていたのみであり、CIDP における ICE study のように、十分な期間本剤を投与した場合の MMN の維持療法に関する有効性を、プラセボを対照として比較検討した臨床試験成績は存在しなかったことを説明した。以上より申請

23) MMN 患者数と筋萎縮性側索硬化症の症例数調査の結果（楠進、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）免疫性神経疾患に関する調査研究 多巣性運動ニューロパシー（MMN）の全国疫学調査（分担研究者；梶龍児）平成 20～22 年度総合研究報告書、2008）及び筋萎縮性側索硬化症患者数（平成 26 年度特定疾患医療受給者証交付件数：9950 件）から推定。

24) 外国人 MMN 患者を対象とした、プラセボ対照二重盲検無作為化治療中止、交叉比較試験。第 1～5 期で構成され、第 1、3 及び 5 期には非盲検下で、IVIG 最大 5.0 mL/kg（5 日間以内に分割）が 2～4 週毎に 12 週間反復投与された。第 2 期では無作為化の後、非盲検期と同じ用量で IVIG 又はプラセボが 12 週間反復投与され、第 4 期ではプラセボ又は IVIG（第 2 期に投与されていない方）が 12 週間反復投与された。主要評価項目である利き手の握力のベースラインからの変化率（%）（平均値±標準偏差）は、プラセボで -31.38±9.32、IVIG で 3.75±9.09 であり、IVIG による症状進行の抑制が認められた。また、併せて主要評価項目とされた GNDS 上肢スコアが 1 点以上悪化した被験者の割合は、プラセボ投与期のみで 35.7%（15/42 例）、IVIG 投与期のみで 11.9%（5/42 例）、プラセボ投与期及び IVIG 投与期療法で 4.8%（2/42 例）、悪化なしが 47.6%（20/42 例）で、プラセボ投与期に悪化を認めた被験者が多かった。

25) definite 若しくは probable と診断され、1 年以上 Subcuvia の皮下投与による維持療法を受けている MMN 患者（評価例数：20 例）を対象とした非盲検非対照試験であり、Subcuvia から同量・同頻度の Kiovig に切り替えられ 36 週間反復投与された。主要評価項目である、投与 36 週時点の MRC スコア（平均値）について、投与前（91.0）と投与後（91.6）でほとんど変化は認められなかった。

者は、以下の外因性・内因性民族的要因について検討を行った上で、国内臨床試験と海外臨床試験の視覚的な類似性を確認することで、有効性について検討する計画としたこと、また、比較する海外臨床試験については、対象患者集団について一定の制限があるものの、IVIG を長期間投与した場合の有効性データが得られている Kiovig の Study I を選択し、当該試験と評価項目等を揃えて NPB-01-10/C-01 試験を計画したことを説明した。

- 本剤の有効成分である免疫グロブリンは血漿タンパクであり、代謝に薬物代謝酵素が関与しないことから、本剤の薬物動態に民族差が存在する可能性は低いと考えること。
- MMN は非常にまれな疾患であるため、国内外ともに十分な疫学調査は実施されていないが、本邦及びオランダで実施された調査において、有病率及び男女比に国内外で大きな差異は認められなかったこと（Neurology 2010; 31: 818-25、臨床神経 2012; 52: 920-22）。
- MMN に対する急性期治療及び維持療法として国内外ガイドライン¹⁸⁾で推奨されている治療法に差異は認められなかったこと（7.R.1 参照）。
- MMN に対する急性期治療として、欧州では Kiovig が 2 g/kg（2～5 日間で分割連日投与）の用法・用量で承認されており、急性期治療に対する IVIG の用法・用量は大きく異なることから、維持療法においても本剤の薬理作用及び有効用量に大きな差異はないと考えること。
- MMN の診断基準は EFNS/PNS ガイドライン（J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 295-301）の診断基準が国内外で一般的に使用されていたこと。

その上で申請者は、①NPB-01-10/C-01 試験と Kiovig の Study I における主な有効性評価項目の結果は表 4 のとおりであり、MRC スコア及び GNDS 合計スコアの推移に投与期間中大きな変動を認めなかったこと、②試験デザイン等が異なるため厳密な比較検討は困難であるものの、Gammagard Liquid の臨床試験では MMN 患者にプラセボを 12 週間投与したとき、35.7%（15/42 例）で上肢スコアの 1 点以上の悪化が認められていることを踏まえると、本剤については欧州で承認されている Kiovig と同程度の有効性が期待できると考えることを説明した。また申請者は、限られた症例数での検討結果ではあるものの、IVIG 療法を受けていない MMN 患者に対して IVIG による急性期治療後、維持治療を行った臨床試験のうち、NPB-01-10/C-01 試験と有効性の比較検討が可能な報告は 2 報あり、いずれも維持療法開始前後で MRC スコアはほとんど変動していなかったこと（治療前後で 86.6 及び 94.0（10 例、3.5～12 年、Neurology 2004; 63: 1264-9）、95 及び 94（11 例、4～8 年、Brain 2002; 125: 1875-86））を説明し、NPB-01-10/C-01 試験と類似した反応が認められていたことを説明した。

表 4 NPB-01-10/C-01 試験と Kiovig の Study I における主な有効性評価項目の結果

項目	NPB-01-10/C-01 試験		海外臨床試験	
	ベースライン ^{a)}	最終評価時 ^{b)}	ベースライン	最終評価時 ^{c)}
評価例数	13	13	20	19
MRC スコア	90.5 ± 9.3	90.6 ± 12.8	91.0	91.6
GNDS 合計スコア	2.6 ± 1.3	2.7 ± 2.3	3.5	3.6

平均値±標準偏差又は平均値

a) 初期治療期 4 週目、b) 治験薬投与期 49 週目、c) 治験薬投与 36 週目時点

なお申請者は、NPB-01-09/C-01 試験と同様、NPB-01-10/C-01 試験においても併用薬の併用を許

容して試験を実施したこと²⁶⁾、Kiovig の Study I における併用薬の規定は不明であることを説明した上で、NPB-01-10/C-01 試験ではアザチオプリンが 15.4% (2/13 例) で併用されていたものの、当該症例において有効性が減弱する傾向は認められなかったこと（維持療法開始前後の MRC スコアはそれぞれ 73 及び 93、98 及び 97）から、影響は限定的であったと考えることを説明した。

機構は、NPB-01-10/C-01 試験について、申請者も説明しているとおり Kiovig の Study I は他の人免疫グロブリン製剤からの切り替えについて検討した臨床試験であり、本剤による初期治療後に本剤の維持療法を導入した患者と反応性が類似しているかは明確でないこと、また、NPB-01-10/C-01 試験並びに当該試験と試験条件が類似している公表文献 (Neurology 2004; 63: 1264-9, Brain 2002; 125: 1875-86) はいずれも症例数が限られていることを踏まえ、試験の全体集団だけでなく個別症例ごとの有効性も踏まえて、MMN に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MMN の主な特徴は感覚障害を伴わない左右非対称性の上肢遠位優位筋力低下であることを説明した上で、NPB-01-10/C-01 試験における症例毎の有効性評価項目 (MRC スコア、最大握力及び GNDS) の推移は表 5 のとおりであり、多くの被験者は維持療法開始前と比較して維持療法開始後 (49 週目) に評価項目の大幅な悪化は認められなかったこと、12 週間の限られたデータではあるものの、MMN 患者にプラセボを投与した場合には症状の悪化が認められていること (J Peripher Nerv Syst 2013; 18: 321-30)²⁴⁾を踏まえると、個別症例の推移からも本剤の有効性は期待できると考えることを説明した。また申請者は、2/13 例 (M09-01、M09-02) では維持療法の開始から有効性評価項目 (MRC スコア、最大握力及び GNDS) の悪化が認められたこと、当該症例では維持療法開始前から非利き手の握力をほとんど消失しており、比較的症状が進行した症例と考えられたことを説明した。その上で申請者は、本剤による維持療法の投与対象は本剤による急性期治療に反応した患者に限定すること (7.R.4.1 参照)、漫然とした投薬が行われないように、1 年以上にわたって症状が安定している患者では漫然と投与せずに投与中止を考慮するよう添付文書で注意喚起する計画であること (7.R.4.2 参照)、片手の握力を喪失している等比較的症状が進行した症例において十分な有効性が認められなかったことについて、情報提供資材で情報提供を行うことを前提とすれば、MMN 患者における維持療法について、本剤の有効性は期待でき、投与することに一定の意義はあると考えることを説明した。

26) NPB-01-10/C-01 試験においては、治験薬投与期間中以下の薬剤が併用可能と設定された一方で、Study I においては、治験薬投与期間中の以下の薬剤の併用は許容されなかった。

アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、フィンゴリモド

表 5 症例毎の有効性評価項目（MRC スコア、最大握力及び GNDS）の推移

被験者	スクリーニング期				維持療法開始前（初期治療期 4 週目）				維持療法開始後（49 週目）			
	MRC	最大握力 (kPa)		GNDS	MRC	最大握力 (kPa)		GNDS	MRC	最大握力 (kPa)		GNDS
		利き手	非利き手			利き手	非利き手			利き手	非利き手	
M01-01	72	34	15	4	73	40	24	3	93	46	33	3
M02-01	92	33	21	3	95	32	17	3	97	29	30	2
M03-01	82	18	20	6	84	16	21	5	88	11	11	5
M06-02	85	39	74	2	98	56	75	1	99	60	60	0
M06-03	95	97	18	3	100	110	40	1	100	113	28	0
M07-01	78	40	24	6	92	43	36	3	90	44	41	2
M08-02 ^{a)}	93	50	37	2	98	99	81	1	97	91	98	1
M09-01 ^{a)}	74	8	-	4	77	10	-	4	61	6	-	8
M09-02	76	32	-	3	79	31	-	3	66	8	-	5
M09-03	90	10	36	4	97	41	51	4	98	33	71	4
M10-01	84	29	45	3	88	33	50	2	89	30	50	2
M11-01	98	83	61	2	99	95	70	2	100	80	64	1
M11-02	96	38	40	2	96	39	48	2	100	37	48	2

-: 測定不能

a) 中止例のため、維持療法開始後は中止時の値

機構は、MMN の維持療法に対する本剤の有効性について、体系的な評価が行われたとは言い難いと考えものの、国内患者数が 450 例程度と限られていること、海外においても IVIG を用いた臨床試験としてエビデンスレベルの高い試験は実施されていないことを踏まえると、本剤の MMN の維持療法に対する開発計画については実施可能性の観点からは致し方ないものとする。その上で機構は、NPB-01-10/C-01 試験において、多くの症例において維持療法開始後に臨床症状が維持されていること、海外では他の IVIG 製剤が MMN の維持療法に対して承認されていること、MMN に対する IVIG 製剤の維持療法は国内外ガイドラインにおいて推奨されていることを踏まえると本剤の有効性は期待できると考える。なお機構は、現時点で得られている本剤に関するデータを踏まえると、申請者が説明しているように、本剤による維持療法の投与対象は本剤による急性期治療に反応した患者に限定すること（7.R.4.1 参照）、漫然とした投薬が行われないように、1 年以上にわたって症状が安定している患者では漫然と投与せずに投与中止を考慮するよう添付文書で注意喚起すること（7.R.4.2 参照）、片手の握力を喪失している等比較的症状が進行した症例において十分な有効性が認められなかった症例が認められたことについて十分に情報提供を行うことが必要と考える。また機構は、MMN の維持療法に対する有効性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.2.3 有効性に影響を与える因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CIDP 患者を対象とした NPB-01-09/C-01 試験における INCAT スコアに基づく改善例及び再発例の割合について、背景因子別の部分集団解析結果は表 6 のとおりであり、65 歳未満の患者において改善例の割合が低下する傾向が認められたものの、再発例の割合ではより有効性が示唆されており、限られた症例数での検討結果であることを踏まえると、年齢は本剤の有効性に大きな影響は与えないものとする。また申請者は、他の患者背景についても第 1 期と第 2 期で一貫して有効性が減弱する傾向が示唆された因子はなく、特定の患者集団で本剤の有効性が減弱する可能性は低いと考えることを説明した。

表 6 NPB-01-09/C-01 試験における背景因子別の INCAT スコアに基づく改善例及び再発例の割合 (FAS)

背景因子	区分	第 1 期			第 2 期		
		評価 例数	該当 例数	改善例の割合	評価 例数	該当 例数	再発例の割合
年齢 ^{a)}	65 歳以上	27	23	85.2 [66.3, 95.8]	23	3	13.0 [2.8, 33.6]
	65 歳未満	22	15	68.2 [45.1, 86.1]	15	1	6.7 [0.2, 31.9]
性別	男	26	19	73.1 [52.2, 88.4]	19	2	10.5 [1.3, 33.1]
	女	23	19	82.6 [61.2, 95.0]	19	2	10.5 [1.3, 33.1]
体重 ^{a)}	58.0 kg 以上	26	19	73.1 [52.2, 88.4]	19	2	10.5 [1.3, 33.1]
	58.0 kg 未満	23	19	82.6 [61.2, 95.0]	19	2	10.5 [1.3, 33.1]
過去の罹病期間	31 カ月以上	27	20	74.1 [53.7, 88.9]	20	3	15.0 [3.2, 37.9]
	31 カ月未満	22	18	81.8 [59.7, 94.8]	18	1	5.6 [0.1, 27.3]
同意取得前 3 年間の再発回数 ^{a)}	4 回以上	26	21	80.8 [60.6, 93.4]	21	1	4.8 [0.1, 23.8]
	4 回未満	23	17	73.9 [51.6, 89.8]	17	3	17.6 [3.8, 43.4]
ベースラインの INCAT スコア ^{a)}	4 点以上	29	23	79.3 [60.3, 92.0]	23	2	8.7 [1.1, 28.0]
	4 点未満	20	15	75.0 [50.9, 91.3]	15	2	13.3 [1.7, 40.5]
ステロイド剤による前治療の有無	無	21	16	76.2 [52.8, 91.8]	16	1	6.3 [0.2, 30.2]
	有	28	22	78.6 [59.0, 91.7]	22	3	13.6 [2.9, 34.9]
免疫抑制剤による前治療の有無	無	38	29	76.3 [59.8, 88.6]	29	2	6.9 [0.8, 22.8]
	有	11	9	81.8 [48.2, 97.7]	9	2	22.2 [2.8, 60.0]
過去の治療歴	IVIG 療法	17	12	70.6 [44.0, 89.7]	12	1	8.3 [0.2, 38.5]
	IVIG 療法及びステロイド剤	13	10	76.9 [46.2, 95.0]	10	1	10.0 [0.3, 44.5]
	IVIG 療法、ステロイド剤及びその他	12	10	83.3 [51.6, 97.9]	10	2	20.0 [2.5, 55.6]

割合 (%) [95%信頼区間]

a) 中央値で層別化

また申請者は、MMN 患者を対象とした NPB-01-10/C-01 試験については、症例数が限られた試験であることを踏まえ、部分集団解析結果ではなく個別症例の患者背景と有効性評価指標の経時推移に基づき検討を行ったところ、片手の握力を喪失している等症状が比較的進行した症例において十分な有効性が認められなかったことを説明した上で、当該症例に関する情報等について医療現場に適切に情報提供すること（7.R.2.2 参照）で、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、限られた症例数での検討結果ではあるものの、提示された試験成績及び CIDP の急性期治療に関する本剤の投与実績を踏まえると、検討された各背景因子が CIDP の維持療法に対する本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。また機構は、MMN の維持療法に対する本剤の有効性について、症例数が極めて限られた試験であり、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について明確な結論を導くことは困難と考えるものの、MMN の急性期治療に関する本剤の投与実績を踏まえると、検討された各背景因子が MMN の維持療法に対する本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお、MMN について、症状が比較的進行した症例において十分な有効性が認められなかったことについては、医療現場に対し適切に情報提供することが必要と考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 既承認効能・効果との安全性プロファイルの差異について

機構は、CIDP 及び MMN の維持療法について、本剤の使用方法が類似した既承認効能・効果との安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CIDP 及び MMN の維持療法に関する第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPB-01-09/C-01 試験及び CTD 5.3.5.2-2: NPB-01-10/C-01 試験）、CIDP 及び MMN の急性期治療に関する第Ⅲ相試験（申請時資料ト-1 及び 2）、最近実施した GBS 患者を対象とした NPB-01-13/C-01 試験（GBS に係る一部変更承認申請時資料 5.3.5.2-1）並びに本剤が長期間反復投与されると考えられる、無又は低ガンマグロブリン血症の国内臨床試験（申請時資料 VII-2）における主な有害事象の発現割合は表 7 のとおりであり、限られた症例数での検討結果ではあるものの、CIDP 及び MMN の維持療法では鼻咽頭炎、挫傷及び発疹・紅斑が多く認められたこと、その他の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。また申請者は、CIDP 及び MMN の維持療法で挫傷が多く認められた理由について、認められた事象はいずれの事象も本剤との因果関係は否定されており、長期間の観察の中で偶発的に認められたことが原因と考えることを説明した。さらに申請者は、CIDP 及び MMN の維持療法では鼻咽頭炎、発疹・紅斑が多く認められたことについて、CIDP 及び MMN の維持療法における観察期間（49～52 週）が他の試験の観察期間（5～18 週）と比較して長かったことによるものであり、期間を揃えた場合には明確な安全性プロファイルの差異は認められないことを説明した。

表 7 CIDP 及び MMN の維持療法に関する第Ⅲ相試験並びに既承認効能・効果に係る主な国内臨床試験における主な有害事象の発現割合

	維持療法		GBS	CIDP 急性期治療	無又は低ガンマグロブリン血症
	CIDP	MMN			
評価例数	49	13	22	99	39
有害事象発現例数	46 (93.9)	12 (92.3)	22 (100)	24 (24.2)	9 (23.1)
有害事象発現件数	230	79	99	47	26
主な有害事象					
頭痛	16 (32.7)	3 (23.1)	8 (36.4)	8 (17.0)	0
鼻咽頭炎	14 (28.6)	5 (38.5)	1 (4.6)	0	0
発疹	6 (12.2)	2 (15.4)	0	3 (6.4)	1 (3.8)
挫傷	5 (10.2)	3 (23.1)	0	0	0
上気道の炎症	4 (8.2)	0	0	0	0
下痢	3 (6.1)	2 (15.4)	2 (9.1)	0	0
紅斑	3 (6.1)	1 (7.7)	0	1 (2.1)	0
倦怠感	3 (6.1)	1 (7.7)	0	0	1 (3.8)
AST 増加	3 (6.1)	0	5 (22.7)	4 (8.5)	0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	3 (6.1)	0	1 (4.6)	0	0

CIDP 及び MMN の維持療法、GBS: 発現例数（発現割合（%））

CIDP 急性期治療、無又は低ガンマグロブリン血症: 発現件数（割合（%））

その上で申請者は、個別の有害事象として、無菌性髄膜炎、肝機能障害、腎機能障害、血小板数減少、塞栓症、過敏性反応関連の有害事象について、以下のとおり説明した。

7.R.3.2 無菌性髄膜炎関連の有害事象について

申請者は、NPB-01-09/C-01 試験、NPB-01-10/C-01 試験、CIDP 及び MMN の急性期治療に関する第Ⅲ相試験、GBS 患者を対象とした NPB-01-13/C-01 試験及び無又は低ガンマグロブリン血症患者を対象とした国内臨床試験における無菌性髄膜炎関連の有害事象²⁷⁾の発現割合は表 8 のとおりであり、本剤投与時には頭痛が多く認められたこと、CIDP 及び MMN の維持療法における安全性プロファイルは既承認効能・効果と大きく異ならないと考えられたことを説明した。なお申請者は、無又は低ガンマグロブリン血症において発熱が多く認められたことについて、原疾患によるものと考えられたこと、NPB-01-10/C-01 試験において嚥下障害が 2 例に認められたことについて、

27) MedDRA SMQ で「非感染性髄膜炎」に含まれる事象、及び PT で群発頭痛、薬物離脱性頭痛、労作性頭痛、頭痛、頭部不快感、薬物乱用頭痛、発作性頭痛、月経前頭痛、処置による頭痛、緊張性頭痛、片麻痺性偏頭痛、偏頭痛、前兆を伴う偏頭痛、前兆を伴わない偏頭痛、血管性頭痛、体温上昇、異常高熱、高熱、発熱、発汗熱、項部硬直に該当する事象

1 例は重篤な有害事象であったが、原疾患の悪化によるものとされ本剤との因果関係は否定されていること、もう 1 例は軽度の事象であったことから、嚥下障害が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、無菌性髄膜炎については既に添付文書で注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

表 8 CIDP 及び MMN の維持療法に関する第Ⅲ相試験並びに既承認効能・効果に係る主な国内臨床試験における無菌性髄膜炎関連の有害事象の発現割合

	維持療法		GBS	CIDP 急性期治療	無又は低ガンマ グロブリン血症
	CIDP	MMN			
評価例数	49	13	22	99	39
無菌性髄膜炎関連の有害事象	19 (38.8)	7 (53.8)	13 (59.1)	12 (25.5)	16 (61.5)
頭痛	16 (32.7)	3 (23.1)	8 (36.4)	8 (17.0)	0
緊張性頭痛	2 (4.1)	0	0	0	0
発熱	1 (2.0)	1 (7.7)	3 (13.6)	4 (8.5)	16 (61.5)
傾眠	1 (2.0)	0	0	0	0
嚥下障害	0	2 (15.4)	0	0	0
意識変容状態	0	1 (7.7)	0	0	0
骨格筋硬直	0	1 (7.7)	0	0	0
譫妄	0	0	2 (9.1)	0	0
意識消失	0	0	1 (4.5)	0	0
無菌性髄膜炎	0	0	1 (4.5)	0	0

CIDP 及び MMN の維持療法、GBS: 発現例数 (発現割合 (%))

CIDP 急性期治療、無又は低ガンマグロブリン血症: 発現件数 (割合 (%))

7.R.3.3 肝機能障害、腎機能障害について

申請者は、NPB-01-09/C-01 試験、NPB-01-10/C-01 試験、CIDP 及び MMN の急性期治療に関する第Ⅲ相試験、GBS 患者を対象とした NPB-01-13/C-01 試験及び無又は低ガンマグロブリン血症の患者を対象とした国内臨床試験における肝機能障害²⁸⁾及び腎機能障害²⁹⁾関連の有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、肝機能障害については、CIDP 及び MMN の維持療法における安全性プロファイルは既承認効能・効果と大きく異ならないと考えられたこと、CIDP 及び MMN の維持療法では投与初期に発現が多く認められており、継続投与によって発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、いずれの被験者においても軽度の事象であったことから、肝機能障害が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。また、腎機能障害について、CIDP 及び MMN の維持療法では 3 例に有害事象が認められたものの、いずれも軽度の事象であり、尿中ブドウ糖陽性及び尿失禁については本剤との因果関係は否定されていることを踏まえると、腎機能障害が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、肝機能障害及び腎機能障害については既に添付文書で注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

28) MedDRA SMQ で「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」に該当する事象

29) MedDRA SMQ で「腎機能検査」及び「腎不全および腎機能障害」に該当する事象

表9 CIDP 及び MMN の維持療法に関する第Ⅲ相試験並びに既承認効能・効果に係る主な国内臨床試験における
肝機能障害及び腎機能障害関連の有害事象の発現割合

	維持療法		GBS	CIDP 急性期治療	無又は低ガンマ グロブリン血症
	CIDP	MMN			
評価例数	49	13	22	99	39
肝機能障害関連の有害事象	8 (16.3)	0	14 (63.6)	9 (19.1)	0
AST 増加	3 (6.1)	0	5 (22.7)	4 (8.5)	0
ALT 増加	2 (4.1)	0	5 (22.7)	4 (8.5)	0
肝機能異常	1 (2.0)	0	3 (13.6)	0	0
γ-GTP 増加	1 (2.0)	0	0	1 (2.1)	0
肝酵素上昇	1 (2.0)	0	5 (22.7)	0	0
低アルブミン血症	0	0	1 (4.5)	0	0
腎機能障害関連の有害事象	3 (6.1)	0	3 (13.6)	0	0
尿中血陽性	1 (2.0)	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.0)	0	0	0	0
尿失禁	1 (2.0)	0	0	0	0
尿路感染	0	0	3 (13.6)	0	0

CIDP 及び MMN の維持療法、GBS: 発現例数 (発現割合 (%))

CIDP 急性期治療、無又は低ガンマグロブリン血症: 発現件数 (割合 (%))

7.R.3.4 血小板数減少、血栓塞栓症について

申請者は、NPB-01-09/C-01 試験、NPB-01-10/C-01 試験において、血小板数減少³⁰⁾関連の有害事象は認められなかったこと、臨床検査値についても臨床的に重要な変動は認められなかったことを説明した。また申請者は、NPB-01-09/C-01 試験、NPB-01-10/C-01 試験、CIDP 及び MMN の急性期治療に関する第Ⅲ相試験、GBS 患者を対象とした NPB-01-13/C-01 試験及び無又は低ガンマグロブリン血症の患者を対象とした国内臨床試験における血栓塞栓症関連の有害事象³¹⁾の発現割合は表 10 のとおりであり、CIDP 及び MMN の維持療法における安全性プロファイルは既承認効能・効果と大きく異ならないと考えられたこと、無又は低ガンマグロブリン血症の患者を対象とした国内臨床試験は小児を対象とした試験であったため、発現割合が低かった可能性があることを説明した。さらに申請者は、NPB-01-09/C-01 試験において血栓塞栓症に関連する有害事象が認められた 2 例は、いずれも既往歴及び合併症として血栓塞栓症のリスク因子である高脂血症及び高血圧を合併していたが、高脂血症及び高血圧を合併していた他の 11/49 例では血栓塞栓症に関連する有害事象は認められておらず、リスク因子は明確にならなかったことを説明した。その上で申請者は、血小板数減少及び血栓塞栓症については既に添付文書で注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

表 10 CIDP 及び MMN の維持療法に関する第Ⅲ相試験並びに既承認効能・効果に係る主な国内臨床試験における
血栓塞栓症関連の有害事象の発現割合

	維持療法		GBS	CIDP 急性期治療	無又は低ガンマ グロブリン血症
	CIDP	MMN			
評価例数	49	13	22	99	39
血栓塞栓症関連の有害事象	2 (4.1)	0	1 (4.5)	2 (4.3)	0
脳梗塞	1 (2.0)	0	0	1 (4.3)	0
血栓性脳梗塞	1 (2.0)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (4.3)	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (4.5)	0	0

CIDP 及び MMN の維持療法、GBS: 発現例数 (発現割合 (%))

CIDP 急性期治療、無又は低ガンマグロブリン血症: 発現件数 (割合 (%))

30) MedDRA SMQ 「血小板減少症」、「紫斑およびその関連症状」に含まれる事象

31) MedDRA SMQ 「塞栓および血栓」に含まれる事象

機構は、以上について了承し、CIDP 及び MMN の維持療法における安全性プロファイルが、既承認効能・効果と比較して大きく異なる可能性は低いものとする。なお機構は、既承認効能・効果のうち本剤を長期間反復投与することが前提となる低又は無ガンマグロブリン血症については小児患者が中心であるのに対し、CIDP 及び MMN ではより高齢の患者が対象となることから、製造販売後に肝機能障害、腎機能障害、血栓塞栓症等の発現リスクが高くなる可能性が示唆された場合には、添付文書における注意喚起内容を改訂する等、適切に対応する必要があると考える。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 効能・効果について

機構は、申請効能・効果の適切性について、「維持療法」が指す内容を明確にして説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本申請に係る国内第Ⅲ相試験として、CIDP 又は MMN の急性期症状を有する患者を対象として、まず本剤による急性期治療を実施した後、症状改善が認められた症例に対し本剤の維持療法を施行した場合の有効性及び安全性について検討したこと、当該試験では臨床症状に関する評価指標で CIDP 又は MMN の症状改善が維持されたこと（7.R.2.1、7.R.2.2 参照）から、本剤の維持療法に関する有効性は確認されたと考えることを説明した。また申請者は、国内外ガイドライン¹⁸⁾においても記載されているとおり、急性期の IVIG 療法に反応しない症例は一定数存在しており、投与対象患者は急性期の IVIG 療法により症状改善が認められた患者集団とすることが適切と考えたことを説明した上で、申請効能・効果を「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）の維持療法（筋力低下の改善が認められた患者）」と設定したことを説明した。

その上で申請者は、神経変性疾患に対する既承認薬の効能・効果及び医学専門家の意見も踏まえ、以下の点について再検討した結果、本剤の効能・効果は「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）の再発抑制及び進行抑制（筋力低下の改善が認められた患者）」とすることが適切と考えることを説明した。

- ・ CIDP は緩徐進行性、再発性又は段階性に認められる四肢の筋力低下、感覚低下及び異常感覚、MMN は緩徐進行性に認められる上肢の筋力低下を主な症状としており、国内外で広く用いられている EFNS/PNS による診断基準（J Peripher Nerv Syst 2010; 15:1-9、J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 295-301）にも明記されている。
- ・ CIDP に関する国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPB-01-09/C-01 試験）では、四肢の運動機能を評価する指標である INCAT スコアに基づく改善例及び再発例の割合を主要評価項目に設定しており、運動機能に基づく進行・再発に対する有効性は確認されている。また、感覚低下についても、ISS スコアを用いて評価を行っており、有効性が示唆されている。MMN に関する国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2: NPB-01-10/C-01 試験）は、限られた症例数での非盲検非対照試験であり、主要評価項目は特に設定しなかったものの、運動機能・筋力に関する評価指標である FAS における MRC スコア¹⁶⁾、最大握力及び GNDS¹⁷⁾を用いた評価が行われ、症状の大幅な悪化は認められなかったことから、運動機能・筋力に関する進行抑制が期待できると考えられる。
- ・ 国内外ガイドライン¹⁸⁾において、CIDP 及び MMN 患者の維持期には、炎症を未然に防いで末梢神経を保護する治療戦略が望ましいとされており（7.R.1 参照）、本剤は患者の

QOL/ADL の維持や症状の階段状悪化及び進行の抑制を目的として投与されることが考えられることから、その旨を効能・効果として記載することが適切と考える。

7.R.4.2 投与対象患者の選択について

機構は、CIDP 及び MMN の維持療法における本剤の適切な投与対象について説明した上で、急性期治療として IVIG に反応した患者に対し広く本剤を投与することの必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CIDP 及び MMN の患者では、炎症を未然に防いで末梢神経を保護する治療戦略が望ましいとされていること（7.R.1 参照）、また、国内外ガイドライン¹⁸⁾においても本剤の適切な投与対象に関する記載はないことから、維持療法の投与が必要な患者集団を明確に規定することは困難と考えることを説明した。一方で申請者は、本剤は血液製剤であり一定のリスクを有すること等を考慮すると、本剤による維持療法の必要性が高い患者集団に対してのみ本剤の維持療法が行われることが適切であると考え、国内の 5 名の医学専門家から意見を聴取したところ、以下のとおりであったことを説明した。

- ・ CIDP 及び MMN の患者では、IVIG による急性期治療後、寛解状態が長く継続し、再度の IVIG 投与を要しない患者が存在することから、症例毎に本剤による維持療法の必要性について判断する必要がある。
- ・ CIDP 及び MMN では、再発により神経損傷がおきることから、再発を繰り返す患者については、維持療法の対象である。
- ・ 初発の患者であっても、重症の軸索障害が認められた患者等、再発により重篤化するリスクが想定される場合、神経損傷の進行が早いと予想される場合には、維持療法の対象である。このため、添付文書等において維持療法の対象を再発例に制限することや、再発回数の規定を設けることは適切ではない。

以上を踏まえ申請者は、本剤の投与対象患者を明確に規定することは困難と考えることから、効能・効果に関連する記載を追加することは適切ではなく、添付文書に再発を繰り返している患者が投与対象である旨を記載した上で、医学専門家の協力・監修を得て情報提供資材を作成し、当該資材中にモデル患者の情報を記載することで医療現場に情報提供を行うことが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の投与終了に関する考え方について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の投与終了について、EFNS/PNS のガイドライン（European Journal of Neurology 2010; 17: 356-63）及び AANEM のガイドライン（Muscle Nerve 2009; 40: 890-900）では、患者の状態が安定した場合、投与継続の必要性について検討した後、IVIG の減量又は中止を行うよう記載されていること、また、英国国立医療技術評価機構ガイドライン（Department of Health: Clinical guidelines for IMMUNOGLOBULIN Use (SECOND EDITION UPDATE)）では、症状の変動が小さい患者では 1 年毎に減量又は中止を検討するよう記載されていることを説明した。その上で申請者は、海外ガイドラインにおける記載内容も踏まえて医学専門家と検討した結果、現時点で明確なエビデンスは得られていないものの、1 年以上にわたって症状が安定している患者では漫然と投与せずに投与中止を考慮するよう注意喚起を行うことが適切との結論に至ったことから、添付文書及び情報提供資材で適切に注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上に大きな問題はないと考えるが、本剤の適切な投与対象患者及び投与中止の考え方については、添付文書及び情報提供資材で十分に注意喚起を行うことが適切と考える。なお、効能・効果及び添付文書等における注意喚起の記載内容については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 臨床推奨用量について

機構は、申請用法・用量における臨床推奨用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず CIDP に対する臨床推奨用量について、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPB-01-09/C-01 試験）の計画時に海外の IVIG の用法・用量について調査したところ、欧州（Privigen）及び米国（Gamunex-C）の既承認製剤はいずれも「本剤 1 g/kg/日を 1 日 1 回 1 日間静脈内投与」又は「本剤 0.5 g/kg/日を 1 日 1 回 2 日間連日投与」を 3 週間毎に投与する用法・用量が設定されていたことから、NPB-01-09/C-01 試験においても海外既承認製剤と同一の用法・用量を設定したことを説明した。

次に申請者は、MMN に対する臨床推奨用量について、CIDP と同様に海外の IVIG の用法・用量について調査したところ、欧州（Kiovig）では「1 g/kg を 2～4 週毎」又は「2 g/kg を 4～8 週毎」、米国（Gammagard Liquid）では「0.5～2.4 g/kg を 1 カ月毎」と設定されていたことを説明した上で、CIDP と同一の用法・用量を設定することで、欧米での既承認用量と同程度の投与量となること、本邦における本剤の効能・効果等を考慮すると、CIDP と MMN は同一の用法・用量を設定することが望ましいと考えられたことから、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2: NPB-01-10/C-01 試験）の用法・用量は NPB-01-09/C-01 試験と同一の設定としたことを説明した。

その上で申請者は、NPB-01-09/C-01 試験及び NPB-01-10/C-01 試験において本剤の有効性及び安全性が確認されたこと（7.R.2 参照）を踏まえると、CIDP 及び MMN の維持療法に関する臨床推奨用量は適切と考えることを説明した。

7.R.5.2 投与日数について

機構は、申請用法・用量として、「1 g (20 mL) /kg 体重を 1 日間」と「0.5 g (10 mL) /kg 体重を 2 日間連日」が設定されている理由及びその適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の理由から、国内第Ⅲ相試験においても、本剤の臨床推奨用量として「1 g (20 mL) /kg/日を 1 日間」と「0.5 g (10 mL) /kg/日を 2 日間連日」の両方から選択可能とすることが適切と考えたことを説明した。

- ・ 欧米では CIDP の維持療法に対して「1 g (20 mL) /kg/日を 1 日間」と「0.5 g (10 mL) /kg/日を 2 日間連日」の両方から選択可能な用法・用量が設定されていたこと。
- ・ 臨床推奨用量を実際に本邦の医療現場で投与する場合、「1 g (20 mL) /kg/日を 1 日間」の投与には 6～7 時間以上を要するため、長時間点滴静注を苦痛と感じる患者や半日しか入院できない患者には投与が困難であること、一方で、「0.5 g (10 mL) /kg/日を 2 日間連日」の投与では、3 週間毎に 2 日続けて通院又は半日の入院が必要となり、患者の社会的負担が大きいことから、患者の都合に合わせて投与方法を選択できるように設定することが適切と考えたこと。

その上で申請者は、NPB-01-09/C-01 試験及び NPB-01-10/C-01 試験では、症例毎にいずれか一方の投与方法が選択され、試験期間を通じてほとんど同一の方法で投与されたこと、1 日投与を選

択した症例と2日投与を選択した症例の背景に大きな差異は認められなかったことを説明した上で、NPB-01-09/C-01試験及びNPB-01-10/C-01試験における主に選択された投与方法別の有効性は表11及び表12のとおりであり、1日投与と2日投与の間で有効性は大きく異ならなかったことを説明した。

表11 NPB-01-09/C-01試験における主に選択された投与方法別の有効性（FAS）

区分	治験薬投与第1期			治験薬投与第2期		
	評価例数	該当例数	改善例の割合	評価例数	該当例数	再発例の割合
1日投与	15	11	73.3 [44.9, 92.2]	11	0	0.0 [0.0, 28.5]
2日投与	33	27	81.8 [64.5, 93.0]	27	4	14.8 [4.2, 33.7]

割合（%） [95%信頼区間]、信頼区間の算出はClopper-Pearson 正確法による。

表12 NPB-01-10/C-01試験における主に選択された投与方法別の有効性（FAS、LOCF）

		評価例数	スクリーニング期	初期治療期4週目	治験薬投与期49週目
MRCスコア	1日投与	6	91.2±6.6	93.7±6.3	95.7±5.7
	2日投与	7	81.1±8.2	87.7±11.0	86.3±15.9
最大握力 (kPa)	利き手	1日投与	6	49.7±32.2	54.2±38.5
		2日投与	7	30.4±15.7	45.7±27.4
	非利き手	1日投与	6	34.2±17.4	41.0±19.7
		2日投与	7	26.6±25.8	38.1±32.9
GNDS 合計スコア	1日投与	6	3.2±1.5	2.5±1.4	2.0±1.7
	2日投与	7	3.6±1.4	2.7±1.3	3.3±2.7

平均値±標準偏差

さらに申請者は、1日投与及び2日投与における有害事象の発現割合は、NPB-01-09/C-01試験で100%（15/15例）及び90.9%（30/33例）、NPB-01-10/C-01試験で83.3%（5/6例）及び100%（7/7例）であり、有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、用法・用量として、「1g（20mL）/kg/日を1日間」と「0.5g（10mL）/kg/日を2日間連日」のいずれかを患者の都合等に応じて選択可能な用法・用量を設定することは可能と考えることを説明した。

7.R.5.3 投与速度について

機構は、本剤の投与速度について、既存効能については最高投与速度が0.03 mL/kg/分までに制限されているのに対し、本効能については最高投与速度0.06 mL/kg/分と設定する理由及びその適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既存効能で投与速度が0.03 mL/kg/分に制限された経緯について、「川崎病の急性期」に関する効能の再審査期間（1993年7月2日～1997年7月1日）中にショック又はショック様症状が57例認められたこと、そのうち86.0%（49/57例）が投与速度0.03 mL/kg/分超で投与したときに認められたこと、68.4%（39/57例）では投与開始1時間以内に発現が認められたことから、より緩徐な投与速度が望ましいと判断されたことを説明した上で、本剤の投与速度は投与開始後1時間は0.01 mL/kg/分とし、以降最大0.03 mL/kg/分まで加速可能と設定されたことを説明した。一方で申請者は、臨床推奨用量を実際に本邦の医療現場で投与する場合、「1g（20mL）/kg/日を1日間」を既存効能と同一の投与速度で投与した場合、最短で12時間弱が必要となることから、利便性が悪く、医療現場での負担も大きいと考えたこと、海外では他のIVIGで最大0.1 mL/kg/分での投与が許容されていることから、本剤でも本効能について最高投与速度0.06 mL/kg/分と設定することは適切と考えたことを説明した。以上より申請者は、NPB-01-09/C-01試験及びNPB-01-10/C-01試験における投与速度は、「投与開始から30分間は0.01 mL/kg/分で投与し、副作用等の

異常が認められなかった場合には、0.03 mL/kg/分まで加速可能、さらに 0.03 mL/kg/分で 30 分投与しても副作用等の異常が認められなかった場合には、0.06 mL/kg/分まで加速可能」と設定したことを説明した。

その上で申請者は、NPB-01-09/C-01 試験及び NPB-01-10/C-01 試験において、最頻投与速度が 0.05～0.06 mL/kg/分であった症例の割合はそれぞれ 70.8% (34/48 例) 及び 76.9% (10/13 例) であり、多くの症例において 0.03 mL/kg/分超の投与速度が選択されていたことを説明した上で、最頻投与速度別の有害事象発現割合は表 13 のとおりであり、投与速度によって安全性プロファイルが大きく異なる傾向は示唆されなかったことを説明した。

表 13 最頻投与速度別の有害事象発現割合

最頻投与速度	NPB-01-09/C-01 試験		NPB-01-10/C-01 試験	
	0.05 mL/kg/分未満	0.05 mL/kg/分以上	0.05 mL/kg/分未満	0.05 mL/kg/分以上
評価例数	14	34	3	10
有害事象発現割合	14 (100)	31 (91.2)	3 (100)	9 (90.0)
主な事象				
鼻咽頭炎	6 (42.9)	8 (23.5)	0	5 (50.0)
頭痛	6 (42.9)	10 (29.4)	1 (33.3)	2 (20.0)
上気道の炎症	0	4 (11.8)	0	0
発疹	2 (14.3)	4 (11.8)	0	2 (20.0)
挫傷	1 (7.1)	4 (11.8)	0	3 (30.0)

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、本効能に係る投与速度については、患者の利便性等も考慮し、「投与開始から 30 分間は 0.01 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常が認められなかった場合には、0.03 mL/kg/分まで加速可能、さらに 0.03 mL/kg/分で 30 分投与しても副作用等の異常が認められなかった場合には、0.06 mL/kg/分まで加速可能」と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の用法・用量については専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の臨床試験成績、急性期治療に対する本剤の投与実績、海外における IVIG 療法の有効性及び安全性に関する情報等を踏まえると、本申請に関するリスク管理計画において、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。なお機構は、本剤の投与対象患者及び投与中止の考え方について医療現場に適切に情報提供が行われるよう、情報提供資料を作成する必要があると考える。

8. 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

8.1 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。

8.2 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 (CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2) に対して 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機構は判断した。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に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験参加に係る被験者の同意の意思は確認されていたが、同意文書への日付の記載及び署名が被験者本人によりなされていなかった
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（複合筋活動電位振幅（CMAP）の測定に係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の CIDP 及び MMN の維持療法（筋力低下の改善が認められた患者）に関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考える。本剤は CIDP 及び MMN の維持療法の治療選択肢の 1 つとなるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の有効性、効能・効果及び添付文書等における注意喚起の記載内容並びに用法・用量については、専門協議にお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、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 11 月 11 日

申請品目

[販 売 名] 献血グロベニン-I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
[一 般 名] ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G
[申 請 者] 日本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 28 日

1. 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 日付け 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専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の有効性、効能・効果及び投与対象患者について

提示された臨床試験成績、公表文献等に基づき、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（以下、「CIDP」）及び多巣性運動ニューロパチー（以下、「MMN」）の維持療法に対する本剤の有効性は期待できるとの機構の考えは専門委員から支持された。

また、効能・効果について、専門委員より以下の意見が示された。

- ・ 本剤の急性期治療に対する効能・効果は「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」とされており、当該効能・効果との整合性については配慮すべき。
- ・ 審査報告 (1) 7.R.4.2 のとおり、本剤の維持療法については投与対象の選択が重要であり、急性期治療との投与対象の差異が明確となるよう、添付文書及び情報提供資材を用いて情報提供を行う必要がある。
- ・ MMN については単相性の経過をたどる場合が多く、「再発」抑制との効能・効果を付与することの適切性について検討が必要である。

これらの意見を踏まえて専門協議において検討した結果、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り、情報提供資材において本剤の投与対象患者に関する情報（審査報告 (1) 7.R.4.2 参照）を適切に情報提供する必要があると結論された。

〔効能・効果〕（関連箇所のみ）

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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

本剤を「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）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、「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」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

以上を踏まえ機構は、本剤の添付文書及び情報提供資材を整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 本剤の投与終了について

本剤の投与終了について、長期にわたって症状が安定している患者では漫然と投与せずに投与中止を考慮すべきとの考え方は支持された。また、専門委員より、投与中止を1年ごとに考慮すべきとするエビデンスはなく、本剤のリスクを考慮すると、投与毎に本剤投与を継続する必要性について十分に検討すべきであるとの意見が示された。これらの意見を踏まえて専門協議において検討した結果、添付文書の重要な基本的注意の項に以下のように記載するとともに、情報提供資材にも記載して情報提供を行うことが適切であると結論された。

< 重要な基本的注意 >（関連箇所のみ）

「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）の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

以上を踏まえ機構は、本剤の添付文書及び情報提供資材を整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び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。

- | | |
|----------|--|
| [効能又は効果] | <ol style="list-style-type: none">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. <u>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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）</u>7. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） |
|----------|--|

8. 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が不十分な場合）

9. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果が不十分な場合）

10. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）³²⁾

（下線部今回追加・変更）

〔用法及び用量〕

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）/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。

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）の運動機能低下の進行抑制：

通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg（20 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（10 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

天疱瘡：

32) 本申請の後、平成 28 年 9 月 28 日に「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」の効能・効果が承認された。

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。

水疱性類天疱瘡：

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。

ギラン・バレー症候群：

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。

(下線部今回追加)

以上