

審査報告書

令和元年 7 月 17 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] 献血ベニロン-I 静注用 500 mg、同静注用 1000 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
- [一 般 名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
- [申 請 者] KM バイオロジクス株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 9 月 13 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にスルホ化人免疫グロブリン G 500 mg、1000 mg、2500 mg 又は 5000 mg を含有する用時溶解注射剤
- [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] なし
- [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）の筋力低下の改善に係る有効性は示され、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. 低又は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. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
6. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
7. 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

（下線部今回追加）

[用法及び用量]

本剤は、添付の日局注射用水（500 mg 製剤では 10 mL、1,000 mg 製剤では 20 mL、2,500 mg 製剤では 50 mL、5,000 mg 製剤では 100 mL）に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

(1) 低又は無ガンマグロブリン血症

通常、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 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、患者の状態に応じて適宜増減する。

(2) 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 回にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）/kg 体重を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増減する。

(3) 特発性血小板減少性紫斑病

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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 日間投与しても症状の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。

(4) 川崎病

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。

(5) ギラン・バレー症候群

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。

(6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

(7) 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 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。

（下線部今回追加）

審査報告 (1)

令和元年 6 月 11 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] 献血ベニロン-I 静注用 500 mg、同静注用 1000 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg

[一 般 名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン

[申 請 者] KM バイオロジクス株式会社

[申請年月日] 平成 30 年 9 月 13 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にスルホ化人免疫グロブリン G 500 mg、1000 mg、2500 mg 又は 5000 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能又は効果] 1. 低又は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. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
6. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
7. 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

（下線部今回追加）

[申請時の用法・用量] 本剤は、添付の日局注射用水（500 mg 製剤では 10 mL、1,000 mg 製剤では 20 mL、2,500 mg 製剤では 50 mL、5,000 mg 製剤では 100 mL）に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

(1) 低又は無ガンマグロブリン血症

通常、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 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、患者の状態に応じて適宜増減する。

(2) 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 回にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）/kg 体重を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増減する。

(3) 特発性血小板減少性紫斑病

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 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日間投与しても症状の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。

(4) 川崎病

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。

(5) ギラン・バレー症候群

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間点滴静注又は直接静注する。

(6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間点滴静注する。

(7) 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日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

(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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	4
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	21
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

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四肢の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の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（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. 南江堂; 2013）。

本剤は、スルホ化人免疫グロブリン G を有効成分とする注射剤であり、本邦において、1979 年 5 月に「低又は無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、1985 年 4 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）」、1990 年 9 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）」、2000 年 12 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）」、2010 年 1 月に「次の疾患における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）チャグ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎」¹⁾の効能・効果で承認されている。

本邦では、1999 年から申請効能・効果に係る臨床試験が開始されたが、類薬の乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンが本剤の申請効能・効果と同じ効能・効果で 1999 年に承認されたことから、他の効能・効果の開発を優先することとし、申請効能・効果の開発は一旦中断した。その後、2014 年から国内第Ⅲ相試験が開始され、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）の筋力低下の改善」に係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、国内第Ⅲ相試験（GGS-CIDP-001 試験及び GGS-MMN-001 試験）の実施中に、承認書と異なる製造方法²⁾により本剤が製造されていることが判明し、2015 年 9 月 30 日から当該試験における新規症例の組入れは中断されたが、製造方法の変更による本剤の安全性に影響を与える可能性は低いと判断³⁾され、新規症例の組入れが 2015 年 10 月 1 日に再開された。

海外において、2019 年 5 月時点で、本剤が承認されている国又は地域はないが、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又は多巣性運動ニューロパチーに対する急性期治療に関する効能・効果で承認されている。

本邦では「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・効果を有する薬剤として、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及びポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンがあり、また、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善と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）」の効能・効果を有する薬剤として、pH4 処理酸性人免疫グロブリンがある。

1) 平成 30 年 4 月 24 日付け薬生薬審発 0424 第 1 号及び薬生安発 0424 第 1 号「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」に係る対応として、効能・効果が「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）」に変更された。

2) 承認書に記載していないヘパリンを添加したこと、承認書に記載された量と異なる添加剤を使用したこと、及び承認書に記載された工程を一部変更したこと。

3) 承認書と異なる製造方法により製造されていることが判明したことを受け出荷が差し止められたものの、2015 年 9 月 30 日に開催された「平成 27 年度第 4 回血液事業部会運営委員会」において安全性に影響を与える可能性は低いと判断され出荷再開が認められた。なお、国内第Ⅲ相試験の組入れ再開後は、出荷再開が認められた製品が治験薬として使用された。

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。

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、類薬の乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンが本剤の申請効能・効果と同一の効能・効果で承認され、再審査が終了しており、本薬も同様の薬理作用を有すると考えること及び「非臨床薬理試験に関する資料」は評価済み（平成 12 年 12 月 12 日承認）であることから、新たな試験成績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るが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績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、臨床薬理試験に関する資料」は評価済み（平成 12 年 12 月 12 日承認）であるとされ、新たな試験成績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、表 1 に示す臨床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資料として、国内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。以下では国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: GGS-CIDP-001 試験及び CTD 5.3.5.2.2: GGS-MMN-001 試験）の成績に加えて、主な公表文献の概要を記載する。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	GGs-CIDP-001 試験 5.3.5.2.1	Ⅲ	CIDP 患者	31	400 mg/kg 体重/日を 5 日間連日点滴静注	有効性 安全性
	国内	GGs-MMN-001 試験 5.3.5.2.2	Ⅲ	MMN 患者	5	400 mg/kg 体重/日を 5 日間連日点滴静注	有効性 安全性

7.1 CIDP に関する試験成績及び公表文献

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: GGS-CIDP-001 試験＜2014 年 3 月～2017 年 10 月＞）

EFNS/PNS のガイドライン（Eur J Neurol 2010; 17: 356-63）に基づく診断基準により Definite 又は Probable と診断された CIDP 患者（目標症例数 30 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、本剤 400 mg (8 mL) /kg 体重/日を 5 日間連日静脈内点滴投与し、第 2 クール投与基準⁴⁾を満たす場合は、本剤の投与開始 4 週後に本剤 400 mg/kg 体重/日を 5 日間連日静脈内点滴投与すると設定された⁵⁾。また、評価期間は 8 週間と設定された。

総投与症例 31 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団であった。中止例は 1 例であり、中止理由は有害事象（蕁麻疹）であった。

主要評価項目である FAS における投与開始前から投与開始 3 週後に調整 INCAT スコア⁶⁾合計が 1 ポイント以上減少した被験者の割合とその 95%信頼区間は 67.7 [48.6, 83.3] % (21/31 例) であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値 (15%) を上回った。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 71.0% (22/31 例) に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 35.5% (11/31 例) に認められ、内訳は頭痛 (5 例)、脱水、悪心、肝機能異常、湿疹、紅斑、発疹、蕁麻疹及び白血球数減少 (各 1 例) であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、CIDP 患者において本剤の有効性が示され、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 国内外のガイドライン、教科書等

CIDP に対して IVIG 療法が推奨されており、その際の用法・用量として 400 mg (8 mL) /kg/日を 5 日間点滴静注すること等が記載されている。

【提出された資料】

CTD 5.4-26: Eur J Neurol 2010; 17: 356-63

CTD 5.4-46: 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. 南江堂; 2013. p2-148

CTD 5.4-52: 神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療 第 5 版. 医学書院; 2016. p1133-7

CTD 5.4-53: 免疫性神経疾患. 日本臨牀社; 2015. p414-39

CTD 5.4-54: 免疫性神経疾患ハンドブック. 南江堂; 2013. p147-61

CTD 5.4-58: Lancet Neurol 2010; 9: 402-12

4) 本剤投与開始 4 週後の調整 INCAT スコアが投与開始前から不変又は増加の場合

5) 投与速度は、初日の投与開始から 30 分間は 0.01～0.02 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06 mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよいとし、2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができると設定された。

6) INCAT スコアは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。調整 INCAT スコアはこのうち上肢スコアのみが 1 から 0 又は 0 から 1 に変化する場合を変化なしとしたもの。

（上肢障害）0: 障害はない、1: 片側又は両側の障害があるが、「ジッパーの開閉とボタンかけ」、「洗髪と整髪」、「ナイフとフォークの使用（スプーンの使用）」及び「小さな硬貨を扱う」のいずれの上肢機能も損なわれていない、2: 片側又は両側の障害があり、「1」の 4 つの行為のいずれかに影響があるが遂行できないものはない、3: 片側又は両側の障害があり、「1」の 4 つの行為のうち 1 つ又は 2 つが遂行できない、4: 片側又は両側の障害があり、「1」の 4 つの行為のうち 3 つ又はすべてが遂行不可能だが、上肢の何らかの目的を持った動きが可能、5: いずれの上肢でも目的を持った動きが不可能

（下肢障害）0: 歩行障害はない、1: 歩行障害があるが、戸外で独歩可能、2: 戸外の歩行に日常的に片側のサポート（杖、松葉杖、1 本の腕の支持）が必要、3: 戸外の歩行に日常的に両側のサポート（2 本杖、2 本の松葉杖、歩行補助器、2 本の腕の支持）が必要、4: 戸外での移動では日常的に車椅子が必要だが、助けがあれば立位や数歩の歩行が可能、5: 移動は車椅子に限定され、助けがあっても立位や数歩の歩行は不可能

7.1.3 公表文献

7.1.3.1 Trials 2016; 17: 345、Lancet Neurol 2018; 17: 35-46、J Peripher Nerv Syst 2019; 24: 48-55 及び J Peripher Nerv Syst 2019; 24: 72-79 (CTD 5.4-69～CTD 5.4-71: PATH 試験)

EFNS/PNS のガイドライン (Eur J Neurol 2010; 17: 356-63) に基づく診断基準により Definite 又は Probable と診断され、IVIG 療法中止後に症状が悪化した CIDP 患者 (目標症例数 174 例) を対象に、SCIG 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行われた。SCIG 療法又はプラセボへの割付け前に非盲検で IVIG 療法が行われ、IVIG 療法中の有効性及び安全性⁷⁾についても評価が行われた。

用法・用量は、pH4 処理酸性人免疫グロブリン 2 g/kg 体重/日を 2～5 日間に分割して連日点滴静注し、その後維持療法として 4 週目以降に 3 週間ごとに 1 g/kg 体重を 1～2 日間に分割して点滴静注し、合計最大 4 回点滴静注すると設定された。観察期間は 10～13 週間と設定された。以下は IVIG 療法による急性期治療の成績について記載する。

総投与症例 207 例全例が有効性及び安全性解析対象集団であった。

有効性評価項目である投与 4 週後に調整 INCAT スコア⁸⁾がベースラインから 1 ポイント以上改善した被験者の割合は 49.8% (103/207 例) であった。

7.1.3.2 Lancet Neurol 2008; 7: 136-44 及び Arch Neurol 2010; 67: 802-7 (CTD 5.4-13 及び CTD 5.4-22: ICE 試験)

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。

用法・用量は、プラセボ又は pH4 処理酸性人免疫グロブリン 2 g/kg 体重/日を 2～4 日間で点滴静注すると設定され、その後維持療法として 3 週間ごとに 1 g/kg 体重を 1～2 日間で最長 24 週まで投与すると設定された。IVIG 療法の有効性は、急性期は投与 3 週間後、維持期は投与 24 週後に観察された (第 1 期)。また、有効性が認められない場合⁸⁾は、他方の群にクロスオーバーすることが可能とされ、最長 24 週まで投与すると設定された (クロスオーバー期)。第 1 期又はクロスオーバー期を完了した患者はプラセボ又は IVIG 療法に無作為に再割付けされた上で、プラセボ又は pH4 処理酸性人免疫グロブリン 1 g/kg 体重を 1～2 日間で 3 週間ごとに投与することとされ、最長 24 週まで投与すると設定された (第 2 期)。以降は第 1 期の急性期の成績について記載する。

無作為化症例 117 例 (プラセボ群 58 例、IVIG 療法群 59 例) 全例が有効性解析対象の Intention-to-treat 集団及び安全性解析対象集団であった。中止例は認められなかった。

有効性評価項目である調整 INCAT スコア⁸⁾がベースラインから投与 3 週目までに 1 ポイント以上改善した被験者の割合はプラセボ群で 12.1% (7/58 例)、IVIG 療法群で 23.7% (14/59 例) であった。

7.1.3.3 脳と神経 1999; 51: 127-35 (CTD 5.4-43)

米国神経学会による診断基準 (Neurology 1991; 41: 617-8) により CIDP と診断された患者及び MMN

7) 急性期治療の安全性については記載されておらず不明

8) ベースラインと比較して調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上悪化した場合、治験薬投与開始 6 週間までに調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の改善がみられなかった場合、及び治験薬投与開始 6 週以降 24 週までの間に調整 INCAT スコアがベースラインの値に戻った場合

患者⁹⁾を対象に、IVIG 療法の有用性を検討するために、非盲検無作為比較試験が実施された。

用法・用量は、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 50 mg/kg/日、200 mg/kg/日又は 400 mg/kg/日を 5 日間連日点滴静注すると設定された（第 1 回投与）。評価期間は 5 週間と設定された。なお、IVIG 療法の開始 5 週間後の時点で効果が認められない患者に対し、開始後 9 週以降に 50 mg/kg/日の患者は 200 mg/kg/日、200 mg/kg/日の患者は 400 mg/kg/日を 5 日間連日点滴静注すると設定された（第 2 回投与）。

[第 1 回投与]

無作為化症例 62 例（50 mg/kg/日群 21 例、200 mg/kg/日群 21 例、400 mg/kg/日群 20 例）の全例が安全性解析対象集団であり、そのうち副作用による投与中止 1 例及び治験規約違反 3 例を除いた 58 例（50 mg/kg/日群 20 例、200 mg/kg/日群 18 例、400 mg/kg/日群 20 例）が有効性解析対象集団であった。

有効性評価項目である投与 5 週目において臨床効果¹⁰⁾が有効以上であった患者の割合は 50 mg/kg/日群で 15%、200 mg/kg/日群で 22%、400 mg/kg/日群で 65%であり、統計学的な有意差が認められた（Cochran-Armitage 検定、 $p=0.0004$ ）。

副作用¹¹⁾は 27%に認められ、主な副作用は悪寒、発熱、皮疹、AST・ALT の上昇であったがいずれも軽度であった。400 mg/kg/日群の 1 例で右視床梗塞が認められた。

[第 2 回投与]

27 例（200 mg/kg/日群¹²⁾16 例、400 mg/kg/日群¹²⁾11 例）に投与が行われ、全例が安全性解析対象集団であり、治験規約違反 2 例を除いた 25 例（200 mg/kg/日群¹²⁾15 例、400 mg/kg/日群¹²⁾10 例）有効性解析対象集団であった。

有効性評価項目である投与 5 週目において臨床効果¹⁰⁾が有効以上であった患者の割合は 200 mg/kg/日群¹²⁾で 47%、400 mg/kg/日群¹²⁾で 40%であり、統計学的な有意差は認められなかった。

副作用¹¹⁾は 26%に認められ、主な副作用は皮疹、AST・ALT・ γ -GTP の上昇であったがいずれも軽度であった。

7.1.3.4 Brain 1996; 119: 1067-77 (CTD 5.4-11)

米国神経学会による診断基準（Neurology 1991; 41: 617-8）に基づき definite 又は probable と診断された CIDP 患者を対象に、IVIG 療法の有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。評価期間は 28 日間と設定された。

用法・用量は、プラセボ又は人免疫グロブリン 0.4 g/kg 体重/日を 5 日間連日点滴静注すると設定された。各投与の間には休薬期間が設定された。

無作為化症例 30 例の全例が有効性解析対象集団であった。

9) 以下の A 及び B を満たしている患者で C も満たしていることが望ましいとされた。

A) 進行性、非対称性の下位運動ニューロン障害による筋力低下、B) 電気生理学的に持続性の局所性運動神経伝導ブロック又は異常な temporal dispersion を示し、多巣性の運動神経の脱髄所見を認め、感覚神経誘発電位には異常を認めない、C) 血清中の抗 ganglioside 抗体価高値

10) 臨床効果として以下の 6 段階で評価された。

①著効：重症度評価が 1 段階以上改善、②有効：重症度評価は同一項目にはいるが、いずれかの筋力評価で 1 段階以上の改善、③やや有効：重症度評価・筋力評価は同一項目にはいるが、明らかな筋力低下又は感覚障害の改善、④無効：治験開始後、自覚的所見及び他覚的所見が不変、⑤悪化：治験開始後、自覚的所見又は他覚的所見が悪化、⑥不明：判定困難なもの

11) 投与群については記載されておらず不明

12) 第 2 回投与の際の用量群

有効性評価項目である Clinical grade¹³⁾変化量（平均値±標準偏差）はプラセボ投与時に悪化、IVIG 療法時に-1±0 ポイントであった。

7.1.3.5 J Neurol 1996; 243: 280-5 (CTD 5.4-33)

米国神経学会による診断基準（Neurology 1991; 41: 617-8）に基づき診断された CIDP 患者を対象に、IVIG 療法の有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。評価期間は 4 週間と設定された。

用法・用量は、プラセボ又は人免疫グロブリン 0.4 g/kg 体重/日を 5 日間連日点滴静注すると設定された。各投与の間には休薬期間が設定された。

無作為化症例 7 例の全例が有効性解析対象集団であった。

有効性評価項目である MRC スコア¹⁴⁾合計の変化量、10 m の歩行時間等に基づいて神経筋機能を評価したところ、IVIG 療法時に有効性が認められた被験者の割合は 42.9% (3/7 例) であった。

7.1.3.6 J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 36-9 (CTD 5.4-40)

CIDP 患者を対象に、IVIG 療法の有効性を検討するため、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。

用法・用量は、pH4 処理酸性人免疫グロブリン 0.4 g/kg 体重/日を 5 日間連日点滴静注すると設定された。評価期間は 2 週間と設定された。

無作為化症例 28 例（プラセボ群 13 例、IVIG 療法群 15 例）の全例が有効性解析対象集団であった。

有効性評価項目である投与 16～21 日後に modifeid Rankin Scale¹⁵⁾で 1 ポイント以上改善した被験者の割合は、プラセボ群で 23.1% (3/13 例)、IVIG 療法群で 26.7% (4/15 例) であった。

7.1.3.7 Neurology 1990; 40: 209-212 (CTD 5.4-38)

Dyck らの公表文献（Peripheral neuropathy 1984; 2: 2101-14）に基づき診断された CIDP 患者で IVIG 標準維持療法奏功後に再燃した患者を対象に、IVIG 療法の有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。評価期間は 8 日間と設定された。

用法・用量は、プラセボ又は人免疫グロブリン 0.4 g/kg 体重/日、5 日間投与すると設定した。各投与の間には休薬期間が設定された。

無作為化症例 7 例の全例が有効性解析対象集団であった。

有効性評価項目である投与 8 日後の modifeid Rankin Scale¹⁵⁾が 1 以上改善した患者の割合は、プラセボ投与時は 0 例、IVIG 療法時は 100% (7/7 例) であった。

13) 以下の 11 段階で評価された。

0: 正常、1: 身体障害は認められない: 軽度な感覚兆候又は反射消失、2: 軽度の身体障害: 200 m 超の歩行可能; 1 肢以上の軽度な筋力低下及び感覚障害、3: 中程度の障害: 杖なしで 50 m 超の歩行可能; medical research council grade 4 の筋力低下及び感覚障害、4: 重度の障害: 杖を利用して 10 m 以上の歩行可能; medical research council grade 4 の筋力低下及び感覚障害、5: 5 m の歩行に補助が必要; 著明な運動及び感覚兆候、6: 5 m の歩行は不可能; 補助なしで立位可能及び車椅子での移動可能; 補助なしで食事可能、7: 寝たきり、重篤な四肢不全麻痺、最大で medical research council grade 3 の筋力、8: 呼吸及び/又は重篤な四肢不全麻痺、最大で medical research council grade 2 の筋力、9: 人工呼吸器及び四肢麻痺、10: 死亡

14) 以下の 6 段階で評価された。

0: 目に見える筋収縮を認めない、1: 目に見える筋収縮はあるが、四肢を動かせない、2: 四肢は動かせるが、重力に逆らえない、3: 重力に逆らってほぼ動かすことができる、4: 重力及び抵抗に逆らって動かすことができる、5: 正常な筋力

15) 以下の 6 段階で評価された。

0: 無症状、1: 日常生活に影響を及ぼさない程度の障害、2: 日常生活に影響は及ぼすものの生活に支援は不要、3: 日常生活に影響を及ぼし、生活に支援が必要な中等度の症状、4: 日常生活に明らかに支援が必要であるものの一日中の継続的な世話は不要な中等度の症状、5: 一日中の継続的な世話が必要な重度の症状

7.2 MMN 患者を対象とした試験成績及び公表文献

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: GGS-MMN-001 試験＜2014 年 8 月～2017 年 12 月＞）

EFNS/PNS のガイドライン（J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 295-301）に基づく診断基準により Definite 又は Probable と診断された MMN 患者（目標症例数 5 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、本剤 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間連日点滴静注し、第 2 クール投与基準¹⁶⁾を満たす場合は、投与開始 4 週後に本剤 400 mg/kg 体重/日を 5 日間連日点滴静注すると設定された⁵⁾。また、評価期間は 8 週間と設定された。

総投与症例 5 例全例が有効性解析対象集団の FAS 及び安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

主要評価項目である FAS における投与開始前から投与開始 2 週後に MRC スコア¹⁷⁾合計が 1 段階以上増加した患者数は 5 例中 4 例（80.0%）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 100.0%（5/5 例）で認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 60.0%（3/5 例）に認められ、内訳は頭痛（2 例）、白血球減少症、湿疹及び下痢（各 1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、MMN 患者において本剤の有効性が示され、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。

7.2.2 国内外のガイドライン、教科書等

MMN に対して IVIG 療法が推奨されており、その際の用法・用量として 400 mg（8 mL）/kg/日を 5 日間点滴静注すること等が記載されている。

【提出された資料】

CTD 5.4-15: J Peripher Nerv Syst 2010; 15; 295-301

CTD 5.4-46: 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. 南江堂; 2013. p164-98

CTD 5.4-52: 神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療 第 5 版. 医学書院; 2016. p1133-7

CTD 5.4-53: 免疫性神経疾患. 日本臨牀社; 2015. p414-39

CTD 5.4-54: 免疫性神経疾患ハンドブック. 南江堂; 2013. p147-61

CTD 5.4-61: J Neurol Sci 2017; 375: 190-7

CTD 5.4-63: Ther Adv Neurol Disord 2015; 8: 109-22

CTD 5.4-64: Nat Rev Neurol 2012; 8: 48-58

16) 本剤投与開始 4 週後の MRC スコア合計が投与開始前から不変又は悪化の場合と定義された。

17) 全身 20 カ所の筋肉について、それぞれ下記の 0～5（7 段階）で評価し、その合計スコアを算出する（スコア範囲：0～100）

0：収縮を認めない、1：収縮の痕跡又は震えを認める、2：重力を除けば、動かすことができる、3：重力に逆らって動かすことができる、4-（3.5）：重力及び中等度より弱い抵抗に逆らって動かすことができる、4+（4.5）：重力及び中等度以上の抵抗に逆らって動かすことができる、5：正常な筋力

7.2.3 公表文献

7.2.3.1 Brain 2002; 125: 1875-86 (CTD 5.4-36)

MMN 患者に対する IVIG の維持療法の効果を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、pH4 処理酸性人免疫グロブリン 0.4 g/kg 体重/日を 5 日間連日点滴静注し、その後維持療法を実施すると設定された。以下は急性期の成績について記載する。

総投与症例 11 例全例が有効性解析対象であった。中止例は認められなかった。

有効性評価項目である投与 3 週後の MRC 合計スコアの平均値±標準偏差は 95±6 であり、IVIG 療法前 (92±7) との間に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$ 、対応のある t 検定)。

7.2.3.2 Neurology 2000; 55: 1256-62 (CTD 5.4-7)

MMN 患者を対象に、IVIG 療法の有効性を検討するためプラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。評価期間は 28 日間と設定された。

用法・用量は、プラセボ又は人免疫グロブリン 0.4 g/kg 体重/日を 5 日間連日点滴静注すると設定された。各投与の間には休薬期間が設定された。

無作為化症例 16 例の全例が有効性解析対象集団であった。

有効性評価項目である Neurologic Disability Scale¹⁸⁾の変化量 (平均値±標準誤差) はプラセボ投与時は 2.1±3.0、IVIG 療法時は -6.7±3.3 であった。

副作用は、プラセボ投与時に 6.3% (1/16 例)、IVIG 療法時に 81.3% (13/16 例) に認められた。プラセボ投与時に認められた事象は頭痛、悪寒及び発熱 (各 1 例) であり、IVIG 療法時に認められた主な事象は頭痛 (9 例)、発疹 (5 例)、倦怠感、拒食症、悪寒、発熱及び一過性の高血圧 (各 1 例) であった。

7.2.3.3 J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 248-52 (CTD 5.4-35)

MMN 患者を対象に、IVIG 療法の有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。評価期間は 2 週間と設定された。

用法・用量は、非盲検期に人免疫グロブリン 0.4 g/kg 体重/日を 5 日間連日点滴静注すると設定され、非盲検期に筋力の改善¹⁹⁾が認められた患者は、二重盲検期に移行することと設定された。二重盲検期では、プラセボ又は人免疫グロブリン 0.4 g/kg 体重/日を 5 日間連日静脈内投与をそれぞれ 1 回 (2 例) 又は 2 回 (4 例) 行うと設定された。各投与の間には休薬期間が設定された。

無作為化症例 6 例の全例が有効性解析対象集団であった。

有効性評価項目である筋力の改善は、非盲検期では 100% (6/6 例) に認められ、二重盲検期ではプラセボ投与時は 0 例、IVIG 療法時は 83.3% (5/6 例) に認められた。

7.2.3.4 Neurology 1994; 44: 429-32 (CTD 5.4-1)

抗 GM1 抗体陽性の運動神経障害患者を対象に、IVIG 療法の有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は人免疫グロブリン 0.4 g/kg 体重/日を 5 日間連日点滴静注すると設定された。評価期間は 5、28 及び 56 日と設定され、休薬期間は 56 日間と設定された。

18) 26 カ所の筋肉について 5 段階 (0: 正常、1: 軽度の筋力低下、2: 中等度の筋力低下、3: 重度の筋力低下、4: 麻痺)、上肢及び下肢の腱反射について 3 段階 (0: 正常、1: 低下、2: なし)、振戦について 2 段階 (0: なし、1: あり) で評価された

19) 筋力は頸部、肘、手首、尻、足首及び足の屈筋及び伸筋、上腕外転筋、握力並びに親指の対立筋及び外転筋が携帯動力計を用いて MRC スコアで評価された。少なくとも 2 カ所の筋力で 50%以上の改善が認められ、他の部位で 25%以上の低下が認められない場合を改善と判断

無作為化症例 12 例のうち MMN 患者は 5 例であり、全例が有効性及び安全性の解析対象集団であった。以下は MMN 患者の成績について記載する。

有効性評価項目である筋力²⁰⁾について、投与 5、28 及び 56 日後に改善が認められたのはそれぞれプラセボ投与時 60% (3/5 例)、40% (2/5 例) 及び 40% (2/5 例)、IVIG 療法時 80% (4/5 例)、100% (5/5 例) 及び 100% (5/5 例) であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の有効性について

7.R.1.1 CIDP に関する有効性について

7.R.1.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: GGS-CIDP-001 試験) のデザインについて

機構は、GGS-CIDP-001 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、本剤の検証的試験を計画するにあたり、本邦での推定年間有病数は 2433 人と極めて限られること (末梢神経 2008; 19: 353-5)、重度の運動麻痺、感覚麻痺に陥ることがある難治性疾患であること、国内外で人免疫グロブリン製剤の CIDP に対する効能・効果が承認され有効性及び安全性が確立していることから、プラセボ対照試験の実施は困難と考え、他の人免疫グロブリン製剤の臨床試験の試験成績を踏まえ、非盲検非対照試験として実施したことを説明した。その上で申請者は、GGS-CIDP-001 試験を非盲検非対照試験として実施するにあたり、公表文献におけるプラセボ群の INCAT スコアが 12% (7/58 例) 及び 20.7% (12/58 例) であったこと (Lancet Neurol 2008; 7: 136-44、Arch Neurol 2010; 67: 802-7)、CIDP は進行性の疾患であり、IVIG 療法未実施でステロイド剤又は免疫抑制剤のみの治療の場合に 3 週間後に調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上改善する患者の割合は 1 割程度と考えることから閾値は 15%以下とすることが適切と考える旨の医学専門家の助言等を踏まえて閾値を 15%と設定し、GGS-CIDP-001 試験において本剤投与後に調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上改善する割合の 95%信頼区間の下限値が閾値を上回ることをもって本剤の有効性を確認する計画としたことを説明した。なお申請者は、目標症例数の設定にあたっては、公表文献において IVIG 療法群の INCAT スコアが 1 ポイント以上改善した症例の割合が 23.7% (14/59 例) ~54.2% (32/59 例) であったこと (Lancet Neurol 2008; 7: 136-44、Arch Neurol 2010; 67: 802-7、J Peripher Nerv Syst 2013; 18: 130-40)、臨床経験から 40%程度の被験者割合で改善が認められれば臨床的に意義があると考えた旨の医学専門家の助言等を踏まえて本剤投与における改善例の割合を 40%と想定し、その 95%信頼区間の下限が上記の閾値 (15%) を上回ることを確認するための検出力が 80%に担保されるよう目標症例数を 30 例と設定したことを説明した。以上より申請者は、有効性について閾値との統計学的な比較を計画した上で GGS-CIDP-001 試験を非盲検非対照試験として実施したことに問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、国内第Ⅲ相試験の試験デザインに大きな問題はないと考えるが、国内第Ⅲ相試験は非盲検非対照試験であることから、本剤の CIDP に対する有効性及び安全性については、国内第Ⅲ相試験成績だけでなく、他の IVIG 療法の有効性及び安全性に関する情報も踏まえて評価する必要があると考える (7.R.1.1.2 参照)。

20) コンピューターで 2 カ所の筋肉の等尺性筋力が測定された。

7.R.1.1.2 本剤の有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: GGS-CIDP-001 試験）成績に加え、公表文献も踏まえ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、GGS-CIDP-001 試験において、主要評価項目である投与開始 3 週後に調整 INCAT スコア合計が 1 ポイント以上減少した被験者の割合及びその 95%信頼区間は 67.7 [48.6, 83.3] % (21/31 例) であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値 (15%) を上回っていることから有効性が示されたと考えることを説明した (7.1.1 参照)。また申請者は、CIDP は様々な症状が認められ、現在では EFNS/PNS の診断基準 (Eur J Neurol 2010; 17: 356-63) が世界の標準的診断基準に位置付けられること、以前に実施された試験では診断基準が現在の標準的診断基準とは異なるものの、CIDP は用いられる診断基準によらず末梢神経障害としての臨床症状、脱髄を示唆する電気生理学的所見及び除外診断によって診断されていることを踏まえると、EFNS/PNS の診断基準の作成以前に実施された試験についても IVIG 療法の CIDP に対する有効性を補足する資料とすることは可能と考え、検討を行ったことを説明した。その上で申請者は、公表文献における IVIG 療法の CIDP に対する有効性について (7.1.3 参照)、複数の公表文献でプラセボ対照試験で IVIG 療法の有効性が報告されていること、INCAT スコアを用いた臨床試験における他の IVIG 療法の有効例の割合は 23.7%~49.8%であり、GGS-CIDP-001 試験における本剤投与時の有効例の割合は他の IVIG 療法と比較し大きな差異は認められないと考えることを説明した。以上より申請者は、CIDP に対して本剤の有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

7.R.1.2 MMN に関する有効性について

7.R.1.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: GGS-MMN-001 試験）のデザインについて

機構は、GGS-MMN-001 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、本邦における MMN 推定患者数は 400 人程度と極めて限られること（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. 南江堂; 2013. p152）、高度の四肢麻痺になる重症例はまれであるものの、呼吸筋麻痺や脳神経障害をきたす場合もあり、重篤な症状を示すこと（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. 南江堂; 2013. p181）、国内外で人免疫グロブリン製剤の MMN に対する効能・効果が承認され有効性及び安全性が確立していることから、プラセボ対照試験の実施は困難であったことを説明した。また申請者は、GGS-MMN-001 試験を非盲検非対照試験として実施するにあたり、一定の評価を行うためには 5 例以上の組入れが必要と考えたことを説明した上で、患者数が限られることによる実施可能性を踏まえて目標症例数を 5 例としたことを説明した。以上より申請者は、GGS-MMN-001 試験を非盲検非対照試験として実施したことに問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、患者数が限られることを踏まえると GGS-MMN-001 試験の試験デザインに大きな問題はないと考えるものの、当該試験は非盲検非対照試験であること、統計学的な評価は計画されなかったことから、本剤の MMN に対する有効性及び安全性については、他の IVIG 療法の有効性及び安全性に関する情報も踏まえて評価する必要があると考える。

7.R.1.2.2 本剤の有効性について

機構は、公表文献及び国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: GGS-MMN-001 試験）成績を踏まえ、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、GGS-MMN-001 試験の症例数が 5 例であったことから、有効性について統計学的な評価は計画されなかったことを説明した。また申請者は、現在では EFNS/PNS が作成した診断基準（J Peripher Nerv Syst 2010; 15; 295-301）が世界の標準的診断基準に位置付けられること、以前に実施された試験では診断基準が現在の標準的診断基準とは異なるものの、MMN は用いる診断基準によらず臨床症状、脱髄を示唆する電気生理学的所見及び除外診断によって診断され、基本的な診断項目は共通していること（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. 南江堂; 2013. p150）を踏まえると、EFNS/PNS 診断基準の作成以前に実施された試験についても IVIG 療法の MMN に対する有効性を補足する資料とすることは可能と考え、検討を行ったことを説明した。その上で申請者は、GGS-MMN-001 試験における MMN 患者に対する IVIG 療法の有効例の割合（7.2.3 参照）は 80.0%（4/5 例）であり、公表文献における他の IVIG 療法での有効例の割合（80.0%～100%）と比較して大きな差異は認められないと考えることを説明した。以上より申請者は、MMN に対して本剤の有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

GGS-MMN-001 試験において症例数は少ないものの、国内外で実施された他の IVIG 療法の成績と大きく異なるものではないこと、本邦で他の人免疫グロブリン製剤が MMN の急性期治療で承認されていること、MMN に対する IVIG 療法は国内外の診療ガイドライン（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. 南江堂; 2013. p183-6、J Peripher Nerv Syst 2010; 15; 295-301）で推奨されていることを踏まえると、本剤の MMN に対する有効性は期待できると考える。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 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 の急性期治療における安全性に関して、使用方法が類似した本剤の既承認効能・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、既承認の効能・効果と CIDP 及び MMN の国内第Ⅲ相試験における主な有害事象（表 2）及び副作用²¹⁾（表 3）の発現割合は、既承認効能・効果と比較して CIDP 及び MMN の臨床試験では頭痛が多く認められたものの、いずれも軽度又は中等度であったこと、一過性の症状であることから安全性の大きな懸念とはならないと考えることを説明した。また申請者は、頭痛以外の有害事象及び副作用について、既承認効能・効果と比較して大きな差異はないと考えることを説明した。

21) 実施時期が古いことから安全性情報としては副作用のみが収集された。

表2 既承認の効能・効果と CIDP 及び MMN の国内第Ⅲ相試験における主な有害事象の発現割合

	CIDP	MMN	EGPA	
	GGs-CIDP-001 試験	GGs-MMN-001 試験	GGs-CSS-1 試験 ^{a)}	GGs-CSS-2 試験 ^{b)}
評価例数	31	5	8	23
重篤な有害事象	0	0	2 (25.0)	2 (8.7)
有害事象発現例数	22 (71.0)	5 (100.0)	7 (87.5)	22 (95.7)
主な有害事象				
頭痛	6 (19.4)	2 (40.0)	1 (12.5)	4 (17.4)
白血球数減少	1 (3.2)	0	2 (25.0)	1 (4.3)
ALT 増加	0	0	1 (12.5)	3 (13.0)
倦怠感	0	0	0	3 (13.0)

有害事象発現例数（発現割合（％））

a) EGPA に係る一部変更承認申請時資料 CTD 5.3.5.2.1

b) EGPA に係る一部変更承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.1

表3 既承認の効能・効果と CIDP 及び MMN の国内第Ⅲ相試験における主な副作用の発現割合

	CIDP	MMN	低又は無ガンマグロブリン血症	重症感染症	特発性血小板減少性紫斑病	川崎病	GBS
	GGs-CIDP-001 試験	GGs-MMN-001 試験	一般臨床試験 ^{a)}	一般臨床試験 ^{b)}	一般臨床試験 ^{c)}	パイロット試験、有効性確認試験、用法用量試験、拡大臨床試験 ^{d)}	VEN-1 試験、VEN-2 試験、VEN-3 試験、VEN-4 試験 ^{e)}
評価例数	31	5	41	379	177	336	65
副作用発現例数	11 (35.5)	3 (60.0)	4 (9.8)	5 (1.3)	11 (6.2)	3 (0.9)	30 (46.2)
主な副作用							
頭痛	5 (16.1)	2 (40.0)	0	0	5 (2.8)	0	3 (4.6)
白血球数減少	1 (3.2)	0	0	0	0	0	8 (12.3)
発疹	1 (3.2)	0	0	0	0	0	6 (9.2)
発熱	0	0	0	1 (0.3)	5 (2.8)	2 (0.6)	4 (6.2)
ALT 増加	0	0	0	0	0	0	8 (12.3)
AST 増加	0	0	0	0	0	0	7 (10.8)
顆粒球数減少	0	0	0	0	0	0	6 (9.2)
髄液細胞増加症	0	0	0	0	0	0	4 (6.2)
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	4 (6.2)
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	4 (6.2)

有害事象発現例数（発現割合（％））

a) 低又は無ガンマグロブリン血症及び重症感染症に係る一部変更承認申請時資料 X-2-(2)-①- i

b) 低又は無ガンマグロブリン血症及び重症感染症に係る一部変更承認申請時資料 X-2-(2)-①- ii

c) 特発性血小板減少性紫斑病に係る一部変更承認申請時資料 ト

d) 川崎病に係る一部変更承認申請時資料 ト

e) GBS に係る一部変更承認申請時資料 ト

7.R.2.2 本剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンとの安全性の比較について

機構は、本邦で CIDP 及び MMN の急性期治療に関連する効能・効果が承認されている人免疫グロブリン製剤のうち、今般の承認事項一部変更承認申請時に承認されていた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと本剤の安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤及び乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現割合は表 4 のとおりであり、大きな差異は認められないと考えることを説明した。

表 4 本剤及び乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの国内第Ⅲ相試験における主な有害事象の発現割合

	CIDP		MMN	
	本剤	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン ^{a)}	本剤	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン ^{b)}
評価例数	31	49	5	13
重篤な有害事象	0	6 (12.2)	0	3 (23.1)
有害事象発現例数	22 (71.0)	46 (93.9)	5 (100.0)	12 (92.3)
主な有害事象				
頭痛	6 (19.4)	16 (32.7)	2 (40.0)	3 (23.1)
鼻咽頭炎	0	14 (28.6)	0	5 (38.5)
発疹	1 (3.2)	6 (12.2)	0	2 (15.4)
挫傷	1 (3.2)	5 (10.2)	0	3 (23.1)
上気道の炎症	0	4 (8.2)	0	- ^{c)}
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	3 (6.1)	0	- ^{c)}
下痢	1 (3.2)	3 (6.1)	2 (40.0)	2 (15.4)
紅斑	1 (3.2)	3 (6.1)	0	- ^{c)}
倦怠感	0	3 (6.1)	0	- ^{c)}
AST 上昇	0	3 (6.1)	0	- ^{c)}
齲歯	0	- ^{c)}	0	2 (15.4)
嚥下障害	0	- ^{c)}	0	2 (15.4)
鼻出血	0	- ^{c)}	0	2 (15.4)

有害事象発現例数（発現割合（%））

a) J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 832-8

b) J Peripher Nerv Syst 2018; 23: 115-9

c) 0 例又は 1 例（公表文献に未記載のため具体的な例数は不明）

その上で申請者は、個別の有害事象として、無菌性髄膜炎、アナフィラキシー並びに血小板減少及び血栓塞栓症に関連する有害事象について、以下のとおり説明した。

7.R.2.3 無菌性髄膜炎関連の有害事象について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: GGS-CIDP-001 試験）、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: GGS-MMN-001 試験）、EGPA 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（EGPA に係る一部変更承認申請時資料 CTD 5.3.5.2.1: GGS-CSS-1 試験）及び EGPA 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（EGPA に係る一部変更承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.1: GGS-CSS-2 試験）における無菌性髄膜炎関連の有害事象²²⁾の発現割合は表 5 のとおりであり、いずれも非重篤で軽度又は中等度の有害事象であったことを説明した。

表 5 GGS-CIDP-001 試験、GGS-MMN-001 試験、GGS-CSS-1 試験及び GGS-CSS-2 試験における無菌性髄膜炎関連の有害事象の発現割合

	GGS-CIDP-001 試験	GGS-MMN-001 試験	GGS-CSS-1 試験	GGS-CSS-2 試験
評価例数	31	5	8	23
有害事象発現例数	7 (22.6)	2 (40.0)	2 (25.0)	5 (21.7)
頭痛	6 (19.4)	2 (40.0)	1 (12.5)	4 (17.4)
意識レベルの低下	1 (3.2)	0	0	0
片頭痛	1 (3.2)	0	0	0
発熱	0	0	1 (12.5)	1 (4.3)

発現例数（発現割合（%））

22) MedDRA SMQ「非感染性髄膜炎」に含まれる事象及び PT で以下に該当する事象

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、発作後頭痛、月経前頭痛、処置による頭痛、緊張性頭痛、片麻痺性片頭痛、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、血管性頭痛、体温上昇、異常高熱、高熱、発熱、発汗熱、項部硬直

また、申請者は本剤による既承認効能・効果の使用成績調査²³⁾において報告された無菌性髄膜炎関連の副作用は 155 件あり、主な事象は頭痛 76 件（うち重篤 0 件）、発熱 50 件（うち重篤 1 件）、無菌性髄膜炎 21 件（うち重篤 9 件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、無菌性髄膜炎関連の有害事象については既に添付文書で注意喚起していることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

7.R.2.4 アナフィラキシー関連の有害事象について

申請者は、GGs-CIDP-001 試験、GGs-MMN-001 試験、GGs-CSS-1 試験及び GGS-CSS-2 試験ではアナフィラキシー関連の有害事象²⁴⁾は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の既承認効能・効果の使用成績調査²³⁾において、アナフィラキシー関連の事象は 2 件報告され、認められた事象はアナフィラキシー様反応及びショック（各 1 件、いずれも重篤）であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤を CIDP 患者に投与した際にアナフィラキシー関連の有害事象のリスクが増大する傾向は示されておらず、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。

7.R.2.5 血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象について

申請者は、GGs-CIDP-001 試験、GGs-MMN-001 試験では血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象²⁵⁾は認められなかったこと、GGs-CSS-1 試験では 25.0%（2/8 例）、GGs-CSS-2 試験では 8.7%（2/23 例）に血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象が認められ、認められた事象は播種性血管内凝固、血小板減少症及び血小板数減少（各 1 例、いずれも重篤、以上 GGS-CSS-1 試験）、紫斑及び血小板数減少（各 1 例、いずれも非重篤、以上 GGS-CSS-2 試験）であったことを説明した。また申請者は、本剤の既承認効能・効果の使用成績調査²³⁾において、血小板減少及び血栓塞栓症関連の事象は 44 件報告され、主な事象は血小板数減少 29 件（重篤 1 件）、脳梗塞 3 件（重篤 2 件）、深部静脈血栓症 3 件（重篤 2 件）であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤を CIDP 患者に投与した際に血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象のリスクが増大する傾向は示されておらず、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。

機構は、以上について了承し、CIDP 及び MMN における安全性プロファイルが、既承認効能・効果と大きく異なる可能性は低いと考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、CIDP の急性期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。

23) 低又は無ガンマグロブリン血症（集計期間：1979 年 5 月 22 日～1983 年 1 月 31 日、調査例数 223 例）、重症感染症（集計期間：1979 年 5 月 22 日～1983 年 1 月 31 日、調査例数 10502 例）、特発性血小板減少性紫斑病（集計期間：1985 年 4 月 16 日～1989 年 4 月 15 日、調査例数 532 例）、川崎病 200 mg/kg（集計期間：1990 年 9 月 28 日～1994 年 9 月 27 日、調査例数 1053 例）、川崎病 2000 mg/kg（集計期間：2003 年 8 月 1 日～2006 年 7 月 31 日、調査例数 2235 例）、GBS（集計期間：2000 年 12 月 12 日～2010 年 12 月 11 日、調査例数 1184 例）、EGPA（集計期間：2010 年 1 月 20 日から 2017 年 11 月 21 日、調査例数 592 例）、合計調査例数 16321 例。推定曝露年数は不明

24) MedDRA SMQ「アナフィラキシー（狭域）」に含まれる事象

25) MedDRA SMQ「塞栓および血栓」、HLT「血小板減少症」及び「紫斑およびその関連症状」に含まれる事象並びに PT「血小板数減少」及び「出血性素因」に該当する事象

申請者は、国内外の複数の教科書、総説、ガイドライン（7.1.2 参照）において CIDP 治療の急性期治療における第一選択として IVIG 療法、PP 及び副腎皮質ステロイド薬が記載されていること、第一選択の中で優劣はないものの、簡便性及び忍容性の観点では IVIG 療法及び副腎皮質ステロイド薬が PP より優れている旨が記載されていることを説明した。また申請者は、本剤と既承認の人免疫グロブリン製剤の CIDP 患者における有効性及び安全性に大きな差異はないと考えること（7.R.1.1.2 及び 7.R.2.2 参照）を説明した。さらに申請者は、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及び pH4 処理酸性人免疫グロブリンでは急性期治療に加え進行抑制に係る効能・効果も承認されており、本剤は急性期治療に限定される薬剤ではあるものの、製造方法が異なることで品質特性に差異が生じ潜在的な副作用リスクが異なる可能性があること（医療薬学 2014; 40: 433-40）、人免疫グロブリン製剤を安定供給する観点から CIDP 及び MMN の効能・効果を有する製剤が増えることは望ましいと考えることから、本剤を提供することに意義はあると考えることを説明した。以上より申請者は、本剤も既承認の人免疫グロブリン製剤と同様に CIDP 治療の急性期治療における人免疫グロブリン療法の治療選択肢の 1 つに位置付けられると考えることを説明した。

機構は、MMN の急性期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、国内外の複数の教科書、総説、ガイドライン（7.2.2 参照）において MMN 治療の急性期治療における第一選択として IVIG 療法が記載されていること、MMN では PP 及び副腎皮質ステロイド薬は反応せず増悪する場合もあることから IVIG 療法が推奨される旨が記載されていることを説明した。また申請者は、本剤と既承認の人免疫グロブリン製剤の MMN 患者における有効性及び安全性に大きな差異はないと考えること（7.R.1.2.2 及び 7.R.2.2 参照）を説明した。以上より申請者は、本剤も既承認の人免疫グロブリン製剤と同様に MMN 治療の急性期治療における IVIG 療法の治療選択肢の 1 つに位置付けられる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 の急性期治療における治療選択肢の 1 つとなると考える。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 純粋感覚型 CIDP について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: GGS-CIDP-001 試験）では純粋感覚型 CIDP が除外されていることを踏まえ、純粋感覚型 CIDP を本剤の投与対象に含める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、以下のように説明した。

- 純粋感覚型 CIDP は筋力低下を伴わず、調整 INCAT スコアでの有効性の評価が困難であることから除外した。
- CIDP に対する IVIG 療法の有効性を検討するために実施されたプラセボ対照無作為化クロスオーバー比較試験において、IVIG 療法に反応不良であった患者²⁶⁾は 36.7%（11/30 例）認められ、IVIG 療法に反応不良であった 11 例のうち 5 例の患者はさらに免疫抑制剤に治療抵抗性で血漿交換療法にも反応しなかった。いずれの治療にも反応不良の 5 例中 4 例の患者が感覚障害主体の CIDP であったことから、感覚障害が主体であることが IVIG 療法の反応不良と関連する因子であると結論付け

26) 26 種類の筋肉に関し、腱反射について 3 段階で評価（0: 正常、1: 低下、2: なし）、振戦について 2 段階で評価（0: なし、1: あり）し、合計のベースラインからの変化量が 20 未満の患者

られた公表文献（Brain 1996; 119: 1067-77）を踏まえ、本邦の診療ガイドライン（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. 南江堂; 2013. p113-4）では、CIDP における IVIG 療法について、感覚障害が主体であることが反応不良と関連する因子である旨が記載されている。

- 一方、病型毎に IVIG 療法への治療反応性が認められた患者の割合について、典型的 CIDP の急性期治療は 75.9%、純粋感覚型 CIDP の急性期治療は 55.6%との公表文献（脊髄外科 2016; 30: 239-47）があり、純粋感覚型 CIDP の急性期治療の方が治療に反応した患者の割合は低いものの、一定の効果は認められると考える。また、3 例の純粋感覚型 CIDP 患者に急性期治療の IVIG 療法を行った結果、全例で総感覚スコア²⁷⁾並びに上肢及び下肢の改善が認められたとの公表文献（J Neurol 1996; 243: 318-22）がある。
- 以上より、純粋感覚型 CIDP の急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性の成績はないものの、一定の有効性は期待できると考えることから、純粋感覚型 CIDP を本剤の投与対象に含めることは適切と考える。

機構は、本邦の診療ガイドライン及び公表文献（脊髄外科 2016; 30: 239-47）を踏まえると、純粋感覚型 CIDP の急性期治療では典型的 CIDP より人免疫グロブリンでの有効性は低い可能性が考えられるものの、公表文献（脊髄外科 2016; 30: 239-47、J Neurol 1996; 243: 318-22）を踏まえると純粋感覚型 CIDP の急性期治療について、本剤の一定の有効性は期待できるとの申請者の説明は理解可能と考える。また、既承認の他の人免疫グロブリン製剤では純粋感覚型 CIDP は投与対象に含められていること、本剤の効能・効果が他の人免疫グロブリン製剤と異なると医療現場で混乱が生じる可能性があることも考慮すると、純粋感覚型 CIDP を本剤の投与対象に含めることは可能と考える。

7.R.4.2 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 以前は、MMN は CIDP の亜型と考えられていた（Neurology 1991; 41: 617-8）。近年は、MMN は CIDP と異なり、感覚障害を伴わない左右非対称の上肢遠位優位筋力低下及び筋萎縮を主徴とする疾患であること、6 カ月以上にわたり緩徐に進行すること、軸索変性が強いとの特徴が CIDP と異なることから、CIDP と異なる疾患単位とする見方が有力であるものの、MMN は CIDP の亜型とする考えもあり、議論は決着していない（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. 南江堂; 2013. p150-1、神経治療学 2003; 20: 201-10）。
- その上で、既承認の乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及びポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンにおける CIDP 及び MMN の急性期治療に係る効能・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」であり、本剤の効能・効果が乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及びポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと異なると医療現場で混乱が生じる可能性がある。
- 以上より、本剤の効能・効果は他の人免疫グロブリン製剤と同じ「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」とすることが適切と考える。

27) 触れる、音叉を接触させる等に対する反応を判定し、最大 56 点のスコア化で評価

機構は、以上の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 申請用法・用量の適切性について

機構は、申請用法・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、以下のように説明した。

- CIDP に対する急性期治療の IVIG 療法の用法・用量について、本邦の診療ガイドライン（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. 南江堂; 2013）及び本邦国内で承認されている人免疫グロブリン製剤では 400 mg/kg/日を 5 日間に分割して投与するとされており、また、海外の診療ガイドライン（Eur J Neurol 2010; 17: 356-63）及び海外で承認されている人免疫グロブリン製剤では 2 g/kg を 2～5 日間に分割して投与するとされており、実質的に同一である。
- 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及びポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの承認用法・用量（400 mg（8 mL）/kg/日を 5 日間連日点滴静注又は直接静注）を踏まえ、CIDP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: GGS-CIDP-001 試験）及び MMN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: GGS-MMN-001 試験）では用法・用量を本剤 400 mg/kg/日を 5 日間連日点滴静注すると設定した。その上で、GGS-CIDP-001 試験及び GGS-MMN-001 試験を踏まえ、申請用法・用量で本剤の有効性は期待できる（7.R.1.1.2 及び 7.R.1.2.2 参照）。
- しかしながら、医療現場では土日及び休日等に医療機関が休業で 5 日間の連日投与が困難な場合も想定されることから、具体的な試験成績はないものの、連日投与が必要となる旨は規定しないこととした。

以上を踏まえ申請者は、本剤の申請用法・用量は適切と考えることを説明した。

機構は、GGS-CIDP-001 試験及び GGS-MMN-001 試験では 5 日間連日点滴静注すると設定されていたことから、本邦の診療ガイドラインにおいて CIDP に対する経静脈的免疫グロブリン療法は「5 日間連日投与が推奨される」と記載されていることも踏まえ、5 日間の連日投与である旨を規定することが適切と考える。

7.R.5.2 本剤の 2 回目の投与について

機構は、本剤を 2 回目に投与した際の有効性及び安全性に関して説明した上で、添付文書において 2 回目の投与に関する注意喚起として、本剤の投与開始 4 週間は再投与を行わない旨を記載することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: GGS-CIDP-001 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: GGS-MMN-001 試験）では投与基準^{4, 16)}を満たす場合には、本剤の投与開始 4 週後に本剤の 2 回目の投与を行うことが可能とされた。GGS-CIDP-001 試験において 2 回目の投与が行われた患者は 7 例あり、当該患者における投与開始前から投与開始 7 週後に調整 INCAT スコア合計が 1 ポイント以上減少した被験者の割合は 14.3%（1/7 例）であった。また、有害事象は 14.3%（1/7 例）に認められ、内訳は頭痛 1 例であり、非重篤であった。GGS-MMN-001 試験において 2 回目の投与が行われた患者は 1

例あり、当該患者において投与開始前から投与開始 8 週後まで MRC スコア合計に変動は認められなかった。当該患者において有害事象として不眠症が認められたが、非重篤であった。

- 本邦の診療ガイドライン（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. 南江堂; 2013）において、CIDP は 2 回目の IVIG 療法が考慮されてよい旨、MMN は初回投与が無効でも 2 回目の投与が有効な症例が報告されている旨が記載されている。
- 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及びポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンでは、類似の注意喚起として、筋力低下の改善は、投与 1 カ月後に認められることがあることから、当該薬剤の投与終了後 1 カ月間は追加投与を行わない旨が注意喚起されている。当該注意喚起は、当該薬剤の臨床試験では、評価期間は 5 週間と設定され、第 1 回投与開始 5 週間後の時点で効果が認められない患者に対し投与開始 9 週以降に高用量が投与²⁸⁾される規定であった。一方、GGG-CIDP-001 試験及び GGS-MMN-001 試験の評価期間は 4 週間と設定され、その時点で投与基準^{4, 16)}を満たす場合には、本剤の 2 回目の投与を行うことが可能とされた。このように、試験の設定が異なることから、本剤では乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及びポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと異なる注意喚起案とした。
- IVIG の 2 回目の投与について、医療現場の状況を調査したところ、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及びポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの添付文書では「追加投与」と注意喚起されているものの、1 回目投与と同じ用法・用量で 1 カ月程度の間隔を空けて行われている旨の回答が得られた。
- 以上を踏まえ、本剤の投与開始 4 週後に本剤の 2 回目の投与を行った際の有効性について、実施された臨床試験の結果から評価することは困難であると考ええるものの、安全性に大きな問題はないと考えることから、CIDP 及び MMN 患者における 2 回目の投与について、添付文書において本剤の投与開始 4 週間は再投与を行わない旨を注意喚起することは適切と考える。

機構は、CIDP 及び MMN 患者に対する本剤の 2 回目の投与時の有効性を評価することは困難であり、安全性については情報が限られるものの大きな問題はないとの申請者の説明は理解可能と考える。その上で、本剤の投与開始から 4 週間以上の間隔を空けて 2 回目の投与を行うことについては、GGG-CIDP-001 試験の設定及び本邦の診療ガイドラインの記載を踏まえ、大きな問題はないと考えるものの、本剤が人免疫グロブリン製剤でありヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することは困難であることを考慮した上で、慎重に判断する必要があると考える。なお、本剤の投与開始 4 週間は再投与を行わない旨を注意喚起することについて、大きな問題はないと考えるものの、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及びポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの注意喚起と同様に「追加投与」と記載することが適切と考える。

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、国内外における 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、追加の医薬品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。

28) 投与量は 50 mg/kg/日、200 mg/kg/日及び 400 mg/kg/日、評価期間は 5 週間と設定され、第 1 回投与開始後 5 週間の時点で効果が認められなかった患者に対し投与開始後 9 週以降に、50 mg/kg/日群の患者は 200 mg/kg/日、200 mg/kg/日群の患者は 400 mg/kg/日で追加投与が行われた。

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、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。

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、CIDP 及び MMN の急性期治療に対する本剤の有効性は示され、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 の急性期治療の治療選択肢の 1 つとなるものであり、臨床的意義はあると考える。

専門協議での議論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。

以上

審査報告 (2)

令和元年 7 月 17 日

申請品目

[販 売 名] 献血ベニロン-I 静注用 500 mg、同静注用 1000 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
[一 般 名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申 請 者] KM バイオロジクス株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 13 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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に支持された。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
3	下から 3	「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善と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)」	「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」
6	3	CTD 5.4-69	CTD 5.4-68
7	18	10 例) 有効性解析対象団であった。	10 例) が有効性解析対象集団であった。
8	18 及び 27	modified Rankin Scale	modified Rankin Scale
14	表 3	GBS 発熱 : 4 (6.2) 有害事象発現例数	GBS 発熱 : 3 (4.6) 副作用発現例数
18	下から 13	Neuroogy 1991; 41: 617-8	Neurology 1991; 41: 617-8
18	下から 2	慢性炎症例脱髄性多発根神経炎	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

3. 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・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. 低又は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. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
6. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
7. 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

（下線部今回追加）

[用法・用量]

本剤は、添付の日局注射用水（500 mg 製剤では 10 mL、1,000 mg 製剤では 20 mL、2,500 mg 製剤では 50 mL、5,000 mg 製剤では 100 mL）に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

(1) 低又は無ガンマグロブリン血症

通常、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 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、患者の状態に応じて適宜増減する。

(2) 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 回にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）/kg 体重を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増減する。

(3) 特発性血小板減少性紫斑病

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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 日間投与しても症状の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。

(4) 川崎病

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。

(5) ギラン・バレー症候群

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。

(6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

(7) 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 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。

（下線部今回追加）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EFNS/PNS	European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society	欧州神経学会議及び欧州末梢神経学会の合同タスクフォース
EGPA	Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
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
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ -GTP	γ -Glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HLT	High-Level Terms	高位用語
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	—
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
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	英国医学研究審議会
PP	Plasmapheresis	血漿浄化療法
PT	Preferred Term	基本語
SCIG	Subcutaneous Immunoglobulin	皮下注用人免疫グロブリン
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	献血ベニロン- I 静注用 500 mg、同静注用 1000 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
本薬	—	乾燥スルホ化人免疫グロブリン