

## 審議結果報告書

令和元年 12 月 4 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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 名] KMバイオロジクス株式会社  
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 28 日

### [審 議 結 果]

令和元年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 視神経炎の急性期について、国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

令和元年 11 月 11 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] 献血ベニロン-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 31 年 3 月 28 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] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (25 薬) 第 305 号、平成 30 年 7 月 2 日付け薬生薬審発 0702 第 1 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、本品目の視神経炎の急性期 (ステロイド剤が効果不十分な場合) 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、下記の承認条件を付した上で、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<sup>1)</sup>
8. 視神経炎の急性期 (ステロイド剤が効果不十分な場合)

1) 本申請の後、令和元年 8 月 22 日に「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」の効能・効果が承認された。

(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。

(8) 視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）

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。

(下線部今回追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 視神経炎の急性期について、国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告(1)

令和元年9月30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31年3月28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. 視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）

(下線部今回追加)

[申請時の用法及び用量] 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) 視神経炎

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。

(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 .....	3
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.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
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.....	5
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.....	5
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.....	22
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	22

[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

視神経炎は、視神経を構成する細胞が炎症により障害を受けて起こる脱髄性の視機能障害であり、視力低下に加えて、視野異常、色覚異常等が認められる。視神経炎は、その原因により MS に由来する視神経炎、NMO に由来する視神経炎及び原因不明の特発性視神経炎に分類される（抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン、日眼会誌; 2014、多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017、医学書院; 2017）。本邦における視神経炎の年間発症患者は、平成 26 年度に実施した厚生労働省の患者数調査により約 4000 人と報告されており、本剤は、「視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）」を予定効能・効果として、2013 年 6 月 17 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（25 薬）第 305 号）。

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）チャージ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎<sup>2)</sup>」、2019 年 8 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」の効能・効果で承認されている。

本邦では、2013 年 3 月から国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）が開始された。なお、GGS-ON-001 試験の実施中に、製造販売承認書と異なる製造方法<sup>3)</sup>により本剤（市販製剤、治験薬含む）が製造されていることが判明し、2017 年 10 月 10 日から国内第Ⅲ相試験の新規症例の組入れは中断されたが、市販製剤について、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<sup>4)</sup>されたことを踏まえ、新規症例の組入れが 2017 年 10 月 10 日に再開された。

今般申請者は、国内臨床試験成績より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、2018 年 6 月に日本神経眼科学会より厚生労働大臣宛にステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対する本剤の適応追加についての要望書が提出されている。

海外において、2019 年 7 月時点で、本剤が承認されている国又は地域はない。

また、本邦において、本申請と同様の効能・効果を取得している薬剤はない。

## 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。

2) 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。

3) 製造販売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等。

4) 製造販売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。

### 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

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験の成績が提出された。なお、数値は平均値±標準誤差で示している。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 モデルマウスを用いた一般状態に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.1-1)

中枢神経系炎症性脱髄疾患のモデルマウスである実験的自己免疫性視神経炎マウス<sup>5)</sup>に生理食塩液又は本薬 (100~800 mg/kg/日) を 1 日 1 回 5 日間反復腹腔内投与し、一般状態に及ぼす影響をスコア化<sup>6)</sup>して検討した結果、最大スコアは生理食塩液で  $7.67 \pm 0.58$ 、本薬 100 mg/kg/日で  $4.83 \pm 0.64$ 、本薬 200 mg/kg/日で  $4.58 \pm 0.26$ 、本薬 400 mg/kg/日で  $4.25 \pm 0.35$ 、本薬 800 mg/kg/日で  $1.58 \pm 0.51$  であり、本薬群ではいずれも改善が認められた。

##### 3.1.2 モデルマウスを用いた病理組織への影響 (CTD 4.2.1.1-2)

中枢神経系炎症性脱髄疾患のモデルマウスである実験的自己免疫性脳脊髄炎マウス<sup>7)</sup>及び実験的自己免疫性視神経炎マウス<sup>5)</sup>に生理食塩液又は本薬 (800 mg/kg/日) を 1 日 1 回 5 日間反復腹腔内投与し、視神経の炎症等を HE 染色、ミクログリアのマーカーである Iba1 に対する抗体を用いた免疫染色等を行い検討した。その結果、実験的自己免疫性脳脊髄炎マウスにおいて、HE 染色陽性の面積は投与 14 日目で生理食塩液群及び本薬群 (以下同順) でそれぞれ  $2.800 \pm 0.200$  及び  $0.200 \pm 0.200$ 、21 日目でそれぞれ  $1.800 \pm 0.490$  及び  $0.000 \pm 0.000$ 、抗 Iba1 抗体陽性の面積は投与 14 日目でそれぞれ  $0.132 \pm 0.020$  及び  $0.032 \pm 0.006$ 、21 日目でそれぞれ  $0.092 \pm 0.026$  及び  $0.057 \pm 0.019$  であり、本薬群ではいずれも改善が認められた。また、実験的自己免疫性視神経炎マウスにおいて、HE 染色陽性の面積は投与 14 日目でそれぞれ  $2.400 \pm 0.400$  及び  $0.400 \pm 0.400$ 、21 日目でそれぞれ  $2.800 \pm 0.200$  及び  $1.200 \pm 0.490$ 、抗 Iba1 抗体陽性の面積は投与 14 日目でそれぞれ  $0.071 \pm 0.011$  及び  $0.017 \pm 0.003$ 、21 日目でそれぞれ  $0.141 \pm 0.026$  及び  $0.105 \pm 0.031$  であり、本薬群ではいずれも改善が認められた。

##### 3.1.3 抗 AQP4 抗体陽性患者の血清に曝露させたラットにおける視神経変性に及ぼす影響 (CTD 4.3-4: Jpn J Ophthalmol 2016; 60: 419-23)

頭頂骨にあけた穴から Fluoro-Gold を注入して神経回路を標識したラットの視神経鞘に NMO 患者の血清を注入し、その 7 及び 10 日後に生理食塩液又は本薬 500 mg/kg を静脈内に単回投与し、網膜神経節細胞の密度を検討した。その結果、生理食塩液群で  $981 \pm 182/\text{mm}^2$ 、本薬群の 7 日目で  $1455 \pm 192/\text{mm}^2$ 、本薬群の 10 日目で  $1657 \pm 192/\text{mm}^2$  であり、本薬投与により網膜神経節細胞の脱落の抑制が認められた。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、視神経炎の発症機序について説明した上で、視神経炎に対する本薬の作用機序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。

- 
- 5) マウスに MOG の 35~55 残基に相当するペプチド、結核菌の死菌、アジュバント、DMSO 等を頸部の皮下に免疫した上で、免疫時及び免疫 2 日後に百日咳毒素を腹腔内投与した。
  - 6) 以下のスコアで評価され最大スコア等で評価された。  
0: 正常、1: 尾の緊張低下、2: 尾の緊張完全消失、3: 軽い歩行異常、4: 片後肢麻痺、5: 両後肢麻痺、6: 両後肢麻痺及び片前肢麻痺、7: 四肢麻痺、8: 瀕死、9: 死亡
  - 7) マウスに MOG の 35~55 残基に相当するペプチド、結核菌の死菌、アジュバントを脇腹の皮下に免疫した上で、免疫時及び免疫 2 日後に百日咳毒素を腹腔内投与した。

- 発症原因について一定の解明が進められている視神経炎として、抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎及び MS 由来の視神経炎がある。
- 抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎は、抗 AQP4 抗体を介する補体依存性細胞傷害又は抗体依存性細胞介在性傷害によりアストロサイトが傷害されることに引き続き神経の炎症及び脱髄が引き起こされると考えられている（Prog Retin Eye Res 2013; 36: 159-71、多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017. p26-7）。人免疫グロブリン製剤は、抗 AQP4 抗体により引き起こされる補体依存性細胞傷害及び抗体依存性細胞介在性傷害を抑制することにより、神経節細胞の脱落が抑制され（3.1.3 参照）、抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎に効果を示すと考えられるが、その他に抗 AQP4 抗体の代謝促進、補体活性化の抑制、アナフィラトキシンとの中和、エフェクター細胞の遊走抑制、AQP4 と抗 AQP4 抗体の複合体へのエフェクター細胞の結合の抑制等も作用機序として考えられている（Exp Neurol 2014; 255: 145-53）。
- MS 由来の視神経炎は、末梢で活性化されたヘルパーT 細胞が血管内皮を透過し血管周囲腔へ侵入後に再活性化し、インターフェロン $\gamma$ 、炎症性サイトカイン及びケモカインの産生等を起こし、マクロファージ等の炎症性細胞も動員され炎症性脱髄病巣が形成される（Immunol Rev 2012; 248: 216-27）。人免疫グロブリン製剤は、詳細が不明な部分はあるものの、インターフェロン $\gamma$ 、サイトカイン等の産生抑制、マクロファージの活性化抑制等により MS 由来の視神経炎に効果を示すと考えられる（Curr Neuropharmacol 2009; 7: 337-42、内科 2010; 105: 835-8）。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見を基に一定の説明がなされていると考える。

#### 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、初回承認申請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、臨床薬理試験に関する資料」は評価済み（2000年12月承認）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、日本人視神経炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）の成績が提出された。

##### 7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験＜2013年3月～2018年2月＞）

ステロイドパルス療法<sup>8)</sup>により十分な効果が得られない<sup>9)</sup>視神経炎患者<sup>10)</sup>を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ステロイドパルス療法を対照とした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、ステロイドパルス群ではメチルプレドニゾロン 1000 mg/日を3日間連日点滴静注した後に生理食塩液 500 mL/日を2日間連日点滴静注することと設定された。本剤群では本剤 400 mg/kg/日を5日間連日点滴静注することと設定された。なお、投与開始2週間後に、ステロイドパルス群では本剤 400 mg/kg/日を、本剤群では生理食塩液を5日間連日点滴静注することとされた。

無作為化症例 33 例（ステロイドパルス群 17 例、本剤群 16 例、以下同順）のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（ステロイドパルス群）を除いた 32 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団であった。中止例は 10 例（5 例、5 例）であり、理由は有害事象（2 例、2 例）、原疾患の改善なし（0 例、1 例）、被験者の辞退申出（0 例、1 例）、選択基準違反（0 例、1 例）、治験責任医師が継続困難と判断（3 例、0 例）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 2 週間後の logMAR 値<sup>11)</sup>の変化量は表 1 のとおりであり、本剤群においてステロイドパルス群と比較して改善傾向が認められたものの、統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 0.160$ 、スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陰性・陽性を因子とする分散分析）。

表 1 投与開始前から投与開始 2 週間後の logMAR 値の変化量 (FAS)

	評価例数	logMAR 値		変化量 <sup>b)</sup>	ステロイドパルス群との比較 <sup>c)</sup>	
		投与開始前	投与開始 2 週間後 <sup>a)</sup>		群間差 [95%信頼区間]	p 値
ステロイドパルス群	16	1.914 ± 0.159	1.548 ± 0.713	-0.280 ± 0.185	-0.352 [-0.850, 0.147]	0.160
本剤群	16	1.859 ± 0.271	1.163 ± 0.685	-0.631 ± 0.179		

平均値±標準偏差

a) 欠測の場合、投与開始日以降の成績が存在する場合には、投与開始 2 週間後に一番近い時期に測定された logMAR 値を投与開始 2 週間後の値として補完し、投与開始日以降の logMAR 値が存在しない場合には解析から除外した。

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陰性・陽性を因子とする分散分析に基づく。

全投与期間において有害事象（臨床検査値異常を含む）は全例に認められ、治験薬投与開始 2 週間後までにはステロイドパルス群の 87.5%（14/16 例）及び本剤群の 81.3%（13/16 例）に有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。全投与期間において死亡例は認められなかった。全投与期間において死亡以外の重篤な有害事象は、ステロイドパルス群のうつ病、薬物性肝障害、視神経脊髄炎スペクトラム障害、視神経炎（各 1 例）及び本剤群の肝機能異常、食欲減退、肺腺癌・転移、視神経脊髄炎スペクトラム障害（各 1 例）であり、そのうち治験薬投与開始 2 週間後までに認められた有害事象はステロイドパルス群のうつ病（1 例）及び本剤群の肝機能異常、食欲減退（各 1 例）であった。ステロイドパルス群のうつ病、薬物性肝障害、本剤群の肝機能異常、食欲減退については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

全投与期間において治験薬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）はステロイドパルス群の 81.3%（13/16 例）及び本剤群の 68.8%（11/16 例）に認められ、そのうち治験薬投与開始 2 週間後までにはステロイドパルス群の 62.5%（10/16 例）及び本剤群の 68.8%（11/16 例）に有

8) メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を3日間点滴静注

9) 視神経炎発症後にステロイドパルス療法を実施し、当該療法開始 7 日後の logMAR 値が 1.0 を超えかつ当該療法開始前と比較して logMAR 値で 0.3 以上の改善が認められない場合

10) 視神経造影 MRI で視神経の腫大及び造影所見陽性が認められる患者

11) 最小分離閾の視角の対数値

害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。全投与期間で認められた主な事象は頭痛（5例、3例）、白血球数減少（3例、3例）、ALT増加（2例、3例）、AST増加（2例、3例）、倦怠感（1例、2例）、発熱（1例、2例）、不眠症（2例、1例）であり、そのうち治験薬投与開始2週間後までに認められた事象は頭痛（1例、2例）、倦怠感（1例、2例）、白血球数減少（0例、3例）、ALT増加（0例、3例）、AST増加（0例、3例）、発熱（1例、1例）、不眠症（2例、0例）であった。

全投与期間のバイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に重要な変動はステロイドパルス群では認められず、本剤群では収縮期血圧上昇及び拡張期血圧上昇が1例に認められた。治験薬投与開始2週間後までにはステロイドパルス群及び本剤群ともに臨床的に重要な変動は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）計画について

#### 7.R.1.1 対象患者について

機構は、GGS-ON-001 試験開始時に、抗 AQP4 抗体陽性患者と陰性患者で病態が異なる可能性が示唆されていたことを踏まえ、試験開始時に明らかとなっていた病態や試験開始当時の標準的な治療法の差異等について説明した上で、GGS-ON-001 試験において、抗 AQP4 抗体陽性患者及び陰性患者を対象と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、試験開始時における病態、治療法の差異等について以下のように説明した。

- 視神経炎は、試験開始時には MS に伴う視神経炎、抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎及び特発性の視神経炎に分類されており、特に抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎では、ステロイドパルス療法に反応しない患者が多く、視力低下が急速に進行し、失明率が高いことが知られていた（神経眼科 2008; 25: 327-42）。また、現在の視神経炎の原因疾患の一つである NMO の診断基準においても、試験開始当時の基準の一つに抗 AQP4 抗体陽性であることが記載されていた（Neurology 2006; 66: 1485-89）。
- 視神経炎患者の治療について、試験開始時、公表文献（神経眼科 2008; 25: 327-42）において、抗 AQP4 抗体陽性患者では、1クール目のステロイドパルス療法が無効であった場合、速やかに血漿交換療法を実施することが推奨されている一方、抗 AQP4 抗体陰性患者では、第3クールまでステロイドパルス療法を継続する治療方針が提示されていた。しかしながら、医学専門家に聴取を行ったところ、当該文献はエビデンスに基づくものではない文献著者の私案であり、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の視神経炎について医学的コンセンサスが得られた治療体系はないこと、医療現場では抗 AQP4 抗体陽性・陰性にかかわらず、ステロイドパルス療法が第一選択として実施され、効果が不十分な場合には追加のステロイドパルス療法又は血漿浄化療法が実施されるとの意見が示された。また、視神経炎は比較的高齢で発症するため、血漿浄化療法は身体的負担が大きく、適応が困難なケースがあること、実施可能な医療機関に限られること等が課題となっていた。
- 以上から、抗 AQP4 抗体陽性患者と陰性患者で、病態及び疾患進行に差異がある可能性は示唆されていたものの、治療法に大きな差異はないと考えた。

また申請者は、抗 AQP4 抗体陽性患者及び陰性患者を投与対象としたことの適切性について、以下のように説明した。

- 抗 AQP4 抗体陽性患者について、ステロイドパルス療法で十分な効果が認められない患者が多いこと、ステロイドパルス療法で十分な効果が認められない抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎患者に本剤を

投与することにより視力が回復したとの臨床研究結果（神経眼科 2012; 29: 424-33）が報告されたことから、ステロイド剤が効果不十分な抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎患者を投与対象に含めることは適切と考えた。

- 抗 AQP4 抗体陰性患者について、試験開始時点では、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別で診断基準等が明確に分けられておらず、抗 AQP4 抗体陰性患者では、抗 AQP4 抗体陽性患者と比較して、ステロイドパルス療法で効果が認められる患者の割合に差異がある可能性はあるものの、抗 AQP4 抗体陽性患者と治療体系は異なるものではないと考えた。さらに、ステロイド剤が効果不十分な抗 AQP4 抗体陰性患者に対しても抗 AQP4 抗体陽性患者と同様に治療選択肢は限られていた。
- 以上を踏まえ、試験開始時には抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の視神経炎の治療体系に大きな差異はないと考えたこと、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別で診断基準等が明確に分けられていなかったこと、ステロイド剤が効果不十分な抗 AQP4 抗体陰性患者に対しても抗 AQP4 抗体陽性患者と同様に治療選択肢が限られていたことから、GGs-ON-001 試験で抗 AQP4 抗体陰性患者を含めたステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象としたことは適切と考える。
- なお、社内資料である抗 AQP4 抗体陽性患者及び陰性患者のステロイドパルス療法に対する反応性に関する調査<sup>12)</sup>の結果、ステロイドパルス療法 1 クール終了後の logMAR 値の変化量（平均値±標準偏差）は抗 AQP4 抗体陰性患者（●例）で $-0.677 \pm 0.868$ であったのに対し、抗 AQP4 抗体陽性患者（●例）で $-0.064 \pm 0.651$ であった。本結果を踏まえ、抗 AQP4 抗体陰性患者の大部分はステロイドパルス療法 1 クール終了後に logMAR 値 0.3 以上の改善が認められると考えられることから、GGs-ON-001 試験には主に抗 AQP4 抗体陽性患者が組み入れられ、抗 AQP4 抗体陰性患者は少数例になると考えた。

機構は、GGs-ON-001 試験はステロイドパルス療法が効果不十分な患者を対象としていることから、治験薬投与開始前のステロイドパルス療法の用法・用量、クール数及び効果不十分の判定基準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。

- 視神経炎患者に対するステロイドパルス療法が行われたプラセボ対照無作為化試験（Jpn J Ophthalmol 1999; 43: 133-8、N Engl J Med 1992; 326: 581-8）では、ステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾン 1000 mg/日の 3 日間連日投与が行われていたことから、ステロイドパルス療法の用法・用量はメチルプレドニゾン 1000 mg/日の 3 日間連日投与とすることが適切と考えた。
- ステロイドパルス療法のクール数について、ステロイドパルス療法の効果は投与開始から 7 日あれば視力の改善が確認できるとの専門医の意見、及び視神経炎発症約 6 週間後には視神経萎縮のリスクがあること（神経眼科 臨床のために 第 3 版. 医学書院; 2011）から、ステロイドパルス療法無効の場合にはなるべく早期にステロイドパルス療法以外の治療を開始することが必要と考えた。そのため、ステロイドパルス療法を 2 クール実施した後に反応性を確認するのではなく、1 クール後とすることが適切と考えた。
- なお、試験開始後に発行された抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン（日眼会誌 2014; 118: 446-60）においても、急性期の治療において、ステロイドパルス療法を 1 又は 2 クール実

12) 治験依頼者である帝人ファーマ株式会社により 20●●年●月に実施された調査であり、●施設（計●●症例）を対象に、視神経炎患者に対するステロイドパルス療法の効果を検討することを目的として実施された。調査項目として抗 AQP4 抗体、視力の推移（診断時/ステロイドパルス療法実施前、ステロイドパルス療法 1 クール後、ステロイドパルス療法 2 クール後、ステロイドパルス療法 3 クール後）等の項目が収集された。

施しても視力改善の得られない患者に対しては、重大な合併症がなく患者の同意が得られれば血漿浄化療法やその他の治療法を考慮すべきであること、効果が認められない患者に対して、ステロイドパルス療法を連続して行い時間を費やすべきではないことが記載されている。

- ステロイドパルス療法の効果不十分の判定基準について、社内資料である調査結果<sup>12)</sup>では、1クール目のステロイドパルス療法が無効であった患者(例) (抗 AQP4 抗体陽性患者(例)及び陰性患者(例)) の logMAR 値の変化量の平均値は 0.176 と悪化していたこと、また専門医の意見を踏まえ、logMAR 値で 0.3 以上改善 (小数視力の 2 倍の変化に相当) した場合は臨床的に意義のある変化であると考えられること (Ryan's Retina Sixth Edition Volume one. Elsevier; p744-62) から、「ステロイドパルス療法開始 7 日後の logMAR 値が 1.0 を超え (小数視力 0.1 未満) かつステロイドパルス療法開始前と比較して 0.3 以上の改善を認めない患者」と設定した。
- なお、logMAR 値で 0.3 の変化は ETDRS 視力表における 15 文字の視力変化に相当し、網膜疾患の遺伝子治療に関する FDA ガイダンスでは臨床的なベネフィットを評価するために使用できる確立された有効性エンドポイントの例として挙げられている (Human Gene Therapy for Retinal Disorders Draft Guidance for Industry 2018)。
- 以上を踏まえ、抗 AQP4 抗体陽性患者については、適切な設定と考える。また、GGs-ON-001 試験では抗 AQP4 抗体陰性患者の組入れは少ないことが想定されていたことから、当該設定に問題はないと考えた。

機構は、GGs-ON-001 試験の対象患者について、以下のように考える。

- 抗 AQP4 抗体陽性患者及び陰性患者を対象としたことについて、公的な学会等により作成されたガイドラインではないものの、抗 AQP4 抗体陰性患者に対する視神経炎においては、第 3 クールまでステロイドパルス療法を継続する治療方針が提示されていたこと (神経眼科 2008; 25: 327-42) も踏まえると、GGs-ON-001 試験開始時には抗 AQP4 抗体の有無で治療体系に差異がなかったとまではいえない。
- しかしながら、試験開始時には、現在の診療ガイドラインのように、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別で診断基準等が明確に分けられていなかったこと、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対する治療法は抗 AQP4 抗体陽性・陰性のいずれの患者においても限られていたこと等を踏まえると、抗 AQP4 抗体陰性患者も含めたことはやむを得ない。
- 治験薬投与開始前のステロイドパルス療法の用法・用量、クール数及び効果不十分の判定基準について、抗 AQP4 抗体陽性患者に対しては、大きな問題はない。しかしながら、社内資料である調査結果<sup>12)</sup>ではステロイドパルス療法 1 クール終了後の logMAR 値の変化量 (平均値±標準偏差) は抗 AQP4 抗体陰性患者(例) で $-0.677 \pm 0.868$ であったのに対し、抗 AQP4 抗体陽性患者(例) で $-0.064 \pm 0.651$ であり、抗 AQP4 抗体陰性患者においては、抗 AQP4 抗体陽性患者と比較して、複数回のステロイドパルス療法に効果を示す可能性が高いと考えられることから、抗 AQP4 抗体陰性患者も投与対象とするのであれば、より慎重に検討するべきであった。

#### 7.R.1.2 主要評価項目について

機構は、主要評価項目を「投与開始前から投与開始 2 週間後の logMAR 値の変化量」と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、以下のように説明した。

- ステロイドパルス療法により十分な効果が得られない視神経炎患者では、発症時より重症の視力低下が認められることから、視力を評価することが適切と考えた。
- 視力の評価について、本邦では MAR の逆数である小数視力が広く用いられているが、視力の変化を評価する際には MAR の常用対数である logMAR を用いることが一般的である（標準眼科学 第14版. 医学書院; p358-65）。臨床試験では、低視力の被験者のわずかな変化を検出することが可能な評価方法であり、識別可能な文字数を指標とする ETDRS が国際的に広く用いられている（Ryan's Retina Sixth Edition Volume one. Elsevier; p340-1）ものの、本剤で期待される視力の改善は比較的大きなものになることが期待される。したがって、logMAR 値の変化量を主要評価項目と設定した。
- ステロイドパルス療法による治療が無効な抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎患者 4 例に対し本剤を投与した臨床研究（神経眼科 2012; 29: 424-33）の結果、4 例中 3 例において小数視力が本剤投与前 0.1 以下から本剤投与開始 1~2 週間後に 0.7 以上に改善が認められていた。したがって、評価時期は投与開始 2 週間後と設定した。
- 以上を踏まえ、主要評価項目を投与開始前から投与開始 2 週間後の logMAR 値の変化量と設定したことは適切と考える。

機構は、主要評価項目について特に問題はないと考える。

### 7.R.1.3 目標症例数について

機構は、GGs-ON-001 試験における目標症例数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。

- GGS-ON-001 試験の対象患者は、主に抗 AQP4 抗体陽性患者になると考えた（7.R.1.1 参照）ため、当該調査結果を参考に試験を計画した。
- ステロイドパルス療法が無効で抗 AQP4 抗体陽性である視神経炎患者 4 例に対し本剤を投与した臨床研究の結果、4 例中 3 例で本剤投与 5~17 日後に logMAR 値で-1.0 を超える改善を認め、logMAR 値の変化量の平均値は-1.45 であった（神経眼科 2012; 29: 424-33）。本結果を参考に、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対して本剤が奏効する場合には少なくとも logMAR 値が-1.0 程度は改善すると仮定した。
- また、社内資料である調査結果<sup>12)</sup>では、1クール目のステロイドパルス療法が無効であった患者 2 例（抗 AQP4 抗体陽性患者 1 例及び陰性患者 1 例）の logMAR 値の変化量の平均値は 0.176 と悪化しており、本結果を参考に視神経炎に対するステロイドパルス療法が無効である場合の logMAR 値の変化量を 0 と仮定した。
- 以上の情報を踏まえ、治験薬投与後に視力の改善がみられる被験者の logMAR 値の変化量を-1、視力の改善がみられない被験者の logMAR 値の変化量を 0 と仮定した。また、本剤群で視力の改善を示す被験者の割合を 80%（すなわち本剤群の logMAR 値の変化量の平均値は-0.8）、対照群で視力の改善を示す被験者の割合を 20%（すなわち対照群の logMAR 値の変化量の平均値は-0.2）と仮定し、期待される群間の logMAR 値の変化量の差を-0.6 とした。この場合、各群 15 例としたときの有意水準両側 5%での検出力は、エフェクトサイズ（群間差/各群の共通の標準偏差）が 1.0 の場合約 75%、1.2 の場合約 88%となる。本邦でのステロイド抵抗性の視神経炎患者は年間 200 人程度と推定され、治験実施予定医療機関のヒアリング調査結果より 1 施設あたり 1 例/2 年程度の患者しか登録

はできないと考えたことから、現実的に治験実施期間中に登録可能な症例数は 20～30 例と想定され、試験の実施可能性も考慮して目標症例数を各群 15 例と設定した。

- なお、社内資料である調査結果<sup>12)</sup>において、1 クール目のステロイドパルス療法が無効であった患者のうち 2 クール目のステロイドパルス療法を実施した 2 例（抗 AQP4 抗体陽性患者 1 例及び陰性患者 1 例）について、1 クール目のステロイドパルス療法後から 2 クール目のステロイドパルス療法後の logMAR 値の変化量（平均値±標準偏差）は、 $-0.433 \pm 0.621$  とばらつきが大きいものの改善方向を示していた。GGs-ON-001 試験のステロイドパルス群での投与開始 2 週間後のタイミングは本調査結果の 2 クール目のステロイドパルス療法後のタイミングに相当するため、本結果も考慮した上でステロイドパルス群の投与前後の logMAR 値の変化量の仮定を精査する必要があったことは否定できない。

機構は、目標症例数について、設定根拠に用いられた臨床研究は抗 AQP4 抗体陽性患者のみを対象としており、試験開始時には抗 AQP4 抗体陰性患者に対する有効性について十分な情報が得られていなかったことを踏まえると、より慎重に検討すべきであったと考える。しかしながら、視神経炎患者の国内患者数を踏まえると、実施可能性の観点から、目標症例数を各群 15 例と設定したことはやむを得ないと考える。

機構は、以上の 7.R.1.1～3 を踏まえ、より慎重に試験計画を検討すべきであったものの、実施可能性の観点から、より保守的な症例数設定が困難であったことは理解でき、GGs-ON-001 試験を基に本剤の有効性及び安全性を評価することはやむを得ないと考える。なお、機構は、本剤の有効性については 7.R.2 の項で、本剤の投与対象患者については 7.R.4 の項で引き続き議論したいと考える。

## 7.R.2 有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）の主要評価項目である logMAR 値の変化量において、ステロイドパルス群に対する本剤群の優越性が示されなかった理由を説明した上で、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、以下のように説明した。

- 投与開始 2 週間後の logMAR 値の変化量の平均値は、事前の想定では本剤群で-0.8、ステロイドパルス群で-0.2 であった（7.R.1.3 参照）が、ステロイドパルス群の変化量は $-0.280 \pm 0.185$  と想定より大きく、その結果として、GGs-ON-001 試験の群間差は想定より小さかった（表 1）。
- 抗 AQP4 抗体陽性患者と陰性患者それぞれについて検討したところ、本剤群での投与開始 2 週間後の logMAR 値の変化量（平均値±標準偏差）について、抗 AQP4 抗体陽性患者（11 例）では $-0.936 \pm 0.705$  であり事前の想定と大きく異ならなかったものの、抗 AQP4 抗体陰性患者（5 例）では $-0.168 \pm 0.184$  であり、本剤群全体での改善効果が事前の想定より小さくなった（表 2）。また、ステロイドパルス群について、抗 AQP4 抗体陽性患者（12 例）では $-0.332 \pm 0.692$ 、抗 AQP4 抗体陰性患者（4 例）では $-0.470 \pm 0.824$  であり、特に抗 AQP4 抗体陰性患者では、事前の想定より改善が大きく、ステロイドパルス群全体で改善効果が事前の想定より大きくなった。ただし、抗 AQP4 抗体陰性患者の症例数は本剤群で 5 例、ステロイドパルス群で 4 例と少なく、抗 AQP4 抗体陰性患者のステロイドパルス群で大幅な改善（-1.7）が認められた被験者が 1 例存在したこと（表 3）が全体の結果に影響を及ぼした可能性が高いと考える。

表2 投与開始2週間後における抗AQP4抗体陽性・陰性別のlogMAR値の変化量

	抗AQP4抗体陽性			抗AQP4抗体陰性		
	評価例数	logMAR値の変化量 <sup>a)</sup>	群間差 [95%信頼区間]	評価例数	logMAR値の変化量 <sup>a)</sup>	群間差 [95%信頼区間]
ステロイドパルス群	12	-0.332 ± 0.692	-0.605	4	-0.470 ± 0.824	0.302
本剤群	11	-0.936 ± 0.705	[-1.210, 0.001]	5	-0.168 ± 0.184	[-0.981, 1.585]

平均値±標準偏差

a) 欠測の場合、投与開始日以降の成績が存在する場合には、投与開始2週間後に一番近い時期に測定されたlogMAR値を投与開始2週間後の値として補完し、投与開始日以降のlogMAR値が存在しない場合には解析から除外した。

表3 抗AQP4抗体陰性の各被験者での投与開始2週間後におけるlogMAR値の変化量

	logMAR値の変化量
ステロイドパルス群	-1.7、-0.18、0、0
本剤群	-0.4、-0.32、-0.12、0、0

その上で申請者は、投与開始2週間後のlogMAR値の変化量についてステロイドパルス群と比較して本剤群で改善傾向であったこと、主要評価項目以外の有効性の評価項目については以下のとおりであったことから、本剤の有効性が期待できると考えることを説明した。

- 追加解析ではあるものの、臨床的に意義があると考えられる(7.R.1.1参照)投与開始2週間後において投与開始前からlogMAR値が0.3以上改善した被験者数は表4のとおりであり、本剤群においてステロイドパルス群と比較して改善した被験者の割合が高かった。

表4 投与開始2週間後において投与開始前からlogMAR値が0.3以上改善した被験者数(FAS)

	評価例数	logMAR値が0.3以上改善した被験者の例数(割合(%)) <sup>a)</sup>	割合の群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
ステロイドパルス群	16	5(31.3)	0.438 [0.0921, 0.6637]
本剤群	16	12(75.0)	

a) 欠測の場合、投与開始日以降の成績が存在する場合には、投与開始2週間後に一番近い時期に測定されたlogMAR値を投与開始2週間後の値として補完し、投与開始日以降のlogMAR値が存在しない場合には解析から除外した。

b) Newcombeによる95%信頼区間

- 副次評価項目として設定した静的視野について、FASにおけるHumphrey視野計による投与開始前から投与開始2週間後のMD値<sup>13)</sup>の変化量は表5のとおりであり、本剤群においてステロイドパルス群と比較して改善が認められた。

表5 投与開始前から投与開始2週間後のHumphrey視野計によるMD値の変化量(FAS)

	評価例数	MD値の変化量 <sup>a)</sup>	群間差 [95%信頼区間]
ステロイドパルス群	15 <sup>b)</sup>	3.175 ± 6.167	6.083 [0.616, 11.550]
本剤群	15 <sup>b)</sup>	9.258 ± 8.296	

平均値±標準偏差

a) 欠測の場合、投与開始日以降の成績が存在する場合には、投与開始2週間後に一番近い時期に測定されたMD値を投与開始2週間後の値として補完し、投与開始日以降のMD値が存在しない場合には解析から除外した。

b) 各群1例ずつOctopus視野計を用いて静的視野を評価した症例があり、いずれも本解析からは除外されている。

また申請者は、抗AQP4抗体陽性・陰性別の有効性について、以下のよう説明した。

- 投与開始2週間後における抗AQP4抗体陽性・陰性別のlogMAR値の変化量は表2のとおりであり、抗AQP4抗体陽性患者において、ステロイドパルス群と比較して本剤群においてlogMAR値の改善が大きい傾向が認められた。

13) 年齢で補正した平均的な感度低下量の指標

- 投与開始前から投与開始 2 週間後の logMAR 値 0.3 以上の改善例（欠測補完あり）について、抗 AQP4 抗体陽性患者では本剤群で 90.9%（10/11 例）、ステロイドパルス群で 33.3%（4/12 例）であり、抗 AQP4 抗体陰性患者では本剤群で 40.0%（2/5 例）、ステロイドパルス群で 25.0%（1/4 例）であった。
- 副次評価項目の静的視野について、Humphrey 視野計による投与開始前から投与開始 2 週間後の MD 値の改善例（欠測補完あり）は、抗 AQP4 抗体陽性患者では本剤群で 60.0%（6/10 例）及びステロイドパルス群で 27.3%（3/11 例）であり、抗 AQP4 抗体陰性患者では本剤群で 80.0%（4/5 例）及びステロイドパルス群で 25.0%（1/4 例）であった。
- 以上を踏まえると、抗 AQP4 抗体陰性患者においては抗 AQP4 抗体陽性患者と比較して投与開始 2 週間後の logMAR 値の変化量に異なる傾向が認められているものの、抗 AQP4 抗体陽性患者及び陰性患者いずれにおいても本剤の有効性は期待できると考える。

なお申請者は、GGs-ON-001 試験成績を踏まえ、追加試験の実施について検討したところ、GGs-ON-001 試験と同様のステロイドパルス療法を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施する場合には、少なくとも 7 年以上の期間を要することが想定され、追加の検証試験の実施は困難と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

- GGS-ON-001 試験の主要評価項目において本剤群のステロイドパルス群に対する優越性が示されなかった理由について、事前の想定に反してステロイドパルス群においても logMAR 値に一定の改善が認められたことが一因であるとの申請者の説明は理解できる。しかしながら、追加解析として提示された logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者の割合（表 4）及び副次評価項目である投与開始前から投与開始 2 週間後の MD 値の変化量（表 5）については、本剤群においてステロイドパルス群と比較して改善傾向は認められているものの、探索的な解析結果である。
- 抗 AQP4 抗体陽性患者について、主要評価項目である logMAR 値の変化量において、本剤群、ステロイドパルス群ともに事前の想定と大きく異なる結果が得られており、部分集団解析であるため評価に限界はあるものの、一定の有効性が期待できる。また、本剤の作用機序の観点からも、自己免疫が関与すると考えられる抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎には本剤の有効性が期待できると考えられる。
- 抗 AQP4 抗体陰性患者について、少数例の結果ではあるが、ステロイドパルス群と比較して、本剤群で logMAR 値の改善傾向は認められていない。また、抗 AQP4 抗体陰性の視神経炎は多様な病態を含む可能性があることを踏まえると、ステロイドパルス療法を 1 クール投与した後に本剤を投与した際に、ステロイドパルス療法の 2 クール目の治療より本剤の有効性が期待できると明確に説明することは困難である。
- 以上及びステロイドパルス療法で十分な効果が得られない視神経炎患者に対する治療法が極めて限られていること（7.R.6 参照）、追加の臨床試験の実施が極めて困難であることを踏まえると、製造販売後に本剤の有効性についてさらに検討することを前提とすれば（7.R.7 参照）、少なくとも抗 AQP4 抗体陽性患者に対しては、現時点で本剤を医療現場に提供することは可能である。
- 以上の判断については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。また、抗 AQP4 抗体陰性患者への投与も含め、本剤の投与対象患者については 7.R.4 の項で引き続き議論したい。

### 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、視神経炎における安全性に関して、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、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）及び既承認効能・効果の臨床試験における主な有害事象の発現割合は表 6 のとおりであり、発現している事象の種類等も含め、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。

表 6 国内第Ⅲ相試験及び既承認の効能・効果の臨床試験<sup>14)</sup>における主な有害事象の発現割合

	視神経炎		CIDP	MMN	EGPA	
	GGS-ON-001 試験 <sup>a)</sup>		GGS-CIDP-001 試験 <sup>b)</sup>	GGS-MMN-001 試験 <sup>c)</sup>	GGS-CSS-1 試験 <sup>d)</sup>	GGS-CSS-2 試験 <sup>e)</sup>
	本剤群	ステロイドパルス群				
評価例数	16	16	31	5	8	23
重篤な有害事象	4 (25.0)	4 (25.0)	0	0	2 (25.0)	2 (8.7)
有害事象発現例数	16 (100.0)	16 (100.0)	22 (71.0)	5 (100.0)	7 (87.5)	22 (95.7)
主な有害事象						
頭痛	4 (25.0)	6 (37.5)	6 (19.4)	2 (40.0)	1 (12.5)	4 (17.4)
白血球数増加	6 (37.5)	2 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
上咽頭炎	5 (31.3)	3 (18.8)	3 (9.7)	0	0	2 (8.7)
ALT 増加	5 (31.3)	2 (12.5)	0	0	1 (12.5)	3 (13.0)
AST 増加	5 (31.3)	2 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (4.3)
白血球数減少	3 (18.8)	3 (18.8)	1 (3.2)	0	2 (25.0)	1 (4.3)
血中ブドウ糖増加	2 (12.5)	4 (25.0)	0	0	0	0
不眠症	1 (6.3)	5 (31.3)	0	1 (20.0)	0	0
発熱	3 (18.8)	1 (6.3)	0	0	1 (12.5)	1 (4.3)
リンパ球数減少	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0	0
倦怠感	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0	3 (13.0)
血中尿素増加	2 (12.5)	1 (6.3)	0	0	1 (12.5)	0
好中球数増加	2 (12.5)	1 (6.3)	0	0	0	0
湿疹	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (3.2)	1 (20.0)	0	0
感覚鈍麻	1 (6.3)	2 (12.5)	0	0	0	0
発疹	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (3.2)	0	0	0
下痢	2 (12.5)	0	1 (3.2)	2 (40.0)	0	1 (4.3)
そう痒症	2 (12.5)	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	2 (12.5)	0	0	0	0	0
味覚異常	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0
視神経炎	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0
視神経脊髄炎スペクトラム障害	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0
ドライアイ	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0
便秘	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.5)	0	0	0
肝機能異常	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.5)	0	0	0
筋肉痛	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0
血圧上昇	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0
膀胱炎	0	2 (12.5)	1 (3.2)	0	0	1 (4.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	2 (12.5)	0	0	0	1 (4.3)

有害事象発現例数（発現割合（%））

a) CTD 5.3.5.1.1、ステロイドパルス群では投与 2 週間後以降の本剤投与時の有害事象も含む

b) CIDP 及び MMN に係る一部変更承認申請時資料 CTD 5.3.5.2.1（評価期間：8 週間）

c) CIDP 及び MMN に係る一部変更承認申請時資料 CTD 5.3.5.2.2（評価期間：8 週間）

d) EGPA に係る一部変更承認申請時資料 CTD 5.3.5.2.1（評価期間：8 週間）

e) EGPA に係る一部変更承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.1（評価期間：12 週間）

14) 実施時期が古いことから安全性情報として副作用のみが収集された効能・効果における臨床試験を除く。

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.3.2 無菌性髄膜炎関連の有害事象について

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）及び既承認効能・効果の臨床試験における無菌性髄膜炎関連の有害事象<sup>15)</sup>は表7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。

表7 国内第Ⅲ相試験及び既承認効能・効果の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

	視神経炎		CIDP	MMN	EGPA	
	GGS-ON-001 試験 <sup>a)</sup>				GGS-CIDP-001 試験	GGS-MMN-001 試験
	本剤群	ステロイドパルス群				
評価例数	16	16	31	5	8	23
有害事象発現例数	6 (37.5)	8 (50.0)	7 (22.6)	2 (40.0)	2 (25.0)	5 (21.7)
主な有害事象						
頭痛	4 (25.0)	6 (37.5)	6 (19.4)	2 (40.0)	1 (12.5)	4 (17.4)
発熱	3 (18.8)	1 (6.3)	0	0	1 (12.5)	1 (4.3)
筋骨格硬直	1 (6.3)	0	0	0	0	0
傾眠	0	1 (6.3)	0	0	0	0

有害事象発現例数（発現割合（%））

a) CTD 5.3.5.1.1、ステロイドパルス群では投与2週間後以降の本剤投与時の有害事象も含む

また、本剤の既承認効能・効果の使用成績調査<sup>16)</sup>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。

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.3.3 アナフィラキシー関連の有害事象について

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）及び既承認効能・効果の臨床試験（GGS-CIDP-001 試験、GGS-MMN-001 試験、GGS-CSS-1 及び GGS-CSS-2 試験）ではアナフィラキシー関連の有害事象<sup>17)</sup>は認められなかった。

本剤の既承認効能・効果の使用成績調査<sup>16)</sup>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。

15) 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

16) 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200mg/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2000mg/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

17) MedDRA SMQ「アナフィラキシー（狭域）」に含まれる事象

以上を踏まえ、申請者は、本剤を視神経炎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.3.4 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、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）では血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象<sup>18)</sup>は本剤群の 6.3%（1/16 例）に認められ、認められた事象は血小板数減少（非重篤）であり、ステロイドパルス群では認められなかった。

また、既承認効能・効果の臨床試験において、血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象は、GGS-CIDP-001 試験、GGS-MMN-001 試験では認められず、GGS-CSS-1 試験では 25.0%（2/8 例）、GGS-CSS-2 試験では 8.7%（2/23 例）に認められ、認められた事象は GGS-CSS-1 試験で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、いずれも非重篤）、GGS-CSS-2 試験では紫斑及び血小板数減少（各 1 例、いずれも非重篤）であった。既承認効能・効果の臨床試験と比べて本申請に係る臨床試験において、発現リスクが増大する傾向は認められなかった。

本剤の既承認効能・効果の使用成績調査<sup>16)</sup>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。

以上を踏まえ申請者は、本剤を視神経炎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、7.R.3.1～4 について了承し、視神経炎における安全性プロファイルが、既承認効能・効果における安全性プロファイルと大きく異なる可能性は低いと考える。

ただし機構は、GGS-ON-001 試験に組み入れられた患者数が極めて限られていることから、製造販売後に本剤の視神経炎における安全性について、引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.4 効能・効果について

機構は、申請効能・効果が「視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）」とされていることについて、本剤は視神経炎の急性期の治療に使用されることを踏まえ、本剤の効能・効果において視神経炎の急性期に使用する旨を明記する必要がないか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。

- 急性期と再発予防治療でステロイド剤の用法・用量が異なることは医療現場において理解されており、本剤に先行するステロイド剤の用法・用量から、本剤が急性期に使用するものであることは理解可能と考えるため、効能・効果に「急性期」を付すことは不要と考えた。
- しかしながら、本剤は視神経炎の急性期の使用を想定しており、急性期と再発予防治療の治療選択肢が異なり、医療現場で視神経炎患者に対する本剤の投与目的を明確にするため、「急性期」の患

18) 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

者が対象であることが明確になるよう、本剤の効能・効果を「視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）」に変更する。

また、機構は、抗 AQP4 抗体陰性患者では本剤群よりステロイドパルス群で投与開始 2 週間後における logMAR 値の変化量が大きい傾向が認められていること、抗 AQP4 抗体陰性患者では抗 AQP4 抗体陽性患者と比べて本剤の有効性が減弱する傾向が認められていることを踏まえ（7.R.2 参照）、本剤の投与対象を抗 AQP4 抗体陽性患者に限定する必要がないか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。

- 一般にステロイドパルス療法に反応しない視神経炎は、視力の回復が得られず失明する例があるため、反応性を早期に判断し、視神経萎縮をきたす前に適切な治療を行うことが重要とされている（新しい眼科 2009; 26: 1329-35）。
- 視神経炎の原因疾患となる MS 及び NMO の診療ガイドライン（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）では、ステロイドパルス療法が第一選択とされている。血漿浄化療法は無作為化比較試験によるエビデンスはないものの、少数例での報告が多数あるとされているが、抗 AQP4 抗体陽性及び陰性で治療の区別はされていない。
- 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン（日眼会誌 2014; 118: 446-60）では、急性期において、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の一部の患者では、ステロイドパルス療法により視力は回復するが、その割合は低い旨が記載されている。また、ステロイドパルス療法を 1 又は 2 クール実施しても視力の改善が認められない患者に対しては、血漿浄化療法やその他の治療法を考慮すべきであるとされている。
- 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）では、抗 AQP4 抗体陰性患者の例数は少ないものの、投与開始前から投与開始 2 週間後の logMAR 値 0.3 以上の改善例の割合はステロイドパルス群と比較して本剤群で高く、副次評価項目の静的視野についても改善例の割合はステロイドパルス群と比較して本剤群で高かったことから（7.R.2 参照）、抗 AQP4 抗体陰性患者においても本剤の有効性は期待できると考える。
- なお、抗 AQP4 抗体の測定法（ELISA 法）には陽性患者を偽陰性と判定する可能性があり、検査は 2～8 日を要する。本剤は視神経炎の急性期に使用されることから、視神経萎縮のリスクのある視神経炎発症後 6 週間以内に一刻でも早く治療を開始することが重要であるが、本剤の投与対象を抗 AQP4 抗体陽性患者に限定することで、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性の検査により本剤の投与開始が遅れることが懸念される。
- 以上より、抗 AQP4 抗体陰性患者も含めた効能・効果とすることが適切と考える。

機構は、ステロイド抵抗性の定義（ステロイド剤の用法・用量やステロイドパルス療法のクール数）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。

- ステロイド剤の用法・用量について、視神経炎の原因疾患となる MS 及び NMO の診療ガイドライン（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）において、急性期のステロイドパルス治療では、「副腎皮質ステロイド薬（特にメチルプレドニゾロン）500 mg/日以上を 3 日から 5 日間使用すること」が推奨されている。また、抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン（日眼会誌 2014; 118: 446-60）において、急性期の治療としてメチルプレドニゾロン

1000 mg/日を3日間程度連日静注投与するステロイドパルス療法が推奨されている。さらに、GGSON-001 試験においても、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を3日間連日投与とされた。本剤投与前のステロイドパルス療法のクール数について、1クール目で十分な視力改善が認められなかった患者は、2クール目で改善する可能性はあるものの、視神経の萎縮など不可逆的な進展により失明に至る最悪の転帰を回避するために、1クール目の結果に基づいて反応性を見極め、早期に本剤による治療を行うことが適切と考える。また、医療現場では患者の治療前の視機能を考慮し臨床症状を総合的に判断することから、ステロイド抵抗性について一律の判断基準を設定することは困難と考える。

- 以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項に「視神経炎の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療（原則として、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を3日間以上点滴静注）によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること」と注意喚起する予定である。

機構は、効能・効果及び本剤の投与対象について、以下のように考える。

- 効能・効果において「急性期」の患者が投与対象であることを明確にすることは適切である。
- ステロイド抵抗性の定義について、本剤投与前のステロイド剤の用法・用量を、原則として、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を3日間以上点滴静注とすることについて、特に問題はない。
- 投与対象及びステロイド抵抗性を判断するためのステロイドパルス療法のクール数について、抗 AQP4 抗体陽性患者においては、本剤の臨床試験成績及び作用機序の観点から、本剤の有効性が期待でき（7.R.2 参照）、抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン（日眼会誌 2014; 118: 446-60）において、ステロイドパルス療法で効果がみられない場合は、早期から血漿浄化療法を施行することが望ましいとされている。したがって、厳密な判定基準を設定することは困難であるものの、原則として1クール目のステロイドパルス療法の結果に基づき、ステロイド抵抗性であることを判断することに大きな問題はない。
- 一方、抗 AQP4 抗体陰性患者について、多様な病態を含む可能性があり、GGSON-001 試験の抗 AQP4 抗体陰性患者では、ステロイドパルス群と比較して本剤群で投与開始2週間後の logMAR 値の改善傾向は認められておらず（7.R.2 参照）、公的な学会等により作成されたガイドラインではないものの、第3クールまでステロイドパルス療法を継続する治療方針が提示されている（神経眼科 2008; 25: 327-42）。以上を踏まえると、抗 AQP4 抗体陰性患者では1クールのみステロイドパルス療法の結果に基づき、ステロイド抵抗性であることを判断することは適切ではなく、ステロイドパルス療法で十分な効果が認められず、さらに他の治療で十分な効果が得られない患者に限定することが適切である（7.R.6 参照）。
- 抗 AQP4 抗体は視神経炎の発症時に測定され、その後ステロイドパルス療法の1クール目を実施し、反応性を確認した後に本剤の投与が検討されると想定される。多くの場合、本剤投与開始時にはステロイドパルス療法の反応性の結果及び抗 AQP4 抗体検査結果が得られており、本剤による治療開始が大きく遅れる可能性は低い。
- 以上の点を踏まえると、本剤の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、原則として抗 AQP4 抗体陽性患者に投与する旨、及び抗 AQP4 抗体陰性患者への投与は他の治療で十分な効果が得られない場合に限定する旨を注意喚起することが適切である。

なお、機構は、抗 AQP4 抗体陰性患者における具体的な注意喚起の内容及び臨床的意義等については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したいと考える。また機構は、本剤の臨床的位置付けについては 7.R.6 の項で引き続き議論したいと考える。

## 7.R.5 用法・用量について

### 7.R.5.1 用法・用量について

機構は、本剤の用法・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、ステロイドパルス療法が効果不十分な抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者を対象にした臨床研究において、本剤 400 mg/kg/日の 5 日間点滴静注の有効性が示唆されていること（神経眼科 2012; 29: 424-33）から、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）では、既承認効能・効果における用法・用量と同様の 400 mg/kg/日の 5 日間点滴静注と設定したことを説明した。その上で申請者は、GGS-ON-001 試験において、本剤の有効性が示唆され安全性に大きな問題はなかったことから、本剤の用法・用量を 400 mg/kg/日の 5 日間点滴静注とすることが適切と考える旨を説明した。

機構は、以上について了承した。

### 7.R.5.2 再投与について

機構は、本剤の再投与時の有効性及び安全性を説明した上で、添付文書において再投与に関する注意喚起を記載する必要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。

- 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）では、治験薬投与後の logMAR 値が治験薬投与前より 0.3 以上改善した被験者において、治験薬投与開始 6～12 週間後に 0.3 以上悪化した場合は、本剤初回投与時と同一の用法・用量で、本剤を再投与すると設定した。再投与された症例は、本剤群及びステロイドパルス群で各 2 例であった。本剤群の 2 例ではそれぞれ再投与前の logMAR 値（各 0.90、1.70、以下同順）と比較して再投与 2 週間後の logMAR 値は減少したが（0.40、1.52）、ステロイドパルス群の 2 例ではそれぞれ再投与前の logMAR 値（各 0.70、2.00、以下同順）から再投与 2 週間後の logMAR 値は改善しなかった（0.80、2.00）。再投与時の安全性については、初回投与時と異なる有害事象は認められなかった。
- 本剤の他の効能・効果（EGPA 及び CIDP）においては、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、本剤投与後 4 週間は再投与を行わない旨が注意喚起されている。視神経炎においては、本剤の 1 クール目の投与により視神経炎の回復傾向が認められたものの悪化した場合又は効果不十分の場合には、本剤の再投与が行われることが想定される。再投与までの期間について、患者ごとに治療への反応性等に基づき再投与が判断されることになると考えることから、再投与までの期間について一律の判断基準を示すことは困難と考える。
- 本剤投与後 4 週間以内に再投与を実施した際の安全性について、急性期疾患である GBS に対する本剤の使用成績調査（1184 例）において、本剤投与後 4 週間以内に 118 件の再投与が実施されたが、初回投与時と比較して安全性に異なる傾向は認められなかった。なお、他の IVIG 製剤であるポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの GBS に対する全国多施設臨床試験において、21 例中 2 例で本剤投与後 4 週間以内に追加投与が行われたが、安全性上の問題は認められていない（Peripheral Nerve 2018; 29: 56-67）。

- 以上を踏まえ、本剤の再投与時の安全性について大きな懸念はなく、視神経炎では本剤の4週間以内の再投与が必要となる状況が考えられることから、本剤投与開始から4週間以内に再投与を可能とすることが適切と考える。しかしながら、視神経炎に対する本剤の再投与の経験は極めて限られていることから、本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

- 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することについて特に問題はない。
- しかしながら、再投与までの期間については、GGs-ON-001試験ではいずれの群でも本剤の初回投与から最低4週間以上空けて本剤を再投与することが規定されていたこと、本剤投与後4週間以内に再投与を実施した際の安全性の情報は極めて限られていることから、他の効能・効果（EGPA及びCIDP）と同様、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、本剤投与後4週間は再投与を行わない旨を注意喚起することが適切である。
- 以上については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6 臨床的位置付けについて

機構は、視神経炎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、以下のように説明した。

- 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン（日眼会誌 2014; 118: 446-60）では、抗AQP4抗体陽性の視神経炎の急性期において有用性が証明された治療法は存在しないものの、MSやNMOにおいて有用性が証明されている治療が抗AQP4抗体陽性視神経炎にも効果がある可能性があることが記載されている。また、本ガイドラインでは、ステロイドパルス療法を1又は2クール実施しても視力改善が得られない場合には血漿浄化療法等を考慮すべきであるとされ、血漿交換法や二重膜濾過法、免疫吸着療法とともにIVIGの投与が記載されている。
- MSやNMOは視神経炎の原因疾患の一部であり、多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017（医学書院; 2017）では、視神経炎を呈することが多いNMOを含め、急性期中枢神経系脱髄疾患の治療には共通点が多いことが記載され、治療アルゴリズム（図1）が記載されている。本ガイドラインでは、IVIGの投与はステロイドパルス療法で十分な効果が認められず、さらに血漿浄化療法（血漿交換法、二重膜濾過法及び免疫吸着療法）で十分な効果が認められない場合又は血漿浄化療法の実施が困難な場合に推奨されている。

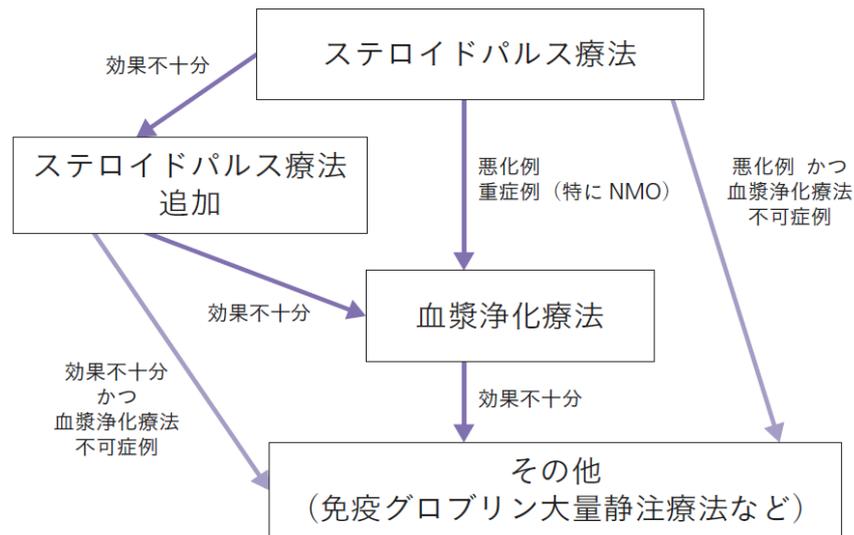


図1 急性期中枢神経系脱髄疾患の治療アルゴリズム

- 1クール目のステロイドパルス療法で十分な効果が認められなかった患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）において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。
- 以上の既存の診療ガイドラインの記載、本剤の臨床試験成績及び合併症や患者の状態により血漿浄化療法の実施が困難な患者も存在することを踏まえると、抗 AQP4 抗体陽性患者に対して、本剤は1クール目のステロイドパルス療法で十分な効果が認められなかった患者の治療選択肢の一つになると考える。
- 抗 AQP4 抗体陰性患者について、抗 AQP4 抗体陽性と陰性で異なる治療指針を提示した公表文献（神経眼科 2008; 25: 327-42）では、抗 AQP4 抗体陽性患者では1クール目のステロイドパルス療法が無効であった場合、速やかに血漿交換療法を実施することが推奨されている一方、抗 AQP4 抗体陰性患者では、第3クールまでステロイドパルス療法を継続する治療方針が提示されている。しかしながら、医学専門家に聴取を行ったところ、当該文献はエビデンスに基づくものではない文献著者の私案である旨、実際には抗 AQP4 抗体の陽性・陰性にかかわらず同様の治療が行われている旨の意見が示されたことから、本剤についても、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性で同様の臨床的位置付けとすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- 抗 AQP4 抗体陽性患者については、臨床試験において一定の有効性が示唆されていると考えること（7.R.2 参照）を踏まえると、1クール目のステロイドパルス療法で十分な効果が認められない患者において、治療選択肢の一つになる。
- 抗 AQP4 抗体陰性患者については、現時点で得られたデータに基づき、ステロイドパルス療法を1クール投与した後に本剤を投与した際に、ステロイドパルス療法の2クール目の治療より本剤の有効性が期待できると明確に説明することは困難と考えることを踏まえると、少なくとも急性期中枢神経系脱髄疾患の治療アルゴリズム（図1）のとおり、本剤による治療はステロイドパルス療法

で十分な効果が認められず、さらに血漿浄化療法で効果不十分な患者又は血漿浄化療法の実施が困難な患者に限定することが適切である。

- 以上については、本剤の有効性（7.R.2 参照）、効能・効果（7.R.4 参照）も含め、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.7 製造販売後の対応について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験）に組み入れられた患者数が極めて限られていること、GGS-ON-001 試験ではステロイドパルス群に対する本剤群の優越性が示されていないこと等を踏まえ、製造販売後調査の計画について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、追加の医薬品安全性監視活動として、本剤が投与された全例を対象に使用実態下の安全性及び有効性の把握を目的とし、調査予定例数を 300 例とする全例調査を実施する計画であることを説明した。また申請者は、有効性について、本剤投与前後の最高矯正視力を調査項目とし、本剤投与前後で logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者の割合を有効性の評価項目とする予定であることを説明した。

機構は、製造販売後における対応の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したいと考える。

### 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 5.3.5.1.1）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。

### 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、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎の急性期に対する本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、本剤の有効性、効能・効果、再投与について、臨床的位置付け及び製造販売後の対応等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

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。

以上

## 審査報告 (2)

令和元年 11 月 8 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 31 年 3 月 28 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「7.R.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験) 計画について」、「7.R.5 用法・用量について」等に関する機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 有効性及び効能・効果について

国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: GGS-ON-001 試験) において、主要評価項目である投与開始前から投与開始 2 週間後の logMAR 値の変化量について、ステロイドパルス群に対する本剤群の優越性は示されなかった。しかしながら、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の本剤の有効性について検討した結果 (表 2)、抗 AQP4 抗体陽性患者については、事前の想定と大きく異ならない結果が得られており、製造販売後に本剤の有効性についてさらに検討することを前提とすれば、少なくとも抗 AQP4 抗体陽性患者に対しては、現時点で本剤を医療現場に提供することは可能であるとの機構の考え (審査報告 (1) 7.R.2 参照) は、専門委員に支持された。また、抗 AQP4 抗体陰性患者について、投与対象から除外せず、添付文書における効能・効果に関連する使用上の注意の項において、原則として抗 AQP4 抗体陽性患者に投与する旨、抗 AQP4 抗体陰性患者への投与は他の治療で十分な効果が得られない場合に限定する旨を注意喚起することが適切であるとの機構の考え (審査報告 (1) 7.R.4 参照) は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から、抗 AQP4 抗体陰性患者について、本剤の有効性が期待できると明確に説明することは困難であることから、本剤の投与対象に含めることについて慎重に考えるべきであるが、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対する治療法は限られており、失明に至る可能性がある重篤な疾患であることから、本剤の医療上の必要性等も考慮し、抗 AQP4 抗体陰性患者についても投与対象から除外しないことは医療現場にとって意義がある旨の意見が示された。その上で、抗 AQP4 抗体陰性患者への投

与について、本剤の有効性が期待できると明確に説明することは困難であることも踏まえ、以下の注意喚起が必要である旨の意見が示された。

- 抗 AQP4 抗体陰性患者に対しては、本剤の抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の有効性に係る試験成績を十分に理解した上で、投与の可否を検討する必要がある。
- 抗 AQP4 抗体陰性の視神経炎患者は種々の病態を含んでおり、本剤の副作用である血栓塞栓症のリスクを考慮すると、虚血性の病態による視神経炎の患者に本剤が投与された場合に症状が悪化する可能性があるため、抗 AQP4 抗体陰性患者に対する本剤の投与については、自己免疫性の病態による視神経炎とみなせる患者のみとすべきである。

以上を踏まえ機構は、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の内容を記載し、【臨床成績】の項に GGS-ON-001 試験の抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の有効性の結果を記載するとともに、医療従事者向けの情報提供資料において視神経炎の病態、本剤の有効性及び投与対象患者の詳細について記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、原則として、抗 AQP4 抗体陽性の患者へ投与すること。抗 AQP4 抗体陰性の患者は種々の病態を含むため、自己免疫性の病態が疑われ、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合にのみ投与を検討すること（【臨床成績】の項参照）。

### 1.2 他科との連携に関する注意喚起について

専門協議において、一部の専門委員より以下の意見が示された。

- 視神経炎に適応が拡大されることで、診療科が拡大され、IVIg による治療経験が豊富ではない医師が本剤を使用することも想定される。IVIg の投与による副作用の発現は稀なことではないため、本剤による副作用について、十分に周知することが重要であり、本剤の使用にあたっては、本剤に関する十分な知識を有し、本剤の副作用への対処が可能な医師との連携を十分に行うことが重要である。
- 特に抗 AQP4 抗体陰性患者は種々の病態を含んでおり、視神経炎の病態・診断に関する十分な知識を有している医師との連携を十分に行うことが重要である。

以上を踏まえ機構は、添付文書において、視神経炎の急性期への投与は、視神経炎の病態・診断及び本剤に関する十分な知識を有し、本剤の副作用への対処が可能な医師との連携のもとで行う旨を記載するとともに、医療従事者向けの情報提供資料において他科との連携及び本剤による副作用について記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

### 1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の対応について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 8 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 9 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表8 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・肝機能障害、黄疸</li> <li>・無菌性髄膜炎</li> <li>・急性腎障害</li> <li>・血小板減少</li> <li>・肺水腫</li> <li>・血栓塞栓症</li> <li>・心不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・原材料に由来する感染症の伝播</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項 <sup>a)</sup>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下での有効性</li> </ul>		

a) 本申請に伴う有効性に関する検討事項のみ記載

表9 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 <sup>a)</sup>	有効性に関する調査・試験 <sup>a)</sup>	追加のリスク最小化活動 <sup>a)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・一般使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布</li> </ul>

a) 本申請に伴う追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動のみ記載

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、視神経炎患者を対象として、表10に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表10 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性の把握
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された視神経炎患者全症例
観察期間	本剤投与後12週間
予定症例数	250例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、前治療薬剤、併用薬剤、臨床検査、視力（最高矯正視力）、抗AQP4抗体、有害事象

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供が必要があると考えます。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は10年間と設定することが適切と判断する。

[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<sup>19)</sup>
8. 視神経炎の急性期 (ステロイド剤が効果不十分な場合)

(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。

##### (8) 視神経炎の急性期 (ステロイド剤が効果不十分な場合)

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。

(下線部今回追加)

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<sup>19)</sup> 本申請の後、令和元年 8 月 22 日に「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」の効能・効果が承認された。

2. 視神経炎の急性期について、国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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
AQP4	Aquaporin 4	アクアポリン4
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
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EGPA	Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	—
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
HE	Hematoxylin Eosin	ヘマトキシリン・エオジン
HLT	High-Level Terms	高位用語
Iba1	Ionized calcium binding adapter molecule 1	—
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
logMAR	logarithmic Minimum Angle of Resolution	最小分離閾の視角の対数値
MAR	Minimum Angle of Resolution	最小分離閾の視角
MD	Mean Deviation	平均偏差
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
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴映像法
MS	Multiple Sclerosis	多発性硬化症
NMO	Neuromyelitis Optica	視神経脊髄炎
PT	Preferred Term	基本語
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