献血ベニロン - Ｉ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

2.5　臨床に関する概括評価

ＫＭバイオロジクス株式会社

目次

2.5.1　製品開発の根拠 5
2.5.1.1　はじめに 5
2.5.1.2　申請医薬品の薬理学的分類 6
2.5.1.3　目標適応症 6
2.5.1.3.1　効能・効果 6
2.5.1.3.2　用法・用量 6
2.5.1.4　科学的背景 7
2.5.1.4.1　視神経炎の臨床的/病態的側面 7
2.5.1.4.2　視神経炎の分類 8
2.5.1.4.3　視神経炎の患者数 8
2.5.1.4.4　視神経炎の治療の現状と問題点 9
2.5.1.4.5　視神経炎治療における IVIg の科学的背景 13
2.5.1.5　本剤の臨床開発の経緯 17
2.5.1.5.1　本剤開発の意義 17
2.5.1.5.2　承認申請に用いた臨床試験データパッケージ 18
2.5.1.6　準拠したガイドライン等 18
2.5.1.7　規制当局による助言と申請者の対応 19
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.4　有効性の概括評価 25
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験のデザイン 26
2.5.4.1.1　第III相試験（GGS-ON-001 試験、評価資料） 26
2.5.4.2　有効性の評価方法 27
2.5.4.2.1　主要評価項目の適切性 27
2.5.4.2.2　副次的評価項目の適切性 27
2.5.4.2.3　解析対象集団 28
2.5.4.2.4　統計解析 28
2.5.4.3　被験者背景 29
2.5.4.4　有効性の成績 29
2.5.4.4.1　主要評価項目 29
2.5.4.4.2　副次評価項目 30
2.5.4.4.3　部分集団の解析 34
2.5.4.4.4　GGS 再投与後のデータの解析 40
2.5.4.5　有効性結果の考察 40
2.5.4.5.1　有効性評価のまとめ 40
2.5.4.5.2　主要評価項目において優越性が検証できなかった原因 41
2.5.4.6　推奨用法・用量の検討 43

2.5.4.7　有効性評価の結論 44
2.5.5　安全性の概括評価 45
2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験 45
2.5.5.2　安全性の評価方法及び評価項目 45
2.5.5.2.1　安全性の評価方法 45
2.5.5.2.2　安全性の評価項目 46
2.5.5.3　治験薬の曝露状況及び治験対象集団の人口統計学的特性 46
2.5.5.3.1　治験薬の曝露状況 46
2.5.5.3.2　人口統計学的特性及びその他の特性 46
2.5.5.4　有害事象の解析 47
2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象及び副作用 48
2.5.5.4.2　死亡及びその他の重篤な有害事象 50
2.5.5.4.3　その他の重要な有害事象 50
2.5.5.4.4　器官別の有害事象 52
2.5.5.5　臨床検査値の評価 52
2.5.5.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 53
2.5.5.6.1　バイタルサイン 53
2.5.5.6.2　標準 12 誘導心電図 53
2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における安全性 53
2.5.5.7.1　内因性要因 53
2.5.5.7.2　外因性要因 54
2.5.5.8　市販後使用経験 55
2.5.5.9　安全性評価の結論 55
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 56
2.5.6.1　ステロイド剤が効果不十分な視神経炎の治療 56
2.5.6.2　ベネフィットの評価 56
2.5.6.2.1　ベネフィット 56
2.5.6.2.2　ベネフィット評価に関する限界 58
2.5.6.3　リスクの評価 58
2.5.6.3.1　リスク 58
2.5.6.3.2　本剤による有害事象 58
2.5.6.3.3　GGS の重要な特定されたリスクに関連する有害事象 59
2.5.6.3.4　リスク評価の限界 60
2.5.6.3.5　リスクマネージメント計画 60
2.5.6.4　ベネフィットとリスクの総合評価 61
2.5.6.5　補遺 62
2.5.7　参考文献 63

略号一覧表

略号	英名	日本語
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine amino transferase	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 amino transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DFPP	Double Filtration Plasmapheresis	二重膜濾過法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Fc fragment of immunoglobulin molecules (crystallizable fragment)	免疫グロブリン分子の Fc フラグメント（結晶化可能部位）
GGS	Freeze-dried sulfonated human normal immunoglobulin	（一般名）乾燥スルホ化人免疫グロブリン （成分名）スルホ化人免疫グロブリン G を含む製剤 （治験成分記号）GLOBULIN-S
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIg	Intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
logMAR	logarithmic minimum angle of resolution	最小分離閾の視角の対数値
MD	Mean Deviation	平均偏差（Humphrey 視野計による測定）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質
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
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disoder	視神経脊髄炎関連疾患
ON	Optic Neuritis	視神経炎
PA	Plasma Absorption	免疫吸着療法
PE	Plasma Exchange	血漿交換療法
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SP 群	Steroid Pulse arm	ステロイドパルス群

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　はじめに

治験成分記号「GLOBULIN-S」（被験薬名：GGS、以下、「本剤」）は、スルホ化人免疫グロブリン G を有効性成分とする注射剤である。本剤は、人免疫グロブリンの鎖間ジスルフィド結合を選択的にスルホ化することにより、Fc 活性を保持したまま補体の異常な活性化を抑制した完全分子型静注用人免疫グロブリン（Intravenous immunoglobulin : IVIg）製剤である。本剤は本邦で 1979 年 5 月 22 日に最初の製造承認を取得し、現在は「献血ベニロン®-I 静注用 500mg/1000mg/2500mg/5000mg」（以下、「ベニロン」）の販売名にてKMバイオロジクス株式会社（「一般財団法人化学及血清療法研究所」より承継、以下、「化血研」）が製造し、帝人ファーマ株式会社が販売している。本剤の効能・効果は「低又は無ガンマグロブリン血症」、「重症感染症における抗生物質との併用」、「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など一時的止血管理を必要とする場合）」、「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）」、「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」、「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）」及び「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」である。現在、顕微鏡的多発血管炎の患者を対象とした臨床試験を実施中である。

本剤は、日本人の献血血液を原料として製造された製剤であり、スルホ化人免疫グロブリン G を含む凍結乾燥製剤で、1 バイアル中に表 2.5.1-1 に示す成分を含有する。

今回、新たな品質に関する資料は提出していない。

なお、本剤は外国では販売していない。

今回、「視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）」の効能・効果を追加することを目的に、製造販売承認事項一部変更（一変）承認申請する。

表 2.5.1-1　献血ベニロン®-I 静注用 500mg/1000mg/2500mg/5000mg の組成（mg）

成分		500 mg 製剤	1,000 mg 製剤	2,500 mg 製剤	5,000 mg 製剤
有効成分	スルホ化人免疫グロブリン G	500	1,000	2,500	5,000
添加物	グリシン	195	390	975	1,950
	人血清アルブミン	25	50	125	250
	D-マンニトール	90	180	450	900
	塩化ナトリウム	100	200	500	1,000

注：上記製剤に加え、日本薬局方注射用水を溶解液として添付する。

視神経炎は、視神経を構成する細胞が炎症により傷害を受けておこる脱髄性の視機能障害である。原因不明の特発性視神経炎以外に、多発性硬化症（Multiple Sclerosis : MS）及び視神経脊髄炎（Neuromyelitis Optica : NMO）由来の視神経炎などが存在する [1)]。急性の視力低下に対しステロイドパルス療法が第一選択薬であるが、24%の患者ではステロイドパルス療法で視力回復が得られなかったという報告もあり [2)]、難治性の場合は失明に至る重篤な疾患の一つである。ステロイ

ドパルス療法に反応しない視神経炎のうち、血清中抗アクアポリン 4（Aquaporin 4: AQP4）抗体陽性の視神経炎は、特に視力低下が急速に進行し、失明率が高い[3)、4)、5)、6)]ことが知られていた。

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[7)]が報告されたことから、本剤はステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者に対して有用な薬剤となると考え、医療現場からの開発要望を踏まえ臨床開発に着手した。

2.5.1.2　申請医薬品の薬理学的分類

スルホ化人免疫グロブリン G は、人免疫グロブリンの鎖間ジスルフィド結合を選択的にスルホ化することにより、Fc 活性を保持したまま補体の異常な活性化を抑制する完全分子型静注用人免疫グロブリン製剤である。自己免疫疾患に対する免疫グロブリンの作用機序として、①自己抗体の代謝促進、②補体活性化の抑制、③アナフィラトキシン（C3a など）の中和、④エフェクター細胞の遊走抑制、⑤エフェクター細胞の抗原－抗体複合体への結合阻害などが挙げられる。

MS 患者に発症する視神経炎では、中枢神経の髄鞘蛋白質又はオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫応答が免疫病態の中心であると考えられている[8)]。一方、NMO 患者に発症する視神経炎では、アストロサイト上に発現している AQP4 に対する自己抗体（抗 AQP4 抗体）が補体や細胞を介してアストロサイトの障害とそれに引き続く神経の炎症及び脱髄を引き起こす[9)]ことが知られている。これらの病態に対する GGS の効果を検討するために、非臨床研究において多発性硬化症（MS）モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（Experimental autoimmune encephalomyelitis : EAE）及び実験的自己免疫性視神経炎（Experimental autoimmune optic neuritis : EAON）モデルマウスにおける GGS の発症抑制効果を視神経病理解析により評価した。その結果、GGS は両モデルの視神経において抗炎症作用及び脱髄抑制作用、EAE モデルの視神経において軸索保護作用を有することが示された。また、抗 AQP4 抗体陽性 NMO 患者血清を曝露したラットにおいて神経障害の指標となりうる網膜神経節細胞（Retinal Ganglion Cell : RGC）密度、ニューロフィラメントの低下を GGS はいずれも抑制したと報告されている。以上より、視神経炎に対する有効性が期待できると考える。

なお、今回、規格及び試験方法、安定性に関する資料、非臨床試験（薬物動態試験、毒性試験）に関する新たな資料は提出していない。

2.5.1.3　目標適応症

2.5.1.3.1　効能・効果

本剤の適応症は、「視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）」を予定している。

2.5.1.3.2　用法・用量

本剤の用法・用量は、「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 日間点滴静注する。」を予定している。

2.5.1.4　科学的背景

2.5.1.4.1　視神経炎の臨床的/病態的側面

（1）視神経炎の診断

視神経炎は、視力の低下や視野の異常が見られる急性炎症性脱髄疾患である。視神経炎に見られる特徴的な症状及び所見を下記に示す[10)]。視神経炎の診断にあたっては、一般的眼科検査、血液検査及び MRI 撮影などを行い、MRI で視神経内のいずれかの部分に炎症病変があることを確認する必要がある[5)]。

視力低下：急性（2～3 日以内に）、重症（小数視力 0.1 以下）
視野異常：中心暗点
色覚異常
中心フリッカー値低下（35 Hz 未満）
瞳孔異常：瞳孔の対光反応の障害がある
眼底異常：視神経乳頭の浮腫、萎縮が見られることがある
眼球運動時痛

「視神経炎」に関する国内外で共通の診断基準は示されていないが、炎症性の脱髄性疾患の認識、視力や視野など臨床症状を中心とした診断がなされていると考えられる。

（2）視神経炎の病因

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おこる脱髄性の視機能障害である。視神経炎の視力低下は、一般的に明るさを失い色覚も脱失し、砂をまいたように中心部分が抜けてみえるなど虚性暗点の症状を訴える[11)]。

視神経炎は、原因不明の特発性視神経炎が多くを占めるが、MS 及び自己免疫性のものとして NMO に伴う視神経炎などが存在する[1)、4)]。

視神経炎では視機能が急激に低下するため、急性期治療にはステロイドパルス療法が実施されることが多い。一般にステロイドパルス療法に良好に反応するが、従来、ステロイドパルス療法でも十分な視力回復を見られない患者が存在すること、MS 患者の中に通常の MS より視神経炎や脊髄の病変の比重が高い病態（視神経脊髄型多発性硬化症、Opticospinal multiple sclerosis : OS-MS）が指摘され、原因不明の視神経炎の中に自己抗体の関与する病態があることが明らかになってきた[10)]。一方、2004 年に Lennon らは、多発性硬化症の一型である NMO 患者に特異的な自己抗体（NMO-IgG）を発見し[12)]、2005 年に NMO-IgG の認識抗原がアストロサイト上に発現している AQP4 であることが判明した[13)]。アストロサイト上に発現している AQP4 に対する自己抗体（抗 AQP4 抗体）は補体や細胞を介してアストロサイトの障害とそれに引き続く神経の炎症及び脱髄を引き起こす。抗 AQP4 抗体陽性例は視力予後が不良であり、近年、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎として定義された[9)]。

抗 AQP4 抗体以外の自己抗体として、視神経内に存在するグリア細胞の一つであるオリ

ゴデンドロサイトの表面にある蛋白である Myelin-oligodendrocyte glycoprotein（MOG）を抗原とした抗 MOG 抗体が原因で視神経炎、脳炎、脊髄炎を生じる炎症性脱髄病態も報告されている[14)]。抗 MOG 抗体は、炎症惹起により破綻した血液脳関門を通り抜けて中枢へ移行し、オリゴデンドロサイト及び髄鞘に結合する[15)]。抗 MOG 抗体自身が脱髄を促進する可能性が考えられるが、正確な役割は現在のところ不明である[16)]。

このほかの自己免疫性の視神経症では、自己抗体を認めるが膠原病を発症していない場合も含め、抗好中球細胞質抗体（Perinuclear- Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody : p-ANCA）陽性、抗リン脂質抗体陽性、甲状腺関連抗体陽性、抗 SS（Sjögren's syndrome : シェーグレン症候群）抗体陽性視神経症などが知られている。自然寛解もある一方、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性などの特徴があり、治療が困難な場合がある[4)、5)]。

2.5.1.4.2　視神経炎の分類

視神経炎の病因や特徴を踏まえ、中尾らは表 2.5.1-2 のように①特発性視神経炎、②MS に合併する視神経炎、③抗 AQP4 抗体陽性視神経炎に分類している[10)]。発症時の症状や所見は①②③のいずれも同様で区別できないが、①②ではステロイドなどの治療に反応し視力の予後が比較的良好であるのに対して、③の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎ではステロイドパルス治療の効果が十分得られず、視神経の萎縮が進み、視力の回復が得られないまま失明する症例が多く見られるとしている。

表 2.5.1-2　視神経炎の分類とその特徴

視神経炎の分類	特徴
①特発性視神経炎	原因不明の視神経炎。急性の視力低下が見られる。
②MS に合併する視神経炎	MS に合併する視神経炎。急性の視力低下が見られる。脳病変を有する。脊髄病変は短い。若年～中年の女性に発症。再発するが、視機能予後は比較的良好。
③抗 AQP4 抗体陽性視神経炎	NMO に合併する視神経炎。急性の視力低下が見られる。脳病変はまれ。3 椎体以上の脊髄病変を有する。中年～高年の女性に多く発症。再発が多く、視機能予後は不良（重症）。

2012 年 9 月に日本眼科学会の専門医制度認定基幹研修施設を対象に行われた抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の実態に関するアンケート調査では、初診時の視力は光覚なし～1.5（中央値 0.05）、最終視力は光覚なし～1.5（中央値 0.2）で、最終視力が 0.1 以下は 45.5%であった。両眼性が全体の 46.8%で、再発回数は平均 1.5 ± 2.3 回（中央値 1 回）、半数以上に再発を認め、ステロイドパルス治療は平均 3.3 ± 4.1 回（中央値 2 回）と報告している[1)]。

2.5.1.4.3　視神経炎の患者数

（1）本邦の視神経炎の患者数

厚生労働省の患者数調査では、視神経炎の患者数は平成 20 年度 2,000 人/年、平成 23 年

度 3,000 人/年、平成 26 年度 4,000 人/年と報告されている[17)、18)、19)]。

また、本邦における急性特発性視神経炎の実態に関して、視神経炎治療多施設トライアル研究グループは、1992 年 4 月から 1993 年 3 月における本邦の大学病院及び総合病院眼科 138 施設（調査数 257 病院、回答率 53.6%）に対するアンケートにより、調査を行った[20)]。その結果、急性特発性視神経炎の年間発症率は、成人人口 10 万人に対し 1.62 例、全人口 10 万人対 1.03 例と推定されている。総務省統計局による平成 30 年 4 月 1 日現在の総人口は 1 億 2653 万人であった[21)]ことから、現在の本邦の人口を約「1 億 3000 万人」として年間発症患者数を算出すると、急性特発性視神経炎の年間発症患者数は、1,300 人程度と推測される（10 万人：1 億 3000 万人= 1.03 例：約 1,300 例）。

(2) 本邦のステロイド治療抵抗性の視神経炎患者数

急性発症期の視神経炎に対してステロイド剤が第一選択薬である。本剤は重症な視神経炎に実施されるステロイドパルス療法に反応しない難治性の視神経炎の治療薬である。ステロイド治療に抵抗性の視神経炎患者数に関しては以下の報告がある。

本邦における急性特発性視神経炎患者 33 名を対象とした臨床研究では、52%（17/33 例）はメチルプレドニゾロンのパルス療法にて改善するが、24%（8/33 例）ではパルス療法 1 週後の視力が 0.1 未満であり、また 24%（8/33 例）では 1 年後の小数視力が 1.0 まで回復が見られなかった[2)]。

また、中尾らにより 2007 年 7 月から 2009 年 6 月の期間に近畿大学医学部堺病院眼科に受診した視神経炎患者 118 例における視神経炎の発症の割合は、①原因不明の特発性視神経炎が 65%（77 例）、②MS に合併する視神経炎が 23%（27 例）、③抗 AQP4 抗体陽性視神経炎が 12%（14 例）であった[22)]。

20[redacted]年に申請者が外部調査機関に依頼し実施した本邦の視神経炎治療の眼科専門医[redacted]名（調査数[redacted]名、回答率[redacted]%）を対象に実施したアンケート調査では、過去 2 年間の視神経炎患者[redacted]人のうち、ステロイドパルス療法を実施した患者は[redacted]人（[redacted]%）でステロイドパルス療法を実施した視神経炎患者（[redacted]人）のうち、ステロイドパルス療法が無効な患者数は[redacted]人（[redacted]%）であった[23)]。(1) で算出した年間発症患者数（1300 人）から、本邦におけるステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者数は 200 人程度（1,300 人[redacted]）と推測され、患者数は極めて少ない。

2.5.1.4.4 視神経炎の治療の現状と問題点

(1) 視神経炎の治療プロトコール

視神経炎の急性発症期の治療法としてのステロイドパルス療法の効果は米国と本邦においてそれぞれ多施設共同の臨床研究で検討された。治療プロトコールを表 2.5.1-3 に示す。

表 2.5.1-3　視神経炎の多施設トライアルの治療プロトコール

米国の治療プロトコール（Optic Neuritis Treatment Trial（ONTT））[24]	本邦の治療プロトコール（Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group Japan（ONMRG））[2,20]
①ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日点滴、3 日間）	①ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日点滴、3 日間）
②後療法としてプレドニゾロン 1 mg/kg/日を 11 日間経口投与	②後療法としてプレドニゾロン 30 mg/日を 3 日間、プレドニゾロン 20 mg/日を 3 日間経口投与し、その後漸減。

いずれの結果でも治療開始後短期間はステロイドパルス群（SP 群）の視力などの改善が対照群に比べ高かったが、4 週後以降には差が認められなかった。ステロイドパルス療法は治療開始初期の回復を早める治療と位置付けられた。

現在、視神経炎の第一選択薬はステロイド剤が用いられている。特に炎症が強い場合はステロイドパルス療法が行われ、眼科では通常メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間投与（点滴）し 4 日間休薬を 1 クールとして、効果を確認しながらほぼ 1 週間ごとに最大 3 クールの治療が行われている。

（2）視神経炎の治療方針

従来のステロイドパルス療法を行ってもその反応性が乏しいかまったく効果がなく、視機能の改善をみないまま失明する症例があり、特に抗 AQP4 抗体陽性の症例で多いことが知られるようになった。そのため、中尾らは視神経炎の発症時に抗 AQP4 抗体を測定し、ステロイドパルス療法の反応性を早期に判断し、視神経の萎縮をきたす前に適切な治療を行うことが重要であるとして、視神経炎（急性発症時、初発・再発）の治療方針（私案）を以下のように提唱した[3]。

1）初診時

第 1 クールのステロイドパルス療法を行う。MRI で視神経炎の炎症部位、長さ及び程度を確認し、脳内 MS 斑を検討する。抗 AQP4 抗体を測定する。

2）抗 AQP4 抗体陽性の場合

i）第 1 クールのステロイドパルス療法が有効なら、第 2、第 3 クールを行う。その後、視機能改善が不十分であれば、ステロイド薬の内服を開始し、緩徐に漸減し、6 ヵ月から 1 年間はステロイド内服又は免疫抑制薬との併用で継続使用する。

ii）第 1 クールのステロイドパルス療法が無効なら、直ちに血漿交換治療（保険適用外）を行う。血漿交換後は、ステロイド内服又は免疫抑制薬との併用で継続使用する。

3）抗 AQP4 抗体陰性の場合

i）視機能回復まで通常どおり第 2、第 3 クールのステロイドパルス療法を続ける。視機能が回復しない場合はステロイド内服を開始し、視機能の改善をみながら漸減し、回復時点で治療を終了する。

ii）MRI で脳内 MS 斑の存在、他の神経症状から MS が疑われる場合は、ステロイドパ

ルス療法とステロイド内服で視機能回復しても、再発防止目的でインターフェロン又は免疫抑制薬を使用する。

（3）抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン

本剤の開発に着手した後、2014 年 5 月本邦で「抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン」[9] が作成された。ヒト視神経のアストロサイトに発現する AQP4 に対する循環自己抗体を主たる病因として発症する視神経炎を抗 AQP4 抗体陽性視神経炎と定義し、「副腎皮質ステロイドに抵抗性」は診断基準の主要項目の一つに挙げられている。

治療に関しては、急性増悪期及び再発・再燃時の治療や寛解期の再発予防のための療法で有用性が証明されたものはなく、MS や NMO において有用性が証明された治療に同様の効果がある可能性があると記載されている。ステロイドパルス療法を 1 ないし 2 クール実施しても視力改善が得られない場合は血液浄化療法やその他の治療を考慮すべきであるとし、IVIg は血液浄化療法の一つとして、血漿交換法（Plasma Exchange : PE）や二重膜濾過法（Double Filtration Plasmapheresis : DFPP）、免疫吸着療法（Plasma Absorption : PA）が有する諸課題に対してより安全に抗 AQP4 抗体価を下げる治療法として行われつつあることが記載されている。

（4）多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017

視神経炎症状は MS や NMO でも見られる。抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は従来、NMO の関連疾患（Neuromyelitis optica spectrum disoder：NMOSD）の一部とみなされていた。2017 年 6 月に日本神経学会から発行された「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」では、NMO／NMOSD の主たる病因は抗 AQP4 抗体による補体依存性のアストロサイト傷害（Complement-dependent cytotoxicity：CDC）であると述べられている。また、抗 AQP4 抗体による抗体依存性アストロサイト傷害（Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC）も病因として示唆されると記載されている。抗 AQP4 抗体が陰性で臨床症状から NMOSD と診断される場合の病態は不明とされているが、抗 MOG 抗体が陽性の NMOSD の報告が相次いでおり、それ以外にも未知の自己抗体が関わっている病態もありえると記載されている [8]。本ガイドラインでは、「IVIg 療法は NMO 急性期に対して有効性を示す報告が散見され、NMO 急性期治療のオプションとして有効である可能性がある。急性期の中枢神経系脱髄疾患の治療には共通点が多い」[25] とし、治療アルゴリズム（図 2.5.1-1）が示されている [26]。

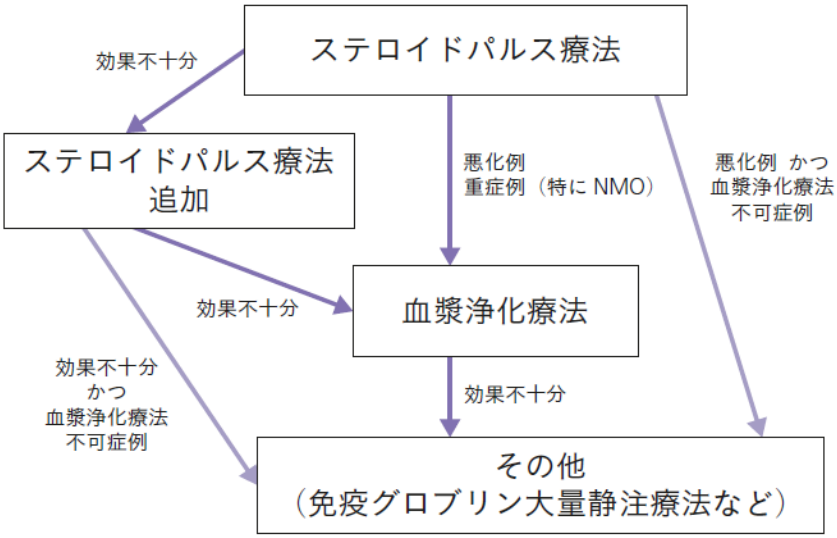


図 2.5.1-1　急性期の中枢神経系脱髄疾患治療アルゴリズム [26)]

（5）視神経炎の治療の現況と問題点

視神経炎は、その多くを占める特発性視神経炎の治療反応性が良好であることから、予後の良い疾患と認識されていた。一方、ステロイド治療に反応しない症例があり、中尾らの提唱や「抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン」の発表により、急性発症期のステロイドパルス療法の施行や抗 AQP4 抗体測定などが医療現場に浸透してきた。現在でも第一選択薬としてステロイド剤が用いられるが、これにまったく反応しないか視力の改善が得られない症例、抗 AQP4 抗体陽性の症例、再発例、過去にステロイドパルス療法で効果が得られず片眼が失明している症例には、他に適切な治療法が未だ確立していない。このような症例には、患者の全身状態（合併症など）を考慮し、対応可能な施設では代替治療として血漿交換療法（PE）、二重膜濾過法（DFPP）、免疫吸着療法（PA）などの血液浄化療法に踏み切っている。しかし、これらの治療法は患者の身体的負担が大きい。抗 AQP4 抗体陽性視神経炎では比較的高齢の発症が多く、適応できない症例もある。さらに、PE では常にショック、呼吸困難などのアナフィラキシー反応、感染などのリスクを伴い、DFPP や PA でも大静脈への留置カテーテル挿入や血液透析の設置などの煩雑な操作が必要になる。腎透析科などの他科との連携・調整が必要であり血液浄化療法開始までに時間を要する。また、患者の入院期間が長くなるなどの課題がある。

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対する治療薬としての本剤の臨床開発着手時に、「ステロイド剤が効果不十分」な視神経炎に対する治療指針や明確な判断についての基準がなかったため、医学専門家など、専門医との検討を踏まえ、治験実施計画書の選択基準・除外基準を設定した［2.5.4.1］。2014 年に「抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン」が発表されたが、現時点でも効果不十分とする視力の程度についての明確な基準はなく、ステロイド剤の用法・用量も含めて医療現場で個々の患者の経過を診ている医師の判断にゆだねられている。ステロイド剤の効果の判断は治療前後の視力の変化が主体ではあ

るものの、ステロイド治療前の視力の程度が患者ごとに異なり、加えて治療反応性も患者ごとに異なることから、一律の判断基準（閾値や改善度合いなど）を設定することは治療実態に合わないとの専門医の意見である。また、視力以外の視野、中心フリッカー値、MRI 所見や患者背景（両眼性・片眼性、初発・再発、過去の治療歴など）も考慮して治療効果が判断されている実態がある。

2.5.1.4.5　視神経炎治療における IVIg の科学的背景

2.5.1.4.5.1　視神経炎治療における免疫グロブリンの薬理作用

視神経炎は、視神経を構成する細胞が炎症により傷害を受けておこる脱髄性の視機能障害である。原因不明の特発性視神経炎以外に、MS 及び NMO 由来の視神経炎などが存在する[1)]。MS 患者に発症する視神経炎では、中枢神経の髄鞘蛋白質又はオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫応答が免疫病態の中心であると考えられている[8)]。一方、NMO 患者に発症する視神経炎では、アストロサイト上に発現している AQP4 に対する自己抗体（抗 AQP4 抗体）が補体や細胞を介してアストロサイトの障害とそれに引き続く神経の炎症及び脱髄を引き起こす[9)]。

自己免疫疾患に対する免疫グロブリンの作用機序として、①自己抗体の代謝促進、②補体活性化の抑制、③アナフィラトキシン（C3a など）の中和、④エフェクター細胞の遊走抑制、⑤エフェクター細胞の抗原－抗体複合体への結合阻害などが挙げられる。今回、視神経炎の発症原因となる MS 及び NMO の各病態モデルにおいて薬効を示したことから、視神経炎患者において本剤の有効性が期待される。なお、現在、国内外では視神経炎について承認されている人免疫グロブリン製剤はない。

2.5.1.4.5.2　視神経炎治療における IVIg の臨床研究

（1）海外の IVIg 療法の臨床研究/症例報告

視神経炎に対する IVIg 療法の研究/症例報告がある。2018 年 12 月に JMEDPLUS MEDLINE（1990～2018 年）にて免疫グロブリン（IVIg） × 視神経炎（OPTIC NEURITIS） × 人臨床（CLINICAL TRIAL）に関して調査した結果、表 2.5.1-4 に挙げた国内外の公表論文が検索された。

Tselis らにより米国で MS のステロイド抵抗性の視神経炎患者（47 例）を対象に、視神経炎発症 30 日以内にすべての被験者にメチルプレドニゾロン（1 g/日 ×5 日間）を静注投与した後、IVIg 400 mg/kg/日 ×5 日間、引き続き IVIg 400 mg/kg/日 × 月 1 回 5 ヵ月間投与した非盲検下、非無作為化、コントロール（未治療）対照試験が 1998～2001 年に実施された。その結果、1 年後の視力においてコントロール群 3/24（12.5%）に比べ、IVIg 群 18/23（78%）で有意な改善が認められたと報告されている[27)]。

また、Curró Dossi らによりイタリアでメチルプレドニゾロン 1 g/日 ×5 日間静注及び経口プレドニゾロン 1 mg/kg × 10 日間の投与後 1 ヵ月に視力が改善しなかった球後視神経炎患者（4 例）を対象に、IVIg 400 mg/kg、5 日間を投与した結果、4 例中 3 例で視力の改善が認められた。ステロイドパルス治療に抵抗性を示す視神経炎は、IVIg 療法の早期施行で

改善する可能性があると考察している[28)]。

一方、Roed ら[29)]により 2000～2003 年に視神経炎発症後 4 週以内の患者を対象に IVIg を投与したプラセボ対照試験、Noseworthy ら[30)]により 6 ヵ月以上持続する不可逆的な視力低下を認める MS の視神経炎患者を対象に IVIg を投与したプラセボ対照試験が実施されたが、いずれも IVIg 群の有意な改善は見られなかった。IVIg 投与による改善が得られなかった理由としては、この二つの試験とも視神経炎発症後のステロイドパルス療法は実施されず、Roed らの試験では無治療でも改善する急性視神経炎患者が含まれていたこと、またベースラインの病態及び発症から登録までの期間に群間差があった可能性が考えられ[29)]、また Noseworthy らの試験では視神経が萎縮していかなる治療にも反応しない不可逆的な軸索変性した患者が対象となっていた可能性が考えられる[30)]。

表 2.5.1-4　視神経炎を対象とした IVIg 療法の公表論文（発表年代順）

＜臨床試験＞

文献	デザイン	対象	合計症例数	IVIg 例数	対照薬例数	投与方法	結果
Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Peterson WK, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. Neurology 2001; 56(11): 1514-22.[30]	プラセボ対照二重盲検第Ⅱ相試験	MS の視神経炎患者	55	27	プラセボ 28	IVIg 400 mg/kg 体重/日 ×5 日、その後、1 日/月 × 3 ヵ月間投与	6 ヵ月以上持続する不可逆的な視力低下を認める視神経炎を有する MS 患者を対象に、IVIg 療法における慢性視力障害の改善をプラセボと比較検討した。主要評価項目の 6 ヵ月後の logMAR 視覚スコアについて、プラセボとの差が認められなかった（p= 0.766）。12 ヵ月後の logMAR 視覚スコア差及び 6、12 ヵ月後の視野は、IVIg 療法の改善が示唆された。IVIg 療法は、MS 患者の持続する視力障害を改善しない。
Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Mørup A, et al. A double- blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. Neurology 2005; 64(5): 804-10.[29]	プラセボ対照二重盲検試験	急性視神経炎	68	34	プラセボ 34	IVIg 400 mg/kg 体重/日 を 0、1、2、30、60 日目に投与	発症から 4 週以内の急性視神経炎患者を対象に、IVIg 療法における 6 ヵ月後の視覚機能の改善及び MRI 活動病変の減少をプラセボと比較検討した。6 ヵ月後のコントラスト感度、視力、色覚及び MRI 活動病変に関して、両群の差は認められなかった。ベースラインの IVIg 療法群は、プラセボ群より MRI 活動病変が多かった。IVIg 療法は、長期の視覚機能の改善が認められず、視神経軸索機能の保持効果はなかった。
Tselis A, Perumal J, Caon C, Hreha S, Ching W, Din M, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. Eur J Neurol. 2008; 15(11): 1163-7.[27]	非盲検下、非無作為化、コントロール（未治療）対照試験	ステロイド抵抗性の視神経炎患者	47	23	未治療 24	IVIg 400 mg/kg 体重/日 ×5 日間、引き続き IVIg 400 mg/kg 体重/日 ×月 1 回 5 ヵ月間投与	視神経炎発症 30 日以内にすべての被験者にメチルプレドニゾロン（PSL1 g/日×5 日間）を静注投与した後、IVIg を投与した。視神経炎による視力は、全例が 20/400 以下だった。PSL で改善しない 23 例に IVIg 療法を施行し、78%（18/23 例）が正常視力の 20/30 以上に改善したが、コントロール群では 12.5%（3/24 例）の改善であった。PSL 療法で改善しない視神経炎に IVIg 療法を施行するプロトコールは有用と考えられ、大規模臨床試験で有効性を確認する必要がある。

表 2.5.1-4　視神経炎を対象とした IVIg 療法の公表論文（発表年代順）（続き）

＜症例報告＞

文献	デザイン	対象	合計症例数	IVIg 例数	対照薬例数	投与方法	結果
van Engelen BG, Hommes OR, Pinckers A, Cruysberg JR, Barkhof F, Rodriguez M. Improved vision after intravenous immunoglobulin in stable demyelinating optic neuritis. Ann Neurol. 1992; 32(6):834-5.[31)]	症例報告	MS の視神経炎患者	5 例 8 眼			IVIg 400 mg/kg 体重/日 ×5 日間、2 週間ごとに 3 ヵ月間	MS の視神経炎患者に IVIg を投与し、3 ヵ月後に視力が 5/8 眼（4/5 例）で改善した。
Curró Dossi B, Amadori A, Cirafisi C, Lorusso S, Pasquinelli M, Piscaglia MG, et.all. New Therapeutic perspectives for demyelinating retrobulbar optic neuritis. Ital J Neurol Sci. 1998,19(1): 45-8.[28)]	症例報告	球後視神経炎患者	4			IVIg 400 mg/kg 体重/日 ×5 日間	発症から 2-7 病日にメチルプレドニゾロン 1 g/日×5 日間静注及び経口プレドニゾロン 1 mg/kg ×10 日間の投与後 1 ヵ月に視力が 1/10 しか改善しなかった球後視神経炎患者（4 例）に、IVIg 大量療法を施行した。3 例は 3-9 ヵ月で改善し、1 例は部分的な改善に留まったが、長期経過後の再治療で 3 例と同様に改善した。ステロイドパルス治療に抵抗性を示す視神経炎は、IVIg 療法の免疫抑制作用により IVIg の早期施行で改善する可能性があると考察している。

（2）本邦の IVIg 療法の臨床研究

ステロイド治療が無効な抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者を対象に中尾らが実施した臨床研究[7)]を表 2.5.1-5 に示す。抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者 4 例に対して本剤を投与した結果、3 例は視力が改善した。

表 2.5.1-5　視神経炎を対象とした本剤の臨床研究

標題	ステロイド治療が無効な抗 Aquaporin4 抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法
試験実施担当者	近畿大学医学部堺病院 神経内科教授 中村雄作、 近畿大学医学部堺病院 眼科教授 中尾雄三ほか
試験方法	抗 AQP4 抗体陽性を示す急性発症の視神経炎で、発症から 1 週間以内に IVMP 療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1,000 mg/日静脈点滴・3 日間連日を 1 クールとするステロイドパルス）を 1～3 クール行ったが視力改善のない患者を対象とした。IVIg 療法は乾燥スルホ化人免疫グロブリン（献血ベニロン®-I）400 mg/kg 体重/日の静脈点滴を 5 日間連日施行し、経時的に眼科検査と全身検査を行った。IVIg 前に視神経と脳に関する MRI 検査（造影剤 Gadolinium-DTPA 使用）を行った。抗 AQP4 抗体の測定はコスミックコーポレーション社に依頼し、ELISA 法で 1.0 以上を陽性とした。 今回の IVIg 療法は、近畿大学医学部倫理委員会で承認され、患者の同意を得て実施した
試験結果	IVMP 療法に無効である急性発症の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者に対して、本剤を投与した結果、4 例中 3 例（症例 1、2、3）で視力の改善が認められた。一方、視神経内に MRI で造影剤の増強効果が見られなかった 1 例（症例 4）では、視力の改善は認められなかった。
結論・考察	IVMP 療法に無効である急性期の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者 4 例に対して本剤を投与した結果、3 例は視力が改善した。1 例（症例 4）は改善しなかったが、本剤による視力改善には発症から IVIg 投与開始までの期間が短いだけでなく、MRI で視神経内に造影剤の増強効果のある活動性炎症の存在が重要であると考えられた。 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎への IVMP と IVIg の併用は、強力な消炎効果と液性免疫の調整効果の相加作用により視力改善が得られる治療法として期待できる。
文献	中尾雄三,中村雄作,青末圭一,平野牧人,坂本光. ステロイド治療が無効な抗 Aquaporin4 抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法. 神経眼科. 2012; 29: 424-33.[7)]

2.5.1.5　本剤の臨床開発の経緯

2.5.1.5.1　本剤開発の意義

視神経炎の治療でステロイドパルス療法が無効な場合には、他に適切な治療法が確立されていない。なお、代替療法として血液浄化療法は存在するものの、患者の身体的負担が大きく高齢の患者には不適切であり、アナフィラキシー反応、感染などのリスクを伴い、大静脈への留置カテーテル挿入や血液透析の設置などの煩雑な操作が必要になる。さらに他科との連携も必要となる。ステロイド剤の効果が不十分な視神経炎の治療には、現在このような問題があり、患者に対して、安全で比較的容易に施行できる治療法が求められている。

免疫グロブリンは、その薬理作用から視神経炎の治療に有効であることが期待できる。また、中尾らによるステロイド治療が無効な抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者を対象とした本剤の臨床研究では、本剤 400 mg/kg 体重/日、5 日間点滴静脈内投与した結果、4 例中 3 例に視力の回復が認められ、本剤の有効性が示唆された。

以上より、ステロイド剤の効果が不十分な視神経炎患者に対する治療薬として、本剤を開発する意義は大きいと考え、2013 年 3 月より臨床開発に着手した。

なお、化血研及び帝人ファーマ株式会社は、本剤を 2013 年（平成 25 年）6 月 17 日に「視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）」の適応にて、希少疾病用医薬品指定を取得した（指定番号（25 薬）第 305 号）。その後、KMバイオロジクス株式会社は、化血研からの承継に伴い、2018 年（平成 30 年）7 月 2 日に希少疾病用医薬品指定を取得した。また、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、日本神経眼科学会から厚生労働大臣に提出された。

2.5.1.5.2 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

対象となるステロイド剤が効果不十分な視神経炎の患者数が極めて少ないことから、第 III 相試験 1 試験での申請を計画した。第 III 相試験の実施に当たっては 20[redacted]年[redacted]月に実施した治験相談での助言を踏まえ、視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、ステロイド剤対照、並行群間比較デザインの試験計画を立案し、2013 年 3 月より実施した。本製造販売承認事項一部変更承認申請の評価資料である臨床試験 1 試験を表 2.5.1-6 に示した。

表 2.5.1-6 臨床試験の一覧表

試験の種類	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象患者	評価項目	試験状況、評価／参考資料	試験報告書添付場所
第 III 相試験	GGS-ON-001	GGS の視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験	二重盲検、無作為化、並行群間比較対照	被験薬：400 mg/kg 体重、5 日間点滴静注 対照薬：メチルプレドニゾロン 1,000 mg、3 日間静注投与	視神経炎 GGS 群：16 例 対照群：16 例	視力 中心フリッカー値、 視野など	完了 評価資料	5.3.5.1.1

2.5.1.6 準拠したガイドライン等

本申請資料に用いた臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」の精神並びに「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」を遵守すると共に、「臨床試験に関する一般指針について（ICH E8）」に留意し、計画・実施した。試験デザイン及び解析は「臨床試験のための統計的原則（ICH E9）」に従い、

治験総括報告書は「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（ICH E3）」に沿って作成した。

2.5.1.7 規制当局による助言と申請者の対応

各相談事項と協議内容に関する詳細は、治験相談記録に記載されているが、主要な相談事項、医薬品機構の意見、申請者の対応を以下にまとめた。

（1）[redacted]相談（受付番号[redacted]）：20[redacted]年（平成[redacted]年）[redacted]月[redacted]日実施

1）相談事項

i）本臨床データパッケージ案の妥当性について

[redacted]視神経炎は、[redacted]である。このことを踏まえ、本剤の[redacted]であるが、本臨床データパッケージ案の妥当性について

ii）本試験デザインに関し、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]の妥当性について

2）機構意見

＜臨床データパッケージ案について＞

[redacted]こと、本邦において[redacted]いること、[redacted]いることを踏まえると、[redacted]は受け入れ可能と考える。なお、効能・効果の記載については[redacted]を踏まえて、審査時に改めて判断したいと考える。

＜選択基準・除外基準について＞

選択・除外基準について、異論はない。なお、本剤の有効性評価においては、[redacted]が重要と考えるため、[redacted]を適切に把握できるよう、[redacted]が重要と考える。

＜有効性評価項目について＞

i）本試験の主要評価項目を、[redacted]とすることに異論はない。

ii) 副次評価項目の設定について異論はない。なお、[redacted]については、[redacted]する、又は、[redacted]することが適切と考える。

＜目標症例数について＞

提示されている目標症例数[redacted]例について異論はない。

3) 申請者の対応

治験相談結果に基づき、申請者は専門家と共に第 III 相試験の治験実施計画書の記載を見直し、GGS-ON-001 試験を計画した。

(2) [redacted]相談（受付番号[redacted]：20[redacted]年（平成[redacted]年）[redacted]月[redacted]日実施

1) 相談事項

視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）患者を対象とした第 III 相試験結果に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請する方針の妥当性について

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象に、ステロイド剤を比較対照とした第 III 相試験（以下、「本試験」）の結果、[redacted]と考え、製造販売承認事項一部変更承認申請する妥当性について

2) 機構意見

本試験の主要評価項目において、[redacted]以下の点を踏まえると、[redacted]本剤の[redacted]することは可能と考える。

i) 本試験の主要評価項目である、投与開始前に対する投与開始 2 週後の最小分離閾の視角の対数値（以下、「logMAR 値」）の変化量は、[redacted]ており、[redacted]ていたこと

ii) 本試験において、[redacted]また、[redacted]こと

iii) ステロイドパルス療法で十分な視力改善が認められない視神経炎患者においては、血漿交換療法、二重膜濾過法及び免疫吸着療法が血液浄化療法として施行されているが、患者の身体的負担が大きいなどの問題点があり、より身体的負担の少ない治療薬が求められていること

iv) ステロイドパルス療法で十分な視力改善が認められない視神経炎の患者数は極めて限られており、追加の臨床試験の実施は、現実的ではないこと

3）申請者の対応

相談結果に基づき、本申請に至った。

(3) 本剤の第 III 相試験実施中に発生した行政指導

1）市販薬「ベニロン」の承認書との製造実態との相違

治験期間中の 2015 年 5 月に、化血研の血漿分画製剤が承認書と異なる製造方法で製造されていることが判明した。そのため、2015 年 6 月 5 日に市販薬「ベニロン」の製造元である化血研は、厚生労働省から血漿分画製剤の出荷差し止めの指導を受けた。

化血研製造における血漿分画製剤の承認書との主な相違箇所は以下の①～③であった。

①承認書に記載していないヘパリンを添加。

②承認書に記載された量と異なる添加剤を使用。

③承認書に記載された工程を一部改変・省略。

化血研は、厚生労働省より 2016 年 1 月 8 日付で医薬品、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第 75 条第 1 項の規定に基づき、2016 年 1 月 18 日から同年 5 月 6 日までの 110 日間、第一種医薬品製造販売業及び医薬品製造業の業務停止命令（行政処分）を受けた。

その後、市販薬「ベニロン」は、承認書と製造実態との相違解消を目的とした一変が20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に承認され、承認書との相違箇所は解消された。

2）被験薬「GGS」に対する指導について

化血研は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に厚生労働省医薬品審査管理課から実施中の GGS を用いた治験についても新規症例の組入れを見合わせるよう指導を受けた。そのため、帝人ファーマ株式会社は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GGS を用いた治験への新規症例の組入れを見合わせるように治験実施医療機関に連絡した。

その後、厚生労働省医薬品審査管理課から「ベニロン」の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書に基づいて製造された被験薬 GGS を用いて、新規症例の組入れを再開することに問題はないとの指導を受けた。

3）被験薬 GGS の安全性に関する考察

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、「ベニロン」に添加されているヘパリンは厚生労働省が定める生物由来原料基準を満たした安全なもので、最終製品でのヘパリン残存量はごく微量検出されたが、ヘパリンの薬理効果は出ないレベルであること、及びウイルス不活化・除去を評価した結果、ウイルス不活化・除去の性能に問題がないことが確認された。また、その他の製造方法の変更が安全性に影響を与える可能性は低いと判断され、「ベニロン」の例外的出荷が厚生労働省に認められた。

治験薬供給開始に当たり、①品質保証、②ロット内・ロット間の均質性保証、③市販後製品との同等性を確認し、信頼性を保証する方針とし、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験実施医療機関に対し、新規症例の組入れ再開を連絡した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の一変承認書とおりに製造したGGSと20[redacted]年に製造したGGSを用いて実施した臨床試験に基づき、下記の理由より新効能追加のための一変申請は可能であると考える。

i) 製法の同等性の保証、ロット間の均質性の保証

「ONのGGS治験用に20[redacted]年に製造したベニロンのロット」に関して製造記録を照査した結果、有効成分であるスルホ化人免疫グロブリンGの製法は、「20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書とおりに製造し、新規症例組入れ再開後に用いるGGS被験薬ロット」及び「今後の市販薬ベニロン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書とおりに製造したベニロン)」と同じであった。また、「ONのGGS治験用に20[redacted]年に製造したベニロンのロット」に使用した安定剤アルブミンの製法は、「20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書：献血アルブミン25“化血研”」の製法と同じであった。よって、ONのGGS治験用に20[redacted]年に製造したベニロンのロットと今後の市販薬ベニロンとの製法の同等性とロット間の均質性に問題ないことを確認した。

ii) 過去のGGS治験薬（被験薬）の品質の保証

ONのGGS治験用に20[redacted]年に製造したベニロンのロットについて、保管していた[redacted]参考品を用いて、公定書又は承認書と実態に相違があった項目について、実態方法と公定書方法の試験結果を比較することにより、品質に問題がないことを確認した。また、ウイルス安全性及び保存安定性についても問題ないことを確認した。

iii) 新規症例組入れ再開後のGGS治験薬（被験薬）の品質の保証

新規症例組入れ再開後に使用するGGS被験薬の製造記録を照査し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書とおりに製造されていることを確認した。また、品質試験についてもベニロン一変承認書及び公定書とおりに試験されていること、規格に適合することを確認し、品質に問題がないことを確認した。

iv) 承認書製法と過去のGGS治験薬（被験薬）の品質同等性の保証

「ONのGGS治験用に20[redacted]年に製造したベニロンのロット」、「20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書とおりに製造し、新規症例組入れ再開後に使用するGGS被験薬に用いるベニロンのロット」及び「今後の市販用ベニロン」の品質試験成績の回顧的分析及び静注用人免疫グロブリン製剤に関わる特性解析を実施し、品質の同等性を確認した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

該当資料なし

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

該当資料なし

2.5.4　有効性の概括評価

本項では、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対する GGS の有効性評価のための試験として、第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）を示した（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1　有効性評価対象試験一覧

試験名 （治験実施計画書番号） 試験報告書添付場所	試験デザイン	被験者数 a)	用法･用量	主要評価項目
GGS の視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第 III 相試験） （GGS-ON-001） ［5.3.5.1.1］	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 並行群間比較対照	32 例 （各群 16 例）	GGS 群：GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与し、投与開始 2 週後に生理食塩液 500 mL/日を 5 日間投与。 SP 群：メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間、その後生理食塩液 500 mL/日を 2 日間投与し、投与開始 2 週後に GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与。 GGS 再投与：GGS 再投与基準 b) を満たす場合には、投与開始 6～12 週後までに 1 回、GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与。	投与開始前に対する投与開始 2 週後の視力（logMAR 値）の変化量

a）FAS：最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
b）治験薬投与後の logMAR 値が治験薬投与前に対し 0.3 以上改善した被験者が、投与開始 6～12 週後に 0.3 以上悪化した場合

中尾らの臨床研究のステロイド剤が効果不十分な抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者に対する本剤の治療効果の結果 [7]、視神経炎患者を対象としたステロイドパルス療法治療経過の調査の結果（調査結果①）[32]、及びその他文献 [27] などを参考に、症例数を次のとおり設定した。

治験薬投与後に視力の改善が見られる被験者の logMAR 値の変化量を−1、視力の改善が見られない被験者の logMAR 値の変化量を 0、本剤投与群で視力の改善を示す被験者の割合を 80%、SP 群で視力の改善を示す被験者の割合を 20%と仮定し、期待される群間の logMAR 値変化量の差を−0.600 とした。この想定の場合、15 例/群としたとき有意水準両側 5%での検出力は、エフェクトサイズ（群間差と標準偏差との比）が 1.0 のとき約 75%、1.2 のとき約 88%となる（表 2.5.4-2）。

本邦のステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者数は 200 人程度と推定される希少疾病であるため、現実的に治験実施期間中に登録可能な例数は 20～30 例程度と想定された。治験の実行可能性も考慮して、目標症例数を 1 群当たり 15 例と設定した。

表 2.5.4-2　症例数の設計

群間差	症例数／群	エフェクトサイズ	検出力	
−0.600	15 例	1 （標準偏差 0.6）	75%	治験薬投与後視力の改善が見られる被験者の logMAR 値の変化量を−1、改善が見られない被験者の変化量を 0、GGS 群の改善被験者割合を 80%（−0.800）、SP 群は 20%（−0.200）と仮定し、期待される群間差を−0.600 とした。
	15 例	1.2 （標準偏差 0.5）	88%	

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験のデザイン

2.5.4.1.1　第Ⅲ相試験（GGS-ON-001 試験、評価資料）

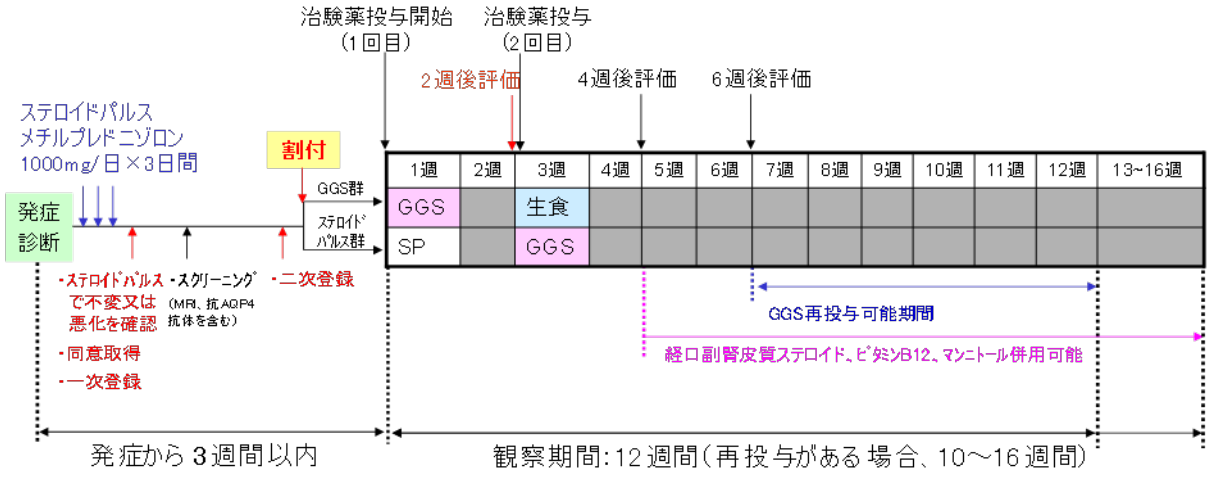
GGS-ON-001 試験は、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象に、GGS を 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内投与したときの有効性及び安全性の評価を目的とする、多施設共同、二重盲検、無作為化、ステロイド剤対照並行群間比較試験とした（図 2.5.4-1）。治験計画立案時に、視神経炎に対する治療としての明確な指針や「ステロイド剤が効果不十分」についての基準はなかった。医学専門家など、専門医との検討を踏まえ、視神経炎発症後にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 × 3 日間点滴静注）を実施した後、ステロイドパルス療法開始 7 日後の logMAR 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をステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者とし、選択基準・除外基準を設定した。

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎は重篤かつ急性であるため、無治療となるプラセボ対照を置く治験の実施は倫理的にも実行上も困難であると考えた。比較対照群は、視神経炎（急性発症時）の治療方針[2)]で第一選択薬とされるステロイドパルス療法（発症後 2 クール目に相当する）を設置することが適切であると考えた。

用法・用量は各群で次のとおりとした。GGS 群は治験薬として 1 回目に GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日、5 日間静脈内投与、2 回目に生理食塩液 500 mL/日を 5 日間静脈内投与する。SP 群は治験薬として 1 回目にメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日、3 日間静脈内投与に引き続いて生理食塩液 500 mL/日を 2 日間静脈内投与、2 回目に GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内投与する。また、症状が改善した後に再び増悪した場合は、1 回目の治験薬投与開始 6 週～12 週後までに 1 回 GGS 400 mg/kg 体重/日を 5 日間再投与可能とした。

対照がステロイドパルス療法であり、被験者の静注投与時の負担が大きいためダブルダミー法による盲検化は困難であるが、評価項目の視力は客観的な指標であることから、投与者と調剤者は非盲検下とし、評価者と被験者を盲検下とする二重盲検方法とした。

主要評価項目は投与開始前に対する投与開始 2 週後の視力（logMAR 値）の変化量とし、副次評価項目は、視力（logMAR 値）、動的視野、静的視野、中心フリッカー値とした。



GGS　：　400 mg/kg/日を 5 日間連続静脈内点滴投与
SP　：　メチルプレドニゾロン　1000 mg/日を 3 日間連続静脈内点滴投与した後、生理食塩液を 2 日間（4、5 日目）連続静脈内点滴投与
生食　：　生理食塩液を 5 日間連続静脈内点滴投与

図 2.5.4-1　試験デザイン

2.5.4.2　有効性の評価方法

2.5.4.2.1　主要評価項目の適切性

視力低下は視神経炎の主要な症状であり、また視力は視覚の機能として重要なものである。ステロイド剤が効果不十分の視神経炎患者では、発症時より重症の視力低下が認められる。中尾らの臨床研究の結果、急性発症の視神経炎で小数視力が GGS 投与前 0.1 以下から本剤投与開始 1～2 週後に 0.7 以上へ 4 例中 3 例に改善が認められた [7] ため、視力に関して、投与開始前に対する投与開始 2 週後の視力（logMAR 値）の変化量を主要有効性評価項目に設定することが妥当であると考えた。

本邦では最小可視角（Minimum Angle of Resolution : MAR）の逆数である小数視力が視力の指標として広く用いられている。しかし、視力の変化を評価する場合には、間隔尺度となる MAR の常用対数である logMAR 値を用いることが一般的である。

臨床試験では、低視力のわずかな変化を検出することが可能であるため、識別可能な文字数を指標とする ETDRS（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）が国際的に広く用いられているが、本治験で期待される視力の改善は比較的大きなものであること、また治験に参加する本邦の専門医師が診療において使い慣れていることから有効性の主要評価項目を logMAR 値とした。

2.5.4.2.2　副次的評価項目の適切性

視神経炎では視力の低下のほか、中心フリッカー値の低下、視野障害が多く認められ、本疾患の病態にも密接に関係していることから、副次評価項目として視力（logMAR 値）、静的視野、動的視野、及び中心フリッカー値を評価した。

なお、logMAR 値で 0.3 の変化は、

- 医師が患者の視力が改善又は悪化したと判断する臨床的評価と合致していること
- MAR が 2 倍変化すること（小数視力の 2 倍の変化に相当）から測定のばらつきや日間の変動を加味しても臨床的に明らかに患者の視力が変化したと評価できること
- 視力を評価項目とした他疾患治験（研究）においても改善又は悪化の基準[33)、34)、35)、36)、37)、38)、39)、40)、41)]として複数用いられていること

の 3 点から臨床的に意義のある差であると判断した。

小数視力に関しては、0.1 を下回る場合は社会的失明と呼ばれており、厚生労働省の「身体障害認定基準（平成 30 年 7 月 1 日改訂）」では、小数視力 0.1 以下は視覚障害 4 級の 1 以上（3～1 級）に該当する。この視覚障害 4 級の 1 以上とは、厚生省（現厚生労働省）の「身体障害者に対する旅客鉄道株式会社等の旅客運賃の割引について（昭和 57 年 1 月 6 日）」において、第 1 種身体障害者と位置付けられ、第 2 種身体障害者と区別されている。よって、公的な判断においても、小数視力 0.1 以下の視力を第 1 種の障害と判断していることから、小数視力が 0.1 を上回って改善することは、臨床的意義のある改善であると考えた。

Humphrey 視野計を用いた静的視野の評価に関しては、視野異常を呈する他疾患での専門医の評価[42)、43)、44)、45)]も参考にして、臨床的に意義がある変化として Mean Deviation（MD）値 5 dB の変化を閾値と設定し、投与開始前に対して MD 値の変化量が 5 dB 以上を“改善”、5 dB 未満 －5 dB 超を“不変”、及び－5 dB 以下を“悪化”とした。

2.5.4.2.3 解析対象集団

有効性評価の主たる解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）である。FAS は無作為化され治験薬の投与があり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団で、32 例（GGS 群 16 例、SP 群 16 例）であった。また、FAS のうち、治験実施計画書から大きな逸脱のない被験者の集団を治験実施計画書適合集団（Per protocol set : PPS）とし、PPS は 21 例（GGS 群 10 例、SP 群 11 例）であった。PPS を対象とした解析も副次的に実施した。

2.5.4.2.4 統計解析

本試験での統計解析は、統計解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）、及びデータ固定後に作成した追加解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に基づき実施した。なお、追加解析では、有効性の副次評価項目、及び安全性（有害事象及び副作用）に関する解析、並びに有効性の副次評価項目について抗 AQP4 抗体（陽性・陰性）別の部分集団解析を行い、解析結果は、図表名の末尾に（追加解析）と表記した。主要評価項目について追加解析は実施していない。

主要評価項目の解析は、FAS を対象に、投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量の薬剤群間の比較に関して、スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陽性・陰性を因子とする分散分析により行った。また、投与群ごとに最小二乗平均値と標準誤差、及び群間差とその 95%信頼区間を算出した。データ取扱基準考慮後の投与開始 2 週後の logMAR 値が存在せず欠測である場合でも、第 1 回目の治験薬投与後の logMAR 値が存在する場合には、投与開始 2 週後に一番近い

時期に測定された値を投与開始 2 週後の値として補完した。また、副次解析として、PPS を対象とした解析、及び FAS を対象として欠測を補完しない解析を行った。

副次評価項目の解析は、FAS 及び PPS を対象に解析を行った。欠測の補完を行わない解析が中心であったが、視力（logMAR 値）の各時点での測定値及びその変化量の解析については、主要評価項目と同様に投与開始 2 週後の欠測を補完した解析も行った。また、それ以外にも必要に応じて、追加解析で同様に欠測を補完した解析を行った。（時点を「投与開始 2 週後（欠測補完あり）」とした。）副次評価項目の基本的な解析として、各時点（「投与開始 2 週後（欠測補完あり）」を含む）及び最終時に関して投与群ごとに、連続変数については記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）の算出、カテゴリカル変数については各時点での被験者数及びその割合の算出を行った。更に、投与開始前からの変化量に関しては対応のある t 検定と 2 標本 t 検定による群間比較、及び群間差とその 95%信頼区間の算出を行った。また、カテゴリー分類した場合の被験者の割合については、Fisher の直接確率計算法による群間比較や Newcombe による 95%信頼区間の算出を行った（評価項目によってはこれらの解析が事前の解析計画に含められていなかったものもあり、その場合には追加解析で行った）。

2.5.4.3　被験者背景

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を、抗 AQP4 抗体陽性・陰性を割付因子として割付け、32 例に治験薬 1 回目を投与した（GGS 群 16 例、SP 群 16 例）。さらに、治験薬投与開始 2 週間後に GGS 群 16 例に生理食塩液、SP 群 13 例に GGS を投与した。32 例中 22 例（GGS 群 11 例、SP 群 11 例）が治験を完了し、中止例は 10 例（GGS 群 5 例、SP 群 5 例）であった。また、GGS 再投与基準を満たした 4 例（GGS 群 2 例、SP 群 2 例）に対して、GGS を再投与した。

有効性の主たる解析対象集団である FAS と安全性解析対象集団は同一であり、その人口統計学的及びその他の基準値の特性に両群間で大きな相違は見られなかった［2.7.3.2.1.3.1］。PPS での結果も FAS、及び安全性解析対象集団の結果と同様であった［2.7.6.1.4］。

2.5.4.4　有効性の成績

本試験の有効性評価の主たる解析対象集団は FAS であるため、本項では主に FAS の結果を記載した。

2.5.4.4.1　主要評価項目

スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陽性・陰性を因子とする分散分析により、投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量を投与群間で比較した結果、分散分析による投与群に関する p 値は 0.160 であり、投与群間で統計学的な有意な差は認められなかった。しかしながら、logMAR 値の変化量の最小二乗平均値は GGS 群で− 0.631、SP 群で− 0.280、最小二乗平均値の群間差（95%信頼区間）は−0.352（−0.850～0.147）であり［2.7.3.2.1.4］、GGS 群は SP 群に比し臨床的に意義のある差である logMAR 値 0.3 を上回る改善を認めた（表 2.5.4-3）。

PPS に関して、FAS と大きな違いはなかった［2.7.6.1.5.1］。

表 2.5.4-3　分散分析の結果と投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（FAS、欠測を補完した解析）

要因	自由度	平方和（Type II）	平均平方	F値	P値
投与群	1	0.9843	0.98428	2.08	0.160
抗AQP4抗体	1	0.7699	0.76989	1.63	0.212
誤差	29	13.7173	0.47301	-	-

群	N	最小二乗平均	標準誤差	群間差	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
GGS群	16	-0.631	0.179	-0.352	-0.850	0.147
SP群	16	-0.280	0.185	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群

2.5.4.4.2　副次評価項目

（1）logMAR 値

1）logMAR 値

logMAR 値の平均値 ± 標準偏差は、GGS 群は SP 群と比較して、投与開始以降すべての時点を通して常に低く推移した。加えて、投与開始 4 週後以降は常に 1.0 を下回り、社会的失明と言われる小数視力 0.1 を上回る改善を認めた［2.7.3.2.1.5.1］。

2）logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）に改善した被験者数

logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）に改善した被験者数（割合）は、投与開始 2 週後で、GGS 群は 16 例中 7 例（43.8%）であり、SP 群の 13 例中 3 例（23.1%）に比して割合が大きかった。また、投与開始 2 週後以降、投与開始 12 週後まで一貫して GGS 群は SP 群を上回った（表 2.5.4-4）［2.7.3.2.1.5.1］。

表 2.5.4-4　logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）に改善した被験者数（FAS）

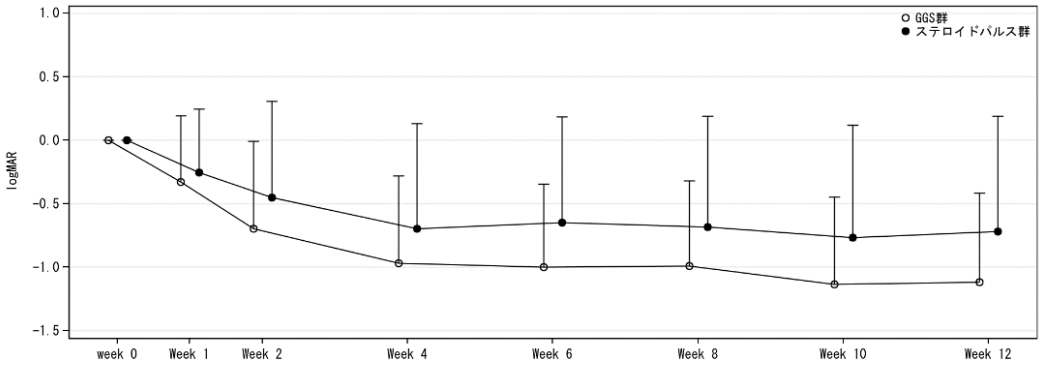
時点	GGS 群 n/N(%)	SP 群 n/N(%)
投与開始前	0/16(0.0)	0/16(0.0)
投与開始 1 週後	1/16(6.3)	2/16(12.5)
投与開始 2 週後	7/16(43.8)	3/13(23.1)
投与開始 4 週後	7/14(50.0)	4/13(30.8)
投与開始 6 週後	8/13(61 5)	4/13(30.8)
投与開始 8 週後	5/11(45.5)	3/11(27.3)
投与開始 10 週後	5/9(55.6)	3/10(30.0)
投与開始 12 週後	5/9(55.6)	3/10(30.0)
最終時	10/16(62.5)	4/16(25.0)

N：カテゴリー（時点）ごとの総被験者数
n：改善した被験者数
%：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

3）logMAR 値の変化量

logMAR 値について、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群で−0.696 ± 0.689、SP 群で−0.366 ± 0.700 であった。変化量は、GGS

群、SP 群共に、一部の時点を除き経時的に負の方向に増大し、改善を示したが、その変化は GGS 群が大きかった。投与開始前からの対応のある t 検定では、GGS 群はいずれの時点でも統計学的有意差が認められた（$p < 0.025$）が、SP 群は投与開始 4 週後以降で統計学的有意差が認められた（$p = 0.010 \sim 0.033$）。2 標本 t 検定による群間比較では、いずれの時点も統計学的有意差を認めなかった。投与開始前からの投与開始 2 週後の変化量の中央値は GGS 群で−0.360、SP 群では 0.000 であり低下しなかった（図 2.5.4-2）［2.7.3.2.1.5.1］。



	Week 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
GGS群	16	16	16	14	13	11	9	9
SP群	16	16	13	13	13	11	10	10

表中の数値は被験者数を表す。

図 2.5.4-2　logMAR 値の変化量の推移図（平均値 ＋ 標準偏差）（FAS）

4）logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数

logMAR 値が臨床的意義のある変化である 0.3 以上改善した被験者について、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の割合は、GGS 群で 16 例中 12 例（75.0%）、SP 群で 16 例中 5 例（31.3%）であり、Fisher の直接確率計算法による検定で $p = 0.032$ と統計学的に有意であった。また、Newcombe による群間差の 95%信頼区間の下限は 0 を上回り、GGS 群は SP 群に比して、logMAR 値 0.3 以上改善した被験者の割合が有意に大きかった（図 2.5.4-3）［2.7.3.2.1.5.1］。

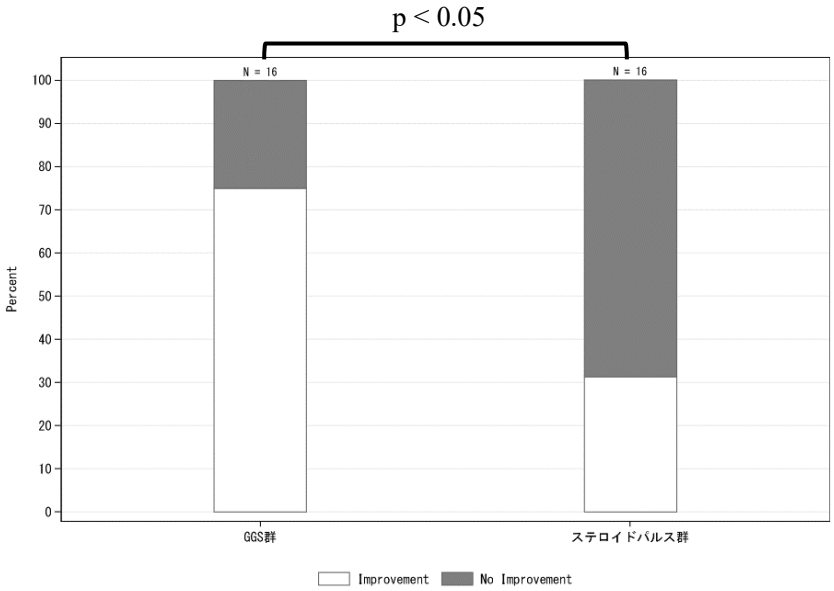


図 2.5.4-3　欠測を補完した場合の投与開始 2 週後における、logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者の割合（FAS）

（2）中心フリッカー値

近大式により測定した中心フリッカー値について、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群で 9.0 ± 7.9 Hz、SP 群で 4.7 ± 8.0 Hz であり、投与開始以降すべての時点を通して、GGS 群の方が SP 群に比して大きかった。投与開始前からの対応のある t 検定は、GGS 群では投与開始 10 週後を除き投与開始 12 週後までのいずれの時点でも統計学的有意差を認め（p＝0.001～0.031）、一貫して SP 群を上回った。また、2 標本 t 検定による群間比較は、最終時で統計学的有意差を認めた（p = 0.016）［2.7.3.2.1.5.2］。

（3）動的視野

Goldmann 視野計で測定した動的視野の投与開始前に対する改善度（改善、不変、悪化）が、投与開始前に対して“改善”と判断された被験者の割合は、投与開始 2 週後において、SP 群の 84.6%（13 例中 11 例）に対して、GGS 群では 93.8%（16 例中 15 例）と GGS 群の方が大きかった。投与開始 10 週後を除く全時点で SP 群と比較して GGS 群の方が高かった［2.7.3.2.1.5.3］。

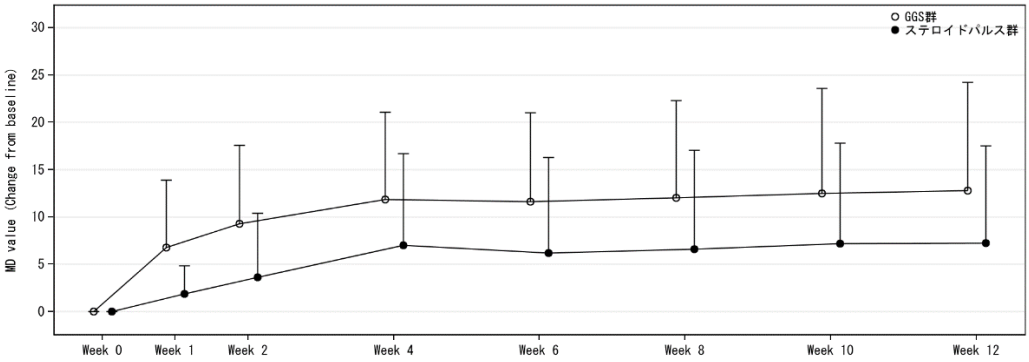
（4）静的視野

1）MD 値

Humphrey 視野計で測定した MD 値の平均値（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群は SP 群と比較して、投与開始以降すべての時点を通して常に大きく推移した［2.7.3.2.1.5.4］。

2）MD 値の変化量

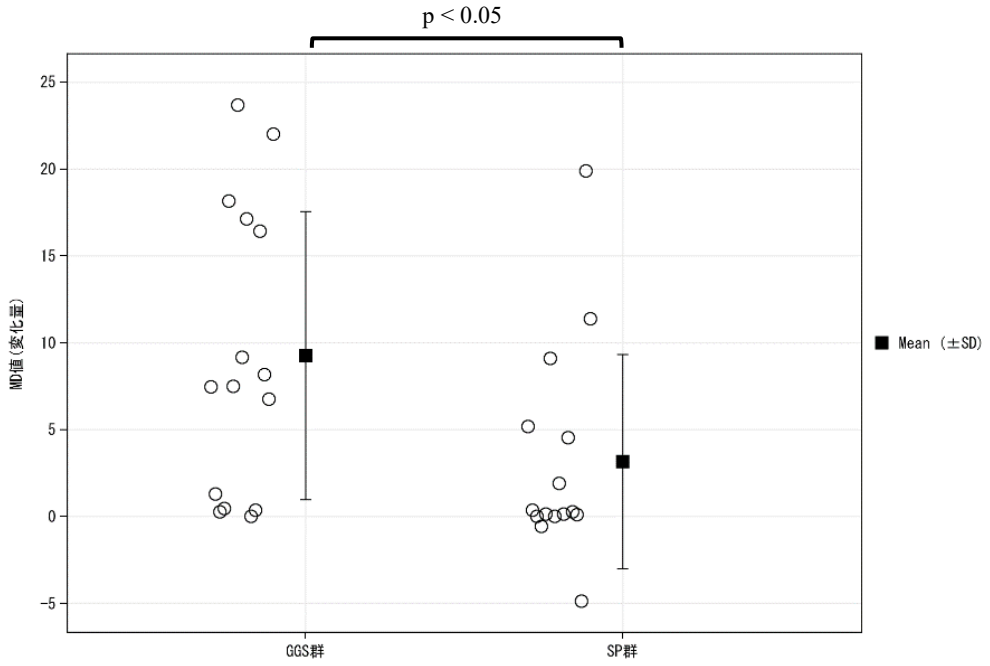
Humphrey 視野計で測定した MD 値について、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の変化量（平均値 ± 標準偏差）、及び中央値は、GGS 群で 9.258 ± 8.296 dB、及び 7.500 dB 、SP 群では 3.175 ± 6.167 dB、及び 0.270 dB であり、GGS 群では臨床的に意義ある変化である 5 dB を大きく上回った。2 標本 t 検定による群間比較では p = 0.030 で統計学的有意差が認められた。MD 値の変化量の平均値は全時点において、SP 群と比較して GGS 群の方が大きかった。投与開始 2 週後以降の変化量（平均値 ± 標準偏差）について、GGS 群では経時的に増加し、SP 群では経時的に増加したものの、全時点において GGS 群に比べて増加の程度は小さかった。また、投与開始 2 週後以降の変化量の中央値に関しても、全時点において SP 群と比較して GGS 群の方が大きかった（図 2.5.4-4、図 2.5.4-5）［2.7.3.2.1.5.4、2.7.6.1.5.2.4］。



	Week 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
GGS群	15	15	15	13	12	11	9	9
SP群	15	15	12	12	12	10	9	9

上記の表は各測定時点の被験者数を表す。

図 2.5.4-4　MD 値（Humphrey 視野計）の変化量の推移図（平均値 + 標準偏差）（FAS）（追加解析）



GGS 群：n = 15、SP 群：n = 15

図 2.5.4-5　欠測を補完した場合の投与開始 2 週後における、MD 値（Humphrey 視野計）の変化量の散布図及び平均値 ± 標準偏差（FAS）

3）MD 値の投与開始前に対する改善度別の被験者数

Humphrey 視野計で測定した MD 値について、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の MD 値が 5 dB 以上の“改善”のカテゴリーの被験者数（割合）は、SP 群［15 例中 4 例（26.7%）］と比較して GGS 群［15 例中 10 例（66.7%）］の方が大きかった。Fisher の直接確率計算法による検定では p = 0.066 と統計学的に有意ではなかったものの、Newcombe による 95%信頼区間は 0.0448～0.6405 であり、信頼区間の下限は 0 を上回った［2.7.3.2.1.5.4］。

2.5.4.4.3　部分集団の解析

人口統計学的及びその他の基準値に関する項目の各カテゴリーについて logMAR 値の解析を行った。その結果、抗 AQP4 抗体以外の項目については、カテゴリー間での大きな相違は認められない、又は一方のカテゴリーに症例数が偏ったため評価が困難であった［2.7.3.2.1.6.1］。

抗 AQP4 抗体陽性・陰性別に、logMAR 値、中心フリッカー値、動的視野及び静的視野の解析を行った。本項では抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の logMAR 値、及び静的視野の解析結果を示した。

また、本治験は一時被験者の新規組入れを中断しており、治験薬のロットが異なることを含めてその影響を検討するために、新規組入れ中断の前後での同意取得時期別で logMAR 値解析を行った。

2.5.4.4.3.1　抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の部分集団解析

（1）logMAR 値

1）logMAR 値の変化量

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団では、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群（計 11 例）で− 0.936 ± 0.705、SP 群（計 12 例）では− 0.332 ± 0.692 であった。GGS 群と SP 群共に改善方向に変化したが、その程度は logMAR 値の変化量の絶対値として GGS 群が SP 群を上回った。また、中央値は、GGS 群の− 0.700 に比べ SP 群では 0.000 であり、その差は大きかった。対応のある t 検定を行った結果、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後で GGS 群では投与前後比較で統計学的有意差を認めた（p = 0.001）。以上より、抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団において、投与群間で相違が認められた。

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団では、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群（計 5 例）で− 0.168 ± 0.184、SP 群（計 4 例）で− 0.470 ± 0.824 であった。しかし、中央値は GGS 群が− 0.120、SP 群で − 0.090 とほぼ同様の値であり、これは SP 群で大きく改善した 1 例の影響と考えられた。対応のある t 検定を行った結果、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後では両群共に投与前後比較で統計学的有意差を認めなかったものの、GGS 群では投与開始 4 週後、8 週後、及び最終時に統計学的有意差を認めた。以上より、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団において、GGS 群では経時的な視力の改善が示唆された［2.7.3.2.1.6.2.1］。

以下に、GGS 群での被験者別の logMAR 値及び logMAR 値の変化量の推移図（図 2.5.4-6、図 2.5.4-7）を示す。

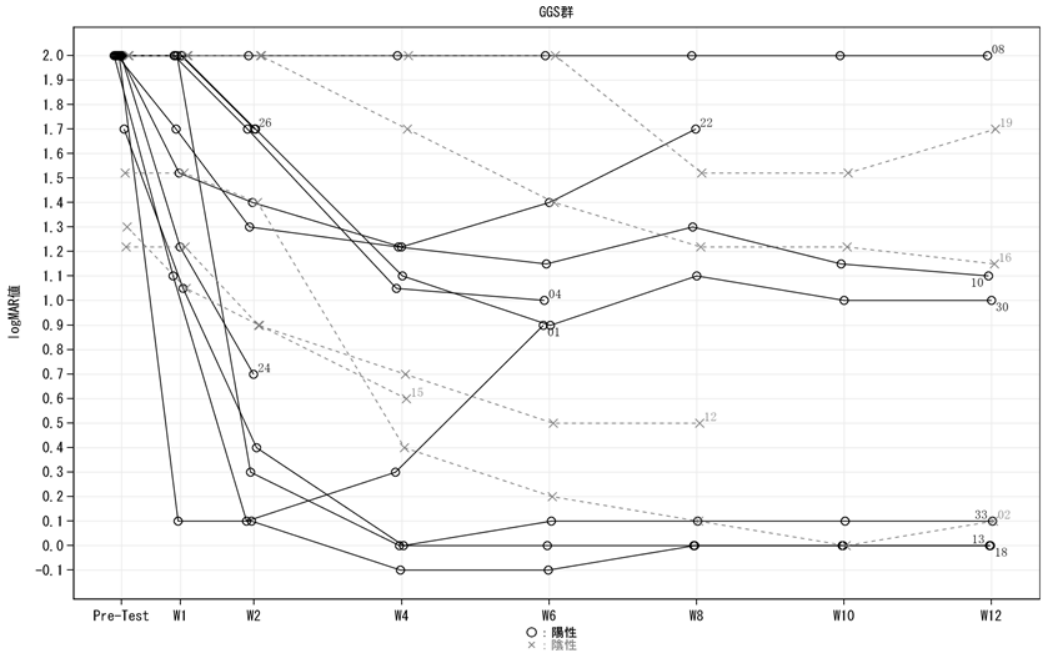


図 2.5.4-6　GGS 群での被験者別の logMAR 値

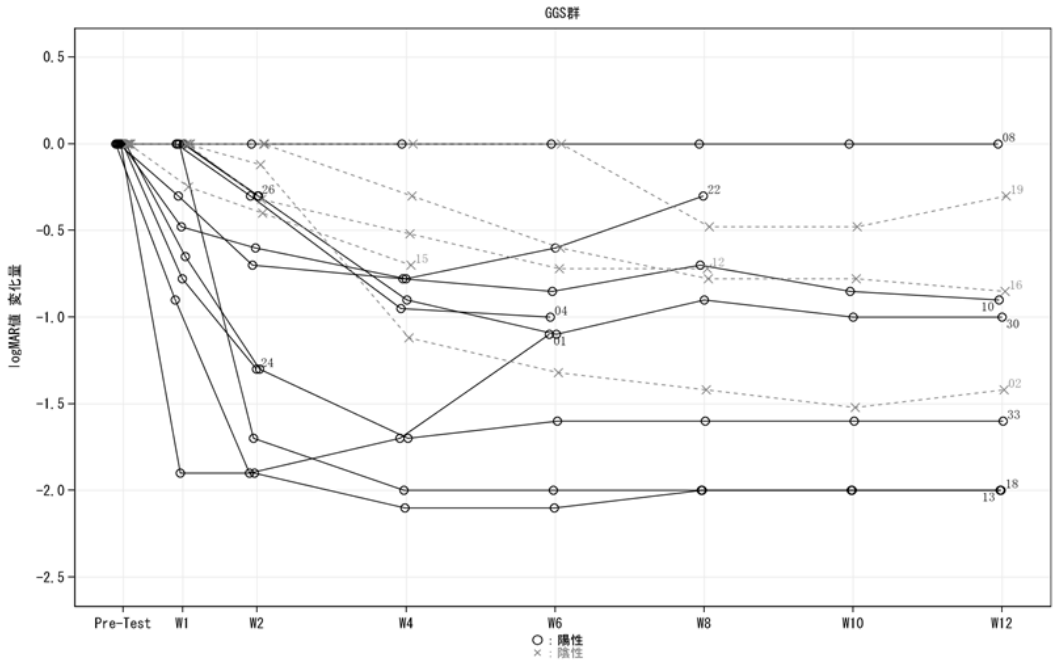


図 2.5.4-7　GGS 群での被験者別の logMAR 値変化量

以上より、logMAR 値の変化量に関して、抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団では GGS 群で SP 群よりも視力が改善し、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団でも GGS 群における経時的な視力の改善が示唆された。抗 AQP4 抗体陰性の例数が少ないものの、抗 AQP4 抗体陽性と陰性の被験者集団との間で GGS 群の反応性に相違が認められた［2.7.3.2.1.6.2.1］。

2）logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数（割合）は、GGS 群で 11 例中 10 例（90.9%）、SP 群は 12 例中 4 例（33.3%）であった。Fisher の直接確率計算法による検定では p＝0.009 であり、統計学的に有意であった。群間差（0.576）の Newcombe による 95%信頼区間の下限は 0 を上回っており（0.1779～0.7848）、投与群間で相違を認めた。

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数（割合）は、GGS 群で 5 例中 2 例（40.0%）、SP 群は 4 例中 1 例（25.0%）であった。Fisher の直接確率計算法による検定では p = 1.000 であり統計学的に有意ではなかったが、GGS 群は SP 群に比して割合が大きかった。投与開始 4 週後で GGS 群は 5 例中 4 例（80.0%）に増加が見られ、GGS 群での経時的な視力の改善が示唆された（表 2.5.4-5）。

以上より、投与開始 2 週後の logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数に関して、抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団では投与群間で相違が認められ、抗 AQP4 抗

体陰性の被験者集団、GGS 群で経時的な視力の改善が示唆された。抗 AQP4 抗体陰性では例数が少ないものの、抗 AQP4 抗体陽性と陰性の被験者集団との間で GGS 群の反応性に相違が認められた［2.7.3.2.1.6.2.1］。

表 2.5.4-5　背景因子別（抗 AQP4 抗体）logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数（FAS）（追加解析）

抗 AQP4 抗体	時点	投与群	0.3 以上の改善なし n/N (%)	0.3 以上の改善あり n/N (%)	P 値	群間差	95%信頼区間下限 (Newcombe)	95%信頼区間上限 (Newcombe)
陽性 (5.0U/mL 以上)	投与開始 2 週後	GGS 群	1/11(9.1)	10/11(90.9)	< 0.050	0.465	0.0578	0.7310
		SP 群	5/9(55.6)	4/9(44.4)				
	投与開始 4 週後	GGS 群	1/9(11.1)	8/9(88.9)	0.576	0.222	-0.1653	0.5477
		SP 群	3/9(33.3)	6/9(66.7)				
	最終時	GGS 群	1/11(9.1)	10/11(90.9)	0.069	0.409	0.0314	0.6664
		SP 群	6/12(50.0)	6/12(50.0)				
	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	GGS 群	1/11(9.1)	10/11(90.9)	0.009	0.576	0.1779	0.7848
		SP 群	8/12(66.7)	4/12(33 3)				
陰性 (5.0U/mL 未満)	投与開始 2 週後	GGS 群	3/5(60.0)	2/5(40.0)	1.000	0.150	-0.3807	0.5721
		SP 群	3/4(75.0)	1/4(25.0)				
	投与開始 4 週後	GGS 群	1/5(20.0)	4/5(80.0)	0.524	0.300	-0.2501	0.6864
		SP 群	2/4(50.0)	2/4(50.0)				
	最終時	GGS 群	1/5(20.0)	4/5(80.0)	0.524	0.300	-0.2501	0.6864
		SP 群	2/4(50.0)	2/4(50.0)				
	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	GGS 群	3/5(60.0)	2/5(40.0)	1.000	0.150	-0.3807	0.5721
		SP 群	3/4(75.0)	1/4(25.0)				

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群
最終時：投与開始 4 週後までにおける最終時
追加解析：最終時、投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

3）交絡因子についての考察

GGS-ON-001 試験の部分集団（抗 AQP4 抗体陽性・陰性別）被験者背景と主要評価項目（投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量）の関係を調べた結果、GGS 群では年齢と主要評価項目との間に中程度の負の相関関係を確認した（r= − 0.571、p= 0.021）（図 2.5.4-8）。GGS 群では抗 AQP4 抗体陽性の被験者の年齢は、抗 AQP4 抗体陰性の被験者に比してより高年齢側に分布していた（表 2.5.4-6）。

したがって、本項の 1）及び 2）については、抗 AQP4 抗体陽性と陰性の被験者集団において GGS 群で視力の改善の程度に相違があることが示唆されたが、交絡因子として年齢が影響している可能性についても留意する必要がある。すなわち、陰性の被験者集団は陽性よりも若年層に偏っていたために効果が小さかったという可能性があり、当該結果のみで抗 AQP4 抗体の陽性・陰性により GGS 群の反応性に違いがあるかどうか判断することは、慎重にすべきと考える［2.7.3.2.1.6.2.1］。

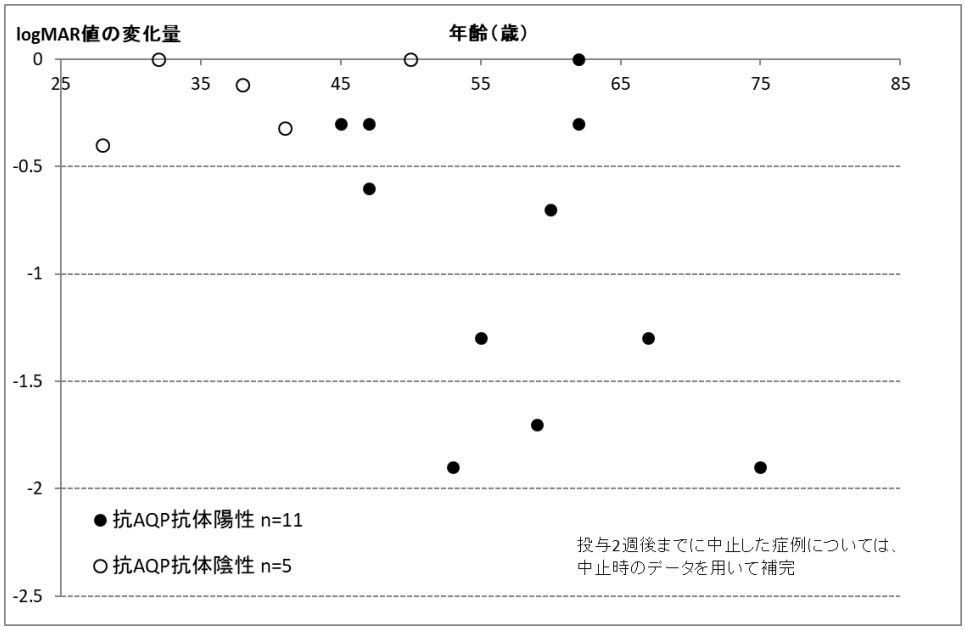


図 2.5.4-8　抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の、年齢と主要評価項目（投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量）との関係（GGS 群）

表 2.5.4-6　抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の、年齢の記述統計量（GGS 群）

抗 AQP4 抗体	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
陽性（5.0U/mL 以上）	11	57.5	9.2	45	59.0	75
陰性（5.0U/mL 未満）	5	37.8	8.5	28	38.0	50

（2）静的視野

1）MD 値の変化量

Humphrey 視野計で測定した MD 値の変化量及び中央値は、抗 AQP4 抗体陽性及び陰性の被験者集団のいずれにおいても、投与開始前から投与開始 2 週後の GGS 群が SP 群を上回って改善し、GGS 群の反応性に大きな相違は認められなかった［2.7.3.2.1.6.2.2］。

2）MD 値の投与開始前に対する改善度別の被験者数

Humphrey 視野計で測定した投与開始 2 週後（欠測補完あり）の MD 値が、投与開始前から 5 dB 以上変化した“改善”のカテゴリーの被験者の割合を図 2.5.4-9、図 2.5.4-10 に示す。抗 AQP4 抗体陽性及び陰性の被験者集団のいずれにおいても、“改善”のカテゴリーの被験者割合は、すべての時点で GGS 群が SP 群を上回り、GGS 群の反応性に大きな相違は認められなかった［2.7.3.2.1.6.2.2］。

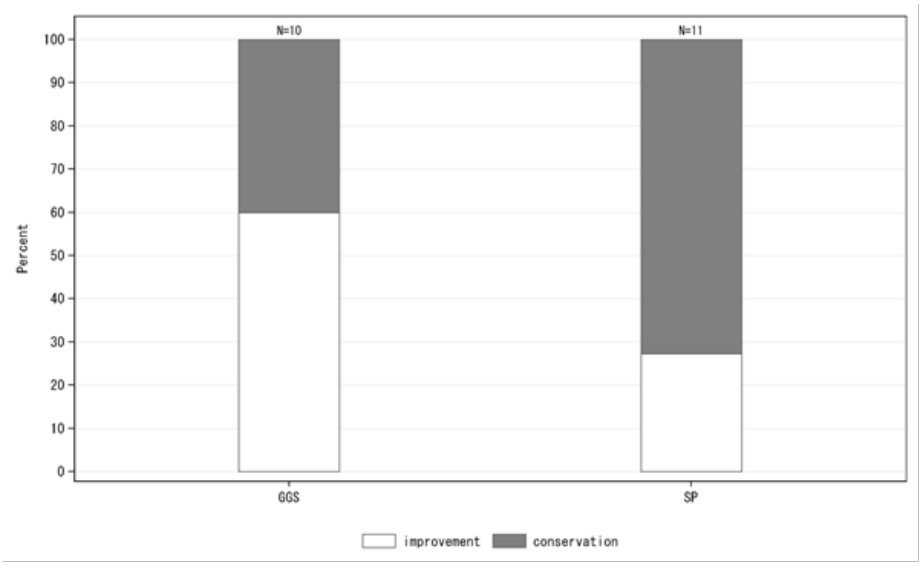


図 2.5.4-9　抗 AQP4 抗体陽性の部分集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後に MD 値が“改善”した被験者の割合（FAS）

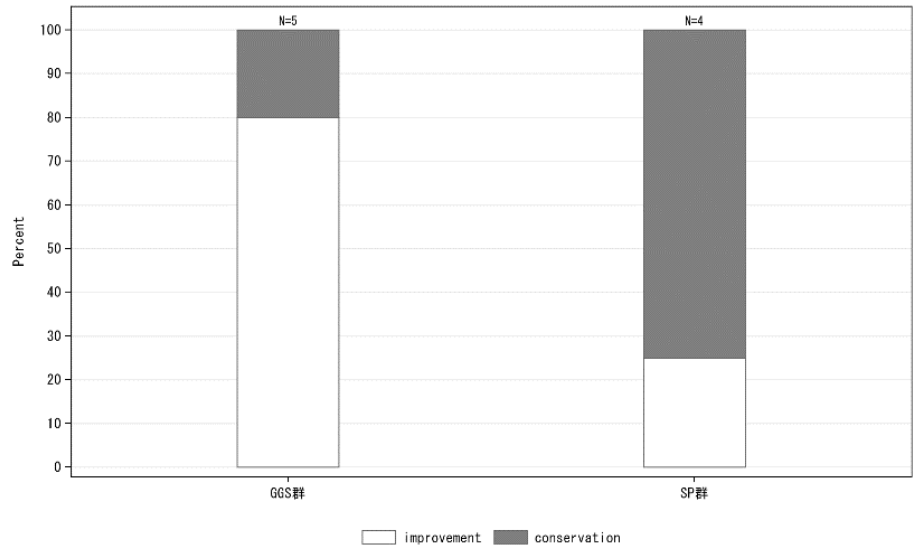


図 2.5.4-10　抗 AQP4 抗体陰性の部分集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後に MD 値が“改善”した被験者の割合（FAS）

（3）抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の有効性評価の総括

抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の部分集団で、logMAR 値、及び静的視野を評価した。logMAR 値の解析では、抗 AQP4 抗体の陽性被験者集団の GGS 群が陰性被験者集団の GGS 群よりも大きく改善したものの、投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量には交絡因子として年齢が影響している可能性があり、当該結果のみで抗 AQP4 抗体の陽性・陰性によって本剤の logMAR 値に対する反応性に違いがあるかどうかは判断できないと考えた。また、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団では GGS 群で logMAR が経時的に減少しており、陰性の被験者集団においても本剤による視力の改善が示唆された［2.7.3.2.1.6.2.1］。また、静的視野（Humphrey 視野計）の MD 値の解析では、陽性と陰性の被験者集団に相違は認められず、

両被験者集団共にGGS群でSP群を上回る改善が認められた［2.7.3.2.1.6.2.2］。

以上より、GGS-ON-001試験において、本剤の有効性に対する抗AQP4抗体陽性・陰性の明らかな影響は認められなかった［2.7.3.2.1.6.2.3］。

2.5.4.4.3.2 同意取得時期別の解析

本治験で新規症例の組入れ再開前（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前）に実施した症例には承認書との相違があった状況で製造した治験薬GGSを投与し、新規症例の組入れ再開後（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）に実施した症例には20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の一変承認書に基づいて製造した治験薬を投与した。

GGS群及びSP群の新規組入れ中断の前後の集団を比較したが、新規症例の組入れ再開後（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）の例数が少ないために、その結果をもってカテゴリー間で差の有無について結論付けることは困難であると考えられた［5.3.5.1.1］。

2.5.4.4.4 GGS再投与後のデータの解析

FASを対象にGGS再投与基準（治験薬投与後のlogMAR値が投与前に対し0.3以上改善し、投与開始6～12週後に0.3以上悪化）を満たした5例のうち4例（GGS群の登録番号01及び22、SP群の登録番号03及び21）に、GGSを再投与した。GGS群の2例のlogMAR値は再投与開始前と比較して再投与開始2及び4週後に減少し、視力の改善を認めた。一方、SP群の1例は変動なし、1例は増加した。再投与した4例の中で有効性を示唆する結果が見られた。以下に、4例のGGS初回投与開始日からGGS再投与開始日までの期間、logMAR値を示す（表 2.5.4-7）［2.7.3.2.1.7］。

表 2.5.4-7 GGS再投与後のlogMAR値

	登録番号	GGS初回投与開始日からGGS再投与開始日までの期間	logMAR値		
			再投与開始前	再投与開始2週後	再投与開始4週後
GGS群	01	6週間	0.90	0.40	0.00
	22	8週間	1.70	1.52	1.52
SP群	03	6週間	0.70	0.80	0.80
	21	12週間	2.00	2.00	2.00

2.5.4.5 有効性結果の考察

2.5.4.5.1 有効性評価のまとめ

主要評価項目である投与開始2週後のlogMAR値の変化量は、2群間で統計学的な有意差は認められなかった。しかし、以下の主要及び副次評価項目の解析結果は、一貫してGGS投与により視力、視野（動的視野、静的視野）、及び中心フリッカー値の改善を示した。

- GGS 群の投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（欠測補完あり）の分散分析モデルによる SP 群との群間差（95%信頼区間）は−0.352（−0.850～0.147）であり、GGS 群は SP 群に比し臨床的に意義のある差である logMAR 値 0.3 を上回る改善を認めた。
- GGS 群では logMAR 値の平均値は、SP 群と比較して、投与開始以降すべての時点を通して常に低く推移した。加えて、投与開始 4 週後以降は常に 1.0 を下回り、社会的失明と言われる小数視力 0.1 を上回る改善を認めた。
- GGS 群では、投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（欠測補完あり）の絶対値（0.696）は、臨床的に意義のある変化である 0.3 を大きく上回った。また、GGS 群では変化量は一部の時点を除き投与開始 12 週後まで負の方向に増大し、かつ SP 群よりも常に大きく改善を示した。
- GGS 群の投与開始 2 週後に logMAR 値（欠測補完あり）が 0.3 以上改善した被験者割合（75.0%）は、SP 群（31.3%）に比して、統計学的に有意に大きかった（p＝0.032）。
- GGS 群の中心フリッカー値の変化量の投与開始前からの対応のある t 検定は、投与開始 10 週後を除き統計学的有意差を認めた（p = 0.001～0.031）。また、2 標本 t 検定による群間比較は、最終時で統計学的有意差を認めた（p＝0.016）。
- 動的視野が“改善”のカテゴリーの被験者の割合は、統計学的に有意ではなかったものの、投与開始 10 週後を除く全時点で SP 群と比較して GGS 群の方が大きかった。
- GGS 群の投与開始 2 週後の MD 値の変化量（欠測補完あり）は、投与開始前に対して投与 2 週後の群間比較は有意に改善（p＝0.030）し、臨床的に意義のある閾値 5 dB を大きく上回った（9.258 dB）。また、MD 値（欠測補完あり）の“改善”のカテゴリーの被験者数（割合）は、GGS 群（10/15 例、66.7%）が SP 群（4/15 例、26.7%）を上回り、Fisher の直接確率計算法による検定では統計学的に有意ではなかった（p＝0.066）ものの、Newcombe による 95%信頼区間の下限は 0 を上回った（0.0448～0.6405）。
- 抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別で投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（欠測補完あり）及び logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数（割合）（欠測補完あり）を解析した結果、陽性の被験者集団では GGS 群で SP 群よりも視力の改善が示され、陰性の被験者集団でも GGS 群で経時的な視力の改善が示唆された。この結果には交絡因子として年齢が影響している可能性があり、本剤の有効性に対する抗 AQP4 抗体陽性・陰性の明らかな影響は認められなかった。
- GGS を再投与した結果、logMAR 値は再投与開始前と比較して、再投与開始 2 及び 4 週後に 4 例中 2 例が減少（GGS 群）、2 例が不変及び増加（SP 群）であり、再投与した 4 例の中で有効性を示唆する結果が見られた。

2.5.4.5.2　主要評価項目において優越性が検証できなかった原因

本試験の主要評価項目として、スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陽性・陰性を因子とする分散分析により、投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量を投与群間で比較した。分散分析による投与群に関する p 値は 0.160 で、logMAR 値の変化量の最小二乗平均値は

GGS 群で－0.631、SP 群で－0.280、最小二乗平均値の群間差（95%信頼区間）は－0.352（－0.850～0.147）であった。

優越性が検証できなかった原因は、群間差（－0.352）が症例数設計の際に想定したよりも小さかったためであり、群間差が想定よりも小さくなった原因として、以下の（1）、（2）を考える。

（1）GGS 群の抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団における logMAR 値変化量の絶対値が陽性の被験者集団に比して小さく、GGS 群全体の効果が想定より小さくなった。

（2）SP 群における 1 回目の治験薬投与後（発症からのステロイドパルス療法 2 クール後）に logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者が 5 例認められ、SP 群全体の効果が想定より大きくなった。

【（1）に至る背景】

本試験の症例数設計の際、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎のみを対象とする中尾らの臨床研究の結果[7]に基づき、GGS 群の有効性について本剤投与後 2 週間程度で logMAR 値が－1.0 改善すると仮定した。

本試験の対象が「ステロイド剤が効果不十分な視神経炎」であるため、抗 AQP4 抗体陰性の被験者も含まれる可能性が想定された。しかし、調査結果①[32]から、本試験の対象になると想定される[redacted]眼で抗 AQP4 抗体陽性・陰性別にステロイド治療後の logMAR 値変化量の記述統計量を算出した結果、ステロイドパルス 1 クール後において、陽性群の－0.064（logMAR 値が改善方向に 0.064 変化）に対し、陰性群は－0.677（logMAR 値が改善方向に 0.677 変化）（表 2.5.4-8）であり、陰性群は本試験で設定した選択基準「(4) logMAR 値 0.3 以上の改善を認めない」に合致しなかった。このため、本試験の選択基準に合致する被験者は抗 AQP4 抗体陽性の可能性が高いと考え、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎のみを対象とした中尾らの臨床研究を基に仮定することは可能と考えた。

表 2.5.4-8　調査結果①[32]から算出した抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の logMAR 値

抗 AQP4 抗体	[redacted]	logMAR 値	logMAR 変化量
陰性			-0.677
陽性			-0.064

＊　：Visit とは、ステロイドパルス療法 n 回目開始前を示す。

本試験の結果、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の部分集団の解析において、GGS 群の抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団における投与開始 2 週後の logMAR 値変化量の平均値（標準偏差、

n）は−0.936 （0.705、n=11）であり、上記仮定に近い結果が得られた。一方、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団における投与開始 2 週後の logMAR 値変化量は− 0.168（0.184、n= 5）であり、抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団に比して絶対値は小さかった。

以上より、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団における投与開始 2 週後の logMAR 値の改善の程度が小さかったことが、GGS 群全体の有効性に影響したと考える。

【(2) に至る背景】

本試験の症例数設計の際、対照群の SP 群の有効性について、投与前後の logMAR 値は改善方向には変化しないと仮定して変化量を 0 とした。この仮定は調査結果①[32] にて、1 回目のステロイドパルスが無効であった患者の logMAR 値の変化量が 0.176 と悪化方向に変化したことに基づいて設定した。

本試験の結果、SP 群における投与開始 2 週後の logMAR 値変化量の中央値は 0.000 であり、半数以上の被験者で改善が認められなかった。しかし、3 例の被験者（登録番号 14、29、32）で logMAR 値 1.0 以上の改善が、また 2 例の被験者（登録番号 03、20）で logMAR 値 0.3 以上 1 未満の改善が確認された [5.3.5.1.1]。これら 5 例の被験者の結果が SP 群全体の有効性に影響したと考える。

なお、改善が認められた被験者の背景情報を確認したが、発症から治験薬投与開始までの期間、発症から初回ステロイドパルスまでの期間、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性、年齢、性別、初発・再発の観点において、改善が認められなかった SP 群被験者に比較して特筆すべき違いは認められなかった。

2.5.4.6　推奨用法・用量の検討

2.5.4.5 の有効性結果の考察を踏まえ、本剤の添付文書の効能・効果及び用法・用量を以下の記載とした。

また、本剤を再投与した症例数がわずかであることから、重要な基本的注意として「視神経炎の急性期において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな視神経炎の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮したうえで、本剤の再投与を判断すること（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）。」及び「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こと」を記載する予定である。

効能・効果	視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合） 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、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 1,000mg/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 ・視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、原則として、抗アクアポリン 4（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

用法・用量	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 日間点滴静注する。 用法・用量に関連する使用上の注意： 視神経炎の急性期の治療において、本剤投与後 4 週間は再投与を行わないこと（4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）

2.5.4.7　有効性評価の結論

第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）では、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者に対して、GGS 群には 1 回目 GGS＋2 回目生理食塩液、SP 群には 1 回目ステロイドパルス、生理食塩液 ＋2 回目 GGS を二重盲検下で静脈内投与した。また、症状が改善した後に再び増悪した場合は、いずれの群でも GGS を投与した。その結果、主要評価項目で優越性が検証できなかったが、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者に対して GGS を投与することにより、一貫して logMAR 値、中心フリッカー値、及び視野（動的視野、静的視野）の改善が示された。

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別で logMAR 値を解析した結果、陽性の被験者集団では GGS 群の変化量の絶対値は SP 群を上回り、GGS 群では投与開始 2 週後に 0.3 以上改善した被験者の割合の群間差は SP 群に対して統計学的に有意であった。陰性の被験者集団では、logMAR 値の変化量及び投与開始 2 週後に 0.3 以上改善した被験者数共に GGS 群で経時的な視力の改善が示唆された。また、この結果には交絡因子として年齢が影響している可能性があり、本剤の有効性に対する抗 AQP4 抗体の明らかな影響は認められなかった。GGS を再投与した 4 例の中で有効性を示唆する結果が見られた。

以上より、本剤はステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対してステロイドパルス療法を上回る優れた治療効果を有すると考えた。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験

本剤の安全性は、GGS-ON-001 試験の結果から評価した。

市販後成績は、現在までに報告されている市販後の安全性情報を集計し、記載した［2.7.4.6］。

2.5.5.2　安全性の評価方法及び評価項目

2.5.5.2.1　安全性の評価方法

GGS の安全性に関しては、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第 III 相試験（治験実施計画書番号：GGS-ON-001）の結果に基づいて評価した。GGS-ON-001 試験は GGS 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内点滴投与で、多施設共同、二重盲検、無作為化、ステロイド剤対照並行群間比較試験とした。本製造販売承認事項一部変更承認申請の評価資料である臨床試験 1 試験を表 2.5.4-1 に、試験の概略（各投与群の投与薬剤と曝露状況）を図 2.5.5-1 に示した。試験デザインなどの詳細については［2.5.4.1.1］に記載した。

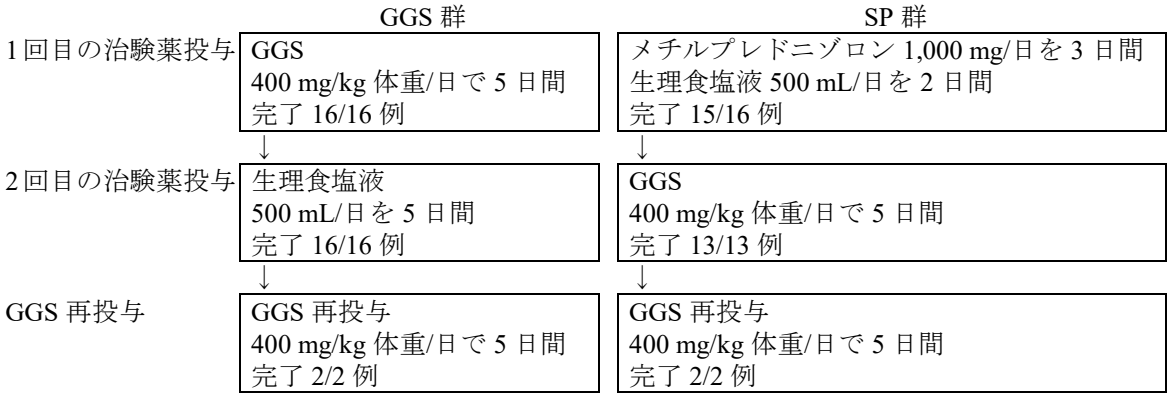


図 2.5.5-1　GGS-ON-001 試験の各投与群の投与薬剤と曝露状況

上記試験デザインに基づき、2.5.5.4 ではそれぞれ以下のとおり評価した。

（1）投与群ごとの安全性評価

治験薬の投与スキームを含む投与群ごとの安全性評価を目的とした。そのため、GGS 群は GGS 及び生理食塩液を投与した際の、SP 群はメチルプレドニゾロン及び生理食塩液、又は GGS を投与した際の有害事象、及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）をそれぞれ対象とし、投与群ごとに評価した。

（2）「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の安全性評価

「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の安全性評価を目的とした。そのため、各投与群の 1 回目の治験薬（GGS 群は GGS、SP 群はメチ

ルプレドニゾロン及び生理食塩液）投与開始から 2 回目の治験薬（GGS 群は生理食塩液、SP 群は GGS）投与開始前までに発現した有害事象及び副作用を対象とし、投与群間で比較した。

（3）GGS 投与後の安全性評価

GGS を投与した際の安全性評価を目的とした。そのため、GGS 群では 1 回目の治験薬（GGS）投与開始後、SP 群では 2 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現したすべての有害事象及び副作用を対象とし、投与群を統合して評価した。

（4）GGS 再投与後の安全性評価

GGS 再投与後に発現した有害事象及び副作用を対象とし、投与群ごとに評価した。

2.5.5.2.2　安全性の評価項目

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J（Version 21.1）により下層語（Lowest Level Term：LLT）への読み替えを行い、器官別大分類（System Organ Class：SOC）、及び基本語（Preferred Term：PT）を用いて集計した。

安全性は、下記を評価項目として設定した。

（1）有害事象（自覚症状、他覚所見）
（2）臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
（3）標準 12 誘導心電図（所見）
（4）バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温）

2.5.5.3　治験薬の曝露状況及び治験対象集団の人口統計学的特性

2.5.5.3.1　治験薬の曝露状況

GGS-ON-001 試験に登録され、治験薬投与を受けた被験者数は図 2.5.5-1 のとおりであった。GGS-ON-001 試験では、33 例の被験者（GGS 群 16 例、SP 群 17 例）が無作為化され、32 例の被験者（GGS 群 16 例、SP 群 16 例）に 1 回目の治験薬が投与され、31 例の被験者（GGS 群 16 例、SP 群 15 例）が投与を完了した。29 例の被験者（GGS 群 16 例、SP 群 13 例）には 2 回目の治験薬が投与され、そのうち 1 回でも GGS を投与した被験者は 29 例（GGS 群 16 例、SP 群 13 例）であった。GGS 再投与基準を満たした 4 例（GGS 群 2 例、SP 群 2 例）に対して、GGS を再投与した。

2.5.5.3.2　人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団と FAS は同一で、人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に両群間で大きな相違は見られなかった［2.7.3.2.1.2、2.7.3.2.1.3.1］。

2.5.5.4 有害事象の解析

本試験での統計解析は、統計解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）、及びデータ固定後に作成した追加解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に基づき実施した。なお、追加解析では、有害事象及び副作用の同意取得時期及び発現時期別での解析を行った。

安全性評価項目の解析では、統計的推測は行わなかった。

GGS-ON-001 試験の有害事象及び副作用の発現率、重篤後、重症度を以下に示した。

(1) 投与群ごとの有害事象及び副作用の概要

本治験ではいずれの投与群でも死亡例は認められなかった。

GGS 群での有害事象は、16 例中 16 例（100.0%）92 件、副作用は 11 例（68.8%）35 件であった。重篤な有害事象は 4 例（25.0%）に 5 件発現し、このうち 2 例（12.5%）2 件は副作用と判断された。重症度が高度の有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件発現し、その他は軽度又は中等度の有害事象であった。治験中止に至った有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件発現した。

SP 群での有害事象は、16 例中 16 例（100.0%）98 件、副作用は 13 例（81.3%）44 件であった。重篤な有害事象は 4 例（25.0%）に 4 件発現した。このうち 2 例（12.5%）2 件は副作用と判断された。重症度が高度の有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件発現し、その他は軽度又は中等度の有害事象であった。治験中止に至った有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件発現した。

GGS 群で重篤な副作用と判断された食欲減退、及び肝機能異常、並びに SP 群で 2 回目の治験薬（GGS）投与後に発現した重篤な副作用と判断された薬物性肝障害は、いずれもベニロンの既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。転帰は回復又は軽快であった［2.7.4.2.1］。

(2) 「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の有害事象及び副作用の概要

1 回目の治験薬（「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」）投与開始日から 2 回目の治験薬投与開始前の期間で、GGS 群では、有害事象が 13 例（81.3%）37 件、副作用が 11 例（68.8%）29 件発現し、SP 群では、有害事象が 14 例（87.5%）32 件、副作用が 10 例（62.5%）23 件発現した。重篤な有害事象は、GGS 群で 2 例（12.5%）2 件（食欲減退、及び肝機能異常）発現し、SP 群で 1 例（6.3%）1 件（うつ病）発現した。重症度が高度の有害事象は GGS 群で 1 例（6.3%）1 件（肝機能異常）発現し、SP 群で 1 例（6.3%）1 件（うつ病）発現した。

以上より、1 回目の治験薬（「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」）投与開始日から 2 回目の治験薬投与開始前までに発現した有害事象及び副作用について、発現率、重篤度、及び重症度に投与群間で大きな相違は認められなかった。

GGS 群で重篤な副作用と判断された肝機能異常は、ベニロンの既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査でも報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。転帰は軽快であった［2.7.4.2.1］。

（3）GGS 投与後の有害事象及び副作用の概要

GGS 群での 1 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現した有害事象と、SP 群での 2 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現した GGS 投与後のすべての有害事象を統合した。その結果、有害事象は GGS を投与した 29 例中 29 例（100.0%）157 件、副作用は、20 例（69.0%）56 件発現した。

重篤な有害事象は 7 例（24.1%）に 8 件発現し、このうち 3 例（10.3%）3 件は副作用と判断された。重症度が高度の有害事象は 3 例（10.3%）に 3 件発現した。そのうち 2 例（6.9%）2 件が副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は 3 例（10.3%）に 3 件発現した。

重篤な副作用と判断された食欲減退、肝機能異常、及び薬物性肝障害はいずれも、ベニロンの既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。転帰は回復又は軽快であった［2.7.4.2.1］。

2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象及び副作用

GGS-ON-001 試験で比較的よく見られる有害事象及び副作用の分析を（1）～（3）に、GGS 再投与後の有害事象及び副作用の分析を（4）に示した。比較的よく見られる有害事象は「基本語（PT）で 2 例以上に認められた有害事象」、比較的よく見られる副作用は「基本語（PT）で 2 例以上に認められた副作用」とした。

（1）投与群ごとの比較的よく見られる有害事象及び副作用

GGS 群で 2 例以上に発現した有害事象は、白血球数増加が 16 例中 6 例（37.5%）6 件、上咽頭炎、ALT 増加、及び AST 増加が各 5 例（31.3%）5 件、頭痛が 4 例（25.0%）5 件、発熱、及び白血球数減少が各 3 例（18.8%）3 件、下痢、そう痒症、倦怠感、血中ブドウ糖増加、血中尿素増加、リンパ球数減少、リンパ球数増加、及び好中球数増加が各 2 例（12.5%）2 件であった。このうち 2 例以上に発現した副作用は、頭痛、ALT 増加、AST 増加、及び白血球数減少が 16 例中各 3 例（18.8%）3 件、倦怠感、及び発熱が各 2 例（12.5%）2 件であった。

SP 群で 2 例以上に発現した有害事象は、頭痛が 16 例中 6 例（37.5%）8 件、不眠症が 5 例（31.3%）5 件、血中ブドウ糖増加が 4 例（25.0%）4 件、上咽頭炎、及び白血球数減少が各 3 例（18.8%）3 件、膀胱炎、感覚鈍麻、湿疹、発疹、倦怠感、ALT 増加、AST 増加、尿中ブドウ糖陽性、リンパ球数減少、及び白血球数増加が各 2 例（12.5%）2 件であった。このうち 2 例以上に発現した副作用は、頭痛が 16 例中 5 例（31.3%）5 件、白血球数減少が 3 例（18.8%）3 件、不眠症、ALT 増加、及び AST 増加が各 2 例（12.5%）2 件であった。

GGS 群、SP 群共に、2 例以上に発現した有害事象及び副作用の重症度は軽度又は中等度であり、いずれも重篤ではなかった［2.7.4.2.1.1］。

(2)「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の比較的よく見られる有害事象及び副作用

GGS 群で 2 例以上に発現した有害事象は、ALT 増加、及び AST 増加がそれぞれ 16 例中 4 例（25.0%）4 件、白血球数減少が 3 例（18.8%）3 件、頭痛、及び倦怠感がそれぞれ 2 例（12.5%）2 件であった。このうち 2 例以上に発現した副作用は、ALT 増加、AST 増加、及び白血球数減少がそれぞれ 16 例中 3 例（18.8%）3 件、頭痛、及び倦怠感がそれぞれ 2 例（12.5%）2 件であった。

SP 群で 2 例以上に発現した有害事象は、不眠症が 16 例中 3 例（18.8%）3 件、血中ブドウ糖増加が 2 例（12.5%）2 件であった。このうち 2 例以上に発現した副作用は、不眠症が 16 例中 2 例（12.5%）2 件であった。

GGS 群と SP 群との間で副作用の発現例数に 2 例以上の差があったものは、不眠症（GGS 群は 0 例、SP 群は 2 例）、ALT 増加、AST 増加及び白血球数減少（いずれも GGS 群は 3 例、SP 群は 0 例）であった。GGS 群で SP 群よりも 2 例以上多く発現した ALT 増加、AST 増加及び白血球数減少は、重症度は軽度であり、いずれも重篤ではなかった。また、これらはベニロンの既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった［2.7.4.2.1.1］。

(3) GGS 投与後に比較的よく見られる有害事象及び副作用

GGS 群で GGS を投与した被験者 16 例、及び SP 群で 2 回目の治験薬として GGS を投与した被験者 13 例の計 29 例の被験者で 2 例以上に発現した有害事象は、頭痛が 9 例（31.0%）12 件、上咽頭炎が 8 例（27.6%）8 件、ALT 増加、AST 増加、及び白血球数増加が各 7 例（24.1%）7 件、白血球数減少が 6 例（20.7%）6 件、血中ブドウ糖増加が 4 例（13.8%）4 件、不眠症、倦怠感、発熱、血中尿素増加、及びリンパ球数減少が各 3 例（10.3%）3 件、膀胱炎、感覚鈍麻、視神経炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害、便秘、下痢、肝機能異常、湿疹、そう痒症、発疹、筋肉痛、尿中ブドウ糖陽性、肝機能検査異常、リンパ球数増加、及び好中球数増加が各 2 例（6.9%）2 件であった。このうち 2 例以上に発現した副作用は、頭痛が 7 例（24.1%）7 件、白血球数減少が 6 例（20.7%）6 件、ALT 増加及び AST 増加が各 5 例（17.2%）5 件、発疹、倦怠感、発熱、及び肝機能検査異常が各 2 例（6.9%）2 件であった。

GGS 投与後に 2 例以上に発現した副作用は、いずれも重篤ではなく、重症度はすべて軽度又は中等度であった。また、ベニロンの既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験実施計画書に記載されている既知の事象であった［2.7.4.2.1.1］。

（4）GGS 再投与後の有害事象及び副作用

GGS 再投与基準を満たした被験者 4 例（GGS 群、及び SP 群それぞれ 2 例）に対して GGS を再投与した結果、3 例に 7 件の有害事象（頭痛、注射部位紅斑、発熱、血中 LDH 増加、血小板数減少、血中ブドウ糖増加、及び尿中ブドウ糖陽性が各 1 件）が発現した。重症度はすべて軽度であり、重篤な有害事象はなかった。このうち 2 例 2 件（発熱、及び血中 LDH 増加）は副作用と判断された。個別症例ごとの有害事象、及び副作用の詳細を以下に示した［2.7.4.2.1.1］。

2.5.5.4.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

GGS-ON-001 試験では、死亡例はなかった［2.7.4.2.1.2］。

GGS 群での重篤な有害事象は 16 例中 4 例（25.0%）5 件であり、その内容は肺腺癌、転移、食欲減退、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び肝機能異常であった。このうち、食欲減退、及び肝機能異常は副作用と判断された。重篤と判断した理由は、肺腺癌及び転移はいずれも「入院又は入院期間の延長」かつ「重篤の定義に準じて重篤」であり、その他はすべて「入院又は入院期間の延長」であった。

SP 群での重篤な有害事象は 16 例中 4 例（25.0%）4 件であり、その内容はうつ病、視神経炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び薬物性肝障害であった。このうち、うつ病、及び薬物性肝障害は副作用と判断された。しかし、うつ病は 2 回目の治験薬（GGS）投与前に発現した事象であったため、申請者は GGS との因果関係は否定できると判断した。重篤と判断した理由は、うつ病は「重篤の定義に準じて重篤」、薬物性肝障害は「入院又は入院期間の延長」かつ「重篤の定義に準じて重篤」であり、その他はすべて「入院又は入院期間の延長」であった。

GGS 群で重篤な副作用と判断された食欲減退、及び肝機能異常、並びに SP 群で重篤な副作用と判断され、かつ 2 回目の治験薬（GGS）投与後に発現した薬物性肝障害は、いずれもベニロンの既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。転帰は回復又は軽快であった［2.7.4.2.1.3］。

2.5.5.4.3　その他の重要な有害事象

GGS-ON-001 試験における「その他の重要な有害事象」の定義を、「治験中止に至った有害事象」、及び「本剤」の重要な特定されたリスクである「ショック、アナフィラキシー」、「肝機能障害、黄疸」、「無菌性髄膜炎」、「急性腎障害」、「血小板減少」、「肺水腫」、「血栓塞栓症」、「心不全」に関連する有害事象とした。なお、GGS の重要な特定されたリスクに関連する有害事象は、以下①～⑦の MedDRA にてそれぞれ定義した［2.7.4.2.1.4］。

① アナフィラキシー関連の有害事象は、MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」に含まれるPT を対象にした。
② 肝機能障害関連の有害事象は、MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」に含まれるPT を対象にした。
③ 無菌性髄膜炎関連の有害事象は、MedDRA SMQ「非感染性髄膜炎」に含まれるPT 及び以

下のPT を対象にした。

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。

④ 腎機能障害関連の有害事象は、MedDRA SOC「腎及び尿路障害」及びHLGT「腎尿路系検査および尿検査」に含まれるPT を対象にした。

⑤ 血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象は、MedDRA HLT「血小板減少症」「紫斑及びその関連症状」に含まれるPT 及びPT「血小板数減少」「出血性素因」、並びにMedDRA SMQ「塞栓および血栓」に含まれるPT を対象にした。

⑥ 肺水腫関連の有害事象は、MedDRA HLT「肺水腫」「ガス交換異常に伴う症状」「呼吸異常」に含まれるPT を対象にした。

⑦ 心不全関連の有害事象は、MedDRA SMQ「心不全」に含まれるPT を対象にした。

（1）治験中止に至った有害事象

GGS 群で治験中止に至った有害事象は、16 例中 2 例（12.5%）2 件（肝機能異常、及び視神経脊髄炎スペクトラム障害）であり、いずれも重篤な有害事象であった。

SP 群で治験中止に至った有害事象は、16 例中 2 例（12.5%）2 件（うつ病、及び視神経脊髄炎スペクトラム障害）であり、いずれも重篤な有害事象であった［2.7.4.2.1.4］。

（2）「本剤」の重要な特定されたリスクに関連する有害事象

アナフィラキシー関連の有害事象及び肺水腫関連の有害事象は GGS 群、SP 群のいずれでも認められなかった。

肝機能障害に関連する有害事象は、GGS 群で 16 例中 8 例（50.0%）13 件、SP 群で 16 例中 6 例(37.5%)9 件であった。重篤な有害事象として、GGS 群では肝機能異常が 1 例(6.3%)に 1 件発現し、SP 群では薬物性肝障害が 1 例（6.3%）に 1 件発現し、これらの重症度は高度であった。その他の事象は重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であった。なお、SP 群で GGS 投与前に発現した事象は、肝機能異常 1 例 1 件（登録番号 06）であった。

無菌性髄膜炎関連の有害事象は、GGS 群で 16 例中 6 例（37.5%）9 件、SP 群で 16 例中 8 例（50.0%）10 件であった。いずれも重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であった。なお、SP 群で GGS 投与前に発現した事象は、頭痛 1 例 1 件（登録番号 17）及び発熱 1 例 1 件（登録番号 25）であった。

腎障害関連の有害事象は、GGS 群で 16 例中 3 例（18.8%）3 件、SP 群で 16 例中 3 例（18.8%）6 件であった。いずれも重篤な有害事象ではなく、重症度は軽度又は中等度であった。なお、SP 群で GGS 投与前に発現した事象は、頻尿 1 例 1 件（登録番号 21）であった。

血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象は、GGS 群で 16 例中 1 例（6.3%）2 件であり、SP 群では認められなかった。いずれも重篤な有害事象ではなく、重症度は軽度であっ

た。

心不全関連の有害事象は、GGS 群で 16 例中 1 例（6.3%）1 件であり、SP 群では認められなかった。重篤ではなく、重症度は軽度であった。

2.5.5.4.4　　器官別の有害事象

症候群別での有害事象の解析として、「本剤」の重要な特定されたリスクである「ショック、アナフィラキシー」、「肝機能障害、黄疸」、「無菌性髄膜炎」、「急性腎障害」、「血小板減少」、「肺水腫」、「血栓塞栓症」、「心不全」に関連する事象については、［2.5.5.4.3］に記載した。

2.5.5.5　　臨床検査値の評価

（1）医師による異常変動判定

治験責任医師又は治験分担医師により異常変動ありと判断された臨床検査項目のうち 2 例以上であった項目は、GGS 群で、白血球数［9 例（56.3%）］、好中球比及び ALT［各 7 例（43.8%）］、リンパ球比及び AST［各 6 例（37.5%）］、γ-GTP 及び血糖［各 3 例（18.8%）］、並びに BUN［2 例（12.5%）］で、SP 群で、AST 及び ALT［各 6 例（37.5%）］、白血球数、リンパ球比、及び血糖［各 3 例（18.8%）］、並びに好中球比、γ-GTP、Al-P、及び尿糖［各 2 例（12.5%）］であった。

上記のうち、GGS 群で最も多い 9 例に見られた白血球数の異常変動は、SP 群では 3 例に見られた。これらのうち GGS 群の 6 例（登録番号 04、10、12、16、22、33）及び SP 群の 1 例（登録番号 03）に関しては、投与開始 4 週後以降に併用を開始した経口副腎皮質ステロイドの影響を根拠に、治験責任医師又は治験分担医師は副作用と判断しなかった。なお、これら副作用と判断されなかった白血球数の異常変動は、すべて増加方向の異常変動であった。

また、上記のうち、SP 群で最も多い 6 例に見られた AST 及び ALT の異常変動は、GGS 群ではそれぞれ 6 例、7 例に見られた。AST の異常変動のうち、GGS 群の 1 例（登録番号 04）及び SP 群の 1 例（登録番号 06）に関しては、時間的関連性などを根拠に、治験責任医師又は治験分担医師は副作用と判断しなかった。ALT の異常変動のうち、GGS 群の 2 例（登録番号 04、13）及び SP 群の 1 例（登録番号 06）に関しては、時間的関連性などを根拠に、治験責任医師又は治験分担医師は副作用と判断しなかった［2.7.4.3］。

（2）治験期間を通しての臨床検査値

（1）において、両群共に異常変動が比較的多く認められた臨床検査項目である白血球数、AST、及び ALT について、各群での推移を検討した。

白血球数の平均値は、GGS 群、SP 群共に基準値範囲内の推移であり、臨床上問題ない範囲であった。

AST 及び ALT の平均値は、GGS 群では 1 回目の治験薬（GGS）投与後に、SP 群では 1 回目の治験薬（メチルプレドニゾロン及び生理食塩液）及び 2 回目の治験薬（GGS）投与

後にそれぞれ増加が見られたものの、いずれも回復傾向を認めた［2.7.4.3］。

2.5.5.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.6.1　バイタルサイン

GGS 群では、治験責任医師又は治験分担医師により、異常変動ありと判断された項目は、収縮期血圧及び拡張期血圧で、16 例中各 1 例（6.3%）1 件であった。重症度が軽度の有害事象として血圧上昇が報告され、副作用とは判断されなかった。また、治験責任医師又は治験分担医師により異常変動ありと判断されなかったが、重症度が軽度の有害事象として心拍数減少が 1 例（6.3%）1 件報告され、副作用と判断された。転帰は回復であった。

SP 群では治験責任医師又は治験分担医師により、異常変動ありと判断された項目はなかったが、重症度が軽度の有害事象として血圧上昇及び中等度の有害事象として高血圧が 1 例に各 1 件報告された。いずれも副作用とは判断されなかった［2.7.4.4］。

2.5.5.6.2　標準 12 誘導心電図

GGS 群では、異常所見はベースライン時（投与開始前）に 16 例中 2 例で認められ、このうち 1 例は上室性期外収縮で、もう 1 例は軽度の左室肥大であった。ベースライン時に異常所見が認められなかった 14 例のうち、1 例で心室性期外収縮が認められ、重症度が軽度の有害事象として報告されたが、副作用とは判断されなかった。

SP 群では、観察期間を通じて異常所見が認められた被験者はなかった［2.7.4.4］。

2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1　内因性要因

（1）年齢、性別、体重、過去の視神経炎の有無、及び抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別

GGS 群、SP 群共に、有害事象発現率は該当被験者が存在する全カテゴリーで 100.0%であった［2.7.4.5.1］。

（2）腎機能の影響

GGS 群で、腎機能障害に関連する事象を合併する被験者 1 例では腎機能を悪化させる傾向はなかった。SP 群では、腎機能障害に関連する事象を合併する被験者はなかった［2.7.4.5.1］。

（3）肝機能の影響

GGS 群で、肝機能障害に関連する事象を合併する被験者 4 例のうち 1 例では肝機能を悪化させる傾向が認められた。GGS の 1 回目投与開始 15 日（生理食塩水投与開始 1 日）後に「肝機能検査異常」が認められたものの、重症度は中等度でウルソ錠 600 mg を 34 日間経口投与し、103 日後に回復した。有害事象の発現時間から、治験薬との因果関係が否定

できないと判断された。

SP 群では、肝機能障害に関連する事象を合併する被験者は 1 例で、肝機能への影響は認められなかった［2.7.4.5.1］。

(4) 妊娠及び授乳時の使用

GGS-ON-001 試験では、妊娠及び授乳中の患者は治験対象から除外し、治験中の妊娠報告もなかった［2.7.4.5.4］。

(5) 合併症の影響

合併症の影響は検討していない。

2.5.5.7.2 外因性要因

(1) 同意取得時期別による影響

開鍵後の追加解析として、新規症例組入れ再開（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）前後の同意取得時期別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5-1 に示した。

両群共に新規組入れ再開後の（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に同意取得した）被験者数が少なく、両集団の間に著しい違いがあるとの考察に至る結果ではなかった。

表 2.5.5-1 同意取得時期別有害事象及び副作用発現率（追加解析）

	GGS群				SP群			
	N	n	%	n*	N	n	%	n*
有害事象 合計								
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前に同意取得	12	12	100.0	81	11	11	100.0	5
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に同意取得	4	4	100.0	11	5	5	100.0	25
副作用 合計								
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前に同意取得	12	9	75.0	33	11	10	90.9	37
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に同意取得	4	2	50.0	2	5	3	60.0	7

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率＝発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

(2) 薬物相互作用による影響

GGS-ON-001 試験では、薬物相互作用を示唆する報告はなかった［2.7.4.5.3］。

(3) 併用禁止薬又は併用制限薬による影響

GGS 群で併用禁止薬又は併用制限薬に設定した副腎皮質ステロイドの併用の有無別での有害事象を検討した。SP 群では、すべての被験者が治験薬の 1 回目投与でメチルプレドニゾロンを投与しているため、副腎皮質ステロイドの併用の有無別での有害事象は検討しな

かった。GGS 群では、副腎皮質ステロイド併用ありは 12 例、併用なしは 4 例であり、いずれも有害事象の発現割合は 100%であったが、副腎皮質ステロイド併用なしの被験者数が 4 例と少なく、カテゴリー間の比較で明確な結論を導くことは困難であった[2.7.4.5.2]。

2.5.5.8　市販後使用経験

現在までに報告されている既承認効能・効果に対する使用成績調査の安全性情報を 2.7.4.6 市販後データに示した。

2.5.5.9　安全性評価の結論

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者に対して本剤 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与した結果、安全性上特に問題となる事象は認められなかった。GGS-ON-001 試験の全試験期間を通して GGS 群では有害事象が 16 例中 16 例（100.0%）に 92 件、副作用が 11 例（68.8%）に 35 件発現し、SP 群では有害事象が 16 例中 16 例（100.0%）に 98 件、副作用が 13 例（81.3%）に 44 件発現した。本試験では死亡例は認められず、重篤な有害事象は GGS 群では 4 例 5 件、SP 群で 4 例 4 件発現した。重篤な有害事象のうち、GGS 投与後に発現し、かつ治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 3 例 3 件（GGS 群の食欲減退、及び肝機能異常、並びに SP 群の薬物性肝障害）であったが、いずれもベニロンの既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。比較的よく見られる有害事象及び副作用の重症度は軽度又は中等度であり、いずれも重篤ではなかった。「GGS」又は「プレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の有害事象及び副作用について、発現率、重篤度、及び重症度に投与群間で大きな相違は認められなかった。GGS 投与後の 29 例で、有害事象は 29 例（100.0%）に 157 件、副作用は 20 例（69.0%）に 6 件発現した。GGS の再投与基準を満たした 4 例では 3 例に 7 件の有害事象が発現し、このうち 2 例 2 件（発熱、及び血中 LDH 増加）が副作用で重症度はすべて軽度で重篤なものはなかった。

以上より、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎における本剤の忍容性は全般的に良好で、安全性プロファイルは既承認効能・効果と異ならず、新たに注意喚起するリスクはないと考えた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ステロイド剤が効果不十分な視神経炎の治療

視神経炎は、原因不明の特発性視神経炎が多くを占め、軽症で自然寛解する例も多く、また第一選択薬であるステロイドパルス療法で改善する比較的予後が良好な疾患である。一方、ステロイドパルス療法に反応しない難治性の視神経炎、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎[9)]などでは、病気の進行が早く、視神経の萎縮が進み視力の回復が得られない場合がある。特に重症の視力低下（小数視力 0.1 以下）は社会的失明と呼ばれ、厚生労働省の身体障害者認定基準で視覚障害 4 級の 1 以上（3 級から 1 級）に該当する。小数視力 0.1 以下では多くの場合、中心暗点などの視野異常を伴い、日常生活においては字が読みにくい[46)]など患者の QOL に影響し、単独では歩行も困難なため外出時には介助が必要となる。視神経炎の治療でステロイドパルス療法が無効の場合には、他に適切な治療法が確立されていない。代替治療の血液浄化療法は患者の身体的負担が大きいなどの課題があり、安全で比較的容易に施行できる治療法が求められている。

以上を踏まえ、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎の治療薬として本剤の開発に着手した。以下に、本剤の有効性と安全性を評価した第 III 相試験の結果を中心に本剤のベネフィットとリスクについて述べる。

2.5.6.2　ベネフィットの評価

2.5.6.2.1　ベネフィット

（1）ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者に対し、視力の回復が期待できる

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者 32 例を対象に、本剤 400 mg/kg 体重を 5 日間静脈内投与する二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較第 III 相試験の結果、主要評価項目の投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量の投与群間では、投与群に関する p 値は 0.160 で有意差は認められなかったが、GGS 群の投与開始 2 週後の視力（logMAR 値）の変化量は SP 群に比較して大きく、その効果は一過性のものではなく 12 週後まで認められた。なお、SP 群の GGS 投与後（投与開始 4 週後以降）の logMAR 値の変化量は GGS 群より小さいが、投与開始 12 週後まで経時的に改善した。

GGS 群の logMAR 値の平均値の推移は投与開始 4 週後以降 12 週後まで 1.0 を下回り、これは、小数視力 0.1 を超えそれを維持する推移であった。また小数視力 0.1 以上に改善した被験者数の割合は投与開始 4 週後以降 GGS 群ではほぼ 50%程度であったのに対して、SP 群では 30%程度であった。以上の結果は、視神経炎発症後に実施した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対して本剤投与によりステロイドパルス療法を追加した場合よりも臨床的に意義のある視力の改善が得られ、患者の QOL 向上に貢献するものであると考える。

（2）視野、中心フリッカー値を含めた視機能の改善が期待できる

副次評価項目である、視野（Humphrey 視野計で測定した MD 値）、及び中心フリッカー

値（近大式）の GGS 群の変化量はいずれも SP 群に比較して大きく、その効果は投与開始 12 週後まで認められた。

Humphrey 視野計で測定した MD 値は測定範囲の視野の感度を平均したもので、臨床的な改善を数値で示すことは難しいが、投与開始前のほぼ全視野欠損の状態から投与開始 2 週後 GGS 群で明らかな改善が見られ、投与開始 12 週後には一部視野欠損を残す程度（GGS 群の MD 値の平均値− 17.341 dB）に回復した。

また、視神経炎で特徴的に低下するといわれる中心フリッカー値も改善し、視力、視野の結果と一貫性があった。

以上の結果から視神経炎で低下した視機能全般の改善が期待できると考える。

（3）抗アクアポリン 4 抗体の有無にかかわらず有効性が期待できる［2.5.4.4.3］

部分集団の解析で、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団では logMAR 値の変化量や logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数において、GGS 群の結果は陽性の被験者集団の結果より小さかった。しかし、全体に占める陰性の被験者数が少ないものの、陰性の被験者集団の GGS 群では、経時的な視力の改善が示唆されていること、視力以外の Humphrey 視野計で測定した MD 値の結果は SP 群に比較して本剤の効果が示されていることから、抗 AQP4 抗体の有無にかかわらず本剤の効果が期待できると考えられる。

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎として抗 AQP4 抗体陽性視神経炎が診療ガイドラインの発表と共にその認識が深まっているが、抗 AQP4 抗体が陰性でステロイドパルス療法が無効な患者も少なからず存在する。医療現場ではステロイドパルス療法が無効な場合の治療選択肢が熱望されている。

（4）視神経炎患者治療に対する安全性

本剤の安全性に関しては、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者 32 例を対象とした第 III 相試験の評価結果に基づいて検討し、2.5.5 及び 2.7.4 に記載している。

本剤は発売後 30 年以上の実績があり、安全性やリスクは特定されている。ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者に対する本剤 400 mg/kg 体重/日の 5 日間静脈内投与において安全性上問題となる有害事象は認められなかった。既存の添付文書に新たに記載する重大なリスクはなく、1980 年の発売以来蓄積した既承認の効能・効果で確認されている安全性プロファイルに変更ないことを確認した。

（5）視神経炎の代替治療に対して安全性と利便性の向上が期待できる

視神経炎の急性発症時にステロイドパルス療法が無効な場合の代替治療は、血液浄化療法［血漿交換療法（PE）、二重膜濾過法（DFPP）、免疫吸着療法（PA）］（保険適用外）であるが、患者の身体的負担が大きいほか、様々なリスクや課題がある。

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対する IVIg 療法は新たな治療選択肢として、入院治療は必要であるが、血液浄化療法に比べ患者の身体的負担や副作用などの軽減が期待できる。また、装置の設置や他科との連携などが不要なため眼科医が単独で実施できる治

療法である。以上のように血液浄化療法施行上の課題を解消し、医療スタッフに対する利便性の向上、医療上のメリットが期待できる。

2.5.6.2.2　ベネフィット評価に関する限界

本邦においてステロイド剤が効果不十分な視神経炎の患者数は 200 例程度と極めて限られていることから、目標症例数 30 例の第 III 相の 1 試験を実施した。対象疾患の第一選択薬であるステロイドパルス療法を比較対照とした多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験のデザインにより、試験結果の信頼性を高めた。治験開始前に「ステロイド剤が効果不十分」の基準がなかったため、専門医との検討を踏まえ、選択基準・除外基準を設定して実施したが、視神経炎発症後 2 クール目に相当するステロイドパルス（SP 群）で改善する被験者も含まれたため、主要評価項目において優越性を検証することができなかった［2.5.4.5.2］。また、SP 群での GGS 投与後の有効性についてはメチルプレドニゾロンと本剤の効果を明確に分離することが難しく、解釈が困難であった。

本試験では、GGS 群と SP 群いずれの群でも、治験薬投与後に視力改善を認めた被験者で投与開始 12 週後までに視力の悪化を認めた場合は、GGS を再投与する基準を設定した。GGS を再投与した症例は 32 例中 4 例であった。再投与により視力が改善した症例も見られたが、再投与した症例がわずかであるため、その有効性は十分には確認できなかった。

抗 AQP4 抗体の有無と有効性の関係性については、抗体陽性の被験者集団で本剤投与後の改善が大きかったが、症例数が限られていること、交絡因子の考察が必要であることから明確な結論は見いだせなかった。

以上のベネフィット評価に関する限界はあるが、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第 III 相試験の結果、本剤の有効性は示されたと考える。

2.5.6.3　リスクの評価

2.5.6.3.1　リスク

ベニロンは、本邦で 1979 年 5 月 22 日に製造販売承認され、本邦でのみ販売されているスルホ化人免疫グロブリン G を含有する注射剤である。本剤の重要な特定されたリスクは、「ショック、アナフィラキシー」、「肝機能障害、黄疸」、「無菌性髄膜炎」、「急性腎障害」、「血小板減少」、「肺水腫」、「血栓塞栓症」、「心不全」である。また、重要な潜在的リスクは原材料であるヒトの血液に由来する感染症の伝播である。

2.5.6.3.2　本剤による有害事象

本剤の安全性に関しては、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者 32 例を対象とした第 III 相試験の評価結果に基づいて検討し、2.5.5 及び 2.7.4 に記載している。

本試験では死亡例は認められなかった。

有害事象は、①投与群ごと、②「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」それぞれの投与後、③GGS 投与後に分けて検討した。

①②では GGS 群と SP 群において有害事象及び副作用の発現率、重篤度及び重症度に大きな相違は認められなかった。③も含めて GGS 群で認められた重篤な副作用は、ベニロンの既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であり、回復又は軽快が確認された。

③では、発現率が高かった有害事象は頭痛が 29 例中 9 例（31.0%）12 件、上咽頭炎が 8 例（27.6%）8 件、ALT 増加、AST 増加、及び白血球数増加が各 7 例（24.1%）7 件、白血球数減少が 6 例（20.7%）6 件などであった。比較的よく見られる副作用は、いずれも重篤ではなく、重症度はすべて軽度又は中等度であった。

以上より、既存の添付文書に新たに記載する重大なリスクはなく、既承認の効能・効果で確認されている安全性プロファイルに変更ないことを確認した。

2.5.6.3.3　GGS の重要な特定されたリスクに関連する有害事象

本剤の重要な特定されたリスクのうち、「ショック、アナフィラキシー」、「肺水腫」、「血栓塞栓症」に関連する有害事象は認められなかった。

（1）肝機能障害、黄疸

肝機能障害に関連する有害事象は GGS 投与後の 29 例中 14 例（48.3%）に見られた。このうち重篤な有害事象は肝機能異常、薬物性肝障害で重症度は高度であった。その他の非重篤な有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

「肝機能障害、黄疸」は添付文書の「重大な副作用」の項に記載しており、引き続き注意喚起する。本試験の症例数は限られているが、肝機能障害に関連する有害事象の発現率が高かったので、視神経炎での使用実態下における発現状況を把握するため使用成績調査を実施する予定である。

（2）無菌性髄膜炎

無菌性髄膜炎に関連する有害事象は GGS 投与後の 29 例中 12 例（41.4%）に見られた。頭痛が 9 例（31.0%）、発熱が 3 例（10.3%）、傾眠が 1 例（3.4%）、筋骨格硬直が 1 例（3.4%）で、いずれも非重篤な有害事象で重症度は軽度又は中等度であった。

「無菌性髄膜炎」は添付文書の「重大な副作用」の項に記載しており、引き続き注意喚起する。本試験の症例数は限られているが、無菌性髄膜炎に関連する有害事象の発現率が高かったので、視神経炎での使用実態下における発現状況を把握するため使用成績調査を実施する予定である。

（3）急性腎障害

急性腎障害に関連する有害事象は GGS 投与後の 29 例中 6 例（20.7%）に見られた。血中

尿素増加が 3 例（10.3%）、膀胱炎が 2 例（6.9%）、尿中ブドウ糖陽性が 2 例（6.9%）、尿中蛋白陽性が 1 例（3.4%）で、いずれも非重篤な有害事象で重症度は軽度又は中等度であった。

添付文書の「慎重投与」の項に「腎障害のある患者（腎機能を悪化させるおそれがある。）」を、「重大な副作用」の項に「急性腎障害」を記載しており、引き続き注意喚起する。

（4）血小板減少

GGS 投与後の 29 例中 1 例（3.4%）に血小板数減少が見られた。非重篤な有害事象で重症度は軽度であった。

「血小板減少」は添付文書の「重大な副作用」の項に記載しており、引き続き注意喚起する。

（5）心不全

GGS 投与後の 29 例中 1 例（3.4%）に浮腫が見られた。非重篤な有害事象で重症度は軽度であった。

添付文書の「慎重投与」の項に「心機能の低下している患者（大量投与により、心不全を発症又は悪化させる恐れがある。）」を、「重大な副作用」の項に「心不全」を記載しており、引き続き注意喚起する。

本剤を投与した 29 例の被験者で特に安全性上問題となる有害事象が認められなかったことから、視神経炎患者に対する本剤 400 mg/kg 体重/日の 5 日間静脈内投与に問題はないと考える。

2.5.6.3.4　リスク評価の限界

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第 III 相試験では、安全性解析対象が 32 例と限られていた。観察期間は 12 週間で、再投与実施例は 4 例であった。

本剤は発売後 30 年以上の実績があり、本剤 400 mg/kg 体重/日の 5 日間静脈内投与の安全性は、既承認の複数の適応症で確認されている。また、本試験の結果、既承認の効能・効果で確認されている安全性プロファイルに変更ないことを確認したことから、視神経炎患者に対する安全性は問題ないものと考える。

2.5.6.3.5　リスクマネージメント計画

本剤の視神経炎患者に対する安全性は、追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査及び一般使用成績調査（全例調査方式）を実施する。一般使用成績調査では、使用実態下での有効性を確認する。安全性検討事項を「ショック、アナフィラキシー」、「肝機能障害、黄疸」、「無菌性髄膜炎」、「急性腎障害」、「血小板減少」、「肺水腫」、「血栓塞栓症」、「心不全」とし、本剤の使用実態下での関連する有害事象の発現状況を把握する。なお、通常の医薬品安全性監視活動として、自発報告、文献報告などから安全性関連情報を収集し、副作用発現状況を把握する。

本剤の特定されたリスクは、「ショック、アナフィラキシー」、「肝機能障害、黄疸」、「無菌性髄膜炎」、「急性腎障害」、「血小板減少」、「肺水腫」、「血栓塞栓症」、「心不全」とし、通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供及び医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布を行う。

また、本剤は、ヒト血液を原料として製剤化したものである。そのため感染症伝播のリスクを完全に排除することはできず、本剤の潜在的リスクを原材料に由来する感染症の伝播とした。通常の医薬品安全性監視活動として感染症伝播に関する自発報告、文献・学会情報及び国内外の研究報告・措置報告の情報収集を行い、通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起を行う。

2.5.6.4　ベネフィットとリスクの総合評価

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者 32 例を対象に本剤 400 mg/kg 体重を 5 日間静脈内投与する二重盲検、無作為化、ステロイド剤対照、並行群間比較第 III 相試験を実施した。その結果、視力及び視野など視機能の評価において SP 群を上回る改善効果が示され、忍容性は良好であったことから、本剤はステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者に対し有用な薬剤になると考える。本試験では、視神経炎発症後にステロイドパルス療法 1 クール実施し、ステロイドパルス療法後の視力とステロイドパルス療法前後の視力の変化で「ステロイド剤効果不十分」を定義・判断し、本剤（GGS 群）と発症後 2 クール目に相当するステロイドパルス（SP 群）の比較を行った。その結果、投与開始 2 週後に GGS 群は SP 群よりすべての有効性評価項目で改善を認め、安全性の評価でも懸念が見られなかった。2 クール目のステロイドパルス療法で改善する被験者も見られたが、抗 AQP4 抗体陽性・陰性にかかわらず本剤の有効性が期待でき、医療現場で治療に苦慮するステロイド治療で効果が見られない視神経炎全般の治療への貢献が期待できる。ステロイドパルス療法 1 クールで十分な視力改善が認められない患者には 2 クール目で改善する可能性はあるものの、病勢が急激に進行し、視神経の萎縮など不可逆的な失明などに至る転帰を回避するためには、1 クール目の結果に基づいてステロイドパルス療法への反応性を見極め、早期に本剤投与を含めた適切な治療を選択することが重要である。

視神経炎の急性発症時にステロイドパルス療法が無効な場合の代替治療は、現在は血液浄化療法のみで患者の身体的負担が大きいほか複数のリスクや課題がある。本剤はステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対する新たな治療選択肢として安全で患者の身体的負担を軽減し、血液浄化療法の課題である利便性の改善も期待できる。

実際の医療現場では患者ごとに重症度や視神経の炎症部位、ステロイドパルス療法に対する反応性が異なるので、医師は患者の全身状態、臨床症状、視機能の変化を確認しながら治療を選択している。本剤はステロイドパルス療法の反応性を早期に判断し、適切な治療を進める必要がある本疾患において、簡便で安全な新しい治療選択肢を医師に提供するもので、視神経炎の治療に貢献すると考える。

2.5.6.5　補遺

該当なし

2.5.7　参考文献

1）遠藤高生, 不二門尚, 森本壮, 三村治, 西田幸二. 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床調査. 日本眼科学会雑誌. 2014; 118(9): 751-8. 5.4-1
2）Wakakura M, Mashimo K, Oono S, Matsui Y, Tabuchi A, Kani K, et al. Multicenter clinical trial for evaluating methylprednisolone pulse treatment of idiopathic optic neuritis in Japan. Jpn J Ophthalmol. 1999; 43(2): 133-8. 5.4-2
3）中尾雄三, 山本肇, 有村英子, 飯沼直子, 下村嘉一, 中村雄作, ほか. 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴. 神経眼科. 2008;25(3):327-42. 5.4-3
4）久保玲子, 若倉雅登. 自己免疫性視神経症. あたらしい眼科. 2009;26(10):1343-9. 5.4-4
5）植木智志, 高木峰夫, 阿部春樹. 視神経炎の診断と治療. 眼科. 2010;52(7):897-910. 5.4-5
6）植木智志. 視神経炎における抗アクアポリン-4 抗体. 臨床眼科. 2011;65:394-7. 5.4-6
7）中尾雄三,中村雄作,青松圭一,平野牧人,阪本光. ステロイド治療が無効な抗 Aquaporin4 抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法. 神経眼科. 2012; 29: 424-33. 5.4-7
8）多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 第 3 章 医学書院. 2017. 5.4-8
9）抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会. 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(5):446-60 5.4-9
10）中尾雄三. 眼科からみた MS と NMO. Brain Medical. 2010;22(4):359-64. 5.4-10
11）高木峰夫. 視神経炎の診断. 眼科. 2008; 50(8): 1009-1018. 5.4-11
12）Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004; 364(9451):2106-12 5.4-12
13）Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J Exp Med. 2005; 202(4):473-7 5.4-13
14）Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. Neurology. 2014; 82(6):474-81 5.4-14
15）Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015; 2(1): e62. 5.4-15
16）Kezuka T. Diagnosis for anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive optic neuritis. Neuro-ophthalmology Japan. 2017; 34(3): 274-80. 5.4-16

17) （患者調査／平成 20 年患者調査 閲覧 第 100 表 総患者数,傷病基本分類別 CSV H46 視神経炎） 5.4-17
https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&year=20080&month=0&tclass1=000001033574&tclass2=000001033613&stat_infid=000006005896

18) （患者調査／平成 23 年患者調査 閲覧 第 97 表 総患者数,傷病基本分類別 CSV H46 視神経炎） 5.4-18
https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&year=20110&month=0&tclass1=000001055880&tclass2=000001055883&stat_infid=000017031060

19) （患者調査／平成 26 年患者調査 閲覧 第 96 表 総患者数,傷病基本分類別 CSV H46 視神経炎） 5.4-19
https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&year=20140&tclass1=000001077497&tclass2=000001077500&stat_infid=000031349630&metadata=1&data=1

20) 若倉雅登, 石川哲, 大野新治, 田淵昭雄, 可児一孝, 田澤豊 ほか. 我が国における視神経炎の頻度と治療の現況について. 日本眼科学会雑誌. 1995; 99(1): 93-7. 5.4-20

21) （平成 30 年 4 月 1 日現在の総人口） 5.4-21

22) 中尾雄三. MS/NMO と視神経炎の新しい展開. 神経免疫学. 2009; 17(2): 177-84. 5.4-22

23) [redacted] 視神経炎の患者数に関する調査報告書 20[redacted] 5.4-23

24) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. N Engl J Med. 1992; 326(9): 581-8. 5.4-24

25) 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 第 11 章 医学書院. 2017. 5.4-25

26) 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 巻末資料 医学書院. 2017. 5.4-26

27) Tselis A, Perumal J, Caon C, Hreha S, Ching W, Din M, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. Eur J Neurol. 2008; 15(11): 1163-7. 5.4-27

28) Curro Dossi B, Amadori A, Cirafisi C, Lorusso S, Pasquinelli M, Piscagila MG, et al. New therapeutic perspectives for demyelinating retrobulbar optic neuritis. Ital J Neurol Sci. 1998,19(1): 45-8. 5.4-28

29) Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Mørup A, et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. Neurology. 2005; 64(5): 804-10. 5.4-29

30) Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Peterson WK, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. Neurology 2001; 56(11): 1514-22. 5.4-30

31) van Engelen BG, Hommes OR, Pinckers A, Cruysberg JR, Barkhof F, Rodriguez M. Improved vision after intravenous immunoglobulin in stable demyelinating optic neuritis. Ann Neurol. 1992; 32 (6): 834-5. 5.4-31

32) 帝人ファーマ株式会社：視神経炎患者を対象としたステロイドパルス療法治療経過の調査の結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 5.4-32

33) 眼科用 VEGF 阻害剤　アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL　医薬品インタビューフォーム［2018 年 6 月改訂（第 11 版）］ 5.4-33

34) Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P. RYAN'S RETINA sixth edition. Volume one: P756. 5.4-55

35) Beck RW, Moke PS, Turpin AH, et al. A computerized method of visual acuity testing: adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy study testing protocol. Am J Ophthalmol. 2003;135(2): 194-205. 5.4-34

36) Yang S, Ma SQ, Wan X, He H, Pei H, Zhao MJ, et al. Long-term outcomes of gene therapy for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. E Bio Medicine. 2016; 10: 258-68. 5.4-35

37) 田野保雄, 大路正人, 石橋達朗, 白神史雄, 所敬, 湯澤美都子, 吉村長久；ラニビズマブ治療指針策定委員会. ラニビズマブ（遺伝子組換え）の維持期における再投与ガイドライン. 日眼会誌. 113 巻 11 号: 1098-103. 5.4-36

38) The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Optic Nerve Decompression Surgery for Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) is Not Effective and May be Harmful. JAMA. 1995; 273(8): 625-32. 5.4-37

39) Hadanny A, Maliar A, Fishlev G, Bechor Y, Bergan J, Friedman M, et al. Reversibility of retinal ischemia due to central retinal artery occlusion by hyperbaric oxygen. Clin Ophthalmol. 2016; 11: 115–25. 5.4-38

40) Dunbar HM, Crossland MD, Bunce C, Egan C, Rubin GS. The effect of low vision rehabilitation in diabetic eye disease: a randomised controlled trial protocol. Ophthalmic Physiol Opt. 2012; 32(4): 282-93. 5.4-39

41）Matsuhashi H, Noda Y, Takahashi D, Mariya Y. Radiation Therapy for Small Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. Jpn J Ophthalmol. 2000; 44(6): 653-60. 5.4-40

42）Melamed S, David R for the Brimonidine Study Group11. Ongoing Clinical Assessment of the Safety Profile and Efficacy of Bromonidine Compared with Timolol: Year-Three Results. Clin Ther. 2000; 22(1): 103-11. 5.4-41

43）Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, Barboni P,Thoolen M, Sharader WD, et al. Effect of EPI-743 on the Clinical Course of the Mitochondrial Disease Leber Hereditary Optic Neuropathy. Arch Neurol. 2012; 69(3): 331-8. 5.4-42

44）Wall M, Johnson CA, Kutzko KE, Nguyen R, Brito C, Keltner JL. Long- and Short-term Variability of Automated Perimetry Results in Patients With Optic Neuritis and Healthy Subjects. Arch Ophthalmol. 1998; 116(1): 53-61. 5.4-43

45）Narayanan D, Cheng H, Tang RA, Frishman LJ. Longitudinal Evaluation of Visual Function in Multiple Sclerosis. Optom Vis Sci. 2015 ; 92(10): 976-85. 5.4-44

46）難病情報センター　網膜色素変性症 http://www.nanbyou.or.jp/entry/418 5.4-45