

衛 研 発 第 3092 号

平成 12 年 11 月 8 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名]	献血ベニロンー I
[一般名]	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申請者名]	財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 12 年 4 月 28 日
[剤型・含量]	スルホ化人免疫グロブリン G を含む凍結乾燥製剤 (500mg/バイアル、 1,000mg/バイアル、2,500mg/バイアル)
[申請区分]	医療用医薬品 (4) (新効能医薬品)
[審査担当部]	審査第二部
[特記事項]	希少疾病用医薬品 (平成 8 年 4 月 1 日指定)

審査結果

平成 12 年 11 月 8 日

[販売名] 献血ベニロンーI
[一般名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申請者名] 財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 12 年 4 月 28 日
[特記事項] 希少疾病用医薬品（平成 8 年 4 月 1 日指定）

[審査結果]

提出された資料から、本剤のギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）に対する有効性・安全性が示されていると判断する。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の追加適応を承認して差し支えないと判断した。

[追加効能・効果]

ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

[追加用法・用量]

ギラン・バレー症候群に用いる場合は、通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間投与する。

審査報告 (1)

平成 12 年 10 月 12 日作成

1. 品目の概要

[販売名] 献血ベニロンー I
[一般名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申請者名] 財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 12 年 4 月 28 日
[剤型・含量] スルホ化人免疫グロブリン G を含む凍結乾燥製剤 (500mg/バイアル、1,000mg/バイアル、2,500mg/バイアル)

[申請時効能・効果]

1. 低又は無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病 (他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
4. 川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
5. ギラン・バレー症候群 (急性増悪期で歩行困難な重症例)

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量]

本剤は、添付の日局注射用水 (500mg 製剤では 10mL、1,000mg 製剤では 20mL、2,500mg 製剤では 50mL) に溶解して点滴静注するか、又は徐々に直接静注する。

- (1) 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に用いる場合は、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 2,500mg (50mL) 1~2 本を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50~150mg (1~3mL) /kg 体重を投与する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200~400mg (4~8mL) /kg 体重を投与する。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。
- (3) 川崎病に用いる場合は、通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200mg (4mL) /kg 体重を 5 日間投与する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- (4) ギラン・バレー症候群に用いる場合は、通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間投与する。

(下線部今回追加)

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 8 年 4 月 1 日指定)

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ベニロンは Fc 領域を保持している完全分子型人免疫グロブリン製剤であり、静注時の安全性のために IgG 鎖間のジスルフィド結合が選択的にスルホ化されている。ベニロンは、1979 年 5 月 22 日に「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」を適用として承認され、その後「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）」及び「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）」の適応が追加承認されている。

献血ベニロン-I は「ベニロン」として販売していた製剤のうち国内献血由来の血漿を原料とした製品について、1991 年 7 月 10 日に新たに製造承認を受けたものである。

今回、ギラン・バレー症候群に対する適応の追加を目的として、(財)化学及血清療法研究所及び帝人(株)により開発が行われ、(財)化学及血清療法研究所により製造承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、現時点では本邦ではギラン・バレー症候群の適応を有している医薬品はない。また、海外におけるギラン・バレー症候群に対する静注用人免疫グロブリン製剤の状況については、欧州医薬品庁が EU 各国に本適応を認めるように勧告していること (CPMP/BPWG/859/95 rev.1 p1-8, 23 June 1999、)、及び米国薬局方医薬品情報集 (USP DI) には本剤の適応対象としてギラン・バレー症候群が記載されていることが資料 に示されている。

今回の申請は既承認製剤についての効能追加であり、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法 (口項)、安定性 (ハ項)、毒性 (ニ項)、及び吸収、分布、代謝、排泄 (ヘ項) に関する新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 効力を裏付ける薬理試験

ラットの実験的アレルギー性神経炎 (Experimental Allergic Neuritis, EAN) モデルに対する作用が検討されている。EAN の症状として尾の脱力、足の麻痺が一過性であり自然寛解すること、脱髄、炎症性細胞の浸潤という末梢神経の病理組織像、神経伝導ブロックが観察される等の電気生理学的所見がみられるが、ギラン・バレー症候群 (GBS) と共通する所見が認められていることから、EAN に対する薬理作用について検討された。

ラット EAN モデルに対して、ラット免疫グロブリン (400 mg/kg, i.v.) あるいはスルホ化人免疫グロブリン G (グロブリン S : 400 mg/kg, i.v.、なおグロブリン S は静注用人免疫グロブリン (IVIG) 製剤であり、「献血ベニロン-I」の治験成分記号である) 投与により、ラット EAN 症状が対照群と比較して有意に抑制された。さらに、グロブリン S 100 mg/kg 投与では抑制傾向を

示し、400 mg/kg 投与群で有意な抑制効果が認められた。グロブリン S は、ラット EAN の末梢神経障害症状（足の麻痺）に対して抑制作用を持つことが示された。

2. 作用機序に関する資料

ラット EAN に対して、グロブリン S では抑制効果が認められたのに対して、免疫グロブリン分子の抗原結合領域 (F(ab')₂；ペプシン処理製剤) 投与では症状に対する軽減効果は認められなかったことから、ラット EAN に対するラット免疫グロブリン及びグロブリン S の薬理作用は免疫グロブリンの非抗原結合領域 (Fc 部分) に依存するものと推測された。

また、ヒト末梢血単核球 (PBMC) において、LPS 刺激による炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α) 産生に対して、グロブリン S (原体：0, 0.1, 1.0, 10 mg/mL) は濃度依存的な産生抑制作用を示し、グロブリン S の作用機序の一つとして、炎症性末梢神経障害の発症因子と考えられる炎症性サイトカイン産生を抑制することにより局所における炎症を制御している可能性が示唆された。

作用機序に関して、上記の試験結果のみから説明されている。また、GBS の発症メカニズムは十分解明されていないが、申請者は以下の内容を推定している。グロブリン S の GBS に対する作用機序として、マクロファージ上の Fc γ レセプターを介する細胞障害作用の抑制によるミエリン障害の抑制、及び炎症性サイトカインにより引き起こされる末梢神経の炎症阻止としている。さらに、EAN、GBS の発症原因としてのサイトカインネットワーク病因仮説から、炎症を促進するサイトカインが炎症を抑制するサイトカインを上回った状態が EAN や GBS の病態であり、グロブリン S は IL-1 β の産生を抑制することによって、Th1 細胞の活性化を抑制し、Th2 細胞の機能改善をする可能性、また、IFN- γ の産生を抑制することによって接着分子の発現抑制、マクロファージの活性化を抑制する可能性が考えられる。また、TNF- α の産生の抑制を通じ、末梢神経系障害を抑制し、IL-6 産生の抑制によって、自己抗体産生を抑制することが考えられると説明している。さらに、免疫グロブリンが、EAN の修復過程に関与する CD8 陽性サブレッサー T 細胞を活性化する等の報告もあると説明している。

審査センターでは、以下の点について説明を求めた。

ラット EAN モデルにおいて、グロブリン S 適用により、最大スコア（末梢神経障害症状：スコア 0：正常、1：尾の脱力・歩行障害、2：片足麻痺、3：両足麻痺）は減少するが、スコア 0 となる日が対照とグロブリン S とで同じであることについて説明を求めた。申請者から、EAN モデルが GBS の臨床経過と比べて発症期間が約 10 日間と短く、症状がプラトーを示さずに消失が速やかであることから、スコア 0 となるタイミングが検出しにくいと説明された。

PBMC において、LPS 刺激による炎症性サイトカイン産生に対してグロブリン S は抑制作用を示すことにより、GBS 症状を改善するとしている点についてさらに説明を求めた。申請者から、当該実験条件下で用いた用量のグロブリン S が投与された場合に、生体内におけるサイトカイン産生抑制にどの程度影響するかは明らかではないが、生体内に投与した in vivo 試験の報告では、

LPS を投与したウサギの血中 TNF- α 上昇を IVIG (250 mg/kg) が抑制 (Infect. Immun. 58, 1384, 1990)、さらに *in vivo* の成績としては、GBS 患者において IVIG 投与 (400 mg/kg) により血中 TNF- α や IL-1 β が低下すること (Neurology 52, 1833, 1999) が報告されていると説明された。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験成績の概略>

(1) 前期第Ⅱ相試験 (パイロット試験)

前期第Ⅱ相試験 (パイロット試験) は、IVIG の海外論文、スルホ化人免疫グロブリンの国内論文における使用経験に基づき、自己免疫性末梢神経疾患である GBS、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) を対象に実施された。方法はオープン試験で、用法・用量は海外の同効 IVIG 製剤での臨床試験において有効性の認められた用法・用量、すなわち 400mg/kg 体重にて 5 日間連日点滴静注 (約 2~3mL/分) で行われた。

GBS 6 例、CIDP 2 例に本剤が投与され、Hughes の functional grade (FG) の改善度を基に判定された 4 週後の評価で、GBS では著効 2 例、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例、判定不能 1 例であり、CIDP ではやや有効 1 例、無効 1 例であった。

安全性では、自覚症状にて紫斑 1 例、慢性色素性紫斑 1 例の計 2 例、臨床検査値異常にて白血球 (好中球) 減少 2 例、C4 上昇 1 例の計 5 例であった。いずれも一過性であり、軽快・回復した。

血中免疫グロブリンの値の経過は、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者においてみられた経過 (小児科臨床 37: 1804, 1984、) とほぼ同様であった。

GBS において、治療開始から Hughes の FG の 1 段階改善に要する日数は 4~37 日、2 段階改善に要する日数は 20~56 日であり、本邦の血漿交換療法における経過 (日本医事新報 3499: 28, 1991、) として報告された数値とレトロスペクティブに比較した本剤の有効性が示唆されていると申請者は述べている。

(2) 前期第Ⅱ相試験

1 医療機関のみで行われたパイロット試験は、有効性・安全性の評価に足る症例数の獲得が困難と考えられたため、パイロット試験と同じ用法・用量で多施設共同の前期第Ⅱ相試験が実施された。

CIDP を対象とした試験では 26 例に本剤が投与され、対象疾患外の 3 例、同一患者で 2 回目投与した除外基準違反の 3 例、副作用のため投与中止となった 1 例を除いた計 19 例が有効性解析採用例となっている。GBS を対象とした試験では 26 例に本剤が投与され、対象疾患外の 1 例、発症から 4 週を超えた除外基準違反の 3 例、副作用のため投与中止となった 1 例を除いた計 21 例が有効性採用例となっている。

FG 改善を評価項目にした有効性評価において、CIDP では著効 1 例、有効 2 例、やや有効 9 例、無効 6 例、悪化 1 例であり、総合評価における「有効」以上の有効率は 15.8% (3/19) であった。なお、FG は上肢の運動機能を反映せず、CIDP の病態を捉えがたいと考えられたため、FG は同一でもいずれかの徒手筋力評価で 1 段階以上の改善が認められたものを有効と評価する等、改訂の判定基準を設定したところ、4 週目の「有効」以上の有効率は 50.0% (9/18) であった。また、副腎皮質ステロイドが通常無効である CIDP の亜型、Multifocal motor neuropathy のみで検討した場合 4 週目の有効率でも 50.0% (4/8) であった。

GBS において FG を評価項目にした有効性は、著効 11 例、有効 7 例、やや有効 1 例、無効 1 例、悪化 1 例、判定不能 1 例であり、有効率（総合評価での「有効」以上の割合）は 85.7% (18/21) であった。治療開始から 1 週目、2 週目、4 週目での有効率はそれぞれ 52.4% (11/21)、55.0% (11/20)、83.3% (15/18) であった。また FG 3 度以上の重症例における有効率は、90.9% (10/11) であり、治験担当医師判断で血漿交換療法が不適とされた症例における有効率は 60.0% (3/5) であった。FG 以外の評価方法で、徒手筋力スコアの合計値は、投与開始 5 日目から有意に改善した。握力は投与開始 3 日目には回復する症例がみられ、1 週目以降は平均値で有意に改善が認められた。電気生理学的所見において、投与直前の平均値で遅延は認められず、むしろ投与開始後 2 週目までは一過性に低下する傾向であり、全経過を通じて有意な変動はみられなかった。M 波振幅は、正中神経、尺骨神経、脛骨神経において投与直前と比べて投与開始 4 週目以降有意に改善した。GBS の主たる死因は呼吸障害と自律神経障害、及び窒息であるが、本試験で呼吸筋麻痺は 21 例中 4 例にみられ、4/4 例が投与開始 3 週目までに改善した。自律神経障害は 21 例中 4 例にみられ、頻脈 3/4 例、起立性低血圧 1/1 例、高血圧 2/4 例が、2~4 週目までに改善した。球麻痺は 21 例中 4 例にみられ、3/4 例が投与開始 2 ヶ月目までに改善した。

有害事象は、CIDP において安全性解析対象 23 例中、治験薬との関連性が否定できない自他覚症状は、8 例 (34.8%) に認められ、発疹 6 件等計 13 件であった。臨床検査値異常は 23 例中 10 例にみられ (43.5%)、白血球減少 4 件、好中球減少、GOT 上昇、BUN 上昇、C4 低下各 2 件等、計 18 件であった。重度（医薬品等の副作用の重篤度分類基準について、平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）は顆粒球減少の 1 件、治験担当医師の判断により重度と判断された白血球減少が 1 件であったが、いずれも臨床上問題はないと考えられた。死亡例はなかった。概括安全度における「全く問題ない」は、69.6% (16/23) であった。

顆粒球減少の発症機序は、免疫グロブリン製剤投与により白血球の血管内分布異常のために生じると考えられ、臨床的に無症状であり、易感染性はなく、対症療法なしに一過性に自然寛解すると考えられていると申請者は述べている。

GBS においては安全性解析対象 25 例中、治験薬との関連性が否定できない自他覚症状は、9 例 (36.0%) にみられ、症状としては発疹、無菌性髄膜炎各 3 件、頭痛 2 件等であったが、「重度」とされたものはなかった。無菌性髄膜炎の中、1 例は無症状、2 例は治験薬投与開始から 1 週間以内に頭痛や発熱、嘔吐等の臨床症状がみられ、髄液検査で細胞数増多が認められた。臨床検査値異常変動は 25 例中 7 例 (28.0%) にみられ、項目として GOT 上昇、GPT 上昇各 3 件、白血球

減少 2 件等であった。治験中の死亡は、1 例認められ、これは本剤及び追加施行された血漿交換療法が無効で、原疾患の増悪によると考えられた。概括安全度における「全く問題ない」は、72.0% (18/25) であった。

無菌性髄膜炎は GBS そのものの臨床経過中に 5%程度の頻度で合併すること、一般に自己免疫性疾患の種々の治療薬に由来して発症することが報告されていることが示され、本剤投与終了や投与中止により一過性に軽快していたこと、副腎皮質ステロイド剤等十分に対処が取りうることから、以降の治験の継続に支障はないものと判断したと申請者は述べている。

(3) 第Ⅲ相試験/比較臨床試験

前期第Ⅱ相試験で GBS に対する本剤 400mg/kg 体重、5 日間点滴静注の有用性が示唆されたため、急性期に積極的治療を要する中等症・重症例を対象として、本剤と血漿交換療法 (PE) との有用性の比較が行われた。試験方法は、本疾患が希少疾病であり、統計的に優越性あるいは非劣性を証明するに必要な症例数を獲得することは困難であったため、本邦での既存療法である PE を対照群として中央登録と無作為割り付けによる多施設非盲検群間比較試験とされた。

全登録症例 (53 例) 中、治験薬等未投与例、除外例 (対象疾患外) を除いた ITT (Intent-to-treat) 解析対象は、本剤群 (IVIG 群) 23 例、血漿交換療法群 (PE 群) 24 例であった。患者背景では、年齢、先行感染の有無について不均衡が認められた。また GBS の予後に影響を有する因子の中、IgM 抗 GM1 抗体、*Campylobacter jejuni* 抗体陽性の症例の分率について、両群間に不均衡が認められた。

有効性の主要評価項目である FG 1 段階改善に要する日数は、 Kaplan-Meier 曲線による 50%値で、本剤群 14 日、PE 群 20 日であったが、両群の経過に統計学的な有意差は認められなかった。

Kaplan-Meier 曲線による FG 2 段階改善に要する日数、治療開始から 4 週目に FG 1 段階以上改善した分率についても、本剤投与群、PE 群の間に有意差は認められなかった。上肢の機能尺度である Arm Grade (AG) が 1 段階改善に要する日数は、Kaplan-Meier 曲線による 50%値で本剤群 21 日、PE 群 12 日であり、両群の経過に有意差は認められなかった。また、AG 変化は、本剤群では 3 週目以降、PE 群では 1 週目以降に群内検定で有意な改善が認められた。その他の評価項目の、日常生活活動度スコア/ADL スコアは、各群内経過で治療開始 1-2 週目から有意な改善が認められ、本剤、PE 両群間の経過に有意差は認められなかった。徒手筋力スコアは上下肢の左右計 18 筋について評価を行いスコアを平均化したところ、両群とも治療開始 2 週目から有意な改善が認められ、両群の経過に有意差は認められなかった。握力は各群内経過で治療開始 2-4 週目から有意な改善が認められ、本剤、PE 両群間の経過に有意差は認められなかった。ただし、上肢の機能尺度である AG の経過と同様、PE 群の改善が早い傾向であった。ピークフロー値の経過は、両群ともに治療開始 2 週目から有意な改善が認められ、本剤、PE 群間に有意差は認められなかった。電気生理学的検査で、正中神経における所見では、運動神経伝導速度、遠位潜時、振幅、F 波出現頻度の 4 週目、12 週目について、両群間の経過に有意な差は認

められなかった。また群内経過では、本剤群は伝導ブロック、F波出現頻度、PE群はF波出現頻度が、いずれも治療開始から12週目までに前値から有意に改善した。

GBSにおける死亡原因は呼吸不全、心不全であるが、これらに関係ある随伴症状では治療開始4週目までに、呼吸筋麻痺は本剤群が5/7例、PE群が2/4例、球麻痺は本剤群が5/8例、PE群が7/9例、自律神経障害は本剤群5/11例、PE群4/9例の症例が改善していた。

入院期間は50%値で本剤群57日、PE群45日であった。

安全性について、死亡例はPE群に1例みられ、血漿交換（免疫吸着6回施行）終了後18日に急性心筋梗塞を発症し、20日目に死亡した症例で、死亡と血漿交換の因果関係は否定されている。中止・脱落例は本剤群に1例、PE群に2例みられ、本剤群の1例は症状の悪化のため治療開始後15日目に血漿交換療法を追加した症例で、PE群の2例は、上述の死亡例と、悪化のため治療開始7日後にステロイドパルス療法及び本剤療法を追加した症例であった。

概括安全度において、本剤との関連性が否定できない有害事象がない症例の割合を示す安全率は、本剤群56.5%、PE群58.3%であった。「やや問題がある」と評価されたものはPE群のみに認められ、それらの内訳はすべて中等度であり、「血圧低下」が2例、及び「視力低下」、「胸部不快感」、「細菌感染（ブドウ球菌による留置カテーテル感染）」、「血液凝固」が各1例ずつであり、いずれも重篤度が中等度であった。本剤との関連性を否定できない有害事象は、本剤群で23例中5例（7件）に認められ、皮疹3件、発熱、頭痛、倦怠感、汎血球減少各1件であった。いずれも一過性であり、軽快、ないし回復した。PE群では24例中7例（9件）に認められ、上記の「やや問題がある」とされた6件に加え、血圧低下、胸腹部不快感、溶血であり、いずれも中等度であり、一過性で軽快ないし回復した。治験薬との因果関係を否定できない臨床検査値異常変動は、本剤群では23例中10例（43.5%）、26件みられ、GPT上昇4件、GOT上昇、 γ -GTP上昇、白血球減少が各3件、顆粒球減少、好酸球増多、尿蛋白陽性、髄液蛋白増加が各2件等で、全て軽度であった。PE群では24例中4例（16.7%）、4件みられ、顆粒球減少2件、白血球増多、CH50減少各1件であった。

（4）第Ⅲ相試験/一般臨床試験（小児例における臨床試験）

GBSの唯一の既存治療法であるPE療法は、体外循環の施行適用上、血管確保や低体重による生体侵襲の点で小児例に対して必ずしも第一選択になり難い。また、GBSは進行性であり、しばしば重篤になるので、対照としてのプラセボ群を設定することは難しい。このため、小児に対してはオープン試験が行われた。対象は15歳以下の小児で、重症度は治験薬投与直前のFGレベル3、4、5度の症例で、発症日から4週間以内に治験薬の投与開始が可能な症例とされた。

登録症例数14例のうち、治験薬未投与2例、対象疾患外（急性散在性脳脊髄炎）1例を除いた11例を解析対象とした。主要評価項目のFG1段階改善に要する日数は、 Kaplan-Meier曲線より求めた50%値で10.0日（25%値3日、75%値14日）であった。全般改善度で「改善」以上（著名改善：FGで2段階以上の改善を認めたもの、改善：FGで1段階の改善を認めたもの）の患児の占める割合（有効率）は、治療開始から1週間目において45.5%（5/11）であり、主要

評価時期とした治験開始から 4 週目では有効率は 88.9% (8/9) であった。 Kaplan-Meier 曲線より求めた治療開始後に FG が 2 段階改善に要する日数は 50%値で 27.0 日 (25%値 12 日、75%値は得られず) であった。欠測値を最後に測定した時点の値で外挿した集団で算出した 4 週目の FG 2 度以上の改善率は 63.6% (7/11) であった。 Kaplan-Meier 曲線より求めた治療開始後に上肢機能尺度である AG が 1 段階改善に要する日数は 50%値で 6.0 日 (25%値 4 日、75%値は得られず) であった。欠測値を最後に測定した時点の値で外挿した集団で算出した 4 週目の評価は AG 1 段階以上の改善率は 37.5% (3/8)、AG 2 段階以上の改善率は 25.0% (2/8) であった。日常生活活動度/ADL スコアは、上肢、体幹、下肢を合わせた平均スコアにおいて、治療開始 1 週目から有意な改善が認められた。徒手筋力スコアは、上肢、下肢を併せた全身 9 筋の平均値において本剤投与 1 週目から統計学的に有意な改善が認められた。筋萎縮については、前値から筋萎縮を伴った 1 症例は 2 週目に正常化した。前値に筋萎縮がみられず、治療 1~2 週目に一過性に悪化した症例が 1 例あった。握力は治療 3 週目から有意な改善が認められた。ピークフロー値は前値から既に正常範囲でもあること、測定された例数が少なかったため有意な改善は認められなかった。電気生理学的所見では、正中神経において、伝導速度、遠位潜時、振幅、F 波の最小潜時、出現頻度は改善の方向に変動したが、有意ではなかった。なお、12 週目の転帰では、90.9% (10/11) の症例が退院した。

安全性について、12 週間の観察期間中に死亡例はなかった。中止例は 3 例あり、その内訳は、治療開始後 58 日目に GBS 再燃により IVIG 療法の追加を要した 1 例、24 日目に効果不十分のため血漿交換療法を追加した 1 例、及び 13 日目に免疫グロブリン大量の 2 クール目を開始した 1 例であった。本剤との関連性を否定できない有害事象は自他覚症状において発熱 2 件 (同一例)、無菌性髄膜炎 1 例であり、重度のものはなかった。臨床検査値異常変動において顆粒球減少 3 例、髄液細胞増加 2 例、好酸球増多 2 例等であり、いずれも軽度のものであった。概括安全度において、関連性を否定できない有害事象の分率を示す安全率は 60% (6/10、「判定不能」とされた 1 例は除かれている) であった。

医師の評価による有用性は、「極めて有用」と「有用」の占める割合である有用率は判定不能を除き 77.8% (7/9) であった。

(5) 資料として提出された文献

提出された第Ⅲ相比較試験成績が、本邦での既存療法である PE 療法を対照群として無作為割り付けによる非盲検比較臨床試験であったこと等に鑑み、申請者の論拠の補強を目的として、GBS における治療経過、海外における GBS における PE 療法の有用性を示した文献、及び海外における免疫グロブリン療法と PE 療法の無作為比較試験、及び本邦における GBS に対する免疫グロブリン使用状況を示す次の文献が提出された。

- 1) Winer JB et al. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I. Clinical features and their prognostic value. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51:605-612, 1988.

- 2) Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 35:1096-1104, 1985.
- 3) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22:753-61, 1987.
- 4) 渋谷統寿他. ギラン・バレー症候群に対するプラズマフェレーシスの現況／全国実態調査 (1990) 日本医事新報 3449:28-31, 1991.
- 5) van der Meché FGA et al. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med* 326:1123-9, 1992.
- 6) Plasma Exchange/Sandoglobulin in Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 349:225-30, 1997.
- 7) 平野幸子他. 小児 Guillain-Barré 症候群—臨床経過及び治療とその効果に関する実態調査—。小児科臨床 53:77—85, 2000.
- 8) 大西鐘壽. 日本小児科学会分科会別の適応外医薬品の優先順位表に関する研究. 厚生省科学研究/厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」平成 10 年度研究報告書. P.72—6, 1999.

GBS の自然経過を一定の評価基準で表した報告を文献 1) において示している。多数の GBS 症例を一定の評価基準で自然経過を追った文献は少なく、本文献も PE 施行が 100 例中 10 例含まれているが、大部分が conventional な保存的療法で経過していることで、GBS の自然経過として引用されている文献と紹介された。GBS の発症から臨床症状が極期に達するのは発症より 7 日以内が 34%、14 日以内が 70%、21 日以内が 84%であった。極期の症状は様々であるが、約 4～5 週は進行性に増悪し、その後 3 ヶ月から 12 ヶ月で徐々に回復し、单相性の経過をたどる。12 ヶ月後、67%の患者は完全に回復したが、20%は明らかな障害を残し、13%は死亡した。13 例の死亡のうち 10 例は自律神経障害による心停止等原疾患によるものであった。

文献 2) において、Conventional Treatment (CT) と PE 治療群を比較 (同時対照) した成績が示され、CT:PE は FG が 1 段階改善するのに要する日数で 40 日:19 日、FG が 2 度まで改善するのに要する日数で 85 日:53 日、開始 4 週目における FG が 1 度以上改善した率は 39.2%:59.3% であることが報告されている。文献 3) においても同様に CT と比較した PE の有用性が報告されている。本邦においては渋谷らによるアンケート調査 (文献 4) により PE 治療実態が報告され、1994 年から健康保険適用となっている。

一方、400mg/kg、5 日間静注による IVIG 療法は、オランダの PE 群との無作為化比較試験 (文献 5)、欧米 11 カ国にわたる多施設共同無作為化比較試験 (文献 6) で、PE と同等の効果があることが確認され、これらの結果は GBS に対する米国での IVIG 製剤の適応外使用や欧州連合での

IVIG 製剤共通承認における根拠となっている。

本申請における臨床試験成績では、IVIG、PE 両群の運動機能尺度 (FG) 経過は、対象患者の重症度が文献 4)、5) とほぼ同じである GBS において示された経過と比較して変わらないものと考えられ、また本臨床試験成績では両群の臨床経過に差が認められなかったことから、PE 療法と同等の治療効果を有するものと申請者は判断している。

小児 GBS における IVIG 群と PE 群あるいは対照群との適切な無作為化比較試験は報告されておらず、申請者は小児 GBS に対する IVIG 療法が保存的療法 (ステロイド療法を含む) に対する有用性を文献 7) から示した。また本申請における臨床試験成績で示された小児 GBS に対する本剤の治療成績が、文献 7) の IVIG 治療群における治療成績と比較しうるものであることを紹介した。また文献 7) で本邦における小児 GBS の治療に、保険外診療として IVIG 療法を施行された患者が約 40%存在すること、また GBS における IVIG 療法が小児神経領域で救命のために日常的に使用されている適応外医薬品のうち、適応の承認が望まれる優先順位第 1 位の医薬品に挙げられていることを述べた (文献 8)。

なお、本邦における GBS に対する免疫グロブリン製剤の適応外使用状況について示すよう求めたところ、厚生省「免疫性神経疾患調査研究班」による 1993 年 3 月から 1998 年 2 月までの 5 年間に於ける、全国 345 医療機関、1,752 例の治療状況が示された。治療法が判明した 1,685 例のうち、PE 療法は 925 例 (54.9%) に、IVIG 療法は 195 例 (11.6%) の症例に施行されていることが示された。また 15 歳以下の症例 206 例においては、PE 療法が 37 例 (18.0%) であるのに対し、IVIG 療法は 53 例 (25.7%) に投与され、適応外使用の IVIG 療法が第 1 選択治療法であることが示された。

<提出された臨床試験成績の評価>

(1) 有効性

1) FG の 1 段階の改善を要した日数を主要評価項目とした根拠について

第Ⅲ相比較試験 において、FG の 1 段階の改善を要した日数を主要評価項目とした根拠について尋ねた。申請者は、FG は世界的に普遍性のある指標であり、GBS の well-controlled study で共通的に使用されていること、また上記文献 2)、4)、5) において FG 1 段階改善が評価項目であったことを参照して、本試験においても FG 1 段階改善日数を主要評価項目としたことは妥当であると考えたと回答した。本試験においては重篤な (FG 3 度以上) の症例を対象としているため、急性期治療において進行期の急性に増悪する症状を抑えること、または改善方向に向かわせることが重要であると回答した。

FG 2 度までの改善日数を評価項目としている文献 (上記文献 6) があることについて、これは患者の社会復帰の観点から重要なことであり、本試験においても FG 2 度改善日数を検討しており、治療開始前の FG (中央値 4 度) を考慮すると、ほぼ FG 2 度までの改善日数に相当すると考えられると回答した。

GBS は自然経過により回復する場合もあるために、審査センターは自然経過を踏まえた上で IVIG による治療の意義を尋ねた。申請者は、文献（上記 1）より GBS は発症後 4~7 週目までは症状進行期やプラトー期が続き、その後、数ヶ月かけて徐々に回復期をたどることが報告がされていることを示し、この文献の値と第Ⅲ相比較試験の結果の比較により、IVIG による治療は自然経過に比べ 1~2 週間早く FG の改善が始まると考察した。また、本治験における IVIG 群と海外での臨床試験のコントロール群（上記文献 2 での呼吸管理等対症療法のみで経過した群）との比較を行うと、4 週間目の FG 1 度以上改善率がそれぞれ 60.9% (14/23)、39.2% (47/120) であると回答した。

2) 小児 GBS に対する有効性評価について

小児における有効性評価について、主な評価基準としての全般改善度があり、主要な評価項目として FG 1 段階改善に要した日数が規定されているが、本薬の薬効評価全体の中で両者はどのような関係にあるのか尋ねた。申請者は当初の目標症例数は 5 例であり、血漿交換療法施行が困難な症例の代表として小児の使用経験例の集積が主目的であったこと、薬効の主要評価項目は、成人における比較試験の主要評価項目を FG 1 段階改善に要する日数としていたので、同様の評価項目としたこと、ただし本試験は対照群をおかないオープン試験であり、集積する症例数も少ないため、個々の症例の薬効評価も必要と判断し、自然経過で未だ回復期の始まらない時期である開始後 4 週を主要な評価時期とした「全般改善度」を設定したことを回答した。

さらに小児における有効性評価について、どのような結果が出れば小児に対する有効性が示されたものと判断できると事前に考えていたのか尋ねた。申請者は、FG の 1 段階改善に要した日数については、成人における第Ⅲ相比較試験での IVIG 療法の経過と同等であり、小児の GBS 自然経過（対症療法のみでの経過）の文献値より早く改善した場合に有効性が示されたものと判断できると考えていた。また、小児例の文献値はレトロスペクティブに収集されており、適切なコントロールがないことに注意が必要だが、海外のアンケート調査でレトロスペクティブに収集されたデータを対照群として考慮したこと、Reisin の報告で historical control として使用されたものは、FG 1 段階改善に要した日数が平均値 63.6 日 (n=5) であったことを回答した (Reisin RC et al. Severe Guillain-Barré syndrome in Childhood treated with immune globulin. *Pediatric Neurology* 14:308-12, 1996.)。さらに 2 回にわたるプロトコル事前検討会において、治験調整医師から、できれば日本人小児例での自然経過との比較が望ましいとの意見も出され、本治験の実施予定施設で過去の対症療法のみで経過した症例を参照することが提案され、文献報告としてまとめられたため、この報告（前出参考文献 7）も対照群の一つとしたことを回答した。

3) 脱髄型と軸索型に対する効果について

近年、GBS は従来の脱髄を主体とする型 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP) と、軸索障害を主体とする型 (acute motor axonal neuropathy, AMAN) に分けて考えられているので、今回提出された試験についても AIDP、AMAN に分けて分析し、それぞれの型において有効

性が示しているか尋ねた。申請者が Ho の電気生理学的基準を満たすもの (Ho et al., Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. Brain 118:597-605, 1995) あるいは筋萎縮の認められた症例を便宜的に AMAN、それ以外を AIDP と考えレトロスペクティブに層別集計を行ったところ、層別により例数が少なくなり有効性については両型間での有意差は認められなかったが、IVIG 群における FG 1 段階改善に要した日数 (50%値) は AIDP が 8.0 日、AMAN 25.5 日であり、また AMAN においては FG 1 段階改善に要した日数が IVIG 群 25.5 日、PE 群においては 35.0 日であったことを回答した。また近年ある種の血清ガングリオシド抗体と AMAN に相関性があることが指摘されており、GM1 抗体陽性例や GM1b 抗体陽性例においては IVIG 療法のほうが PE 療法に比較して有効性に優れることが報告されており、将来血清ガングリオシド抗体の迅速測定が可能になれば治療選択の参考になる可能性があることを述べた (Jacobs et al. *Campylobacter jejuni* infection and anti-GM1 antibody in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 40:181-7, 1996、桑原聡ほか. IgG 抗 GM1 抗体を伴う Guillain-Barré 症候群の治療/免疫グロブリン療法と血液浄化法の比較. 末梢神経 9:127-32, 1998、Yuki N et al., Clinical features and response to treatment in Guillain-Barré syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. Ann Neurol 47:314-21, 2000.)。

4) *Campylobacter jejuni* 抗体の有無による効果について

Campylobacter jejuni 抗体陽性例と陰性例で IVIG 群と PE 群で有効性に差が認められていないか尋ねた。申請者は、*Campylobacter jejuni* 抗体陰性例において FG 1 段階改善に要した日数 (50%値) は、IVIG 群が 6.5 日、PE 群 20.0 日、陽性例においては IVIG 群 13.5 日、PE 群 17.0 日であり、数字上 *Campylobacter jejuni* 抗体陽性群、陰性群ともに効果が認められると回答した。

以上の 1) ~ 4) の点に関して、審査センターは、自然経過と IVIG による治療の比較については、患者背景等が異なり申請者の考察をそのまま受け入れることは難しいものの、得られた成績等は一貫して本剤による治療の効果を示唆していたこと、現時点で自然経過を観察することは難しいと判断すること、及び個々の症例における FG の経時的変化において、IVIG、PE のどちらの治療も投与後に FG が上がることが少ない (IVIG 群で 2 例、PE で群 3 例) ことから申請者の回答を了承した。また、有効性については、IVIG 群と PE 群との比較した場合、症例数が少なく統計的検定による検討が困難であること、脱髄型あるいは軸索型、及び *Campylobacter jejuni* 抗体の陽性あるいは陰性による層別解析の結果から IVIG 群が PE 群に比べ数字上は高い効果が示唆されていることから有効性に関する申請者の回答を了承した。

5) 長期予後評価を行わなかった理由について

長期予後について、GBS の自然経過で「12 ヶ月後に 20%は明らかな障害を残し、13%は死亡した (上記文献 1、)」とあるが、今回の検討で長期の予後の評価を行わなかった理由について尋ねた。申請者は、GBS は急性疾患で単相性であり、発症から 4 週間でほぼプラトーにな

ること、IVIG 療法での FG 1 段階改善に要した日数 27 日、FG 2 段階改善に要した日数 55 日であり (van der Meché et al., N Engl J Med 326: 1123-9, 1992) 最低 8 週間で FG 評価を行うことができると考えられる。GBS 自然経過から死亡症例はほぼ 3 ヶ月で固定され (Winer JB et al., J Neuro Neurosurg Psychiatry 51: 605-12, 1988)、また、長期予後での運動障害残存評価はリハビリテーション等の影響がでてくるために、純粋な IVIG、PE の効果比較とはなり難いと考えられることと回答した。

6) 血漿交換療法と IVIG 療法の併用時の効果について

血漿交換療法 (PE) 法と IVIG 療法の併用時の効果について尋ねた。申請者は、PE 療法と IVIG 療法は、IgG を除去することと添加することで、一見相反する治療になることから、PE 療法と IVIG 療法の併用は主として一定の期間 (例えば 2 週間) を区切って各々先行療法あるいは追加療法として行われるものと考えたと述べ、実際に今回実施された臨床試験で施行された併用例について紹介した。IVIG を先行し追加療法に PE を加えたのは、前期第 II 相試験 で 3 例、第 III 相比較試験 で 1 例、一般臨床試験 (小児) で 1 例あり、結果として検査所見から対象症例には軸索障害を示唆するものが多く、また追加療法の有効性は明確でなかったことを回答した。

PE 療法を先行して IVIG 療法を追加した症例はパイロット試験 で 1 例、前期第 II 相試験 で 1 例、第 III 相比較試験 で 1 例、計 3 例あったが、いずれも追加療法の有効性は明確でなかったことを回答した。さらに文献上でも PE 療法施行後 IVIG 療法を追加する多数例を対象とした臨床試験成績が報告されているが、IVIG 療法を追加した群は、PE 療法や IVIG 療法の単独と比較して、有効率は上がっていないと回答した (前出参考文献 6、及び Hadden RD et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical association and outcome. Plasma Exchange/ Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Ann Neurol 44:780-8, 1998)。以上のことから、PE 療法、IVIG 療法について、各療法の実施順序に関わらず、原則的には先行治療後に他治療を追加することは効果が薄いと考えられると回答し、審査センターはこれらの回答を了解した。

なお、難治例に対し IVIG 療法とステロイドパルス療法の組み合わせがより有効であることを示唆する報告があるが (The Dutch Guillain-Barré Study Group. The treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. Ann Neurol 35:749-52, 1994)、今後の無作為化比較臨床試験による検証が必要と審査センターは考えている。

7) FG の改善と上肢の機能改善について

第 III 相比較試験 において IVIG 療法群が PE 群に比べて、統計学的な有意差はないものの FG 1 段階改善 (FG は下肢、体幹機能を反映していると考えられる) に要する日数は数字上短く、逆に握力を含めた上肢の機能は PE 療法群の方が IVIG 群に比して改善に要する日数が短か

かったことから、報告されている他の IVIG 療法と PE 療法の比較対照試験においても本試験と同様に、FG の改善と上肢の改善が治療法により差があるのか尋ねた。申請者は IVIG 療法と PE 療法の 3 本の試験成績を調査し (N. Eng. J. Med. 326;1123-9, 1992、Neurology 46;100-3, 1996、The Lancet 349:225-230, 1997)、本試験と同様に IVIG 群は PE 群に比し FG 改善日数が短縮している傾向はあるが、上肢機能の評価尺度や握力に関する成績は文献には記載されておらず、現時点では FG の改善と上肢機能の改善が両治療法間で差があるか否かについては不明であると回答した。

(2) 安全性

1) IVIG 療法と PE 療法の安全性の面からの臨床的位置付けについて

IVIG 療法と PE 療法の安全性の面からの臨床的位置付けについて尋ねた。IVIG 療法が優先されるのは、安全性の観点で体外循環が不適切な場合で、低体重患者、活動性の感染症、循環器系疾患、自律神経障害等を有する症例では IVIG 療法が優先適応であり、特に生体侵襲の観点から、小児例では IVIG 療法が選択される率が高いと述べた。一方 PE 療法が優先使用されるのは、IVIG 療法の注意事項が該当する「腎障害例」、「脳血管障害例 (または、その既往)」、「血栓・塞栓症の危険性の高い患者」であることが申請者から回答された。

2) 小児と成人での副作用発現頻度について

本薬の既承認効能の市販後調査データをもとに、小児と成人での副作用の発現頻度の相違等を尋ねたところ、申請者は ITP での使用における成人での副作用発現例数は 21/308 例 (6.8%)、発現件数は 34/308 件 (11.0%) であるのに対し、小児での発現例数は 21/224 例 (9.4%)、発現件数は 34/224 件 (15.2%) であり、小児における副作用の発現例数、件数とも成人より多かった。小児において多い副作用の内容は、頭痛 9 件 (4.0%)、発熱 10 件 (4.5%) であった。

次に、小児への使用において発熱、頭痛が多く認められる理由について尋ねた。申請者は、患者背景について成人、小児の比較を行ったところ、病型では成人で慢性 ITP が多いのに対し、小児では急性 ITP が多く、成人では女性が多いのに対し、小児では性差がなかったこと等から、小児で「頭痛」、「発熱」が多く認められる理由に以下の 4 点が考えられるとした。すなわち、①発熱は小児の病気の症状として、最も頻度の高いものであること、②成人 ITP の中で慢性 ITP が 82.3%であるのに対し、小児 ITP は上気道感染等の先行感染を伴うことの多い急性 ITP が 56.6%と多く、先行感染による発熱等が発現しやすかった可能性があること、③頭痛が主観的な訴えで、単純に成人との比較は困難であること、④当時本剤の点滴速度が一律に「2~3ml/分」となっており、このために小児では成人に比較して投与速度が相対的に速くなっていたために上記症状が出現しやすくなっていた可能性があることを回答した。なお、低体重層での対策として、1999 年 5 月から用法・用量に関連する使用上の注意に「初回の投与開始から 15 分ないし 30 分間は 0.01~0.02ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03~0.06ml/kg/分まで徐々に投与速度を上げて良い。」と記載されていると述べた。ITP におけるその他の副作用の

発現頻度は、「嘔吐」以外は成人、小児の比較で特筆するものはなかったことを述べた。

3) IVIG 療法が関連した髄膜炎について

IVIG 療法が関連した髄膜炎について、重篤となった報告がないか確認するよう求めた。申請者は 1988 年～2000 年の文献検索で国内 46 報、海外 54 報を見出し、内容の検討を行い、死亡または死亡のおそれのある重篤となった報告はなく、対症療法の施行の有無に関わらず一過性に軽快していたと回答した。また申請者は最近の IVIG 療法の懸念すべき副作用の一つに「無菌性髄膜炎」が挙げられていること、以前に行った申請者による再審査集計では副作用症状として取り上げられなかった可能性があるため、「無菌性髄膜炎」の主要症状である「発熱」、「頭痛」、「嘔吐」の症状が合併した症例の分率の検討を行ったところ、上記 3 症状のうち 2 症状の合併した症例は、成人 0.65% (2/308)、小児 3.13% (7/224)、計 1.69% (9/532) であり、現在の認識を当てはめると、「無菌性髄膜炎」が最大数%あった可能性が考えられると述べた。

審査センターでは、他の適応に対するガンマグロブリン製剤使用の場合に比して、GBS における使用の場合で、無菌性髄膜炎の発現頻度が高くなると考えられるか尋ねた。申請者は、IVIG 療法における報告では、本邦の ITP における報告 (Kato E et al., JAMA 259: 3269-71, 1988) にはじまり、以来免疫性神経疾患、川崎病等での報告が散見されるが、主に総投与量 1,000mg～2,000mg/kg 体重の大量療法におけるものであったこと、IVIG 投与後の報告は大部分が症例報告であり、母数が不明確なため、その発現頻度が求められるものは少ないが、IVIG 療法後の「無菌性髄膜炎」発現頻度報告を 6 報の文献 (Transfus Sci 14: 183-7, 1993; American J Hematology 28: 79-84, 1988; Haematologica Supplement 78: 35-40, 1993; Sakul EA et al., Neurology 43: A203, 1993; 小児科臨床 52: 183-7, 1999; 末梢神経 9:127-32, 1998) から考察し、本症状が GBS に特有のものでなく、自己免疫性疾患の種類や小児、成人の区別において特に発現頻度の差はなく、5~10%程度の発現率と思われると回答した。また GBS や川崎病の自然経過中に髄膜刺激症状が合併する報告 (高知県立中央病院医学雑誌 14:23-7, 1989; 日本小児科学会誌 99: 1129-32, 1995) がみられることから、有害事象としての無菌性髄膜炎の診断とともに IVIG 製剤の有害事象と原疾患の随伴症状、合併症との慎重な鑑別を要すると考えたと回答した。審査センターはこれらの回答を了承した。

4) IVIG 療法による GBS の再燃について

IVIG 療法により GBS が再燃するという報告があるので (Irani, et al., Neurology 43:872-5,1993)、IVIG 療法と GBS の再燃について議論した最近の文献を考察し、使用上の注意に加える必要がないか尋ねた。申請者から、GBS における PE 療法によって、明らかな病状改善が認められた後、数週間から数ヶ月後に、筋力低下が再び出現することが知られていたこと、GBS 再燃の発現率は 1.6%～5.5%であり、対照群の 1.3%に比してやや高いことが報告され (GBS Study Group, Neurology 35: 1096-1104, 1985; French Cooperative Group on PE in GBS, Ann Neurol 22: 753-761, 1987)、自己抗体を急速に取り除いたことによるリバウンドではないかと考えられていたが、そ

の後こうした再燃、再発は IVIG 療法後にも同様に認められることが報告された (Kleyweg, et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 54: 957-60, 1991)。審査センターで指摘した Irani の文献 (Neurology 43: 872-5, 1993) のような治療終了直後の再燃は、発症からの期間が極めて短く、病気が未だに進行している時に治療が行われている患者に生じる傾向があると考えられていること、また、こうした再燃は軽度で経過をするものがあるが、80%以上の症例では同一の治療法や他の治療法による追加治療を必要とした (Visser, et al., J Neurol Neurosurg Psychiatr 64: 242-4, 1998) 報告があることを紹介した。今回実施された試験で、再燃は IVIG 投与 63 例に対し、小児の 1 例 (1.6%) に認められ、初回投与で著明改善したが、8 週目に再燃傾向を示し、再投与によっても著明改善を示した。また、再燃の判定でないが、発症から 5 日目、FG4 度で 1 回目の IVIG 投与を開始したが、「悪化」の判定で、発症から 18 日目に 2 度目の IVIG 投与が行われ、著明改善を示した症例もあったことを述べ、IVIG 後の再燃例は多くが再治療を必要とし、IVIG の再投与が有用である症例が確かに存在すると考えると申請者は考察した。

以上の回答を踏まえ、申請者は用法・用量に関連する使用上の注意に「ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。」を追加記載するとの回答を行った。審査センターでは、この点については専門協議の意見を踏まえてその妥当性を判断したいと考える。

(3) 用法・用量

1) 申請された用法・用量の妥当性について

申請された用法・用量が、400mg/kg/日を 5 日間投与と固定されている根拠について尋ねた。申請者は、自己免疫性疾患に対する本剤の作用機序が IVIG 製剤の immunomodulation にあると推察され、より大用量をより早く投与完了する必要があるとされている (Dalakas MC, et al., Neurology 51, suppl 5, s2-8, 1998) こと、ITP、川崎病、CIDP に対する IVIG 療法において、400mg/kg/日の 5 日間投与は、100~200mg/kg/日の 5 日間投与より有効性に優れることが報告されていること (久堀他, 厚生省精神・神経疾患研究(平成 7 年度)p234-5, 1996)、また、海外において 1,000mg/kg/日の 2 日間投与が小児に応用されていることを述べた。しかし 1,000mg/kg の投与は体重等の制約から実際的に不可能な場合があること、今回実施した臨床試験では国内外の GBS に対する IVIG 療法の臨床文献で報告されている用法・用量を参考に小児、成人とも 400mg/kg/日と設定したことを回答した。

症状の軽重や治療反応性に関わらず、全ての例に 5 日間投与する必要があるか尋ねた。申請者は、前期第 II 相試験 (GBS) における有効性の経時変化から、多くは 2~4 週目に効果が発現しており、少なくとも投与期間中の最終効果判定は難しく、十分な効果を期待するためには 5 日間の投与が必要であると回答した。

審査センターは、これらの根拠に基づいて設定された用法・用量が適切と考えられるか、専門協議で確認する必要があると考える。

2) 無効例への追加投与について

無効例への追加投与について尋ねたところ、400mg/kg/日の5日間連日投与以上の量においては有効性・安全性は確認できていないことを述べた。また、先行 IVIG 療法の無効後、IVIG 療法追加投与することについて、IVIG を2クール行って初めて効果が発現した症例が報告されていることを述べた (Farcas P, et al. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome)。また今回実施された臨床試験においても2クール目のIVIGを追加治療行った症例が3例あり、1例目(前期第Ⅱ相試験(パイロット)、)は先行IVIG後6週目に追加治療し、FG 4度から4度(4週後)で不変、2例目(第Ⅲ相比較試験、)は9週目に追加治療しFG 3度から1度(2週後)に改善、3例目(第Ⅲ相比較試験、)は2週目に追加治療しFG 5度から2度(5週後)に改善していたことを述べた。以上のことから、2クール目のIVIG療法が発症から4週以内に開始されている場合は、2クール目のIVIGによって効果が発現する症例もあると考えられると回答した。

3) 小児用量の設定根拠について

小児用量の設定根拠について尋ねた。申請者は小児のGBSにおけるIVIG療法13報、74例のまとめを引用し (Abd-Allah SA et al. Intravenous immunoglobulin as therapy for pediatric Guillain-Barré syndrome. J Child Neurology 12:376-80, 1997)、1,000mg/kg 体重2日間、あるいは2,000mg/kg 体重単回静脈内投与も行われているが、400mg/kg 体重、5日間点滴静注の使用法が8/13報と最も多く選択されていたこと、1,000~2,000mg/kg 体重投与ではより急速投与となるため、安全性の観点からは、400mg/kg 体重で、5日間分割投与の方が、有害事象の発現率を抑えたり、投与中止等の対応がとれることで、より安全であると判断したと回答した。またスルホ化人免疫グロブリンの小児GBSの報告として、保険外適用で5例、治験(パイロット試験)で1例投与された経験があり、全例が有効以上で、いずれも副作用は認められず、このうち4例が400mg/kg 体重投与であり、他の2例はこれより多い用量で実施されていたことを述べた(神村直久他. 特発性多発性神経炎に対するガンマグロブリン大量療法の効果について. 脳と発達 24(5),s201, 1992; 南弘一他. 免疫グロブリン療法が奏効した Guillain-Barré 症候群の1例. Prog. Med 12:2183-6, 1992、神山紀子ほか, γ -グロブリン大量投与が有効であった Guillain-Barré 症候群の1例. 小児科診療 3:s487, 1997)。

以上のように審査センターでは申請された用法・用量の妥当性等についての議論を行ったが、用法・用量自体は申請時点からは変更されていない。なお、再燃時の再投与に関する点が「用法・用量に関連する使用上の注意」に新たに追加記載されている。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合があった（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）が、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

審査報告（2）において報告する。

4. 審査センターの総合評価

提出された資料から、本剤のギラン・バレー症候群（急性増悪期・歩行困難な重症例）に対する有効性・安全性が示されていると判断する。

希少疾病用医薬品である本薬の有効性評価に関して、提出された試験成績が外部対照（historical control）との比較を必要とするものであること等の問題点はあるが、得られた成績は一貫して本剤の有効性を示唆しており、また、参考として提出された文献等の成績とも矛盾しないものである。

本剤の副作用等の発現状況は、既承認の効能・効果における副作用等の発現状況と同様と考えられる。

なお、設定された用法・用量の妥当性、再燃時や無効例に対する本剤の使用のあり方については、専門委員の意見を参考にして、検討・対応することとしたい。

以上、専門協議における専門委員の意見を参考の上、特に問題がないと判断された場合には本剤を承認して差し支えないものとする。

審査報告（2）

平成 12 年 11 月 7 日作成

専門協議以降、主として以下の点が検討され、必要な対応がなされた。

ホ. 薬理作用に関する資料

審査センターでは、ラット EAN モデルが GBS の実験モデルとして妥当であるとした根拠について説明を求めた。申請者から、GBS の実験モデルとして末梢神経抗原を免疫することにより惹起される EAN が動物モデルとして知られている（東郷他,日本臨床増刊号, 48: 288, 1990）と説明された。また、ラット EAN の発症機序は明確ではないが、末梢神経ミエリンを感作することで自己免疫学的に発症し、症状、末梢神経の病理組織像及び電気生理学的所見等について、GBS と類似した所見が認められていることから、実験モデルとして妥当であると説明された。

審査センターでは回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 安全性について

無菌性髄膜炎について、提出された 5 例の他に無菌性髄膜炎を疑わせる症例がなかったか、小児投与例、成人投与例とも髄液所見を含めて検討するよう求めた。申請者は、他に 7 例の髄液細胞数増多を伴った症例が存在していたが、これらはいずれも髄膜刺激症状を伴っておらず、担当医師のコメントからも判断して無菌性髄膜炎と考えられる症例はなかったと回答した。

無菌性髄膜炎に罹患した症例に、その後 SIADH はじめ髄液灌流障害による症例がなかったか尋ねた。申請者は、これらの 5 例に SIADH を疑わせる低ナトリウム血症を呈した症例はなかったこと、また文献上も無菌性髄膜炎に伴った SIADH は報告されていないことを回答した。

審査センターは以上の回答を了承した。

なお、無菌性髄膜炎に関して、GBS の臨床経過中に 5%程度の髄膜刺激症状が合併する報告がある旨資料 に記載されていた点については、適切に整備された。

2) 用法・用量について

設定された用法・用量については、専門委員の意見を参考の上、特に問題ないものと判断された。

また、再燃時や無効例に対して本剤が使用された場合の有効性・安全性については、市販後調査により確認を行うことを申請者に指摘した。

○使用上の注意

再燃時の再投与に関する事項は、用法・用量に関連する使用上の注意の項から重要な基本的注意の項に移すこととされた。

○GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目について承認して差し支えないと判断した。なお、本品目は医薬品第一特別部会において審議されることが適当であると判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年とすることが適当と判断する。

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備 考
献血ベベニロンーI	(財)化学及血清療法 研究所	Iパイル中、乾燥人ヒト免疫グロブリンGを500mg、1,000mg又は2,500mg含有する凍結乾燥注射剤 新効能医薬品 (「ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)」の効能・効果及びその用法・用量の追加：従来は「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等一時的止血管理を必要とする場合)、川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)」である。) (血液製剤類：634)	10年 規制区分 指定医薬品	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。