

審査報告書

平成 23 年 4 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	抗 D 人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」
[一 般 名]	乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン
[申 請 者 名]	株式会社ベネシス
[申請年月日]	平成22年11月25日
[剤形・含量]	1瓶中に抗D (Rho) 抗体含有人免疫グロブリンGとして抗D (Rho) 抗体価1,000倍 2mL相当量を含有する白色の粉末の凍結乾燥製剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 10 月 29 日付 薬食審査発 1029 第 4 号) に基づく承認事項一部変更承認申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 4 月 13 日

[販 売 名] 抗 D 人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」
[一 般 名] 乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン
[申 請 者 名] 株式会社ベネシス
[申請年月日] 平成 22 年 11 月 25 日
[審査結果]

平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：乾燥抗D (Rho) 人免疫グロブリン」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の効能・効果である「D (Rho) 陰性で以前にD (Rho) 因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D (Rho) 因子による感作を抑制する。分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）及び腹部打撲後等のD (Rho) 感作の可能性がある場合、妊娠28週前後」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] D (Rho) 陰性で以前に D (Rho) 因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D (Rho) 因子による感作を抑制する。
・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）又は腹部打撲後等の D (Rho) 感作の可能性がある場合
・妊娠 28 週前後

[用法・用量] 本剤は、1 バイアルを添付溶剤（日本薬局方 注射用水）2mL に溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。
・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後又は腹部打撲後：
72 時間以内に本剤 1 バイアルを筋肉内に注射する。
・妊娠 28 週前後：
本剤 1 バイアルを筋肉内に注射する。

審査報告

平成 23 年 4 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	抗 D 人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」
[一 般 名]	乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン
[申 請 者 名]	株式会社ベネシス
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 25 日
[申請時効能・効果]	D (Rho) 陰性で以前に D (Rho) 因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D (Rho) 因子による感作を抑制する。 ・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）及び腹部打撲後等の D (Rho) 感作の可能性がある場合 ・妊娠 28 週前後
[申請時用法・用量]	本剤は、1 バイアルを添付溶剤（日本薬局方 注射用水）2mL に溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。 ・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）及び腹部打撲後： 72 時間以内に本剤 1 バイアルを筋肉内に注射する。 ・妊娠 28 週前後： 本剤 1 バイアルを筋肉内に注射する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン（以下、「本剤」）は、1972年に「本品は、Rh式血液型の D (Rho) 陰性の産婦に、D (Rho) 陽性の胎児を分娩した後に与えることにより、母体血液中での抗 D (Rho) 抗体の産生を抑制する。」を効能・効果として承認を取得している。

D (Rho) 陰性の女性が、分娩や流産等によって D (Rho) 因子に感作された後に D (Rho) 陽性の児を妊娠し、血液型不適合による胎児溶血性貧血が発症した場合、児の予後は不良であると報告されている。分娩による D (Rho) 因子の感作を抑制する目的で、産後 72 時間以内に抗 D 免疫グロブリン（以下、「RhIG」）を投与することの有用性は国内外で知られており、国内でも承認されているが、分娩後に加え妊娠 28 週前後にも RhIG 投与を行うことにより感作率がさらに減少したとの報告等に基づいて、欧米及び国内の診療ガイドラインでは妊娠中（28 週前後）にも投与を行うことが推奨されている。また、羊水穿刺、胎位外回転術等の処置や、流産、異所性妊娠、子宮内胎児死亡等によっても分娩時

と同様に感作のリスクがあるため、欧米及び国内の診療ガイドラインではこれら処置・手術後、流産後及び産後のRhIG投与が推奨されている。妊娠中の投与、及び、自然及び人工流産後、異所性妊娠後、羊水穿刺等の検査・処置後等D（Rho）感作のリスクがある場合のRhIGの投与は、いずれも海外で広く承認されており、また、国内における使用経験も蓄積されている。

以上のような状況を踏まえ、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、本剤の既存データの収集及び評価が行われ、平成22年10月6日開催の第5回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：乾燥抗D（Rho）人免疫グロブリン」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。当該報告書を基に平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤の「D（Rho）陰性で以前にD（Rho）因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D（Rho）因子による感作を抑制する。分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）及び腹部打撲後等のD（Rho）感作の可能性がある場合、妊娠28週前後」に対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成22年10月29日付 薬食審査発1029第4号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付 事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出されている。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）等について、更に追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

機構は、提出された添付文書（案）について、現行の添付文書から変更された点及びその理由を説明するよう求めた。

申請者は、現行の添付文書から変更された主な点について、以下のように説明した。「禁忌」の項について、海外添付文書の内容を参考とし、現行の「新生児〔D（Rho）陽性の児に本剤を投与すると溶血を起こす可能性がある。〕」との記載から「D（Rho）陽性の新生児及び妊産婦〔本剤を投与すると溶血を起こす可能性がある。〕」と変更した。また、現行の「抗 D（Rho）抗体を持っている婦人及び D（Rho）陰性の新生児を分娩した婦人〔本剤による予防は無効である。〕」との記載については、本剤が無効となる症例に関する内容であることから、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に記載を

移動した。

「効能・効果に関連する使用上の注意」の項について、上記の内容を踏まえ、「本剤は D (Rho) 因子に未感作の D (Rho) 陰性の妊産婦に投与すること。既に D (Rho) 因子で感作され抗 D (Rho) 抗体を持っている婦人（分娩前の本剤投与により受動抗 D (Rho) 抗体を持っている婦人を除く）及び D (Rho) 陰性の新生児を分娩した婦人には、本剤投与による予防は無効であるため、投与しないこと。」と記載した。また、公知申請の該当性報告書の内容を踏まえ、「本剤は、新生児が D (Rho) 陽性である場合、胎児・新生児の父親が D (Rho) 陽性である場合、又は父親が D (Rho) 陰性であることが不明であり、胎児・新生児も D (Rho) 陰性であることが不明の場合も、妊産婦に投与すること。」及び「妊娠 28 週前後及び妊娠に関連した D (Rho) 感作が疑われる場合の妊娠中の投与に加え、新生児が D (Rho) 陽性の場合、分娩後にも産婦へ本剤投与を行うこと。」と記載した。また、以上の変更に伴い、「重要な基本的注意」の項から「本剤の注射にあたっては、事前に産婦の Rh 式血液型の D (Rho) 陰性を確認しておくこと。」との記載を削除し、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「本剤の注射にあたっては、事前に妊産婦の D (Rho) 陰性を確認しておくこと。」と記載した。

「重要な基本的注意」の項について、現行の「D (Rho) 因子で未感作の D (Rho) 陰性婦人の分娩後 72 時間以内に投与すること。なお D (Rho) 因子で未感作の D (Rho) 陰性婦人で人工妊娠中絶その他の産科的侵襲後にも投与することができる。」との記載は、今回の申請にあたり設定された用法・用量にて記載されている内容であるため、削除した。また、海外添付文書の内容を参考に「妊娠後期又は分娩時の胎児母体間出血により、D (Rho) 陰性の母親の循環血中に胎児の D (Rho) 陽性赤血球が存在した場合には、母親の血液型判定において、誤判定を起こすおそれがある。」との記載を追加した。

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項について、現行の「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕」との記載は、今回の申請にあたり効能・効果に変更されることにより、妊婦又は妊娠している婦人にも投与されることから記載を削除した。

機構は、以下のように考える。「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的な注意」の項における注意喚起の変更については、変更内容及び申請者の説明する変更の理由は妥当であると考えます。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項における注意喚起の変更については、公知申請の該当性報告書によると、本邦において、申請時効能・効果に対して本剤が広く使用されていることが日本産科婦人科・新生児血液研究会の全国調査から明らかになっている（日本産婦人科・新生児血液学会誌 4: 57-8, 1994）。また、文献報告や国内副作用報告及び感染症報告等からは、今回の申請にあたって特段懸念される問題は認められていないことから、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕」との記載を削除することは妥当と考える。

(3) ヒトパルボウイルス B19 に対する安全性について

ヒトパルボウイルス B19 が、妊娠中に母親を介して、胎児へ感染した場合、胎児水腫や死産の危険性が否定できないとされている。申請者は、当該ウイルスに対する安全対策として、プール血漿においてヒトパルボウイルス B19 DNA に対する核酸増幅検査を実施し、陰性であることを確認していると説明したことから、機構はこれを了承した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 10 月 29 日付 薬食審査 発 1029 第 4 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本申請を承認して差し支えないと判断する。

- [効能・効果] D (Rho) 陰性で以前に D (Rho) 因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D (Rho) 因子による感作を抑制する。
- ・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）又は腹部打撲後等の D (Rho) 感作の可能性がある場合
 - ・妊娠 28 週前後
- [用法・用量] 本剤は、1 バイアルを添付溶剤（日本薬局方 注射用水）2mL に溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。
- ・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後又は腹部打撲後：
72 時間以内に本剤 1 バイアルを筋肉内に注射する。
 - ・妊娠 28 週前後：
本剤 1 バイアルを筋肉内に注射する。