

衛研発 第 2733 号
平成 15 年 5 月 9 日

厚生労働省医薬局長 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
下記の通り報告する。

記

[販 売 名] 献血ベニロン - I

[一 般 名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン

[申 請 者] 財団法人 化学及血清療法研究所

[申請年月日] 平成 13 年 11 月 30 日

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) (新用量医薬品)

[特 記 事 項] 特になし

[審査担当部] 審査第三部

審査結果

平成 15 年 5 月 9 日作成

[販 売 名] 献血ベニロン - I

[一 般 名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン

[申 請 者] 財団法人 化学及血清療法研究所

[申請年月日] 平成 13 年 11 月 30 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[審査結果]

本申請は、平成 11 年 2 月 1 日付、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」の通知に基づく申請であり、提出された資料を審査した結果、本申請が上記通知の趣旨に合致しており、国際的な成書、治療ガイドラインの記載及び国際的に評価された学術論文誌に掲載された大規模臨床試験の結果等は、申請された用法・用量の根拠足り得ることが確認された。

しかしながら、製造方法の異なる静注用免疫グロブリン製剤間での有効性及び安全性の違いについて検討する必要があると考えられること、今回の申請内容は小児を対象とすること及び短期間に大量投与されることを踏まえ、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会に報告することが妥当と判断した。

- < 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)

< 用法・用量 > (下線は今回追加部分)

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、5,000mg 製剤では 100mL) に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

- (1) 低又は無ガンマグロブリン血症、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 2,500~5,000mg (50~100mL) 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 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年令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 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年令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 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000mg (40mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年令及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。
- (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 日間点滴静注又は直接静注する。

< 承認条件 >

急性期川崎病治療における 2,000mg/kg 体重 1 回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

審査報告(1)

平成 15 年 1 月 22 日

1. 申請品目

[販 売 名]	献血ベニロン - I
[一 般 名]	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申 請 者]	財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 13 年 11 月 30 日 (製造承認事項一部変更承認申請)
[剤型・含量]	注射用剤 (凍結乾燥) ・ 1 バイアル中、乾燥スルホ化人免疫グロブリン G 500mg、1,000mg、2,500mg 又は 5,000mg を含有
[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)
[申請時用法・用量]	(下線は今回追加部分) 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、5,000mg 製剤では 100mL) に溶解して点滴静注するか、又は、徐々に直接静注する。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 <u>2,500～5,000mg (50～100mL)</u> 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、年令及び症状に応じて適宜増減する。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。年令及び症状に応じて適宜増減する。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 日間投与又は <u>2,000mg (40mL) /kg 体重を 1 回投与</u> する。なお、年令及び症状に応じて適宜増減する。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。
[特 記 事 項]	平成 11 年 2 月 1 日付け 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく用法・用量

の追加申請

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

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

「献血ベニロン - I」(生物学的製剤基準「乾燥スルホ化人免疫グロブリン」)は、Cohnの低温エタノール分画により得られた人免疫グロブリンの鎖間のジスルフィド結合のみを選択的にスルホ化した完全分子型の静注用人免疫グロブリン製剤(以下、IVIG)である。

申請者である財団法人 化学及血清療法研究所は、当初、輸入血由来の血漿を原料として精製された乾燥スルホ化人免疫グロブリンを含有する注射用剤である販売名「ベニロン」について、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」を効能・効果として製造承認を得た。更に、1985年4月16日には「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)」の効能・効果を、1990年9月28日には「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)」の効能・効果を追加する一部変更承認を得た。その後、1991年7月10日には、「ベニロン」のうち国内献血由来の血漿を原料とする製品について、販売名「献血ベニロン - I」として「ベニロン」の全効能を受け継ぐ形で製造承認を取得した。更に、2000年12月12日には「献血ベニロン - I」について「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・効果を取得している。

川崎病は、4歳以下の小児に好発する多発性動脈炎(主として冠動脈炎)を伴う急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群であり、10～20病日の間にほぼ40～45%の症例に、30病日前後でほぼ20%の症例に一過性の冠動脈拡大病変を認めると報告されている(川崎病(南江堂): 112-118, 1988)。冠動脈瘤(不可逆的な冠動脈の拡大性病変)を形成する症例では、心筋の虚血や心筋障害をきたし、以後、突然死や後遺症が少なからず認められる(同: 52-56, 1988)ことから、冠動脈瘤の発生をいかに防ぐかが治療上最も重要とされている(小児科診療 54: 1412-1420, 1991)。

川崎病の治療に関しては、当初は対症療法的にアスピリンやステロイドが用いられていたが、1983年に古庄らにより川崎病に対するIVIG療法の有効性が示され(基礎と臨床 17: 659-672, 1983)。更に、1984年に古庄らはアスピリン単独療法とIVIG・アスピリン併用療法との無作為化比較臨床試験により併用療法が冠動脈病変の発生予防に関して有意に優れていることを明らかにした(Lancet 8411: 1055-1058, 1984)。その後、「ベニロン」を用いて、臨床試験が実施され、200mg/kg/日の5日間投与により有意に冠動脈病変抑制効果を示すことが確認され、上述のとおり1990年に「川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)」の効能・効果について承認を取得し、国内献血由来の血漿を原料とする本剤は1991年にその承認を継承した。その後、他の完全分子型IVIG(「グロベニン - I、献血グロベニン - ニチャク」(それぞれ輸入血、国内献血由来の血漿を原料とする乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)、「ポリグロビン N」(pH4 処理酸性人免疫グロブリン輸入製剤)及び「ヴェノグロブリン - IH、献血ヴェノグロブリン - IH ヨシトミ」(それぞれ輸入血、国内献血由来の血漿を原料とするポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン))においても同様の冠動脈病変抑制作用があることが確認され、これらの

製剤もそれぞれ当該効能・効果について承認を取得している（ただし、「ヴェノグロブリン - IH、献血ヴェノグロブリン - IH ヨシトミ」における川崎病に関する承認用法・用量は 400mg/kg/日の 5 日間投与）。

このように、我が国では、川崎病に対する IVIG 療法として、200 mg/kg/日又は 400mg/kg/日の 5 日間投与（分割投与）が承認されているが、国内外における研究の結果、IVIG の超大量（2g/kg）単回投与が分割投与に比し冠動脈病変の発症抑制に対し有効であるとの報告がなされている（Pediatr Intern 41: 1-7, 1999、N Engl J Med 324: 1633-1639, 1991 等）。それを踏まえて、海外の教科書（Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed.(W.B. Saunders): 725-727, 2000 等）の IVIG 療法に関する記載は 2g/kg 単回投与が主流となっており、米国心臓学会（American Heart Association。以下、AHA）等をはじめとする欧米の治療ガイドラインにおいても、急性期川崎病に対しては高用量のアスピリンとともに IVIG の 2g/kg 単回投与（又は 400mg/kg/日の 4 日間投与）を行うこととされ、既に米国及び欧州においては、急性期川崎病に対して IVIG の分割投与に加えて大量単回投与（アスピリン併用）が承認されている。

国内の教科書においては、川崎病に対して IVIG は 200～400mg/kg/日の 5 日間投与で用いるとの記載が主流であったが、2000 年以降に発行・改訂されたもの（小児科学(第 2 版、医学書院): 769-774, 2002 等）では超大量単回投与についても言及しているものが多い。また、日本小児循環器学会では川崎病急性期治療のガイドラインが現在作成されており、同学会から川崎病の急性期に対する IVIG 2g/kg 単回投与の用法・用量追加の承認を趣旨とした要望書が平成 12 年 2 月 4 日付けで厚生省（現：厚生労働省）健康政策局研究開発振興課長宛に提出されている。

以上の経緯より、今般、平成 11 年 2 月 1 日付け 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（以下、適応外通知）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ものである。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

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

新たな資料は提出されていない。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ト．臨床試験の成績に関する資料

(1) 提出された臨床試験の概略

急性期川崎病に対する完全分子型 IVIG の超大量 (2g/kg) 単回投与の有効性及び安全性について、今回新たに実施された臨床試験はない。申請時に提出された臨床試験の成績に関する資料は公表学術論文 (海外 4 編、国内 5 編、合計 9 編) で、これらが参考資料とされていた。医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) は、医学薬学上公知であるとするには資料が不十分であると判断し、更なる参考資料を提出するよう申請者に指示した。この指示に基づき、新たに追加資料が提出され、公表学術論文 (海外 20 編、国内 63 編、合計 83 編) 及び川崎病国際シンポジウムの抄録 (1 編) が参考資料とされた。

今回の申請においては、本剤を用いた臨床試験のみならず、他の IVIG を用いた臨床試験も参考資料として用いられており、その中には使用した IVIG の種類が明らかにされていない報告も含まれている。審査センターは、今回、適応外使用に係る公知の事実として申請された急性期川崎病の超大量単回投与においても、IVIG 間で有効性、安全性が、その承認の可否に影響するほど大きく異なることはないとは判断し、これらの資料を用いて審査して差し支えないと判断した。しかしながら、厳密には製法の異なる IVIG 間で有効性、安全性が異なる可能性が否定できないことから、製剤間の違いについては【急性期川崎病における IVIG 超大量単回投与の有効性】及び【急性期川崎病における IVIG 超大量単回投与の安全性】の項で議論した。

以下の参考資料ト - 1 及び 2 については、それぞれ国内、海外で実施された従来の分割投与と超大量単回投与を比較した臨床試験のうち、比較的規模の大きくエビデンス・レベルが高いと判断される無作為化試験の報告として申請者が選択したものである。

・参考資料ト - 1 (Pediatr Intern 41: 1-7, 1999)

本試験は、1991 年 1 月より 1995 年 12 月までの 5 年間に於いて国内で実施された非盲検無作為化比較試験である。急性期の川崎病患者 203 例のうち、原田スコア (注 1) が 4 項目以上の 145 例が乾燥スルホ化人免疫グロブリン 2g/kg 単回投与群 (72 例) と 400mg/kg/日を 5 日間連日で投与する群 (分割投与群) (73 例) に無作為割り付けられ、発熱期間及び冠動脈病変予防効果に対する有効性及び安全性について比較検討された。いずれの群もアスピリンが併用された。その結果、冠動脈瘤の発現は単回投与群 72 例のうち 1 例 (1.39%)、分割投与群 73 例のうち 7 例 (9.59%) にみられ、単回投与群の冠動脈瘤発現率は分割投与群に比して有意 ($P=0.03$ 、 χ^2 検定) に低かった。IVIG 投与開始後の発熱期間は、単回投与群で 1.6 ± 1.3 日、分割投与群で 3.6 ± 5.2 日であり、単回投与群の方が有意 ($P=0.002$ 、 t 検定) に短かった。また、いずれの投与群とも薬剤投与中及び投与後において副作用はみられなかった。

(注 1) 原田スコア：川崎病における冠動脈瘤予測指標として、患者の年齢、性別及び臨床検査値をスコア化したもの (Acta Paediatr Jpn 33: 805-810, 1991)。該当する項目が 4 項目以上のときに IVIG 治療の適応とされている。

予測指標	判定基準
白血球数	12,000/mm ³
血小板数	< 350,000/mm ³
CRP (C 反応性タンパク質)	3+
ヘマトクリット値	< 35%
アルブミン値	< 3.5g/dL
年齢	12 月齢
性別	男性

・参考資料ト - 2 (N Engl J Med 324: 1633-1639, 1991)

本試験は、1986 年 5 月より 1989 年 11 月までの期間に米国の 7 施設において実施された多施設無作為化比較試験である。急性期の川崎病患者 549 例を乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 2g/kg 単回投与群 (273 例) と 400mg/kg/日を 4 日間連日投与する群 (276 例) に無作為割り付けし、アスピリン投与下で発熱期間及び冠動脈病変予防効果に対する有効性及び安全性について比較検討が行なわれた。投与 2 週後の時点で超音波断層心エコー図により冠動脈病変を認めたのは、単回投与群の受診者では 260 例中 12 例 (4.6%) であり、4 日間投与群の受診者における該当者 (263 例中 24 例 (9.1%)) より有意 ($P=0.042$ 、 χ^2 検定) に少なく、また、投与 7 週後においても単回投与群の受診者では 257 例中 10 例 (3.9%) であり、4 日間投与群の受診者における該当者 (263 例中 19 例 (7.2%)) より少ない傾向がみられた。また、IVIG 投与後の平均発熱期間 (平均値 $\pm$ 標準誤差) は単回投与群で 1.72 ± 0.13 日、4 日間投与群で 2.13 ± 0.13 日であり、単回投与群では 4 日間投与群と比べ有意に ($P=0.028$ 、 t 検定) 短く、投与 2 日目、3 日目の最高体温も単回投与群が 4 日間投与群に比し有意に (各々 $P < 0.001$ 、 $P=0.004$) 低かった。副作用は全体として 15 例 (2.7%) に認められたが、発現頻度は両群間で同様であったと報告された。

(2) 審査センターにおける審査の概略

【急性期川崎病における IVIG 超大量単回投与の臨床的位置づけ】

審査センターは、今回提出された資料を含めて、急性期川崎病における IVIG 超大量単回投与に関する国内外の評価、使用状況等について、国際的評価の高い雑誌に掲載された原著論文、メタアナリシス、標準的教科書、治療ガイドライン等を検討し、諸外国における IVIG の承認状況とその経緯、本邦での適応外使用の実状について以下の通りまとめた。

1. 国際的評価の高い雑誌に掲載された原著論文

- ・ N Engl J Med 324: 1633-1639, 1991 (参考資料ト - 2)
上記「(1) 提出された臨床試験の概略」の項参照。

2. メタアナリシス

- ・ Pediatrics 96: 1057-1061, 1995 (参考資料ト - 3)
急性期川崎病に対する IVIG 療法の治療効果について、1967 ~ 1993 年に掲載された公

表論文 24 文献（総症例数 4,151 例）に基づき解析がなされた。アスピリン単独投与（第 30 病日 1,432 例、第 60 病日 426 例）、アスピリン及び低用量（総量 1g/kg 以下）IVIG 投与（第 30 病日 643 例、第 60 病日 638 例）、アスピリン及び高用量 IVIG 分割投与（400mg/kg/日を 3～5 日間）（第 30 病日 905 例、第 60 病日 616 例）、アスピリン及び高用量 IVIG 単回投与（2g/kg）（第 30 病日 266 例、第 60 病日 251 例）、低用量アスピリン（80mg/kg）及び高用量 IVIG 分割投与（第 30 病日 269 例、第 60 病日 269 例）、高用量アスピリン（>80mg/kg）及び高用量 IVIG 分割投与（第 30 病日 636 例、第 60 病日 347 例）の 6 つのケースにおける第 30 病日及び第 60 病日の冠動脈拡張性病変発現率について、それぞれ検討された。各病日（第 30 病日、第 60 病日）における冠動脈病変発現率は、では 22.8%及び 17.1%、では 17.3%及び 11.1%、では 10.3%及び 4.4%、では 2.3%及び 2.4%、では 13.0%及び 4.8%、では 9.1%及び 4.0%であり、第 30 病日における冠動脈病変発現率は高用量 IVIG 単回投与群で分割投与群より低く、有意差がみられた。しかし、第 60 病日では有意差は認められなかった。

3. 国際的に標準とされる教科書

- Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed.(W.B. Saunders): 725-727, 2000
急性期川崎病の患者には診断後可及的速やかに IVIG2g/kg（10～12 時間かけて点滴静注）と高用量アスピリン（80～100mg/kg/日）を投与する。IVIG の投与は多くの患者で速やかな解熱と臨床症状の改善をもたらす。10 病日以内に IVIG とアスピリンを投与すると冠動脈病変の発生率が低下する。
- Rudolph's Fundamentals of Pediatrics, 3rd ed.(McGraw-Hill): 285-286, 2002
川崎病と診断され他の病因が除外できれば速やかに高用量アスピリン（80～100mg/kg/日）の経口投与と IVIG2g/kg の点滴静注（10～12 時間かけて）を行う。
- Heart Disease, 6th ed.(W.B. Saunders): 1630-1634, 2001
急性期川崎病における IVIG は冠動脈病変の頻度を低下させる。患者へはアスピリンとともに IVIG2g/kg を単回投与する。

4. 国内の教科書

- 小児科学(第 2 版、医学書院): 769-774, 2002
IVIG 療法：炎症症状の早期消退と冠動脈瘤併発率の低下を目的として、危険群（9 病日以内に原田スコア 4 項目以上を満たした場合）に IVIG を投与する。一般的用法は 200～400mg/kg/日の 5 日間点滴静注であるが、2g/kg の単回投与や 1g/kg/日の 2 日間投与も行われており、急性期症状の改善や冠動脈瘤併発の頻度において 5 日間連日投与より有効とする報告が多い。
- 今日の治療指針(第 44 版、医学書院): 867-868, 2002
IVIG 療法：炎症症状の早期消退と冠動脈瘤併発率の低下を目的として、厚生省研究班の IVIG 治療適応基準（原田スコア 4 項目以上）に従い、次のいずれかの方法で投与する。献血ベニロン - I 又は献血ヴェノグロブリン - IH の 200～400mg/kg/日を 5 日間、2 時間以上かけて点滴静注する。同 IVIG 製剤の 1g/kg/日を 2 日間又は 2g/kg を単回、

12 時間以上かけて点滴静注する。 は に比し急性期症状の改善及び冠動脈瘤併発頻度において優れているとする報告が多い。

- ・ 今日の小児治療指針(第 12 版、医学書院): 191-192, 2000

IVIG 療法：抗炎症薬に加え、冠動脈病変発生の危険が高い症例では、冠動脈病変の抑制効果のある IVIG 大量療法が考慮される。(中略) IVIG は冠動脈病変が形成される 7 ~ 10 病日以前に開始することが望ましい。

処方例 200 ~ 400mg/kg/日 点滴静注 5 日間。このほか、保険適用に準じた投与法でないが、海外を中心に 1g/kg/日の 1 ~ 2 日投与法又は 2g/kg/日の 1 日投与法など病初期の超大量療法が提案され、冠動脈病変や急性期症状の抑制に一層の効果が示されている。

5. 学会による診療ガイドライン

- ・ AHA ガイドライン (Diagnosis and Therapy of Kawasaki Disease in Children. Circulation 87: 1776-1780, 1993)
なるべく 10 病日以内に IVIG と高用量アスピリン (80 ~ 100 mg/kg/日) を投与する。IVIG については 2g/kg を 12 時間以上かけて単回投与することが望ましいが、400 mg/kg/日の 4 日間投与でもよい。
- ・ カナダ小児科学会ガイドライン (Intravenous Immune Globulin Use in Children. Can Med Assoc J 146: 121-124, 1992)
川崎病の全患者に対し、10 病日以内に IVIG400 mg/kg/日を 4 日間、又は 2g/kg 単回投与することが望ましい。10 病日以降で確定診断がつかない場合であっても、発熱が続くなら IVIG を投与すべきである。
- ・ 米国家庭医学会ガイドライン (Kawasaki Disease. AFP 3093-3105, 1999)
2g/kg を 10 ~ 12 時間以上かけて 1 回投与する。
- ・ 日本小児循環器学会急性期川崎病治療ガイドライン (案、2002 年)
早期に大量の IVIG を単回ないしは分割で静注する。
2g/kg までの単回投与又は 200 ~ 400 mg/kg/日を 3 ~ 5 日間投与する。

6. 外国における 2g/kg 単回投与の承認状況

- ・ 米国：上述の AHA ガイドラインにあるように、Newburger らの報告(参考資料ト - 2、N Engl J Med 324: 1633-1639, 1991)に基づき、1991 年以後、急性期川崎病に対して、Iveegam EN (Baxter) Venoglobulin - S (Alpha) 等の 2g/kg の単回投与が承認されている。
- ・ 欧州：1991 年より分割投与とともに、1 又は 2g/kg の単回投与が承認されている。(欧州医薬品審査庁 (EMEA) の IVIG に関する共通製品概要 (Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIG). CPMP/BPWG/859/95 rev. 1, 29 June 2000) には、「1.6 ~ 2.0g/kg を 2 ~ 5 日に分割して投与するか、2g/kg を単回投与する。同時にアスピリン投与を行う。」と記載されている。)

7. 本邦での適応外使用の実状について

1993 年に AHA から出された急性期川崎病治療に対するガイドラインにおいて IVIG

2g/kg の単回投与が推奨されたのを受け、本邦でも 1990 年代後半から 1g/kg/日の 1 又は 2 日間投与、あるいは 2g/kg の単回投与による治療が急激に増加している。第 16 回 川崎病全国調査成績（1999～2000 年）では、1g/kg/日の 1 又は 2 日間投与、あるいは 2g/kg の単回投与の行われた割合が IVIG 療法全体の 39%を占めることが明らかとなった。

【急性期川崎病における IVIG 超大量単回投与の有効性】

急性期川崎病の冠動脈病変に対する IVIG の抑制効果について、これまでに承認されている 400mg/kg/日の 4 又は 5 日間投与と今回申請された 2g/kg 単回投与とで比較した結果を報告した論文が参考資料ト - 1 及び 2 として提出された。これら 2 編（*Pediatr Intern* 41: 1-7, 1999、*N Engl J Med* 324: 1633-1639, 1991）以外に、Barron らのイオン交換樹脂処理製剤を用いた 1g/kg 単回投与と 400mg/kg/日の 4 日間投与（いずれもアスピリン併用）の無作為化比較試験（参考資料ト - 11、*J Pediatr* 117: 638-644, 1990）及び鈴木らのスルホ化製剤を用いた 2g/kg 単回又は 1g/kg/日の 2 日間投与群と 400mg/kg/日の 5 日間投与群（アスピリンの併用は不明）の無作為化比較試験（参考資料ト - 7、*小児科臨床* 52: 179-182, 1999）があるが、いずれにおいても単回投与群（鈴木らの場合は 2g/kg 単回又は 1g/kg/日の 2 日間投与群）の方が分割投与群より発熱期間及び入院期間が有意に短く、冠動脈病変発生には両群間に差はみられていない。更に、河村らのアスピリン単独あるいはスルホ化製剤を用いた 400mg/kg/日の 3 日間投与又は 2g/kg 単回投与（いずれもアスピリン又はフルルビプロフェン併用）の非盲検非無作為化比較試験（参考資料ト - 12、*広島医学* 52: 829-834, 1999）木下らのポリエチレングリコール処理製剤を用いた 2g/kg 単回投与と 400mg/kg/日の 5 日間投与（いずれもフルルビプロフェン併用）の比較（参考資料ト - 13、*日本小児科学会雑誌* 102: 1166-1170, 1998）周藤ら及び尾内らの 400mg/kg/日の 5 日間投与と 2g/kg 単回投与（使用製剤は不明、アスピリンの併用は不明）の後方視的研究（参考資料ト - 9、*Prog Med* 17: 1829-1831, 1997；参考資料ト - 14、*小児の心身障害・疾病の予防と治療に関する研究*（平成 8 年度研究報告書）: 90-92, 1997）Hwang らのアスピリン単独、400mg/kg/日の 5 日間投与と 2g/kg 単回投与（使用製剤は不明。いずれもアスピリン併用）の後方視的研究（参考資料ト - 15、*Kaohsiung Journal of Medical Science* 12: 159-166, 1996）及び Yanagawa らの日本における川崎病疫学調査において 2g/kg/日投与された症例（使用製剤は不明、アスピリンの併用は不明）の解析結果（参考資料ト - 17、*Pediatr Cardiol* 20: 248-251, 1999）は、各々、超大量単回投与の場合には分割投与した場合より、解熱までの期間が短いこと（河村ら）冠動脈拡大抑制効果が高いこと（木下ら）体温及び CRP 値が低下し血清 IgG 値が上昇すること（周藤ら、尾内ら）臨床症状を早期に改善し、入院期間を短縮すること（Hwang ら）並びに心後遺症が少なかったこと（Yanagawa ら）を明らかにしたとしている。その他、単回投与と分割投与を比較した臨床研究として、富田ら（参考資料ト - 6、*日本小児科学会雑誌* 99: 1953-1959, 1995）飯島ら（参考資料ト - 23、*Prog Med* 15: 1170-1177, 1995）（これら 2 編は同一施設における同一症例を含む研究報告である）及び和田ら（参考資料ト - 8、*住友病院医学雑誌* 24: 92-97, 1997）の報告があるが（いずれもアスピリン併用）いずれも単回投与で発熱期間が短かったことを述べている。岩佐ら（参考資料ト - 4、*日本小児科学会雑誌* 100: 1381-1386, 1996）は独

自の冠動脈病変発生に関するリスクスコア（注 2）によりハイリスク児と判定された対象において、スルホ化製剤又はポリエチレングリコール処理製剤 400mg/kg/日を 3 又は 5 日間、1g/kg/日を 1 又は 2 日間あるいは 2g/kg を単回投与したとき（いずれもアスピリン併用）2g/kg 単回投与群は前 2 群より冠動脈病変発生の抑制効果が高かったことを報告している。

清沢ら（参考資料ト - 26、Prog Med 20: 1406-1410, 2000）及び伊藤ら（Prog Med 21: 1608-1611, 2001）は第 15 回川崎病全国調査をもとに疫学調査を行い、冠動脈障害発生率が 2g/kg 単回投与（110 例）では 1g/kg 単回投与（221 例）及び 400mg/kg/日の分割投与（1,237 例）に比し低かったことを報告している。

審査センターは、これまでに公表された学術論文からは、2g/kg の単回投与は 200mg/kg/日又は 400mg/kg/日の 5 日間の分割投与より有効であるとするのは妥当であると判断した。

（注 2） 岩佐が考案した High risk 児予知のスコアシステム

MCLS risk score

$$\begin{aligned} = & -1.537 \times 10^{-2} \times \text{月齢} \\ & + 1.004 \times \text{性別（男児の場合：1）} \\ & - 1.501 \times 10^{-2} \times \text{赤血球数（} 10^4/\text{mm}^3 \text{）} \\ & + 1.129 \times 10^{-1} \times \text{ヘマトクリット値（\%）} \\ & - 1.965 \times \text{血清アルブミン値（g/dL）} \\ & + 8.462 \end{aligned}$$

MCLS risk score を入院時より第 8 病日まで経日的に算出し、その値が 0 以上となったものを high risk 児、0 未満を low risk 児とした。

分割投与の必要性について

審査センターは、超大量単回投与が分割投与より治療効果に優れるとされていることから、分割投与の必要性について説明を求めた。申請者は、超大量単回投与が主要な用法・用量である欧米においても、依然分割投与が承認用法・用量として認められており、教科書やガイドラインにおいても超大量単回投与とともに分割投与が併記されていること、国内においても、超大量単回投与が増加しているとはいえ、分割投与も行われており、依然医療的なニーズがあると推定されることを説明した。

更に、審査センターは、具体的にどのような患者に対して分割投与が必要となるのか説明を求めた。これに対し、申請者は、単回投与と分割投与の使い分けに関する明解な指針はないが、分割投与が必要とされる対象は、原田スコアや各種臨床検査値等の川崎病の重症度や心機能の低下など患者の病態に基づいて決定され则认为られると回答した。また、分割投与では（特に軽症例において）投与途中で中止して総投与量を少なくできる利点もあると説明した。

超大量単回投与と分割投与の使い分けについては、申請者の回答にもあるように、明記された学術論文や資料はなく、専門協議での議論を踏まえ判断したいと考える。

2g/kg 単回投与の至適投与時期について

効能・効果に関連する使用上の注意において、「川崎病に用いる場合は、発病後 7 日以内

に投与することが望ましい」とされているが、発病後あまり時間が経過していない時期に投与した場合の有効性については、荻野ら（小児科診療 63: 692-698, 2000）がアンケート調査を実施し、3 病日以内の投与開始例と 8 病日以降の開始例で瘤形成の頻度が高かったと報告している。しかし、石井ら（小児科診療 64: 1159-1164, 2001）は、4 病日以内に IVIG 療法を実施した群と 5～9 病日に IVIG 療法を実施した群の治療効果を検討し、総有熱期間は 4 病日以内の群で短かったと報告している。これ以外に、早期に投与するより 5～7 病日に投与を開始した方が良かったとする報告もあり、至適投与時期と治療効果との関係について明確なエビデンスがあるとは言い難い。

更に、単回投与の至適投与時期について明記された学术论文や資料はなく、これについては専門協議での議論を踏まえ判断したいと考える。

用法・用量について

今回の申請は 200mg/kg/日の 5 日間投与に加え 2g/kg の単回投与の用法・用量の追加であるが、上述のように医療現場では 400mg/kg/日の 5 日間投与、1g/kg/日の 2 日間投与等もなされていることから、これらの用法・用量を追加する必要性について尋ねた。申請者は、400mg/kg/日の 5 日間投与については「ヴェノグロブリン - IH、献血ヴェノグロブリン - IH ヨシトミ」でのみ承認されている用法・用量であるが、医療現場では他の IVIG においても、400mg/kg/日の 5 日間投与が広く採用されるようになっていていると回答した。また、1g/kg/日の 1 又は 2 日間投与については医療上の必要性はあるように思われるが、有効性、利点に関する十分なエビデンスがなくその必要性を現時点で明言することはできないと回答している。これらの用法・用量を追加することの必要性については、専門協議での議論を踏まえ判断したいと考える。

また、申請時の用法・用量には、「点滴静注又は直接静注」とされていたが、今回申請の 2g/kg の単回投与においては直接静注は不可能と考えられること、及び「年齢及び症状について適宜増減する」とされていたが、増量した場合の有効性及び安全性を示す資料は提出されていないことから、これらについて適切に改めるよう求めたところ、急性期川崎病に対する 2g/kg 単回投与においては「点滴静注」する旨の記載に改められた。また、「5 日間投与の場合のみ、年齢及び症状について適宜増減する」こととされた。

追加投与について

IVIG 超大量単回投与によっても臨床症状や検査所見（CRP 値）の改善しない不応例があるが（参考資料ト - 30、Pediatr Intern 43: 211-217, 2001；参考資料ト - 31、小児慢性特定疾患治療研究事業の評価に関する研究(平成 9 年度研究報告書): 205-209, 1998；参考資料ト - 32、日本小児科学会雑誌 102: 16-22, 1998）これらの症例の中には更に 1g/kg 又は 2g/kg を追加投与することで改善が得られるものがあると報告されている（参考資料ト - 33、日本小児科学会雑誌 100: 1729-1734, 1996；参考資料ト - 34、小児看護 24: 177-188, 2001；参考資料ト - 35、Prog Med 17: 1834-1841, 1997）。

このような報告はあるものの、【急性期川崎病における IVIG 超大量単回投与の臨床的位置づけ】に記載した国内外の代表的な教科書には、IVIG を投与したにもかかわらず症状の改善がみられない場合には「IVIG の追加投与を行う」と記載されており、米国家庭医学会

の治療指針においても、不応例に対し IVIG2g/kg の追加投与を推奨しているが、その具体的な投与方法はいずれにおいても触れられていない。申請者は、IVIG 療法において冠動脈病変が発現し始める 10 病日までに IVIG の追加投与を完了させる必要があり、初回投与後も炎症が持続する場合には症例毎の臨床経過に応じて追加投与がなされているが、投与量や投与回数が施設ごとに試行的に決められているのが現状であると説明している。更に、追加投与の結果、効果がみられない場合又は再発した場合における、更なる追加投与の実施の必要性についても、難治例に対するプロトコル等はないと考えられることから、審査センターは、追加投与の要・不要を判断する時期、実際に追加投与される時期、追加投与の回数及び最大総投与量の限定の必要性等については専門協議での議論を踏まえ判断したいと考える。

製造方法の異なる製剤間の有効性の違いについて

スルホ化製剤、ポリエチレングリコール処理製剤及び pH4 処理酸性製剤の単回投与における有効性について比較した臨床試験成績が、牟田ら（参考資料ト - 80、日本小児科学会雑誌 106: 742-746, 2002）により報告されている。川崎病患者 142 例をスルホ化製剤（50 例）、ポリエチレングリコール処理製剤（36 例）又は pH4 処理酸性製剤（56 例）に無作為割り付けし、1g/kg（原田スコア 3 項目以下の症例）又は 2g/kg（原田スコア 4 項目以上の症例）を単回投与した結果（いずれもアスピリン併用）、不応例の割合や冠動脈病変の発生率において製剤間に差がなかったと報告されている。後方視的研究としては、岩佐らのスルホ化製剤（22 例）とポリエチレングリコール処理製剤（30 例）の単回投与（いずれもアスピリン又はフルルビプロフェン併用）を比較した成績（参考資料ト - 32、日本小児科学会雑誌 102: 16-22, 1998）及び今井らのスルホ化製剤（32 例）とポリエチレングリコール処理製剤（48 例）の単回投与（フルルビプロフェン併用は 4 例のみで、その詳細は不明）を比較した成績（参考資料ト - 24、日本小児臨床薬理学会雑誌 13: 153-155, 2000）が報告されているが、いずれにおいても冠動脈病変や発熱期間に有意差はなかったとされている。しかし、Iwasa ら（参考資料ト - 81、第 7 回国際川崎病シンポジウム抄録集: 105, 2001）は、先述の岩佐らの 2 製剤の比較を更に後方視的に分析した（スルホ化製剤（31 例）とポリエチレングリコール処理製剤（29 例））ところ、ハイリスクであるとされている男児においてはスルホ化製剤でポリエチレングリコール処理製剤より冠動脈病変発生率が高かったと報告している。

審査センターは、有効性に関する製剤間の差について、上述のような Iwasa ら（参考資料ト - 81、第 7 回国際川崎病シンポジウム抄録集: 105, 2001）の報告があるものの、症例数が少ないことから、製剤間に問題となるような差はないと考える。しかしながら、市販後においては更に情報を収集する必要があると考える。

【急性期川崎病における IVIG 超大量単回投与の安全性】

参考資料ト - 1 及び 2 において、2g/kg の単回投与と 400mg/kg を 4～5 日間投与した群（分割投与群）間での有害事象の発生率についての検討がなされている。Sato ら（参考資料ト - 1、Pediatr Intern 41: 1-7, 1999）は、単回投与群、分割投与群とも薬剤投与中及び投与後に副作用は認められなかったと報告し、Newburger ら（参考資料ト - 2、N Engl J Med

324: 1633-1639, 1991) は、副作用が両群併せて 2.7%に認められたが両群間で差はなかったこと、単回投与群の 6 例及び 4 日間投与群の 3 例にうっ血性心不全の発現や悪化がみられたこと、更に 4 日間投与群の 2 例にそう痒が出現したことを報告した。これら 2 編以外では、河村らの、アスピリン単独 (3 例) あるいはスルホ化製剤を用いた 400mg/kg/日の 3 日間投与 (18 例) 又は 2g/kg 単回投与 (15 例) (いずれもアスピリン併用) の検討 (参考資料ト - 12、広島医学 52: 829-834, 1999) の結果、好中球減少が 2g/kg 単回投与にのみ 6 例みられ、発熱、腹部膨満又は肝機能異常が 400mg/kg/日の 3 日間投与群及び 2g/kg 単回投与群の両方にみられたと報告されている。久野らは、アスピリン単独 (82 例) 主としてポリエチレングリコール及びヒドロキシエチルスターチ処理人免疫グロブリン (一部、スルホ化人免疫グロブリン、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを使用) を用いた 300mg/kg/日の 5 日間投与 (35 例) 又は 1g/kg 単回投与 (32 例) (いずれもアスピリン併用) の比較 (参考資料ト - 19、日本小児科学会雑誌 94: 97-102, 1990) を行い、1g/kg 単回投与群で 32 例中 4 例に四肢冷感、悪寒、軽度の呼吸困難などのアナフィラキシー様症状を認めたことを報告している。

審査センターは、これらの資料からは、2g/kg 単回投与と分割投与の間に副作用発現に関する大きな差はないと判断するが、1 又は 2g/kg 単回投与で容量負荷に伴ううっ血性心不全の発現や増悪がみられる可能性があることについて、文献や市販後調査により得られた情報及び注意喚起の必要性を申請者に尋ねた。申請者は、心不全発症の作用機序については現時点においては十分に解明されていないが、400mg/kg 以上の IVIG を大量投与した症例で心不全が報告されていることから、注意喚起のために使用上の注意の 1. 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、心不全を発症または悪化させるおそれがある]」との記載をする旨を回答した。

また、高齢者において IVIG による血栓・塞栓症の報告があること及び FDA においても血栓症発現の可能性に関して勧告が出されていること (2002 年 8 月 27 日、<http://www.fda.gov/cber/infosheets/igiv08702.htm>) から、全身の血管炎が病態とされる川崎病で IVIG を大量に使用するにあたり、改めて血栓症に対する注意を喚起する必要があるか申請者に見解を求めた。これに対し、申請者は、本剤では高齢者において、特に血栓・塞栓症の報告例は認められておらず、既に、添付文書の使用上の注意 1. 慎重投与の項に、「脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者 [大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓・塞栓症を起こすおそれがある。]」の記載があるため改めて追加の注意喚起を行わない旨回答した。

更に、単回投与により好中球減少やアナフィラキシー症状をきたす可能性があること、及び症例報告の中には追加投与により重篤な溶血性貧血 (参考資料ト - 75、Am J Hematol 63: 160-161, 2000) や腎不全、肝機能障害、DIC、不整脈をきたした症例 (参考資料ト - 70、小児科臨床 52: 199-202, 1999) があることから、用量増加に伴いどのような点について添付文書等で注意喚起する必要があるか、専門協議の内容を踏まえ判断したいと考える。

製造方法の異なる製剤間の安全性の違いについて

単回投与での製剤間の有害事象発生率の差をみた臨床試験として、牟田ら (参考資料ト

- 80、日本小児科学会雑誌 106: 742-746, 2002) の川崎病患者 142 例を対象にした無作為割り付け試験が報告されている。スルホ化製剤投与群 50 例、ポリエチレングリコール処理製剤投与群 36 例及び pH4 処理酸性製剤投与群 56 例 (いずれもアスピリン併用) で副作用の発現が検討され、ポリエチレングリコール処理製剤投与群で好中球減少及びショックが 1 例ずつ、pH4 処理酸性製剤投与群で発疹が 1 例みられたが、各群で安全性に差がなかったと報告された。荻野ら (参考資料ト - 83、Prog Med 16: 1817-1825, 1996) は IVIG 投与を受けた急性期川崎病患者 3,356 例 (スルホ化製剤投与群 2,467 例、ポリエチレングリコール処理製剤投与群 705 例、pH4 処理酸性製剤投与群 145 例、イオン交換樹脂処理製剤投与群 25 例、ペプシン処理製剤投与群 14 例。いずれも分割投与、アスピリン併用) に対してアンケート調査を行い、そのうち副作用の記載があった 50 例に対して、西岡らが 2 次アンケート調査を行って、製剤による副作用発現率を検討した (参考資料ト - 84、Prog Med 17: 1796-1802, 1997)。その結果、臨床検査値異常を含めた副作用の発現頻度は、ポリエチレングリコール処理製剤投与群 (39 例) でスルホ化製剤投与群 (9 例) 及び pH4 処理酸性製剤投与群 (1 例) に比し高いこと、チアノーゼ、悪寒・戦慄、顔面蒼白、けいれん、不安、不機嫌、四肢冷感等の重篤な症状がポリエチレングリコール処理製剤投与群 5 例及びスルホ化製剤投与群 1 例にみられたこと、並びに肝機能障害を中心とした臨床検査値異常がスルホ化製剤投与群に多くみられたことを報告した。

審査センターは、単回投与における安全性に関して、製剤間の同等性を評価できる資料が現時点では乏しいため確定的な判断を下すことは困難であるが、川崎病に対する本剤のリスク/ベネフィット、適応外使用の状況及び市販後の成績では他の IVIG 製剤と比較して大きな問題はないことを考慮すると、今回申請された超大量単回投与の承認を否とするだけの問題はないと考える。しかしながら、今回の申請内容は小児を対象とすること及び短期間に大量投与されることを踏まえると、本用法・用量の承認後には、更に市販後の情報を収集する必要があると考える。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び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

本剤については、平成 11 年 2 月 1 日付け 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、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。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

本剤については、平成 11 年 2 月 1 日付け 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、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。

4. 総合評価

審査センターは、以上のような審査を行った結果、急性期川崎病における IVIG 2g/kg の単回投与の有効性は医学薬学上の公知であると考えられることから、本申請の用法・用量について承認して差し支えないと判断する。ただし、IVIG 治療における 2g/kg 単回投与の至適投与時期、分割投与と単回投与の使い分け、並びに追加投与の回数及び最大総投与量

の限定の必要性については、現在提出されている資料からは明らかとは言えないことから、これらについては専門協議での議論を踏まえ判断したいと考える。更に、今回の申請内容は小児を対象とすること及び短期間に大量投与されることを踏まえると、承認後には、単回投与の至適投与時期に関する情報、分割投与と単回投与の使い分けに関する情報、追加投与により総投与量が多くなった場合の有害事象に関する情報、超大量単回投与の比較対照として分割投与における有効性、安全性に関する情報も含めて、市販後において更に情報を収集する必要があると考える。

審査報告(2)

平成 15 年 5 月 9 日

1. 申請品目

[販 売 名]	献血ベニロン - I
[一 般 名]	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申 請 者]	財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 13 年 11 月 30 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

「川崎病急性期治療のガイドライン」について

平成 15 年 2 月 21 日付けで、日本小児循環器学会により「川崎病急性期治療のガイドライン」が公表された。現時点で最も信頼できる抗炎症療法として IVIG 療法が挙げられており、その用法・用量は 2g/kg/日を 1 日、1g/kg/日を 1 日又は 2 日連続、200～400mg/kg を 3～5 日間 (分割投与) とされている。

また、IVIG 療法開始後 24～48 時間においても不応であった例が、急性期患者の 15～25% 程度に見られるが、これら IVIG 不応例の治療選択として、IVIG の 1g/kg/日ないし 2g/kg/日の単回投与の追加が最も多く行われている旨記載されている。

有効性について

2g/kg 単回投与の有効性は、200 又は 400mg/kg/日の 5 日間分割投与のそれと同等以上であると申請者の主張を妥当とした審査センターの判断は専門委員からも支持された。ただし、2g/kg の単回投与が増加しているとはいえ、依然分割投与も行われており (川崎病研究班により実施された第 16 回川崎病全国調査成績 (小児科診療 65: 673-678, 2002) では川崎病急性期の IVIG 療法の約 58%)、2g/kg 単回投与の承認後も、冠動脈障害発生リスクが低いと考えられる症例に対し、医療的なニーズがあると考えられることから、2g/kg 単回投与と分割投与共に用法・用量とし、その使い分けについては臨床現場で担当医師が患者の症状に応じて判断することとされた。また、単回投与の投与時期についての注意としては、現行の < 効能・効果に関連する使用上の注意 > に「川崎病に用いる場合には、発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい」と記載していることで問題ないとされた。

追加投与については、初回投与での不応例に対して他に有効な治療法が確立されていないことから、その必要性を認めるものの、追加投与の基準や投与方法等については臨床現場で担当医師が患者の症状に応じて判断することとされた。なお、追加投与が安易に実施されないように何らかの方策を図る必要があることから、重要な基本的注意の項に「川崎病の患児における追加投与は、本剤投与による効果不十分 (発熱の持続等) で、症状の改

善がみられない等、必要と思われる時のみに行うこと。(本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない。)」と追加記載することとなった。

今回の申請は、既承認の用法・用量である 200mg/kg/日の 5 日間投与に加え、2g/kg の単回投与の用法・用量を追加するものであるが、第 16 回川崎病全国調査成績(小児科診療 65: 673-678, 2002)によると、医療現場では 1g/kg/日の 1 又は 2 日間投与等もなされており、IVIIG 療法の約 25%を占める。1g/kg/日の 1 又は 2 日間投与の有効性を示すエビデンスは、2g/kg 単回投与及び 200 又は 400mg/kg/日の 5 日間投与に比べ不十分であるものの、2g/kg 単回投与での用量負荷に懸念のある心臓障害が認められる患者などに対しては 1g/kg/日の 1 又は 2 日間投与が行われていると考えられること等から、1g/kg/日の投与も可能となるよう用法・用量に「1 回投与の場合は適宜減量する」と追記されることとなった。

なお、製造方法の異なる製剤間の有効性の違いについて、現時点で得られた情報からは特段問題となるような差はないと考えられるものの、審査センターは、IVIIG 製剤について今回の用法・用量追加を申請している 4 社((財)化学及血清療法研究所、日本製薬(株)、バイエル薬品(株)、(株)ベネシス)で同一プロトコルを用いた市販後の使用成績調査を実施し、単回投与の至適投与時期、分割投与と単回投与の使い分け、追加投与により総投与量が増大した場合の有害事象、投与方法(2g/kg 単回投与、分割投与)と有効性との関係等に関する情報を収集するとともに、製剤間の有効性の違いについても検討するよう申請者に求めた。

製造方法の異なる製剤間の安全性の違いについて

IVIIG の急性期川崎病に対する再審査の結果(別紙参照)、ポリエチレングリコール処理製剤では他の製剤と比較して、重篤な副作用の発現頻度や、ショック及びショックが疑われる症状のリスクが高い可能性が示唆された。更に、西岡らは、臨床検査値異常を含めた副作用の発現頻度は、ポリエチレングリコール処理製剤投与群が、スルホ化製剤投与群及び pH4 処理酸性製剤投与群に比し高く、チアノーゼ、悪寒・戦慄、顔面蒼白、けいれん、不安、不機嫌、四肢冷感等の重篤な症状がポリエチレングリコール処理製剤投与群にみられたこと等を報告しており(Prog Med 17: 1796-1802, 1997、審査報告(1)ト項参照)、清沢らも、文献調査により、副作用発現率がペプシン処理製剤及びスルホ化製剤に比べ、ポリエチレングリコール処理製剤で高い傾向にあることを報告している(Prog Med 10: 39-47, 1990)。

一方、急性期川崎病の使用成績調査における副作用全体の発現率は必ずしもポリエチレングリコール処理製剤で多いとは言えず、また、各製剤間で副作用発現率に有意差は認められていないとする報告も見られる(日本小児科学会雑誌 106: 742-746, 2002、小児科臨床 50: 1771-1780, 1997)。

ポリエチレングリコール処理製剤(「献血グロベニン - I - ニチャク」及び「献血ヴェノグロブリン - IH ヨシトミ、ヴェノグロブリン - IH」)を申請した日本製薬(株)及び(株)ベネシスは、西岡らの報告は、製剤間の副作用の発現頻度を客観的に評価できないとし、また、海外で、特にポリエチレングリコール処理製剤で特徴的に発現頻度が異なる有害事象があるとの判断には至っておらず、Venoglobulin-I 及び Venoglobulin-S (ウイルス不活化法が異なる点を除き、ヴェノグロブリン-IH と同一の方法で製造された凍結乾燥製剤及び

液状製剤)においてもショックの報告はないと説明した。更に、ポリエチレングリコール処理製剤 (Venoglobulin-I 又は Iveegam) 間で安全性を比較検討した臨床試験成績の報告 (J Pediatr 126: 1000-1003, 1995) はあるが、製剤のポリエチレングリコール含量と安全性との関連を考察することは困難と説明した。

審査センターは、可能な限りショック等の副作用軽減のための措置を取ること、及び再審査におけるショック等の発現率について情報提供することを 4 社に求めた。

これに対し、日本製薬 (株) 及び (株) ベネシスは、川崎病の効能・効果の追加承認以降、一旦はショックやチアノーゼの副作用報告が増加したが、投与速度を緩徐な条件に変更したところ、ショックの報告件数が半減したことから、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を、更に慎重な条件に変更することで、ショック等の発現防止に努めたいと回答した。審査センターは、投与速度をより緩徐にすることで必ずしもポリエチレングリコール処理製剤によるショック等の発現頻度を他製剤と同程度に低くすることが可能であるか、現時点では判断できないが、少なくとも副作用が増大するとは考えにくいことから、投与速度をより緩徐にすることについては特段の問題はないと判断した。一方、本剤及び「ポリグロビン N」については、目安となる投与時間を明示すべきとの専門委員の指摘を踏まえ、投与速度を「初日の投与開始から 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よい。川崎病に対し 2,000mg (40mL) /kg を 1 回で投与する場合は、基本的にはの投与速度を遵守することとするが、12 時間以上かけて点滴静注すること。」と変更した。なお、本申請承認後に、ショックの発現と投与速度との関係を明らかにするために、各製剤 (4 社) ともにこれを重点調査項目とした使用成績調査を実施することとした。

また、小児がショック等の重篤な副作用のハイリスク集団であると考えられることから、4 社ともに重要な基本的注意に「特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。」と追加記載し注意喚起することとした。

副作用の発現状況を情報提供することについては、急性期川崎病の効能・効果のみ各製剤 (4 社) とも比較的近い時期に使用成績調査が実施されており、他の効能・効果を対象とした使用成績調査に比べ新しい報告であるため、収集された副作用情報の信頼性に大きな違いがないと考えられることから、各製剤 (4 社) ごとに、急性期川崎病を対象とした使用成績調査におけるショック等の副作用の発現状況を添付文書の副作用の項に記載することとした。

審査センターは、上記のように製造方法の異なる製剤間で安全性に違いがある可能性を検討する必要があると考えられること、今回の申請は重篤な副作用のハイリスク集団である小児が対象であること及び短期間に大量の IVIG が投与されることから、「急性期川崎病治療における 2,000mg/kg 体重 1 回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること」という承認条件を付することが適切であると判断した。なお、市販後調査の実施にあたっては、IVIG 製剤について今般の用法・用量の追加を申請した 4 社で同一プロトコルを用い、特に心不全の発現頻度、ショックの発現と投与速度との関係、溶血性貧血の発現状況等を重点調査項目とし、製剤間の安全性の違いについて検討するとともに、得られた情報を適宜審査センターに報告するよう申請者に求めた。

3. 総合評価

審査センターは、以上のような審査を行った結果、急性期川崎病における IVIG 2g/kg の単回投与の有効性は医学薬学上の公知であると考えられることから、本申請の用法・用量について承認して差し支えないと判断する。

しかしながら、製造方法の異なる製剤について有効性及び安全性を比較検討する必要があると考えられること、今回の申請は IVIG の重篤な副作用のハイリスク集団である小児が対象であること及び短期間に大量投与されることを踏まえると、承認に際して「急性期川崎病治療における 2,000mg/kg 体重 1 回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること」という承認条件を付し、申請者間で同一プロトコルを用いた使用成績調査を実施し、得られた情報を適宜審査センターに報告する必要があると考える。