

審査報告書

平成 22 年 4 月 14 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係る医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	献血ベニロンーI 静注用 2500mg (献血ベニロンーI から変更)
[一 般 名]	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申 請 者 名]	一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 20 年 3 月 14 日
[剤形・含量]	1 バイアル中、スルホ化人免疫グロブリン G 2500mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請 本申請については、当初「献血ベニロンーI」(500mg、1,000mg、2,500mg 及び 5,000mg を含有する 4 規格の製剤)に係る承認事項一部変更承認申請として申請されていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号 厚生省医薬安全局長通知) に基づき、「献血ベニロンーI」の販売名が「献血ベニロンーI 静注用 500mg」、「献血ベニロンーI 静注用 1000mg」、「献血ベニロンーI 静注用 2500mg」及び「献血ベニロンーI 静注用 5000mg」に変更されたため、「献血ベニロンーI 静注用 2500mg」に係る承認事項一部変更承認申請に差し換えられたものである。本申請の審査に際しては、「献血ベニロンーI 静注用 500mg」、「献血ベニロンーI 静注用 1000mg」及び「献血ベニロンーI 静注用 5000mg」についても、併せて審査が行われている。
[審査担当部]	生物系審査第一部

審査結果

平成 22 年 4 月 14 日

[販 売 名] 献血ベニロシーI 静注用 2500mg (献血ベニロシーI から変更)
[一 般 名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申 請 者 名] 一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 20 年 3 月 14 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の低又は無ガンマグロブリン血症に対する申請用法・用量の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤の低又は無ガンマグロブリン血症に対する効能・効果については、以下の用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[用法・用量] (下線は今回変更部分)

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

通常、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

(2) 重症感染症における抗生物質との併用

通常、成人に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500～5,000mg (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、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(3) 特発性血小板減少性紫斑病

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200～400mg (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。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(4) 川崎病

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。

(5) ギラン・バレー症候群

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。

(6) チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。

審査報告 (1)

平成 22 年 3 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名]	献血ベニロンーI (申請時)
[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 20 年 3 月 14 日
[剤形・含量]	1 バイアル中、スルホ化人免疫グロブリン G 500mg、同 1,000mg、同 2,500mg、同 5,000mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果 ¹⁾]	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]	(下線は今回変更部分) 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) <u>低又は無ガンマグロブリン血症</u> <u>通常、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 200~600mg/kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、症状によって適宜増減する。</u> (2) <u>重症感染症における抗生物質との併用</u> 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、年齢及び症状に応じて適宜増減する。 (3) <u>特発性血小板減少性紫斑病</u> 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 日間使用しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。 (4) <u>川崎病</u> 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、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。 (5) <u>ギラン・バレー症候群</u> 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。

II. 提出された資料の概略及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略

¹⁾平成 22 年 1 月 20 日に「次の疾患における神経障害の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る) チャーグ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎」に対する効能追加が承認された。

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

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」）（以下、「本剤」）は、Cohnの低温エタノール分画法で得た免疫グロブリンG（以下、「IgG」）画分をスルホ化处理して製造される完全分子型の静注用免疫グロブリン（intravenous immunoglobulin、以下、「IVIG」）製剤であり、開発の経緯は下表のとおりである。

表 本剤の開発の経緯

1979年5月	「ベニロン」（輸入血漿を使用した製剤）が、「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・効果とし承認を取得。
1985年4月	「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）」の効能追加。
1990年9月	「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）」の効能追加。
1991年7月	国内血漿を使用した製剤として、「献血ベニロン-I」の承認を取得。
2000年12月	「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」の効能追加。
2003年7月	川崎病の急性期に対する大量療法（2,000mg/kg、1回）の新用量を取得。
2009年6月	医療事故防止のための販売名変更により代替新規申請を行い、「献血ベニロン-I 静注用 500mg」、「同静注用 1000mg」、「同静注用 2500mg」、「同静注用 5000mg」として承認を取得。
2010年1月	「次の疾患における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）チャージ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎」の効能追加。

低・無ガンマグロブリン血症は、抗体産生不全等を原因とした血清IgG値の低下を主病態とする免疫不全症であり、易感染性、反復感染、感染症の重症化・遷延、日和見感染、発癌等を特徴とする。病因によりX連鎖無ガンマグロブリン血症（X-linked agammaglobulinemia、以下、「XLA」）や重症複合型免疫不全症（severe combined immunodeficiency、以下、「SCID」）等の原発性免疫不全症（primary immunodeficiency、以下、「PID」）と、抗体産生不全を伴う悪性腫瘍や蛋白漏出性胃腸症、ネフローゼ症候群、ヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV」）感染症、臓器移植等による続発性免疫不全症（secondary immunodeficiency、以下、「SID」）に大別される。

IVIG製剤は低・無ガンマグロブリン血症治療薬として1980年代より広く使用されてきた。本邦における低・無ガンマグロブリン血症に対するIVIG製剤の既承認用法・用量は、成人に対しては2,500～5,000mg、小児に対しては、50～150mg/kg又は100～150mg/kgである²。一方、海外のガイドラインでは用法・用量に成人、小児の区別はなく、米国では200～600mg/kg/3～4週（CTD5.4.28）、欧州では200～800mg/kg/月とし、血清IgGトラフ値（反復投与時の投与直前の血清IgG値）を600mg/dL以上に維持するよう推奨されている（CTD5.4.29-1及び5.4.29-2）。本邦では、近年のIVIG療法の普及により、感染症罹患率や入院回数が減少し、成人に達する患者が増加しているが、既承認の用量（体重50kgの患者で50～100mg/kgに相当）では肺炎、気管支拡張症等の慢性肺疾患、反復する中耳炎等、感染症のコントロールが十分にできず（CTD5.4.7）、「原発性免疫不全症候群に関する調査研究班」による実態調査（2006年7月実施）等においても、臨床現場では多くの場合で欧米の用法・用量を参考に投与量が決定されているという実態が確認されている。

以上の状況を踏まえ、2005年6月30日に患者団体である「つばさの会」から、2006年1月7日に日本小児感染症学会から、低・無ガンマグロブリン血症に対する用量増量に係る要望書が厚生労働大臣宛にそれぞれ提出された。これを受け、本邦におけるIVIG製剤の製造販売業者6社（株式会社ベネシス、財団法人化学及血清療法研究所、日本製薬株式会社、日本赤十字社、CSLベーリング株式会社³及びバクスター株式会社）及び販売業者1社（帝人ファーマ株式会社）で協議した結果、低・無ガンマグロブリン血症に対する用法・用量を「200～600mg/kg、3～4週間隔」とすることは医学薬学上公知であるとして、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付研第4号及び医薬審第104号、厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）（以下、「適

² 献血ヴェノグロブリン-IHヨシトミ及び献血グロベニン-Iーニチャクは100～150mg/kg。その他の製剤は50～150mg/kg。

³ 選任製造販売業者。なお、外国特例承認取得者はCSL Behring AGである。

応外通知」)に基づき、新たに試験を実施することなく、製造販売業者 6 社からそれぞれ申請が行われた。

本一部変更承認申請は、新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本一部変更承認申請に際し、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

本一部変更承認申請に際し、新たな資料は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本一部変更承認申請に際し、新たな臨床試験は実施されず、国内外のガイドライン及び治療指針 6 篇 (CTD5.4.26～5.4.31)、教科書 8 篇 (CTD5.4.43～5.4.49 及び 5.4.51)、総説 7 報 (CTD5.4.19～5.4.25)、原発性免疫不全症候群に関する調査研究報告書 1 報 (CTD5.4.25)、国内での IVIG 使用実態調査 4 報 (CTD5.4.15、5.4.50、5.4.52 及び 5.4.53)、公表文献 21 報 (CTD5.4.2～5.4.14、5.4.16～5.4.18、5.4.60～5.4.64) 及び申請された 6 製剤 (以下、「申請製剤」) の副作用の発現状況に関する資料が参考資料として提出され、機構は各内容を確認した上でその概要を以下に記載した。

(1) 提出された個々の参考資料

1) 国内外のガイドライン及び治療指針

① 日本：「難病の診断と治療指針 第 3 版 (疾病対策研究会 東京六法出版, 2005)」 (CTD5.4.26)

PID による低・無ガンマグロブリン血症では、IVIG 製剤による補充療法が不可欠である。気管支拡張症等の肺合併症の進行を防ぐには、適正な抗生物質治療に加え、血清 IgG トラフ値を 400mg/dL 以上に維持することが望ましく、3～4 週毎に 400mg/kg を投与する。

② 日本：「難病情報センター 原発性免疫不全症候群 診断・治療指針 HP (難病情報センター)」 (http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/031_i.htm#1) (CTD5.4.27)

PID による低・無ガンマグロブリン血症を呈する場合は、IVIG 製剤による補充療法が不可欠である。気管支拡張症等の肺合併症の進行を防ぐには、適正な抗菌薬治療に加え、血清 IgG トラフ値を 500mg/dL 程度に維持することが望ましく、3～4 週毎に 200～600mg/kg (平均 400mg/kg) を投与する。

③ 米国：「Guidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency, June 2008 (米国食品医薬品局、以下、「FDA」)」 (CTD5.4.28)

過去の報告から PID 患者における重症感染症の発生頻度は 4 回/年/人以上と考えられるが、既承認の IVIG 製剤を 3～4 週毎に 200～600mg/kg で投与することにより、重症感染症の発生頻度を 0.5 回/年/人未満に低下させることが知られている。

④ 欧州：「Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), 2004 及び 2009 (欧州医薬品庁)」 (CTD5.4.29-1 及び 5.4.29-2)

IVIG 製剤 (断片化 IgG や化学修飾 IgG 除く) の用法・用量は表 1 のとおりである。

表 1 欧州ガイドラインにおける IVIG 製剤の用法・用量 (PID、SID 関連のみ)

現在のガイドライン [CTD5.4.29-1]		新ガイドライン (ドラフト) [CTD5.4.29-2]	
対 象	用法・用量	対 象	用法・用量
PID	開始時 400~800mg/kg、その後 200~800mg/kg。2~4 週毎に投与。IgG トラフ値は少なくとも 4~6g/L。	PID	変更なし
SID (CLL ¹ 、骨髄腫)	200~400mg/kg。3~4 週毎に投与。	SID (CLL、MM ²)	変更なし
小児 HIV	200~400mg/kg。3~4 週毎に投与。	小児と 青年期 HIV	変更なし
同種 BMT ³	500mg/kg/週を移植の 7 日前に開始し移植後 3 か月まで行い、その後、抗体産生が正常レベルに回復するまで、500mg/kg/月を投与する。(GVHD と細菌感染の予防)	同種 HSCT ⁴ 後の 低ガンマグロブリン血症 (<4g/L)	200~400mg/kg。3~4 週毎に投与。IgG トラフ値は 5g/L 以上。

CLL¹: 慢性リンパ性白血病、MM²: 多発性骨髄腫、BMT³: 骨髄移植、HSCT⁴: 造血幹細胞移植

- ⑤ 米国: 「Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Recommendations of CDC, the infectious disease society of America, and the American society of blood and marrow transplantation」 (MMWR Recomm Rep 49:1-128, 2000) (CTD5.4.30)

HSCT後の移植片対宿主病 (以下、「GVHD」) の予防ではなく、細菌感染予防を目的にIVIG製剤のルーチン投与は行うべきではない。ただし、移植後 100 日以内に低ガンマグロブリン血症 (IgG < 400mg/dL) を認める場合には、細菌感染予防のためにIVIG製剤を投与することを推奨する (エビデンスグレードCIII⁴)。また、HSCT施行患者におけるIVIGの半減期は 1~10 日と、健常成人の 18~23 日に比して短いので、非HSCT施行患者に対する治療法よりも高用量、頻回で投与してよい。さらに、感染症を合併した場合はIVIGの分解が促進されるので、個々の患者において血清IgGトラフ値を 400~500mg/dLに保つように調節する必要がある (エビデンスグレードBII⁵)。

- ⑥ 日本: 「造血細胞移植ガイドライン-移植後早期の感染管理 (日本造血細胞移植学会)」 (JSHCT monograph 3:1-24, 2000) (CTD5.4.31)

細菌感染予防のための IVIG 製剤のルーチン投与は不要である。しかし、低ガンマグロブリン血症 (IgG < 400mg/dL) のある移植患者においては、細菌感染を防ぐために予防投与してもよい。

2) 国内外の標準的教科書⁶

- ① 「Immunologic Disorders in Infants & Children 5th ed」 (Elsevier Saunders, 2004) (CTD5.4.47 及び 4.51)

高用量の IVIG (400~600mg/kg/月) の 3~4 週毎の投与は、以前の推奨量、感染頻度の低下、抗生物質の必要性の減少、肺機能の改善効果において優れていた。血清 IgG トラフ値は 400mg/dL 又は 500mg/dL 以上に維持すべきであり、そのためには IVIG 製剤を 400~600mg/kg/月で 3~4 週毎に投与する必要がある。

- ② 「Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed」 (McGraw-Hill, 2008) (CTD5.4.48)

IgG 補充療法は、繰り返し感染があり、血清 IgG が低下している抗体欠損症患者の基本的治療法である。患者の血清 IgG 濃度を 5.0g/L 以上に維持すれば、全身性感染症の大部分を予防することができる。この血清 IgG 濃度を達成するには、通常、400~500mg/kg の IgG を 3~4 週間隔で静脈内注射する。

⁴ C: Insufficient evidence for efficacy; or efficacy dose not outweigh possible adverse consequences (e.g., drug toxicity or interactions) or cost of chemoprophylaxis or alternative approaches. III: Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experiences, descriptive studies, or reports of expert committees.

⁵ B: Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefits. II: Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments.

⁶ 「静注用免疫グロブリン製剤ハンドブック」 (メディカルレビュー社, 2006) (CTD5.4.45) は標準的教科書に該当しないと判断し、記載を省略した。

③「Primary Immunodeficiency Diseases [Molecular and Genetic Approach] 2nd ed」(Oxford University Press, 2007) (CTD5.4.49)

幾つかの臨床研究により、高用量の IVIG 投与(400～800mg/kg/月)が、自覚症状の改善、入院頻度の減少、胸部画像所見の改善、肺機能の正常化、重症/軽症の感染症の減少の観点で、低用量の IVIG 投与(100～200mg/kg/月)より優れていることが示されている。IVIG 療法の目的は、感染症予防のために十分な血清 IgG トラフ値を維持することであり、血清 IgG トラフ値は正常レベル又は少なくとも 400mg/dL に維持することが推奨される。通常、400mg/kg、1 か月間隔の投与から開始するが、治療開始時には IgG 濃度を早く上げるために追加投与を行う。

④「小児科学 第2版」(医学書院, 2002) (CTD5.4.43)

抗体産生不全を主とする免疫不全症に対する IgG の補充にあたっては、補充前の血清 IgG 値を 400～500mg/dL に保つように、3～4 週毎に IVIG 製剤を 200～400mg/kg 点滴静注することが推奨される。

⑤「標準小児科学 第5版」(医学書院, 2003) (CTD5.4.44)

XLA の治療として、半減期の長い、いわゆる intact の IVIG 製剤を 1 回量 100～200mg/kg 投与して、血清 IgG 値が最低 200mg/dL 以上を維持するように定期的に(大体 4 週間毎)補充するのが従来からの基本であるが、近年、長期予後の観点からトラフ値をもっと引き上げるほうがよい(300～500mg/dL)との傾向が強くなっている。

⑥「今日の治療指針」(医学書院, 2008) (CTD5.4.46)

低・無ガンマグロブリン血症を呈する PID における IgG 補充療法として、3～4 週毎に 200～400mg/kg の IgG 製剤を点滴静注する。血清 IgG 値トラフ値を 400～500mg/dL 以上に保つ必要があるが、それ以上の投与が必要な例もある。

3) 国内外の総説及び公表文献等

表 2 に示す総説及び公表文献等が参考資料として提出された。

表 2 参考資料として提出された総説及び公表文献一覧

CTD 資料番号	タイトル	出典
PID に関する公表文献		
5.4.2	Treatment of primary humoral immunodeficiency disease with intravenous (pH4.0 treated) gammaglobulin	<i>Immunohemotherapy: A Guide to Immunoglobulin Prophylaxis and Therapy</i> 283-90, 1981
5.4.3	Comparison of high-dose and low-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency diseases	<i>Am J Med</i> 76 :78-82, 1984
5.4.4	Efficacy and safety of high-dose intravenous immune globulin therapy for antibody deficiency syndromes	<i>Am J Med</i> 76 :83-90, 1984
5.4.5	High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease	<i>Lancet</i> 329 :1075-7, 1987
5.4.6	Replacement therapy with high dose intravenous gamma-globulin improves chronic sinopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia	<i>Pediatr Infect Dis J</i> 7 :S92-6, 1988
5.4.7	成人期に達した先天性無(低)ガンマグロブリン血症患者の長期観察経過—呼吸機能障害を中心に—	厚生省特定疾患原発性免疫不全症候群 昭和 62 年報告書 141-6, 1988
5.4.8	High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia	<i>Am J Dis Child</i> 146 :335-9, 1992
5.4.9	Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency	<i>Inflammation</i> 20 :353-9, 1996
5.4.10	The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia: A randomized, double-blind, multicenter crossover trial	<i>Ann Intern Med</i> 135 :165-74, 2001
5.4.11	Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency	<i>J Allergy Clin Immunol</i> 9 :1001-4, 2002
5.4.12	Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blinded trial	<i>Int Immunopharmacol</i> 3 :1325-33, 2003
5.4.13	Octagam 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in	<i>J Clin Immunol</i> 24 :309-14, 2004

	subjects with primary immunodeficiency diseases	
5.4.14	Safety, efficacy, and pharmacokinetics of Flebogamma 5% [immune globulin intravenous (human)] for replacement therapy in primary immunodeficiency diseases	<i>J Clin Immunol</i> 24 :389-96, 2004
国内での IVIG 使用実態調査		
5.4.15	X 連鎖無 γ -グロブリン血症における γ -グロブリン置換療法	<i>日本臨床免疫学会会誌</i> 25 :337-43, 2002
その他の臨床文献 (BMT、CLL、小児 HIV 感染症)		
5.4.16	Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation	<i>N Engl J Med</i> 323 :705-12, 1990
5.4.17	Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia	<i>N Engl J Med</i> 319 :902-7, 1988
5.4.18	Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection	<i>N Engl J Med</i> 325 :73-80, 1991
5.4.60	小児慢性疾患の長期経過とケア：成育医療の視点から 免疫疾患	<i>日本小児科学会雑誌</i> 106 :1589-93, 2002
5.4.61	Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial	<i>Ann Intern Med</i> 139 :8-18, 2003
5.4.62	Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis	<i>J Clin Oncol</i> 27 :770-81, 2009
5.4.63	Prophylactic intravenous immunoglobulin does not have a role in hematopoietic stem-cell transplantation: Is the evidence clear?	<i>J Clin Oncol</i> 27 :2296, 2009
5.4.64	Reply to N. Reddy et al.	<i>J Clin Oncol</i> 27 :2297, 2009
総説		
5.4.19	The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases	<i>N Engl J Med</i> 325 :110-7, 1991
5.4.20	難病の最新情報—疫学から臨床・ケアまで—第 1 版	難病の最新情報—疫学から臨床・ケアまで—第 1 版 61-3, 2000
5.4.21	Use of IGIV (IVIG) in primary immunodeficiency 2005 Up To Date	www.uptodate.com
5.4.22	血液疾患に対するガンマグロブリン大量療法～その有効性と安全性～2.低ガンマグロブリン血症	<i>血液フロンティア</i> 17 :31-7, 2007
5.4.23	Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology	<i>J Allergy Clin Immunol</i> 117 :S525-53, 2006
5.4.24	Clinical and investigational considerations for the use of IGIV therapy	<i>Am J Health-Syst Pharm</i> 62 :S12-8, 2005
5.4.25	原発性免疫不全症候群に関する調査研究	原発性免疫不全症候群に関する調査研究 平成 15 年度総括・分担研究報告書 (平成 16 年 3 月)

<審査の概略>

機構は、以下の検討を行った結果、国内外のガイドライン、標準的教科書、公表文献及び使用実績の内容から、低・無ガンマグロブリン血症に対して、本剤の申請用法・用量における使用実績が蓄積されており、用法・用量を「200～600mg/kg、3～4 週間隔」とすることについては一定の評価がなされているものと判断した。なお、提出された資料には、申請内容と直接関係しない文献も含まれることから、以下の検討では主に用法・用量に関する記載のある文献を参考に用いた。

(1) 公知申請の該当性について

機構は、低・無ガンマグロブリン血症患者に対する本剤の申請用法・用量について、申請者により選択・提出された国内外の公表文献、ガイドライン、標準的教科書及び使用実績等の適切性について以下のとおり確認し、提出された資料に基づく公知申請の該当性に特段の問題はないものと判断した。

申請者は、低・無ガンマグロブリン血症に対する IVIG 製剤の有効性及び安全性を示す資料として、i) 「免疫グロブリン療法」と ii) 「原発性免疫不全症候群」、「低ガンマグロブリン血症」又は「無ガンマグロブリン血症」の組み合わせで文献検索した中から、適応外通知における記載「国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文又は国際機関で評価された総説等」への該当性及び以下の 2 点に基づき総説 7 報を含む 29 報 (CTD5.4.2～5.4.25 及び 5.4.60～5.4.64) を選択し参考資料として提出した。

- ① 低・無ガンマグロブリン血症に対する IVIG 製剤の用法・用量、有効性及び安全性に関するもの。
- ② 臨床試験に関する文献については、IVIG 製剤の用法・用量と血清 IgG 値や感染症状との関連性について検討されているもの。

そのうち、「X 連鎖無 γ -グロブリン血症における γ -グロブリン置換療法」（日本臨床免疫学会会誌 25:337-43, 2002）（CTD5.4.15）は国内の使用実態調査に関する資料として、「難病の最新情報－疫学から臨床・ケアまで－第 1 版」（CTD5.4.20）、「血液疾患に対するガンマグロブリン大量療法～その有効性と安全性～2.低ガンマグロブリン血症」（血液フロンティア 17:31-7, 2007）（CTD5.4.22）及び「原発性免疫不全症候群に関する調査研究（平成 15 年度総括・分担研究報告書 平成 16 年 3 月）」（CTD5.4.25）は総説として提出されている。

機構は、これらの文献は適応外通知における「国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文又は国際機関で評価された総説等」に該当しないが、内容は厚生労働省難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」の研究報告書に基づくものであり、本邦の PID に対する IVIG 製剤の使用実態を示す資料として扱うこととして差し支えないと判断した。

機構は、申請された用法・用量の変更は、PID や SID 等の疾患により区別することなく、低・無ガンマグロブリン血症が対象とされているが、本邦における使用実態に関する資料は PID のみ提出されていたことから、SID の使用実態についても申請者に説明を求めた。

申請者は、SID のうち IVIG 製剤が使用される代表的疾患である HSCT 後の使用実態を明らかにするため、小児及び成人を対象としたアンケート調査をそれぞれ日本小児血液学会及び日本造血細胞移植学会に依頼した。調査の結果、小児では、回答の得られた全施設（10 施設）で同種 HSCT 後の低ガンマグロブリン血症に対して IVIG 製剤（50～200mg/kg/週：4 週換算で 200～800mg/kg）が投与されていた（CTD5.4.52）。また、成人でも、回答の得られた 68.1%（124/182 施設）で IVIG 製剤が投与され、同種 HSCT 患者全例に投与している施設は 33.0%（60/182 施設）であった（CTD5.4.53）。投与量は 4 週換算で 400～500mg/kg（51.4%（54/105 施設））、投与間隔は 1～2 週間未満（54.3%（57/105 施設））が最も多かった。なお、他の SID の疾患に関する使用実態調査等は実施されていない。

機構は、以上の説明を踏まえ、アンケート調査の対象は SID のうち HSCT 患者のみであるものの、抗体産生不全等を原因とした血清 IgG 値の低下に対する IgG の補充という治療目的は同一と見なしうることから、PID 以外の対象においても本邦で一定の使用実態があることを確認した。

また、機構は、審査過程で公表された文献を踏まえ、改めて公知申請の該当性に関する最新の情報を検索、説明するよう指示したところ、申請者は代表的なデータベースである MEDLINE（1999 年以降）及び JMEDPlus（2000 年以降）を用いて、表 3 に示す手順で再度検索を実施し、得られた文献から低・無ガンマグロブリン血症を伴う PID 及び SID における本剤の有効性及び安全性に関する記載があり、かつ評価に有用と考えられる文献（10 報）を選択し提出した（表 4）。

表 3 MEDLINE による検索手順と結果

No.	検 索 手 順	文 献 数	備 考
1	IGIV or IVIG or Immunoglobulins or Gammaglobulins	110716	
2	RCT or Randomized controlled trials	167259	
3	1 and 2 and (PID or Primary Immunodeficiency or SCID or Severe Combined Immunodeficiency or XLA or X-Linked Agammaglobulinaemia or CVID or Common Variable Immunodeficiency or Wiskott-Aldrich syndrome or agammaglobulinaemia or hypogammaglobulinaemia)	37	PID に関する文献
4	1 and 2 and (SID or Secondary Immunodeficiency or BMT or Bone Marrow Transplantation or CLL or Chronic Lymphocytic Leukemia or HSCT or Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Burns or Protein-Losing Enteropathy or Nephrotic Syndrome or Hematologic neoplasms or Hematologic malignancies)	149	SID に関する文献
5	1 and 2 and (HIV or Prematurity or Organ Transplantation) and (Infection prevention or rate of Infections)	130	
6	4 or 5	272	
		37+272=309	合 計

注：No.4 の個々の疾患において、キーワードとして“Infection prevention or rate of infections”（感染率）を使用して検索したところ文献数が少なくなったため、“Infection prevention or rate of infections”を使用せずに検索した。

表 4 追加提出された総説及び公表文献

疾患	タイトル	出典
PID に関する公表文献		
PID	Safety and Tolerability of Increased Rate of Infusion of Intravenous Immunoglobulin G, 10% in Antibody-Deficient Patients	<i>J Clin Immunol</i> 26 :284-90, 2006
	Cost Savings from Intravenous Immunoglobulin Manufactured from Chromatography/Caprylate (IGIV-C) in Persons with Primary Humoral Immunodeficiency Disorder	<i>VALUE IN HEALTH</i> 8 :488-94, 2005
	A prospective controlled crossover trial of a new presentation(10% vs. 5%) of a heat-treated intravenous immunoglobulin	<i>Int. Immunopharmacology</i> 5 :619-26, 2005
SID に関する公表文献		
小児 HIV	Randomized controlled trial of short-term withdrawal of i.v. immunoglobulin therapy for selected children with human immunodeficiency virus infection	<i>Pediatr Int</i> 49 :972-7, 2007
新生児敗血症	Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants	<i>Cochrane Database Syst Rev</i> : CD000361, 2004
	Antistaphylococcal immunoglobulins to prevent staphylococcal infection in very low birth weight infants	<i>Cochrane Database Syst Rev</i> :CD006449, 2009
	Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock	<i>Crit Care Med</i> 35 :2677-85, 2007
臓器移植	Hypogammaglobulinemia in liver transplant recipients: incidence, timing, risk factors, and outcomes	<i>Transplantation</i> 81 : 697-703, 2006
	The impact of CytoGam on cardiac transplant recipients with moderate hypogammaglobulinemia: a randomized single-center study	<i>J Heart Lung Transplant</i> 24 : 1766-9, 2005
ネフローゼ	Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome	<i>Cochrane Database Syst Rev</i> :CD003964, 2004

機構は、申請者による文献検索により、最新の報告を含めた国内外の主要な公表文献が選択されており、追加提出された文献に特段の問題はないと判断した。

(2) 申請製剤間の有効性・安全性の差異について

機構は、申請製剤の製造方法はそれぞれ異なることから、申請製剤間の有効性・安全性の差異について、以下のとおり検討した。

製造方法の異なる IVIG 製剤間の有効性の違いについて比較した臨床試験は少ないものの、製造方法の異なる IVIG 製剤間で感染症発症率に差異が認められるとの報告もあり、その原因の考察として IgG サブクラスの血中動態の違い (Vox Sang **84**:202-10, 2003) が挙げられている (CTD5.4.12)。

機構は、感染防御における IgG サブクラスの役割は不明な点が多いものの、IgG サブクラスのひとつである IgG₂ はインフルエンザ菌や肺炎球菌等の莢膜多糖体に対する特異抗体を含むこと、また、FDA のガイダンスでは IgG サブクラス濃度と感染の関係を評価することが可能となるような臨床試験を推奨しており (CTD5.4.28)、欧州のガイドラインでも IVIG 製剤 (断片化 IgG や化学修飾 IgG を除く) について IgG サブクラス比の提示を求めている (CTD5.4.29-1 及び 5.4.29-2) ことを踏まえ、申請製剤における IgG サブクラス比のデータを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

申請製剤における IgG サブクラス比は表 5 のとおりであり、国内血漿由来の 4 製剤 (以下、「国産製剤」) の IgG サブクラス比は同程度であるが、海外血漿由来の 2 製剤 (以下、「輸入製剤」) と比較すると、IgG₁ の比率は輸入製剤が高く、IgG₂ の比率は国産製剤が高い傾向であった。これは健康成人において日本人では IgG₂ の比率が高いとする報告 (日本臨床免疫会誌 **17**:535-45, 1994) と同様であった。

表5 申請製剤における IgG サブクラス比一覧表

販売名		国産製剤				輸入製剤	
		献血ヴェノグロブリン-III ヨシトミ	献血ベニコロン-I	献血グロベニン-I ニチヤク	日赤ポリグロビン N 注 5%	サングロポール点滴 静注用 2.5g	ガンマガード静注 用 2.5g
IgG サブクラス比 (%)	IgG 1	54.2	59.0	56.3	55.3	60.5	66.4
	IgG 2	42.9	37.4	40.2	41.5	30.2	26.9
	IgG 3	2.1	3.0	2.7	2.6	6.6	5.9
	IgG 4	0.8	0.6	0.8	0.7	2.6	0.8
測定方法		ネフェロメトリー	ネフェロメトリー	ネフェロメトリー	ネフェロメトリー	Radial Immunodiffusion 法	Radial Immunodiffusion 法
測定時期 (年)		2006 年	2007 年	2008 年	2006 年	1982 年	2002 年
測定場所		外注 (SRL)	外注 (SRL)	外注 (SRL)	自社	自社	自社
測定ロット数		3 ロット平均	3 ロット平均	3 ロット平均	4 ロット平均	1 ロット	82 ロット平均*

* : 海外製品によるデータ

機構は、IgG サブクラスの役割、人種間の IgG サブクラス比に差異があるとの報告があることから、製剤の違いが有効性に影響を与える可能性は完全には否定できないと考える。しかしながら、感染症予防効果については、提出された国内外の公表文献、使用経験等から一定の有用性が認められており、製剤間での著しい差異は報告されていないこと、加えて、すべて完全分子型ヒト IgG であり、低・無ガンマグロブリン血症患者における IgG の血中半減期は製剤間で大きな差異は認められないことから、製造方法の違いにより申請製剤間で有効性に大きな差異が生じることはないと考ええる。

また、機構は、製造方法の違いによる安全性の差異にも配慮する必要があると考えるが、申請製剤に関して過去に提出された審査資料や川崎病の急性期に対する超大量療法 (2,000mg/kg) 単回投与に関する使用成績調査 (Prog Med 28: 1687-93, 2008) を含めた製造販売後の使用成績等からは、特定の製剤で特徴的な副作用は認められていない。さらに、製剤に添加されている糖による腎障害のリスクは否定できないものの、現行の添付文書に記載されている注意喚起を遵守し、適正に使用する限りにおいて、安全性が申請製剤間で著しく異なることはないと考え (「(5) 申請用法・用量の安全性について」の項参照)。

機構は、以上の検討により、申請製剤の有効性及び安全性に特段の差異はなく、低・無ガンマグロブリン血症に対する申請用法・用量の評価において、申請製剤間の製造方法の違いを考慮する必要性は低いと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 用法・用量について

1) 用法・用量の設定について

申請者は、PID に対する本剤の用法・用量に関して、以下のように説明した。

欧米では当初、筋注用人免疫グロブリン製剤の投与法に準じて IVIG 製剤の投与が行われていたが、IVIG 製剤ではより高用量の投与が可能であることから、PID の低・無ガンマグロブリン血症に対する高用量投与の有効性が、以下のとおり検討されている。

- PID 患者に対し還元/アルキル化 IVIG 製剤 (Gamimune) を 100mg/kg/月 (16 例) 又は 400mg/kg/月 (19 例) 投与した文献では、400mg/kg/月では 4~6 回投与後に定常状態に達するまで血清 IgG トラフ値、ピーク値ともに上昇が認められたが、100mg/kg/月では認められなかったと報告されている (CTD5.4.3)。
- PID 患者 10 例 (分類不能型免疫不全症 (以下、「CVID」)) 9 例、XLA 1 例、13~76 歳) を対象に、IVIG 製剤 (Gamimune) 100~250mg/kg の感染予防効果について検討した文献では、無感染期間はすべての患者で延長したが、全員が抗生物質を必要とする急性感染を経験したと報告されている (CTD5.4.4)。
- 慢性肺疾患を有する PID 患者 12 例 (CVID 10 例、XLA 2 例、7~50 歳) を対象に、IVIG 製剤 (Sandoglobulin) 低用量 (200mg/kg/月) 又は高用量 (600mg/kg/月) の投与を 6 か月間ずつ行う無作

為化クロスオーバー比較試験を実施した文献では、感染症の発現率は低用量と高用量で差がなかったが、血清 IgG トラフ値が 500mg/dL 以上に到達した患者では、慢性肺疾患の急性増悪の頻度が低下したこと、呼吸機能は高用量から低用量への変更で全例悪化し、低用量から高用量への変更で改善したことが報告されている（CTD5.4.5）。

- PID 患者 43 例（CVID 24 例、XLA 19 例、1～70 歳）を対象に、標準用量（成人：300mg/kg、小児：400mg/kg）又は高用量（成人：600mg/kg、小児：800mg/kg）を 4 週間毎に 9 か月間投与する多施設共同無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験を行った文献では、高用量群では標準用量群に比べ血清 IgG トラフ値が増加し、1 症例あたりの感染症発現数（平均値：3.5 件と 2.5 件）及び感染症の罹病期間（中央値：33 日と 21 日）が有意に減少したことが報告されている（CTD5.4.10）。

これらの試験成績を踏まえ、欧州のガイドラインでは PID に対する IVIG 製剤の用法・用量として、推奨開始用量は 400～800mg/kg、その後は少なくとも 200mg/kg/月とされている（CTD5.4.29-1 及び 5.4.29-2）。また、FDA のガイダンスでも IVIG 製剤を 200～600mg/kg で 3～4 週毎に投与することが記載されている（CTD5.4.28）。

本邦においても高用量の IVIG 製剤が投与される傾向にあり、XLA を対象とした IVIG 製剤の使用実態調査（CTD5.4.15）では、多くの症例で目標血清 IgG トラフ値は 400mg/dL 以上とされ、投与間隔も 3～4 週毎とされていることが明らかになった。また、2006 年 7 月に実施された PID に関する調査研究班による使用実態の再調査結果（CTD5.4.50）は表 6 のとおりであり、「200～600mg/kg」は全体の 82% となることから、本邦の使用実態に即した用法・用量として「200～600mg/kg、3～4 週間隔」とした。

表 6 調査研究班による使用実態の再調査結果に基づく IVIG 投与量の割合

	投与量 (mg/kg)	<200	200～<300	300～<400	400～<500	500～600	600<
	再調査結果	17	36	21	15	10	1
割合* (%)	申請用法・用量	[<200] 17	[200 ～ 600] 82				[600<] 1

*：小数点第 1 位を四捨五入した。

使用実態調査（CTD5.4.15）では、2、3、4 週毎に投与された XLA 患者（110 人中 94 人）のみ平均投与量（4 週換算）が求められており、その値はそれぞれ 310、316、218mg/kg である。また、2、3、4 週毎に投与された患者 94 人の平均投与量は 253mg/kg である。

一方、SID に対する申請用法・用量に関して、申請者は以下のように説明した。

SID による低・無ガンマグロブリン血症に関して、米国では CLL、小児の HIV 感染症、BMT 後の細菌感染予防に対する用法・用量は 400mg/kg/3～4 週程度とされている（CTD5.4.21）。欧州のガイドラインでは CLL、MM、小児及び青年期の AIDS 並びに HSCT に対する用法・用量は 200～400mg/kg/3～4 週と記載されており（CTD5.4.29-2）、欧米では SID による低・無ガンマグロブリン血症に対して IVIG 製剤は概ね PID に準じた用法・用量で使用されていることから、日本人の SID による低・無ガンマグロブリン血症に対しても、PID と同様の用法・用量が適していると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本来、可能な限り PID 及び SID を構成する疾患・病態毎に、本剤の感染予防や生命予後の改善といった臨床的意義のある効果を検証した上で用法・用量を設定することが望ましいが、易感染性からの回復を目的とした補充療法としての IVIG 製剤投与の必要性は疾患・病態に関わらず同様であり、また、公表文献等からは本剤の対象患者を PID 又は SID の特定の疾患・病態に限定した用法・用量を設定するまでの情報は得られていないと考えられる。病態や疾患等の個々の患者の状態によって目標トラフ濃度に違いはあると考えられるものの、血清 IgG トラフ値を 400～600mg/dL 以上に維持すると感染症の頻度を低下しうることが公表文献等から示唆されており、また、国内の使用実態調査では、血清 IgG トラフ値 400mg/dL 以上が目標とされ、その維持のために IVIG 製剤が 200～600mg/kg、3～4 週間隔で投与されている。加えて、IgG 補充療法が通常外来で行われる低・無ガンマグロブリン血症患者にとって、3～4 週間間隔の定期的な補充により感染症が十分コントロールされるのであれば、当該用法・用量は QOL の向

上にも望ましいと考える。以上より、病態や疾患等に関わらず、低・無ガンマグロブリン血症患者における用法・用量を「通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増減する」と設定して、低・無ガンマグロブリン血症に対する一般的な本剤の用法・用量の目安を示した上で、個別の症例毎で調整が可能とすることが適切と判断した。

以上の用法・用量に対する機構の判断については専門協議で議論したいと考える。なお、HSCT 後の IgG 補充療法の有用性については後述する（「(4) HSCT 後の IgG 補充療法について」の項参照）。

2) 血清 IgG トラフ値について

申請者は、より適切な用法・用量で患者を管理する指標として、血清 IgG トラフ値は有益と考えられることから、以下の理由より、感染症が十分にコントロールされている場合の一般的な投与量の目安として、血清 IgG トラフ値を 500mg/dL 以上とすることを添付文書に記載したいと説明した。

- ① CTD5.4.23 では、「血清 IgG トラフ値が少なくとも 500mg/dL 以上に到達するよう、用量及び投与間隔を調節」とあり、「500mg/dL を超える血清 IgG トラフ値を確実に維持すると感染症が減少し、予後が改善する」と記載されていること。
- ② 欧州のガイドライン (CTD5.4.29) では、血清 IgG トラフ値を最低 400～600mg/dL に設定していること。
- ③ 米国のガイダンス (CTD5.4.28) では、具体的な血清 IgG のトラフ値が定められていないが、「目標トラフ値を設定し、維持できれば重症細菌感染症のリスク抑制を保証する最適な手段となろう」とトラフ値の重要性が指摘されていること。
- ④ 本邦における最新の診断・治療指針 (CTD5.4.27) では、血清 IgG トラフ値を 500mg/dL 程度に維持することが望ましいとされていること。

機構は、以下のように考える。

現在提唱されている目標トラフ値のほとんどが臨床試験の副次的な評価によって見いだされたものであり、感染予防における至適トラフ値を検討した試験は行われていない。また、気管支拡張症等の慢性呼吸器疾患を合併している CVID 患者の予後改善のためには、800mg/dL 以上の正常に近い血清 IgG トラフ値を維持すべきとの総説 (CTD5.4.22) があり、実際には個々の症例で十分な臨床的効果が得られるよう、用量と投与間隔を調節する必要がある。しかしながら、本邦における IVIG 製剤の使用実態調査によれば、維持投与中の PID 患者における血清 IgG トラフ値は 400～500mg/dL が最も多く (30%、33/110 例)、400mg/dL 未満の症例では感染症の合併が多いことが報告されていることから (CTD5.4.15)、これらのデータは個々の症例に対して投与法が十分検討された結果を反映するものと考えられる。したがって、現時点で明確に目標 IgG トラフ値を設定する科学的根拠は乏しいものの、臨床現場において IgG トラフ値を目安として情報提供することは有用と考える。提出された添付文書案においても、用法・用量に関連する使用上の注意の項にトラフ濃度に関する注意喚起がなされているが、その適切性については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) HSCT 後の IVIG 製剤による補充療法について

申請者は、HSCT 後の免疫不全状態に対する IVIG 製剤の有用性について、以下のように説明した。

BMT 患者 369 例に対して移植後 90 日まで IVIG 製剤を 500mg/kg/週で投与し、移植後 90 日以降から 360 日まで 500mg/kg/月で投与を継続したところ、IVIG 投与群に対する非投与群の相対リスクは、グラム陰性菌による敗血症及び局部感染でそれぞれ 2.65 及び 1.36 であり、CMV 抗体陽性患者における間質性肺炎の発症率は IVIG 投与群で 13%、非投与群で 22%であったことから、移植後の易細菌感染性に対する IVIG 製剤の有用性が示唆されている (CTD5.4.16)。また、提出したガイドラインのうち、CTD5.4.29-1 及び 5.4.29-2 には HSCT 後の用法・用量が明記されており、加えて CTD5.4.30 及び 5.4.31 には、HSCT 後における IVIG 製剤の使用が言及されていることも踏まえ（＜提出された資料の概略＞「(1)、1) 国内外のガイドライン及び治療指針」の項参照）、HSCT 後の免疫不全状態に関しても IVIG 製剤の高

用量投与が有用であると考える。

機構は、過去に報告された 30 報の比較試験による研究報告を用いたメタアナリシス (*J Clin Oncol* 27:770-81,2009) では、HSCT 後の IVIG 投与は生存率や感染症発症リスクに対するベネフィットがないだけでなく、肝中心静脈閉塞症の危険性が増加すると指摘されていることから、HSCT 後の IVIG 製剤投与の有用性について再度説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

当該報告における解析は、250～500mg/kg/週のルーチン投与での研究報告を主体に行われたものであり、HSCT 後の低ガンマグロブリン血症への投与の有用性を評価したものではない。また、低・無ガンマグロブリン血症に対する使用において肝中心静脈閉塞症リスクの増加は認められないとの報告があることから (CTD5.4.63)、移植後の低ガンマグロブリン血症においても肝中心静脈閉塞症の危険性は低いと考える。

機構は、HSCT 後に低ガンマグロブリン血症の状態が遷延する症例において、IVIG 製剤による補充療法は感染症の重篤化や発症を予防する方策のひとつであり、HSCT 後の使用実態調査では多くの施設で実施されていることに鑑み (CTD5.4.52 及び 5.4.53)、現時点では移植後の低ガンマグロブリン血症に対する IVIG 製剤の有用性を否定するものではないが、今後、新たな知見が得られた場合には適切に注意喚起を行う必要があると考える。

また、機構は、同種 BMT 後の IgG の半減期は約 6 日とされ、通常の半減期である 22 日に比べて極端に短いことを指摘する文献 (*J Clin Pharmacol* 31:1151-4, 1991) があることから、HSCT 後の投与間隔を 3～4 週間とすることが妥当であるか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

一般的に免疫グロブリンは 2 相性の消失を示すが、上記文献では IVIG 製剤が毎週投与されていることから、指摘された半減期は分布相のものと考えられる。また、文献に示された半減期は抗 CMV 抗体の特異抗体を測定し IgG 濃度に換算したものであり、約 6 日は抗 CMV 抗体の半減期ではあるが IgG の半減期ではないことから、移植後の IgG 半減期が短縮すると結論づけることはできない。

機構は、申請者の説明を踏まえ、HSCT 後の IgG 半減期に関する確定的な結論は得られていないと考える。また、成人における HSCT 後の使用実態調査によれば、国内移植施設の 92.4% (97/105 施設) で 3 週未満の投与間隔で IVIG 製剤が使用されているものの (CTD5.4.53)、移植後においては急性 GVHD 等の合併症が IgG 半減期に与える影響も示唆されており、実際には個々の症例毎に投与量及び投与間隔が調節・決定されるものとする。したがって、HSCT 後の低ガンマグロブリン血症等に対して異なる用法・用量を設定するのではなく、必要に応じて個々の症例で投与量や投与間隔の適宜変更を可能とすることが適切であると判断した。

以上の機構の判断については専門協議で議論したいと考える。

(5) 申請用法・用量の安全性について

申請者は、申請用法・用量での IVIG 製剤投与の安全性に関して、以下のように説明した。

CTD5.4.2～5.4.14 のうち安全性について言及されていない CTD5.4.5、5.4.7 及び 5.4.11 を除く 10 報で共通して認められた有害事象は、胸痛、悪寒、頭痛、発熱・一過性の熱、背部痛、悪心等であり、中止例を除き軽度から中等度であった。重篤な有害事象は、CTD5.4.13 で 6 例 12 件 (上腹部痛、肺炎、蜂巣炎、コクサッキーウイルス感染、腎結石症、血液培養陽性、胃腸炎、ケトン尿、偽膜性大腸炎、心停止 (内訳不明)) に認められたが、IVIG 製剤との因果関係は否定されている。なお、CTD5.4.8 の低用量群で認められた 2 件の重症な有害事象名は記載されておらず、詳細は不明であった。死亡例に関しては、CTD5.4.2 で 1 例 (死因はリンパ腫)、CTD5.4.8 で 6 例 (死因はアデノウイルス感染症 1 例、肺性心及び呼吸器不全 3 例、不明 2 例)、CTD5.4.13 で 1 例 (死因不明) であった。さらに、上記の 10 報のうち、IVIG 製剤投与との因果関係を否定できない有害事象のほとんどは軽度又は中等度と報告されている。

また、高用量の IVIG 製剤投与が既知の重大な副作用の発現頻度や重篤化に与える影響を検討するため、用量別の有効性・安全性を比較検討した海外 4 文献 (CTD5.4.3、5.4.8、5.4.9 及び 5.4.10) を精査したところ、IVIG 製剤の用量に依存した副作用発現頻度の増加は認められず、副作用の種類及び重症度と

用量間に相関は認められなかったことから（表 7）、申請用法・用量により副作用の増加又は重篤化はないと考える。

表 7 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の用量群別発現率

CTD	5.4.3	5.4.8	5.4.9	5.4.10	
対象	PID	XLA	成人 CVID	Primary hypogammaglobulinemia	
				標準用量群	高用量群
用法・用量	低用量群：100mg/kg 高用量群：400mg/kg	低用量群：< 200mg/kg 高用量群：350～600mg/kg	200、400、600mg/kg 4 週毎	成人 300mg/kg 小児 400mg/kg 4 週毎	成人 600mg/kg 小児 800mg/kg 4 週毎
製剤	Gamimune	不明	Iveegam	Immunoglobuline I.V.	Immunoglobuline I.V.
投与回数	低用量群：192 回 高用量群：217 回	低用量群：279 回 高用量群：294 回	722 回	518 回	539 回
対象患者数	34 名	24 名	21 名	41 名	43 名
副作用件数 件数/投与回数	68 低用量群：0.125 高用量群：0.06	8 低用量群：0.025 高用量群：0.004	26 200mg 群：0.03 400mg 群：0.024 600mg 群：0.053	23 0.044	35 0.065
副作用発現例数 （発現頻度）	記載無し	記載無し	記載無し	10 (24%)	13 (30%)
頭痛	*	*	0	7	14
発熱	0	0	7	8	8
関節痛	*	0	10	0	0
悪心	*	*	0	0	5
背部痛	0	0	0	4	3
筋痛	*	0	0	0	0
悪寒	*	*	0	1	3
倦怠感	0	0	0	2	2
多汗症	0	0	0	3	1
発疹	0	0	2	0	0
頻脈	0	0	0	0	1
呼吸困難	0	0	0	0	1
その他	0	0	7	11	13

1%以上に認められた副作用を記載した。 *：副作用の件数は不明

機構は、提出された安全性に関する参考資料においては、IVIG 製剤の高用量投与による既知の副作用の増加や重篤化はないとする申請者の主張を了承したが、いずれの報告も観察期間が短期間であることから、申請製剤の製造販売後の資料等に基づき申請用法・用量の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、臨床試験成績、使用成績調査成績及び自発報告において、低・無ガンマグロブリン血症に使用された症例のデータを表 8 にまとめ、以下のように説明した。なお、本検討においては 200mg/kg/日未満が現行用量、200mg/kg/日以上が高用量とされている。

申請製剤の臨床試験では、低・無ガンマグロブリン血症に投与された 188 例（現行用量 135 例、高用量 20 例、不明 33 例）が収集され、副作用発現状況は、現行用量 24/135 例（17.8%）、高用量 1/20 例（5.0%）、不明 2/33 例（6.1%）であり、重大な副作用の発現は認められなかった。

申請製剤の使用成績調査では、低・無ガンマグロブリン血症に投与された 531 例が収集された。このうち、各症例の投与量が確認できた 4 製剤の 254 例について、副作用発現状況は、現行用量 11/145 例（7.6%）、高用量 6/109 例（5.5%）であった。残り 2 製剤の 277 例については、副作用発現症例以外の投与量が確認できなかったことから用量毎の発現頻度は不明であるが、現行用量で 5 例、高用量で 2 例の副作用が認められた。

自発報告では、2008 年 9 月時点で、低・無ガンマグロブリン血症での副作用自発報告は 331 例収集されたが、全体の症例数は不明であった。なお、用量が確認されたのは 281 例であり、現行用量が 225 例、高用量が 56 例であった。

機構は、提出された資料について、臨床試験成績や使用成績調査では症例数や副作用発現例数が少なく、自発報告では全体の症例数が不明であることから評価は困難であるものの、現時点では用量増加に

よる副作用発現リスクの増加傾向を示すデータは得られていないことを確認した。

表 8 申請製剤における副作用発現状況

販売名		献血ベニロンーI		献血ヴェノグロブリンーIH ヨシトミ		献血グロベニンーI ニチヤク		日赤ポリグロビン N 注 5%		サングロポール点 滴静注用 2.5g		ガンマガード静注 用 2.5g	
一般名		乾燥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		乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン		pH4 処理酸性人免疫グロブリン		乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン		乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン	
剤形		注射剤（凍結乾燥）		注射剤（液剤）		注射剤（凍結乾燥）		注射剤（液剤）		注射剤（凍結乾燥）		注射剤（凍結乾燥）	
申請者		（財）化学及血清療法研究所		（株）ベネシス		日本製薬（株）		日本赤十字社		CSLBehring AG		バクスター（株）	
集積期間 （集積例数） ① 臨床試験 ② 使用成績調査 ③ 自発報告		① 1976.5 ～ 1978.1 (4/36 例)		① 1988.12 ～ 1989.7 (4/15 例)		① 1982.3 ～ 1983.3 (7/39 例)		① 1987.4 ～ 1988.8 (2/33 例) *3		① 1982.11 ～ 1984.2 (8/47 例)		① 1983～1984 (2/18 例)	
		② 1980.2 ～ 1983.1 (7/233 例) *2		② 2006.10 ～ 2008.3 (3/128 例)		② 1985.3 ～ 1986.6 (0/2 例)		② 1991.6. ～ 1997.6 (0/44 例) *3		② 1985.4 ～ 1991.4 (11/48 例)		② 1986.8 ～ 1991.8 (3/76 例)	
		③ 1980.2 ～ 2008.9 (41 例)		③ 1992.1 ～ 2008.9 (188 例)		③ 1985.3 ～ 2008.9 (69 例)		③ 2006.8～2008.9 (1 例)		③ 1985.4 ～ 2008.9 (11 例)		③ 1986.10 ～ 2008.9 (22 例)	
用量 *4		現行 用量		現行 用量		現行 用量		現行 用量		現行 用量		現行 用量	
① 臨床試験	副作用発現 例数（発現率）	4/34 例 (11.8%)	0/2 例 (0%)	4/9 例 (44.4%)	0/6 例 (0%)	7/30 例 (23.3%)	0/9 例 (0%)	NA	NA	7/44 例 (15.9%)	1/3 例 (33.3%)	2/18 例 (11.1%)	—
	重大な副作用の発現例数（発現率）	0/34 例 (0%)	0/2 例 (0%)	0/9 例 (0%)	0/6 例 (0%)	0/30 例 (0%)	0/9 例 (0%)	0 例 *5	0 例 *5	0/44 例 (0%)	0/3 例 (0%)	0/18 例 (0%)	—
② 使用成績調査	副作用発現 例数（発現率）	5 例 *5	2 例 *5	2/66 例 (3.0%)	1/62 例 (1.6%)	0/2 例 (0%)	—	0 例 *5	0 例 *5	8/33 例 (24.2%)	3/15 例 (20.0%)	1/42 例 (2.4%)	2/34 例 (5.9%)
	重大な副作用の発現例数（発現率）	0 例 *5	0 例 *5	0/66 例 (0%)	0/62 例 (0%)	0/2 例 (0%)	—	0 例 *5	0 例 *5	0/33 例 (0%)	1/15 例 (6.7%)	0/42 例 (0%)	0/34 例 (0%)
③ 自発報告	副作用発現 例数 *1	23 例	11 例	147 例	27 例	36 例	3 例	1 例	0 例	9 例	2 例	9 例	13 例
	重大な副作用の発現例数	11 例	5 例	48 例	9 例	4 例	1 例	1 例	0 例	1 例	1 例	4 例	3 例

NA：不明

*1：自発報告において、年齢、1日投与量が不明の症例が6社合計で54例あり、これらについては集計から除外した。

*2：献血ベニロンーIの使用成績調査において副作用発現症例以外の投与量の詳細は不明である。

*3：日赤ポリグロビン N 注 5%の症例数は技術導入品のポリグロビン N（バイエル薬品（株））のデータであり、投与量の詳細は不明である。

*4：200mg/kg/日未満が現行用量、200mg/kg/日以上が高用量とされた。

*5：当該用量における総症例数が不明であることから、副作用発現例数のみ記載した。

また、機構は、特に PID 患者では高用量で長期間反復投与される可能性があることから、各製剤に含有される添加剤が原因となる副作用に対する対処方法、投与を避けるべき患者集団について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

申請製剤には、安定化剤として D-ソルビトール、D-マンニトール、マルトース、精製白糖又はブドウ糖が添加されている。これらの糖を含む IVIG 製剤で発現する可能性のある副作用として急性腎不全が知られており、FDA は急性腎不全に関する Dear Doctor Letter（1999 年 9 月 24 日）を発出している。これによると、IVIG 製剤が関連した急性腎不全 15 例の病理組織学的検討では、7 例で近位尿細管の浸透圧性の障害（急性尿細管壊死、空胞変性、浸透圧性ネフローゼ）が示唆されている。また、腎不全が報告された症例のうち約 55%は特発性血小板減少性紫斑病（以下、「ITP」）で、PID は 5%未満であったことについて、ITP 患者ではより高用量かつ連続投与されることが関係している可能性が示唆されている。本邦でも IVIG 製剤に対して「医薬品の使用上の注意事項の変更について」（平成 7 年 9 月 1 日付薬安第 80 号厚生省薬務局安全課長通知）及び「医薬品の使用上の注意の改訂について」（平成 11 年 11 月 8 日付医薬安第 137 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知）が発出されたことを踏まえ、申請製剤の添付文書では、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に以下の注意喚起が行われている。

慎重投与：

(2) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕

重大な副作用

- 4) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。

したがって、国内でも IVIG 製剤による急性腎不全が報告されており（糖との関連性は不明）、IVIG 製剤の高用量、反復投与による急性腎不全の潜在的リスクはあるものの、現行の添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に記載されているように、腎障害のある患者や急性腎不全の危険性の高い患者に対して、脱水状態、腎機能検査値の確認及び投与量、投与速度の調整を図ることで、急性腎不全を含めた腎障害の発症リスクを低減できると考える。

機構は、申請製剤で添加剤として含有される糖の種類や濃度が異なり、それらによる腎障害の潜在的リスクの違いは否定できないものの、現行の添付文書に記載されている注意喚起を遵守することで腎障害リスクの低減は可能であり、安全性が申請製剤間で著しく異なることはないと考えられることから、申請者の説明を了承し、引き続き現行の注意喚起を継続することが適切であると判断した。

以上の検討により、機構は、PID 患者における反復投与を含め、IVIG 製剤の高用量投与における安全性について新たな問題は見出されておらず、申請用法・用量の安全性について大きな問題はないものとするが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 小児における用法・用量について

機構は、PID においては幼小児期より投与開始されるのが一般的であり、多くの臨床研究で小児の用法・用量は成人と異なること、また、SID のうち HSCT 後の IVIG 投与に関する国内使用実態調査では、小児の同種 HSCT 後には全例で IVIG 製剤が投与され、4 週換算の体重当たりの投与量は小児と成人で大きく異なること、さらに、製造販売後の使用成績等においても小児に特徴的かつ重篤な副作用は認められていないことから、現時点で申請用法・用量における有効性・安全性に関して小児と成人で特段の違いはなく、用法・用量も小児と成人の区別なく同じ設定とすることは可能と考える。以上の機構の判断については専門協議において議論したい。

(7) 製造販売後の調査について

機構は、申請用法・用量における本剤の使用は医学薬学上公知と判断できることから、日本人患者における製造販売後調査等による新たな情報収集は不要と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

本剤については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び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機構の判断

本剤については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び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。

IV. 総合評価

提出された資料（公表文献等）から、機構は、低・無ガンマグロブリン血症に対する本剤の申請用法・用量における有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断するが、SID における用法・用量等については、専門協議でさらに議論したい。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 4 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名] 献血ベニコロン-I 静注用 2500mg (献血ベニコロン-I から変更)
[一 般 名] 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
[申 請 者 名] 一般財団法人化学及血清療法研究所⁷
[申 請 年 月 日] 平成 20 年 3 月 14 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議の概要を以下に記す。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1) 公知申請の該当性について

機構は、申請用法・用量について、提出された国内外のガイドライン、標準的教科書、公表文献等は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知)に記載された「国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文又は国際機関で評価された総説等」に該当すること、また、国内使用実態調査結果等から本邦における一定の使用経験が蓄積されていることが確認できたことから、提出された資料に基づく公知申請の該当性に特段の問題はないものと判断した。

上記の機構の判断は専門委員から支持された。

2) 申請製剤間の有効性・安全性の差異について

機構は、申請製剤間の有効性、安全性に大きな差異はなく、低・無ガンマグロブリンに対する申請用法・用量に関して、申請製剤を一括して審査することに特段の問題はないものと判断したが、この判断について専門委員に意見を求めた。

専門委員から、申請製剤のうちガンマガード静注用 2.5g に関しては、高用量で投与される可能性のある特発性血小板減少性紫斑病（以下、「ITP」）及び川崎病に対して国内で承認を取得していないことから、他製剤に比べて安全性に関する情報が乏しい可能性があるとの意見が出された。

機構は、以下のように考える。

当該製剤は ITP や川崎病に対する国内承認は取得していないものの、米国では同じ有効成分で製剤処方が異なる製剤において、当該疾患に加え PID 及び CLL に対する効能も取得しており、用法・用量は、ITP では 1g/kg の単回投与、川崎病では 1g/kg の単回投与又は 400mg/kg/日の 4 日間投与、PID では 300～600mg/kg の 3～4 週間隔投与、CLL では 400mg/kg の 3～4 週間隔投与とされ、これまでに安全性に特段の問題があるとの報告はない。また、当該製剤の国内使用成績調査において、34 例の低・無ガンマグロブリン血症に対する高用量 (200mg/kg/日以上) の投与経験があり、重大な副作用は認められていないことから、国内外で一定の使用実績が蓄積されていると考える。以上を踏まえ、当該製剤の安全性に関して他の製剤と同様に扱うことで差し支えないものと判断した。

上記の機構の判断は専門委員より支持された。

3) 用法・用量について

(1) 用法・用量の設定について

⁷ 平成 22 年 4 月 1 日より、一般財団法人へ移行された。

申請者は、国内外の標準的教科書、ガイドライン、公表文献等を踏まえ、低・無ガンマグロブリン血症に対する本剤の申請用法・用量を 200～600mg/kg、3～4 週間隔と設定した。

機構は、易感染性からの回復を目的とした補充療法としての IVIG 製剤投与の必要性は疾患・病態に関わらず同様であり、公表文献等からは本剤の対象患者を PID 又は SID の特定の疾患・病態に限定した用法・用量を設定するまでの情報は得られていないと考える。また、国内において、IVIG 製剤が申請用法・用量と同じく、概ね 200～600mg/kg、3～4 週間隔で投与されていることを使用実態調査から確認した。

以上を踏まえ、機構は、病態や疾患等に関わらず、低・無ガンマグロブリン血症患者における用法・用量を「通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する」と設定し、一般的な本剤の用法・用量の目安を示した上で、個別の症例で調整が可能とすることが適切と判断し、この判断は専門委員から支持された。

なお、申請用法・用量では「症状によって適宜増減する」とされていたが、無症状であっても疾患や血清 IgG トラフ値等に応じて投与量が考慮されることから、「患者の状態によって適宜増減する」に変更することとした。

(2) 血清 IgG トラフ値について

申請者は、感染症を十分にコントロールするための一般的な投与量の目安として、添付文書に血清 IgG トラフ値を 500mg/dL 以上と記載することで、より適切な用法・用量で患者を管理するために有益と考えたと説明している。

機構は、臨床現場において血清トラフ値を参考に、用法・用量を調節することは有用と考えるものの、現時点で具体的な数値を設定する科学的根拠は乏しいことから、提出された添付文書案における、血清 IgG トラフ値に関する情報提供の適切性について、専門委員に意見を求めたところ、以下の意見が出された。

- ・ 現時点で具体的な目標 IgG トラフ値を提示するための科学的根拠が乏しいことは理解するものの、申請用法・用量は投与量及び投与間隔にある程度の幅が設定されていることから、添付文書に投与量の目安を記載することが望ましい。
- ・ 不十分な投与や不必要な頻回高用量投与を避けるためにも、血清 IgG トラフ値の目安を添付文書へ記載する必要がある。
- ・ 国内の学会等により作成された PID に対する治療ガイドラインは存在せず、症例や病態によってはより高い目標 IgG トラフ値が設定される場合も想定されるものの、多くの公表文献や教科書等の記載から、PID に対する目標 IgG トラフ値の目安として、少なくとも 500mg/dL 以上とすることが妥当である。

なお、専門委員から PID に対する目標 IgG トラフ値は最低 500mg/dL を目安とすることが望ましい旨の公表文献 (*J Pediatr* ;134:589-96, 1999、*Transfus Med Rev*;24:Suppl S28-50, 2010) が情報提供された。

機構は、以上の意見を踏まえ、本剤の使用にあたっては血清 IgG トラフ値を参考に投与量や投与間隔を調節する旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起するとともに、添付文書の臨床成績の項において、PID に対する目標 IgG トラフ値の目安が記載された公表文献について情報提供することとした。

4) HSCT 後の IVIG 製剤による補充療法について

HSCT 後における IVIG 投与の有用性について、30 報の比較試験を検討したメタアナリシスの報告 (CTD5.4.62) では、HSCT 後の IVIG 投与は死亡率や感染症発症率の低下に寄与しないだけでなく、肝中心静脈閉塞症 (以下、「VOD」) の危険性が増大すると指摘されている。

機構は、以下のように考える。

当該報告における解析は、CMV 感染症や急性 GVHD の発症予防等を目的とする移植前あるいは移植

直後からの 250～500mg/kg/週のルーチン投与に関する研究報告を主体に行われており、HSCT 後の低ガンマグロブリン血症における本剤の有用性を評価したものではない。

また、移植後の一定期間経過してから出現する低ガンマグロブリン血症に対する使用においては VOD リスクの増加が認められないとの報告もあり（CTD5.4.63）、移植後の低ガンマグロブリン血症に対する本剤の使用においては VOD の危険性は乏しい。

HSCT 後に低ガンマグロブリン血症の状態が遷延する症例において、IgG 補充療法は感染症の重篤化や発症を予防する方策のひとつであり、使用実態調査では、多くの施設で HSCT 後に IgG 補充療法が行われていることに鑑み（CTD5.4.52 及び 5.4.53）、現時点では移植後の低ガンマグロブリン血症に対する本剤の有用性を否定するものではない。ただし、今後、新たな知見が得られた場合には適切に注意喚起を行う必要がある。

また、機構は、HSCT 後における IVIG 製剤の用法・用量について、国内の使用実態調査では多くが 3 週未満の投与間隔で投与されているものの、実際には血清 IgG トラフ値等を参考に個々の症例毎に投与量及び投与間隔の調節がなされるものであることから、HSCT 後の使用に対して特定の用法・用量を設定することはせず、個々の症例に応じて投与量、投与間隔を適宜変更できるようにすることが適切と判断した。

上記の機構の判断は専門委員から支持された。

5) 申請用法・用量の安全性について

申請者は、申請用法・用量における安全性に関して、提出された公表文献、申請製剤の臨床試験成績、使用成績調査、自発報告等を踏まえ、IVIG 製剤の用量増加による副作用発現リスクの増加や重篤化はないと考えたと説明している。

機構は、現時点で用量増加によるリスク増加を示すデータは得られていないことは理解するものの、特に PID 患者では高用量で長期間反復投与される可能性があることを踏まえ、各製剤に安定剤として添加されている糖（D-ソルビトール、D-マンニトール、マルトース、精製白糖又はブドウ糖）が原因となりうる副作用（急性腎不全等）について検討を行ったところ、申請製剤で添加剤として含有される糖の種類や濃度が異なり、それらによる腎障害の潜在的リスクの違いは否定できないものの、現行の添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に記載されているように、腎障害のある患者や急性腎不全の危険性の高い患者に対して、脱水状態、腎機能検査値の確認及び投与量、投与速度の調整を図ること、急性腎不全を含めた腎障害の発症リスクを低減できると考えた。なお、添付文書の慎重投与、重大な副作用において腎障害について注意喚起がなされており、現行の注意喚起を継続することで特段の問題はないと考える。

以上の検討を踏まえ、機構は、PID 患者における反復投与を含め、申請用法・用量における安全性について新たな問題はないと判断した。

上記の機構の判断は専門委員から支持された。

6) 小児における用法・用量について

機構は、これまでの臨床研究、国内使用実態調査、製造販売後の使用成績調査等を踏まえ、現時点で申請用法・用量における有効性・安全性に関して小児と成人で特段の違いはなく、用法・用量も小児と成人の区別なく同じ設定とすることは可能と判断した。

上記の機構の判断は専門委員より支持された。

7) 製造販売後調査について

機構は、申請用法・用量における本剤の使用は医学薬学上公知と判断できることから、製造販売後調査等による新たな情報収集は不要と判断した。

上記の機構の判断は専門委員から支持された。

8) 審査報告 (1) の訂正について

審査報告 (1) について、誤記や内容をより適切に表現するため、以下のとおり記載の一部を訂正する。なお、本記載内容の変更は、本剤の評価に影響しないと判断する。

頁	行	改訂前	改訂後
3	30	5日間使用しても	5日間投与しても
5	21	補充療法	置換療法
6	17	以前の推奨量、	以前の推奨量より、
6	23	5.0g/L	6.0g/L
10	表 4	Chromotography/Caprylate (IGIV-C)	Chromatography/Caprylate (IGIV-C)
12	35	3～4 週間間隔	3～4 週間隔
13	6	IgG 補充療法	IVIG 製剤による補充療法

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の低又は無ガンマグロブリン血症に対する効能・効果については、下記の用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

<用法・用量>

(下線は今回変更部分)

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

通常、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

(2) 重症感染症における抗生物質との併用

通常、成人に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500～5,000mg (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、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(3) 特発性血小板減少性紫斑病

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200～400mg (4～8mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(4) 川崎病

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。

(5) ギラン・バレー症候群

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。

(6) チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。