

審査報告書

平成 28 年 8 月 10 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] 献血グロベニン-I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
[一 般 名] 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
[申 請 者] 日本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 11 月 5 日
[剤形・含量] 1 瓶中に、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G を 500 mg、2500 mg
又は 5000 mg 含む用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のギラン・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、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果]
1. 無又は低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. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
 6. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
 7. スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）
 8. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）¹⁾

1) 本申請の後、平成 27 年 11 月 20 日に「水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認がなされた。

9. 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）

[用法及び用量]

本剤 500 mg あたり、添付の溶剤（日本薬局方注射用水）10 mL で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

無又は低ガンマグロブリン血症：

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（4～12 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

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 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg（2～3 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。

特発性血小板減少性紫斑病：

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200～400 mg（4～8 mL）/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に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。

川崎病の急性期：

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg（40 mL）/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。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善：

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間連日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減量する。

天疱瘡：

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

水疱性類天疱瘡¹⁾：

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

ギラン・バレー症候群：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400 mg（8 mL）/kg体重を
5日間連日点滴静注する。

（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 28 年 6 月 14 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] 献血グロベニン-I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
- [一 般 名] 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
- [申 請 者] 日本製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 11 月 5 日
- [剤形・含量] 1 瓶中に、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G を 500 mg、2500 mg 又は 5000 mg 含む用時溶解注射剤
- [申請時の効能又は効果] 1. 無又は低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. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
6. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
7. スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）
8. 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)

[申請時の用法及び用量] 本剤 500 mg あたり、添付の溶剤（日本薬局方注射用水）10 mL で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

無又は低ガンマグロブリン血症：

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（4～12 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

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 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg（2～3 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。

特発性血小板減少性紫斑病：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 200～400 mg (4～8 mL) /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に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。

川崎病の急性期：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 200 mg (4 mL) /kg 体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg (40 mL) /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。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間連日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減量する。

天疱瘡：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間連日点滴静注する。

ギラン・バレー症候群：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間連日点滴静注する。

(下線部今回追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 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	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CIDP	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FG	Functional Grade	運動機能尺度
GBS	Guillain-Barré Syndrome	ギラン・バレー症候群
IAPP	Immunoabsorption Plasmapheresis	免疫吸着
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	経静脈的免疫グロブリン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke	
PA	Plasma Absorption	血漿吸着
PE	Plasma Exchange	血漿交換
PP	Plasma Perfusion	血漿浄化
PT	Preferred Term	基本語
SJS	Stevens-Johnson Syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		献血グロベニン-I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G を有効成分とする注射剤であり、本邦において、1984 年 10 月に「無又は低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・効果として承認されて以降、1986 年 1 月に「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）」、1993 年 7 月に「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）」、1999 年 6 月に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」、2008 年 10 月に「天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」、2014 年 7 月に「ステイーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）」、本申請後の 2015 年 11 月に「水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」の効能・効果で承認されている。

海外において、2015 年 10 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

なお、本邦では「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・効果を有する薬剤として、乾燥スルホ化人免疫グロブリン（販売名：献血ベニロン-I 静注用）がある。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤が「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・効果で承認され、再審査が終了しており、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤も同様の薬理作用を有すると考えられたことから、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 GBS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: NPB-01-13/C-01 試験）の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、国内外の公表文献、ガイドライン、教科書等が提出された。

7.1 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: NPB-01-13/C-01 試験<2014 年■■月～2015 年■■月>)

Asbury らの基準 (CTD 5.4-1) を一部改変した診断基準 (CTD 5.4-15) により GBS と診断され、Hughes の FG²⁾ で重症³⁾ と判断された急性増悪期⁴⁾ の患者 (目標症例数 21 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、人免疫グロブリン G として本剤 400 mg/kg/日を 5 日間点滴静注すると設定され、投与終了後に 12 週間の観察期が設定された。

本剤を投与された 22 例全例が安全性解析対象集団であり、GBS 以外の疾患であることが判明した 2 例を除いた 20 例が有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 3 例であり、中止理由の内訳は併用禁止薬・禁止療法の投与・実施 2 例及び転院 1 例であった。

主要評価項目である治験薬投与後 4 週における Hughes の FG が投与前と比較して 1 段階以上改善した被験者の割合⁵⁾ とその 95%信頼区間は、65.0 [40.8, 84.6] % (13/20 例) であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値 (39%) を上回った。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 100% (22/22 例) に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は 2 例 (尿路結石、CIDP 各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 72.7% (16/22 例) に認められた。主な事象は、頭痛 (8 例)、肝酵素上昇及び ALT 増加 (各 4 例)、AST 増加 (3 例)、発熱、薬疹及び白血球数減少 (各 2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、GBS 患者における本剤の有効性が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.2 国内外の公表文献、ガイドライン、教科書等

GBS に対して IVIG 療法が推奨されており、その際の用法・用量として 400 mg (8 mL) /kg/日を 5 日間点滴静注すること等が記載されている。

【提出された資料】

CTD 5.4-9: Lancet 2005, 366: 1653-66

CTD 5.4-15: ギラン・バレー症候群 (GBS) / 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) 治療ガイドライン, https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/meneki_4.pdf

CTD 5.4-16: ギラン・バレー症候群 フィッシャー症候群 診療ガイドライン 2013. 南江堂; 2013

CTD 5.4-23: BMJ 2008; 337: 227-31

CTD 5.4-44: 神経内科ハンドブック 第 4 版. 医学書院; 2010. p1027-30

CTD 5.4-45: 医学生・研修医のための神経内科学 改訂 2 版. 中外医学社; 2014. p276-8

2) 0: 正常、1: 軽微な神経症候で、走ることは可能、2: 歩行器、杖あるいは支えなしで 5m 以上歩行可能であるが、走ることは不能、3: 歩行器、杖を用いて、あるいは支えられて 5m 以上の歩行が可能、4: ベッド上あるいは車椅子に限定、5: 補助換気を要する、6: 死亡

3) 運動神経障害優位であり、Hughes の FG で grade 4 又は 5 の患者 (ただし、症状が進行性の場合は grade 3 の症例も含む)

4) 発症から 2 週間以内 (4 週間以内を限度として) に治験薬の投与を開始できる患者

5) 治験薬投与後 4 週までに中止した被験者は非改善例として扱う計画とされていたが、該当する被験者はいなかった。

CTD 5.4-46: Merritt's Neurology 13th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2016. p760-71
CTD 5.4-47: Netter's Neurology 2nd ed. Saunders; 2011. p672-81
CTD 5.4-48: Adams & Victor's Principles of Neurology 10th ed. McGraw-Hill Medical; 2014. p1322-30
CTD 5.4-49: Eur J Neurol 2008; 15: 893-908

7.3 臨床報告等

GBS に対して IVIG 療法が実施された海外公表文献 16 報、国内公表文献 11 報が提出された。なお、本項では、無作為化比較対照試験 11 報及び乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の使用成績調査 1 報について記載する。

7.3.1 Neurology 1996; 46: 100-3 (CTD 5.4-3)

Asbury らの基準により GBS と診断され、Hughes の FG が 2 以上で 14 歳以上の外国人 GBS 患者を対象に、IVIG 療法及び PE 療法の有効性及び安全性を検討するための非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、IVIG 療法群では 0.5 g/kg/日を 1 日 1 回 4 日間点滴静注し、PE 療法群では血漿総量 200～250 mL/kg の PE 療法を 7～10 日間で 5 回に分割して実施すると設定された。

無作為化症例 50 例 (IVIG 療法群 26 例、PE 療法群 24 例) のうち、PE 療法群 6 例 (CIDP に診断を変更された 1 例、プロトコル違反 5 例) を除いた 44 例 (IVIG 療法群 26 例、PE 療法群 18 例) が有効性解析対象であった。

有効性評価項目である治療 1 カ月後における Hughes の FG が 1 段階以上改善した被験者の割合は、IVIG 療法群 69%、PE 療法群 61%であった。また、Hughes の FG が 1 段階改善するのに要した日数の中央値は、IVIG 療法群 14.0 日、PE 療法群 16.5 日であった。

合併症は、IVIG 療法群 5 例、PE 療法群 19 例に認められ、主な合併症は低血圧、不整脈、肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、深部静脈血栓症/肺塞栓、敗血症、局所静脈炎及び尿路感染であった。死亡は認められなかった。

7.3.2 Eur Neurol 2001; 46: 107-9 (CTD 5.4-4)

中等度又は重度で発症から 14 日未満の外国人 GBS 患者 (目標症例数 279 例) を対象に、IVIG 療法、PE 療法及び IAPP 療法の有効性及び安全性を検討するための非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、IVIG 療法群では 0.4 g/kg/日を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与し、PE 療法群では PE 療法を 5 回、IAPP 療法群では IAPP 療法を 5 回実施すると設定された。

無作為化症例 76 例⁶⁾ (IVIG 療法群 25 例、PE 療法群 26 例、IAPP 療法群 25 例) のうち、割り付けられた治療を受けた 67 例 (IVIG 療法群 23 例、PE 療法群 26 例、IAPP 療法群 18 例) が安全性解析対象であり、そのうち 55 例 (IVIG 療法群 20 例、PE 療法群 21 例、IAPP 療法群 14 例) が有効性解析対象であった。

主要評価項目である治療 28 日後における functional score が 1 段階以上改善した被験者の割合は、IVIG 療法群 80.0% (16/20 例)、PE 療法群 71.4% (15/21 例)、IAPP 療法群 50.0% (7/14 例) であった。

6) IVIG 療法の方がより好ましいとする報告がなされたことにより、患者の組入れに影響が認められたため、76 例を登録した段階で組入れが中止された。

有害事象は、IVIG 療法群の 52.2% (12/23 例)、PE 療法群の 53.8% (14/26 例)、IAPP 療法群の 61.1% (11/18 例) に認められた。治療に関連した重篤な有害事象は、IVIG 療法群の 1 例 (絶対不整脈・頻脈・悪寒・発熱・息切れ)、PE 療法群の 1 例 (肝破裂・脾破裂・死亡) に認められた。

7.3.3 診療と新薬 2013; 50: 1103-28 (CTD 5.4-11)

日本人 GBS 患者を対象に、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の安全性及び有効性を検討するための使用成績調査が実施された。

安全性解析対象は 1184 例 (1335 エピソード)、有効性解析対象は 1097 エピソードであり、用法・用量は 400 mg/kg/日未満 180 例、400～800 mg/kg/日 904 例、800 mg/kg/日以上 2 例であり、投与日数は主に 5 日間以上であった。

主な有効性評価項目は乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤投与 4 週間⁷⁾の FG (Hughes の FG 又は乳幼児用の FG⁸⁾) の 1 段階以上の改善が認められたエピソードの割合⁹⁾及び FG の 1 段階改善に要する日数 (Kaplan-Meier 曲線による 50%推定値) と設定され、FG の 1 段階以上の改善が認められたエピソードの割合については、初回投与時は 69.4% (761/1097 エピソード)、再投与時は 53.8% (84/156 エピソード) であり、1 段階改善に要した日数については、初回投与時は 12 日、再投与時は 28 日以上であった。

副作用は、32.1% (380/1184 例) に認められ、初回投与時は 30.5% (356/1169 エピソード)、再投与時は 24.7% (41/166 エピソード) に認められた。主な副作用は、ALT 増加及び AST 増加 (各 90 件)、肝機能異常 (89 件)、白血球数減少 (35 件)、頭痛 (32 件)、好中球減少 (27 件)、血小板減少 (22 件)、好酸球増加 (20 件)、肝障害、発疹及び発熱 (各 18 件)、発汗障害 (17 件)、無菌性髄膜炎 (16 件)、悪心 (15 件)、単球数増加 (10 件) 等であり、重篤な副作用は 3.5% (41/1184 例) に認められ、主な副作用は無菌性髄膜炎及び肝機能異常 (各 6 件)、白血球数減少及び好中球減少 (各 5 件) 等であった。

7.3.4 N Engl J Med 1992; 326: 1123-9 (CTD 5.4-14)

Asbury らの基準により GBS と診断され、機能スケール¹⁰⁾3 以上、単独で 10 m 以上の歩行が不可能で発症から 2 週間以内の 4 歳以上の外国人患者 (目標症例数 200 例 (各群 100 例)) を対象に、IVIG 療法及び PE 療法の有効性及び安全性を検討するための非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、IVIG 療法群では 0.4 g/kg/日を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与し、PE 療法群では血漿総量 200～250 mL/kg の PE 療法を 7～14 日間で 5 回に分割して実施すると設定された。

無作為化症例 150 例のうち、3 例 (他の疾患 2 例、不安定狭心症を有する患者¹¹⁾1 例) を除いた 147 例 (IVIG 療法群 74 例、PE 療法群 73 例) が安全性及び有効性の解析対象であった。

7) 4 週以内に退院した場合は退院時の評価とし、また投与 4 週間後に複数回の評価がされている場合は投与 4 週後に近い評価日の FG 評価を採用すると設定された。

8) 0: 健康、1: 軽微な神経症状で、上下肢の粗大運動は可能、2: 短時間ならば支えなしで立位 (発症前に立位不能児では座位) 可能、3: 下肢の粗大運動は可能だが、支えなしで立位 (または座位) 不能、4: 下肢の粗大運動が不能で、ベッド上臥床のみ、5: 補助換気を要する、6: 死亡

9) FG が不明又は未記載の場合は解析対象から除外した。

10) 0: 正常、1: 軽微な神経症状で、肉体的労働は可能、2: 支持なしで 10 m 以上の歩行が可能、3: 歩行器又は支持があれば 10 m 以上の歩行が可能、4: ベッド上あるいは椅子に限定 (歩行器又は支持があっても 10 m 以上の歩行が不可能)、5: 補助換気を要する (少なくとも 1 日の一部)、6: 死亡

11) 不安定狭心症の患者は、PE 療法が禁忌のため対象から除外された。

主要評価項目である治療 4 週後における機能スケールが 1 段階以上改善した被験者の割合は、IVIG 療法群 53%、PE 療法群 34%であった（群間比較: $p = 0.024$ 、 χ^2 検定）。また、機能スケールが 1 段階改善するのに要した日数の中央値は、IVIG 療法群 27 日、PE 療法群 41 日であった（群間比較: $p = 0.05$ 、Log-rank 検定）。

投与に関連する有害事象は、IVIG 療法群の 5 例に認められ、内訳は血圧低下（2 例）、呼吸困難、体温上昇及び顕微鏡的血尿（各 1 例）であった。治療 2 週間において ALT 増加¹²⁾が認められた被験者の割合は、IVIG 療法群で 63%、PE 療法群で 42%であったが、その後は低下して慢性的な肝障害と診断された被験者はいなかった。死亡は、IVIG 療法群の 1 例（心血管系合併症）、PE 療法群の 2 例（心血管系合併症、治療不能な気道攣縮各 1 例）に認められた。

7.3.5 神経治療 2001; 18: 69-81 (CTD 5.4-17)

Asbury らの基準により GBS と診断され、Hughes の FG が 4 又は 5（症状が進行性の患者は 3 も可能とされた）、原則として発症から 2 週間以内（限度は 4 週間以内）の 16 歳以上 65 歳未満の日本人患者を対象に、IVIG 療法及び PE 療法¹³⁾の有効性及び安全性を検討するための非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、IVIG 療法群では 400 mg/kg/日を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与し、PE 療法群では血漿総量 200～250 mL/kg を 4 週間以内に 7 回まで分割して実施すると設定された。

無作為化症例 53 例（IVIG 療法群 27 例、PE 療法群 26 例）のうち、IVIG 療法群 4 例（いずれも治験薬未投与）及び PE 療法群 2 例（いずれも治療開始後に対象疾患外と診断された）を除いた 47 例（IVIG 療法群 23 例、PE 療法群 24 例）が安全性及び有効性の解析対象であった。

有効性評価項目である治療 4 週後における Hughes の FG が 1 段階以上改善した被験者の割合は、IVIG 療法群で 60.9%（14/23 例）、PE 療法群で 65.0%（13/20 例）であった（群間比較: $p = 0.780$ 、 χ^2 検定）。また、Hughes の FG が 1 段階改善するのに要した日数（Kaplan-Meier 曲線による 50%値）は、IVIG 療法群で 14 日、PE 療法群で 20 日であった（群間比較: $p = 0.853$ 、一般化 Wilcoxon 検定）。

有害事象（臨床検査値異常を除く）は、IVIG 療法群 21.7%（5/23 例）、PE 療法群 29.2%（7/24 例）に認められ、いずれも軽度又は中等度であった。臨床検査値異常は、IVIG 療法群 43.5%（10/23 例）、PE 療法群 16.7%（4/24 例）に認められ、いずれも軽度又は中等度であった。死亡は PE 療法群で 1 例認められたが、治療との関連性は否定された。

7.3.6 Lancet 1997; 349: 225-30 (CTD 5.4-19)

Guillain-Barré Syndrome Study Group の基準（CTD 5.4-7）により GBS と診断され、自力歩行が不可能で発症から 14 日以内の 16 歳以上の外国人 GBS 患者（目標症例数 366 例（各群 122 例））を対象に、IVIG 療法、PE 療法及び PE 療法と IVIG 療法の併用（PE 療法+IVIG 療法）の有効性及び安全性を検討するための非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、IVIG 療法群では 0.4 g/kg/日を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与、PE 療法群では血漿総量 250 mL/kg の PE 療法を 8～13 日間で 5～6 回に分割して実施、PE 療法+IVIG 療法群では血漿総量 250 mL/kg の PE 療法を 5 回に分割して実施後、その翌日から IVIG 0.4 g/kg/日を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与すると設定された。

12) ALT 基準値上限の 1.5 倍以上が ALT 増加と設定された。

13) IAPP 療法、膜分離法又は遠心分離法のいずれかの方法を選択すると設定された。

無作為化症例 383 例 (IVIG 療法群 122 例、PE 療法群 132 例、PE 療法+IVIG 療法群 129 例) のうち、IVIG 療法群 1 例 (診断の誤り)、PE 療法群 2 例 (診断の誤り及び発症から 14 日超各 1 例)、PE 療法+IVIG 療法群 1 例 (発症から 14 日超) を除いた 379 例 (IVIG 療法群 121 例、PE 療法群 130 例、PE 療法+IVIG 療法群 128 例) が安全性及び有効性の解析対象であった。

主な有効性評価項目である治療 4 週後における重症度の基準¹⁴⁾の変化量の平均値と標準偏差は、IVIG 療法群で -0.8 ± 1.3 、PE 療法群で -0.9 ± 1.3 、PE 療法+IVIG 療法群で -1.1 ± 1.4 であった。また、治療 48 週後において自力歩行が不可能な被験者の割合は、IVIG 療法群で 16.7% (19/121 例)、PE 療法群で 16.5% (21/130 例)、PE 療法+IVIG 療法群で 13.7% (17/128 例) であった。

副作用は、IVIG 療法群の 6 例、PE 療法群の 8 例に認められ、PE 療法+IVIG 療法群では PE 療法に起因する副作用が 6 例、IVIG 療法に起因する副作用が 9 例に認められた。主な副作用は、IVIG 療法群で悪心及び嘔吐 (各 2 例)、PE 療法群で低血圧 (5 例) であり、PE 療法+IVIG 療法群では PE 療法に起因する副作用として低血圧 (3 例)、IVIG 療法に起因する副作用として悪寒 (4 例)、発熱 (2 例) が認められた。死亡は、IVIG 療法群の 6 例、PE 療法群の 5 例、PE 療法+IVIG 療法群の 8 例に認められた。

7.3.7 Crit Care 2011; 15; R164 (CTD 5.4-25)

van Doorn らの基準 (Lancet Neurol 2008; 7: 939-50) に基づき GBS と診断され、設定された基準に基づいて人工呼吸器の装着を必要としており、筋力低下発現から 14 日以内の外国人小児患者を対象に、IVIG 療法及び PE 療法の有効性及び安全性を検討するための無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、IVIG 療法群では 0.4 g/kg/日を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与し、PE 療法群では PE 療法を 5 日間実施すると設定された。

無作為化症例 41 例 (IVIG 療法群 20 例、PE 療法群 21 例) が安全性及び有効性の解析対象であった。

主要評価項目である人工呼吸器装着期間の中央値と標準偏差は、IVIG 療法群 13.0 ± 2.1 日、PE 療法群 11.0 ± 1.5 日であった (群間比較: $p = 0.037$ 、Mann-Whitney 検定)。

重要な副作用は認められなかった。

7.3.8 Pediatrics 2005; 116: 8-14 (CTD 5.4-26)

Asbury らの基準に基づき GBS と診断され、独歩可能な年齢から 18 歳までの外国人小児患者を対象に、IVIG 療法の有効性及び安全性を検討するための無治療対照無作為化並行群間比較試験 (5 m 自力歩行可能な場合、試験 1) 及び IVIG 療法の用法・用量間の有効性及び安全性を比較するための無作為化並行群間比較試験 (5 m 自力歩行不可能の場合¹⁵⁾、試験 2) が実施された。

用法・用量は、試験 1 では 1 g/kg/日を 2 日間静脈内投与すると設定され、試験 2 では 1 g/kg/日を 1 日 1 回 2 日間又は 0.4 g/kg/日を 5 日間静脈内投与すると設定された。

試験 1 における無作為化症例 21 例 (IVIG 療法群 14 例、無治療群 7 例) 全例が有効性解析対象であり、試験 2 における無作為化症例 53 例のうち、親による同意撤回 1 例、データ不足 1 例を除く 51 例 (1 g/kg/日群 25 例、0.4 g/kg/日群 26 例) が有効性解析対象であった。

14) 0: 正常、GBS の兆候なし、1: 軽微な神経症状で、走行は可能、2: 補助なしで 5 m の歩行が可能、3: 歩行器若しくは杖の使用又は支えられて 5 m の歩行が可能、4: ベッド上あるいは椅子上に限定、3 に記載のような歩行は不可能、5: 補助換気を要する (少なくとも 1 日の一部)、6: 死亡

15) 試験 1 で 5 m 歩行不可能となった被験者については、試験 2 に組入れ可能とされた。

試験 1 における主要評価項目である Ordinal Disability Score¹⁶⁾ (中央値) は、ベースラインでは両群とも 2、最悪時では無治療群 3、IVIG 療法群 2 であり、群間で統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.25$ 、Mann-Whitney 検定)。また、試験 2 における主要評価項目である自力歩行可能になるまでの時間の中央値とその 95%信頼区間は、無治療群 7 [1, 18] 日、IVIG 療法群 7 [1, 38] 日であり、群間で統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.94$ 、Log-rank 検定)。

試験 1 における副作用は、IVIG 療法群の 3 例 (アレルギー反応、頭痛及び筋緊張亢進各 1 例) に認められ、試験 2 における副作用は、1 g/kg/日群の 18%、0.4 g/kg/日群の 20%に認められ、内訳はアレルギー反応頭痛及び悪心 (各 3 例)、発熱及び白血球数減少 (各 2 例)、蛋白尿 (1 例) であった。

7.3.9 J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71: 235-8 (CTD 5.4-30)

Asbury らの基準に基づき GBS と診断され、16 歳以上で発症から 30 日以内に PE が禁忌の外国人患者を対象に、IVIG 療法の 3 日間投与と 6 日間投与の有効性及び安全性を検討するための無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、0.4 g/kg/日を 1 日 1 回 3 又は 6 日間静脈内投与すると設定された。

無作為化症例 39 例 (3 日間投与群 21 例、6 日間投与群 18 例) が安全性及び有効性の解析対象であった。

主要評価項目である介助ありで 5 m 歩行可能になるまでの日数の中央値は、3 日間投与群で 131 日、6 日間投与群で 84 日であり、群間で統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.08$ 、Wilcoxon の順位和検定)。

主な有害事象は、発熱 (3 日間投与群 48%、6 日間投与群 33%)、低血圧 (3 日間投与群 5%、6 日間投与群 17%) であった。

7.3.10 Ther Apher 2000; 4: 198-200 (CTD 5.4-31)

Asbury らの基準に基づき GBS と診断された外国人患者を対象に、PE 療法、PA 療法及び PA 療法と IVIG 療法の併用 (PA 療法+IVIG 療法) の有効性及び安全性を検討するための無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、PE 療法群では 2.0~2.5 L の PE 療法、PA 療法群では 1.5~3.7 L の PA 療法、PA 療法+IVIG 療法群では、PA 療法実施後に IVIG 療法 (0.4 g/kg/日を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与) を実施すると設定された。

無作為化症例 45 例 (PE 療法群 11 例、PA 療法群 13 例、PA 療法+IVIG 療法群 21 例) 全例が安全性及び有効性の解析対象であった。

主要評価項目である治療 4 週間における FG の変化量について、PE 療法群と PA 療法群との間で統計学的な有意差は認められなかった (Wilcoxon-Mann-Whitney 検定)。一方、PE 療法群及び PA 療法群を合算した変化量と PA 療法+IVIG 療法群の変化量との間では統計学的な有意差が認められた ($p=0.02$ 、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定)。

死亡は認められなかった。

7.3.11 Ther Apher 1998; 2: 288-91 (CTD 5.4-32)

感染後多発神経炎 (GBS 及び脳神経炎) を有する外国人患者を対象に、IVIG 療法及び PE 療法の有効性を検討するための無作為化並行群間比較試験が実施された。

16) 0: 正常、1: 走行は可能、2: 介助なしで 5 m の歩行が可能、3: 介助ありで 5 m の歩行が可能、4: 歩行不能だが足を上げることは可能、5: 歩行不可能で足を上げることも不可能、6: 人工呼吸器を使用

無作為化症例 15 例（IVIG 療法群 7 例（うち GBS は 5 例）、PE 療法群 8 例（うち GBS は 5 例））全例が有効性解析対象であった。

有効性評価項目である治療 4 週後における Muscle strength score¹⁷⁾が 10 以上改善した被験者の割合は、IVIG 療法群で 40%、PE 療法群で 60%であり、群間で統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検定）。

7.3.12 Scand J Infect Dis 1995; 27: 241-3 (CTD 5.4-34)

急性期の GBS と診断された¹⁸⁾小児患者を対象に、IVIG 療法の有効性及び安全性を無治療と比較するための無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、IVIG 療法群では 1 g/kg/日を 1 日 1 回 2 日間以上静脈投与すると設定された。

無作為化症例 18 例（無治療群 9 例、IVIG 療法群 9 例）全例が有効性及び安全性の解析対象であった。

有効性評価項目である発症から最も症状が悪化するまでの期間の平均値は無治療群で 12.5 日、IVIG 療法群で 9.3 日、最も症状が悪化したときから改善するまでの期間の平均値は無治療群で 11.8 日、IVIG 療法群で 7.5 日であり、いずれも群間で統計学的な有意差が認められた（いずれも $p < 0.05$ 、Mann-Whitney's U 検定）。

死亡は、無治療群の 1 例に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1. 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: NPB-01-13/C-01 試験) の試験デザインについて

7.R.1.1 非盲検非対照試験として実施したことの適切性について

機構は、国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施したことの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、GBS は進行性の疾患であること、生物学的製剤基準では別品目であるものの、本剤と同じ完全分子型の人免疫グロブリン製剤である乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤が「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・効果で既に承認されていることから、プラセボ対照試験は実施困難と考えたことを説明した。そのため申請者は、本剤の国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施し、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤や海外の IVIG 療法における有効性及び安全性に関する情報も補足的に使用して本剤の有効性及び安全性を説明する計画としたことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施するにあたり、海外臨床試験 (CTD 5.4-7) の従来治療（ステロイド治療を含む）群¹⁹⁾における改善例の割合（39%）を閾値として設定し、国内第Ⅲ相試験において本剤投与の改善例の割合の 95% 信頼区間の下限值が閾値を上回ることをもって本剤の有効性を確認する計画としたことを説明した。なお申請者は、目標症例数の設定にあたっては、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の国内臨床試験 (CTD 5.4-17) における改善例の割合（60.9%）並びに海外の IVIG 療法の臨床試験 (CTD 5.4-3、CTD 5.4-4) における改善例の割合（80 及び 69%）に基づき、本剤投与における改善例の割

17) 左右の三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、手関節屈筋群、手関節伸筋群、大腿四頭筋、ハムストリング筋、腓腹筋及び前脛骨筋における筋力の強さを 6 段階（0～5）で判定し、合計スコア（0～90）を評価した。

18) 診断に必要な基準: 1 カ所以上で運動機能の衰弱、反射消失又は明らかな反射低下、脳脊髄液中の単核球の細胞数が $10/\text{mm}^3$ を超えない

診断を強くサポートする基準: 数日から数週間を超える進行、左右対称性、軽微な感覚器の症状、自律神経機能障害、脳神経障害、症状の進行が停止して 2～4 週後の回復傾向

19) 試験実施当時の各試験実施施設における最もよい補助療法が実施された。

合を 70%と想定し、その 95%信頼区間の下限が上記の閾値（39%）を下回らないための検出力が 80%担保されるよう目標症例数を 21 例と設定したことを説明した。以上より申請者は、有効性について閾値を設定した上で国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施したことに問題はないと考えることを説明した。

7.R.1.2 対象患者の選択基準の適切性について

機構は、国内第Ⅲ相試験における対象患者の選択基準の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、診断基準について、GBS の過去の臨床試験では Asbury らの診断基準（CTD 5.4-1）が広く使用されているが、当該基準では診断に必要な所見の 1 つとして「1 肢以上の進行性の筋力低下」が記載されている一方で、通常 1 肢が障害された場合、対側も障害されるとも記載されていることから、国内第Ⅲ相試験では、診断に必要な所見に関する上記の記載を「2 肢以上の進行性の筋力低下」に改変した診断基準（CTD 5.4-15）で実施したことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験では 2 例の被験者において、本剤投与終了後に診断名が GBS から CIDP に変更され、有効性解析対象集団から除外されたが、いずれも本剤投与終了後に症状の再発が認められたため、電気生理学的所見や症状の推移を踏まえ、本剤投与開始時から CIDP であったと判断されたことを説明した。なお申請者は、当該 2 例を有効性解析対象集団に含めた場合の治験薬投与 4 週後における FG1 段階以上の改善例の割合及び 95%信頼区間は 63.6 [40.7, 82.8] %（14/22 例）であり、95%信頼区間の下限が閾値（39%）を上回ったことから、当該 2 例の除外が本剤の有効性評価に及ぼした影響は小さいと考えることを説明した。

次に申請者は、選択基準に「原則として、発症から 2 週間以内（4 週間以内を限度として）に治療薬の投与を開始できる患者」と設定したことについて、発症から 7 日以内に 34%、14 日以内に 70%、21 日以内には 84%が症状のピークに達するが、4 週程度までは進行性に増悪するとされていること（CTD 5.4-15）を説明した。その上で申請者は、多くの患者でピークに達する発症 14 日以内に治療を行うことは有用と考え「発症から 2 週間以内」と設定したが、一方で 4 週程度までは進行性に増悪することがあるため 2 週間を超えても治療の必要性があると考え「4 週以内を限度として」と設定したことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験では Hughes の FG が 3 の場合でも「進行性」であれば組入れ可としていたことについて、「進行」とは GBS の病勢がピークに至っておらず、無治療ではさらに病状の進行が予測される状態を意図しているが、医学専門家から、臨床現場では IVIG 療法による治療が必要か否かで判断しており、進行性の FG 3 に該当するかの判断は容易である旨の意見が得られたことから、具体的な基準の設定は不要と考えたことを説明した。

以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験における対象患者の選択基準は適切であったと考えることを説明した。

7.R.1.3 主要評価項目の適切性について

機構は、国内第Ⅲ相試験における主要評価項目の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の国内臨床試験（CTD 5.4-17）では、FG1 段階の改善までに要した日数が主要評価項目に設定されていたが、以下の点から、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目を治験薬投与後 4 週における Hughes の FG が投与前と比較して 1 段階以上改善した被験者の割合と設定したことを説明した。

- 乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の国内臨床試験（CTD 5.4-17）においても治療 4 週後における FG1 段階以上の改善例の割合が有効性副次評価項目の 1 つに設定されていたこと
- GBS を対象とした多くの海外臨床試験においても、治療 4 週後における FG が 1 段階以上改善した被験者の割合が有効性評価項目に設定されていたこと（7.3 参照）
- 国内第Ⅲ相試験の対象である FG が 4 若しくは 5 又は進行性の FG 3 の患者において FG が 1 段階改善することは、呼吸管理が不要になること、歩行不能な患者が歩行可能になること等に相当することから、FG で 1 段階以上の改善が認められることは臨床的に意義があると考えること

以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験における主要評価項目を治験薬投与後 4 週における Hughes の FG が投与前と比較して 1 段階以上改善した被験者の割合としたことは適切と考えることを説明した。

7.R.1.4 観察期間の適切性について

機構は、国内第Ⅲ相試験における観察期間の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の国内臨床試験（CTD 5.4-17）と試験成績が比較可能となるよう、国内第Ⅲ相試験の投与終了後の観察期間を 12 週間と設定したことを説明した。その上で申請者は、GBS は発症から 4 週程度まで進行性に増悪するが、その後 3～12 カ月で徐々に回復すること（CTD 5.4-16）、GBS 患者 100 例における FG の推移に関する調査（J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51: 605-12）において、FG の平均値は発症 1 週間目では 3.6 だったのに対し、3 カ月後では 2.6 であったと報告されており、治療開始 12 週間後には多くの症例で改善が期待されることから、3 カ月以降は症状に大きな変化はないと考えられることを説明した。また申請者は、GBS では再発は 2～5%しか認められないこと（CTD 5.4-16、Intern Med 1995; 34: 1015-8 等）、治療して 10 年以上経過してから再発する例が多いため（Intern Med 1995; 34: 1015-8、厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 2002 p.116-7）、再発するまで経過観察を行うことは困難であると考えられることから、国内第Ⅲ相試験では長期的な予後や再発の有無については検討しなかったことを説明した。以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験における観察期間の設定は適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、国内第Ⅲ相試験の試験デザインに大きな問題はないと考えるが、国内第Ⅲ相試験は非盲検非対照試験であることから、本剤の GBS に対する有効性及び安全性については、国内第Ⅲ相試験成績だけでなく、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤や海外における IVIG 療法の有効性及び安全性に関する情報も踏まえて評価する必要があると考える（7.R.2 参照）。

7.R.2 本剤の有効性について

機構は、本剤の有効性について、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤や海外における IVIG 療法の有効性及び安全性に関する情報も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPB-01-13/C-01 試験）及び IVIG 療法に関する公表文献における治療開始後 4 週の FG が治療前と比較して 1 段階以上改善した被験者の割合は表 1 のとおりであり、国内第Ⅲ相試験における改善例の割合（65.0%）は公表文献における改善例の割合 53～81.8%の範囲内であったことを説明した。さらに申請者は、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の使用成績調査（CTD 5.4-11）を除く公表文献における改善例の割合は 60.8%（186/306 例）

20)であり、国内第Ⅲ相試験における改善例の割合と大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 1 国内第Ⅲ相試験及び公表文献における治療開始後 4 週の FG が治療前と比較して 1 段階以上改善した被験者の割合

資料	群	用法・用量	評価例数	割合 (%) (改善例数)
NPB-01-13/C-01 試験	本剤	400 mg/kg/日 5 日間	20	65.0 (13)
CTD 5.4-3	IVIG 療法	500 mg/kg/日 4 日間	26	69 ^{a)}
	PE 療法	血漿総量 200～250 mL/kg を 7～10 日毎に 5 回に分割して実施	24	61 ^{a)}
CTD 5.4-4	IVIG 療法	400 mg/kg/日 5 日間	20	80.0 (16)
	PE 療法	5 回に分割して実施	21	71.4 (15)
	IAPP 療法	5 回に分割して実施	14	50.0 (7)
CTD 5.4-11	IVIG 療法	400 mg/kg/日 5 日間	初回投与 1097	69.4 (761)
			再投与 156	53.8 (84)
CTD 5.4-14	IVIG 療法	400 mg/kg/日 5 日間	74	53 ^{a)}
	PE 療法	血漿総量 200～250 mL/kg を 4～6 日毎に分割して実施	73	34 ^{a)}
CTD 5.4-17	IVIG 療法	400 mg/kg/日 5 日間	23	60.9 (14)
	PE 療法	血漿総量 200～250 mL/kg を 4 週間以内に 7 回を限度に実施	24	65.0 (13)
CTD 5.4-23	IVIG 療法	400 mg/kg/日 5 日間	12	58.3 (7)
	PE 療法	1900 mL の交換を実施	9	55.5 (5)
Lancet 2004; 363: 192-6 (CTD 5.4-27)	IVIG 療法/メチルプレドニゾン	IVIG 療法 (400 mg/kg/日 5 日間) 実施後に、メチルプレドニゾン 500 mg/日 (小児は 8 mg/kg/日) 又はプラセボを 5 日間静脈内投与	112	67.9 (76)
	IVIG 療法/プラセボ		113	55.8 (63)
Pediatr Int 2003; 45: 543-9 (CTD 5.4-28)	IVIG 療法	400 mg/kg/日 5 日間	11	81.8 (9)
神経治療 2009; 26: 61-7 (CTD 5.4-38)	IVIG 療法	400 mg/kg/日 5 日間	27	74.1 ^{a)}
	IAPP 療法	7 日間を限度に実施	23	43.5 ^{a)}

a) 改善例数については記載なし

なお申請者は、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の国内臨床試験 (CTD 5.4-17) で主要評価項目に設定されていた FG で 1 段階改善に要した日数 (中央値) について、本剤の国内第Ⅲ相試験では 15.0 日、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の臨床試験 (CTD 5.4-17) では 14 日であり、両試験で大きな差異は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、IVIG 療法の有効性を検討した公表文献と本剤の国内第Ⅲ相試験で得られた有効性に大きな差異は認められなかったことから、本剤の GBS に対する有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、治験薬投与後 4 週の Hughes の FG が投与前と比較して 1 段階以上改善した被験者の割合の 95%信頼区間の下限值 (40.8%) が事前に規定した閾値 (39%) を上回ったこと、IVIG 療法の公表文献と同様の結果が得られていることから、本剤の GBS に対する有効性は期待できると考える。

7.R.3 本剤の安全性について

7.R.3.1 本剤の既承認効能・効果と GBS における安全性の差異について

機構は、本剤の既承認効能・効果と GBS における安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

20) 改善例数が記載されていない公表文献については、評価例数及び改善例の割合から改善例数を求めた。

申請者は、既承認効能・効果と GBS の国内臨床試験における主な有害事象の発現割合は表 2 のとおりであり、既承認効能・効果と比較して GBS では頭痛、肝酵素上昇、不眠症及び誤嚥性肺炎の発現割合が高かったことを説明した。

表 2 GBS 及び既承認効能・効果の国内臨床試験における主な有害事象の発現割合

	GBS	水疱性類 天疱瘡	SJS 及び 表皮壊死 症	天疱瘡	慢性炎症 性脱髄性 多発神経 炎	無又は低 ガンマグ ロブリン 血症	重症感染 症	特発性血 小板減少 性紫斑病	川崎病
試験番号又は承認 申請時に提出され た資料の番号	NPB-01- 13/C-01	NPB-01- 06/E-01 NPB-01- 06/C-01	NPB-01- 07/C-01	NPB-01- 01/DC-01	ト-1 ト-2	VII-2	VII-3	ト	ト-1 ト-2
評価例数	22	39	7	41	99	39	398	156	160
有害事象	22 (100)	35 (89.7)	7 (100)	34 (82.9)	24 (24.2)	9 (23.1)	9 (2.3)	29 (18.6)	9 (5.6)
主な有害事象									
頭痛	8 (36.4)	0	0	3 (7.3)	8 (8.1)	0	0	10 (6.4)	0
ALT 増加	5 (22.7)	0	0	7 (17.1)	4 (4.0)	0	0	2 (1.3)	0
AST 増加	5 (22.7)	0	0	4 (9.8)	4 (4.0)	0	0	2 (1.3)	0
肝酵素上昇	5 (22.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	4 (18.2)	1 (2.6)	0	3 (7.3)	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	4 (18.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	3 (13.6)	5 (12.8)	0	4 (9.8)	4 (4.0)	16 (41.0)	2 (0.5)	5 (3.2)	4 (2.5)
肝機能異常	3 (13.6)	4 (10.3)	2 (28.6)	3 (7.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
貧血	3 (13.6)	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (4.5)	5 (12.8)	1 (14.3)	8 (19.5)	0	0	0	0	0
類天疱瘡	0	7 (17.9)	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（％））

その上で申請者は、頭痛、肝酵素上昇、不眠症及び誤嚥性肺炎について以下のように説明し、GBS 患者に対し本剤を投与した際の安全性について、臨床上大きな問題となる事象は認められず、既承認効能・効果でのリスクを上回るものではないと考えることを説明した。

- 頭痛について

頭痛の発現割合は、IVIG 療法の国内臨床研究（CTD 5.4-10、神経治療 2002; 19: 415-20）では 70.0%（14/20 例）及び 30.8%（8/26 例）、海外の総説（J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1238-9）では 5～20%と報告されており、国内第Ⅲ相試験で明らかに高い傾向は認められなかった。また、国内第Ⅲ相試験において高度の頭痛は認められず、中等度の頭痛が 2 例に認められたが、無処置又は消炎鎮痛剤の投与により消失した。さらに、65 歳未満 58.3%（7/12 例）、65 歳以上 10%（1/10 例）と 65 歳未満で発現割合が高い傾向が認められたものの、IVIG 療法による頭痛は若年ほど発現しやすい傾向が認められることは既に報告されている（神経治療 2002; 19: 415-20）。なお、頭痛については既に添付文書で注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起の必要はないと考える。

- 肝酵素上昇について

臨床試験における肝機能障害関連の有害事象²¹⁾の発現割合は、水疱性類天疱瘡、SJS 及び中毒性表皮壊死症並びに天疱瘡²²⁾では 26.8～28.6%、GBS では 63.6%であり、GBS で発現割合が高い傾向が認められたが、GBS で認められた事象はすべて軽度であった。また、GBS では、治療前の段階で先行感染、アルコール、薬物等の影響と考えられる肝機能障害が 35～38%に認められ、GBS における肝機能障害は原疾患による影響が大きいと考えられると報告されて

21) MedDRA SMQ で「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」に該当する事象

22) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎、無又は低ガンマグロブリン血症、重症感染症、特発性血小板減少性紫斑病及び川崎病については、被験者を特定して有害事象を集計していなかったため、GBS との比較は行わなかった。

いる（日本内科学会雑誌 2007;96:246-53）。さらに、肝機能障害及び黄疸については既に添付文書で注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起の必要はないと考える。

- 不眠症について

GBS の国内第Ⅲ相試験で認められた不眠症 4 例のうち、3 例は入院による環境変化によるもの、1 例は腰痛によるものと判断され、いずれも本剤との因果関係は否定されていることから、不眠症について添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

- 誤嚥性肺炎について

GBS では嚥下障害、構音障害等の球麻痺を随伴することが多いため（Guillain-Barre syndrome. F.A.Davis Company; 1991, p.73-105）、原疾患に関連した事象と考えられ、いずれも本剤との因果関係は否定されていることから、誤嚥性肺炎について添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

7.R.3.2 本剤と乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤との安全性の比較について

機構は、GBS 患者における本剤と乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤との安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤及び乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の国内第Ⅲ相試験における副作用及び臨床検査値異常の発現割合は表 3 のとおりであり、臨床検査値異常については大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、臨床検査値異常を除く副作用の発現割合が本剤で高かった原因は不明であるが、GBS（6 例）及び CIDP（2 例）に対して乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤を投与したときの副作用又は臨床検査値異常の発現割合は 62.5%（5/8 例）と報告されており（臨床と薬理 2002;19:415-420）、本剤の国内第Ⅲ相試験における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現割合（72.7%）と大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、本剤の国内第Ⅲ相試験では皮膚障害関連の副作用²³⁾の発現割合が 27.3%（6/22 例）と、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤（13.0%（3/23 例））と比較して高かったことを説明した上で、その原因は不明であるものの、本剤で認められた皮膚障害関連の副作用はいずれも重篤ではなかったこと、皮膚障害については過敏症として添付文書で既に注意喚起していることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

23) MedDRA SOC で「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象

表3 本剤及び乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の国内第Ⅲ相試験における副作用及び臨床検査値異常の発現割合

		本剤	乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤
		NPB-01-13/C-01 試験	第Ⅲ相試験/比較試験 ^{a)}
評価例数		22	23
副作用（臨床検査値異常を除く）		14 (63.6)	5 (21.7)
主な事象	頭痛	8 (36.4)	1 (4.3)
	発熱	2 (9.1)	1 (4.3)
	薬疹	2 (9.1)	0
	皮疹	0	3 (13.0)
臨床検査値異常		9 (40.9)	10 (43.5)
主な事象	ALT 増加	4 (18.2)	4 (17.4)
	肝酵素上昇	4 (18.2)	0
	AST 増加	3 (13.6)	3 (13.0)
	白血球数減少	2 (9.1)	3 (13.0)
	好酸球数減少	1 (4.5)	2 (8.7)
	γ-GTP 上昇	0	3 (13.0)
	髄液細胞増加	0	2 (8.7)
	顆粒球数減少	0	2 (8.7)
蛋白尿陽性		0	2 (8.7)

発現例数（発現割合（％））

a) 献血ベニロン-I GBS 効能追加時申請資料概要, <http://www.pmda.go.jp/drugs/2000/g001206/index.html>

7.R.3.3 無菌性髄膜炎のリスクについて

機構は、国内第Ⅲ相試験において、無菌性髄膜炎が1例に認められたことを踏まえ、GBS患者における無菌性髄膜炎のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤のGBS、水疱性類天疱瘡、SJS及び中毒性表皮壊死症並びに天疱瘡²⁴⁾を対象とした国内臨床試験における無菌性髄膜炎関連の有害事象²⁵⁾の発現割合は表4のとおりであったことを説明した。また申請者は、いずれの試験においても高度の事象及び重篤な事象は認められなかったこと、試験間で有害事象の発現時期に異なる傾向は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、無菌性髄膜炎については既に添付文書で注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

表4 本剤のGBS、水疱性類天疱瘡、SJS及び中毒性表皮壊死症並びに天疱瘡を対象とした国内臨床試験における無菌性髄膜炎関連の有害事象の発現割合

	GBS	水疱性類天疱瘡	SJS及び中毒性表皮壊死症	天疱瘡
	NPB-01-13/C-01 試験	NPB-01-06/E-01 試験 NPB-01-06/C-01 試験	NPB-01-07/C-01 試験	NPB-01-01/DC-01 試験
評価例数	22	39	7	41
無菌性髄膜炎関連の有害事象	13 (59.1)	6 (15.4)	1 (14.3)	7 (17.1)
頭痛	8 (36.4)	0	0	3 (7.3)
発熱	3 (13.6)	5 (12.8)	0	3 (7.3)
譫妄	2 (9.1)	0	1 (14.3)	0
意識消失	1 (4.5)	0	0	0
無菌性髄膜炎	1 (4.5)	0	0	0
筋骨格硬直	0	1 (2.6)	0	0
体温上昇	0	0	0	1 (2.4)

発現例数（発現割合（％））

24) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎、無又は低ガンマグロブリン血症、重症感染症、特発性血小板減少性紫斑病及び川崎病については、被験者を特定して有害事象を集計していなかったため、GBSとの比較は行わなかった。

25) MedDRA SMQで「非感染性髄膜炎」に該当する事象並びにPTで群発頭痛、薬物離脱性頭痛、労作性頭痛、頭痛、頭部不快感、薬物乱用頭痛、発作後頭痛、月経前頭痛、処置による頭痛、緊張性頭痛、片麻痺性片頭痛、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、血管性頭痛、体温上昇、異常高熱、高熱、発熱、発汗熱及び項部硬直に該当する事象

機構は、以上について了承し、本剤の GBS に対する安全性について、既承認効能・効果及び乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤と大きな差異は認められず、本剤の既知のリスクについては既に添付文書で注意喚起されていることから、新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、GBS 治療における本剤の臨床的位置付けについて説明した上で、申請効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の複数の教科書（CTD 5.4-44、CTD 5.4-45、CTD 5.4-46）、総説（CTD 5.4-49）、ガイドライン（CTD 5.4-15、CTD 5.4-16）において、GBS 治療の第一選択として IVIG 療法又は IVIG 療法及び PP 療法²⁶⁾が記載されていることを説明した上で、IVIG 療法又は PP 療法のどちらを選択するかについての根拠はないものの、IVIG 療法は PP 療法と比較して特別な設備を必要とせず、直ちに治療を開始でき、患者の身体的負担が小さいこと等が記載されていることを説明した。また申請者は、IVIG 療法の対象となる患者について、国内の教科書（CTD 5.4-44）及びガイドライン（CTD 5.4-16）では FG が 4 以上又は FG が 3 で進行性の患者に対し実施することが推奨されていることを説明した。その上で申請者は、本剤と乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の有効性及び安全性に大きな差異はないと考えられること（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本剤は乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤と同様に急性増悪期で歩行困難な重症の GBS 患者に対する治療選択肢の 1 つに位置付けられると考えることを説明した。さらに申請者は、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の効能・効果も踏まえると、本剤の効能・効果を「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」とすることは適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は本邦における GBS の治療選択肢の 1 つになると考える。また機構は、国内第Ⅲ相試験における対象患者及び乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の効能・効果を踏まえると、本剤の申請効能・効果に問題はないと考える。

7.R.5 用法・用量について

機構は、申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、多くの国内外の教科書及びガイドライン（CTD 5.4-15、CTD 5.4-16、CTD 5.4-44、CTD 5.4-48、CTD 5.4-49）では、IVIG 療法の用法・用量は 400 mg/kg/日を 5 日間投与と記載されており、2 g/kg/日を 2～5 日間で投与と記載されている海外の教科書（CTD 5.4-47）でも総投与量は同様であることを説明した。また申請者は、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の承認用法・用量（400 mg/kg/日を 5 日間点滴静注又は静脈内投与）も踏まえ、本剤の国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPB-01-13/C-01 試験）では、用法・用量を本剤 400 mg/kg/日を 5 日間連日点滴静注すると設定したことを説明した。その上で申請者は、当該用法・用量で実施した国内第Ⅲ相試験において本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法・用量を 400 mg/kg/日を 5 日間連日点滴静注すると設定することは適切と考えることを説明した。

26) PE、二重膜ろ過法又は IAPP

機構は、国内第Ⅲ相試験成績、国内外の教科書、ガイドライン等の記載を踏まえると、申請用法・用量に特に問題はないと考える。

7.R.6 再燃時の再投与について

機構は、GBS においては症状の改善が認められた後に再燃することがあることから、本剤を再投与した際の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPB-01-13/C-01 試験）では、再燃時に治験薬を再投与し、再投与時の有効性及び安全性を検討する計画とはしていなかったことを説明した。その上で申請者は、国内診療ガイドライン（CTD 5.4-16）では、初回の IVIG 療法後に一旦は改善したが再燃した患者では、再度の IVIG 療法を考慮することが記載されており、海外診療ガイドライン（CTD 5.4-48、CTD 5.4-49）においても、初回の IVIG 療法後の再燃時には再度の IVIG 療法が推奨されていることを説明した。さらに申請者は、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の添付文書では再燃時には当該製剤の再投与を含め、適切な処置を考慮するよう記載されており、当該製剤の GBS に対する使用成績調査において、初回投与から早期に初回と同様の用法・用量で再投与した症例では初回投与と同様の有効性が認められ、再投与による副作用発現の増加は認められなかったと報告されていること（CTD 5.4-11）を説明した。なお申請者は、本剤の国内第Ⅲ相試験では、治験薬投与終了 2 週後以降に、治験薬投与前と比較して FG が不変又は悪化し、治験責任（分担）医師が追加治療を必要と判断した場合は、IVIG 療法、PE 療法又は副腎皮質ステロイド剤によるレスキュー治療を可としていたが、初回の本剤投与後も改善が認められずレスキュー治療が実施された被験者のうち 1 例で本剤がレスキュー治療として投与されたことを説明した上で、当該被験者ではレスキュー治療後に FG の 1 段階の改善が認められたこと、レスキュー治療後に皮脂欠乏性湿疹が認められたものの、軽度であったことを説明した。以上より申請者は、添付文書において再燃時に本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮するよう注意喚起することは適切と考えることを説明した。

機構は、GBS 患者に対する本剤再投与時の有効性及び安全性については情報が限られているものの、国内外診療ガイドライン及び乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤の添付文書の記載を踏まえると、添付文書において再燃時に本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮するよう注意喚起することは適切と考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の臨床試験成績、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤や海外における IVIG 療法の有効性及び安全性に関する情報等を踏まえると、本申請に関するリスク管理計画において、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のギラン・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考える。本剤はギラン・バレー症候群の治療選択肢の1つとなるものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 28 年 8 月 10 日

申請品目

〔販 売 名〕	献血グロベニン-I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg
〔一 般 名〕	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
〔申 請 者〕	日本製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 11 月 5 日

1. 審査内容

専門協議における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は専門委員から支持され、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は不要とする機構の判断も支持された。

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・原資料と症例報告書の不整合（電気生理学的所見及び徒手筋力スコアの不整合）

治験依頼者

- ・原資料と症例報告書の不整合（電気生理学的所見及び徒手筋力スコアの不整合）に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

3. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
14	表1	CTD 5.4-23	Ital J Neurol Sci 1995; 16: 487-92 (CTD 5.4-33)

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

1. 無又は低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. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
6. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
7. スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）
8. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）²⁷⁾
9. 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）

[用法及び用量]

本剤 500 mg あたり、添付の溶剤（日本薬局方注射用水）10 mL で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

無又は低ガンマグロブリン血症：

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（4～12 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

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 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg（2～3 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。

特発性血小板減少性紫斑病：

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200～400 mg（4～8 mL）/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に改

27) 本申請の後、平成 27 年 11 月 20 日に「水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認がなされた。

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。

川崎病の急性期：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 200 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg (40 mL) /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。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間連日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減量する。

天疱瘡：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

水疱性類天疱瘡²⁷⁾：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

ギラン・バレー症候群：

通常、1日に人免疫グロブリン G として 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

(下線部今回追加)

以上