献血ベニロン - Ｉ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ＫＭバイオロジクス株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ＫＭバイオロジクス株式会社

献血ベニロン - Ｉ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ＫＭバイオロジクス株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1　被験薬「GLOBULIN-S」 4
1.5.1.2　製造販売承認状況 4
1.5.1.3　既承認の効能・効果及び用法・用量 6
1.5.1.4　薬効薬理 6
1.5.2　開発の経緯 7
1.5.2.1　疾患の概要及び治療法 7
1.5.2.2　臨床開発の経緯 8
1.5.2.2.1　第 III 相試験の開発着手の経緯 9
1.5.2.2.2　市販薬「ベニロン」に対する行政指導の経緯 9
1.5.2.3　GGS-ON-001 試験の結果 11
1.5.2.4　製造販売承認事項一部変更承認申請する方針の妥当性について 15
1.5.2.5　日本神経眼科学会による要望書について 16
1.5.3　申請効能・効果、用法・用量 16
1.5.4　参考文献 18

略号一覧表

略号	英名	日本語
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AQP4	Aquaporin 4	アクアポリン 4
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Fc	Fc fragment of immunoglobulin molecules (crystallizable fragment)	免疫グロブリン分子の Fc フラグメント（結晶化可能部位）
GCP	Good clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HTLV	Human T-cell Leukemia Virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IVIg	Intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
logMAR	Logarithm of Minimum Angle of Resolution	最小分離閾の視角の対数値
MD	Mean Deviation	平均偏差（Humphrey 視野計による測定）
MS	Multiple Sclerosis	多発性硬化症
NMO	Neuromyelitis Optica	視神経脊髄炎
ON	Optic Neuritis	視神経炎
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
SP	Steroid Pulse	ステロイドパルス

略号一覧表（製剤）

略号	治験成分記号	販売名
被験薬名：GGS （本剤）	GLOBULIN-S	献血ベニロン®-I 静注用 2500mg （一般名）乾燥スルホ化人免疫グロブリン （成分名）スルホ化人免疫グロブリン G を含む製剤

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　被験薬「GLOBULIN-S」

治験成分記号「GLOBULIN-S」（被験薬名：GGS、以下、「本剤」）は、スルホ化人免疫グロブリン G を有効性成分とする注射剤である。人免疫グロブリンの鎖間ジスルフィド結合を選択的にスルホ化することにより、Fc 活性を保持したまま補体の異常な活性化を抑制した完全分子型静注用人免疫グロブリン（IVIg）製剤である。本剤は、帝人ファーマ株式会社が創案し、KMバイオロジクス株式会社（「一般財団法人化学及血清療法研究所」より承継、以下、「化血研」）との共同開発により本邦で初めて製剤化された IVIg である。

治験成分記号	：	GLOBULIN-S
被験薬名	：	GGS
生物学的製剤基準名	：	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
薬効分類番号	：	634 - 3（血漿分画製剤）
剤形	：	注射剤（凍結乾燥製剤）
成分	：	スルホ化人免疫グロブリン G
原薬の含量	：	添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1 mL 中にスルホ化人免疫グロブリン G 50 mg を含有する。

1.5.1.2　製造販売承認状況

本剤は「献血ベニロン®-I 静注用 500mg/1000mg/2500mg/5000mg」の販売名にてKMバイオロジクス株式会社が製造し、帝人ファーマ株式会社が販売している［表 1.5.1-1］。本剤は細菌、毒素、ウイルスに対する中和活性を有し、オプソニン作用や溶菌作用、抗炎症作用を示すほか、血小板減少症モデルや実験的アレルギー性神経炎モデルなどで有効性が確認されている。

本剤は、昭和 54 年（1979 年）5 月 22 日に「低又は無ガンマグロブリン血症」及び「重症感染症における抗生物質との併用」を適応症として、2,500～5,000 mg の点滴静注又は直接静注にて製造承認を得て、昭和 55 年（1980 年）2 月 1 日に薬価収載された。なお、「重症感染症における抗生物質との併用」の適用については再評価の結果、承認内容と同じであることが確認された（平成 13 年（2001 年）8 月）。平成 22 年（2010 年）5 月 13 日に「低又は無ガンマグロブリン血症」に対して、1 回 200～600 mg/kg 体重/日の 3～4 週間隔の用法・用量が変更された。

また、特発性血小板減少性紫斑病に対して、血小板数の増加作用とこれに伴う出血症状の改善作用を有することが確認され、昭和 60 年（1985 年）4 月 16 日に「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）」を適応症として、200～400 mg/kg 体重/日、5 日間の用法・用量にて効能・効果が追加された。川崎病の急性期における冠動脈障害に対する抑制効果が確認され、平成 2 年（1990 年）9 月 28 日に「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）」を適応症として、200 mg/kg

体重/日、5 日間の用法・用量にて効能・効果が追加された。その後、川崎病の急性期において平成 15 年（2003 年）7 月 1 日、2,000 mg/kg 体重、1 回投与の用法・用量追加が認められた。平成 12 年（2000 年）12 月 12 日に「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」を適応症として、400 mg/kg 体重/日、5 日間の用法・用量にて効能・効果が追加された。さらに、平成 22 年（2010 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」を適応症として、400 mg/kg 体重/日、5 日間の用法・用量にて効能・効果が追加され、平成 30 年（2018 年）8 月に好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に名称が変更された。さらに、令和元年（2019 年）8 月 22 日に「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」を適応症として、400 mg/kg 体重/日、5 日間連日の用法・用量にて効能・効果が追加された。

なお、昭和 54 年（1979 年）5 月の製造承認取得時は輸入由来原料血漿を使用していた（製品名「ベニロン®」）が、平成 3 年（1991 年）7 月 10 日に国内献血由来原料血漿を使用した製品（製品名「献血ベニロン®-I」）として製造承認を受けた。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、平成 21 年（2009 年）6 月 23 日に製品名「献血ベニロン®-I 静注用 500mg」、「献血ベニロン®-I 静注用 1000mg」、「献血ベニロン®-I 静注用 2500mg」、「献血ベニロン®-I 静注用 5000mg」として新たに製造販売承認を受けた（以下、「ベニロン」）。

本剤は生物学的製剤基準に準拠して製造され、本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT（GPT）値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV、HIV については個別の試験血漿で、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用している。その後の本剤の製造工程では、HIV をはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を目的とした Cohn の低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理を実施している。

なお、現在、顕微鏡的多発血管炎の患者を対象とした臨床試験を実施中である。

表 1.5.1-1　献血ベニロン®-I 静注用 500mg/1000mg/2500mg/5000mg の製造販売承認状況

効能・効果	製造販売承認日・承認番号
「ベニロン®」として、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	1979 年 5 月 22 日 15400EZZ00934000
「献血ベニロン®-I」として名称変更	1991 年 7 月 10 日 20300AMZ00540000
名称変更： 「献血ベニロン®-I 静注用 500 mg」 「献血ベニロン®-I 静注用 1000 mg」 「献血ベニロン®-I 静注用 2500 mg」 「献血ベニロン®-I 静注用 5000 mg」	2009 年 6 月 23 日 22100AMX01040000 22100AMX01041000 22100AMX01042000 22100AMX01043000
特発性血小板減少性紫斑病	1985 年 4 月 16 日
川崎病の急性期	1990 年 9 月 28 日
ギラン・バレー症候群	2000 年 12 月 12 日
川崎病の急性期に 2,000 mg/kg 体重 1 回投与の用法・用量を追加	2003 年 7 月 1 日
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善	2010 年 1 月 20 日
低又は無ガンマグロブリン血症の用法・用量を変更	2010 年 5 月 13 日
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	2019 年 8 月 22 日

1.5.1.3　既承認の効能・効果及び用法・用量

本剤は、添付の日局注射用水（500 mg 製剤では 10 mL、1,000 mg 製剤では 20 mL、2,500 mg 製剤では 50 mL、5,000 mg 製剤では 100 mL）に溶解して、表 1.5.1-2 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。

表 1.5.1-2　献血ベニロン®-I 静注用 500mg/1000mg/2500mg/5000mg の効能・効果及び用法・用量

効能・効果	用法・用量
（1）低又は無ガンマグロブリン血症	（1）通常、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 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	（2）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 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）/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（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）	（3）通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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）	（4）通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。
（5）ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）	（5）通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。
（6）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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）	（6）通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。
（7）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	（7）通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。

1.5.1.4　薬効薬理

非臨床研究において多発性硬化症（MS）モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎及び実験的自己免疫性視神経炎モデルマウスにおける本剤の発症抑制効果を視神経病理解析により評価した。その結果、本剤は両モデルの視神経において抗炎症作用及び脱髄抑制作用、EAE モデルの視神経において軸索保護作用を有することが示された。また、抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎（NMO）患者血清を曝露したラットにおいて、視神経障害の指標となりうる網膜神経節細胞の密度、ニューロフィラメントの低下を本剤はいずれも抑制したと報告されている [1)]。

臨床では中尾らが本剤を用いた臨床研究で、ステロイド剤に抵抗性を示す視神経炎患者に対する有効性が示唆されたと報告した [2)]。具体的には、抗 AQP4 抗体陽性を示す急性発症の視神経炎

で、発症から 1 週間以内にメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日の静脈点滴・3 日間連日を 1 クールとするステロイドパルス療法を 1～3 クール行ったが視力改善のない患者を対象とし、本剤 400 mg/kg 体重/日の静脈点滴を 5 日間連日施行した結果、4 例中 3 例で視力の改善が認められたと報告している。

以上より、本剤は視神経炎に対して有効性が期待できると考える。

1.5.2　開発の経緯

1.5.2.1　疾患の概要及び治療法

視神経炎は、視神経の細胞が炎症により障害を受けておこる脱髄性の視機能障害である。視神経炎の視力低下は、一般的に明るさを失い色覚も脱失し、砂をまいたように中心部分が抜けてみえるなど虚性暗点の症状を訴える [3]。また、視神経炎は視力低下の前に眼球運動痛をきたすことが多く、中心フリッカー値の低下、瞳孔の対光反応異常、視野異常を伴うことがある。

視神経炎は、視神経の脱髄が推定される原因不明の特発性視神経炎が多くを占めるが、MS、NMO やその他の自己免疫も病因として挙げられる。MS 以外の自己免疫性のものとして、アストロサイト上に発現している AQP4 に対する血清中の自己抗体が視神経炎の病態と関連することが知られている [4]。抗 AQP4 抗体が陽性の場合は、病気の進行が早く、発症後 6 週程度で視神経が萎縮して日常生活に著しい悪影響を及ぼす [5]。再発が多く、視力予後不良となる場合があり、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎として区別される [6],[7],[8]。

一般に視神経炎の急性期に対する治療法はステロイドパルス療法が第一選択であり、有効であることが知られているが、ステロイドパルス療法に反応しない視神経炎も報告されている [9],[10]。特に抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎患者では、ステロイドパルス療法を 2 クール施行したが、右眼視力が 0.7 から 0.1 に低下し、その後指数弁に至ったという報告 [11]、またステロイドパルス療法を 5 クール施行したが、右眼視力が 0.8 から 0.08 に低下し、二重濾過血漿交換（5 回/週）の施行で右眼視力が 1.2 へと軽快したという報告 [12] がある。このように、ステロイドパルス療法に反応しない視神経炎では、視力の回復が得られないまま失明する例があり、中尾らは視神経炎の発症時に抗 AQP4 抗体を測定し、ステロイドパルス療法の反応を早期に判断し、視神経萎縮をきたす前に適切な治療を行うことが重要だと述べている [13]。

2014 年 5 月に発表された「抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン」[4] では、急性増悪期・再発時の治療において、ステロイドパルス療法により一部の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者の視力は劇的あるいは徐々に回復するが、その回復する頻度は比較的少数にとどまると想定されていると記述されている。また、ステロイドパルス療法を 1 ないし 2 クール実施しても視力改善の得られない本症患者に対しては、重大な合併症がなく患者の同意が得られれば血液浄化療法やその他の治療法を考慮すべきであると記述されている。

2017 年 6 月に発行された「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」[14] では、IVIg 療法は NMO 急性期に対して有効性を示す報告が散見され、NMO 急性期治療のオプションとして有効である可能性がある。急性期の中枢神経系脱髄疾患の治療には共通点が多く、急性期の中枢神経系脱髄疾患の治療アルゴリズムを図 1.5.2-1 のとおり示すことができると記述しており、IVIg

療法をステロイドパルス療法や血漿浄化療法の効果不十分な症例などに対する治療法と位置付けている。

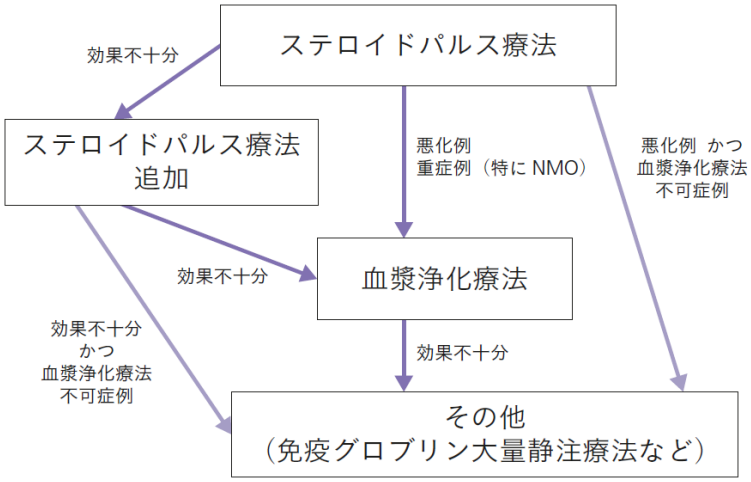


図 1.5.2-1　急性期の中枢神経系脱髄疾患　治療アルゴリズム

1.5.2.2　臨床開発の経緯

本剤の臨床開発経緯を表 1.5.2-1 に示した。

GGS-ON-001 試験の試験成績により、「視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）」の効能・効果を追加することを目的に、製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

なお、本申請資料に用いた臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」の精神並びに「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」を遵守するとともに、「臨床試験に関する一般指針について（ICH E8）」に留意し、計画・実施した。試験デザイン及び解析は「臨床試験のための統計的原則（ICH E9）」に従い、総括報告書は「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（ICH E3）」に沿って作成した。

表 1.5.2-1　本剤の臨床開発経緯

試験の種類 治験実施計画書番号	担当	試験の目的	試験デザイン	治験薬、投与方法、投与期間	対象患者	実施時期	試験状況、評価/参考資料	試験報告書添付場所
第 III 相 GGS-ON-001	帝人ファーマ	GGS の有効性と安全性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較対照（ステロイド剤対照）	被験薬：400 mg/kg 体重/日、5 日間点滴静注投与 対照薬：メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日、3 日間点滴静注投与*	ステロイド剤が効果不十分な視神経炎 GGS 群：16 例 対照群：16 例	2013 年 3 月～2018 年 2 月	完了 評価資料	5.3.5.1.1

*：対照群には、ステロイドパルス療法開始 2 週間後の有効性評価終了後に、被験薬 400 mg/kg 体重/日を 5 日間点滴静注投与した。

1.5.2.2.1 第 III 相試験の開発着手の経緯

中尾らによりステロイド剤が効果不十分な抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者を対象とした本剤の臨床研究が実施された。ステロイドパルス療法を 1～3 クール行った後に視力回復がみられなかった 4 例に、本剤 400 mg/kg 体重/日、5 日間点滴静注した結果、視力の回復が 3 例に認められ、本剤の有効性が示唆された [2)]。そこで、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎を対象とした本剤の第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）を 2013 年 3 月から 2018 年 2 月に実施した。本剤の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者を対象とした GGS-ON-001 試験を実施するにあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の事前面談を経て、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象としたステロイド比較対照の 1 試験（GGS-ON-001 試験）を計画した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した PMDA との[redacted]相談では、PMDA より、「[redacted]こと、本邦において[redacted]いること、[redacted]いることを踏まえると、[redacted]は受け入れ可能と考える。なお、効能・効果の記載については、[redacted]を踏まえて、審査時に改めて判断したいと考える。」との見解を得た［1.13.2.1 項］。

以上の経緯を経て、本剤 400 mg/kg 体重/日の 5 日間点滴静注の用法・用量にて、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎を対象とした本剤の第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）の治験計画届出書を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に提出した。

1.5.2.2.2 市販薬「ベニロン」に対する行政指導の経緯

（1）市販薬「ベニロン」の承認書との製造実態の相違

治験期間中の 2015 年 5 月に、化血研の血漿分画製剤が承認書と異なる製造方法で製造されていることが判明した。そのため、2015 年 6 月 5 日に市販薬「ベニロン」の製造元である化血研は、厚生労働省から血漿分画製剤の出荷差し止めの指導を受けた。

化血研製造における血漿分画製剤の承認書との主な相違箇所は以下の①～③であった。

①承認書に記載していないヘパリンを添加。

②承認書に記載された量と異なる添加剤を使用。

③承認書に記載された工程を一部改変・省略。

化血研は、厚生労働省より 2016 年 1 月 8 日付で医薬品、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第 75 条第 1 項の規定に基づき、2016 年 1 月 18 日から同年 5 月 6 日までの 110 日間、第一種医薬品製造販売業及び医薬品製造業の業務停止命令（行政処分）を受けた。

その後、市販薬「ベニロン」は、承認書と製造実態との相違解消を目的とした製造販売承認事項一部変更（一変）が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に承認され、承認書との相違箇所は解消された。

(2) 被験薬 GGS に対する指導について

化血研は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に厚生労働省医薬品審査管理課から実施中の GGS を用いた治験についても新規症例の組入れを見合わせるよう指導を受けた。そのため、帝人ファーマ株式会社は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GGS を用いた治験への新規症例の組入れを見合わせるように治験実施医療機関に連絡した。

その後、厚生労働省医薬品審査管理課から「ベニロン」の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書に基づいて製造された被験薬 GGS を用いて、新規症例の組入れを再開することに問題はないとの指導を受けた。

(3) 被験薬 GGS の安全性に関する考察

2015 年 9 月 30 日に開催された「平成 27 年度第 4 回血液事業部会運営委員会」において、「ベニロン」に添加されているヘパリンは厚生労働省が定める生物由来原料基準を満たした安全なもので、最終製品でのヘパリン残存量はごく微量検出されたが、ヘパリンの薬理効果は出ないレベルであること、及びウイルス不活化・除去を評価した結果、ウイルス不活化・除去の性能に問題がないことが確認された。また、その他の製造方法の変更が安全性に影響を与える可能性は低いと判断され、「ベニロン」の例外的出荷が厚生労働省に認められた。

治験薬供給開始にあたり、①品質保証、②ロット内・ロット間の均質性保証、③市販後製品との同等性を確認し、信頼性を保証する方針とし、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験実施医療機関に対し、新規症例の組入れ再開を連絡した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の一変承認書通りに製造した GGS と 20[redacted]年に製造した GGS を用いて実施した臨床試験に基づき、下記の理由より新効能追加のための一変申請は可能であると考える。

1) 製法の同等性の保証、ロット間の均質性の保証

「ON の GGS 治験用に 20[redacted]年に製造したベニロンのロット」に関して製造記録を照査した結果、有効成分であるスルホ化人免疫グロブリン G の製法は、「20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書通りに製造し、新規症例組入れ再開後に用いる GGS 被験薬ロット」及び「今後の市販薬ベニロン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書通りに製造したベニロン)」と同じであった。また、「ON の GGS 治験用に 20[redacted]年に製造したベニロンのロット」に使用した安定剤アルブミンの製法は、「20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書：献血アルブミン 25“化血研”」の製法と同じであった。よって、ON の GGS 治験用に 20[redacted]年に製造したベニロンのロットと今後の市販薬ベニロンとの製法の同等性とロット間の均質性に問題ないことを確認した。

2) 過去の GGS 治験薬（被験薬）の品質の保証

ON の GGS 治験用に 20[redacted]年に製造したベニロンのロットについて、保管していた[redacted] 参考品を用いて、公定書又は承認書と実態に相違があった項目について、実態方法と公定書方法の試験結果を比較することにより、品質に問題がないことを確認した。ま

た、ウイルス安全性及び保存安定性についても問題ないことを確認した。

3）新規症例組入れ再開後の GGS 治験薬（被験薬）の品質の保証

新規症例組入れ再開後に使用する GGS 被験薬の製造記録を照査し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書通りに製造されていることを確認した。また、品質試験についてもベニロン一変承認書及び公定書通りに試験されていること、規格に適合することを確認し、品質に問題がないことを確認した。

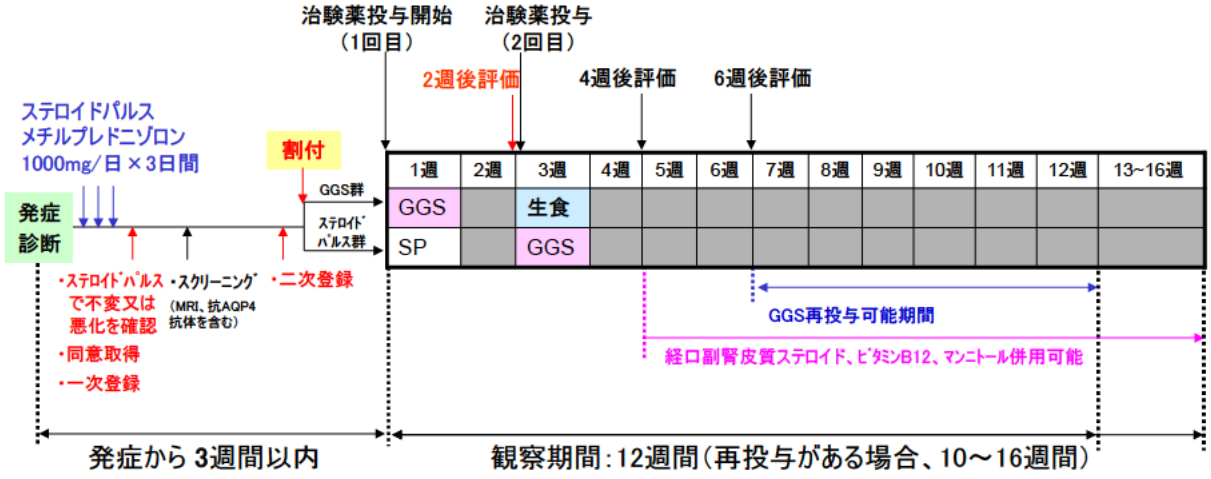
4）承認書製法と過去の GGS 治験薬（被験薬）の品質同等性の保証

「ON の GGS 治験用に 20[redacted]年に製造したベニロンのロット」、「20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付一変承認書通りに製造し、新規症例組入れ再開後に使用する GGS 被験薬に用いるベニロンのロット」及び「今後の市販用ベニロン」の品質試験成績の回顧的分析及び静注用人免疫グロブリン製剤に関わる特性解析を実施し、品質の同等性を確認した。

1.5.2.3　GGS-ON-001 試験の結果

［5.3.5.1.1 項］

GGS-ON-001 試験では、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象とし、GGS 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内点滴投与における有効性及び安全性を二重盲検無作為化ステロイド剤対照比較試験により評価した。ステロイド剤の効果判定に係る選択基準は、視神経炎の発症後にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を 3 日間点滴静注）を 1 クール実施し、ステロイドパルス療法開始 7 日から 10 日後の最小分離閾の視角の対数値（logMAR 値）が 1.0 を超え（小数視力 0.1 未満）、かつステロイドパルス療法開始前に比較して 0.3 以上の改善を認めない患者とした。本剤の比較対照には、ステロイドパルス療法を設定した。このステロイドパルス群（SP 群）は、割付前の 1 クールと 1 回目治験薬として投与する 1 クールを合わせて、ステロイドパルス療法を 2 クール実施した患者となる。重篤な転帰をたどる難治性疾患で、ステロイド剤の効果が不十分な患者を対象とすることから、対照群である SP 群に割り付けられた被験者に対しても GGS による治療機会を提供するため、二重盲検下で投与開始 2 週後の有効性評価後に本剤を投与するデザインとした。治験デザインを図 1.5.2-2 に示した。



GGS ： 400 mg/kg/日を5日間連続静脈内点滴投与
SP　： メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を3日間連続静脈内点滴投与した後、生理食塩液を2日間（4、5日目）連続静脈内点滴投与
生食 ： 生理食塩液を5日間連続静脈内点滴投与

図 1.5.2-2　GGS-ON-001 試験の治験デザイン

本試験では、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を、抗 AQP4 抗体陽性・陰性を割付因子として割付け、32 例に治験薬 1 回目を投与した（GGS 群 16 例、SP 群 16 例）。さらに、治験薬投与開始 2 週間後に GGS 群 16 例に生理食塩液、SP 群 13 例に GGS を投与した。32 例中 22 例（GGS 群 11 例、SP 群 11 例）が治験を完了し、中止例は 10 例（GGS 群 5 例、SP 群 5 例）であった。有効性評価に関して、主たる解析対象集団は最大の解析対象集団とし、32 例で実施した。安全性評価は安全性解析対象集団を対象とし、32 例で実施した。

（1）有効性

［2.5.4.4 項］

本試験では、「投与開始前に対する投与開始 2 週後の視力（logMAR 値）の変化量」を主要評価項目に設定した。また、logMAR 値の変化量、logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数、MD 値の変化量、MD 値の投与開始前に対する改善度別の被験者数、中心フリッカー値、及び動的視野を副次評価項目として設定し、有効性を評価した。

主要評価項目について、抗 AQP4 抗体陽性・陰性を因子とする分散分析では、GGS 群と SP 群の 2 群間で統計学的な有意差を認めなかった（p=0.160）。しかし、以下に示すとおり、GGS 群では SP 群に比較して、logMAR 値、視野（動的視野、静的視野）、及び中心フリッカー値の改善を認め、GGS の有効性を確認した。

1）logMAR 値の変化量

主要評価項目である、投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量について、分散分析モデルによる解析において、GGS 群の最小二乗平均値は−0.631、SP

群は−0.280 であり、両群の群間差は−0.352 であった。GGS 群の logMAR 値の変化量は SP 群よりも負の方向に増大し改善を示し、GGS 群は SP 群に比し臨床的に意義のある差である logMAR 値 0.3 を上回る改善を認めた。

GGS 群での logMAR 値の投与開始前に対する変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で−0.329 ± 0.523、2 週後で−0.696 ± 0.689、4 週後で−0.968 ± 0.686、6 週後で−0.999 ± 0.653、12 週後で−1.119 ± 0.701 であり、一部の時点を除き変化量は経時的に負の方向に増大し、改善を示した。投与開始前からの対応のある t 検定では、投与開始 1～12 週後のいずれの時点でも統計学的有意差を認めた（p = 0.000～0.024）。

2）logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者の割合

logMAR 値が臨床的意義のある変化である 0.3 以上改善した被験者の割合について、投与開始 2 週後で GGS 群は 75.0%（16 例中 12 例）、SP 群（欠測補完による）は 31.3%（16 例中 5 例）であり、Fisher の直接確率計算法による検定で p=0.032 と統計学的に有意であった。

3）logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）に改善した被験者の割合

投与開始 2 週後で GGS 群は 43.8%（16 例中 7 例）、SP 群は 23.1%（13 例中 3 例）であり、GGS 群の方が割合は大きかった。また、投与開始 12 週後まで一貫して GGS 群の方が割合は大きかった。

4）静的視野の MD 値の変化量

Humphrey 視野計で測定した MD 値の変化量の平均値（標準偏差、例数）について、投与開始 2 週後で GGS 群は 9.258 dB（8.296、15 例）、SP 群（欠測補完による）は 3.175 dB（6.167、15 例）であり、2 標本 t 検定による群間比較で統計学的有意差を認めた（p=0.030）。両群の群間差は 6.083 dB であり、GGS 群は SP 群に比較して臨床的に意義のある変化である 5 dB を上回る改善を認めた。また、GGS 群での投与開始前に対する投与開始 1 週後以降の MD 値の変化量は、対応のある t 検定の結果、投与開始 12 週後までのいずれの時点でも統計学的有意差を認め（p = 0.001～0.010）、一貫して SP 群を上回った。

5）静的視野の MD 値が投与開始前から 5 dB 以上改善した被験者の割合

MD 値（Humphrey 視野計）が臨床的意義のある変化である 5 dB 以上改善した被験者の割合について、投与開始 2 週後において、SP 群（欠測補完による）の 26.7%（15 例中 4 例）に比較して、GGS 群では 66.7%（15 例中 10 例）と、GGS 群の方が大きかった。Fisher の直接確率計算法による検定で統計学的に有意ではなかったものの、群間差の 95%信頼区間（Newcombe）の下限は 0 を上回った。

6）中心フリッカー値の変化量

中心フリッカー値（近大式）の投与開始前に対する変化量の平均値（標準偏差、例数）について、投与開始 2 週後で GGS 群は 9.0 Hz（7.9、12 例）、SP 群（欠測補完による）は 4.7 Hz（8.0、15 例）であった。GGS 群での投与開始前に対する投与開始 1 週後以降の中心フリッカー値の変化量は、対応のある t 検定の結果、投与開始 10 週後を除き、投与開始 12 週後までのいずれの時点でも統計学的有意差を認め（p = 0.001～0.031）、

一貫して SP 群を上回った。2 標本 t 検定による群間比較では、最終時で統計学的有意差を認めた（p=0.016）。

7）動的視野が投与開始前から改善した被験者の割合

主治医により投与開始前に対し“改善”と判断された被験者の割合は、投与開始 2 週後において、SP 群の 84.6%（13 例中 11 例）に比較して、GGS 群では 93.8%（16 例中 15 例）と、GGS 群の方が大きかった。投与開始 10 週後を除くすべての時点で GGS 群の方が SP 群よりも大きかった。

以上の有効性評価より、GGS 群の改善の程度は全ての評価で SP 群を上回っており、特に視力及び静的視野については、臨床的意義のある差をもって SP 群を上回ったことを確認した。

（2）安全性

［2.5.5.4 項］

GGS-ON-001 試験での安全性評価において、GGS 群及び SP 群のいずれでも死亡例は認められなかった。

治験薬投与開始時から観察期間終了時までにおける有害事象の発現件数は、GGS 群では 92 件（16 例中 16 例、発現率 100.0%）、SP 群では 98 件（16 例中 16 例、100.0%）であった。重篤な有害事象は GGS 群で 5 件（16 例中 4 例、25.0%）、SP 群で 4 件（16 例中 4 例、25.0%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現件数は、GGS 群では 35 件（16 例中 11 例、68.8%）、SP 群では 44 件（16 例中 13 例、81.3%）であった。このうち重篤な副作用は GGS 群、SP 群ともに 2 件（16 例中 2 例、12.5%）であった。その内容は GGS 群で食欲減退及び肝機能異常、SP 群でうつ病及び薬物性肝障害であった。SP 群で発現したうつ病は GGS 投与前に発現した事象であり、薬物性肝障害は GGS 投与後に発現した事象であった。食欲減退、肝機能異常、及び薬物性肝障害はいずれも GGS の既知の副作用であり、回復又は軽快が確認された。

GGS 又はメチルプレドニゾロン投与後に発現した有害事象及び副作用を比較するため、各群の 1 回目投与開始日から 2 回目投与開始前までに発現した有害事象及び副作用を以下のとおり比較した。

GGS 群では、有害事象は 16 例中 13 例（81.3%）に 37 件、重篤な有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件、高度の有害事象は 1 例（6.3%）に 1 件発現した。副作用は 11 例（68.8%）に 29 件発現した。重篤な副作用は肝機能異常及び食欲減退であり、高度の副作用は肝機能異常（重篤な副作用と同一）であった。2 例以上に発現した副作用は、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、及び白血球数減少がそれぞれ 3 例（18.8%）3 件、並びに頭痛、及び倦怠感がそれぞれ 16 例中 2 例（12.5%）2 件であった。

SP 群では、有害事象は 16 例中 14 例（87.5%）に 32 件、重篤な有害事象は 1 例（6.3%）

に 1 件、高度の有害事象は 1 例（6.3%）に 1 件発現した。副作用は 10 例（62.5%）に 23 件発現した。重篤な副作用はうつ病であり、高度の副作用は重篤な副作用と同じくうつ病であった。2 例以上に発現した副作用は、不眠症が 16 例中 2 例（12.5%）2 件であった。

1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前までに発現した副作用の発現例数について、GGS 群と SP 群との間に 2 例以上の差があったものは、不眠症（GGS 群は 0 例、SP 群は 2 例）、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加及び白血球数減少（いずれも GGS 群は 3 例、SP 群は 0 例）であった。ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加及び白血球数減少の重症度は軽度であり、GGS の既知の副作用であった。

GGS 群で 1 回目の治験薬投与開始後に発現したすべての有害事象と、SP 群で 2 回目の治験薬投与開始後に発現したすべての有害事象を統合し、GGS 投与開始後に発現した有害事象、及び副作用を評価した。GGS 群は 16 例であった。SP 群は 2 回目の治験薬投与開始前に 16 例中 3 例の被験者が治験を中止したため、GGS を投与した被験者は 13 例であった。

有害事象は、GGS を投与した 29 例中 29 例（100.0%）に 157 件認められた。副作用は、GGS を投与した 29 例中 20 例（69.0%）に 56 件認められた。重篤な副作用は 3 例（10.3%）に 3 件認められ、食欲減退、肝機能異常、及び薬物性肝障害であった。高度の副作用は 2 例（6.9%）に 2 件認められ、肝機能異常及び薬物性肝障害であった。2 例以上に認められた副作用は、頭痛が 7 例（24.1%）7 件、白血球数減少が 6 例（20.7%）6 件、ALT（GPT）増加及び AST（GOT）増加が各 5 例（17.2%）5 件、肝機能検査異常、発疹、倦怠感、及び発熱が各 2 例（6.9%）2 件であった。これらの副作用は全て GGS の既知の副作用であり、回復又は軽快が確認された。

以上の GGS-ON-001 試験における安全性評価結果より、本剤の既適応症での添付文書の重大な副作用、及びその他の副作用に追記又は変更を必要とするような安全性上問題となる事象は認められなかった。

1.5.2.4　製造販売承認事項一部変更承認申請する方針の妥当性について

GGS-ON-001 試験結果に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請する方針の妥当性について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA と[redacted]相談を実施した。PMDA より、「本試験の[redacted]は、本剤群で[redacted]ており、[redacted]は、[redacted]ていたこと。本試験において、[redacted]また、[redacted]こと。これらの[redacted]を踏まえると、[redacted]において、[redacted]

[redacted]ものの、[redacted]可能と考える。」と意見を得た［1.13.2.2 項］。

1.5.2.5 日本神経眼科学会による要望書について

日本神経眼科学会より、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対する本剤の適応追加についての要望書が、厚生労働大臣に提出されている。学会から最終版として共有を受けた内容を 1.13.4.2 に示す。

1.5.3 申請効能・効果、用法・用量

本剤 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内点滴投与における有効性及び安全性を評価するため、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象とし、二重盲検無作為化ステロイド剤対照比較試験（GGS-ON-001 試験）を実施した。本試験において、ステロイド剤の効果判定に係る選択基準は、視神経炎の発症後にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を 3 日間点滴静注）を 1 クール実施し、ステロイドパルス療法開始 7 日から 10 日後の logMAR 値が 1.0 を超え（小数視力 0.1 未満）、かつステロイドパルス療法開始前に比較して 0.3 以上の改善を認めない患者とした。本剤の比較対照には、ステロイドパルス療法 2 クール目投与群を設定した。

GGS-ON-001 試験の結果、GGS 群の改善の程度は全ての有効性評価項目で SP 群を上回っており、特に視力及び静的視野については、臨床的意義のある差をもって SP 群を上回ったことを確認した。また、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎における本剤の安全性プロファイルは既承認効能・効果と異ならず、新たに注意喚起するリスクはないと考えた。よって、GGS-ON-001 試験成績により、本剤 400 mg/kg 体重/日の 5 日間点滴静注によりステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対する有効性と安全性が認められたと判断し、表 1.5.3-1 の内容で医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

表 1.5.3-1　申請内容

申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
申請品目	販売名：献血ベニロン®-I 静注用 500mg、 献血ベニロン®-I 静注用 1000mg、 献血ベニロン®-I 静注用 2500mg、献血ベニロン®-I 静注用 5000mg 一般名：乾燥スルホ化人免疫グロブリン
効能・効果案	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） 6．好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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） 7．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 8．視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）
用法・用量案	本剤は、添付の日局注射用水（500mg 製剤では 10 mL、1,000mg 製剤では 20 mL、2,500mg 製剤では 50 mL、5,000mg 製剤では 100 mL）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 200～600 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 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）/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 200～400 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 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。 （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 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。 （6）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。 （7）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 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。 （8）視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合） 通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

令和元年（2019 年）8 月の効能・効果追加に基づく改訂箇所を破線（_____）で、本申請による変更箇所を下線（_____）で示した。

1.5.4　参考文献

1）Nobuyoshi S, Kanamori A, Matsumoto Y, Nakamura M. Rescue effects of intravenous immunoglobulin on optic nerve degeneration in a rat model of neuromyelitis optica. Jpn J Ophthalmol. 2016; 60: 419-23. 4.3-4

2）中尾雄三，中村雄作，青松圭一，平野牧人，阪本光．ステロイド治療が無効な抗 Aquaporin4 抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法．神経眼科. 2012; 29(4): 424-433. 5.4-7

3）高木峰夫．視神経炎の診断．眼科. 2008; 50: 1009-1018. 5.4-11

4）抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン．日眼会誌. 2014; 118 巻 5 号: 446-460. 5.4-9

5）江本博文，清澤源弘，藤野貞．神経眼科 臨床のために 第 3 版．医学書院; 2011. p89. 5.4-47

6）久保玲子，若倉雅登．自己免疫性視神経症．あたらしい眼科. 2009; 26(10): 1343-9. 5.4-4

7）植木智志，高木峰夫，阿部春樹．視神経炎の診断と治療．眼科. 2010; 52: 897-910. 5.4-5

8）植木智志．視神経炎における抗アクアポリン-4 抗体．臨床眼科. 2011; 65: 394-397. 5.4-6

9）Tselis A, Perumal J, Caon C, Hreha S, ChingW, Din M, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. Eur J Neurol. 2008; 15: 1163-1167. 5.4-27

10）中尾雄三．眼科から見た MS と NMO. Brain Medical. 2010; 22: 359-364. 5.4-10

11）藤井一弘，森本尚孝，小林守，山地英孝，曽我部由香．抗アクアポリン 4 抗体陽性の球後視神経炎の 1 例．三豊総合病院雑誌. 2010; 31: 45-9. 5.4-50

12）山下和哉，島田頼玲奈，小林奈美江，小林健太郎，金子知香子，久保仁ほか．抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎 5 例の臨床経過と治療選択．臨床眼科. 2011; 65: 1929-1937. 5.4-51

13）中尾雄三．視神経炎アップデート”抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎”．新しい眼科. 2009; 26: 1329-1335. 5.4-52

14）多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017．医学書院. 2017. p160-161, p322. 5.4-53

献血ベニロン - Ⅰ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ＫＭバイオロジクス株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

2019 年 1 月現在、本剤は外国では販売されていない。なお、本剤の国際誕生日は、昭和 54 年（1979 年）5 月 22 日に本邦で指定されている。

献血ベニロン - Ｉ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.7　同種同効品一覧表

ＫＭバイオロジクス株式会社

1.7　同種同効品一覧表

今回申請する「視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）」を効能・効果に有する同種同効品は本邦にはない。

献血ベニロン - Ｉ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.8　添付文書（案）

＊　添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること

＊　新薬承認情報提供時に記載

ＫＭバイオロジクス株式会社

日本標準商品分類番号
876343

1.8.1 添付文書案

2019 年 8 月の効能・効果追加に基づく改訂箇所を破線（- - - - -）で、本申請による変更箇所を下線（＿＿＿）で示した。

承認番号	500mg 製剤	22100AMX01040000
	1,000mg 製剤	22100AMX01041000
	2,500mg 製剤	22100AMX01042000
	5,000mg 製剤	22100AMX01043000
薬価収載	2009 年 9 月	
販売開始	500mg 製剤	1992 年 1 月
	1,000mg 製剤	
	2,500mg 製剤	
	5,000mg 製剤	2001 年 11 月
再審査結果	2013 年 12 月	
再評価結果	2001 年 8 月	
効能追加	○○年○月	
用量追加	2003 年 7 月	

特定生物由来製品
処方箋医薬品[注)]

[注)] 注意-医師等の処方箋により使用すること

血漿分画製剤
静注用人免疫グロブリン製剤

献血ベニロン®－I 静注用 500mg
献血ベニロン®－I 静注用 1000mg
献血ベニロン®－I 静注用 2500mg
献血ベニロン®－I 静注用 5000mg

生物学的製剤基準　乾燥スルホ化人免疫グロブリン
Kenketsu **Venilon®-I**

貯　　法：30℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：国家検定合格の日から 2 年
（最終有効年月日は容器及び外箱に表示）

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】
1．組成
本剤は、スルホ化人免疫グロブリン G を含む凍結乾燥製剤で、1 バイアル中に各々下記の成分を含有する。

成　分		500mg 製剤	1,000 mg 製剤	2,500 mg 製剤	5,000 mg 製剤
有効成分	ｽﾙﾎ化人免疫ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ G	500 mg	1,000 mg	2,500 mg	5,000 mg
添加物	グリシン	195 mg	390 mg	975 mg	1,950 mg
	人血清ｱﾙﾌﾞﾐﾝ	25 mg	50 mg	125 mg	250 mg
	D-ﾏﾝﾆﾄｰﾙ	90 mg	180 mg	450 mg	900 mg
	塩化ﾅﾄﾘｳﾑ	100 mg	200 mg	500 mg	1,000 mg

添付溶剤：日本薬局方注射用水	10 mL	20 mL	50 mL	100 mL

本剤の有効成分であるスルホ化人免疫グロブリン G 及び添加物の人血清アルブミンは、ヒトの血液（採血国：日本、採血方法：献血）を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。

2．製剤の性状
本剤は白色の凍結乾燥製剤であり添付の溶剤で溶解するとき、微黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。

pH	6.4～7.2
浸透圧比	約 2（生理食塩液に対する比）

【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）
6. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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）
7. 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

8. 視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
（1）重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
（2）川崎病に用いる場合は、発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい。
（3）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療（原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 40 mg/日を 4 週間以上投与）によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること〔【臨床成績】（6）の項参照〕。
（4）視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療（原則として、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日を 3 日間以上点滴静注）によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること〔【臨床成績】（8）の項参照〕。
（5）視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、原則として、抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性の患者へ投与すること。抗 AQP4 抗体陰性の患者は種々の病態を含むため、自己免疫性の病態が疑われ、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合にのみ投与を検討すること〔重要な基本的注意（11）、【臨床成績】（8）の項参照〕。

【用法・用量】
本剤は、添付の日局注射用水（500mg 製剤では 10 mL、1,000mg 製剤では 20 mL、2,500mg 製剤では 50 mL、5,000mg 製剤では 100 mL）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 200～600 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 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）/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 200～400 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 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。
（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 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。
（6）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。
（7）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 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。
（8）視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）
通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
（1）急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。（特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。）
（2）投与速度[1]：
1）初日の投与開始から 30 分間は 0.01～0.02 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06 mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。
2）川崎病に対し 2,000 mg（40 mL）/kg を 1 回投与する場合には、基本的には 1）の投与速度を遵守することとするが、目安としては 12 時間以上かけて点滴静注すること。
（3）低又は無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清 IgG トラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。
（4）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害の治療において、本剤投与後 4 週間は再投与を行わないこと（4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）。
（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）の筋力低下の治療において、本剤投与開始 4 週間は追加投与を行わないこと（4 週間以内に追加投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）。
（6）視神経炎の急性期の治療において、本剤投与後 4 週間は再投与を行わないこと（4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）。

【使用上の注意】
1．慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
（1）IgA 欠損症の患者〔抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕
（2）腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
（3）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。〕

(4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
(5) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
(6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕
(7) 心機能の低下している患者〔大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。〕

2．重要な基本的注意

[患者への説明]

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT（GPT）値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV 及び HIV については個別の試験血漿で、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の本剤の製造工程である Cohn の低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIV をはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので注意して使用し、経過を十分観察すること。 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。（<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照）
(3) 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。
(4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
(5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
(6) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分（発熱の持続等）で症状の改善が見られない等、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）。
(7) ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。
(8) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）。
(9) 本剤によ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）の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
(10) 視神経炎の急性期において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな視神経炎の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）。
(11) 視神経炎の急性期への投与は、視神経炎の病態・診断及び本剤に関する十分な知識を有し、本剤の副作用への対処が可能な医師との連携のもとで行うこと〔＜効能・効果に関連する使用上の注意＞（5）、［副作用］の項参照〕。

3．相互作用

［併用注意］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、川崎病、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパチー（MMN）を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）、視神経炎の	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

	急性期に対する大量療法（200 mg/kg 以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 カ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 カ月以上）延期すること[2)3)]。	

4．副作用

ベニロンの承認時まで及びベニロン、献血ベニロン－Ｉの使用成績調査等の総症例 14,588 例中 579 例（3.97%）に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は次のとおりである。

1）低又は無ガンマグロブリン血症[注)]：
264 症例中 11 例(4.17%)に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 3 件（1.14%）、悪寒 2 件（0.76%）、血圧低下 2 件（0.76%）等であった。（承認時及び使用成績調査終了時）

注「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 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）/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。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

2）重症感染症における抗生物質との併用：
10,881 症例中 37 例（0.34%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 8 件（0.07%）、悪寒 6 件（0.06%）、発熱 6 件(0.06%)、蕁麻疹 5 件(0.05%)、呼吸困難 5 件（0.05%）、悪心 5 件（0.05%）等であった。(承認時及び使用成績調査終了時)

3）特発性血小板減少性紫斑病：
709 症例中 53 例(7.48%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 18 件（2.54%）、発熱 17 件（2.40%）、そう痒症 5 件（0.71%）、悪心 5 件（0.71%）、嘔吐 4 件（0.56%）、発疹 4 件（0.56%）等であった。(承認時及び再審査終了時)

4）川崎病：
1,389 症例中 15 例（1.08%）に副作用が認められた。主な副作用は、チアノーゼ 3 件（0.22%）、蕁麻疹 3 件(0.22%)、ALT(GPT)上昇 3 件(0.22%)、AST(GOT)上昇 3 件(0.22%)、振戦 2 件(0.14%)、悪寒 2 件（0.14%）、発熱 2 件（0.14%）、血圧低下 2 件（0.14%）等であった。(承認時及び再審査終了時)

5）ギラン・バレー症候群：
1,249 症例中 410 例（32.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT(GPT)上昇 98 件(7.8%)、肝機能異常 89 件（7.1%）、AST（GOT）上昇 84 件（6.7%）、白血球数減少 43 件（3.4%）、頭痛 35 件（2.8%）、好中球数減少 27 件(2.2%)等であった。（承認時及び再審査終了時）

6）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：
31 症例中 19 例（61.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 5 件（16.1%）、ALT（GPT）上昇 3 件（9.7%）、血小板減少症 2 件（6.5%）、倦怠感 2 件（6.5%）、白血球数減少 2 件（6.5%）等であった。(承認時)

7）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）：
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者 31 症例中 11 例（35.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 6 件（19.4%）等であった。また、多巣性運動ニューロパチー患者 5 症例中 3 例（60.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 2 件（40.0%）等であった。(承認時)

8）視神経炎の急性期：
29 症例中 20 例（69.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 7 件（24.1%）、白血球数減少 6 件（20.7%）、ALT（GPT）上昇 5 件（17.2%）、AST（GOT）上昇 5 件（17.2%）、肝機能検査異常 2 件(6.9%)、発疹 2 件(6.9%)、倦怠感 2 件(6.9%)、発熱 2 件（6.9%）等であった。(承認時)

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は 1.14%（12 例/1,053 例）で、そのうちショック 0%（0 例 0 件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）0.28%（3 例 4 件）であり、重篤な副作用の発現率は 0%（0 例 0 件）であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は 2.8 例/1,000 kg（7 例 12 件）で、そのうちショック 1.6 例/1,000 kg（4 例 4 件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）1.6 例/1,000 kg（4 例 4 件）であった。

（1）重大な副作用

1）ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

3）無菌性髄膜炎（頻度不明）：大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4）急性腎障害（頻度不明）：急性腎障害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、急性腎障害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。

5）血小板減少（頻度不明）： 血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。
6）肺水腫（頻度不明）：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7）血栓塞栓症（頻度不明）：大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状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、血栓塞栓症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。〔「慎重投与」（3）（4）および「高齢者への投与」（2）の項参照〕
8）心不全（頻度不明）：主として川崎病への大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等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、心機能の低下している患者においては、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。〔「慎重投与」（7）の項参照〕

（2）その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症注)	発赤、腫脹、水疱、汗疱	発疹	熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等
循環器	血圧低下、血圧上昇		
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇	
消化器			悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛
血液	白血球減少、好中球減少、好酸球増多、溶血性貧血、貧血		
その他	胸痛、体温低下、CK（CPK）上昇、喘息様症状	頭痛、発熱、悪寒、戦慄	倦怠感

注)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5．高齢者への投与
（1）一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
（2）一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。〕

7．小児等への投与
低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

8．臨床検査結果に及ぼす影響
本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

9．適用上の注意
投与時：
1）溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。また、一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。なお、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため）。
2）溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。
3）他の製剤との混注は避けること。

【薬物動態】

1．低又は無ガンマグロブリン血症患者 7 例にスルホ化人免疫グロブリン G を 100 mg/kg 体重投与した場合の平均血中濃度（投与前 149 mg/dL）は投与 24 時間後では 313 mg/dL、2 週間後では 206 mg/dL であった[4]。
2．健康成人及び低又は無ガンマグロブリン血症の患者における投与試験から、スルホ化人免疫グロブリン G の血中半減期は約 25 日であることが確認されている[4) 5)]。

【臨床成績】

1．臨床効果
（1）低又は無ガンマグロブリン血症：
免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者 29 例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン（IVIG）（3 週間ごとに 350～600 mg/kg）の治療を受け、血清 IgG トラフ値が 500 mg/dL 以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は 1.04 回/年及び 0.70 日/年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量 IVIG（３週間ごとに 200 mg/kg 未満）で治療され、血清 IgG トラフ値が

151 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満だった患者では、1.75 回/年及び 9.00 日/年であったとの報告がある[6]。

（2）重症感染症における抗生物質との併用：
再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を 3 日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者 682 例を対象として、抗生物質と静注用人免疫グロブリン 5 g/日、3 日間との併用群（IVIG 群）又は抗生物質単独投与群（対照群）に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。
解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーである CRP 値の推移）を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG 群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率は IVIG 群 61.5%（163/265）、対照群 47.3%（113/239）であった[7]。

（3）特発性血小板減少性紫斑病（ITP）：
ITP 患者で副腎皮質ステロイド剤が無効な症例及び摘脾後再発し、薬剤が無効な症例又は主治医が適当と認めた症例の計 177 症例（成人 75 例、小児 102 例）のうち 400 mg/kg/日の 5 日間投与された 93 例（成人 33 例、小児 60 例）での成績の概要は以下の通りであった。

1）有効率は 68.8%（64 例/93 例）であった。
2）血小板数は、投与前 2.7 万/mm^3、投与 1 日後 3.8 万/mm^3、投与 2 日後 6.6 万/mm^3、投与 3 日後 7.8 万/mm^3、投与 4 日後 10.2 万/mm^3、投与 5 日後 13.2 万/mm^3、投与 7 日後 12.8 万/mm^3 と増加した。
3）93 例のうち、副腎ステロイド剤が無効であった 60 例に対する有効率は 63.3%（38 例/60 例）であった。また、摘脾の効果が一過性あるいは無効であった 12 例に対する有効率は 66.7%（8 例/12 例）であった。

（4）川崎病：

1）200 mg/kg/日、5 日間投与された 151 症例のうち冠動脈障害が認められなかった有効以上の症例は 127 例であり、有効率は 84.1%（127 例/151 例）であった。
上記川崎病に対する効果はベニロンとアスピリンを併用した 100 症例（有効率 84.0%）、ベニロン単独の 51 症例（有効率 84.3%）から得られたものである。
2）信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2 g/kg を 1 回投与された原田スコア 4 以上の急性期ハイリスク患児 72 例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は 69 例（95.8%）であった[8]。

（5）ギラン・バレー症候群：

1）400 mg/kg 体重/日、5 日間投与された重症成人患者 23 例において、Hughes の運動機能尺度が 1 段階以上改善した治療開始 4 週目の改善率は 60.9%（14 例/23 例）であった[9]。
2）重症小児患者 11 例では、同じく治療開始 4 週目の改善率は 81.8%（9 例/11 例）であった。

（6）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：
ステロイド抵抗性（ステロイド剤を寛解導入療法としてプレドニゾロン換算で 40 mg/日以上を 4 週間以上投与、漸減後に維持療法としてプレドニゾロン換算で 5～20 mg/日の一定用量を 4 週間以上投与）で、MMT スコア合計が 130 以下、かつ MMT スコアが 3 以下となる神経障害箇所を有する患者 23 例に本剤 400 mg/kg/日を 5 日間投与した。その結果、本剤投与開始 2 週間後の徒手筋力検査（MMT）スコア合計変化量が本剤投与前に比し有意に改善した（表 1）。なお、第 1 期での MMT スコア合計変化量は本剤群でプラセボ群の変化量を上回った（本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない）（表 2）[10]。

表 1 本剤投与開始 2 週間後の MMT スコア合計の変化量

本剤投与開始直前	本剤投与開始 2 週間後	変化量	p 値*
113.37±16.02	120.50±11.91	7.13±9.76	0.002

平均値±標準偏差（23 例）
＊対応のある t 検定

表 2 第 1 期の本剤及びプラセボ投与開始 2 週間後のベースラインからの MMT スコア合計変化量

第 1 期投与薬剤	ベースライン	投与開始 2 週間後	変化量	群間差［95%信頼区間］
本剤（A 群、8 例）	110.00 ±12.56	118.13 ±11.15	8.13 ±9.49	4.99 ［ -0.64, 10.63］
プラセボ（B+C 群、15 例）	109.97± 16.95	113.10± 17.42	3.13 ±3.52	

平均値±標準偏差
本試験では、3 つの投与期を設定し、A、B 及び C 群の各投与期における投与薬剤は以下のとおり設定した。
A 群：第 1 期 本剤、第 2 期 プラセボ、第 3 期 プラセボ
B 群：第 1 期 プラセボ、第 2 期 本剤、第 3 期 プラセボ
C 群：第 1 期 プラセボ、第 2 期 プラセボ、第 3 期 本剤

（7）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）：
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者 31 例に対して、本剤 400 mg/kg/日を 5 日間連日投与した。本剤投与前に比べ投与開始 3 週間後時点で 1 点以上の調整 INCAT（adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment）スコア合計の改善を示した患者の割合は 67.7%（21 例/31 例）であった[11]。
多巣性運動ニューロパチー患者 5 例に対して、本剤 400 mg/kg/日を 5 日間連日投与した。本剤投与前に比べ投与開始 2 週間後の時点で MRC（Medical Research Council）スコア合計が 1 段階以上改善を示した被験者数は 5 例中 4 例であった[12]。

（8）視神経炎の急性期：
ステロイドパルス療法により効果不十分な視神経炎患者[注1)]32 例に対し、本剤 400 mg/kg/日を 5 日間投与又はステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間点滴静注）[注2)]を実施した。その結果、投与開始 2 週間後の視力（logMAR 値）の変化量は、本剤群-0.631、ステロイドパルス群-0.280、群間差は-0.352 であった（表 3）。また、抗 AQP4 抗体

陽性・陰性別の投与開始 2 週間後の視力（logMAR 値）の変化量は、表 4 のとおりであった [13]。
注 1)視神経炎の発症後にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間点滴静注）を 1 クール実施し、ステロイドパルス療法開始 7 日後の logMAR 値が 1.0 を超え、かつステロイドパルス療法開始前と比較して logMAR 値 0.3 以上の改善を認めない患者
注 2)ステロイドパルス群には、ステロイドパルス療法開始 2 週間後の有効性評価終了後に本剤 400 mg/kg/日を 5 日間投与した。

表 3 投与開始前に対する投与開始 2 週間後の logMAR 値の変化量

投与群	投与開始前	投与開始 2 週間後	logMAR 値の変化量 [a)b)]	群間差 [95%信頼区間] [b)]	p 値 [b)]
本剤 (16 例)	1.859±0.271	1.163±0.685	-0.631±0.179	-0.352 [-0.850, 0.147]	0.160
ｽﾃﾛｲﾄﾞﾊﾟﾙｽ (16 例)	1.914±0.159	1.548±0.713	-0.280±0.185		

平均値±標準偏差
a) 最小二乗平均値±標準誤差
b) スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陰性・陽性を因子とする分散分析モデルによる

表 4 投与開始前に対する投与開始 2 週間後の抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の logMAR 値の変化量

投与群	抗 AQP4 抗体陽性			抗 AQP4 抗体陰性		
	例数	logMAR 値の変化量	群間差 [95%信頼区間]	例数	logMAR 値の変化量	群間差 [95%信頼区間]
本剤	11 例	-0.936±0.705	-0.605 [-1.210, 0.001]	5 例	-0.168±0.184	0.302 [-0.981, 1.585]
ｽﾃﾛｲﾄﾞﾊﾟﾙｽ	12 例	-0.332±0.692		4 例	-0.470±0.824	

平均値±標準偏差

2. 反復投与
本剤を 1 年以上にわたってくり返し投与した症例においても本剤に対する特異的な抗体産生は見られていない [14]。

【薬効薬理】
1. 抗体活性
10,000 人以上の健康成人血漿から精製濃縮された高純度の免疫グロブリン G を原料としているため、種々の細菌、毒素、ウイルス等に対する抗体を有している [15]。
2. オプソニン効果
大腸菌を用いて検討した結果、スルホ化人免疫グロブリン G は生体本来の免疫グロブリン G と同様、食細胞の貪食能、殺菌能の増強効果等のオプソニン効果が認められている [16) 17)]。
3. 溶菌活性
スルホ化人免疫グロブリン G は正常な補体の活性化にもとづく溶菌活性能を有している [18) 19)]。
4. 血小板減少抑制効果
抗血小板抗血清を投与したラットの実験的血小板減少症において、スルホ化人免疫グロブリン G を投与することにより、血小板減少抑制作用が認められている [20]。
5. 冠動脈障害抑制効果
離乳期ウサギに馬血清をくり返し投与することによって作成した冠動脈障害モデルに対して冠動脈障害抑制効果が認められている [21]。
6. 末梢神経障害抑制効果
ウシ末梢神経抗原の免疫により惹起されたラットアレルギー性神経炎モデルにおいて、ラット免疫グロブリン又はスルホ化人免疫グロブリン G を投与することにより末梢神経障害の抑制作用が認められている [22) 23)]。
7. 視神経炎抑制効果
マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎及び実験的自己免疫性視神経炎モデルにおいて、スルホ化人免疫グロブリン G を投与することにより、視神経における抗炎症作用及び脱髄抑制作用が認められている [24]。

【取扱い上の注意】
［記録の保存］
本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

【承認条件】
1. 急性期川崎病治療における 2,000 mg/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。
2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】
献血ベニロン-I 静注用 500mg：1 バイアル
　溶剤（日本薬局方注射用水）10mL 添付
献血ベニロン-I 静注用 1,000mg：1 バイアル
　溶剤（日本薬局方注射用水）20mL、薬液調整用針（溶解移注針）、通気針添付
献血ベニロン-I 静注用 2,500mg ㎎： 1 バイアル
　溶剤（日本薬局方注射用水）50mL、薬液調整用針（溶解液注入針）、通気針添付
献血ベニロン-I 静注用 5,000mg：1 バイアル
　溶剤（日本薬局方注射用水）100mL、薬液調整用針（溶解液注入針）、通気針添付

【主要文献】
1) USP DI （United States Pharmacopeia Dispensing Information）p1624，1998
2) Hall, C. B. et al.：Pediatrics，93（4）682，1994
3) 薗部友良：小児内科，26（11）1929，1994
4) 安保　亘ほか：臨牀小児医学，26（2）147，1978
5) 岸本　進ほか：基礎と臨床，12（3）493，1978

6) Liese, J.G.et al.：Am J Dis Child，146（3）335，1992
7) 正岡　徹ほか：日本化学療法学会雑誌，48（3）199，2000
8) Sato,N. et al.：Pediatr. Int.，41（1）1, 1999
9) 野村恭一ほか：神経治療学，18（1）69，2001
10) 社内資料：臨床試験（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症），2009
11) 社内資料：臨床試験（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎），2019
12) 社内資料：臨床試験（多巣性運動ニューロパチー），2019
13) 社内資料：臨床試験（視神経炎），2019
14) 小菅啓司ほか：日本小児科学会雑誌，83（10）1356，1979
15) 岩村善利ほか：臨牀と研究，55（6）1900，1978
16) 増保安彦ほか：臨牀と研究，55（11）3722，1978
17) 笹田昌孝ほか：日本血液学会雑誌，46（3）671，1983
18) 鈴木洋二ほか：日本薬学会第 101 年会，講演要旨集 p306，1981
19) 新井俊彦：感染症学雑誌，59（1）41，1985
20) 斉藤典之ほか：ITP に対する免疫グロブリン療法、ライフサイエンス・メディカ（東京）p59，1982
21) 田宮　寛ほか：Prog. Med.，9（1）49，1989
22) 社内資料：末梢神経障害抑制効果（ラット），1996
23) Miyagi,F.et al.：J.Neuroimmunol.，78(1)127，1997
24) Takahashi, H. et al.: Biol. Pharm. Bull.，42（2）173，2019

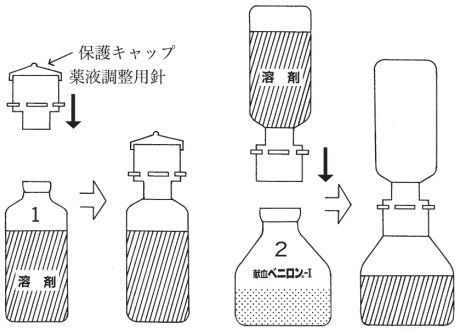
【文献請求先】
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ
〒100-8585　東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 1 号
フリーダイヤル 0120-189-315

＜溶解方法＞
冷蔵保存をしていた場合は製剤及び添付の溶剤（日本薬局方注射用水）バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温にもどす。製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

500mg 製剤
1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 注射器で溶剤を全量抜き取り、製剤バイアルに突き刺し、溶剤の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
3. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する（激しく振盪しないこと）。

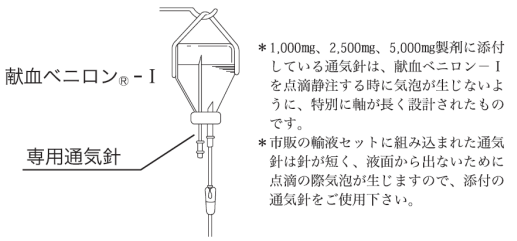
1,000mg、2,500mg、5,000mg 製剤
1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 添付の薬液調整用針の保護キャップのついている側を上にし、針に指を触れないようにして溶剤バイアル 1 にまっすぐにさし込む（図 1）。
3. 薬液調整用針の保護キャップを外した後、薬液調整用針を溶剤バイアルにさしたまま逆さまにし、針に指を触れないようにして製剤バイアル 2 にまっすぐにすばやくさし込む（図 2）。
4. 溶剤が全量注入されたら、製剤バイアルから薬液調整用針を溶剤バイアルとともに抜き去る。
5. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する（激しく振盪しないこと）



(図１)　　(図２)

注：なお、誤って、先に製剤バイアルに薬液調整用針を取り付けると、製剤バイアル内の陰圧が解除され、溶剤を移注出来ません。この場合は 500mg 製剤の溶解方法に準じて、注射器を使用して移注して下さい。

＜通気針の使用方法＞
（1,000mg、2,500mg、5,000mg 製剤）
1. 製剤バイアルに点滴チューブの針を刺し、バイアルを逆さまにつるしておく。
2. 通気針のフィルターの部分を指で蓋をした状態のまま、通気針を製剤バイアルにさし込み、先端が液面上に出たことを確認してからフィルター部分の指を放す。



この製品は献血血液から製造されています。

製造販売　KMバイオロジクス株式会社
　　熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号
販売　　帝人ファーマ株式会社
　　東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 1 号

1.8.2　効能・効果 （案） 並びにその設定根拠

（1）効能・効果（案）

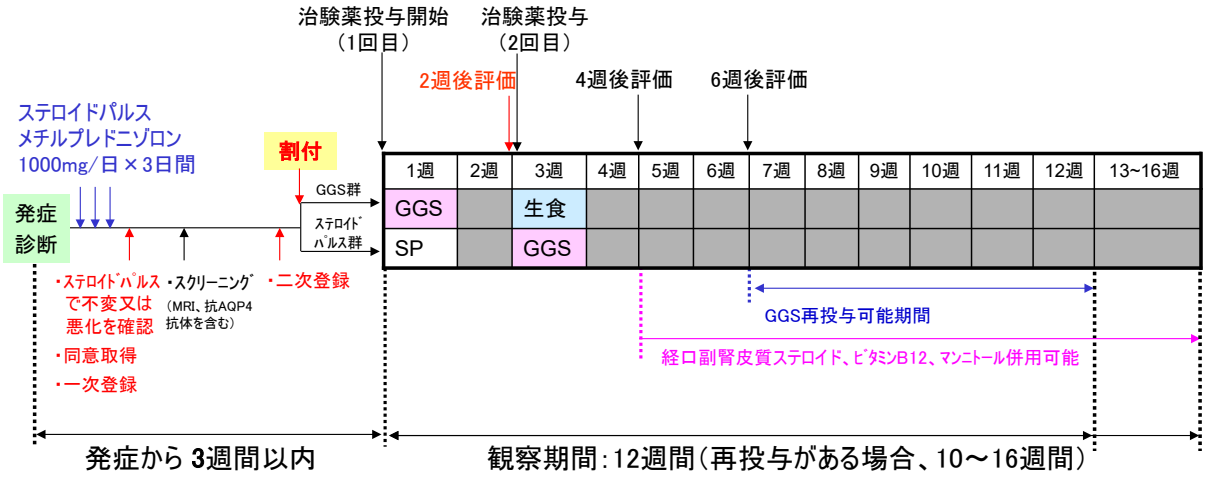
効能・効果は、GGS-ON-001 試験の結果に基づき、下線（＿＿＿）のとおり設定した。なお、2019 年 8 月の効能・効果追加に基づく改訂箇所を破線（＿＿＿）で示した。

【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） 6. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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） 7. 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 8. 視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合） ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ （1）重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。 （2）川崎病に用いる場合は、発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい。 （3）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療（原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 40 mg/日を 4 週間以上投与）によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること〔【臨床成績】（6）の項参照〕。 （4）視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療（原則として、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日を 3 日間以上点滴静注）によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること〔【臨床成績】（8）の項参照〕。 （5）視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、原則として、抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性の患者へ投与すること。抗 AQP4 抗体陰性の患者は種々の病態を含むため、自己免疫性の病態が疑われ、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合にのみ投与を検討すること〔重要な基本的注意（11）、【臨床成績】（8）の項参照〕。

（2）設定根拠

GGS-ON-001 試験では、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象とし、GGS 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内点滴投与における有効性及び安全性を二重盲検無作為化ステロイド剤対照並行群間比較試験により評価した。ステロイド剤の効果判定に係る選択基準は、「視神経炎の発症後にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を 3 日間点滴静注）を 1 クール実施し、ステロイドパルス療法開始 7 日から 10 日後の最小分離閾の視角の対数値（logMAR 値）が 1.0 を超え（小数視力 0.1 未満）、かつステロイドパルス療法開始前に比較して logMAR 値 0.3 以上の改善を認めない患者」とした。また、二次登録時に、ステロイド剤の効果判定に係る除外基準「logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）かつステロイドパルス療法開始前と比較して 0.3 以上の改善を認める患者」に該当しなかった患者を、抗 AQP4 抗体陽性・陰性を割付因子として、本剤群（GGS 群）とステ

ロイドパルス群（SP 群）に無作為に割付けて、治験薬を投与した。GGS 群には、スルホ化人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与し、投与開始 2 週後に生理食塩液 500 mL/日を 5 日間投与した。比較対照である SP 群には、メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間、その後生理食塩液 500 mL/日を 2 日間投与し、投与開始 2 週後に GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与した。本試験は患者数の非常に少ない重篤な難治性疾患を対象とするため、SP 群に割り付けられた被験者に対して、二重盲検下で投与開始 2 週後の有効性評価後に本剤を投与するデザインとした。治験デザインを図 1.8.2-1 に示した。



GGS ： 400 mg/kg/日を5日間連続静脈内点滴投与
SP ： メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を3日間連続静脈内点滴投与した後、生理食塩液を2日間（4、5日目）連続静脈内点滴投与
生食 ： 生理食塩液を5日間連続静脈内点滴投与

図 1.8.2-1　GGS-ON-001 試験の治験デザイン

本試験では 1 回目の治験薬を GGS 群 16 例、SP 群 16 例に投与した。また、治験薬投与開始 2 週後に 2 回目の治験薬を GGS 群 16 例、SP 群 13 例に投与した。治験薬を投与した 32 例中 22 例（GGS 群 11 例、SP 群 11 例）が治験を完了し、中止例は 10 例（GGS 群 5 例、SP 群 5 例）であった。有効性評価に関して、主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とし、32 例で実施した。安全性評価は安全性解析対象集団を対象とし、32 例で実施した。

本試験では、「投与開始前に対する投与開始 2 週後の視力（logMAR 値）の変化量」を主要評価項目に設定した。また、logMAR 値の変化量、logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者の割合、静的視野の MD 値の変化量、静的視野の MD 値が 5 dB 以上改善した被験者の割合、中心フリッカー値の変化量、及び動的視野が改善した被験者の割合を副次評価項目として設定し、有効性を評価した。

主要評価項目について、抗 AQP4 抗体陽性・陰性を因子とする分散分析では、GGS 群（16

例）と SP 群（16 例）の 2 群間で統計学的な有意差を認めなかった（p=0.160）。しかし、以下に示すとおり、GGS 群では SP 群に比較して、logMAR 値、視野（動的視野、静的視野）、及び中心フリッカー値の改善を認め、本剤の有効性を確認した［2.5.4.4 項］。

1）logMAR 値の変化量

主要評価項目の「投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量」について、分散分析モデルによる解析において、GGS 群の最小二乗平均値は−0.631、SP 群は−0.280 であり、両群の群間差は−0.352 であった。GGS 群の logMAR 値の変化量は SP 群よりも負の方向に増大し改善を示し、GGS 群は SP 群に比し臨床的意義のある差である logMAR 値 0.3 を上回る改善を認めた。

GGS 群での logMAR 値の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で−0.329 ± 0.523、2 週後で−0.696 ± 0.689、4 週後で−0.968 ± 0.686、6 週後で−0.999 ± 0.653、12 週後で−1.119 ± 0.701 であり、一部の時点を除き変化量は経時的に負の方向に増大し、改善を示した。投与開始前からの対応のある t 検定では、投与開始 1～12 週後のいずれの時点でも統計学的有意差を認めた（$p < 0.025$）。

2）logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者の割合

logMAR 値が臨床的意義のある変化である 0.3 以上改善した被験者の割合について、投与開始 2 週後で GGS 群は 75.0%（16 例中 12 例）、SP 群（欠測補完による）は 31.3%（16 例中 5 例）であり、Fisher の直接確率計算法による検定で p=0.032 と統計学的に有意であった。

3）logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）に改善した被験者の割合

投与開始 2 週後で GGS 群は 43.8%（16 例中 7 例）、SP 群は 23.1%（13 例中 3 例）であり、GGS 群の方が割合は大きかった。また、投与開始 12 週後まで一貫して GGS 群の方が割合は大きかった。

4）静的視野の MD 値の変化量

Humphrey 視野計で測定した MD 値の変化量の平均値（標準偏差、例数）について、投与開始 2 週後で GGS 群は 9.258 dB（8.296、15 例）、SP 群（欠測補完による）は 3.175 dB（6.167、15 例）であり、2 標本 t 検定による群間比較で統計学的有意差を認めた（p=0.030）。両群の群間差は 6.083 dB であり、GGS 群は SP 群に比較して臨床的に意義のある変化である 5 dB を上回る改善を認めた。また、GGS 群での投与開始前に対する投与開始 1 週後以降の MD 値の変化量は、対応のある t 検定の結果、投与開始 12 週後までのいずれの時点でも統計学的有意差を認め（$p = 0.001$～0.010）、一貫して SP 群を上回った。

5）静的視野の MD 値が投与開始前から 5 dB 以上改善した被験者の割合

MD 値（Humphrey 視野計）が臨床的意義のある変化である 5 dB 以上改善した被験者の割合について、投与開始 2 週後において、SP 群（欠測補完による）の 26.7%（15 例中 4 例）に比較して、GGS 群では 66.7%（15 例中 10 例）と、GGS 群の方が大きかった。Fisher の直接確率計算法による検定で統計学的に有意ではなかったものの、群間差の 95%信頼区間（Newcombe）の下限は 0 を上回った。

6）中心フリッカー値の変化量

中心フリッカー値（近大式）の投与開始前に対する変化量の平均値（標準偏差、例数）について、投与開始 2 週後で GGS 群は 9.0 Hz（7.9、12 例）、SP 群（欠測補完による）は 4.7 Hz（8.0、15 例）であった。また、GGS 群での投与開始前に対する投与開始 1 週後以降の中心フリッカー値の変化量は、対応のある t 検定の結果、投与開始 10 週後を除き、投与開始 12 週後までのいずれの時点でも統計学的有意差を認め（p = 0.001～0.031）、一貫して SP 群を上回った。2 標本 t 検定による群間比較では、最終時で統計学的有意差を認めた（p=0.016）。

7）動的視野が投与開始前から改善した被験者の割合

主治医により投与開始前に対し“改善”と判断された被験者の割合は、投与開始 2 週後において、SP 群の 84.6%（13 例中 11 例）に比較して、GGS 群では 93.8%（16 例中 15 例）と、GGS 群の方が大きかった。投与開始 10 週後を除くすべての時点で GGS 群の方が SP 群よりも大きかった。

上述の有効性に加え、GGS-ON-001 試験では再投与による成績を得ている。GGS-ON-001 試験では、GGS 再投与基準「治験薬投与後の logMAR 値が治験薬投与前に対し 0.3 以上改善した被験者が、投与開始 6～12 週後に 0.3 以上悪化した場合は、GGS を再投与する。」を設定し、再投与基準を満たした場合には、投与開始 6～12 週後までに 1 回、GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与した。GGS 群及び SP 群で 2 例ずつに本剤を再投与した［2.5.4.4.4 項］。

GGS 群について、GGS 初回投与開始日から 6 週後に再投与した被験者では、再投与開始 2 及び 4 週後の logMAR 値（それぞれ 0.40、0.00）は再投与開始前（0.90）に比較して減少し、視力が改善することを確認した。また、GGS 初回投与開始日から 8 週後に再投与した被験者について、再投与開始 2 及び 4 週後の logMAR 値（いずれも 1.52）は、再投与開始前の値（1.70）に比較して減少し、視力が改善することを確認した。

一方、SP 群について、治験薬であるステロイド投与開始日から 8 週後（GGS 初回投与開始日から 6 週後）に再投与した被験者では、再投与開始 2 及び 4 週後の logMAR 値（いずれも 0.80）は再投与開始前（0.70）に比較して増加し、視力の改善を認めなかった。また、治験薬であるステロイド投与開始日から 14 週後（GGS 初回投与開始日から 12 週後）に再投与した被験者では、再投与開始 2 及び 4 週後の logMAR 値（いずれも 2.00）は再投与開始前（2.00）から変化しなかった。SP 群の 2 例の被検者では、再投与開始前及び再投与開始 4 週後に視神経の腫大及び炎症は認められなかった。

以上の再投与による成績により、本剤群において再投与による視力の改善が示された。

抗 AQP4 抗体陽性・陰性別に、投与開始 2 週間後の logMAR 値の解析結果を以下にまとめた。

8）抗 AQP4 抗体陽性での投与開始 2 週間後の logMAR 値

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団について、投与開始前に対する投与開始 2 週間後の

logMAR 値の変化量及び logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数を表 1.8.2-1 に示した。

GGS 群での logMAR 値の変化量（平均値 ± 標準偏差、中央値）は-0.936±0.705、-0.700、SP 群では-0.332±0.692、0.000 だった。平均値及び中央値の比較により、GGS 群の方が SP 群よりも改善の程度は大きかった。logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者の割合について、GGS 群は 90.9%（11 例中 10 例）、SP 群は 33.3%（12 例中 4 例）であり、Fisher の直接確率計算法による検定で p=0.009 と統計学的に有意であった。

表 1.8.2-1　抗 AQP4 抗体陽性患者での投与開始前に対する投与開始 2 週間後の logMAR 値の変化量及び 0.3 以上改善した被験者数

投与群	抗 AQP4 抗体陽性：投与開始 2 週後の logMAR 値			
	例数	logMAR 値 の変化量 (中央値)	群間差 [95%信頼区間]	logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数 (割合)
本剤	11 例	-0.936±0.705 (-0.700)	-0.605	10 例 (90.9%)
ｽﾃﾛｲﾄﾞﾊﾟﾙｽ	12 例	-0.332±0.692 (0.000)	[-1.210, 0.001]	4 例 (33.3%)

平均値±標準偏差

9）抗 AQP4 抗体陰性での投与開始 2 週間後の logMAR 値

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団について、投与開始前に対する投与開始 2 週間後の logMAR 値の変化量及び logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数を表 1.8.2-2 に示した。

GGS 群での logMAR 値の変化量（平均値 ± 標準偏差、中央値）は-0.168±0.184、-0.120、SP 群では-0.470±0.824、-0.090 だった。平均値の比較では、GGS 群は SP 群よりも改善の程度が小さかったが、中央値は GGS 群が-0.120、SP 群では-0.090 とほぼ同じ値であった。これらの結果は、SP 群で大きく改善した 1 例（logMAR 値変化量 -1.7）の影響があったと考える。logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者の割合について、GGS 群は 40.0%（5 例中 2 例）、SP 群の 25.0%（4 例中 1 例）であった。

表 1.8.2-2　抗 AQP4 抗体陰性患者での投与開始前に対する投与開始 2 週間後の logMAR の値変化量及び 0.3 以上改善した被験者数

投与群	抗 AQP4 抗体陰性：投与開始 2 週後の logMAR 値			
	例数	logMAR 値 の変化量 (中央値)	群間差 [95%信頼区間]	logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数 (割合)
本剤	5 例	-0.168±0.184 (-0.120)	0.302	2 例 (40.0%)
ｽﾃﾛｲﾄﾞﾊﾟﾙｽ	4 例	-0.470±0.824 (-0.090)	[-0.981, 1.585]	1 例 (25.0%)

平均値±標準偏差

以上の有効性評価結果より、GGS 群の改善の程度は全ての評価で SP 群を上回っており、特に視力及び静的視野については、臨床的意義のある差をもって SP 群を上回ったことを確認した。一方、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の有効性について、陰性の被験者集団での投与開始 2 週間後の logMAR 値での評価では、GGS 群 5 例、SP 群 4 例と評価例数が限られ

たこともあり、GGS による改善を明らかにすることができなかった。

GGS-ON-001 試験での安全性評価において、GGS 群及び SP 群のいずれでも死亡例は認められなかった［2.5.5.4 項］。

治験薬投与開始時から観察期間終了時までにおける有害事象の発現件数は、GGS 群では 92 件（16 例中 16 例、発現率 100.0%）、SP 群では 98 件（16 例中 16 例、100.0%）であった。重篤な有害事象は GGS 群で 5 件（16 例中 4 例、25.0%）、SP 群で 4 件（16 例中 4 例、25.0%）であった。

副作用の発現件数は、GGS 群では 35 件（16 例中 11 例、68.8%）、SP 群では 44 件（16 例中 13 例、81.3%）であった。このうち重篤な副作用は GGS 群、SP 群ともに 2 件（16 例中 2 例、12.5%）であった。その内容は GGS 群で食欲減退及び肝機能異常、SP 群でうつ病及び薬物性肝障害であった。SP 群で発現したうつ病は GGS 投与前に発現した事象であり、薬物性肝障害は GGS 投与後に発現した事象であった。食欲減退、肝機能異常、及び薬物性肝障害はいずれも GGS の既知の副作用であり、回復又は軽快が確認された。

GGS 又はメチルプレドニゾロン投与後に発現した有害事象及び副作用を比較するため、各群の 1 回目投与開始日から 2 回目投与開始前までに発現した有害事象及び副作用を以下のとおり比較した。

GGS 群では、有害事象は 16 例中 13 例（81.3%）に 37 件、重篤な有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件、高度の有害事象は 1 例（6.3%）に 1 件発現した。副作用は 11 例（68.8%）に 29 件発現した。重篤な副作用は肝機能異常及び食欲減退であり、高度の副作用は肝機能異常（重篤な副作用と同一）であった。2 例以上に発現した副作用は、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、及び白血球数減少がそれぞれ 3 例（18.8%）3 件、並びに頭痛及び倦怠感がそれぞれ 16 例中 2 例（12.5%）2 件であった。

SP 群では、有害事象は 16 例中 14 例（87.5%）に 32 件、重篤な有害事象は 1 例（6.3%）に 1 件、高度の有害事象は 1 例（6.3%）に 1 件発現した。副作用は 10 例（62.5%）に 23 件発現した。重篤な副作用はうつ病であり、高度の副作用は重篤な副作用と同じくうつ病であった。2 例以上に発現した副作用は、不眠症が 16 例中 2 例（12.5%）2 件であった。

1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前までに発現した副作用の発現例数について、GGS 群と SP 群との間に 2 例以上の差があったものは、不眠症（GGS 群は 0 例、SP 群は 2 例）、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加及び白血球数減少（いずれも GGS 群は 3 例、SP 群は 0 例）であった。ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加及び白血球数減少の重症度は軽度であり、GGS の既知の副作用であった。

GGS 群で 1 回目の治験薬投与開始後に発現したすべての有害事象と、SP 群で 2 回目の治験薬投与開始後に発現したすべての有害事象を統合し、GGS 投与開始後に発現した有害事象、及び副作用を評価した。GGS 群は 16 例であった。SP 群は 2 回目の治験薬投与開始前に 16 例中 3 例の被験者が治験を中止したため、GGS を投与した被験者は 13 例であっ

た。

有害事象は、GGS を投与した 29 例中 29 例（100.0%）に 157 件認められた。副作用は、GGS を投与した 29 例中 20 例（69.0%）に 56 件認められた。重篤な副作用は 3 例（10.3%）に 3 件認められ、食欲減退、肝機能異常、及び薬物性肝障害であった。高度の副作用は 2 例（6.9%）に 2 件認められ、肝機能異常及び薬物性肝障害であった。2 例以上に認められた副作用は、頭痛が 7 例（24.1%）7 件、白血球数減少が 6 例（20.7%）6 件、ALT（GPT）増加及び AST（GOT）増加が各 5 例（17.2%）5 件、肝機能検査異常、発疹、倦怠感、及び発熱が各 2 例（6.9%）2 件であった。これらの副作用は全て GGS の既知の副作用であり、回復又は軽快が確認された。

再投与後の安全性評価結果より、GGS の再投与開始後に特に安全性上問題となる事象は認められなかった。

具体的には、GGS 群では、GGS 再投与開始後に 2 例中 2 例（100.0%）に 5 件の有害事象が発現し、その内訳は頭痛、注射部位紅斑、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加、及び血小板数減少が各 1 件であった。このうち、発熱及び血中乳酸脱水素酵素増加については副作用と判断された。いずれも GGS の既知の副作用であり、重症度は軽度であった。SP 群では、GGS 再投与開始後に 2 例中 1 例（50.0%）に 2 件の有害事象が発現し、その内訳は血中ブドウ糖増加、及び尿中ブドウ糖陽性が各 1 件であった。いずれも GGS との因果関係は否定された。

以上の GGS-ON-001 試験における安全性評価結果より、本剤の既適応症での添付文書の重大な副作用、及びその他の副作用に追記又は変更を必要とするような安全性上問題となる事象は認められなかった。

以上、GGS-ON-001 試験における有効性及び安全性評価結果より、本剤の効能・効果として、「視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）」が設定できると考えた。

効能・効果に関連する使用上の注意として、ステロイド剤が効果不十分な場合について注意を促す必要があると考える。

2017 年 6 月に発行された「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」[1)] では、多発性硬化症や視神経脊髄炎の急性期はステロイドパルス治療が第一選択薬とされている。急性増悪期の治療では、副腎皮質ステロイド薬（特にメチルプレドニゾロン）500mg/日以上を 3 日から 5 日間使用することを推奨する旨が記述されている。この解説として、本邦における多発性硬化症及び視神経脊髄炎の多施設共同の登録調査研究結果を引用し、ステロイドパルス療法の 96%で 1,000mg/日が投与されており、500mg/日のステロイドパルス療法は 1,000mg/日のステロイドパルス療法に比べて有効率が低かったことを記述している。また、1,000mg/日・週 5 日 1 回のみの投与と、1,000mg/日・3 日間 2 回から 3 回の投与

を比較し、臨床症状の改善度に有意差はなかったとの金坂らの報告を引用している。すなわち、本邦での治療実態としては、1,000mg/日が用量の基軸とされ、3 日以上の連日投与が施行されていることが伺える。そしてステロイドパルス療法による症状改善が乏しい場合は、血漿浄化療法を早めに開始するとされている。

「抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン」[2)] においても、抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎患者に対する急性増悪期・再発時の治療として、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日を 3 日間程度連日静注投与するのを 1 クールとするステロイドのパルス療法により、一部の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者の視力は劇的あるいは徐々に回復すると記述している。そして血液浄化療法の施行については、ステロイドパルス療法を 1 クールないし 2 クール実施しても視力改善の得られない本症患者に対しては考慮すべきと記述している。

これらの診療ガイドラインでの記述に基づき、視神経炎の急性期の治療としてまず施行されるステロイドパルス療法について用法用量を一律に記述することは難しいものの、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日を用量とし、3 日間以上投与して判断することを原則として記述することが適切と考える。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意に「視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療（原則として、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日を 3 日間以上点滴静注）によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること」が設定できると考えた。ステロイドパルス療法の 1 クール目で十分な視力改善が認められなかった患者は、ステロイドパルス療法の 2 クール目で改善する可能性はあるものの、病態が急激に進行し、視神経の萎縮など不可逆的な進展により失明に至る最悪の転帰を回避するためには、1 クール目の結果に基づいてステロイドパルス療法の反応性を見極め、早期に本剤による治療を行うことが適切と考える。

また、効能・効果に関連する使用上の注意として、抗 AQP4 抗体陰性の患者への使用に関して注意を促す必要があると考える。

GGS-ON-001 試験での抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団では、本剤による投与開始 2 週間後の logMAR 値の改善が明確となっていない。この理由として、評価例数が本剤群 5 例、ステロイドパルス群 4 例と限られていたことが挙げられる。抗 AQP4 抗体陰性の場合には、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質（MOG）抗体陽性視神経炎が推察され、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎と同様に、抗 MOG 抗体の代謝促進、補体活性化の抑制、アナフィラトキシン（C3a など）の中和、エフェクター細胞の遊走抑制などの作用が想定されるが、本剤の作用機序を示した文献報告はない。また抗 MOG 抗体の他にも、自己免疫性でない病態も含めて種々の病態が存在すると推察される。

よって、抗 AQP4 抗体陰性の患者への投与した場合の有効性は確立していないため、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合にのみ投与を検討することを周知するため、適正使用にあたっての注意として記載する。

1.8.3　用法・用量 （案） 並びにその設定根拠

（1）用法・用量 （案）

用法・用量は、GGS-ON-001 試験の結果に基づき、下線（＿＿＿）のとおり設定した。なお、2019 年 8 月の効能・効果追加に基づく改訂箇所を破線（＿＿＿）で示した。

【用法･用量】

本剤は､添付の日局注射用水（500mg 製剤では 10 mL、1,000mg 製剤では 20 mL、2,500mg 製剤では 50 mL、5,000mg 製剤では 100 mL）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 200～600 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 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を､小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）/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 200～400 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 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。

（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 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。

（6）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

（7）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 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。

（8）視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
（1）急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。（特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。） （2）投与速度： 1）初日の投与開始から 30 分間は 0.01～0.02 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06 mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。 2）川崎病に対し 2,000 mg（40 mL）/kg を 1 回投与する場合には、基本的には 1）の投与速度を遵守することとするが、目安としては 12 時間以上かけて点滴静注すること。 （3）低又は無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清 IgG トラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。 （4）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害の治療において、本剤投与後 4 週間は再投与を行わないこと（4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）。 （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）の筋力低下の治療において、本剤投与開始 4 週間は追加投与を行わないこと（4 週間以内に追加投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）。 （6）視神経炎の急性期の治療において、本剤投与後 4 週間は再投与を行わないこと（4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）。

（2）設定根拠

1.8.2 に記述したとおり、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象とした二重盲検無作為化比較試験（GGS-ON-001 試験）を実施した。本剤 400 mg/kg 体重/日を 5 日間点滴静注した結果、本剤による視力、視野、及び中心フリッカーの改善を認め、安全性上問題となる事象を認めなかった。この試験成績に基づき、用法・用量は「通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。」を記載する。

GGS-ON-001 試験において、本剤の初回投与から最低 4 週間以上空けて本剤を再投与するよう規定していたこと、本剤投与後 4 週間以内に再投与を実施した際の安全性の情報は極めて限られていることから再投与に関する注意事項として記載する。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）を下線（＿＿＿）のとおり設定した。なお、2019 年 8 月の効能・効果追加に基づく改訂箇所を破線（＿＿＿）で示した。

【警告】	設定根拠
―	変更なし
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	設定根拠
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者	変更なし
【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】	設定根拠
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	変更なし

【使用上の注意】	設定根拠
1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）IgA 欠損症の患者〔抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕 （2）腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕 （3）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。〕 （4）血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕 （5）溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕 （6）免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕 （7）心機能の低下している患者〔大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。〕	変更なし
2.重要な基本的注意 ［患者への説明］ 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。 （1）本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT（GPT）値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV 及び HIV については個別の試験血漿で、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の本剤の製造工程である Cohn の低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIV をはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。 1）血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 2）現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。 （2）ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので注意して使用し、経過を十分観察すること。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。 （3）本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。	

(4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。 (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。 (6) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分（発熱の持続等）で症状の改善が見られない等、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)。 (7) ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。 (8) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)。 (9) 本剤によ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）の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。 (10) 視神経炎の急性期において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな視神経炎の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)。 (11) 視神経炎の急性期への投与は、視神経炎の病態・診断及び本剤に関する十分な知識を有し、本剤の副作用への対処が可能な医師との連携のもとで行うこと〔＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (5)、［副作用］の項参照〕。	GGS-ON-001 試験において、合計 4 例に本剤を再投与した実績があるが、被験者数が限られているため。 本疾患は適切な鑑別が重要であり、一般的な眼科検査のみならず、画像検査、抗体検査などが必要と考えられるため、また、本剤が新たに眼科医師により使用されるため。
3.相互作用 3.1 併用禁忌 3.2 ［併用注意］（併用に注意すること） 薬剤名等：非経口用生ワクチン（麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等) 臨床症状・措置方法：本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病（ITP)、川崎病、ギラン･バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパチー（MMN）を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP)、視神経炎の急性期に対する大量療法（200 mg/kg 以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 ヵ月以上）延期すること。 機序・危険因子：本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により（承認時）効果が減弱されるおそれがある。	大量療法（200 mg/kg 以上）の疾患として視神経炎の急性期を追記した。
4. 副作用 ベニロンの承認時まで及びベニロン、献血ベニロン-I の使用成績調査	GGS-ON-001 試験で発現した副作用を追記した。

等の総症例 14,588 例中 579 例（3.97%）に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は次のとおりである。	
1）低又は無ガンマグロブリン血症： 264 症例中 11 例（4.17%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 3 件（1.14%）、悪寒 2 件（0.76%）、血圧低下 2 件（0.76%）等であった。（承認時及び使用成績調査終了時） 注「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 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）/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。」に従って投与された際の副作用発現状況である。 2）重症感染症における抗生物質との併用： 10,881 症例中 37 例（0.34%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 8 件（0.07%）、悪寒 6 件（0.06%）、発熱 6 件（0.06%）、蕁麻疹 5 件（0.05%）、呼吸困難 5 件（0.05%）、悪心 5 件（0.05%）等であった。（承認時及び使用成績調査終了時） 3）特発性血小板減少性紫斑病： 709 症例中 53 例（7.48%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 18 件（2.54%）、発熱 17 件（2.40%）、そう痒症 5 件（0.71%）、悪心 5 件（0.71%）、嘔吐 4 件（0.56%）、発疹 4 件（0.56%）等であった。（承認時及び再審査終了時） 4）川崎病： 1,389 症例中 15 例（1.08%）に副作用が認められた。主な副作用は、チアノーゼ 3 件（0.22%）、蕁麻疹 3 件（0.22%）、ALT（GPT）上昇 3 件（0.22%）、AST（GOT）上昇 3 件（0.22%）、振戦 2 件（0.14%）、悪寒 2 件（0.14%）、発熱 2 件（0.14%）、血圧低下 2 件（0.14%）等であった。（承認時及び再審査終了時） 5）ギラン・バレー症候群： 1,249 症例中 410 例（32.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT（GPT）上昇 98 件（7.8%）、肝機能異常 89 件（7.1%）、AST（GOT）上昇 84 件（6.7%）、白血球数減少 43 件（3.4%）、頭痛 35 件（2.8%）、好中球数減少 27 件（2.2%）等であった。（承認時及び再審査終了時） 6）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症： 31 症例中 19 例（61.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 5 件（16.1%）、ALT（GPT）上昇 3 件（9.7%）、血小板減少症 2 件（6.5%）、倦怠感 2 件（6.5%）、白血球数減少 2 件（6.5%）等であった。（承認時） 7）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）： 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者 31 症例中 11 例（35.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 6 件（19.4%）等であった。また、多巣性運動ニューロパチー患者 5 症例中 3 例（60.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 2 件（40.0%）等であった。（承認時） 8）視神経炎の急性期： 29 症例中 20 例（69.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 7 件（24.1%）、白血球数減少 6 件（20.7%）、ALT（GPT）上昇 5 件（17.2%）、AST（GOT）上昇 5 件（17.2%）、肝機能検査異常 2 件（6.9%）、発疹 2 件（6.9%）、倦怠感 2 件（6.9%）、発熱 2 件（6.9%）等であった。（承認時） なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は 1.14%（12 例/1,053 例）で、そのうちショック 0%（0 例 0 件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）0.28%	GGS-ON-001 試験において、本剤の投与開始後の臨床成績（29 例）から設定した。

<table>
<tr><td>（3 例 4 件）であり、重篤な副作用の発現率は 0％（0 例 0 件）であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は 2.8 例/1,000 kg（7 例 12 件）で、そのうちショック 1.6 例/1,000 kg（4 例 4 件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）1.6 例/1,000 kg（4 例 4 件）であった。</td><td></td></tr>
<tr><td>（1）重大な副作用
1）ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等）が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2）肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
3）無菌性髄膜炎（頻度不明）：大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4）急性腎障害（頻度不明）：急性腎障害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、急性腎障害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。
5）血小板減少（頻度不明）： 血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。
6）肺水腫（頻度不明）：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7）血栓塞栓症（頻度不明）：大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状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、血栓塞栓症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。
8）心不全（頻度不明）：主として川崎病への大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等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、心機能の低下している患者においては、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。</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>（2）その他の副作用
<table><tr><th></th><th>頻度不明</th><th>0.1～5%
未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>過敏症注)</td><td>発赤、腫脹、水疱、汗疱</td><td>発疹</td><td>熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等</td></tr></table></td><td>変更なし</td></tr>
</table>

循環器	血圧低下、血圧上昇		
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇	
消化器			悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛
血液	白血球減少、好中球減少、好酸球増多、溶血性貧血、貧血		
その他	胸痛、体温低下、CK（CPK）上昇、喘息様症状	頭痛、発熱、悪寒、戦慄	倦怠感

注）このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	変更なし
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。〕	変更なし
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。	変更なし
8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。	変更なし
9. 適用上の注意 投与時： 1）溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。また、一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。なお、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため）。 2）溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。 3）他の製剤との混注は避けること。	変更なし

参考文献

1）多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院. 2017. 5.4-54
2）抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン. 日眼会誌. 2014; 118 巻 5 号: 446-460. 5.4-9

献血ベニロン - Ⅰ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.9　一般的名称に係る文書

ＫＭバイオロジクス株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

該当せず

献血ベニロン - Ⅰ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ＫＭバイオロジクス株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現行（2019 年 8 月の効能・効果追加に基づく改訂箇所を破線（_____）で示す。）

化学名・別名	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
構　造　式	人免疫グロブリン G の鎖間ジスルフィド結合のみが選択的にスルホ化されたものであり、人免疫グロブリン G の立体構造、物理化学的性状はそのまま保持されている。
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（急性期で歩行困難な重症例） 6．好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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） 7．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
用法・用量	本剤は、添付の日局注射用水（500 mg 製剤では 10 mL、1,000 mg 製剤では 20 mL、2,500 mg 製剤では 50 mL、5,000 mg 製剤では 100 mL）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 200～600 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 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）/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 200～400 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 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。 （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 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。 （6）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。 （7）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 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。

<table>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>特定生物由来製品、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>製剤：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、献血ベニロンーＩ静注用 5000mg
（添付の溶剤で溶解すると、その 1 mL 中にスルホ化人免疫グロブリン G 50 mg 含有。）</td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>
低又は無ガンマグロブリン血症
副作用発現率　11/264=4.17%
副作用の種類 / 件数
発熱 3
悪寒 2
血圧低下 2
等

重症感染症
副作用発現率　37/10,881＝0.34%
副作用の種類 / 件数
発疹 8
悪寒 6
発熱 6
蕁麻疹 5
呼吸困難 5
悪心 5
等

特発性血小板減少性紫斑病
副作用発現率　53/709=7.5%
副作用の種類 / 件数
頭痛 18
発熱 17
悪心 5
そう痒症 5
嘔吐 4
発疹 4
等
</td></tr>
</table>

川崎病の急性期

副作用発現率　15/1,389=1.08%

副作用の種類	件数
チアノーゼ	3
蕁麻疹	3
ALT 上昇	3
AST 上昇	3
振戦	2
悪寒	2
発熱	2
血圧低下	2
	等

ギラン・バレー症候群

副作用発現率　410/1,249=32.8%

副作用の種類	件数
ALT 上昇	98
肝機能異常	89
AST 上昇	84
白血球数減少	43
頭痛	35
好中球数減少	27
	等

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

副作用発現率　19/31=61.3%

副作用の種類	件数
頭痛	5
ALT 上昇	3
血小板減少症	2
倦怠感	2
白血球数減少	2
	等

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）

副作用発現率　14/36=38.9%

副作用の種類	件数
頭痛	8
湿疹	2
	等

毒性

急性

LD50(mg/kg)	経口	皮下	静脈
マウス　♂，♀	＞3,000	＞3,000	＞3,130
ラット　♂，♀	＞3,130	＞3,130	＞2,500

亜急性　ヒトと種を異にした実験動物で長期間にわたり反復投与する亜急性・
・慢性　慢性毒性試験では、異種蛋白（ヒト蛋白）に対する抗体産生を起こし、実施しえない。

会　　社	KMバイオロジクス株式会社　　原体：製造、製剤：製造 本製剤は帝人ファーマ株式会社と共同開発である

追加「本申請による追加箇所を下線（＿＿＿）で示す。2019 年 8 月の効能・効果追加に基づく改訂箇所を破線（＿＿＿）で示す。前述の「現行」から追記がない箇所は斜線で示す。」

化学名・別名	
構　造　式	
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（急性期で歩行困難な重症例） 6．好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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） 7．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 8．視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）
用法・用量	本剤は、添付の日局注射用水（500 mg 製剤では 10 mL、1,000 mg 製剤では 20 mL、2,500 mg 製剤では 50 mL、5,000 mg 製剤では 100 mL）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 200～600 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 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）／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 200～400 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 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。 （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 400 mg（8 mL）／kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。 （6）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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 400 mg（8 mL）／kg 体重を 5 日間点滴静注する。 （7）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 日にスルホ化人免疫グロブリン G 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。 （8）視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合） 通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
副　作　用	低又は無ガンマグロブリン血症 副作用発現率　11/264=4.17% 副作用の種類　件数 発熱　3 悪寒　2 血圧低下　2 等 重症感染症 37/10,881＝0.34% 副作用の種類　件数 発疹　8 悪寒　6 発熱　6 蕁麻疹　5 呼吸困難　5 悪心　5 等 特発性血小板減少性紫斑病 副作用発現率　53/709=7.48% 副作用の種類　件数 頭痛　18 発熱　17 悪心　5 そう痒症　5 嘔吐　4 発疹　4 等

川崎病の急性期

副作用発現率　15/1,389=1.08%

副作用の種類	件数
チアノーゼ	3
蕁麻疹	3
ALT 上昇	3
AST 上昇	3
振戦	2
悪寒	2
発熱	2
血圧低下	2
	等

ギラン・バレー症候群

副作用発現率　410/1,249=32.8%

副作用の種類	件数
ALT 上昇	98
肝機能異常	89
AST 上昇	84
白血球数減少	43
頭痛	35
好中球数減少	27
	等

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

副作用発現率　19/31=61.3%

副作用の種類	件数
頭痛	5
ALT 上昇	3
血小板減少症	2
倦怠感	2
白血球数減少	2
	等

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）

副作用発現率　14/36=38.9%

副作用の種類	件数
頭痛	8
湿疹	2
	等

	視神経炎の急性期 副作用発現率　20/29=69.0% 副作用の種類　件数 頭痛　7 白血球数減少　6 ALT（GPT）上昇　5 AST（GOT）上昇　5 肝機能検査異常　2 発疹　2 倦怠感　2 発熱　2 等
毒　　性	
会　　社	

献血ベニロン - Ｉ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ｉ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.12　添付資料一覧

ＫＭバイオロジクス株式会社

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考
4.2.1　薬理試験						
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	KMバイオロジクス株式会社	実験的自己免疫性視神経炎（EAON）マウスにおける臨床症状改善作用	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	KMバイオロジクス株式会社／帝人ファーマ株式会社	実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）及び実験的自己免疫性視神経炎（EAON）マウスにおける視神経病態改善作用	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-1	遠藤高生, 不二門尚, 森本壮, 三村治, 西田幸二.	抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床調査.	日眼会誌. 2014; 118: 751-758.
4.3-2	松井　真ら.	多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017.	医学書院. 2017.
4.3-3	三村　治ら.	抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン.	日眼会誌. 2014; 118: 446-460.
4.3-4	Nobuyoshi S, Kanamori A, Matsumoto Y, Nakamura M.	Rescue effects of intravenous immunoglobulin on optic nerve degeneration in a rat model of neuromyelitis optica.	Jpn J Ophthalmol. 2016; 60: 419-23.
4.3-5	Sallusto F, Impellizzieri D, Basso C, Laroni A, Uccelli A, Lanzavecchia A, Engelhardt B.	T-cell trafficking in the central nervous system.	Immunol Rev. 2012; 248: 216-27.
4.3-6	Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH; HERMES Trial Group.	B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis.	N Engl J Med. 2008; 358: 676-88.
4.3-7	Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T.	Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis.	Lancet Neurol. 2015; 14: 406-19.
4.3-8	Jacob S, Rajabally YA.	Current proposed mechanisms of action of intravenous immunoglobulins in inflammatory neuropathies.	Curr Neuropharmacol. 2009; 7: 337-42.
4.3-9	千葉　厚郎.	免疫グロブリン静注療法.	内科. 2010; 105: 835-838.
4.3-10	Trinath J, Hegde P, Sharma M, Maddur MS, Rabin M, Vallat JM, Magy L, Balaji KN, Kaveri SV, Bayry J.	Intravenous immunoglobulin expands regulatory T cells via induction of cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 in human dendritic cells.	Blood. 2013; 122: 1419-27.
4.3-11	Okuda S, Kamei S, Harano S, Shinya N, Hayashida K, Sasaki T.	Enhancement of regulatory T cell induction by intravenous S-sulfonated Immunoglobulin during the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis.	Yakugaku Zasshi. 2012; 132: 243-9.
4.3-12	Niimi N, Kohyama K, Kamei S, Matsumoto Y.	Intravenous immunoglobulin therapy prevents development of autoimmune encephalomyelitis and suppresses activation of matrix metalloproteinases.	Neuropathology. 2011; 31: 392-400.
4.3-13	Othy S, Hegde P, Topçu S, Sharma M, Maddur MS, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV.	Intravenous gammaglobulin inhibits encephalitogenic potential of pathogenic T cells and interferes with their trafficking to the central nervous system, implicating sphingosine-1 phosphate receptor 1-mammalian target of rapamycin axis.	J Immunol. 2013; 190: 4535-41.
4.3-14	Levin MH, Bennett JL, Verkman AS.	Optic neuritis in neuromyelitis optica.	Prog Retin Eye Res. 2013; 36: 159-71.
4.3-15	Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, Nakashima I, Apostolos-Pereira SL, Talim N, Simm RF, Lino AM, Misu T, Leite MI, Aoki M, Fujihara K.	Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders.	Neurology. 2014; 82: 474-81.
4.3-16	Ratelade J, Smith AJ, Verkman AS.	Human immunoglobulin G reduces the pathogenicity of aquaporin-4 autoantibodies in neuromyelitis optica.	Exp Neurol. 2014; 255: 145-53.

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-17	Takahashi H, Okuda S, Tamura M, Kamei S, Aizawa R, Kobayashi T.	Prophylactic Treatment with Intravenous Immunoglobulin Attenuates Experimental Optic Neuritis in Mice.	Biol Pharm Bull. 2019; 42: 173-178.
4.3-18	Aranami T, Yamamura T.	Th17 Cells and autoimmune encephalomyelitis (EAE/MS).	Allergol Int. 2008; 57: 115-20.
4.3-19	Kezuka T, Usui Y, Goto H.	Analysis of the pathogenesis of experimental autoimmune optic neuritis.	J Biomed Biotechnol. 2011; 2011: 294046.

第５部（モジュール５）臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
5.2　全臨床試験一覧表							
5.3　臨床試験報告書							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	GGS-ON-001 試験	帝人ファーマ株式会社	GGS の視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第 III 相試験）: GGS-ON-001 試験	2013 年 3 月～2018 年 2 月	国内	社内資料	評価
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	年次報告	ＫＭバイオロジクス株式会社	年次報告 2019 年 1 月作成	－	国内	社内資料	参考

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	添付資料	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	GGS-ON-001試験	帝人ファーマ株式会社	GGSの視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第III相試験）：GGS-ON-001試験	5.3.5.2.1参照 16.2.4項	国内	社内資料	評価
5.3.7.2　有害事象症例一覧表							
5.3.7.2-1	GGS-ON-001試験	帝人ファーマ株式会社	GGSの視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第III相試験）：GGS-ON-001試験	5.3.5.2.1参照 16.2.7項	国内	社内資料	評価
5.3.7.3　重篤な有害事象症例一覧表							
5.3.7.3-1	GGS-ON-001試験	帝人ファーマ株式会社	GGSの視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第III相試験）：GGS-ON-001試験	5.3.7.3項	国内	社内資料	評価
5.3.7.4　臨床検査値異常変動症例一覧表							
5.3.7.4-1	GGS-ON-001試験	帝人ファーマ株式会社	GGSの視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第III相試験）：GGS-ON-001試験	5.3.5.2.1参照 16.2.9.2項 16.2.10.2項	国内	社内資料	評価
5.3.7.5　臨床検査値変動図							
5.3.7.5-1	GGS-ON-001試験	帝人ファーマ株式会社	GGSの視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第III相試験）：GGS-ON-001試験	5.3.5.2.1参照 16.2.9.4項 16.2.10.3項	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-1	遠藤高生, 不二門尚, 森本壮, 三村治, 西田幸二.	抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床調査.	日眼会誌. 2014; 118(9): 751-8.
5.4-2	Wakakura M, Mashimo K, Oono S, Matsui Y, Tabuchi A, Kani K, et al.	Multicenter clinical trial for evaluating methylprednisolone pulse treatment of idiopathic optic neuritis in Japan.	Jpn J Ophthalmol. 1999; 43(2): 133-8.
5.4-3	中尾雄三, 山本肇, 有村英子, 飯沼直子, 下村嘉一, 中村雄作, ほか.	抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴.	神経眼科. 2008;25(3):327-42.
5.4-4	久保玲子, 若倉雅登.	自己免疫性視神経症.	あたらしい眼科. 2009;26(10):1343-9.
5.4-5	植木智志, 高木峰夫, 阿部春樹.	視神経炎の診断と治療.	眼科. 2010;52(7):897-910.
5.4-6	植木智志.	視神経炎における抗アクアポリン-4 抗体.	臨床眼科. 2011;65:394-7.
5.4-7	中尾雄三, 中村雄作, 青松圭一, 平野牧人, 阪本光.	ステロイド治療が無効な抗 Aquaporin4 抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法.	神経眼科. 2012; 29: 424-33.
5.4-8	－	多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 第 3 章.	医学書院. 2017.
5.4-9	－	抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン.	日眼会誌　2014; 118(5):446-60.
5.4-10	中尾雄三.	眼科からみた MS と NMO.	Brain Medical. 2010;22(4):359-64.
5.4-11	高木峰夫.	視神経炎の診断.	眼科. 2008; 50(8): 1009-18.
5.4-12	Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al.	A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis.	Lancet. 2004; 364(9451):2106-12.
5.4-13	Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR.	IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel.	J Exp Med. 2005; 202(4):473-7.
5.4-14	Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge sFM, Takahashi T, et al.	Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders.	Neurology. 2014; 82(6):474-81.
5.4-15	Zamvil SS, Slavin AJ.	Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder?	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015; 2(1): e62.
5.4-16	Kezuka T.	Diagnosis for anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive optic neuritis.	Neuro-ophthalmology Japan. 2017; 34(3): 274-80.
5.4-17	－	（患者調査／平成 20 年患者調査 閲覧 第 100 表 総患者数,傷病基本分類別　CSV　H46 視神経炎）	https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&year=20080&month=0&tclass1=000001033574&tclass2=0000001033613&stat_infid=000006005896
5.4-18	－	（患者調査／平成 23 年患者調査 閲覧 第 97 表 総患者数,傷病基本分類別 CSV　H46 視神経炎）	https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&year=20110&month=0&tclass1=000001055880&tclass2=0

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
			00001055883&stat_infid=000017031060
5.4-19	－	（患者調査／平成 26 年患者調査 閲覧 第 96 表 総患者数,傷病基本分類別 CSV　H46 視神経炎）	https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&year=20140&tclass1=000001077497&tclass2=000001077500&stat_infid=000031349630&metadata=1&data=1
5.4-20	若倉雅登，石川哲，大野新治，田淵昭雄，可児一孝，田澤豊 ほか.	我が国における視神経炎の頻度と治療の現況について.	日本眼科学会雑誌. 1995; 99(1): 93-7.
5.4-21	－	（平成 30 年 4 月 1 日現在の総人口）	http://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/201804.pdf
5.4-22	中尾雄三.	MS/NMO と視神経炎の新しい展開.	神経免疫学. 2009; 17(2): 177-84.
5.4-23	[redacted]	視神経炎の患者数に関する調査報告書 20[redacted]	－
5.4-24	Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al.	A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis.	N Engl J Med. 1992; 326(9): 581-8.
5.4-25	－	多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 第 11 章.	医学書院. 2017.
5.4-26	－	多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 巻末資料.	医学書院. 2017.
5.4-27	Tselis A, Perumal J, Caon C, Hreha S, Ching W, Din M, et al.	Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin.	Eur J Neurol. 2008; 15(11): 1163-7.
5.4-28	Curro Dossi B, Amadori A, Cirafisi C, Lorusso S, Pasquinelli M, Piscagila MG, et al.	New therapeutic perspectives for demyelinating retrobulbar optic neuritis.	Ital J Neurol Sci. 1998,19(1): 45-8.
5.4-29	Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Mørup A, et al.	A double- blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis.	Neurology. 2005; 64(5): 804-10.
5.4-30	Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Peterson WK, et al.	A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis.	Neurology 2001; 56(11): 1514-22.
5.4-31	van Engelen BG, Hommes OR, Pinckers A, Cruysberg JR, Barkhof F, Rodriguez M.	Improved vision after intravenous immunoglobulin in stable demyelinating optic neuritis.	Ann Neurol. 1992; 32 (6): 834-5.
5.4-32	帝人ファーマ株式会社	視神経炎患者を対象としたステロイドパルス療法治療経過の調査の結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	－
5.4-33	－	眼科用 VEGF 阻害剤　アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL 医薬品インタビューフォーム［2018 年 6 月改訂（第 11 版）］	－
5.4-34	Beck RW, Moke PS, Turpin AH, et al.	A computerized method of visual acuity testing: adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy study testing protocol.	Am J Ophthalmol. 2003;135(2): 194-205.
5.4-35	Yang S, Ma SQ, Wan X, He H, Pei H, Zhao MJ, et al.	Long-term outcomes of gene therapy for the treatment of Leber's	E Bio Medicine. 2016; 10: 258–68.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
		hereditary optic neuropathy.	
5.4-36	田野保雄, 大路正人, 石橋達朗, 白神史雄, 所敬, 湯澤美都子, 吉村長久；ラニビズマブ治療指針策定委員会.	ラニビズマブ（遺伝子組換え）の維持期における再投与ガイドライン.	日眼会誌. 113 巻 11 号: 1098-103.
5.4-37	The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group.	Optic Nerve Decompression Surgery for Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) is Not Effective and May be Harmful.	JAMA. 1995; 273(8): 625-32.
5.4-38	Hadanny A, Maliar A, Fishlev G, Bechor Y, Bergan J, Friedman M, et al.	Reversibility of retinal ischemia due to central retinal artery occlusion by hyperbaric oxygen.	Clin Ophthalmol. 2016; 11: 115–25.
5.4-39	Dunbar HM, Crossland MD, Bunce C, Egan C, Rubin GS.	The effect of low vision rehabilitation in diabetic eye disease: a randomised controlled trial protocol.	Ophthalmic Physiol Opt. 2012; 32(4): 282-93.
5.4-40	Matsuhashi H, Noda Y, Takahashi D, Mariya Y.	Radiation Therapy for Small Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration.	Jpn J Ophthalmol. 2000; 44(6): 653-60.
5.4-41	Melamed S,David R. for the Brimonidine Study Group11.	Ongoing Clinical Assessment of the Safety Profile and Efficacy of Bromonidine Compared with Timolol: Year-Three Results.	Clin Ther. 2000; 22(1): 103-11.
5.4-42	Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, Barboni P, Thoolen M, Sharader WD, et al.	Effect of EPI-743 on the Clinical Course of the Mitochondrial Disease Leber Hereditary Optic Neuropathy.	Arch Neurol. 2012; 69(3): 331-8.
5.4-43	Wall M, Johnson CA, Kutzko KE, Nguyen R, Brito C, Keltner JL.	Long- and Short-term Variability of Automated Perimetry Results in Patients With Optic Neuritis and Healthy Subjects.	Arch Ophthalmol. 1998; 116(1): 53-61.
5.4-44	Narayanan D, Cheng H, Tang RA, Frishman LJ.	Longitudinal Evaluation of Visual Function in Multiple Sclerosis.	Optom Vis Sci. 2015; 92(10): 976-85.
5.4-45	－	難病情報センター　網膜色素変性症	http://www.nanbyou.or.jp/entry/418
5.4-46	Stiebel-Kalish H, Hammel N, van Everdingen J, Huna-Baron R, Lee AG.	Intravenous immunoglobulin in recurrent-relapsing inflammatory optic neuropathy.	Can J Ophthalmol. 2010;45(1):71-5.
5.4-47	江本博文, 清澤源弘, 藤野貞.	神経眼科 臨床のために第 3 版.	医学書院; 2011. p89.
5.4-48	株式会社コスミックコーポレーション	抗アクアポリン 4 抗体キット AQP4Ab ELISA「コスミック」添付文書（2013 年 7 月作成（第 1 版））	－
5.4-49	[redacted]	社内資料：AQP4Ab ELISA[redacted]	－
5.4-50	藤井一弘, 森本尚孝, 小林守, 山地英孝, 曽我部由香.	抗アクアポリン 4 抗体陽性の球後視神経炎の 1 例	三豊総合病院雑誌. 2010; 31: 45-9.
5.4-51	山下和哉, 島田頼玲奈, 小林奈美江, 小林健太郎, 金子知香子, 久保仁 ほか.	抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎 5 例の臨床経過と治療選択	臨床眼科. 2011; 65: 1929-1937.
5.4-52	中尾雄三.	視神経炎アップデート"抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎"	新しい眼科. 2009; 26: 1329-1335.
5.4-53	－	多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017	医学書院. 2017. p160-161, p322.
5.4-54	－	多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017	医学書院. 2017. p160-161, p174-p178.

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-55	Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P.	RYAN'S RETINA sixth edition.	Volume one: P756.