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

2.2　緒言

ＫＭバイオロジクス株式会社

2.2　緒言

（1）申請医薬品の概要

「GLOBULIN-S」（成分名：スルホ化人免疫グロブリン G、被験薬名：GGS；以下、「本剤」）は、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し、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静注用人免疫グロブリン（Intravenous immunoglobulin : IVIg）である。「献血ベニロン®-I 静注用 500mg/1000mg/2500mg/5000mg」としてKMバイオロジクス株式会社が製造し、本邦で帝人ファーマ株式会社が販売している。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、2,500～5,000mg 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」の適応症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（2001 年 8 月）。「低又は無ガンマグロブリン血症」に対しては、平成 22 年（2010 年）5 月 13 日に 1 回 200～600 mg/kg 体重/日の 3～4 週間隔の用法・用量に変更された。

本剤は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。また、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。また、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。

現在、顕微鏡的多発血管炎を対象とした本剤の臨床試験を実施中である。

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「献血ベニロン®-I」として製造承認を受けた。さらに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。

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。プールした試験血漿については HIV、HBV、HCV、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査（Nucleic acid amplification test : NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用している。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・不活化効果を有する 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を実施している。

（2）申請に係る適応症の概要

視神経炎は視神経を構成する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 [1)]。原因不明の特発性視神経炎が多くを占めるが、多発性硬化症（Multiple Sclerosis : MS）及び自己免疫性のものとして視神経脊髄炎（Neuromyelitis optica : NMO）に伴う視神経炎などが存在する [2)]。急性の視力低下に対しステロイドパルス療法が実施されることが多いが、ステロイドパルス療法に反応しない場合は、視力の回復が得られないまま失明、視機能障害に至る例があり、患者の QOL に大きく影響する。そのため、早期にステロイドパルス療法への反応性を判断し、適切な治療を行う必要がある。ステロイドパルス療法が無効な場合には、患者の全身状態（合併症など）を考慮し対応可能な施設では血液浄化療法に踏み切るが、現時点で適切な薬物治療の選択肢がない。

視神経炎の患者数は、視神経炎治療多施設トライアル研究グループの急性特発性視神経炎の年間発症率（全人口 10 万人対 1.03 例）[3)] から本邦の年間発症患者数は約 1,300 人、このうちステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者数は 200 人程度と推測される [4)]。

治療の現状及びステロイド剤が効果不十分な抗アクアポリン 4（Aquaporin 4 : AQP4）抗体陽性視神経炎患者を対象とした本剤の臨床研究結果 [5)] を踏まえ、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多施設共同、二重盲検、無作為化、ステロイド剤対照並行群間比較試験（GGS-ON-001 試験）を実施した。その結果、本剤の有効性と安全性が確認されたと考え、「視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）」を効能・効果として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 2.2-1]。

化血研と帝人ファーマ株式会社は本剤を「視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）」の適応にて、平成 25 年（2013 年）6 月 17 日に希少疾病用医薬品指定を取得した（指定番号（25 薬）第 305 号）。その後、KM バイオロジクス株式会社は、化血研からの承継に伴い、平成 30 年（2018 年）7 月 2 日に希少疾病用医薬品指定を取得した。

表 2.2-1　申請内容

<table>
<tr><td>申請区分</td><td>医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>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</td></tr>
<tr><td>一般名</td><td>乾燥スルホ化人免疫グロブリン</td></tr>
<tr><td>薬効分類</td><td>血漿分画製剤</td></tr>
<tr><td>剤型</td><td>注射剤（凍結乾燥製剤）</td></tr>
<tr><td>成分</td><td>スルホ化人免疫グロブリン G</td></tr>
<tr><td>含量</td><td>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。
<table>
<tr><td colspan="2">成　　分</td><td>500mg 製剤</td><td>1,000mg 製剤</td><td>2,500mg 製剤</td><td>5,000mg 製剤</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>スルホ化人免疫グロブリン G</td><td>500 mg</td><td>1,000 mg</td><td>2,500 mg</td><td>5,000 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="4">添加物</td><td>グリシン</td><td>195 mg</td><td>390 mg</td><td>975 mg</td><td>1,950 mg</td></tr>
<tr><td>人血清アルブミン</td><td>25 mg</td><td>50 mg</td><td>125 mg</td><td>250 mg</td></tr>
<tr><td>Dーマンニトール</td><td>90 mg</td><td>180 mg</td><td>450 mg</td><td>900 mg</td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td>100 mg</td><td>200 mg</td><td>500 mg</td><td>1,000 mg</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>添付溶剤：
日本薬局方注射用水</td><td>10 mL</td><td>20 mL</td><td>50 mL</td><td>100 mL</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>申請効能・効果案（下線部今回追加・変更）</td><td>（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）</td></tr>
<tr><td>申請用法・用量案（下線部今回追加・変更）</td><td>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。</td></tr>
</table>

表 2.2-1 申請内容（続き）

申請用法・用量案（下線部今回追加・変更）（続き）	(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。

参考文献

1) 高木峰夫. 視神経炎の診断. 眼科. 2008; 50: 1009-1018. 5.4-11
2) 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. 日本眼科学会雑誌. 2014; 118: 751-8. 5.4-1
3) 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: 93-7. 5.4-20
4) [redacted] 視神経炎の患者数に関する調査報告書 20[redacted] 5.4-23
5) 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. 5.4-7