

再審査報告書

平成 22 年 6 月 11 日

医薬品医療機器総合機構

販売名*	① 献血グロベニン-I 静注用 500 mg ② 献血グロベニン-I 静注用 2500 mg ③ 献血グロベニン-I 静注用 5000 mg
有効成分名	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G
申請者名	日本製薬株式会社
承認の 効能・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. <u>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</u> 6. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
承認の 用法・用量	1.2. 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。 3. 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。 4. 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。 5. <u>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。</u> 6. 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。
承認年月日	1.2. ①②：昭和 59 年 10 月 17 日（「グロベニン-I」として）、③：平成 10 年 2 月 12 日（「献血グロベニン-I-ニチャク」として） 3. ①②：昭和 61 年 1 月 29 日（「グロベニン-I」として）、③：平成 10 年 2 月 12 日（「献血グロベニン-I-ニチャク」として） 4. ①②：平成 5 年 7 月 2 日、③：平成 13 年 7 月 6 日（いずれも「献血グロベニン-I-ニチャク」として） 5. <u>①②③：平成 11 年 6 月 16 日（「献血グロベニン-I-ニチャク」として）</u> 6. <u>①②③：平成 20 年 10 月 16 日（「献血グロベニン-I-ニチャク」として）</u>
再審査期間	効能・効果 5. について ①②③：10 年
備考	*平成 21 年 6 月 23 日付、医療事故防止に係る対応として、販売名が「献血グロベニン-I-ニチャク」から、「献血グロベニン-I 静注用 500 mg、同静注用 1000 mg、同静注用 2500 mg 及び同静注用 5000 mg」に変更された。なお、「献血グロベニン-I 静注用 1000 mg」は、平成 21 年 8 月 18 日付、承認整理された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）〔多巣性運動ニューロパチー

(MMN)を含む] (以下「CIDP 全体」という。)の患者における、献血グロベニン-I 製剤 (以下「本剤」という。)の安全性及び有効性を確認することを目的に、承認日以降、9 年間の使用成績調査が全例調査方式 (委託契約施設で、調査契約期間中に本剤が投与された全症例) で実施され、国内 252 施設より 2,044 例 (5,679 調査票) が収集された。なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 2,044 例 (5,679 調査票) から、調査期間外症例 44 例 (115 調査票)、同一症例 (46 調査票)、治療拒否症例 (3 調査票: 本剤投与開始後に本剤による治療を拒否した症例、ただし副作用発現例を除く)、適応外使用症例 16 例 (ギラン・バレー症候群、筋萎縮性側索硬化症、クロウ・深瀬症候群等、19 調査票)、再調査不能症例 (副作用の有無不明症例) 4 例 (8 調査票) の計 64 例 (191 調査票) を除いた、1,980 例 (5,488 調査票) が解析対象とされた。1,980 例中 786 例 (39.7 %) では、本剤が約 1 ヶ月から数年間隔で再投与又は反復投与 (以下「反復投与」という。) されている。本剤が投与され、いずれかのクールで副作用が発現した症例は 526 例 (26.6 %) であった。また、単回投与症例 1,194 例における副作用発現症例率 (以下「副作用発現率」という。) は 22.4 % (268/1,194 例) で、反復投与症例における初回投与時 (1 クール目) の 21.2 % (167/786 例) と差はなかった。単回投与症例と反復投与症例の 1 クール目の合計の副作用発現率は 22.0 % (435/1,980 例) であったが、反復投与時 (2 クール目以降) の副作用発現率は 9.5 % (334/3,508 調査票) と有意に低かった。なお、安全性解析対象症例は 1,980 例、5,488 調査票であったので、本調査では、延べ 5,488 例として安全性が検討された。

延べ 5,488 例における副作用発現率は 13.9 % (765/5,488 例、1,227 件) であり、承認時までの試験の副作用発現率 24.2 % (24/99 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった (なお、前述のとおり、安全性解析対象症例 1,980 例における初回投与時 (1 クール目) の副作用発現率は 22.0 % (435/1,980 例) である)。器官別大分類別における主な副作用の発現率とその内訳は、臨床検査 4.5 % (249 例、内訳: アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下「ALT」という。) 増加 94 件、白血球数減少 (好中球数減少を含む) 91 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下「AST」という。) 増加 78 件等)、神経系障害 4.3 % (235 例、内訳: 頭痛 212 件等)、皮膚及び皮下組織障害 4.2 % (232 例、内訳: 発疹 (皮疹を含む) 91 件、発汗障害 (汗疱) 83 件等)、全身障害及び投与局所様態 2.4 % (131 例、内訳: 発熱 95 件等) 等であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例 (延べ 191 例) から再調査不能症例 (延べ 8 例) を除いた 183 例において 28 例 57 件の副作用が認められた。発現した主な副作用は、AST 増加及び白血球数減少 (好中球数減少を含む) 各 8 件、ALT 増加 7 件、頭痛 5 件等で、安全性解析対象症例と同様な傾向であった。安全性解析対象除外例で認められた副作用のうち重篤な副作用は 5 件 (譫妄、

頭痛、アナフィラキシーショック、発熱及び好中球数減少各 1 件)であったが、転帰はいずれの事象も回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、過敏性素因の有無、疾患 (CIDP、MMN)、性別、年齢、罹病期間、投与前重症度、1 日平均投与量、総投与量、実投与日数、併用薬剤の有無、併用療法の有無、基礎疾患・合併症の有無及び妊娠の有無 (女性のみ) が検討された。その結果、疾患以外の要因で副作用発現率に有意差が認められ、これらについて申請者は以下のように説明した。

過敏性素因の有無別の副作用発現率は、それぞれ 34.0 % (105/309 例) 及び 12.4 % (624/5,036 例) であり、「有」症例で高かった (不明 143 例を除く)。症例数の偏りの影響も考えられるが、過敏性素因は副作用の発現に影響を与える要因であることが示唆された。性別については、女性の副作用発現率 15.6 % (351/2,255 例) が、男性の 12.8 % (414/3,233 例) よりも高かった。年齢については、「14 歳以下」、「15 歳以上 64 歳以下」及び「65 歳以上」の症例における副作用発現率は、それぞれ 19.5 % (24/123 例)、15.9 % (558/3,507 例) 及び 9.8 % (183/1,858 例) であり、「65 歳以上」の高齢者で低かった。罹病期間については、罹病期間「1 年以下」、「1 年超～5 年以下」及び「5 年超」症例における副作用発現率は、それぞれ 20.1 % (255/1,267 例)、12.2 % (255/2,090 例) 及び 11.9 % (252/2,125 例) であり、罹病期間「1 年以下」の症例で高かった (不明 6 例を除く)。実投与日数 (各クール毎) については、「5 日未満」、「5 日」及び「5 日超」症例における副作用発現率は、それぞれ 9.6 % (86/899 例)、14.5 % (657/4,516 例) 及び 30.1 % (22/73 例) であり、「5 日超」症例で高かった。総投与量については、総投与量が多い症例で副作用発現率が高かった。これら性別、年齢、罹病期間、実投与日数及び総投与量において副作用発現率に有意差が認められた要因の一つとして過敏性素因の症例比率の影響が考えられた。投与前重症度及び 1 日平均投与量については、副作用発現率への影響に一定の傾向は認められず、有意差が認められた要因は不明であった。併用薬剤の有無別では副作用発現率に有意差は認められなかったが、併用薬剤別において、ステロイド剤、消化性潰瘍剤及びビタミン B 剤 (B₁ を除く) の併用有無別では有意差が認められた。しかし、それぞれ併用「有」症例の方が「無」症例と比較して副作用発現率が低く、特段の問題はないと考えられた。併用療法有無別の副作用発現率は、それぞれ 18.4 % (92/501 例) 及び 13.5 % (672/4,982 例) であり、併用療法「有」症例で高かった (不明 5 例を除く)。併用療法別に検討したところ、血漿交換の有無別では副作用発現率に有意差は認められなかったが、その他の併用療法の有無別で有意差が認められ、その他の併用療法「有」症例で高かった。その他の併用療法 (ステロイドパルス療法、免疫抑制療法、理学療法等) 別に検討したところ、特定の併用療法に特有害な副作用が発現する傾向は認められなかった。基礎疾患・合併症の有無別では副作用発現率に有意差は認められなかったが、基礎疾患・合併症別に検討したところ、腎疾患の有無別で有意差が認められ、腎疾患「有」症例の副作用発現率 5.9 % (10/169 例) が「無」症例の 14.2 % (751/5,297 例) よりも低かった (不明 22 例を除く)。この要因は不明であったが、腎疾患「有」症例

の方が低かったことから臨床上特段の問題はないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点において、安全性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-1-1 安全性に関する重点調査項目

承認時までの試験における主な副作用が、一過性の過敏症状であったこと、また 1 例においては、一過性脳虚血発作に続発する右視床小梗塞が認められたこと、さらに、製造販売後においては本剤が再投与される可能性があることから、安全性に関する重点調査項目として、(1) 本剤投与による過敏症状の発現状況、(2) 本剤投与による脳梗塞等の血栓塞栓症の発現状況及び(3) 本剤の再投与(反復投与)時の副作用発現状況の3項目が設定された。

(1) CIDP 全体における本剤投与による過敏症状の発現状況

過敏症状を、血液及びリンパ系障害(汎血球減少症を除く)、神経系障害(めまい、顔面神経麻痺及び不眠症を除く)、眼障害、心臓障害(狭心症、不整脈、心不全及び急性心不全を除く)、血管障害(血栓塞栓症を除く)、呼吸器・胸郭及び縦隔障害、胃腸障害(胃潰瘍を除く)、皮膚及び皮下組織障害、筋骨格系及び結合組織障害(痛風を除く)、腎及び尿路障害、全身障害及び投与局所様態、臨床検査(血圧低下、血圧上昇、C-反応性蛋白(CRP)増加、髄液(CSF)細胞数増加、好酸球数増加、リンパ球数増加、単球数増加及び白血球数増加)と設定した場合、過敏症状の発現率は9.9%(545/5,488例、783件)であり、承認時までの試験の18.2%(18/99例、34件)と比較して高くなる傾向は認められなかった。また、本調査で認められた783件の過敏症状のうち重篤な副作用は41件であり、41件の事象の転帰は、3件(1例)の死亡以外はいずれも回復又は軽快であった。転帰死亡症例及び過敏症状の発現状況について申請者は以下のように説明した。

転帰死亡症例で認められた重篤な過敏症状は呼吸不全、紫斑及び発熱各1件で、本症例では、その他に血中クレアチニン増加、血小板数減少、白血球数減少も認められている。本症例は80歳代男性で、構音不能、嚥下障害で摂食不良となり、筋萎縮性側索硬化症が疑われたが、電気生理検査の結果、MMNの亜型とされるLewis-Sumner症候群の可能性が考えられたため本剤の投与が開始され、本剤2日間投与翌日に発熱、白血球数減少、血小板数減少、AST増加、LDH増加、総ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、CRP増加がみられ、その日の夕方にはチアノーゼ、大腿紫斑、呼吸不全(呼吸苦)が出現し、その後意識レベルの低下、呼吸停止をきたし死亡した症例で、剖検所見では、右側胸膜軽度癒着以外に明らかな異常所見はなく、本剤の影響を完全には否定できないものの死因との因果関係は明確ではない症例であった。本調査では承認時までの試験において発現していなかった過敏症状(血管障害10件、筋骨格系及び結合組織障害10件、血液及びリンパ系障害6件、心臓障害5件、眼障害3件、腎及び尿路障害2件)も認められたが、その発現頻度は低く、またその多くの症状は使用上の注意に記載し注意喚起

しており、現時点で新たな対応は必要ないと考えるが、今後も未知の過敏症状、重篤な過敏症状の発現には留意していく所存である。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で過敏症状に関して新たな対応は必要ないと判断した。

(2) CIDP 全体における本剤投与による脳梗塞等の血栓塞栓症の発現状況

本調査において、血栓塞栓症関連の副作用は6例（四肢静脈血栓症（大腿）、顔面神経麻痺、脳出血、一過性脳虚血発作、硬膜下血腫（増大）及び脳梗塞各1例）に認められた。これらの事象の転帰は、脳出血（回復したが後遺症あり）以外は、いずれも回復又は軽快であった。なお、血栓塞栓症については、文献報告を基に平成9年6月に使用上の注意の「慎重投与」の項に「脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者」、並びに「血栓・塞栓症の危険性の高い患者」が記載されており、また、CIDPの効能追加承認時（平成11年6月）に、文献報告を参考にして「慎重投与」の項に具体的な疾患名を追記するとともに「高齢者への投与」の項に血栓塞栓症に関する注意喚起が行われ、さらにその後、血栓塞栓症の症例報告がなされたことから、平成17年1月に「重大な副作用」の項に当該副作用に関する注意喚起が追記されている。

以上より機構は、現時点で血栓塞栓症に関して新たな対応は必要ないと判断した。

(3) CIDP 全体における本剤の再投与（反復投与）時の副作用発現状況

1) 反復投与のクール数、投与間隔について

安全性解析対象症例1,980例中786例（39.7%）で本剤の反復投与が実施されており、そのうち703例（89.4%）は、本剤5日間/クールの反復投与症例であった。

5日間/クールの反復投与症例703例におけるクール数は、2クールが314例（44.7%）、3クールが118例（16.8%）、4クールが87例（12.4%）、5クール以上が184例（26.2%）であった（最多59クール）。また、5日間/クールの反復投与症例703例における投与間隔は、約1ヶ月から2ヶ月が281例（40.0%）、約3ヶ月から4ヶ月が91例（12.9%）、約5ヶ月から6ヶ月が45例（6.4%）であり、その他の286例（40.7%）は投与間隔が6ヶ月を超える症例又は投与間隔が不規則な症例であった。

2) 反復投与時の副作用の種類、重篤性について

本剤反復投与中に、いずれかのクールにおいて副作用が認められた症例は、786例中258例（32.8%）、766件であった。発現した主な副作用は、頭痛154件、発熱及び白血球数減少各54件、ALT増加及び発汗障害（汗疱）各52件、発疹（皮疹を含む）45件、AST増加43件等であり、安全性解析対象症例全体と同様であった。

重篤性については、重篤16件（2.1%）、中等度80件（10.4%）及び軽度670件（87.5%）であり、重篤な副作用の内訳は、アナフィラキシーショック及び悪寒（戦慄を含む）各2件、無菌性髄膜炎、不整脈、急性心不全、脳出血、脳梗塞、ショック、一過性脳虚血発作、閉塞性細気管支炎、発疹、尿閉、発熱及び血中ナトリウム減少各1件であった。これら重篤な事象の転帰は、脳出血（回復したが後遺症あり）以外は、いずれも回復又は

軽快であった。

3) 反復投与時の副作用発現時期について

副作用発現症例 258 例における副作用の発現時期は、「1 クール目のみ」に発現した症例が 76 例 (29.5 %) と最も多く、次に「1 クール目及び 2 クール目」の症例が 50 例 (19.4 %)、「2 クール目のみ」が 39 例 (15.1 %) の順であった。また、反復投与のいずれかの 1 クールのみで副作用が発現した症例は 150 例 (58.1 %)、2 クールの症例が 68 例 (26.4 %)、3 クール以上が 40 例 (15.5 %) であった。なお、3 クール以上のクールにおいて 40 例に 329 件の副作用が認められたが、頭痛、白血球数減少 (好中球数減少を含む)、発熱、発汗障害 (汗疱)、AST 増加、発疹等であり、いずれの事象も重篤ではなかった。

以上の結果より、本剤の反復投与時の安全性に関して特段の問題はないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 1,980 例 (5,488 調査票) から、副作用による投与中止症例 33 例 (53 調査票)、来院のない症例 (転院、寛解し社会復帰等の理由で来院せず、経過観察ができなかった症例) 137 例 (279 調査票)、判定不能症例 4 例 (21 調査票)、その他 (外来での治療のため、十分な評価ができなかった症例等) 23 例 (58 調査票) の計 197 例 (411 調査票) を除いた 1,783 例 (5,077 調査票) が解析対象とされた。このうち、静注用人免疫グロブリン (IVIG) として本剤が初めて投与され、初回投与時の有効性が評価された症例は 1,427 例 (80.0 %) で、IVIG として本剤が初めて投与され、投与前かつ投与開始約 5 週後 (30~40 日後) の重症度・筋力スコアが評価できた症例は 783 例 (43.9 %) であった。

有効性の評価は、承認時までの試験と同様な判定基準を用いて、担当医師により、本剤投与前後における重症度、筋力が経過観察され、臨床効果が「著効、有効、やや有効、無効、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、「有効」以上を有効例としてその症例比率が有効率とされた。なお以降において、有効性解析対象 1,427 例における臨床効果を「担当医判定」、投与前後における重症度、筋力が評価できた症例における臨床効果を「重症度、筋力の評価」とする。本調査における初回投与時 (1 クール目投与時) の「担当医判定」の有効率は 49.7 % (709/1,427 例)、「重症度、筋力の評価」では 53.6 % (420/783 例) であり、1 クール投与試験であった承認時までの試験における「重症度、筋力の評価」の有効率 65.0 % (13/20 例) との間有意差はなかったものの低い値であった。申請者は、承認時までの試験においても本剤投与前後における重症度、筋力の変化を総合して本調査と同様な評価基準で評価されているが、用法・用量の違いが影響している可能性が考えられたことから、参考までに、承認時までの試験の用法・用量 (400 mg/kg/日、5 日間) に近い「400 ± 40 mg/kg/日、5 日間」及び「400 ± 20 mg/kg/日、5 日間」の症例における「重症度、筋力の評価」

の有効率を算出したところ、本調査における有効率は、それぞれ 55.5 % (314/566 例) 及び 57.8 % (237/410 例) であり、本調査における有効性に特段の問題はないと考えると説明した。

機構は、用法・用量の違いが影響している可能性が示唆されること、症例数の偏りの影響等も考えられることから、申請者の説明を了承し、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。なお、調査票毎 (5,077 例) における「担当医判定」の有効率は 47.8 % (2,428/5,077 例) であり、初回投与時と同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、疾患、性別、年齢、罹病期間、投与前重症度、1 日平均投与量、総投与量、実投与日数、併用薬剤の有無、併用療法の有無、基礎疾患・合併症の有無、本剤投与前の投与薬剤又は処置の有無、本剤投与前のステロイドの効果の有無及び本剤投与前の血漿交換療法の効果の有無が検討された。その結果、疾患、性別、罹病期間、投与前重症度、実投与日数、本剤投与前の投与薬剤又は処置の有無及び本剤投与前の血漿交換療法の効果の有無の要因において、初回投与時の「担当医判定」の有効率に有意差が認められた (なお、有効性に影響を及ぼす背景因子に関する検討は、初回投与時のみならず、調査票毎 (5,077 例) でも行われているが、検討結果に大きな相違がなかったことから、本報告書では初回投与時の検討結果のみを示した。)。これらについて申請者は以下のように説明した。

罹病期間については、罹病期間「1 年以下」、「1 年超から 5 年以下」及び「5 年超」症例における有効率は、それぞれ 59.8 % (395/661 例)、40.4 % (198/490 例) 及び 41.6 % (114/274 例) であり、「1 年以下」の症例で高かった (不明 2 例を除く)。CIDP 及び MMN に対する IVIG の作用機序は明確ではないが、従来から罹病期間が比較的短い症例に効果が高いと報告されており (Vermeulen M. et al, *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 56 : 36-39,1993, Hahn A.F. et al, *Brain*, 119 : 1067-1077,1996 等)、罹病期間は有効性に影響を与える要因であることが示唆された。疾患については、CIDP 及び MMN の症例における有効率は、それぞれ 51.5 % (605/1,174 例) 及び 41.1 % (104/253 例) であり、CIDP 症例で高かった。罹病期間「1 年以下」の症例比率は、それぞれ 48.0 % (563/1,172 例) 及び 38.7 % (98/253 例) と CIDP 症例で高く、このことが要因の一つと考えられた。血漿交換療法の効果別では、血漿交換療法で「改善」症例の有効率は 61.4 % (27/44 例) と「改善せず」症例の 32.4 % (12/37 例) と比較して高かった。この成績は、本疾患が液性免疫 (自己抗体) による自己免疫疾患であることを裏付ける成績であると考えられた。その他、有効率に有意差が認められた要因についても検討したが特段の問題は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点において、有効性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2-1 反復投与時の有効性について

反復投与症例 786 例中 711 例 (90.5 %) で反復投与時の臨床効果が評価されており、711

例中 653 例 (91.8 %) は、本剤 5 日間/クールを反復投与された症例であった。また、653 例における 5 日間投与の回数は、2 クール 276 例 (42.3 %)、3 クール 111 例 (17.0 %)、4 クール 84 例 (12.9 %)、5 クール以上 182 例 (27.9 %) であった。

初回投与時と反復投与の最終投与時における「担当医判定」の有効率は、それぞれ 59.6 % (424/711 例) 及び 49.2 % (350/711 例) であり、最終投与時の有効率が低かった。この理由について申請者は、有効性判定基準では少なくともいずれかの筋力評価で 1 段階以上の改善が認められないと「有効」以上とはならないため、最終投与時に筋力等が維持された症例は、「やや有効」又は「無効」と判定され、このことが有効率の低さに影響していると考えられると説明し、機構はこれを了承した。なお、初回投与開始前と最終投与開始約 5 週後の重症度を比較した結果は、改善した症例 34.9 % (248/710 例)、維持されていた症例 54.1 % (384/710 例) 及び悪化した症例 11.0 % (78/710 例) であった (初回投与前重症度が「I」の症例 1 例を除く)。

2-2-2 有効性に関する重点調査項目：重症度分類で重症な症例における本剤の有効性

承認時までの試験において、重症な被験者 (重症度Ⅳ又はⅤの患者) が少数例であったことから、「重症度分類で重症な症例における本剤の有効性」が重点調査項目とされた。調査の結果、初回投与開始前における「重症度Ⅳ又はⅤ」の症例における有効率は 58.3 % (225/386 例) であり、「重症度Ⅱ又はⅢ」の症例の 46.4 % (483/1,040 例) と比較して低くなる傾向は認められなかった。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

小児 (14 歳以下) : 安全性解析対象症例として 37 例 (123 調査票) が収集された。延べ 123 例の小児における副作用発現率は 19.5 % (24/123 例) で、成人 (15 歳以上 64 歳以下) の 15.9 % (558/3,507 例) との間有意差は認められなかった。小児で主に発現した副作用は頭痛 15 件であり、小児において重篤な副作用は認められなかった。また、小児における「担当医判定」の有効率は 35.7 % (40/112 例) であり、成人の 50.1 % (1,628/3,247 例) と比べて低かったものの有意差はなかった。なお、初回投与時の「担当医判定」の有効率は、小児 63.2 % (12/19 例)、成人 51.2 % (476/930 例) であった。

妊産婦 : 安全性解析対象症例として 3 例 (5 調査票) が収集されたが、副作用は認められなかった。3 例中 2 例では、出産及び母子ともに問題はなく、他の 1 例は流産であったが、担当医により「本剤投与に伴う明らかな有害事象は認められなかった。」とコメントされている。また、有効性については、いずれの症例 (5 調査票) も有効例であった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 653 例 (1,858 調査票) が収集された。

延べ 1,858 例の高齢者における副作用発現率は 9.8 % (183/1,858 例) であり、成人の 15.9 % (558/3,507 例) と比べて高くなる傾向は認められなかった。高齢者において発現した主な副作用は、発汗障害 (汗疱) 29 件、白血球数減少 (好中球数減少を含む) 及び AST 増加各 28 件、ALT 増加及び発熱各 27 件であり、成人と同様な傾向であった。高齢者に発現した 289 件の副作用のうち、重篤な副作用は 25 件であり、これら 289 件の副作用の転帰は、「回復又は軽快」257 件 (88.9 %)、「未回復」6 件 (2.1 %)、「回復したが後遺症あり」3 件 (1.0 %)、「死亡」6 件 (2.1 %) 及び「不明」17 件 (5.9 %) であった。転帰「死亡」6 件 (1 例) は、前述の症例と同一症例である (「2-1-1 安全性に関する重点調査項目 (1) CIDP 全体における本剤投与による過敏症状の発現状況」の項参照)。なお、高齢者への投与に関しては、既に使用上の注意の「高齢者への投与」項等に記載して注意が喚起されている。また、高齢者における「担当医判定」の有効率は 44.2 % (760/1,718 例) であり、成人の 50.1 % (1,628/3,247 例) と比べて低かった。これについて申請者は、高齢者においては成人と比較して罹病期間が「1 年以下」の症例比率が少なかったことが一因と考えられたが、初回投与時の「担当医判定」及び「重症度、筋力の評価」においては、いずれも高齢者と成人との間の有効率に有意差は認められていないことから、特に問題はないと考えると説明した。

腎機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 64 例 (169 調査票) が収集された。延べ 169 例の腎機能障害を有する患者における副作用発現率は 5.9 % (10/169 例) であり、腎機能障害を有しない患者の 14.2 % (751/5,297 例) と比較して高くはなかった。腎機能障害を有する患者に発現した 16 件の副作用は、いずれも 1 件ずつの発現であり、重篤な副作用は認められず、転帰は未回復 2 件 (血中クレアチニン増加及び血中尿素増加各 1 件) 以外は、いずれも回復であった。また、腎機能障害を有する患者における「担当医判定」の有効率は 35.1 % (54/154 例) で、腎機能障害を有しない患者の 48.2 % (2,362/4,904 例) と比較して低かった。これについて申請者は、腎機能障害を有する患者では、腎機能障害を有しない患者と比較して「1 日平均投与量」並びに「総投与量」が少ない患者比率が高かったことが一因と考えられたが、初回投与時の「担当医判定」及び「重症度、筋力の評価」においては、いずれも腎機能障害の有無別で有効率に有意差は認められておらず、特段の問題はないと考えると説明した。

肝機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 77 例 (217 調査票) が収集された。延べ 217 例の肝機能障害を有する患者における副作用発現率は 18.0 % (39/217 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 13.8 % (722/5,249 例) との間に有意差はなかった。肝機能障害を有する患者に発現した主な副作用は、頭痛 10 件、AST 増加及び ALT 増加各 8 件、倦怠感 7 件、肝機能異常 6 件であり、肝機能関連の副作用が多かった。肝機能障害を有する患者に発現した 73 件の副作用のうち、重篤な副作用は 2 件 (無菌性髄膜炎及び発汗障害 (汗疱) 各 1 件、転帰はいずれも軽快) で、73 件の副作用の転帰は、「回復又は軽快」69 件 (94.5 %)、「未回復」1 件 (1.4 %、肝機能異常) 及び「不明」3 件 (4.1 %、肝機能異常、AST 増加及び ALT 増加各 1 件) であった。また、肝機能障害を有する患者における「担当医判定」の

有効率は 36.5 % (72/197 例) で、肝機能障害を有しない患者の 48.2 % (2,344/4,861 例) との間に有意差はなかった。なお、初回投与時の「担当医判定」及び「重症度、筋力の評価」においても肝機能障害の有無別で有効率に有意差は認められていない。

以上、特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において特段の問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

今回の再審査対象の効能・効果において、再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、160 例 218 件（使用成績調査から 66 例 91 件、自発報告から 94 例 127 件）で、これらのうち、未知の副作用は 14 例 16 件（血中ナトリウム減少 3 件、その他の副作用は 1 件ずつ）であった。報告された主な副作用は、白血球数減少（好中球数減少を含む）44 件、無菌性髄膜炎 38 件、ショック（アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応を含む）13 件、発疹（皮疹を含む）及び発熱各 9 件等であった。また、血栓塞栓症と考えられる副作用として 15 件（四肢麻痺、脳梗塞及び一過性脳虚血発作各 2 件等）、心不全関連の副作用として 8 件（急性心不全 3 件、心不全 2 件等）が報告された。また、218 件の重篤な副作用の転帰は、「回復又は軽快」196 件 (89.9%)、「回復したが後遺症あり」5 件 (2.3%)、「死亡」17 件 (7.8%) であった。

重篤な副作用について申請者は、血栓塞栓症については、従前より使用上の注意の「慎重投与」の項に記載をしていたが、副作用報告がなされたことから平成 17 年 1 月に「重大な副作用」の項に追記し注意喚起した。心不全については、平成 15 年に「慎重投与」の項に記載したが、副作用発現状況を踏まえ、平成 17 年 1 月に「重大な副作用」の項に追記し注意喚起した。その他の重篤な副作用については、報告された症状のほとんどは使用上の注意への記載など既に必要な対応を行っていることから、現時点で新たな対応の必要はないと考えると説明した。また死亡症例（6 例 17 件）については、いずれの症例も基礎疾患や合併症の影響等が考えられ、死亡と本剤との因果関係は明確ではないと考えられると説明した。

未知の副作用として 74 件（使用成績調査から 51 件、自発報告から 23 件）が報告された。3 件以上報告された副作用は、CRP 増加 5 件、食欲不振、徐脈及び血中ナトリウム減少各 4 件、リンパ球数増加及び単球数増加各 3 件であった。これら未知の副作用について申請者は、本剤との因果関係が明確でない症例が多いこと等から、現時点で特に対応は必要ないと考え、今後とも副作用等の発現に留意していきたいと説明した。

また、再審査期間中に今回の再審査対象の効能・効果に本剤が使用された症例においては感染症の報告はなかったが、特発性血小板減少性紫斑病（以下「ITP」という。）の症例において、C 型肝炎の症例が 1 例報告された。本症例は、ITP の患者（70 歳代男性）に本剤が 25 g/日、5 日間投与され（本剤投与 2 日目に血小板輸血 20 単位を投与）、本剤投与開始 5

週後に、AST 及び ALT の軽度上昇を認め、その約 1 ヶ月後に急性肝炎を発症し、本剤投与開始 3 ヶ月後の核酸増幅検査（以下「NAT 検査」という。）で、HCV RNA が陽性となった症例であった。本症例について申請者は、使用された本剤及び血小板製剤ともに NAT 検査において HCV RNA は陰性であり、また本剤は Cohn の低温エタノール分画法、ポリエチレングリコール-4000 (PEG) 処理、イオン交換体処理、ウイルス除去膜処理で製造し、HCV のモデルウイルスである BVDV（ウシ下痢症ウイルス）のウイルスクリアランス指数は 9 以上であるので、本症例の HCV 感染との因果関係はないものと考えたと説明した。なお、本件以外に本剤投与による HCV 感染の報告はされていない。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に、相互作用によると考えられる副作用の報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は本邦のみで承認、販売されている。再審査期間中に、個別 NAT 検査により HBV DNA が陽性であった献血者があったとの連絡を日本赤十字社より受け、平成 15 年 9 月 13 日付の通知に基づき、自主回収の措置がとられた。なお、本剤投与による HBV 感染の報告はなかった。

6. 研究報告

本剤の安全性及び有効性評価に影響を与えたと考えられる研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上