

再審査報告書

平成 25 年 11 月 8 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	① 献血ベニロン-I 静注用 500 mg ② 献血ベニロン-I 静注用 1000 mg ③ 献血ベニロン-I 静注用 2500 mg ④ 献血ベニロン-I 静注用 5000 mg
有 効 成 分 名	スルホ化人免疫グロブリン G
申 請 者 名	一般財団法人化学及血清療法研究所
承 認 の 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. <u>ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）</u> 6. 次の疾患における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） チャージ・スト劳斯症候群 アレルギー性肉芽腫性血管炎
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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. 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. 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. 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（40mL）/kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。 5. <u>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。</u> 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。
承 認 年 月 日 **	1. 2. 3. 4. ①②③：平成 3 年 7 月 10 日、④：平成 12 年 12 月 13 日 （いずれも「献血ベニロン-I」として） 5. <u>①②③：平成 12 年 12 月 12 日、④：平成 12 年 12 月 13 日</u> （いずれも「献血ベニロン-I」として） 6. ①②③④：平成 22 年 1 月 20 日
再 審 査 期 間	効能・効果 5. について ①②③④：10 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「献血ベニロン-I」から、「献血ベニロン-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。 **「献血ベニロン-I」は「ベニロン」として販売されていた製剤のうち国内献血由来の血漿を原料とした製品について、「ベニロン」の効能・効果を引き継ぎ、平成 3 年 7 月 10 日に新たに承認を受けた製剤である。

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、ギラン・バレー症候群（以下「GBS」という。）（急性増悪期で歩行困難な重症例）の患者における、献血ベニロン-I 静注用 500 mg、同 1000 mg、同 2500 mg、同 5000 mg（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、観察期間を原則 4 週間（4 週間以内に退院した場合は退院時まで）とし、平成 12 年 12 月 12 日から平成 22 年 12 月 11 日までの 10 年間（但し、平成 22 年 10 月以降の収集症例は解析期間外とされた）、年間 50 例の収集を予定して全例調査方式で実施され、国内 113 施設より 1,332 例が登録、1,218 例の調査票が収集された。また、本調査においては、本剤が再投与された症例に関しても併せて情報が収集された。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 1,218 例から 34 例（データロック後に収集された 22 例、医師署名捺印なし 8 例、契約期間外に投与された 1 例、重複 3 例）を除外した 1,184 例が解析対象とされた。なお、再投与例については、初回投与時及び再投与時の投与クール（以下、「エピソード」という。）毎に収集されたデータを統合し、症例単位で評価が行われている。安全性解析対象症例 1,184 例のうち副作用が発現した症例の割合（以下「副作用発現率」という。）は 32.1 %（380/1,184 例、696 件）であり、承認までの試験¹⁾の副作用発現率 46.2 %（30/65 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は臨床検査 16.6 %（197/1,184 例）、肝胆道系障害 8.9 %（105/1,184 例）、皮膚および皮下組織障害 4.8 %（57/1,184 例）、神経系障害 4.7 %（56/1,184 例）等であった。承認時までの試験¹⁾では、臨床検査 36.9 %（24/65 例）、皮膚および皮下組織障害 10.8 %（7/65 例）、神経系障害 9.2 %（6/65 例）等であったのに対し、本調査では肝胆道系障害の割合の増加が認められ、その多くは肝胆道系検査値異常に関連した副作用であった。本調査において発現した主な副作用（10 件以上）は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」という。）増加 90 件、肝機能異常 89 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 77 件、白血球数減少 35 件、頭痛 32 件、好中球数減少 27 件、血小板数減少 22 件、好酸球数増加 20 件、肝障害、発疹及び発熱各 18 件、発汗障害 17 件、無菌性髄膜炎 16 件、悪心 15 件、単球数増加 10 件であった。これらのうち発現割合の高い副作用について、申請者は、以下のように説明した。

肝胆道系検査値異常に関連した副作用（ALT 増加 90 件、肝機能異常 89 件、AST 増加 77 件、肝障害 18 件、肝酵素上昇 6 件、肝機能検査異常 4 件、血中ビリルビン増加 1 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 件）の発現率は 17.3 %（205/1,184 例、286 件）であった。このうち重篤な副作用は 8 例 9 件（肝機能異常 6 件、ALT 増加、AST 増加及び肝機能検査異常各 1 件）であり、その転帰は全て回復又は軽快であった。本剤投与後の肝胆道系検査値異常は、GBS 以外の疾患に本剤を大量投与した場合（低又は無ガンマグロブリン血症 0 %（0/264 例）、重症感染症 0 %（0/10,881 例）、特発性血小板減少性紫斑病 0.1 %（1/709 例）、川崎病 0.2 %（3/1,389 例）、いずれも本剤の臨床試験及び使用成績調査の合計）に比べ、GBS において著明に ALT 増加例が多いことから、原疾

¹⁾ 前期第Ⅱ相試験（パイロット試験）、前期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験/比較臨床試験、第Ⅲ相試験/一般臨床試験（小児における臨床試験）

患による影響が大きいと考えられた。GBS 患者に対する静注用人免疫グロブリン（以下「IVIG」という。）による肝酵素値の上昇は、海外でも報告されており（Oomes PG et al., *Neurology*; 46, 96-100, 1996, Raphael JC et al., *J Neurol. Neurosurg Psychiatry* 71, 235-238, 2001）、GBS 患者では投与前に肝酵素異常を有する比率が高く、大量投与の負荷により肝酵素が上昇しやすいと考えられた。本副作用に関しては、平成 13 年 7 月の添付文書の使用上の注意の改訂において、「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸」と記載しており、「その他の副作用」の項に「AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇」と記載していること、また重篤な症例は少なく確認された症例は全て回復又は軽快していることから、新たな安全確保措置は必要ないと考える。

白血球数減少に関連した副作用（白血球数減少 35 件、好中球数減少 27 件、顆粒球数減少 3 件及び白血球百分率数異常 2 件、好中球数百分率減少及び白血球減少症各 1 件）の発現率は 5.3 %（63/1,184 例、69 件）であった。このうち重篤な副作用は 11 例 11 件（好中球数減少及び白血球数減少各 5 件、白血球減少症 1 件）であり、その転帰は「回復又は軽快」10 件、「不明」1 件であった。本副作用に関しては、平成 17 年 1 月の添付文書の使用上の注意の改訂において、「その他の副作用」の項に「好中球減少」に加え、「白血球減少」を追記して対応していること、また今回の使用成績調査において本副作用が原因で感染症を引き起こした症例がないことから、新たな安全確保措置は必要ないと考える。

頭痛に関連した主な副作用の発現率は、頭痛 2.7 %（32/1,184 例、32 件）、無菌性髄膜炎 1.3 %（15/1,184 例 16 件）であった。重篤な副作用は無菌性髄膜炎 5 例 6 件であり、その転帰は全て回復又は軽快であった。これらの副作用に関しては、すでに添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項に「無菌性髄膜炎」、「その他の副作用」の項に「頭痛」を記載していること、また転帰は回復又は軽快であることから、新たな安全確保措置は必要ないと考える。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、患者背景に関する項目（性別、妊娠の有無、診療区分、年齢、発症病日、先行感染症の有無、基礎疾患・合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、アレルギー歴の有無、前治療歴の有無、併用薬剤²⁾の有無、併用療法³⁾の有無、本剤投与開始直前の運動機能尺度）及び本剤投与状況に関する項目（総投与期間、1 日平均投与量）が部分集団解析に基づき検討され、年齢、腎機能障害の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無及び総投与期間において副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

年齢について、「15 歳以下」、「16 歳以上 65 歳未満」及び「65 歳以上」の症例における副作用発現率は、それぞれ 18.2 %（10/55 例）、35.7 %（307/861 例）及び 23.7 %（63/266 例）であり、「15 歳以下」及び「65 歳以上」は「16 歳以上 65 歳未満」と比較し低かった（不明・未記載の症例 2 例を除く）。各年齢区分における背景因子の影響を検討したが、副作用発現率に大きな影響を与える背景因子は見られなかった。また、主な副作用の内訳について検討した結果、成人と比較して高齢者では神経系障害、肝胆道系障害、小児及び高齢者では皮膚および皮下組織障害、臨床検査で発現率が低い傾向が見られたが、詳細は不明であり原因の特定は困難であった。

腎機能障害の有無について、腎機能障害「有」症例の副作用発現率は 10.5 %（2/19 例）であり、

²⁾ 併用薬剤：ビタミン B₁₂ 剤、H₂ 遮断剤、その他の消化性潰瘍剤、プレドニゾン系製剤、その他の循環器官用薬、その他のビタミン剤、その他の解熱鎮痛消炎剤等

³⁾ 併用療法：リハビリ療法、人工呼吸器管理、血漿交換療法

腎機能障害「無」症例の 32.4 % (375/1,156 例) と比較し低かった (不明・未記載の症例 9 例を除く) が、「有」症例は 19 例と少ないため、その理由の考察は困難であった。

併用薬剤の有無について、併用薬剤「有」症例の副作用発現率は 34.9 % (312/895 例) であり、併用薬剤「無」症例の 23.5 % (68/289 例) と比較し高かったが、本剤と併用薬剤との相加効果、併用薬剤による副作用を本剤の副作用として検出した可能性も考えられ、要因は明確ではなかった。なお、使用頻度の高い併用薬剤の使用症例における副作用発現率は、ビタミン B₁₂ 剤 34.5 % (133/385 例)、H₂ 遮断剤 35.9 % (75/209 例)、その他の消化性潰瘍用剤 39.0 % (78/200 例)、プレドニゾロン系製剤 30.4 % (59/194 例)、その他の循環器官用薬 40.8 % (58/142 例)、その他のビタミン剤 49.1 % (57/116 例)、その他の解熱鎮痛消炎剤 45.7 % (48/105 例) 等であり、特定の薬剤で副作用発現率が高くなる傾向は特定されなかった。

併用療法の有無について、併用療法「有」症例の副作用発現率は 35.9 % (193/538 例) であり、併用療法「無」症例の 28.9 % (187/646 例) と比較し高かったが、要因は明確ではなかった。なお、各併用療法を実施した症例における副作用発現率は、リハビリ療法 35.9 % (181/504 例)、人工呼吸器管理 37.7 % (43/114 例)、血漿交換療法 28.0 % (7/25 例) であった。

総投与期間別について、5 日未満の症例の副作用発現率は 45.1 % (23/51 例) であり、5 日以上
の症例の 31.5 % (357/1,133 例) と比較して高かったが、5 日未満の症例に副作用のため投与中止
した症例が含まれることによると考えられた。

安全性解析対象症例 1,184 例のうち、初回投与のみ症例 1,027 例、再投与あり症例 142 例 (2 回
投与 133 例、3 回投与 9 例) 及び再投与のみ症例 15 例であった⁴⁾。それぞれの副作用発現率は、
初回投与のみ症例 31.0 % (318/1,027 例)、再投与あり症例 40.8 % (58/142 例) 及び再投与のみ症
例 26.7 % (4/15 例) であり、再投与あり症例では初回投与のみ症例と比較して副作用発現率が高
かったが、再投与あり症例の初回投与エピソードのうち、副作用が発現したエピソードの割合 (以
下、「副作用発現エピソード率」という。) は 26.8 % (38/142 エピソード)、2 回目投与時の副作用
発現エピソード率は 26.1 % (37/142 エピソード)、3 回目投与時の副作用発現エピソード率は 0 %
(0/9 エピソード) であり、再投与による副作用発現エピソード率の上昇はなかった。また、再投
与あり症例における重篤な副作用の発現率は 8.5 % (12/142 例) であり、初回投与のみ症例 2.8 %
(29/1,027 例) と比較して高かったが、初回投与時の副作用発現エピソード率は 4.2 % (6/142 エ
ピソード)、2 回目投与時の副作用発現エピソード率は 4.9 % (7/142 エピソード) であり、再投与
により重篤な副作用発現率が上昇する傾向は認められなかった。なお、再投与あり症例で認めら
れた重篤な副作用は 12 例 15 件 (無菌性髄膜炎 3 件、白血球数減少 2 件、ALT 増加、AST 増加、
深部静脈血栓症、血小板数減少、急性肺水腫、急性心不全、好中球数減少、ショック、上部消化
管出血及び急性腎不全各 1 件) であり、転帰は回復 8 件、軽快 6 件、不明 1 件であった。

医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全
性について、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⁾ 「再投与あり症例」とは、調査開始時点において本剤を含む IVIG の前治療歴がなく、かつ本剤投与後 1 年以内に再投与が行われた症例、「再投与のみ症例」とは、調査開始時点において本剤を含む IVIG の前治療歴がある症例である。なお、本調査開始後に本剤投与から 1 年以上経過後に本剤を投与した場合は初回投与として取り扱われた。

2-2 有効性

有効性に関する検討は、投与時期別の評価を可能とするため、投与エピソード単位で実施された。安全性解析対象症例数 1,184 例の 1,335 エピソードから 32 エピソード（GBS 以外の疾患 15 エピソード、有効性評価情報不足 12 エピソード、他社製剤併用 5 エピソード）を除外した 1,154 例の 1,303 エピソード（初回投与 1,142 エピソード、再投与 161 エピソード）が解析対象とされた。

有効性の評価は、承認時までの試験と同様の基準に基づいて、運動機能尺度（Hughes の Functional Grade 又は乳幼児用の改訂 Functional Grade、以下「FG」という。）が用いられ、FG1 段階以上改善エピソード率⁵⁾及び FG1 段階改善に要する日数（カプラン・マイヤー法により計算された FG の 1 段階改善に要した日数の 50 % 推定値）が算出された。

本調査における初回投与エピソードでの 4 週後の FG1 段階以上改善エピソード率⁶⁾は 69.4 %（761/1,097 エピソード）、FG1 段階改善に要する日数⁷⁾は 12 日であり、承認時までの試験¹⁾における「小児及び成人（高齢者除外）」の改善率 71.9 %（41/57 例）、FG1 段階改善に要する日数 13.5 日と同様であった。また、再投与エピソードにおける 4 週後の FG1 段階以上改善エピソード率は 53.8 %（84/156 例）、FG1 段階改善に要する日数は 28 日以上であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性に影響を及ぼす背景因子と同様に部分集団解析に基づき検討された。初回投与時の FG1 段階以上改善エピソード率については、性別、年齢、先行感染症の有無、基礎疾患・合併症の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、本剤投与直前の FG において有意差が認められたが、これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

性別について、男性の FG1 段階以上改善エピソード率 66.7 %（443/664 例）は、女性の 73.4 %（318/433 例）よりも低かったが、臨床的に大きな差ではないと考えられた。

年齢について、「15 歳以下」、「16 歳以上 65 歳未満」及び「65 歳以上」の症例における FG1 段階以上改善エピソード率は、それぞれ 84.9 %（45/53 エピソード）、72.6 %（571/786 エピソード）、55.9 %（143/256 エピソード）であり、年齢が高い区分ほど改善率は低かった（不明・未記載の症例 2 例を除く）。また、FG1 段階改善に要する日数においても、「15 歳以下」7 日、「16 歳以上 65 歳未満」11 日及び「65 歳以上」21 日であり、FG1 段階以上改善エピソード率と同様の傾向が認められた。本剤投与直前の FG4 度以上の割合を比較すると、非高齢者では 46.0%、高齢者では 74.6% であり、高齢者の重症度が高い傾向が認められたこと等から、本剤投与前の重症度が影響した可能性が考えられた。

先行感染症の有無について、「無」症例の FG1 段階以上改善エピソード率は 61.0 %（128/210 エ

⁵⁾ 投与前後において FG が 1 段階以上改善した場合に「改善」、変化が認められない場合を「不変」、悪化したものを「悪化」と判定し、全体に対する改善の割合が「FG1 段階以上改善エピソード率」とされた。

⁶⁾ FG1 段階以上改善エピソード率に関しては、有効性解析対象の 1,303 エピソードから評価情報不足の 1 エピソードを除外した 1,302 エピソード（初回投与 1,141 エピソード、再投与 161 エピソード）が解析対象とされた。また、本剤投与 4 週後の FG 判定が実施されていない症例もあることから、4 週±1 週での FG 評価があるエピソード（初回投与 1,097 エピソード、再投与 156 エピソード）で行う「主評価」と本剤投与後に FG 評価があるすべてのエピソード（初回投与 1,141 エピソード、再投与 161 エピソード）で行う「参考評価」の 2 通りで解析が行われ、本報告書では主解析について記載した。

⁷⁾ FG1 段階改善日数に関しては、有効性解析対象 1,303 エピソードから評価情報不足の 5 エピソードを除外した 1,298 エピソード（初回投与 1,138 エピソード、再投与 160 エピソード）が解析対象とされた。

ピソード)であり、「有」症例の73.0%(564/773エピソード)と比較し低かった(不明・未記載の症例114エピソードを除く)。また、基礎疾患・合併症の有無について、「有」症例のFG1段階以上改善エピソード率は64.0%(326/509エピソード)であり、「無」症例の74.2%(431/581エピソード)よりも低かった(不明・未記載の症例7エピソードを除く)。これら有意差が認められた項目については、GBSを対象とする海外大規模比較研究において無治療群の4週間後のFG1段階以上改善率が40%であったと報告されていること(The Guillain-Barre Syndrome Study Group, Neurology; 35, 1096-1104, 1985)を考慮すると、先行感染症の有無及び基礎疾患・合併症の有無にかかわらず本剤投与の意義は確認されたものと考えられた。

併用薬剤の有無及び併用療法の有無について、併用薬剤「有」症例及び併用療法「有」症例のFG1段階以上改善エピソード率は、それぞれ66.4%(550/828エピソード)及び59.5%(294/494エピソード)であり、併用薬剤「無」症例及び併用療法「無」症例の78.4%(211/269エピソード)及び77.4%(467/603エピソード)よりも低かった。FG1段階以上改善エピソード率が低くなった併用薬剤(H2遮断剤、無機塩製剤、ベンゾジアゼピン系製剤)の使用及び併用療法(リハビリ療法、人工呼吸器管理、血漿交換療法)の適用は、投与直前のFGの重度な患者に多い傾向が認められたことから、改善率の低下は特定の併用薬剤及び併用療法を行ったことによるものではなく、本剤投与前の重症度が影響した可能性が考えられた。

本剤投与開始直前のFGのGrade別のFG1段階以上改善エピソード率は、FG1 54.7%(29/53エピソード)、FG2 68.5%(146/213エピソード)、FG3 83.4%(211/253エピソード)、FG4 68.4%(303/443エピソード)、FG5 53.3%(72/135エピソード)であり、本剤投与開始直前のFGが低い区分の改善率が低かった。GBSは初診時には軽症例であっても運動障害が急速に増悪するケースが多いことから、FG1及びFG2の症例においては本剤の治療効果がFGの悪化により相殺されている可能性が考えられた。

再投与エピソードのFG1段階以上改善エピソード率についても同様の解析が行われたが、有意差が認められた項目はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないと判断した。

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、高齢者、妊産婦、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(15歳以下)：安全性解析対象症例として55例が収集された。小児における副作用発現率は18.2%(10/55例)21件であり、本調査の成人(16歳以上65歳未満)の35.7%(307/861例)、第Ⅲ相一般臨床試験の副作用発現率36.4%(4/11例)と比べて高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は、肝機能異常4件、肝胆道系検査異常4件、頭痛3件、悪心3件等であった。重篤な副作用は肝機能異常1件であり、転帰は回復であった。有効性解析対象は60エピソード(初回投与53エピソード、再投与7エピソード)であった。初回投与のFG1段階以上改善エピソード率は84.9%(45/53エピソード)であり、成人(16歳以上65歳未満)の72.6%(571/786

エピソード)、第Ⅲ相一般臨床試験の 81.8 % (9/11 エピソード) と比べて低くなる傾向は認められなかった。また、再投与時の FG1 段階以上改善エピソード率は 57.1 % (4/7 エピソード) であり、成人の 55.5 % (61/110 エピソード) と比べて低くなる傾向は認められなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 266 例が収集された。高齢者における副作用発現率は 23.7 % (63/266 例) 99 件であり、成人 (16 歳以上 65 歳未満) の 35.7 % (307/861 例) と比べて高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は、肝胆道系検査異常 32 件、血小板数減少 10 件、肝障害 9 件、白血球数減少 9 件、肝機能異常 6 件、好中球数減少 5 件等であった。重篤な副作用は 16 件 (無菌性髄膜炎及び好中球数減少各 2 件等) であり、その転帰は回復又は軽快 11 件、後遺症あり 1 件、死亡 3 件、不明 1 件であった (死亡した 1 例 3 件 (くも膜下出血、心肺停止及び低酸素性虚血性脳症各 1 件) については、「3. 副作用及び感染症」の項参照)。有効性解析対象は 295 エピソード (初回投与 256 エピソード、再投与 39 エピソード) であった。初回投与及び再投与エピソードの FG1 段階以上改善エピソード率はそれぞれ 55.9 % (143/256 エピソード) 及び 48.7 % (19/39 エピソード) であり、成人 (16 歳以上 65 歳未満) の 72.6 % (571/786 エピソード) 及び 55.5 % (61/110 エピソード) と比べて低かった (有効性については、「2. 使用成績調査の概要」の項参照)。

妊産婦 : 安全性解析対象症例として 5 例が収集された。1 例に 2 件 (ALT 増加及び AST 増加各 1 件) の非重篤な副作用が発現し、転帰は回復であった。有効性解析対象は 6 エピソード (初回投与 4 エピソード、再投与 2 エピソード) であり、初回投与 3 エピソード及び再投与 1 エピソードにおいて FG1 段階以上の改善が認められた。

腎機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 19 例が収集され、腎機能障害「有」症例の副作用発現率は 10.5 % (2/19 例) であり、「無」症例の 32.4 % (375/1,156 例) と比べて高くなる傾向は認められなかった。また、2 例に 7 件の副作用が発現した。重篤な副作用は 2 件 (腎障害及び急性腎不全各 1 件) であり、その転帰は回復 1 件、不明 1 件であった。有効性解析対象は 23 エピソード (初回投与 19 エピソード、再投与 4 エピソード) であった。初回投与及び再投与エピソードの FG1 段階以上改善エピソード率はそれぞれ 52.6 % (10/19 エピソード) 及び 25.0 % (1/4 エピソード) であり、「無」症例の 69.7 % (747/1,071 エピソード) 及び 54.6 % (83/152 エピソード) との間に有意な差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 103 例が収集され、肝機能障害「有」症例の副作用発現率は 30.1 % (31/103 例) であり、「無」症例の 32.3 % (346/1,072 例) と比べて高くなる傾向は認められなかった。また、31 例 (52 件) に副作用が発現し、発現した主な副作用は、肝機能異常 13 件、肝胆道系検査異常 8 件、好酸球数増加 3 件等であった。重篤な副作用は 3 件 (肝機能異常 2 件及び硬膜下血腫 1 件) であり、その転帰は回復又は軽快 2 件、後遺症あり 1 件であった。有効性解析対象は 107 エピソード (初回投与 92 エピソード、再投与 15 エピソード) であり、肝機能障害「有」症例における初回投与及び再投与エピソードの FG1 段階以上改善エピソード率はそれぞれ 66.3 % (61/92 エピソード) 及び 53.3 % (8/15 エピソード) であり、「無」症例の 69.7 % (696/998 エピソード) 及び 53.9 % (76/141 エピソード) との間に有意な差は認められなかった。

機構は、特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能

障害を有する患者）の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないと判断した。

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副作用は、126 例 165 件（使用成績調査から 57 例 74 件、自発報告（文献・学会報告を含む）から 69 例 91 件）であり、3 件以上報告された事象は、無菌性髄膜炎 25 件、白血球数減少（白血球減少症の 1 件を含む）12 件、好中球数減少 10 件、肝機能異常 9 件、発熱 4 件、血小板数減少、可逆性白質脳症症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌、ショック及び顆粒球数減少各 3 件であった。既知の重篤な副作用は 86 例 100 件（3 件以上の事象は、無菌性髄膜炎 25 件、白血球数減少（白血球減少症の 1 件を含む）12 件、好中球数減少 10 件、肝機能異常 9 件、発熱 4 件、血小板数減少、ショック、顆粒球数減少各 3 件）、未知の重篤な副作用は 23 例 33 件（複数件の事象は、可逆性白質脳症症候群 3 件、代謝性アシドーシス、脳出血、精神症状各 2 件）であった。重篤な副作用（既知及び未知）の転帰は、回復又は軽快 112 件、後遺症あり 5 件、死亡 8 件、未回復 2 件、不明 6 件であった。転帰死亡例 5 例 8 件（代謝性アシドーシス、くも膜下出血/心肺停止/低酸素性虚血性脳症、急性心筋梗塞、急性肝不全/ショック、肺塞栓症）及び未知重篤副作用の発現（可逆性白質脳症症候群、脳出血、精神症状）について、申請者は以下のように説明した。

代謝性アシドーシス、くも膜下出血/心肺停止/低酸素性虚血性脳症、急性肝不全/ショックについては、本剤との因果関係は明確ではなく、原因の特定が困難であった。急性心筋梗塞を発現した 70 歳代女性は、基礎疾患・合併症・既往歴として糖尿病、高血圧等がある慎重投与の対象であり、基礎疾患による動脈硬化を背景に本剤投与による血液粘度上昇が関連して冠動脈血栓が生じた可能性等が考えられた。肺塞栓症を発現した 20 歳代男性は、本剤投与終了 6 日後に血圧、意識レベルの低下を認め、肺塞栓症と診断され、投与開始 10 日後に死亡した症例である。IVIG の大量投与例において、肺塞栓症や深部静脈血栓症があらわれることが知られ、「重大な副作用」の項に記載済みであり、本症例は重篤な四肢麻痺による臥床状態がリスク因子と考えられた。以上、大量静注に伴う血栓塞栓症については既に注意喚起されていること、血栓塞栓症以外については報告数が少なく本剤との因果関係は明確ではないことから、現時点では新たな対応は行わず、今後も同種情報の収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

可逆性白質脳症症候群は 3 例に認められ、いずれも時間的経緯から因果関係は否定できないが、血清 IgG 高値、慢性高血圧症等の基礎疾患、投与前の血圧上昇等の影響が考えられた。可逆性白質脳症症候群は、自律神経障害による高血圧を併発しやすい GBS においてリスクが高いと考えられるが、本剤投与による発現機序は不明であることから現時点で対応は行わず、今後とも情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。脳出血は上述の死亡例と併せ 3 例に認められ、時間的経緯から因果関係は否定できないが、症例数が少なく本剤投与による発症機序が不明であることから、現時点で対応は行わず、今後とも情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。精神症状は 2 例に認められ、1 例は異常発声、異常行動が発現したものの軽快した症例、もう 1 例は医師の協力を得られず詳細な情報は不明であった。症例数が少なく得られた情報も少ないため、現時点での対応は行わず、今後とも情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

GBS 症例において発現した副作用のうち、症例報告した未知の副作用（重篤を含む）は 38 例

52 件（使用成績調査 18 例 25 件、自発報告 16 例 21 件、文献・学会報告 4 例 6 件）であり、複数件報告されたものは可逆性後白質脳症症候群 3 件、抗利尿ホルモン不適合分泌 3 件、脳出血 2 件、精神症状 2 件、痙攣 2 件、代謝性アシドーシス 2 件、血管障害 2 件、四肢痛 2 件、C-反応性蛋白増加 2 件であった。いずれも症例数が少ないこと、原疾患や合併症の関与も考えられること、本剤投与による発現機序が不明であることから現時点で対応は行わず、今後とも情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

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、今回の再審査対象の効能・効果以外に本剤が使用された症例において 12 例（敗血症 3 例、肺炎及び B 型肝炎各 2 例、C 型肝炎、ブドウ球菌感染、細菌感染、蜂巣炎及び敗血症性ショック各 1 例）が報告された。これらの感染症について、申請者は以下のように説明した。

B 型肝炎の 1 例目は、低ガンマグロブリン血症の 70 歳代の男性であり、数年にわたり本剤を投与してきたが、定期健康診断時に肝機能異常を認め、B 型肝炎ウイルス（以下「HBV」という。）陽性であることが判明した。HBs 抗原は陰性化し、肝機能検査値も正常に回復したが、転帰確認時に食欲低下、倦怠感の症状が残存していたため、転帰は未回復とされた。過去に使用したロットの核酸増幅検査（以下「NAT 試験」という。）は全て陰性であること、HBV 粒子は製造工程の膜濾過で除去されることから本剤との関連は低いと考えられた。B 型肝炎の 2 例目は、悪性リンパ腫の化学療法時の感染予防のために本剤及び濃厚赤血球を投与された 50 歳代の女性であり、転院時の血液検査で HBV 陽性であることが判明した。肝炎の症状はなかった（全経過を通じて肝機能検査正常）が、HBV 検査が陽性であることから転帰は未回復とされた。前例同様、使用されたロットの NAT 試験は全て陰性であること、HBV 粒子は製造工程の膜濾過で除去されることから本剤との関連は低いと考えられた。C 型肝炎の症例は、破傷風予防のために本剤及び抗破傷風グロブリンが投与された 70 歳代の男性であり、退院後の定期健康診断時に肝機能異常を認め、C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」という。）抗体陽性、PCR 法陽性であることが確認された。最終確認時には HCV 抗体、肝機能検査値は正常化していないため転帰は未回復である。使用されたロットの NAT 試験は全て陰性であること、ウイルスは製造工程の膜濾過で除去されることから本剤との関連は低いと考えられた。その他の感染症症例は細菌感染症であり、原疾患の治療過程での感染の可能性が大きく、本剤との関連性は低いと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について、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、相互作用を示唆する副作用の自発報告はなかった。また、使用成績調査の併用薬投与群における解析においても、特定の薬剤で副作用発現率が高くなる傾向は特定されなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 23 年 2 月 28 日時点において、海外において承認、販売されていない。再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された国内における措置報告はなく、類薬である IVIG 製剤等

の血漿分画製剤について海外で 35 件の措置報告がなされた（表 1）。そのうち 8 件（No.20、24、26、31、32、33、34 及び 35）は回収又は製造販売中止に関する報告であったが、これらは特定のロットの回収又は製造工程に関連した問題による販売中止であり、本剤の安全性に直接関係するものではなかった。

機構は、海外における措置報告について、現時点で必要な対応は既にとられていると考えるが、今後も関連する副作用等の情報を集積し、適宜必要な措置を講じる必要があると考える。

表 1 措置報告一覧

No	措置が行われた国	厚生労働省又は機構への報告年月	措置報告の概要及び対応
1	フランス	平成 13 年 1 月	フランスにおける血液製剤による新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（nvCJD）伝播リスクを低減するための措置が指示された。 ＜国内対応＞ 今後とも同様の情報収集に努める（新たな対応は特になし）。
2	ドイツ	平成 13 年 3 月	ドイツの医薬品製造における vCJD 対策の強化に関する措置が指示された。 ＜国内対応＞同上。
3	イギリス	平成 13 年 3 月	1 例以上の vCJD 確定例の発生している国からの血漿を原料としている医薬品にまで、現行の予防措置をとるよう勧告され、vCJD に対する予防措置が強化された。 ＜国内対応＞同上。
4	カナダ	平成 13 年 9 月	カナダ保健省は、CJD の理論的な危険性をより少なくするために新たな追加の供血除外基準を発表した。 ＜国内対応＞同上。
5	米国	平成 13 年 9 月	FDA は vCJD 伝播の危険性を低減する現行の供血停止基準を、さらに厳しくするガイダンス案を発表した。 ＜国内対応＞同上。
6	米国	平成 14 年 1 月	FDA は血液及び血液製剤より CJD 及び vCJD 伝播の潜在的危険性を低減するためのドナー猶予基準、血液及び製剤への混入の恐れを生じた場合の対応策の他、血液製剤のラベル表示等について勧告した。 ＜国内対応＞同上。
7	フランス	平成 14 年 3 月	2000 年 12 月の Afssaps からの、血液製剤による vCJD 伝播リスクを低減するための報告書の更新（ただし、措置については変更なし）。 ＜国内対応＞同上。
8	米国	平成 14 年 4 月	FDA は全血及び血液成分の供血者からのプール検体及び個別検体の NAT 試験として、ガイダンス（Guidance for Industry. Use of Nucleic acid tests on pooled and individual samples from donors of whole blood and blood components for transfusion to adequately and appropriately reduce the risk of transmission of HIV-1 and HCV）公表後 6 ヶ月以内に、承認された NAT システムを用いることを推奨した。 ＜国内対応＞同上。
9	米国	平成 14 年 5 月	静注用免疫グロブリン製剤投与と血栓症との関連について、Baxter 社と米国赤十字社は添付文書に記載し、注意喚起を行った。 ＜国内対応＞ 本邦においては、既に「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及び血栓・塞栓症の危険性の高い患者について記載済みであり、新たな対応は不要と判断した。今後とも情報収集に努め、安全性の確保を図る。
10	カナダ	平成 14 年 6 月	静注用免疫グロブリン製剤投与と血栓症との関連について、Baxter 社はカナダにおいて添付文書に記載し、注意喚起を行った。 ＜国内対応＞同上。
11	米国	平成 14 年 9 月	FDA は、当座の間、処方箋発行者（医師）及び他の医療提供者は、急速で高用量の静注用免疫グロブリン投与が、血栓イベントのリスクが既にある患者において、この合併症を引き起こす可能性があることに注意すべきであることを報告した。 ＜国内対応＞同上。
12	イギリス	平成 15 年 3 月	CMS は予防措置として、vCJD の症例が 1 例以上発生している国からのヒト血漿及び尿を医薬品原料として使用すべきでないと勧告した。 ＜国内対応＞ 今後とも同様の情報収集に努め、安全性の確保を図る（新たな対応は特になし）。
13	欧州	平成 15 年 6 月	CPMP は、血漿分画製剤の製品概要および添付文書に記載すべき、感染性因子

			への警告に係る指針案を公表し、専門家等から広く意見等を求めている。 ＜国内対応＞同上。
14	米国	平成 15 年 6 月	CDC はサル痘に曝露した人に対して天然痘ワクチン接種を勧告するとともに、ワクチン接種後の血液、血漿提供を一時控えるよう勧告、また、感染している人あるいは動物と接触する事が多い無症候な者は、21 日間に亘る発熱調査を受けるべきであると勧告した。 ＜国内対応＞ 一部の製剤は米国からの輸入血漿から製造されているが、当該勧告以降の原料血漿はガイドラインに準じて採血されている。また、サル痘ウイルスの化学的性質から、製造工程において除去・不活化することが可能と考えられる。しかしながら、理論的なリスクは存在し得ることが指摘されていることから、今後とも情報収集に努め、安全性の確保を図る（新たな対応は特になし）。
15	オーストラリア	平成 15 年 7 月	TGA は豪赤十字社血液部に、新興病原体（重症急性呼吸器症候群、西ナイルウイルス及びデング熱ウイルス）の脅威から血液供給を守るための対策を設けるよう指導した。 ＜国内対応＞ 日本及び米国では既に供血延期の措置がとられている。また、製造工程においてこれらのウイルスは除去・不活化されるため、ウイルス感染伝播のリスクは極めて低いと考えられる。さらに、血漿分画製剤の使用によるこれらのウイルスの感染症報告もない。今後とも同様の情報収集に努め、安全性の確保を図る（新たな対応は特になし）。
16	WHO	平成 15 年 9 月	1997 年に WHO から提案された、ウシ及びヒト由来物質を含有するワクチン、血液製剤、他の医薬品の使用による TSE 伝播リスクの防止策を更新するものであり、1) ウシ、ヒツジ又はヤギの材料が製造の際に用いられている生物学的製剤及び医薬品製剤からのヒトへの危険性を最小のものとするための方策、2) ヒト由来の材料からヒトへの感染の危険性を最小限とする方策について勧告している。 ＜国内対応＞ 本剤で使用している原料血清は、すべて BSE が発生していない国であるニュージーランド又はオーストラリア由来の血清を使用し、ウシ血清の製造元及び弊所において、必要な外来性感染因子の試験を実施し、さらに 2002 年 12 月以降の原料については未知ウイルスを不活化するため γ 線照射が実施されている。今後、本勧告に記載されている不活性のバリデーション等についても考慮し、2003 年 10 月 1 日適用になる本勧告にも適合するように努めていく。今後とも情報収集に努め、安全性の確保を図っていきたい。
17	欧州	平成 15 年 11 月	CPMP は、血漿分画製剤の製品概要及び添付文書に記載すべき感染性因子に関する警告についての指針覚書を公表した。 ＜国内対応＞ 本件に関連して新たな対応は不要と判断するが、今後とも関連情報の収集に努め、安全性の確保を図る。
18	米国	平成 16 年 1 月	FDA は、静注用免疫グロブリンの製造業者に表示の更新（市販後報告及び文献報告で確認された副作用情報の追加）を要求した。 ＜国内対応＞ 本件の追記措置の内容について、未知の副作用情報も多数含まれており、これらは本剤においていずれも未入手か、あるいは集積件数が少ない副作用ではあるが、同様の副作用情報については、今後も注視していく必要がある。現段階においては、特段の措置を行う必要はないと考えるが、今後の情報の集積状況に応じて、「使用上の注意」への追記等について、適宜検討する。
19	イギリス	平成 16 年 4 月	2003 年 12 月に発表された輸血による vCJD 伝播を示唆する報告例を受け、英国血液サービスは、輸血経験のあるドナーを供血者から外した。 ＜国内対応＞ 現段階においては、特段の措置を行う必要はないと考えるが、今後とも情報収集に努め、安全性の確保を図る。
20	米国	平成 16 年 7 月	海外の類薬である gammagard S/D（静注ヒト免疫グロブリン）について、特定のロットに関連したアレルギー反応の有害事象報告頻度が増加していたため、FDA は Baxter SA 社に対して当該ロットの回収を指示した。 ＜国内対応＞ 海外他社製品の情報であり、グロブリン製剤全般に関連する事象ではないことから、本邦における製品回収等の対応は不要と判断した。
21	イギリス	平成 16 年 8 月	血液媒介による vCJD 感染の危険性を減らすための追加措置として、1) 輸血を受けた経験があるか不確かなドナー、2) 輸血を受けた経験のある成分献血のドナーについて、今後献血から外すことになった。 ＜国内対応＞ 1) 日本が vCJD の汚染国ではないこと、2) 採血制限対象国に一定期間滞在した者からの採血は見合わせることで、3) 製造工程にウイルス及びプリオン除去に有効と考えられる工程を取り入れていることから、本剤の安全性は確保されてお

			り、現段階においては、特段の措置を行う必要はないと考えるが、今後とも情報収集に努め、適宜必要な措置を講じる。
22	イギリス	平成 16 年 9 月	血漿由来医薬品の特定の製造過程が vCJD の感染性を減少させる可能性について評価し、所轄官庁に相談することを勧告した。 <国内対応> 1) 本邦においても当該情報と同様の対応が取られていること、2) 欧州に比べ CJD の感染リスクは低いと考えられること、3) 血液製剤の国内自給も進んでおり、本邦の血液製剤の安全性は高いレベルで確保されていることから、現段階においては、特段の措置を行う必要はないと考えるが、今後とも情報収集に努め、本剤の安全性の確保を図る。
23	オランダ	平成 16 年 9 月	オランダ健康審議会委員会により、血液製剤のパルボウイルス B19 の安全性に関する見解が表明された。 <国内対応> パルボウイルス B19 感染は「使用上の注意」に記載済みの副作用である。更なる安全性向上対策としてウイルス除去膜の小孔径化に取り組んでいる。今後とも情報収集に努め本剤の安全性確保を図る。
24	フランス	平成 16 年 11 月	新変異型 CJD を発症した患者に由来する製剤ロット〔VIALEBEX、Albumine-LBF（アルブミン製剤）、CLOTTAGEN（フィブリノゲン製剤）、FACTANE（第 8 因子製剤）、FACTEUR WILLEBRAND-LFB（フォンビルブランド製剤）、GAMMATETANOS（抗破傷風グロブリン製剤）、TEGELINE（免疫グロブリン製剤）〕について、LFB 社は自主回収を行った。 <国内対応> フランスからの製品及び原材料の輸入は行っていないため、当該措置に関連して新たな対応をとる必要はないと判断した。
25	イギリス	平成 16 年 10 月	英国保健省は、血液製剤の原料に vCJD 発症者の血液が含まれていたとして、血友病患者など血液製剤使用者に対し注意を促す通達文を送った。 <国内対応> 現時点では、本件に関連して新たな対策を取る必要はないと考えるが、今後、血液製剤を通じての vCJD 感染に関する情報や血友病患者等、長期間に亘り血液製剤の投与を受けてきた人での発症に関する情報については、特に注視していくとともに、製造段階における更なる安全性の向上に努める。
26	フランス	平成 17 年 7 月	特発性 CJD となっている血液ドナーに由来する製剤ロット〔Albumine-LFB（アルブミン製剤）、CLOTTAGEN（フィブリノゲン製剤）、KASKADIL（第 9 因子複合体製剤）、TEGELINE（免疫グロブリン製剤）〕、及び vCJD の疑似例となっている血液ドナーに由来する製剤ロット〔VIALEBEX（アルブミン製剤）、CLOTTAGEN（フィブリノゲン製剤）、FACTANE（第 8 因子製剤）、BETAFAC（第 9 因子製剤）、TEGELINE（免疫グロブリン製剤）〕について、Afssaps は LFB 社に対して回収を指示した。 また、従来型 CJD の疑似例に相当する臨床症状を呈する血液ドナーに由来する製剤ロット（Sandoglobuline 1g 及び 3g）について、Afssaps は OTL Pharma 社に対して回収を指示した。 <国内対応> フランスからの製剤及び原材料の輸入は行っていないため、当該措置に関連して新たな対策をとる必要はないと判断した。
27	米国	平成 17 年 7 月	FDA は、西ナイルウイルス感染が疑われるドナー、感染が診断されたドナーまたは発症後 120 日以内のドナーに供血を見送らせるなどの勧告を行った。 <国内対応> 現時点では、本件に関連して新たな対策を取る必要はないと考えるが、今後とも関連情報の収集に努め、本剤の安全性の確保を図る。
28	イギリス	平成 17 年 8 月	英国保健省は、vCJD 感染リスクを低減するための予防措置を拡大した。 <国内対応> イギリスからの原材料の輸入は行っていないことから、今回の措置に関連して新たな対応を取る必要はないと判断した。今後も vCJD 感染に関する情報については、特に注視していくとともに、製造段階における更なる安全性の向上に努める。
29	カナダ	平成 17 年 9 月	カナダ血液サービスは、vCJD に関連する無期限の供血禁止措置を変更した。 <国内対応> カナダからの原材料の輸入は行っていないことから、今回の措置に関連して新たな対応を取る必要はないと判断した。今後も vCJD 感染に関する情報については、特に注視していくとともに、製造段階における更なる安全性の向上に努める。
30	カナダ	平成 17 年 11 月	Talecris Biotherapeutics 社は、Gamunex（静注ヒト免疫グロブリン 10%）と溶血反応の関連性について報告した。 <国内対応> 溶血反応は「使用上の注意」に記載済みの副作用であり、本件について特段の対応は不要と判断した。関連情報の収集に努め、本剤の安全性の確保を図る。
31	米国	平成 20 年 1 月	海外の類薬である Octagam〔静注（ヒト）免疫グロブリン 5%〕について、特

			定のロットで非致死的なアレルギー性皮膚反応の報告が数件あり、Octapharma社は当該ロットの自主回収を行った。 <国内対応> アレルギー性皮膚反応は「使用上の注意」に記載済みの副作用であり、当該措置に関連して新たな対策をとる必要はないと判断した。
32	中国	平成 20 年 6 月	海外の類薬であるヒト免疫グロブリン製剤について、特定のロットにおいて投与後に 6 例の死亡例が報告されており、SFDA は JYBC 社が製造したヒト免疫グロブリン製剤の市販及び使用の中止を指示し、JYBC 社に対して回収を指示した。 <国内対応> 本剤は米国より輸入した原材料を使用しているが、米国供給元から中国への輸出はないことを確認している。そのため、本剤とは直接関連はなく、当該措置に関連して新たな対策をとる必要はないと判断した。
33	米国	平成 22 年 6 月	海外の類薬である GammaGard Liquid（静注用ヒト免疫グロブリン）について、特定のロットでアレルギー反応の有害事象報告が増加したため、Baxter BioScience 社は当該ロットの自主回収を行った。 <国内対応> 回収に至った経緯など詳細は得られていないため、当該製剤とアレルギー反応の増加との因果関係を評価することは困難であることから、当該措置に関連して新たな対策をとる必要はないと判断した。
34	米国	平成 22 年 9 月	海外の類薬である OCTAGAM（静注用ヒト免疫グロブリン）について、特定のロットで血栓塞栓症の有害事象報告が増加したため、Octapharma 社は当該ロットの自主回収を行った。 <国内対応> 個別症例の詳細は不明であり、また、製剤による血栓塞栓症リスク増加の可能性を予測できる検査方法の情報も得られておらず、グロブリン製剤との因果関係を評価することは困難であることから、当該措置に関連して新たな対策をとる必要はないと判断した。
35	欧州	平成 22 年 10 月	海外の類薬である Octagam（ヒト免疫グロブリン）について、血栓塞栓症の有害事象報告が増加したため、EMA は Octapharma GmbH 社に対して回収を指示し、全 EU 加盟国における本剤の製造販売承認を停止を勧告した。なお、CHMP の調査より、血栓塞栓症の増加の原因として、製造工程関連の問題が指摘されている。 <国内対応> 血栓塞栓症の増加の原因については明らかではないが、CHMP による調査結果のとおり製造工程関連の問題であれば、他のグロブリン製剤との共通性はないと考えられることから、当該措置に関連して新たな対策をとる必要はないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は 36 件（国内 5 件、海外 31 件）であり、いずれも安全性に関する報告（感染症の可能性に関する報告 6 件、発現した副作用に関する報告 30 件）であった。

感染症の可能性に関する報告（6 件）：変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）に関する報告 4 件、パルボウイルスに関する報告 1 件、ウエストナイルウイルスに関する報告 1 件であった。申請者は、感染症の可能性に関する報告は全て類薬（他社製剤）に関する海外措置報告であり、本剤の原料血液は国内献血由来であり海外渡航者では献血制限があること、製造工程におけるウイルス除去膜による処理等により、本剤の安全性は確保されていると考えることを説明した。

発現した副作用に関する報告（30 件）：血栓塞栓症に関する報告 16 件、心疾患に関する報告 4 件、肺障害に関する報告 3 件、肝障害に関する報告 2 件、腎障害、胎児死亡、アナフィラキシー、低体温及び壊死性大腸炎に関する報告が各 1 件ずつであり、このうち、使用目的が GBS であった報告は 3 件（脳梗塞 2 件、肝障害 1 件）であった。申請者は、脳梗塞については、添付文書の使用上の注意の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項で注意喚起されており、また、肝障害についても、添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項に記載されていることから、現時点に

において特段の安全対策をとる必要はないと考える。今後とも関連情報に留意し、情報収集に努め、必要に応じて適切な対応をとると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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