

再審査報告書

平成 27 年 3 月 17 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 500mg* ② 献血グロベニン-I 静注用 2500mg* ③ 献血グロベニン-I 静注用 5000mg*
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. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多単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）</u> 7. スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg（4～12mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。 2. 通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150mg（2～3mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。 3. 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200～400mg（4～8mL）/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 200mg（4mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000mg（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. 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/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 400mg（8mL）/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。</u> 7. 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
承 認 年 月 日	1. 2. 昭和 59 年 10 月 17 日 3. 昭和 61 年 1 月 29 日 4. 平成 5 年 7 月 2 日 5. 平成 11 年 6 月 16 日 <u>6. 平成 20 年 10 月 16 日</u> 7. 平成 26 年 7 月 4 日
再 審 査 期 間	効能・効果 6. について：4 年
備 考	*「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に係る通知（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、平成 21 年 6 月 23 日、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 500mg」、「同静注用 2500mg」、「同静注用 5000mg」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、献血グロベニン-I 静注用 500mg、同静注用 2500mg、及び同静注用 5000mg（以下「本剤」という。）について、承認条件*に従い、平成 20 年 10 月から平成 23 年 10 月までの 3 年間に全例調査として実施され、国内 156 施設から 395 例の症例が収集された。なお、特定使用成績調査および製造販売後臨床試験は実施されていない。

*承認条件：「天疱瘡について、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、一定期間の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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。」

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 395 例から、計 24 例（契約期間外 19 例、適応外疾患 5 例）を除外した 371 例が解析対象とされた。本剤の用法用量は 400mg/kg 体重を 5 日間連日点滴静注するものであり、投与後に期間をおいて再投与される場合もあることから、一連の投与単位毎の期間（概ね 4 週間程度）を「1 クール」として、各クールでの安全性も評価しており、安全性解析対象 371 例について 828 クールが解析対象とされた。副作用は 86 例について 189 件が認められ、副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 23.2%（86/371 例）であった。副作用が発現したクールは 15.2%（126/828 クール）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 31.7%（13/41 例）（全例 1 クールのみ投与）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

本調査において発現した投与単位別副作用発現率の器官別大分類別における主な副作用は、臨床検査 8.4%（31/371 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 4.3%（16/371 例）、肝胆道系障害 6.5%（24/371 例）、神経系障害 3.0%（11/371 例）、血管障害 2.7%（10/371 例）で、主な副作用は、肝機能異常 6.2%（23 件/371 例）、血小板数減少 5.4%（20/371 例）、倦怠感 4.6%（17/371 例）、頭痛 4.0%（15/371 例）、悪心 2.4%（9/371 例）、発熱 2.2%（8/371 例）、AST 増加 1.6%（6/371 例）、血圧低下、血圧上昇各 1.3%（5/371 例）であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。

安全性評価対象から除外された症例は 24 例であり、そのうち、8 例において 19 件の副作用が認められた。このうち、重篤の 8 件は 3 例の患者（[脳アスペルギルス症、サイトメガロウイルス血症、シュードモナス性敗血症、急性呼吸窮迫症候群、大腸穿孔（S 状結腸穿孔）、感染性腹膜炎]、[チアノーゼ]、[白血球数減少] 各 1 例）で認められた。なお、安全性評価対象の症例と比べて、多く認められた症状はなかった。

安全性評価対象の全 828 クールについて、患者背景因子¹別の副作用発現率が検討された結果、「性別」、「1 日平均投与量（mg/kg）」、「総投与量（mg/kg）」、「実投与日数」で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。

¹ 過敏性素因、病型、性別、年齢、罹病期間、投与前重症度、1 日平均投与量（mg/kg）、総投与量（mg/kg）、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、妊娠の有無

性別では、副作用発現率は男性が 20.6% (76/369 クール) と女性の 10.9% (50/459 クール) より有意に高かった。男性と女性について、後述する有意差が認められた他の背景因子で副作用発現率が高かった、1 日平均投与量が 300mg/kg 以下の群、総投与量が 1,500mg/kg 以下の群、実投与日数が 5 日未満の群の割合を検討したが、「男性」は各々 1.9% (7 クール)、3.8% (14 クール)、2.4% (9 クール) で、「女性」の各々の 2.2% (10 クール)、3.1% (14 クール)、1.5% (7 クール) と特に差は見られず、有意差の認められた原因は不明である。

1 日平均投与量では、副作用の発現率は 300mg/kg 以下の群が 35.3% (6/17 クール) と、300mg/kg 以上 400mg/kg 以下の群の 15.7% (86/549 クール)、400mg/kg 以上の群の 13.0% (34/262 クール) より高い傾向であり、全体では有意差が認められたが、各群間では有意差は認められなかった。申請者は、副作用により投与を中止又は減量を行ったクールが 300mg/kg 以下の群に多かったことが、発現率に全体で差が認められた要因と推察した。

総投与量では、副作用の発現率は 1,500mg/kg 以下の群が 42.9% (12/28 クール) と、1,500mg/kg 以上 2,000mg/kg 以下の群の 15.1% (82/542 クール)、2,000mg/kg 以上の群の 12.4% (32/258 クール) より有意に高かった。申請者は、副作用により投与を中止又は減量を行った症例が 1,500mg/kg 以下の群に多かったことが、この群で副作用発現率が高くなった要因と推察した。1,500mg/kg 以下の群で副作用がみられた 12 クール中 8 クールは副作用により投与中止され、1 クールは腹部不快感のため初日のみ減量され、その後 4 日間は通常量が投与された症例であり、他の 1 クールでは基礎疾患・合併症の不整脈増悪のため、4 日間投与に変更して実施された。残り 2 クールは体重によらず、本剤 20g/日の投与が実施された症例であった。

「実投与日数」の要因では、副作用の発現率を 5 日未満の群と 5 日間の群で比較したところ、5 日未満の群が 56.3% (9/16 クール) と、5 日間の群の 14.4% (117/811 クール) より有意に高かった。5 日未満の群のうち副作用が発現した 9 クール中 8 クールは副作用、有害事象により投与中止されており、残りの 1 クールは上述した基礎疾患・合併症の不整脈増悪のため、4 日間の投与が計画、実施された。また、5 日間以上の投与が実施された 1 クールでは副作用は認められなかった。

以上、「性別」、「1 日平均投与量 (mg/kg)」、「総投与量 (mg/kg)」、「実投与日数」の要因で副作用の発現率に有意差が認められたが、特に問題となる点はないと考える。

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、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。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 36 例（副作用による投与中止 5 例 9 クール、他剤併用 1 例 1 クール、判定不能 30 例 66 クール）を除いた 335 例の 752 クールが有効性解析対象とされた。また、本剤の天疱瘡に係る承認用法・用量は「通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /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。」であるので、承認された用法用量に近似した「400±40mg/kg/日、5 日間」投与群（以下、「標準的投与群」という。）の 610 クールについても、別に評価された。

有効性の評価は、担当医師による判定と、臨床試験と同様な「重症度スコア」に基づく判定²を行い、それぞれ「改善、不変、悪化、判定不能」の3段階4区分で評価され、「改善」を有効例として、その症例比率が有効率とされた。

全752クールにおける担当医判定に基づく有効率は、60.4% (454/752クール) であり、標準的投与群の610クールにおいては62.5% (381/610クール) であった。また、「重症度スコア」に基づく有効率は、全クールにおいて55.3% (416/752クール) であり、標準的投与群で57.0% (348/610クール) であった。また、有効性解析対象335例のうち、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た症例 (以下、初回投与例という。) は283例610クールであった。初回投与例の「担当医判定」に基づく有効率は72.1% (204/283例) であり、「重症度スコア」に基づく有効率は70.3% (199/283例) であった。また、初回投与例での標準的投与群の「担当医判定」に基づく有効率は72.8% (171/235例)、「重症度スコア」に基づく有効率は71.1% (167/235例) であった。

本剤の承認時までの試験における有効性の評価は、「プロトコール・オフまでの日数」を用いて評価されており、有効性評価基準、患者背景等も本調査とは異なっていることから、有効率を直接比較することは困難である。

初回投与例の有効性評価対象症例283例のうち、119例 (42.1%) で反復投与が実施された。クール数は、2クールが46例 (38.7%)、3クールが30例 (25.2%)、4クールが14例 (11.8%)、5クールが7例 (5.9%)、6クール以上が22例 (18.5%) であり、最も多く反復投与されたのは29クルールの1例で、約2年5ヵ月にわたり本剤が投与されていた。反復投与症例の119例における初回投与時の「重症度スコア」に基づく有効率は62.2% (74/119例) であり、6クール以上の症例で59.1% (13/22例)、5クールで28.6% (2/7例)、4クールで42.9% (6/14例)、3クールで73.3% (22/30例)、2クールで67.4% (31/46例) であった。一方、反復投与の最終投与時の重症度が初回投与前の重症度より改善した症例の割合 (有効率) は76.5% (91/119例) であり、6クール以上の症例で77.3% (17/22例)、5クールで57.1% (4/7例)、4クールで71.4% (10/14例)、3クールで83.3% (25/30例)、2クールで76.1% (35/46例) であった。反復投与症例のクール数別の有効率において、いずれも初回投与時の有効率より最終投与時の有効率が高いことから、単回投与で効果があつた症例では更なる重症度の改善を、効果が不十分であつた症例に対しては重症度を改善する目的で本剤が反復投与され、症状の改善を得ていることが推察された。また、119例における重症度スコアの平均値は、本剤投与前が4.26点、初回投与後が2.70点、最終投与後が1.85点であり、反復投与により重症度スコアも改善されていた。

なお、初回投与例で単回投与症例の164例における「重症度スコア」に基づく有効率は76.2% (125/164例) であり、反復投与症例における初回投与時の有効率は62.2% (74/119例) と単回投与症例の有効率より低かったが、最終投与後の有効率は76.5% (91/119例) と、単回投与症例における有効率と同等であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、全クールにおける患者背景要因別³の「重症度スコア」

² 「重症度スコア」に基づく有効性については、本剤投与開始前の重症度スコア (「皮膚病変部の面積」、「水痘の新生数」、「口腔粘膜病変」の合計) と投与開始後4週間以降の重症度スコアを比較して、重症度スコアが減少した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、増加した場合を「悪化」と判定した。

³ 病型、性別、年齢、罹病期間、投与前重症度、1日平均投与量 (mg/kg)、総投与量 (mg/kg)、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、本剤投与前の薬剤又は処置の有無、過去の免疫グロブリン療法の有無

に基づく有効性を検討した結果、「投与前重症度」、「罹病期間」、「基礎疾患・合併症の有無」、「過去の免疫グロブリン療法の有無」及び「過去の免疫グロブリン療法の効果」の要因で有意差を認め、更に「併用薬剤の有無」の内訳の「免疫抑制剤」の要因で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。

「投与前重症度」の要因（不明の9クールを除く）では、「重症」群の有効率が77.1%（131/170クール）と最も高く、「中等度」群が60.9%（207/340クール）であり、両群とも「軽症」群の30.5%（71/233クール）より有意に高く、また「重症」群は「中等度」群より有意に高かった。「罹病期間」の要因で、有効率が高かった「1年以下」群の割合は、「重症」群が50.6%（86/170クール）、「中等度」群が36.5%（124/340クール）、「軽症」群が25.8%（60/233クール）であり、「重症」群は後者の2者より有意に多く、「中等度」群は「軽症」群より有意に多かった。

なお、「軽症」群の233クルールの有効性は、「改善」が71クール（30.5%）、「不変」が141クール（60.5%）、「悪化」が21クール（9.0%）であったが、「不変」又は「悪化」の162クール中60クール（37.0%）は、本調査の評価基準では「改善」と評価されることがない「投与前の臨床症状がなかった症例（重症度スコア0点）」であった。また、本剤の投与理由が「自己抗体の抗体価を下げるため」又は「ステロイドの減量のため（ステロイド剤による副作用のためを含む）」である症例が「軽症」群で33.9%（79/233クール）、「中等度」群で15.3%（52/340クール）、「重症」群で6.5%（11/170クール）と、軽症なほど多かったことが要因と考えられた。

「罹病期間」の要因では、「1年以下」群の有効率が68.3%（185/271クール）と最も高く、「1年以上5年以下」群が50.4%（138/274クール）、「5年以上」群が44.9%（93/207クール）であり、罹病期間の短い「1年以下」群の有効率が「1年以上5年以下」群、「5年以上」群より有意に高かった。申請者は、「1年以下」群では、「改善」と評価されることがない「投与前に臨床症状がない症例」や「軽症」の割合が他の2群よりも少なかったことが要因と推察した。

「基礎疾患・合併症の有無」の要因（不明の2クールを除く）では、「有」群の有効率が51.1%（263/515クール）と、「無」群の64.7%（152/235クール）より有意に低かった。「罹病期間」の「1年以下」群の割合は、「有」群が28.9%（149/515クール）と、「無」群の51.1%（120/235クール）より有意に少なかったことが要因であろうと推察した。「基礎疾患・合併症」の内訳の「肝疾患」、「腎疾患」、「新生物」および「免疫系障害」の有無別の有効率においては、各々の「有」群の有効率が高く、有意差は認めなかった。

「過去の免疫グロブリン療法」の要因（不明の2クールを除く）では、「有」群の有効率が46.3%（216/467クール）、「無」群が70.3%（199/283クール）であり、免疫グロブリン製剤が反復投与されている「有」群の有効率が、本剤が初めて投与された「無」群に比べて有意に低かった。本調査における有効性判定が臨床症状の改善としていることから、反復投与時に臨床症状が維持された症例は「不変」とされることより、反復投与時の有効率が低くなったと考えられる。なお、「罹病期間」が「1年以下」群の割合は、「有」群が25.5%（119/466クール）と、「無」群の53.2%（151/284クール）より有意に少なかった。また、「有」群のうちその効果が評価されていた455クールにおいて、「改善せず」群の有効率は34.0%（68/200クール）と、「改善」群の54.5%（139/255クール）に比べて有意に低かった。しかし、過去の免疫グロブリン療法で改善しなかった症例でも34.0%の有効率であり、反復投与することにより改善する症例があることが示唆された。

「併用薬剤の有無」の要因の内訳では、「免疫抑制剤」の要因で、「有」群の有効率が49.1%

(109/222 クール) と、「無」群の 57.9% (307/530 クール) より有意に低かった。有効率の高い「罹病期間」が「1 年以下」群の割合が、「有」群で 14.4% (32/222 クール) と、「無」群の 45.1% (239/530 クール) より有意に少なかったことが要因であると推測した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効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。

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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者等）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。これらについて申請者は以下のように説明した。なお、本調査において妊産婦例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）については、1 例の患者（5 歳・男）から 4 クールが収集され、3 クール目に「頭痛」、4 クール目に「悪心」が認められたが、いずれも軽微であり、現時点では、特に小児に関する注意を喚起する必要はないと考える。

高齢者（65 歳以上）は 158 例 356 クールが収集され、副作用の発現率は 13.5% (48/356 クール) で、成人（15～64 歳）の 16.2% (76/468 クール) と有意差を認めなかった。高齢者（65 歳以上）での発現頻度は、肝機能異常、血小板数減少が各 6 件（1.7%）、AST 増加、頭痛、発熱が各 5 件（1.4%）、血圧上昇、血圧低下が各 4 件（1.1%）、ALT 増加、下痢、単純ヘルペスが各 3 件（0.8%）、 γ -GTP 増加、肝障害、血中 β -D-グルカン増加、血中 LDH 増加、好中球数減少、紅斑、心房細動、深部静脈血栓症、肺栓塞症、汎血球減少症が各 2 件（0.6%）アシドーシス、イレウス、サイトメガロウイルス検査陽性、そう痒症、ヘモグロビン減少、倦怠感、好酸球数増加、心室性期外収縮、心拍数減少、心不全、水疱、大動脈解離、腸間膜閉塞、脳幹出血、脳梗塞、末梢性浮腫が各 1 件（0.3%）であり、成人（15～64 歳）と特段の差異はみられなかった。なお、成人（15～64 歳）で認められず、高齢者（65 歳以上）で認められた副作用は、汎血球減少症、アシドーシス、浮動性めまい、心室性期外収縮、心不全、心房細動、深部静脈血栓症、腹部不快感、大動脈解離、腸間膜閉塞、脳幹出血、肺塞栓症、イレウス、そう痒症、水疱、紅斑、単純ヘルペス、サイトメガロウイルス検査陽性、ヘモグロビン減少、血中 β -D-グルカン増加、血中 LDH 増加、好酸球数増加、好中球数減少、心拍数減少であったが、現時点では、特に高齢者に関する注意を追記する必要はないと考える。

腎機能障害を有する患者は 11 例 15 クールが収集され、副作用の発現率は 13.3% (2/15 クール) で、非合併例の 15.3% (124/811 クール) と有意差を認めなかった。腎機能障害を有する 2 例（2 クール）で発現した副作用は、心室性期外収縮（重篤）、血小板数減少（中等度）各 1 件であり、腎機能と関連のある副作用ではなかった。現時点では、腎機能障害を有する症例に関する注意を追記するなどの必要はないと考える。

肝機能障害を有する患者は 16 例 32 クールが収集され、副作用の発現率は 25.0% (8/32 クール) と、非合併例の 14.9% (118/794 クール) より高かったが、有意差は認めなかった。肝機能障害を有する患者で発現した副作用は、血小板数減少、発熱が各 2 件、アシドーシス、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、食欲減退、肝機能異常、倦怠感、ALT 増加、AST 増加、血圧低下、心拍数減少、肝酵素上昇が各 1 件であった。この内、肝機能に関連のある副作用は肝機能異常、ALT

増加、AST 増加、肝酵素上昇であったが、全て非重篤との評価であった。現時点では、肝機能障害を有する症例に関する注意を追記するなどの必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、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現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

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、105 例 165 件であった。この内、天疱瘡に関連した副作用報告は 24 例 39 件であった。内訳は、使用成績調査による症例が 21 例 36 件（内、安全性評価対象外症例が 3 例 8 件）、自発報告による収集は 3 例 3 件であった。なお、感染症の報告はなかった。報告された副作用の転帰は、回復または軽快 33 件、死亡 3 件（脳アスペルギルス症、脳出血、心筋梗塞）、未回復 2 件、回復したが後遺症ありが 1 件であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 13 例で 19 件が認められ、血小板数減少 3 件、脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症各 2 件、心不全、チアノーゼ（酸素飽和度低下）、腸間膜閉塞、心筋梗塞、肝機能異常、肝障害、倦怠感、末梢性浮腫、血圧低下、心拍数減少各 1 件であった。

「心筋梗塞」が認められた症例（40 歳代女性）は、基礎疾患・合併症としてステロイド性骨粗鬆症を有し、尋常性天疱瘡に対して本剤 22.5g/日の投与が 3 クール実施され 3 クール目の 2 日間投与終了約 19 時間後に 40℃の発熱が出現した。嘔吐と下痢、胃痛、倦怠感を認めたため、3 日目の投与を中止し、処置を行い症状は軽快した。翌日に意識レベルの低下を認め、処置するも反応せず、発熱等の発現から約 25 時間後に心筋梗塞（推定）により死亡した。担当医は「投与後 19 時間で症状が発現していること、前回までの 2 回（5 ヶ月、7 ヶ月前）の本剤投与時には異常所見がみられなかったことより、因果関係は明確ではないが、本剤投与により血栓塞栓症等が発現する可能性があることから完全には否定できず、関連はあるかもしれない。なお、プレドニゾロンを長期にわたり高用量服用しており、ステロイド剤による心血管障害による可能性も特定はできない。」との見解であった。

これら使用上の注意に記載のある重篤な副作用について、転帰が「死亡」である報告は「心筋梗塞」の 1 例であり、発生傾向の著しい変化や特段の対応を要する事例はなかったため、再審査期間中に講じた対策等はなかった。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 13 例 20 件が認められ、その内訳は低ナトリウム血症が 2 件、脳アスペルギルス症、サイトメガロウイルス血症、シェードモナス性敗血症、汎血球減少症、アシドーシス（進行）、低アルブミン血症、食欲減退、心房細動、心室性期外収縮、大動脈解離、脳幹出血、脳出血、急性呼吸窮迫症候群、イレウス、大腸穿孔（S 状結腸穿孔）、感染性腹膜炎、白血球数減少、血中 β -D-グルカン増加が各 1 件であった。

「脳アスペルギルス症、サイトメガロウイルス血症、シェードモナス性敗血症、急性呼吸窮迫症候群、大腸穿孔（S 状結腸穿孔）、感染性腹膜炎」が認められた症例（70 歳代女性）は、基礎疾患・合併症として糖尿病、低カリウム血症、低アルブミン血症を有する患者で、尋常性天疱瘡に対してステロイド剤による治療を行っていたが、皮膚粘膜症状の改善が十分でないため、本剤 20g/日の 5 日間投与を行った。投与終了 8 日後にサイトメガロウイルス抗原が陽性となり、さらに 10

日後、緑膿菌が血液培養で陽性となり、敗血症と診断された。その5日後に便からMRSAが検出された。また、腹痛が出現し、腸管気腫症がみられ、その3週間後にS状結腸穿孔を併発して、S状結腸部分切除術を行ったが、腹膜炎、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、MRSA血症、肺炎を併発したため、ガンマグロブリンの補充を行った。その10日後、アスペルギルス抗原が陽性となり、内科において抗生剤投与、ドレナージでの対応を行った。約3ヵ月後、徐々に意識状態が悪化し、水頭症、アスペルギルス脳炎を併発し処置したが、本剤投与終了約6ヵ月半後に脳炎にて死亡した。担当医は「IVIG施行後、IgGが急激に低下した。IVIGによるIgGの急速な破壊が持続し免疫抑制状態となり、各種感染症を併発したと考えられる。ステロイド剤による免疫抑制も影響した可能性があると考ええる。」との見解であった。本症例は、本剤投与後に急激なIgGの低下を来したことに起因した副作用との報告である。発症したS状結腸穿孔については本剤投与から約1ヵ月半後に、アスペルギルス脳症は約4ヵ月半後に発症しており、時間的にみて本剤との因果関係は低いものと考ええる。

「脳出血」が認められた症例（70歳代男性）は、基礎疾患・合併症として高血圧、糖尿病、骨壊死、狭心症、心不全を有する症例で、ステロイド外用、プレドニゾロン内服（20mg）で改善が乏しかった落葉状天疱瘡の症例であった。過去に本剤を複数回反復投与され、前回投与から3ヵ月後に本剤20g/日の投与を開始したところ、1日目の投与終了9時間後に左半身麻痺が出現し、CT検査にて脳出血を確認した。その後意識レベル低下を認めた。発現から約11時間45分後に死亡を確認した。

これら使用上の注意から予測できない重篤な副作用について、転帰が「死亡」との報告は「脳アスペルギルス症」（女70歳代）と「脳出血」（男70歳代）の各1例であり、発生傾向の著しい変化や特段の対応を要する事例はなかったため、再審査期間中に講じた対策等はなかった。

天疱瘡以外の効能・効果における使用上の注意から予測できない重篤な副作用は13例14件〔無又は低ガンマグロブリン血症2例2件（白血球減少症、急性呼吸窮迫症候群）、重症感染症における抗生物質との併用5例5件（低プロトロンビン血症、高ナトリウム血症、可逆性後白質脳症候群、心肺停止、肺炎）、特発性血小板減少性紫斑病1例1件（肺炎）、川崎病の急性期1例1件（凝視）、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4例5件（汎血球減少症、麻痺、脳出血、横紋筋融解症、白血球数増加）〕で、白血球数減少を除き、いずれも本剤との因果関係がはっきりしないことより、現時点では特に対応する必要はないと考えるが、今後の発現状況に留意していく。

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

本剤は血液製剤であり、本邦のみで承認、販売されている。安全性懸念事項に基づく、回収等の措置はなかった。

6. 研究報告

本剤の安全性及び有効性評価に影響を与えと考えられる研究報告はなかった。

7. 承認条件

機構は、以上の使用成績調査及び自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ、承認条件（「天疱瘡について、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、一定期間の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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。」）を満たしたものと判断した。

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（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