

再審査報告書

令和 3 年 4 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名 ^{※1}	<u>①献血ベニロンーI 静注用 500 mg</u> <u>②献血ベニロンーI 静注用 1000 mg</u> <u>③献血ベニロンーI 静注用 2500 mg</u> <u>④献血ベニロンーI 静注用 5000 mg</u>
有 効 成 分 名	スルホ化人免疫グロブリン G
申 請 者 名	KM バイオロジクス株式会社
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. 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. 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）</u> 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）
承 認 の 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 50～150mg（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. 川崎病の急性期 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. <u>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</u>^{※2} <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 日間点滴静注する。</u> 7. 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 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。
承認年月日 ^{※3}	6. <u>①②③④平成 22 年 1 月 20 日</u>
再審査期間 ^{※3}	6. <u>10 年</u>
承認条件 ^{※3}	<u>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。</u>
備 考	※1「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 日付けで、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。 ※2平成30年4月24日付け薬生薬審発0424第1号及び薬生安発0424第1号「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」に係る対応として、効能・効果が「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）チャグ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎」から、「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）」に変更された。 ※3 今回の再審査対象のみ記載

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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（別紙参照）。

また、今回の再審査対象の承認条件については、本剤を投与した全症例を対象に使用成績調査が実施され、症例の背景情報をはじめ、製造販売後における安全性及び有効性に関するデータの収集が実施され、本剤の適正使用に必要な措置が適宜講じられていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

献血ベニロンー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（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤が投与された好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害（以下、「EGPA」）患者
実施期間	平成 22 年 1 月～令和元年 10 月
目標症例数	180 例
観察期間	本剤の投与開始日から 2 年間
実施施設数	373 施設
収集症例数	681 例 1,208 エピソード*
安全性解析対象症例数	635 例 1,143 エピソード
有効性解析対象症例数	634 例 1,142 エピソード
備考	*再投与時の安全性評価及び有効性評価を実施するため、平成29年3月、症例単位からエピソード単位（投与毎）に変更した。本剤は、EGPA患者に対し1クール（400 mg/kg体重×5日間）投与されるが、再発・再燃、効果不十分等の理由により再投与されることがある。このため患者（症例）毎の取扱い単位を「例」で、投与毎（1クール毎）の取扱い単位を「エピソード」で表記した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

本調査における主な副作用¹⁾の発現状況は表2のとおりであった。本調査の副作用発現割合 12.1%（77/635例）は、承認時までの国内臨床試験（GGS-CSS-1及びGGS-CSS-2）の副作用発現割合 61.3%（19/31例）より低かった。また本剤の他の効能効果である、低又は無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病の急性期の製造販売後調査における副作用等の発現割合（0.3%～7.9%）と比べると、本調査の副作用発現割合 12.1%は高いが、ギラン・バレー症候群での調査（32.1%）よりは高くなかった。本調査では他の適応症の調査に比べて、副作用等の発現割合が著しく高い副作用はなかったが、発現割合が比較的高い副作用として、頭痛、喘息、発熱、血小板数減少、発疹、肝機能異常、蕁麻疹が認められた。これらの副作用は、これまで他の適応症の調査でも確認されている副作用であり、また原疾

¹⁾ 全症例では 4 件以上、重篤症例では 1 件以上の発現がみられた事象（PT）をまとめた。

患の悪化や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で併用されるステロイド剤や免疫抑制剤の影響も考えられた。

初回投与エピソードと再投与エピソードにおける副作用発現エピソード率²⁾は表3のとおりで、初回投与エピソードに比べて再投与エピソードで副作用が増加する傾向は認められなかった。重篤な副作用では初回投与エピソードでの副作用発現エピソード率が、再投与エピソードに比べて高かったが、重篤な副作用が発現した症例では、再投与を避けることが推察されることから、再投与エピソードでの重篤な副作用の発現数が少なかったと考えた。

心疾患、肺疾患の副作用は、4例4件〔心拡大（非重篤、転帰：不明）、心不全（非重篤、転帰：軽快）、肺水腫（重篤、転帰：回復）及び肺塞栓症（重篤、転帰：軽快）各1件〕であった。

副作用発現時期については、本剤投与開始後の発現割合は、投与開始後7日未満に58.4%、3カ月未満に85.2%であった。本剤投与開始3カ月以降に発現した副作用は14.8%（22件）であった。副作用の平均発現日は61.9日、中央値は4日であった。本剤投与開始3カ月以降に発現した副作用22件のうち、重篤な副作用は、脳梗塞（転帰：軽快）、骨壊死（転帰：後遺症）及び死亡が各1件あった。

表2 使用成績調査における主な副作用の発現状況（基本語別）

	全症例	重篤症例
安全性解析対象症例数	635	
副作用発現症例数	77	16
副作用発現件数	149	17
発現割合（%）	12.1	2.5
副作用名	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	5 (0.8)	3 (0.5)
ノカルジア症	1	1
腹部潰瘍	1	1
非定型マイコバクテリア感染	1	1
血液およびリンパ系障害	6 (0.9)	1 (0.2)
好中球減少症	1	1
免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.2)
アナフィラキシー様反応	1	1
代謝および栄養障害	2 (0.3)	1 (0.2)
糖尿病	1	1
神経系障害	12 (1.9)	1 (0.2)
脳梗塞	1	1
頭痛	8	0
眼障害	1 (0.2)	1 (0.2)
網膜静脈閉塞	1	1
血管障害	2 (0.3)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	2	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (1.9)	3 (0.5)
肺水腫	1	1
喘息	7	1
肺塞栓症	1	1
肝胆道系障害	6 (0.9)	0
肝機能異常	4	0
皮膚および皮下組織障害	13 (2.0)	0
発疹	5	0
蕁麻疹	4	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.5)	1 (0.2)
骨壊死	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (1.6)	3 (0.5)
末梢性浮腫	1	1
死亡	2	2
発熱	6	0

²⁾ 使用成績調査で収集した全エピソードを症例の異同を問わず、初回投与エピソードと再投与エピソードに分類し、それぞれ集計したもの

	全症例	重篤症例
副作用名	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
臨床検査	18 (2.8)	1 (0.2)
好中球数減少	2	1
血小板数減少	6	0

MedDRA/J version 22.1

表3 副作用発現エピソード率²⁾

項目	解析対象 エピソード数	副作用		重篤な副作用	
		発現件数	発現エピソード数 (発現エピソード率%)	発現件数	発現エピソード数 (発現エピソード率%)
全エピソード	1,143	149	110 (9.6)	17	16 (1.4)
初回投与エピソード	587	80	61 (10.4)	16	15 (2.6)
再投与エピソード	556	69	49 (8.8)	1	1 (0.2)

以上のことから本調査において、安全性上懸念される重大な問題は認められなかった。本剤との関連性が示唆される副作用については、既に添付文書に記載して注意喚起しており、副作用の発現状況から考えて緊急の安全対策が必要な状況はないと考えた。未知³⁾の副作用の多くは、集積件数が少なく、死亡症例や後遺症症例を含め本剤との関連性が明らかではないため、現時点で特段の安全対策は必要ないと考えた。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告した副作用は、未知³⁾・重篤9例9件、既知⁴⁾・重篤17例19件、未知・非重篤25例28件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書による未知の副作用は34例37件であり、表4のとおりであった。死亡の2例は詳細不明の評価困難な症例であり、本剤との関連性は明らかではないと判断した。骨壊死（右大腿骨頭壊死、転帰：後遺症）1例は、本剤投与との因果関係は明らかではないと判断した。2例以上集積した非重篤の感覚鈍麻及び上気道の炎症については、これまでの収集症例数も少なく本剤との因果関係も明確ではなかった。

いずれも件数が少ないことから、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表4 「使用上の注意」から予測できない副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	34	37	9	9	25	28
感染症および寄生虫症	6	7	4	4	2	2
ヘルペスウイルス感染	1	1	0	0	1	1
ノカルジア症	1	1	1	1	0	0
咽頭炎	1	1	0	0	1	1
鼻炎	1	1	0	0	1	1
敗血症性ショック	1	1	1	1	0	0
腹部膿瘍	1	1	1	1	0	0
非定型マイコバクテリア感染	1	1	1	1	0	0
血液およびリンパ系障害	2	2	1	1	1	1
白血球増加症	1	1	0	0	1	1
発熱性好中球減少症	1	1	1	1	0	0

²⁾ 使用成績調査で収集した全エピソードを症例の異同を問わず、初回投与エピソードと再投与エピソードに分類し、それぞれ集計したもの

³⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁴⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
代謝および栄養障害	2	2	1	1	1	1
糖尿病	1	1	1	1	0	0
高コレステロール血症	1	1	0	0	1	1
精神障害	1	1	0	0	1	1
不眠症	1	1	0	0	1	1
神経系障害	4	4	0	0	4	4
感覚鈍麻	3	3	0	0	3	3
失神	1	1	0	0	1	1
心臓障害	1	1	0	0	1	1
心拡大	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	0	0	4	4
アレルギー性鼻炎	1	1	0	0	1	1
上気道の炎症	2	2	0	0	2	2
咽頭潰瘍	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	1	1	0	0	1	1
腹部不快感	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	3	3	0	0	3	3
アレルギー性鼻炎	1	1	0	0	1	1
紫斑	1	1	0	0	1	1
皮下出血	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	3	3	1	1	2	2
筋痙攣	1	1	0	0	1	1
四肢痛	1	1	0	0	1	1
骨壊死	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	2	2	1	1
胸部不快感	1	1	0	0	1	1
死亡	2	2	2	2	0	0
臨床検査	5	6	0	0	5	6
心電図異常	1	1	0	0	1	1
肺機能検査異常	1	1	0	0	1	1
赤血球数増加	1	1	0	0	1	1
白血球数増加	1	1	0	0	1	1
血中免疫グロブリン G 減少	1	1	0	0	1	1
体重増加	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version 22.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

5.1.1 医師による有効性評価

患者の血管炎症状、MMT⁵⁾、MBI⁶⁾、VAS⁷⁾、及びその他の各種検査の結果を踏まえ、本剤投与前の症状と比較して患者の神経障害症状の改善状況を評価時期ごとに総合的に、医師が 5 段階（寛解、軽快、不変、悪化、判定不能）で判定した。その結果は表 5 のとおりであった。

⁵⁾ Manual muscle test（徒手筋力テスト）：個々の筋肉の筋力を個別に評価する方法

⁶⁾ Modified Barthel Index：日常の生活活動の評価指標

⁷⁾ Visual Analogue Score：自覚症状の評価指標

表5 医師の有効性評価による EGPA 症状の改善割合 (%)

主な評価時期	解析対象エピソード数	寛解※1	軽快※1	不変※1	悪化※1	改善割合 (%) ※2
4 週後	1,016	18 (1.8)	641 (63.1)	344 (33.9)	13 (1.3)	64.9
12 週後	680	30 (4.4)	377 (55.4)	231 (34.0)	42 (6.2)	59.9
24 カ月後	276	44 (15.9)	159 (57.6)	72 (26.1)	1 (0.4)	73.6
全期間	1,079	104 (9.6)	702 (65.1)	256 (23.7)	17 (1.6)	74.7

※1 () 内の数字は構成割合%

※2 改善割合は、医師が判定した「寛解」又は「軽快」を「改善」とし、
 (「寛解」+「軽快」) エピソード数/解析対象エピソード数×100 にて算出した。
 判定不能エピソードについては集計・解析から除外した。

以上の結果より、本剤の有効性については使用成績調査においても確認できたものと考えた。

5.1.2 再投与時の有効性

再投与理由を「効果不十分」、「再発・再燃」、「その他（1回目で改善傾向にあったが更なる回復を期待して投与等）」の3区分に分類し、医師の有効性評価を採用し再投与前後の改善率を求めた。評価時期として12週後の評価（12週後の評価がない場合は4週後の評価）を採用した。集計・解析は、回収されたエピソードの初回の再発・再燃時までのデータとし、判定不能のエピソードは、集計は行いが、検定対象から除外した。その結果は表6のとおりであった。

再投与で改善率が低くなった原因として、初回投与で本剤投与効果が大きかったエピソードは再投与される可能性が低く、逆に本剤投与効果が小さかったエピソードは投与効果を求めて再投与される可能性が高いと推測される。「効果不十分」の症例は、改善率も低い傾向にあるため、その結果として初回投与エピソードに比べて再投与エピソードでの改善率が低くなったと考えた。

表6 再投与理由別の再投与前後の改善率※

再投与理由	投与区分	対象エピソード数	寛解数	軽快数	不変数	悪化数	判定不能数	改善エピソード数
全体	前	501	3 (0.6)	212 (42.3)	118 (23.6)	38 (7.6)	130 (25.9)	215 (58.0)
	後	501	8 (1.6)	273 (54.5)	190 (37.9)	30 (6.0)	0	281 (56.1)
効果不十分	前	328	2 (0.6)	135 (41.2)	99 (30.2)	24 (7.3)	68 (20.7)	137 (52.7)
	後	328	5 (1.5)	167 (50.9)	139 (42.4)	17 (5.2)	0	172 (52.4)
再発・再燃	前	153	1 (0.7)	66 (43.1)	16 (10.5)	13 (8.5)	57 (37.3)	67 (69.8)
	後	153	3 (2.0)	93 (60.8)	44 (28.8)	13 (8.5)	0	96 (62.7)
その他	前	20	0	11 (55.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	5 (25.0)	11 (73.3)
	後	20	0	13 (65.0)	7 (35.0)	0	0	13 (65.0)

※ () 内は構成割合%

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

再審査期間中において、表7に示す外国の措置報告15件及び研究報告3件があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 海外製剤の血栓塞栓症報告数の増加及びクロイツフェルト・ヤコブ病の感染予防措置による自主回収等の品質に関する措置報告（9件、平成22年6月等） ② 英国における市販承認停止の解除に関する措置報告（平成22年10月）
------	---

	③ 独国において、生産プロセスにトロンビン生成試験が追加された措置報告（平成 23 年 6 月） ④ カナダや米国等において、溶血や血栓症に関する情報提供の措置報告（4 件、平成 24 年 6 月等）
研究報告	① 同種免疫性溶血性黄疸を有する早産児及び満期産児に対する大量静注免疫グロブリン（IVIG）療法において、壊死性腸炎の発現率が比較的高かったことを示す研究報告（平成22年4月） ② 医療保険の請求に基づくデータベースを用いた研究で、抗体含有製剤が致死的な血栓リスクを増加させることを示唆した研究報告（平成24年4月） ③ 中国において特定ロットのIVIG 投与後に複数の死亡例が発生し、当該ロットについて動物試験を実施した結果、強度のIVIG 凝集タンパク質による急性肺血栓症リスクを示唆した研究報告（平成28年12月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、今回の再審査対象の承認条件については、本剤を投与した全症例を対象に使用成績調査が実施され、症例の背景情報の収集をはじめ、製造販売後における安全性及び有効性に関するデータの収集や検討が適切に実施され、添付文書の改訂を行うなどの適正使用に必要な措置が適宜講じられていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上