

再審査報告書

令和7年8月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	献血グロベニン-I 静注用 500 mg 献血グロベニン-I 静注用 2500 mg 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	武田薬品工業株式会社 ^{※1}
承 認 の 効 能 ・ 効 果 ^{※2}	<u>ステーブンス・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が不十分な場合）</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量 ^{※2}	<u>本剤 500 mg あたり、添付の溶剤（日本薬局方注射用水）10 mL で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。</u> <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 日間連日点滴静注する。</u>
承 認 年 月 日 ^{※2}	<u>平成 26 年 7 月 4 日</u>
再 審 査 期 間 ^{※2}	<u>10 年</u>
承 認 条 件 ^{※3}	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	<p>※1：令和4年10月1日付けで日本製薬株式会社から武田薬品工業株式会社に承継された。</p> <p>※2：今回の再審査対象のみを示す。今回の再審査対象外の用法・用量、承認年月日は別添1参照</p> <p>※3：水疱性類天疱瘡の効能・効果の追加時（平成27年11月20日）に承認条件とされた。</p>

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・効果及び用法・用量について、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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施されたことから、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

献血グロベニン-I 静注用 500 mg、同静注用 2500 mg 及び同静注用 5000 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ショック、アナフィラキシー • 血栓塞栓症 • 肝機能障害、黄疸 • 血小板減少 • 無菌性髄膜炎 • 急性腎不全 • 肺水腫 • 心不全 	<ul style="list-style-type: none"> • 原材料に由来する感染症の伝播 	<ul style="list-style-type: none"> • 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下におけるスティーブンス・ジョンソン症候群（以下、「SJS」）及び中毒性表皮壊死症（以下、「TEN」）に対する有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • SJS 及び TEN における使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> • SJS 及び TEN における使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> • 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

SJS 及び TEN における使用成績調査	
目的	使用実態下における安全性（特に重篤な副作用）及び有効性について把握する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症、肝機能障害、黄疸、血小板減少、無菌性髄膜炎、急性腎不全、肺水腫、心不全
有効性に関する検討事項	使用実態下における SJS 及び TEN に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	SJS 又は TEN に対し、本剤を投与した患者
実施期間	平成 26 年 9 月～令和 5 年 12 月
目標症例数	250 例
観察期間	本剤投与開始後 30 日まで。30 日以内に退院した場合は退院時まで
実施施設数	114 施設
収集症例数	281 例
安全性解析対象症例数	261 例
有効性解析対象症例数	260 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

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. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象症例 261 例における副作用発現割合は 14.2% (37/261 例) であり、承認時までの臨床試験 (国内第Ⅲ相試験: NPB-01-07/C-01 試験) における副作用発現割合 85.7% (6/7 例) を上回ることにはなかった。発現した副作用は、肝機能異常 7 例、血小板数減少 5 例、肝酵素上昇 3 例等であった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 4 のとおりであり、発現が認められた安全性検討事項については以下のとおりと判断し、現時点で新たな安全対策措置は不要と判断した。

- ・血栓塞栓症：重篤な副作用の転帰は 2 例が死亡（残り 3 例の転帰はいずれも回復又は軽快）であったが、ともに原疾患、合併症等の患者素因が影響した可能性がある症例であった。血栓塞栓症については添付文書の高齢者への投与、重大な副作用等の項で注意喚起済みであり、記載内容の変更が必要な症例は認められなかった。
- ・肝機能障害、黄疸：副作用の発現割合は本剤の天疱瘡に係る使用成績調査における 3.3% (27/828 例) と同程度であり、発現した重篤な副作用の転帰は回復であった。
- ・血小板減少：重篤な副作用の転帰は回復（1 例）又は未回復（2 例）であり、未回復の症例は合併症等の要因の影響が考えられる症例であった。血小板減少については、添付文書の重大な副作用等の項で注意喚起済みであり、記載内容の変更が必要な症例は認められなかった。

表 4 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	261 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
ショック、アナフィラキシー	0	0
血栓塞栓症	5 (1.9)	0
肝機能障害、黄疸	1 (0.4)	9 (3.4)
血小板減少	3 (1.1)	4 (1.5)
無菌性髄膜炎	0	0
急性腎不全	0	0
肺水腫	0	0
心不全	0	0
重要な潜在的リスク		
原材料に由来する感染症の伝播	0	0

各検討事項の定義は別添 2 参照

MedDRA/J version 26.1

以上の検討から、使用実態下における本剤の安全性について、特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 12 例 15 件、予測できない重篤な副作用は 15 例 20 件、予測できない非重篤な副作用は 18 例 20 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数2件以上収集された副作用は表5のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

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
合計	31	40	15	20	18	20
感染症および寄生虫症	5	6	3	4	2	2
敗血症	2	2	2	2	0	0
血液およびリンパ系障害	6	6	4	4	2	2
血球減少症	2	2	2	2	0	0
播種性血管内凝固	2	2	2	2	0	0
代謝および栄養障害	4	4	2	2	2	2
高カリウム血症	2	2	1	1	1	1
低カリウム血症	2	2	1	1	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	3	3	2	2
死亡	3	3	3	3	0	0
臨床検査	8	10	1	1	7	9
抗核抗体陽性	2	2	0	0	2	2
血中β-D-グルカン増加	2	2	0	0	2	2
B型肝炎表面抗体陽性	2	2	0	0	2	2

※：発現した副作用とその器官別大分類を記載している

MedDRA/J version 27.0

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。

使用成績調査の有効性解析対象症例260例のうち、投与前、7日目及び20日目の病勢評価スコア（定義は別添3参照）がある症例213例の当該スコアに基づく評価¹⁾は表6のとおりであり、承認時までの臨床試験の症例数が少ないことから詳細な比較は困難であるが、承認前後で有効性が大きく異なることはない判断した。

また、本剤の承認時に使用成績調査で検討することとされた、臨床試験では除外された重症度の指標であるSCORTENスコア²⁾4以上の患者に対する有効性については表7のとおりであった。当該集団はSCORTENスコア3以下の集団と比べて有効割合及び生存割合が低いが、SCORTENスコア4以上の集団においても投与日数経過により有効割合は増加し、最終的な生存割合についても文献報告の値（SCORTENスコア4では死亡割合58.3% [生存割合41.7%]、同スコア5以上では死亡割合90.0% [生存割合10.0%]）（J Invest Dermatol. 2000; 115: 149-53）を上回っていることから、当該スコア4以上の重症例についても一定の有効性が示唆されたと考えた。なお、30日目時点で後遺症を認めた症例割合は16.1%（37/230例）であり、後遺症の種類は眼病変10.4%（24/230例）（視力低下7例、角膜びらん5例、ドライアイ4例等）、眼病変以外が7.8%（18/230例）（肝機能異常2例等）であった。

以上の検討から、使用実態下での本剤のSJS及びTENにおける有効性に特段の問題はないと考

¹⁾ 本剤投与前の病勢評価スコアと比較して合計スコアが6点以上の低下の場合を「有効」、5点以下の低下の場合を「無効」とされた。

²⁾ 中毒性表皮壊死症重症度スコア（各項目1点、最大7点）。SJS/TENにおける死亡予測スコアとして用いられる。使用成績調査では患者の負担を考慮し、SCORTEN評価項目中「血清中の重炭酸塩（mEq/L）」を収集していない（動脈血採取が必要であるため）ことから、最大6点で評価された。

えた。

表 6 病勢評価スコアに基づく有効性評価

評価時期	使用成績調査			承認時までの臨床試験		
	病勢評価スコア※1	投与前からの変化量	有効割合※2	病勢評価スコア※1	投与前からの変化量	有効割合※2
投与前	20.9±7.4 (213)			18.4±6.4 (7)		
7日目	13.5±9.6 (213)	-7.4±6.1 (213)	63.5 (141/222)	7.0±9.6 (7)	-11.4±4.4 (7)	85.7 (6/7)
20日目	6.6±8.2 (213)	-14.3±7.4 (213)	86.9 (205/236)	2.9±5.0 (7)	-15.6±2.8 (7)	100 (7/7)
30日目(又は退院時)			88.2 (225/255)			

病勢評価スコア及び変化量は平均値±標準偏差(評価症例数)で記載し、有効割合は割合(%) (有効症例数/評価症例数)で記載。

※1: 20日目の評価がなく、20日目以前に死亡した症例は7日目のスコアで補完された。

※2: 7日目/20日目以前に死亡し、7日目/20日目のスコアがない症例は「無効」例、20日目以前に退院した症例は退院時のスコアが20日目の有効性評価とされた。

表 7 SCORTEN スコア別の有効性評価

SCORTEN スコア	7日目	20日目	30日時点又は退院時	
	有効割合		生存割合	後遺症発現割合※
≤3	65.4 (123/188)	88.6 (179/202)	91.6 (196/214)	14.1 (28/199)
4≤	29.4 (5/17)	61.1 (11/18)	58.8 (10/17)	27.3 (3/11)

各項目について、割合(%) (該当症例数/評価症例数)で示す。また、SCORTEN 情報が不明な症例は除外された。

※: 30日時点の死亡症例は除外された。

6. 措置報告及び研究報告

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は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に報告した外国の措置報告及び研究報告は各1件であった(表8)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	欧州ファーマコビジランスリスク評価委員会による欧州添付文書改訂勧告(Undesirable effectの項への皮膚エリテマトーデスの追記)(英国、平成30年8月)
研究報告	静注用免疫グロブリン製剤投与後の心臓障害に関するデータベース調査の報告(令和5年3月)

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、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

今回の再審査対象以外の効能・効果に関する情報

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
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（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 6. 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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 7. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 8. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 9. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） 10. 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る） 11. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 12. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤 500 mg あたり、添付の溶剤（日本薬局方注射用水）10 mL で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。 1. 通常、1 回人免疫グロブリン G として 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 2,500～5,000 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。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 200～400 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. 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。 6. 通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg（20 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（10 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。 7. 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。 8.9. 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。 10. 人免疫グロブリン G として初回は 300 mg（6 mL）/kg 体重、2 回目以降は 200 mg（4 mL）/kg 体重を点滴静注する。投与間隔は、通常、4 週間とする。 11.12. 通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。
承 認 年 月 日	1.2. 昭和 59 年 10 月 17 日（①②「グロベニン- I」として承認） 3. 昭和 61 年 1 月 29 日 平成 3 年 7 月 10 日（販売名を「献血グロベニン- I -ニチャク」に変更） 4. 平成 5 年 7 月 2 日

	<p>平成 10 年 2 月 12 日 (③「献血グロベニン-I -ニチャク」として承認)</p> <p>5. 平成 11 年 6 月 16 日</p> <p>7. 平成 20 年 10 月 16 日</p> <p>平成 21 年 6 月 23 日 (販売名を①②③に変更※)</p> <p>8. 平成 27 年 11 月 20 日</p> <p>9. 平成 28 年 9 月 28 日</p> <p>6. 平成 28 年 12 月 19 日</p> <p>10. 令和 2 年 6 月 10 日</p> <p>11. 令和 3 年 3 月 31 日</p> <p>12. 令和 4 年 9 月 21 日</p>
再審査期間	<p>1.2. 昭和 61 年 6 月 9 日まで</p> <p>3. 平成元年 4 月 15 日まで</p> <p>4. 4 年</p> <p>5. 10 年</p> <p>6. なし</p> <p>7. 4 年</p> <p>8. なし</p> <p>9. なし</p> <p>10. なし</p> <p>11. なし</p> <p>12. なし</p>
備考	<p>※:「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 日付け医薬発第 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 500 mg」、「同静注用 2500 mg」、「同静注用 5000 mg」に変更された。</p>

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
ショック、アナフィラキシー	SMQ：「アナフィラキシー反応」又は「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」（いずれも狭域）に包含される PT
血栓塞栓症	SMQ：「動脈の塞栓および血栓」、「静脈の塞栓および血栓」又は「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」に包含される PT
肝機能障害、黄疸	SMQ：「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」（狭域）に包含される PT
血小板減少	SMQ：「造血障害による血小板減少症」（狭域）に包含される PT
無菌性髄膜炎	PT：無菌性髄膜炎
急性腎不全	SMQ：「急性腎不全」（狭域）に包含される PT
肺水腫	PT：急性肺水腫、非心原性肺水腫、肺水腫
心不全	SMQ：「心不全」（狭域）に包含される PT
原材料に由来する感染症の伝播	PT：製品を介する感染因子の伝播

病勢評価スコア判定基準

項目		スコア							
		0	1	2	3	4	5	6	
皮膚病変	皮膚剥離面積	0%	<5%	5% \leq <10%	10% \leq <15%	15% \leq <20%	20% \leq <30%	30% \leq	
	紅斑の面積（皮膚剥離面積も含む）	0%	<10%	10% \leq <20%	20% \leq <30%	30% \leq <40%	40% \leq <50%	50% \leq	
	びらん／潰瘍部の	浸出液	停止／なし	微量	少量	多量			
		出血	停止／なし	軽度	中等度	重度			
皮膚／粘膜の疼痛		なし	少しの痛みがある	かなりの痛みがある	耐えられないほどの痛みがあり、セデーションを要する				
口唇／口腔内病変	血痂、出血又は口腔内びらん	なし	血痂、出血を伴わないびらん	口唇にのみ血痂、出血を伴うびらん	口唇及び口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん				
全身所見	経口摂取	問題なし	食事に手を付けるが少し残す	食事に手を付けるが半分以上残す	食事に手を付けられない（絶食中を含む）				
	倦怠感	なし	ときどき倦怠感を訴える	倦怠感を訴える	無気力あるいは耐え難い倦怠感を訴える				
	発熱	<37.0℃	37.0℃ \leq <37.5℃	37.5℃ \leq <38.5℃	38.5℃ \leq				
眼病変	偽膜形成	なし	わずかな偽膜形成	偽膜形成は存在するが開瞼可能	開瞼困難				
	結膜充血	なし	結膜血管の軽度の充血	結膜血管の中等度の充血	結膜血管の高度の充血				