

----- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -----

添付文書改訂のお知らせ (効能・効果、用法・用量、使用上の注意等の改訂)

2019年12月
帝人ファーマ株式会社

血漿分画製剤

静注用免疫グロブリン製剤

特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

献血ベニロン[®]-I 静注用500mg

献血ベニロン[®]-I 静注用1000mg

献血ベニロン[®]-I 静注用2500mg

献血ベニロン[®]-I 静注用5000mg

生物学的製剤基準 乾燥スルホ化人免疫グロブリン

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

この度、標記製品の添付文書を改訂しましたので、お知らせ申し上げます。
ご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂概要

「視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）」の効能・効果及び用法・用量追加承認に伴い、添付文書の以下の項目を改訂いたしました。

項目	改訂概要
【効能・効果】	視神経炎に関する効能・効果、用法・用量の追記
【用法・用量】	
〈効能・効果に関連する使用上の注意〉	上記に伴う注意事項の追記
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉	
2. 重要な基本的注意	
3. 相互作用	
4. 副作用	追加効能の臨床試験成績の追記（副作用）
【臨床成績】	追加効能の臨床試験成績の追記（有効性）
【薬効薬理】	追加効能に関する薬理作用の追記
【承認条件】	RMP 策定及び追加効能に関する承認条件の追記
【主要文献】	追加効能に関する文献の追記

帝人ファーマ株式会社

2. 改訂内容

改訂後（_____：下線部改訂）	改訂前
<p>【効能・効果】 1～7. (略) 8. <u>視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）</u></p>	<p>【効能・効果】 1～7. (略)</p>
<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1)～(3) (略) (4) <u>視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療（原則として、メチルプレドニゾロン1,000mg/日を3日間以上点滴静注）によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること【臨床成績】(8)の項参照。</u> (5) <u>視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、原則として、抗アクアポリン4(AQP4)抗体陽性の患者へ投与すること。抗AQP4抗体陰性の患者は種々の病態を含むため、自己免疫性の病態が疑われ、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合にのみ投与を検討すること〔重要な基本的注意(11)、【臨床成績】(8)の項参照〕。</u></p>	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1)～(3) (略)</p>
<p>【用法・用量】 (1)～(7) (略) (8) <u>視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）</u> 通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。</p>	<p>【用法・用量】 (1)～(7) (略)</p>
<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1)～(5) (略) (6) <u>視神経炎の急性期の治療において、本剤投与後4週間は再投与を行わないこと（4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）。</u></p>	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1)～(5) (略)</p>
<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(9) (略) (10) <u>視神経炎の急性期において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな視神経炎の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）。</u> (11) <u>視神経炎の急性期への投与は、視神経炎の病態・診断及び本剤に関する十分な知識を有し、本剤の副作用への対処が可能な医師との連携のもとで行うこと〔効能・効果に関連する使用上の注意〕(5)、〔副作用〕の項参照〕。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(9) (略)</p>

改訂後 (____: 下線部改訂)	改訂前												
<p>3. 相互作用 [併用注意] (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="188 280 774 1093"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等</td> <td>本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)、視神経炎の急性期に対する大量療法 (200mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上) 延期すること^{2) 3)}。</td> <td>本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)、視神経炎の急性期に対する大量療法 (200mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上) 延期すること ^{2) 3)} 。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。	<p>3. 相互作用 [併用注意] (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="820 280 1399 1093"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等</td> <td>本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) に対する大量療法 (200mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上) 延期すること^{2) 3)}。</td> <td>本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) に対する大量療法 (200mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上) 延期すること ^{2) 3)} 。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)、視神経炎の急性期に対する大量療法 (200mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上) 延期すること ^{2) 3)} 。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) に対する大量療法 (200mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上) 延期すること ^{2) 3)} 。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。											
<p>4. 副作用 ベニロンの承認時まで及びベニロン、献血ベニロン-I の使用成績調査等の総症例 14,588 例中 579 例 (3.97%) に副作用が認められており、<u>効能・効果別の副作用発現状況は次のとおりである。</u> 1) ~ 7) (略) 8) <u>視神経炎の急性期:</u> <u>29 症例中 20 例 (69.0%) に副作用が認められた。</u> <u>主な副作用は、頭痛 7 件 (24.1%)、白血球数減少 6 件 (20.7%)、ALT (GPT) 上昇 5 件 (17.2%)、AST (GOT) 上昇 5 件 (17.2%)、肝機能検査異常 2 件 (6.9%)、発疹 2 件 (6.9%)、倦怠感 2 件 (6.9%)、発熱 2 件 (6.9%) 等であった。(承認時)</u> なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における (以下、略)</p>	<p>4. 副作用 ベニロンの承認時まで及びベニロン、献血ベニロン-I の使用成績調査等の総症例 14,559 例中 559 例 (3.84%) に副作用が認められており、<u>効能・効果別の副作用発現状況は次のとおりである。</u> 1) ~ 7) (略) なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における (以下、略)</p>												

改訂後 (____: 下線部改訂)						改訂前																								
【臨床成績】 1. 臨床効果 (1)～(7) (略) (8) 視神経炎の急性期： ステロイドパルス療法により効果不十分な視神経炎患者 ^{注1)} 32例に対し、本剤 400mg/kg/日を5日間投与又はステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000mg/日を3日間点滴静注） ^{注2)} を実施した。その結果、投与開始2週間後の視力（logMAR 値）の変化量は、本剤群 -0.631、ステロイドパルス群 -0.280、群間差は -0.352 であった（表3）。また、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の投与開始2週間後の視力（logMAR 値）の変化量は、表4のとおりであった ¹³⁾ 。 注1) 視神経炎の発症後にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000mg/日を3日間点滴静注）を1クール実施し、ステロイドパルス療法開始7日後の logMAR 値が 1.0 を超え、かつステロイドパルス療法開始前と比較して logMAR 値 0.3 以上の改善を認めない患者 注2) ステロイドパルス群には、ステロイドパルス療法開始2週間後の有効性評価終了後に本剤 400mg/kg/日を5日間投与した。 表3 投与開始前に対する投与開始2週間後の logMAR 値の変化量						【臨床成績】 1. 臨床効果 (1)～(7) (略)																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>投与開始前</th> <th>投与開始2週間後</th> <th>logMAR 値の変化量^{a) b)}</th> <th>群間差 [95%信頼区間]^{b)}</th> <th>p 値^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 (16例)</td> <td>1.859±0.271</td> <td>1.163±0.685</td> <td>-0.631±0.179</td> <td rowspan="2">-0.352 [-0.850, 0.147]</td> <td rowspan="2">0.160</td> </tr> <tr> <td>ステロイドパルス (16例)</td> <td>1.914±0.159</td> <td>1.548±0.713</td> <td>-0.280±0.185</td> </tr> </tbody> </table> <p> 平均値±標準偏差 a) 最小二乗平均値±標準誤差 b) スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陰性・陽性を因子とする分散分析モデルによる </p> 表4 投与開始前に対する投与開始2週間後の抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の logMAR 値の変化量						投与群	投与開始前	投与開始2週間後	logMAR 値の変化量 ^{a) b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b)}	本剤 (16例)	1.859±0.271	1.163±0.685	-0.631±0.179	-0.352 [-0.850, 0.147]	0.160	ステロイドパルス (16例)	1.914±0.159	1.548±0.713	-0.280±0.185									
投与群	投与開始前	投与開始2週間後	logMAR 値の変化量 ^{a) b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b)}																									
本剤 (16例)	1.859±0.271	1.163±0.685	-0.631±0.179	-0.352 [-0.850, 0.147]	0.160																									
ステロイドパルス (16例)	1.914±0.159	1.548±0.713	-0.280±0.185																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="3">抗AQP4抗体陽性</th> <th colspan="3">抗AQP4抗体陰性</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>logMAR 値の変化量</th> <th>群間差 [95%信頼区間]</th> <th>例数</th> <th>logMAR 値の変化量</th> <th>群間差 [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td>11例</td> <td>-0.936±0.705</td> <td rowspan="2">-0.605 [-1.210, 0.001]</td> <td>5例</td> <td>-0.168±0.184</td> <td rowspan="2">0.302 [-0.981, 1.585]</td> </tr> <tr> <td>ステロイドパルス</td> <td>12例</td> <td>-0.332±0.692</td> <td>4例</td> <td>-0.470±0.824</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p>						投与群	抗AQP4抗体陽性			抗AQP4抗体陰性			例数	logMAR 値の変化量	群間差 [95%信頼区間]	例数	logMAR 値の変化量	群間差 [95%信頼区間]	本剤	11例	-0.936±0.705	-0.605 [-1.210, 0.001]	5例	-0.168±0.184	0.302 [-0.981, 1.585]	ステロイドパルス	12例	-0.332±0.692	4例	-0.470±0.824
投与群	抗AQP4抗体陽性			抗AQP4抗体陰性																										
	例数	logMAR 値の変化量	群間差 [95%信頼区間]	例数	logMAR 値の変化量	群間差 [95%信頼区間]																								
本剤	11例	-0.936±0.705	-0.605 [-1.210, 0.001]	5例	-0.168±0.184	0.302 [-0.981, 1.585]																								
ステロイドパルス	12例	-0.332±0.692		4例	-0.470±0.824																									

なお、【薬効薬理】【承認条件】【主要文献】の詳細は改訂添付文書を参照ください。

3. 改訂理由（自主改訂：効能・効果追加に基づく改訂）

「視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）」の効能・効果及び用法・用量が追加承認されたことに伴い、使用上の注意の関連個所に注意事項を追記いたしました。

また、副作用の項における副作用発生状況の概要を更新し、臨床成績の項に臨床試験成績を追記いたしました。

【使用上の注意】の改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（DSU）No. 286 に掲載される予定です。

最新の添付文書情報は PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）に掲載されます。あわせてご利用ください。

製造販売 **KMバイオロジクス株式会社**
 熊本市北区大窪一丁目6番1号

販売 **帝人ファーマ株式会社**
 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

本件に関するお問い合わせは、医薬情報担当者、もしくは下記にお願いいたします。

お問い合わせ先：帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ フリーダイヤル 0120-189-315

2019年12月作成
 第121号