

ギラン・バレー症候群における 献血ベニロン®-Iの使用成績調査結果報告

一般財団法人化学及血清療法研究所 医薬安全管理部
帝人ファーマ株式会社 信頼性保証部門 医薬医療情報部

DRUG USE INVESTIGATION REPORT ON THE OUTCOME OF KENKETSU VENILON®-I FOR GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME

The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute,
Pharmacovigilance Department

TEIJIN PHARMA LIMITED,
Compliance Division, Medical & Pharmaceutical Information Department

Summary

After receiving approval for our product Kenketsu Venilon®-I for its use for Guillain-Barré syndrome, we've gathered information on its use for Guillain-Barré syndrome (GBS) for ten years, analyzed it, and evaluated safety and efficacy of the product.

Regarding safety, 380 out of 1,184 subjects whose data were analyzed for safety had had 696 cases of side effects; the rate of side effect occurrence was 32.1% (380/1,184). The rate of side effect occurrence per administration (hereafter referred to as episode) was 30.5% (356/1,169) for the first episodes and 24.7% (41/166) for the recurrent episodes. Readministration wasn't associated with side effect increase.

The frequent side effects in our investigation were increased alanine aminotransferase (ALT) (n=90), liver dysfunction (n=89), increased aspartate aminotransferase (AST) (n=77), and leukopenia (n=35).

Out of the 696 cases of side effects, 48 cases in 41 patients were serious; the rate of serious side effect occurrence was 3.5% (41/1,184). Frequent serious side effects, were aseptic meningitis (n=6), liver dysfunction (n=6), leukopenia (n=5), and neutropenia (n=5).

We used two measurements--1) the rate of improvement by more than one Hughes functional grade (hereafter referred to as improvement rate) and 2) the number of days needed to improve one grade of functional grade (50% estimates based on Kaplan-Meier Curve, hereafter referred to as number of days till improvement)-- and evaluated efficacy by episodes.

The improvement rate for first episodes was 69.4% (761/1,097), and the number of days till improvement for the first episodes was 12. The improvement rate for recurrent episodes was 53.8% (84/156), and the number of days till improvement for the recurrent episodes was more than 28. The outcome of the first episodes was better than the one of recurrent episodes. By age groups, the improvement rate for the first episodes was 84.9% (45/53) for children, 72.6% (571/786) for adults, and 55.9% (143/256) for elderlies, and the number of days till improvement was 7 for children, 11 for adults, and 21 for elderlies. The improvement rate during our clinical trial was 81.8% (9/11) for children and 60.9% (14/23) for adults for first episodes, and the number of days till improvement was 10 for children and 14 for adults. Therefore, efficacy of this Drug Use Investigation was almost equivalent to the one of the clinical trial.

要 旨

献血ベニロン®-Iがギラン・バレー症候群（GBS）に対する効能を取得後、10年間に収集された使用成績調査票を集計・解析し、安全性および有効性を評価した。

安全性に関する検討では、安全性解析対象症例1,184例のうち380例に696件の副作用が認められ、副作用発現症例率は32.1%（380/1,184）であった。投与毎（以下、エピソード）での副作用発現率は、初回投与エピソード30.5%（356/1,169）、再投与エピソード24.7%（41/166）であり、再投与による副作用発現率の上昇は認められなかった。

主な副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）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（AST）増加77件、白血球数減少35件であった。

副作用696件のうち、重篤な副作用は41例48件で、重篤な副作用発現症例率は3.5%（41/1,184）、主なものは無菌性髄膜炎6件、肝機能異常6件、白血球数減少5件、好中球数減少5件であった。

有効性評価には、①Hughes運動機能尺度（Functional Grade；FG）1段階以上改善率（以下、改善率）と②FG1段階改善日数（Kaplan-Meier曲線による50%推定値、以下、改善日数）の2通りの指標を用い、エピソード別に評価した。

初回投与エピソードの改善率は69.4%（761/1,097）、改善日数は12日、再投与エピソードの改善率は53.8%（84/156）、改善日数は28日以上であり、再投与エピソードに比べて初回投与エピソードの方が、より良好な結果であった。初回投与エピソードでの年齢別の改善率は、小児84.9%（45/53）、成人72.6%（571/786）、高齢者55.9%（143/256）、改善日数は小児7日、成人11日、高齢者21日であった。今回の調査結果による有効性は、臨床試験の初回投与エピソードにおける改善率：小児81.8%（9/11）、成人60.9%（14/23）、および改善日数：小児10日、成人14日と比べて、ほぼ同等であった。

はじめに

ギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome；GBS）は、急性に発症する四肢の筋力低下、腱反射の低下または消失を主徴とする多発性ニューロパチーである。GBSは末梢神経の髄鞘が一次的に障害される脱髄性ニューロパチーであると考えられてきたが、軸索が障害される軸索性ニューロパチーが1980年代に報告¹⁾²⁾され、それ以降は、脱髄型と軸索性の二大病型に大別されるようになった。欧米におけるGBSの90%以上は脱髄型であるのに対して、わが国における脱髄型と軸索性の頻度はほぼ同程度と推定されており、欧米との病型の違いから静注用免疫グロブリン（以下、IVIg）療法の有効性に対する高い関心が寄せられている。本邦でのGBSの発症率は、厚生省免疫性神経疾患調査研究班の全国調査結果（1999年公表）において10万人あたり1.15人であったと報告されている³⁾。また、発症の原因については明確になっていないが、上気道感染や下痢などの先行感染が多いことが知られており、その原因菌の一つとして*Campylobacter jejuni*が注目され、その菌体成分と末梢神経構成成分であるガングリオシドGM1との分子相同性（交差抗原性）に基づく、アレルギー性あるいは自己免疫性の機序

によって末梢神経が障害されることが示唆されている⁴⁾⁵⁾。

従来GBSの治療には、副腎皮質ステロイド療法が用いられてきたが、近年公表された臨床試験成績では、経口または静注によるステロイド薬単独使用での有効性は乏しかったと報告されている⁶⁾。GBSの治療方法としては、1978年Brettleらが血漿交換（以下、PE）療法の有効性を報告後⁷⁾、いくつかの大規模臨床試験が実施され⁸⁾⁹⁾、GBSに対するPE療法の有効性が確立されている。

GBSに対するIVIg療法については、1992年オランダにおいてPE療法を対照とした無作為割付比較試験が実施され、IVIg療法の有用性はPE療法に比べて同等以上だったとの報告がある¹⁰⁾。国内においてもPE療法を対照とした献血ベニロン®-I（以下、本剤）によるIVIg療法の第Ⅲ相比較臨床試験、および小児GBS患者を対象にした第Ⅲ相一般臨床試験が実施された。第Ⅲ相比較臨床試験では、本剤投与4週後のFG改善率は60.9%、FG1段階改善に要する改善日数は14日であった。一方、PE療法の改善率は65%、改善日数は20日であり、本剤によるIVIg療法はPE療法と同等の成績であった¹¹⁾。また、小児の第Ⅲ相一般臨床試験においても、本剤投与4週後のFG改善率は81.8%、改善日数は10

表1 FG判定基準

| | Hughes の Functional Grade | 乳幼児用の改訂 Functional Grade |
|----|------------------------------------|--------------------------------|
| 0度 | 健康 | 健康 |
| 1度 | 軽微な神経症状で、走ることは可能 | 軽微な神経症状で、上下肢の粗大運動は可能 |
| 2度 | 歩行器、杖あるいは支えなしで5m以上歩行可能であるが、走ることは不能 | 短時間ならば支えなしで立位（発症前に立位不能児では座位）可能 |
| 3度 | 歩行器、杖を用いて、あるいは支えなしで5mの歩行が可能 | 下肢の粗大運動は可能だが、支えなしで立位（または座位）不能 |
| 4度 | ベッド上あるいは椅子に限定 | 下肢の粗大運動が不能で、ベッド上臥床のみ |
| 5度 | 換気補助を要する | 換気補助を要する |
| 6度 | 死亡 | 死亡 |

日と、良好な成績であった¹²⁾。

第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験における本剤の副作用は、65例中に30例77件発現し、副作用発現症例率は46.2% (30/65)であった。そのうち臨床検査値の異常が24例55件と、71.4% (55/77)を占めていた。

これらの成績から本剤は、2000年12月12日に「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」に対する効能・効果、および「1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400 mg/kg 体重を5日間点滴静注又は直接静注する」の用法・用量が承認された。

今日、IVIg療法は、特別な設備等も必要なく実施できることからGBS治療の第一選択とされており、小児、高齢者、低体重、自律神経障害、循環不全、全身感染症を合併するGBS患者において優先的に使用されている¹³⁾。

本剤は、1996年4月に希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）に指定され、承認後10年の再審査期間（2000年12月12日～2010年12月11日）が設定されたことから、約10年間（2000年12月12日～2010年9月30日）の使用成績調査を実施し、2011年3月に再審査申請を行った。

本調査に関しては、2006年に5年間の使用成績調査結果に基づく中間報告を行ったが¹⁴⁾、今回の調査終了に伴い使用成績調査で収集した全症例における調査結果を報告する。

調査方法

本調査は、厚生労働省に提出した基本計画書およ

び実施計画書に基づき、GPMSP省令を遵守して実施した。また、本調査は中央登録方式により実施し、観察期間は本剤投与開始から4週間とした。

評価方法

解析には、SAS System 9.1.3 BaseSAS SAS/STATを使用し、有意水準は両側5%とした。2群間の検定はFisher直接確率法、多群間の検定はWilcoxon 2標本検定または χ^2 検定、傾向検定はCochran-Armitage検定により実施し、不明・未記載の症例またはエピソードは解析から除外した。副作用のコーディングには、MedDRA/J version13.1を使用した。

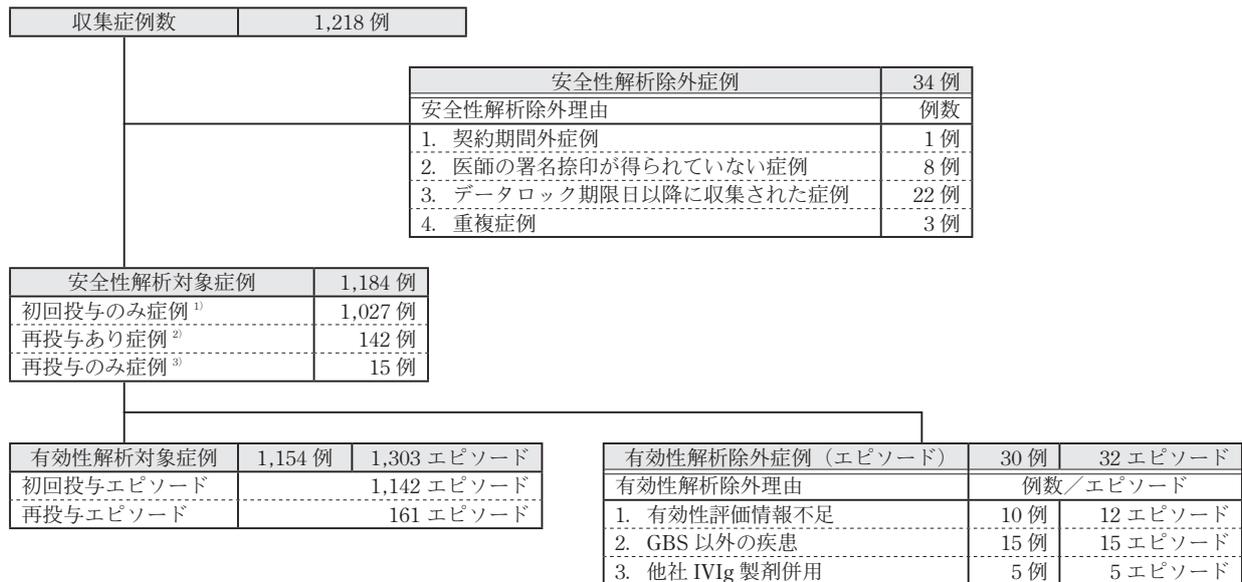
1. 安全性評価

安全性評価においては、有害事象（臨床検査値異常を含む）のうち、本剤との因果関係が否定されないもの（因果関係不明を含む）を本剤の副作用とした。副作用の種類・重篤性等について集計・評価するとともに、安全性に影響を及ぼす可能性がある次の16項目の患者背景因子について検討した。

①性別、②妊娠の有無、③診療区分、④年齢、⑤発症病日、⑥先行感染症の有無、⑦基礎疾患・合併症の有無、⑧腎機能障害の有無、⑨肝機能障害の有無、⑩アレルギー歴の有無、⑪前治療歴の有無、⑫併用薬剤の有無、⑬併用療法の有無、⑭本剤投与直前のFG、⑮総投与期間、⑯1日平均投与量

2. 有効性評価

有効性については、同一症例で複数のエピソードが存在する場合があります、その場合エピソード毎に評価を行うことから、症例単位ではなくエピソード単



- ¹⁾ 本調査開始時点において本剤を含む免疫グロブリン療法の前治療歴がなく、かつ本剤投与後に再投与が行われなかった症例
²⁾ 本調査開始時点において本剤を含む免疫グロブリン療法の前治療歴がなく、かつ本剤投与後1年以内に再投与が行われた症例
³⁾ 本調査開始時点において本剤を含む免疫グロブリン療法の前治療歴がある症例

なお、本調査開始後に本剤投与から1年以上経過後に改めて本剤を投与した場合は、初回投与として取り扱った。

図1 使用成績調査の症例構成

位で評価した。有効性の評価時期については、本剤投与4週間時点のFG評価を基本としたが、4週間以内に退院した場合は、退院時の評価を採用した。また、投与4週間後に複数回の評価がされている場合は、投与4週後に近い評価日のFG評価を採用した。FGは、Hughesの判定基準¹⁵⁾および乳幼児用改訂FG基準により判定した(表1)。

有効性評価にはFG1段階以上改善率とFG1段階改善日数の2通りの指標を用いた。

改善率は、投与前後のFGを比較して投与後のFGが改善したものを「改善」、変化が認められないものを「不変」、悪化したものを「悪化」と判定し、不明・未記載を集計から除外し、

改善率 = 「改善」 / (「改善」 + 「不変」 + 「悪化」) とした。

改善率は、FG1段階以上改善率だけでなく、本剤投与による著効例の割合についても評価するため、FG2段階以上改善率およびFG3段階以上改善率についても初回投与エピソードおよび再投与エピソード別に集計・解析した。

また、本剤の適応は、「急性増悪期で歩行困難な重症例」とされており、この定義からはFG3以上が該当すると考えられるが、本剤投与前のFGが

FG3以上だけでなく、FG1およびFG2を加えた群でも集計・解析した。FG1段階改善日数については、FGの1段階改善に要した日数の50%推定値(Kaplan-Meier曲線による50%推定値)により評価した。

なお、FG1段階以上改善率では、有効性解析対象の1,303エピソードから評価情報不足の50エピソードを除外した1,253エピソードを対象に、FG1段階改善日数では、評価情報不足の5エピソードを除外した1,298エピソードを対象に集計・解析した。

調査結果概要および解析対象

今回の使用成績調査における症例構成を図1に示す。本調査では、131施設と市販後調査に関する契約を締結し、113施設(神経内科94施設、小児科19施設)から調査票1,270票(1,218症例)を収集した。このうち安全性解析では、34例(契約期間外症例1例、医師署名捺印不足症例8例、データロック日以降の収集症例22例、重複症例3例)を除外した1,184例(1,335エピソード)を安全性解析対象症例とした。また、有効性解析では、30例32エピソード(有効性評価情報不足10例12エピソード)

ソード, GBS以外の疾患15例15エピソード, 他社IVIg製剤併用5例5エピソード)を除外した1,154例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)を有効性解析対象症例とした。

集計・解析結果および考察

本稿に掲載された調査結果は, 再審査申請添付資料および審査過程における照会事項の回答から抜粋したものであるが, 「7. 再投与症例における有効性」から「11. ステロイドパルス療法併用による改善率」の項目については, これらとは別に新たに集計・解析した。

I. 安全性

1. 患者背景の要因分布

安全性解析対象症例1,184例, 1,335エピソード(初回投与1,169エピソード, 再投与166エピソード)の患者背景を表2に示す。

2. 副作用・感染症の発現状況

承認時および使用成績調査における副作用の発現状況を表3に示す。使用成績調査では, 安全性解析対象症例1,184例のうち380例に696件の副作用が認められ, 副作用発現症例率は32.1%(380/1,184)であった。承認前後の比較については, 承認前の症例数が少なく単純な比較はできないが, 承認時までの副作用発現症例率46.2%(30/65)と比べて低い値であった。

(1) 重篤な副作用

本調査において重篤な副作用は41例48件認められ, 重篤な副作用発現症例率は3.5%(41/1,184)であった。発現した主な副作用は, 無菌性髄膜炎6件, 肝機能異常6件, 白血球数減少5件, 好中球数減少5件であった。重篤な副作用48件の転帰の内訳は, 回復27件, 軽快14件, 死亡4件, 後遺症1件, 不明2件であった。

(2) 未知の副作用

本調査において, 添付文書の「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は84例114件であった。このうち, 重篤な副作用は7例10件(代謝性アシドーシス1例2件, 痙攣, くも膜下出血・心肺停止・低酸素性虚血性脳症, 可逆性後白質脳症症候群, 抗利尿ホルモン不適合分泌, 上部消化管出

血, 硬膜下血腫各1件)であった。本調査における未知・重篤な副作用を表4に示す。

(3) 症例別およびエピソード別副作用発現状況

初回投与のみ症例, 再投与あり症例, 再投与のみ症例(各症例の区分については, 図1使用成績調査の症例構成の脚注参照)における症例別副作用発現状況を表5に示す。症例別副作用発現症例率は, 初回投与のみ症例31.0%(318/1,027), 再投与あり症例40.8%(58/142), 再投与のみ症例26.7%(4/15)であり, 再投与あり症例で高かった。重篤な副作用発現症例率は, 初回投与のみ症例2.8%(29/1027), 再投与あり症例8.5%(12/142), 再投与のみ症例0%(0/15)であった。

再投与あり症例の副作用発現症例率40.8%(58/142)は, 同一症例の中で初回投与, 再投与または再々投与がある場合, いずれかの投与で副作用が発現した時に副作用発現症例として集計した数値である。再投与あり症例をエピソード毎に分類した場合, 表6に示すように1回目投与時が26.8%(38/142), 2回目投与時が26.1%(37/142)であり, 初回投与のみ症例の31.0%と大きな差はなく, 再投与による副作用発現率の上昇は認められなかった。

(4) 発現頻度の高い主な副作用

本調査において発現頻度の高い主な副作用は, ALT増加90件, 肝機能異常89件, AST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18件, 発疹18件, 発熱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。

① 肝胆道系関連副作用

本調査の中で最も多かった副作用は肝胆道系に関するものであり, ALT増加90件(7.6%), 肝機能異常89件(7.5%), AST増加77件(6.5%), 肝障害18件(1.5%), 肝酵素上昇6件(0.5%), 肝機能検査異常4件(0.3%), 血中ビリルビン増加1件(0.1%), γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GTP)増加1件(0.1%)であった。肝胆道系副作用の発現症例率は17.3%(205/1,184)であり, そのうち重篤と判定されたものは8例で, その転帰は全て回復または軽快であった(表7)。

GBSにおけるIVIg療法後の肝機能異常について

表2 患者背景一覧

| 要 因 | | 安全性解析対象症例 | 初回投与エピソード | 再投与エピソード |
|----------------------------------|------------------|---------------|---------------|--------------|
| | | 症例数 (構成比) | エピソード数 (構成比) | エピソード数 (構成比) |
| 全 体 | | 1,184 — | 1,169 — | 166 — |
| 性 別 | 男 | 715 (60.4%) | 707 (60.5%) | 107 (64.5%) |
| | 女 | 469 (39.6%) | 462 (39.5%) | 59 (35.5%) |
| 妊娠の有無 | 無 | 460 (98.1%) | 454 (98.3%) | 56 (94.9%) |
| | 有 | 5 (1.1%) | 4 (0.9%) | 2 (3.4%) |
| | 不明・未記載 | 4 (0.9%) | 4 (0.9%) | 1 (1.7%) |
| 診療区分 | 入院 | 1,108 (93.6%) | 1,093 (93.5%) | 161 (97.0%) |
| | 外来 | 29 (2.4%) | 29 (2.5%) | 2 (1.2%) |
| | 入院・外来 | 40 (3.4%) | 40 (3.4%) | 3 (1.8%) |
| | 不明・未記載 | 7 (0.6%) | 7 (0.6%) | 0 — |
| 年 齢 | 15歳以下 | 55 (4.6%) | 54 (4.6%) | 7 (4.2%) |
| | 16歳～65歳未満 | 861 (72.7%) | 847 (72.5%) | 115 (69.3%) |
| | 65歳以上 | 266 (22.5%) | 266 (22.8%) | 44 (26.5%) |
| | 不明・未記載 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 — |
| 発症病日 (発症日から 本剤投与までの 日数) | 7日未満 | 553 (46.7%) | 552 (47.2%) | 62 (37.3%) |
| | 7日～14日未満 | 356 (30.1%) | 352 (30.1%) | 56 (33.7%) |
| | 14日～21日未満 | 138 (11.7%) | 138 (11.8%) | 18 (10.8%) |
| | 21日以上 | 99 (8.4%) | 91 (7.8%) | 22 (13.3%) |
| | 不明・未記載 | 38 (3.2%) | 36 (3.1%) | 8 (4.8%) |
| 先行感染症の有無 | 無 | 229 (19.3%) | 227 (19.4%) | 33 (19.9%) |
| | 有 | 829 (70.0%) | 819 (70.1%) | 106 (63.9%) |
| | 不明・未記載 | 126 (10.6%) | 123 (10.5%) | 27 (16.3%) |
| 基礎疾患・ 合併症の有無 | 無 | 632 (53.4%) | 624 (53.4%) | 78 (47.0%) |
| | 有 | 543 (45.9%) | 536 (45.9%) | 88 (53.0%) |
| | 不明・未記載 | 9 (0.8%) | 9 (0.8%) | 0 — |
| 腎機能障害の有無 | 無 | 1,156 (97.6%) | 1,141 (97.6%) | 160 (96.4%) |
| | 有 | 19 (1.6%) | 19 (1.6%) | 6 (3.6%) |
| | 不明・未記載 | 9 (0.8%) | 9 (0.8%) | 0 — |
| 肝機能障害の有無 | 無 | 1,072 (90.5%) | 1,060 (90.7%) | 149 (89.8%) |
| | 有 | 103 (8.7%) | 100 (8.6%) | 17 (10.2%) |
| | 不明・未記載 | 9 (0.8%) | 9 (0.8%) | 0 — |
| アレルギー歴の有無 | 無 | 1,076 (90.9%) | 1,061 (90.8%) | 150 (90.4%) |
| | 有 | 72 (6.1%) | 72 (6.2%) | 12 (7.2%) |
| | 不明・未記載 | 36 (3.0%) | 36 (3.1%) | 4 (2.4%) |
| 前治療歴の有無 | 無 | 1,029 (86.9%) | 1,029 (88.0%) | 61 (36.7%) |
| | 有 | 150 (12.7%) | 135 (11.5%) | 105 (63.3%) |
| | 不明・未記載 | 5 (0.4%) | 5 (0.4%) | 0 — |
| 併用薬剤の有無 | 無 | 289 (24.4%) | 287 (24.6%) | 41 (24.7%) |
| | 有 | 895 (75.6%) | 882 (75.4%) | 125 (75.3%) |
| 併用療法の有無 | 無 | 646 (54.6%) | 647 (55.3%) | 55 (33.1%) |
| | 有 | 538 (45.4%) | 522 (44.7%) | 111 (66.9%) |
| 本剤投与直前のFG | 1度 | 61 (5.2%) | 60 (5.1%) | 6 (3.6%) |
| | 2度 | 226 (19.1%) | 226 (19.3%) | 16 (9.6%) |
| | 3度 | 271 (22.9%) | 268 (22.9%) | 24 (14.5%) |
| | 4度 | 477 (40.3%) | 472 (40.4%) | 70 (42.2%) |
| | 5度 | 145 (12.2%) | 140 (12.0%) | 50 (30.1%) |
| | 不明・未記載 | 4 (0.3%) | 3 (0.3%) | 0 — |
| 総投与期間 ¹⁾ | 5日未満 | 51 (4.3%) | 53 (4.5%) | 16 (9.6%) |
| | 5日以上 | 1,133 (95.7%) | 1,116 (95.5%) | 148 (89.2%) |
| | 不明・未記載 | 0 — | 0 — | 2 (1.2%) |
| 1日平均投与量 (/kg 体重) | 400 mg 未満 | 194 (16.4%) | 192 (16.4%) | 29 (17.5%) |
| | 400 mg～800 mg 未満 | 975 (82.3%) | 964 (82.5%) | 133 (80.1%) |
| | 800 mg 以上 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 — |
| | 不明・未記載 | 13 (1.1%) | 11 (0.9%) | 4 (2.4%) |

¹⁾ 総投与期間は、各投与情報の「投与終了日－投与開始日＋1」の累積として算出

表3 承認時および使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧

| 調査種別 | 承認時迄の状況 | 使用成績調査 | 合計 | 副作用等の種類 ^{a)} | 発現症例(件数)率(%) | 副作用等の種類 | 発現症例(件数)率(%) |
|-----------------------|--------------|--------|-------|-----------------------|--------------|------------|--------------|
| ① 調査施設数 ¹⁾ | 34 | 112 | 130 | 感染症及び寄生虫症 | 1 (0.1) | 皮膚及び皮下組織障害 | 1 (0.1) |
| ② 調査症例数 | 65 | 1,184 | 1,249 | * 尿路感染 | 1 (0.1) | 丘疹性皮膚 | 1 (0.1) |
| ③ 副作用等の発現症例数 | 30 | 380 | 410 | 血液及びリンパ系障害 | 1 (1.5) | そう痒性皮膚 | 1 (0.1) |
| ④ 副作用等の発現件数 | 77 | 696 | 773 | 貧血 | 7 (0.6) | 小水疱性皮膚 | 1 (0.1) |
| ⑤ 副作用等の発現症例率 | 46.2% | 32.1% | 32.8% | * 播種性血管内凝固 | 1 (0.1) | 蕁麻疹 | 3 (0.3) |
| 副作用等の種類 ^{a)} | 発現症例(件数)率(%) | | | 発現症例(件数)率(%) | | | |
| 感染症及び寄生虫症 | 1 (0.1) | | | 皮膚及び皮下組織障害 (左欄の続き) | | | |
| * 尿路感染 | 1 (0.1) | | | * 血管性紫斑病 | | | |
| 血液及びリンパ系障害 | 1 (1.5) | | | * 中毒性皮膚 | | | |
| 貧血 | 7 (0.6) | | | 色素沈着障害 | | | |
| * 播種性血管内凝固 | 1 (0.1) | | | 筋骨格系及び結合組織障害 | | | |
| 白血球減少症 | 1 (0.1) | | | * 関節痛 | | | |
| * 汎白血球減少症 | 1 (0.1) | | | * 背部痛 | | | |
| 免疫系障害 | 1 (0.1) | | | * 筋肉痛 | | | |
| * クリオグロブリン血症 | 1 (0.1) | | | * 四肢痛 | | | |
| 内分泌障害 | 2 (0.2) | | | * 筋骨格硬直 | | | |
| * 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 2 (0.2) | | | 腎及び尿路障害 | | | |
| 代謝及び栄養障害 | 4 (0.3) | | | 腎障害 | | | |
| * 高尿酸血症 | 1 (0.1) | | | 急性腎不全 | | | |
| * 代謝性アシドーシス | 2 (0.2) | | | 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | |
| 食欲減退 | 2 (0.2) | | | 胸痛 | | | |
| 精神障害 | 1 (0.1) | | | 悪寒 | | | |
| * 不眠症 | 1 (0.1) | | | 熱感 | | | |
| 神経系障害 | 6 (9.2) | | | 倦怠感 | | | |
| 脳梗塞 | 1 (0.1) | | | 発熱 | | | |
| * 痙攣 | 2 (0.2) | | | 腫脹 | | | |
| 頭痛 | 3 (4.6) | | | 臨床検査 | | | |
| 髄膜炎 | 1 (0.1) | | | 酵素検査 NEC | | | |
| 無菌性髄膜炎 | 16 (1.4) | | | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | | |
| * 感覚障害 | 2 (0.2) | | | 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | |
| * くも膜下出血 | 1 (0.1) | | | 血中アルカリホスファターゼ増加 | | | |
| * 一過性脳虚血発作 | 1 (0.1) | | | 血液学的検査 (血液型検査を含む) | | | |
| * 第7脳神経麻痺 | 1 (0.1) | | | * 白血球百分率異常 | | | |
| * 可逆性後白質脳症候群 | 1 (0.1) | | | 好酸球数増加 | | | |
| * 低酸素性虚血性脳症 | 1 (0.1) | | | 顆粒球数減少 | | | |
| 眼障害 | 1 (0.1) | | | * ヘマトクリット減少 | | | |
| * 羞明 | 1 (0.1) | | | * ヘマトクリット増加 | | | |
| 心臓障害 | 4 (0.3) | | | * ヘモグロビン減少 | | | |
| 急性心不全 | 1 (0.1) | | | * ヘモグロビン増加 | | | |
| うっ血性心不全 | 1 (0.1) | | | * リンパ球数減少 | | | |
| * 心肺停止 | 1 (0.1) | | | * リンパ球数増加 | | | |
| * 動悸 | 1 (0.1) | | | * 単球数増加 | | | |
| 血管障害 | 6 (0.5) | | | 好中球数減少 | | | |
| 高血圧 | 2 (0.2) | | | * 好中球数増加 | | | |
| ショック | 1 (0.1) | | | 血小板数減少 | | | |
| 深部静脈血栓症 | 1 (0.1) | | | * 血小板数増加 | | | |
| * 血管障害 | 2 (0.2) | | | * 血小板数増加 | | | |
| 四肢静脈血栓症 | 1 (0.1) | | | * 赤血球数減少 | | | |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 6 (0.5) | | | * 赤血球数増加 | | | |
| 急性肺水腫 | 1 (0.1) | | | * 赤血球連鎖形成存在 | | | |
| 咳嗽 | 1 (0.1) | | | * 網状赤血球数増加 | | | |
| * 鼻出血 | 1 (0.1) | | | 白血球数減少 | | | |
| 肺梗塞 | 1 (0.1) | | | * 白血球数増加 | | | |
| * 上気道の炎症 | 1 (0.1) | | | 好中球百分率減少 | | | |
| * 口腔咽頭痛 | 1 (0.1) | | | 単球百分率増加 | | | |
| 胃腸障害 | 1 (1.5) | | | リンパ球百分率増加 | | | |
| 腹部不快感 | 1 (0.1) | | | 肝胆道系検査 | | | |
| * 腹部膨満 | 1 (0.1) | | | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | | | |
| * 便秘 | 2 (0.2) | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | |
| * 下痢 | 2 (0.2) | | | * 血中ビリルビン増加 | | | |
| * 胃炎 | 2 (0.2) | | | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | | |
| 悪心 | 15 (1.3) | | | 肝機能検査異常 | | | |
| * 口内炎 | 1 (0.1) | | | 肝酵素上昇 | | | |
| * 上部消化管出血 | 1 (0.1) | | | 免疫学的及びアレルギー検査 | | | |
| 嘔吐 | 4 (0.3) | | | * 補体因子異常 | | | |
| 肝胆道系障害 | 105 (8.9) | | | * 補体因子増加 | | | |
| * 胆嚢炎 | 1 (0.1) | | | * 抗核抗体増加 | | | |
| * 胆石症 | 1 (0.1) | | | 神経学、特殊感覚及び精神医学的検査 | | | |
| 肝機能異常 | 89 (7.5) | | | * CSF細胞数増加 | | | |
| 肝障害 | 18 (1.5) | | | * CSF細胞数増加 | | | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 7 (10.8) | | | 蛋白及び化学的検査 NEC | | | |
| 水疱 | 1 (0.1) | | | * アルブミン・グロブリン比減少 | | | |
| * アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.1) | | | * C-反応性蛋白増加 | | | |
| 水疱性皮膚炎 | 1 (0.1) | | | * 総蛋白減少 | | | |
| 薬疹 | 1 (0.1) | | | * 総蛋白増加 | | | |
| 発汗障害 | 17 (1.4) | | | 腎尿路系検査及び尿検査 | | | |
| * 湿疹 | 1 (0.1) | | | 血中クレアチニン増加 | | | |
| 紅斑 | 1 (0.1) | | | 血中尿素増加 | | | |
| * 皮下出血 | 1 (0.1) | | | * 尿蛋白 | | | |
| * 手掌紅斑 ³⁾ | 2 (0.2) | | | * 尿中蛋白陽性 | | | |
| * 点状出血 | 1 (0.1) | | | * 尿検査異常 | | | |
| そう痒症 | 4 (0.3) | | | 傷害、中毒及び処置合併症 | | | |
| * 乾癬 | 1 (0.1) | | | * 硬膜下血腫 | | | |
| * 紫斑 | 1 (0.1) | | | | | | |
| * 膿疱性乾癬 | 1 (0.1) | | | | | | |
| 発疹 | 6 (9.2) | | | | | | |

¹⁾ 同一施設の異なる診療科は別施設として集計した。

²⁾ * : 使用上の注意から予測できない副作用

³⁾ 手掌紅斑の2例のうち1例は、発疹の随伴症状と考え既知判定

表4 使用成績調査における未知・重篤な副作用

| 症例番号 | 副作用名 | 性別 | 年齢 | 転帰 | 因果関係 |
|------|--------------|----|----|-----|------------|
| 1 | 痙攣 | 女 | 31 | 回復 | 関連不明 |
| 2 | 代謝性アシドーシス | 男 | 53 | 軽快 | 関連ないともいえない |
| | 代謝性アシドーシス | | | 死亡 | 関連ないともいえない |
| 3 | くも膜下出血 | 男 | 68 | 死亡 | 関連不明 |
| | 心肺停止 | | | 死亡 | 関連不明 |
| | 低酸素性虚血性脳症 | | | 死亡 | 関連不明 |
| 4 | 可逆性後白質脳症症候群 | 女 | 88 | 回復 | 多分関連あり |
| 5 | 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 男 | 67 | 回復 | 関連ないともいえない |
| 6 | 上部消化管出血 | 男 | 22 | 回復 | 関連不明 |
| 7 | 硬膜下血腫 | 男 | 74 | 後遺症 | 関連ないともいえない |

表5 症例別副作用発現状況

| 症例区分 | 対象 症例数 | 副作用 | | 重篤な副作用 | | |
|----------|-----------|------------|-----------|----------|----------|----|
| | | 発現症例数(率) | 発現件数 | 発現症例数(率) | 発現件数 | |
| 全症例 | 1,184 | 380(32.1%) | 696 | 41(3.5%) | 48 | |
| 初回投与のみ症例 | 1,027 | 318(31.0%) | 561 | 29(2.8%) | 33 | |
| 再投与あり症例 | 142 | 58(40.8%) | 130 | 12(8.5%) | 15 | |
| 内訳 | 2回投与症例 | 133 | 57(42.9%) | 129 | 11(8.3%) | 14 |
| | 3回投与症例 | 9 | 1(11.1%) | 1 | 1(11.1%) | 1 |
| 再投与のみ症例 | 15 | 4(26.7%) | 5 | 0(0.0%) | 0 | |

表6 エピソード別副作用発現状況

| エピソード区分 | 対象 エピソード数 | 副作用 | | 重篤な副作用 | | |
|--------------------|--------------|-------------|-----------|-------------|---------|---|
| | | 発現エピソード数(率) | 発現件数 | 発現エピソード数(率) | 発現件数 | |
| 全エピソード | 1,335 | 397(29.7%) | 696 | 42(3.1%) | 48 | |
| 初回投与エピソード | 1,169 | 356(30.5%) | 626 | 35(3.0%) | 41 | |
| 再投与エピソード | 166 | 41(24.7%) | 70 | 7(4.2%) | 7 | |
| 初回投与のみ症例 1回目投与時 | 1,027 | 318(31.0%) | 561 | 29(2.8%) | 33 | |
| 再投与あり 症例 | 1回目投与時 | 142 | 38(26.8%) | 65 | 6(4.2%) | 8 |
| | 2回目投与時 | 142 | 37(26.1%) | 65 | 7(4.9%) | 7 |
| | 3回目投与時 | 9 | 0(0.0%) | 0 | 0(0.0%) | 0 |
| 再投与のみ症例 1回目投与時 | 15 | 4(26.7%) | 5 | 0(0.0%) | 0 | |

は、オランダ¹⁶⁾とフランス¹⁷⁾のグループから、IVIg療法後に肝酵素異常の比率が増加すると報告されている。

一方、GBS同様にIVIgの大量投与が実施された

川崎病の2g/kg単回投与の使用成績調査¹⁸⁾では、肝機能異常0.8%、肝障害0.1%、ALT増加0.1%、AST増加0.2%と低い発現率であった。また、木村らが報告した慢性炎症性脱髄性多発根神経炎および

表7 肝胆道系関連副作用における重篤症例

| 症例番号 | 副作用名 | 性別 | 年齢 | ALT 値 (IU) ¹⁾ 投与前 / 投与後 | 処置 | 転帰 | 因果関係 |
|-----------------|----------------|----|----|---------------------------------------|---------------|----|------------|
| 1 | ALT 増加, AST 増加 | 男 | 27 | 24/ 181 | なし | 軽快 | 明らかに関連あり |
| 2 ²⁾ | 肝機能異常 | 男 | 27 | 41/ 709 | ネオミノファーゲンシー投与 | 回復 | 明らかに関連あり |
| 3 ²⁾ | 肝機能異常 | 男 | 6 | 18/1,118 | ネオミノファーゲンシー投与 | 回復 | 関連ないともいえない |
| 4 ²⁾ | 肝機能異常 | 男 | 50 | 58/ 561 | 抗生剤中止 | 軽快 | 関連ないともいえない |
| 5 | 肝機能異常 | 男 | 46 | 21/ 158 | ウルソ投与 | 軽快 | 多分関連あり |
| 6 | 肝機能異常 | 男 | 37 | 33/ 233 | ネオミノファーゲンシー投与 | 回復 | 多分関連あり |
| 7 ²⁾ | 肝機能検査異常 | 男 | 55 | 21/ 606 | なし | 回復 | 関連ないともいえない |
| 8 | 肝機能異常 | 男 | 54 | 143/ 434 | なし | 軽快 | 関連ないともいえない |

¹⁾ 本剤投与前の ALT 値 / 本剤投与後の ALT 最大値

²⁾ 医師判定は重篤ではなかったが、ALT の値が高いことから重篤と企業判定した。

表8 白血球数減少関連副作用における重篤症例

| 症例番号 | 副作用名 | 性別 | 年齢 | 白血球数 (/μL) ¹⁾ 投与前 / 投与後 | 好中球 (%) ¹⁾ 投与前 / 投与後 | 処置 | 転帰 | 因果関係 |
|------|--------|----|----|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------|----|----------|
| 1 | 好中球数減少 | 男 | 18 | 5,700/3,500 | 52.4/17.5 | なし | 不明 | 明らかに関連あり |
| 2 | 白血球数減少 | 女 | 67 | 8,300/1,300 | 84/17 | なし | 回復 | 多分関連あり |
| 3 | 好中球数減少 | 女 | 70 | 8,100/1,940 | 不明 /41.2 | なし | 回復 | 明らかに関連あり |
| 4 | 白血球数減少 | 男 | 34 | 11,700/1,100 | — | 本剤投与中止 | 回復 | 多分関連あり |
| 5 | 好中球数減少 | 女 | 29 | 8,400/2,700 | 70.3/27.1 | なし | 軽快 | 明らかに関連あり |
| 6 | 好中球数減少 | 男 | 72 | 2,600/1,500 | 54.8/26 | ノイトロジン投与 | 軽快 | 多分関連あり |
| 7 | 好中球数減少 | 女 | 39 | 7,200/2,000 | 72.6/23 | グラン投与 | 回復 | 多分関連あり |
| 8 | 白血球数減少 | 男 | 31 | 5,090/1,960 | 60.9/34 | なし | 回復 | 多分関連あり |
| 9 | 白血球数減少 | 女 | 54 | 5,800/1,900 | 62/38 | なし | 回復 | 明らかに関連あり |
| 10 | 白血球数減少 | 女 | 57 | 3,400/1,670 | 56.1/14.5 | 本剤投与中止 ノイトロジン投与 | 回復 | 多分関連あり |
| 11 | 白血球減少症 | 女 | 59 | 5,200/1,700 | 69/47 | グラン投与 | 回復 | 多分関連あり |

¹⁾ 本剤投与前の白血球数 / 本剤投与後の白血球数最小値, または本剤投与前の好中球比率 / 本剤投与後の好中球比率の最小値

多巣性運動ニューロパチーの使用成績調査¹⁹⁾では、肝機能異常 0.9%、肝障害 0.2%、ALT 増加 1.7%、AST 増加 1.4%であった。

GBS における本剤投与後の肝胆道系関連副作用は、GBS そのものの疾患（以下、原疾患）による要因と IVIg の大量投与による肝臓への負荷増大が要因として考えられるが、IVIg の大量投与にも拘らず、他の疾患では肝機能異常が増加していないことから、原疾患による要因が大きいと考えられた。

なお、本調査で報告された肝胆道系関連副作用の転帰は、一部に退院・転院等により転帰が不明の症

例もあるが、経過が確認できたものは全て回復または軽快しており、慢性化した症例は認められなかった。

② 白血球数減少関連副作用

肝胆道系関連副作用の次に多く認められた副作用は、白血球数減少関連の副作用であり、副作用発現症例率は 5.3% (63/1,184 例) であった。その内訳は、白血球数減少 35 件 (3.0%)、好中球数減少 27 件 (2.3%)、顆粒球数減少 3 件 (0.3%)、白血球百分率数異常 2 件 (0.2%)、好中球百分率減少 1 件 (0.1%)、白血球減少症 1 件 (0.1%)、リンパ球百

表9 患者背景別副作用発現状況(解析対象:全症例)

| 要 因 | | 対象症例数 | 副作用発現症例数(率) | 発現件数 | 検定結果 |
|----------------------------------|--------------------|-------|-------------|------|------------------------------|
| 全 症 例 | | 1,184 | 380 (32.1%) | 696 | |
| 性 別 | 男 | 715 | 233 (32.6%) | 457 | Fisher 直接確率法 p = 0.703 |
| | 女 | 469 | 147 (31.3%) | 239 | |
| 妊娠の有無 | 無 | 460 | 146 (31.7%) | 237 | Fisher 直接確率法 p = 1.000 |
| | 有 | 5 | 1 (20.0%) | 2 | |
| | 不明・未記載 | 4 | 0 (0.0%) | 0 | |
| 診療区分 | 入 院 | 1,108 | 354 (31.9%) | 644 | χ^2 検定 p = 0.110 |
| | 外 来 | 29 | 14 (48.3%) | 27 | |
| | 入院・外来 | 40 | 10 (25.0%) | 21 | |
| | 不明・未記載 | 7 | 2 (28.6%) | 4 | |
| 年齢 | 15歳以下 | 55 | 10 (18.2%) | 21 | χ^2 検定 p < 0.001 |
| | 16歳～65歳未満 | 861 | 307 (35.7%) | 576 | |
| | 65歳以上 | 266 | 63 (23.7%) | 99 | |
| | 不明・未記載 | 2 | 0 (0.0%) | 0 | |
| 発症病日 (発症日から 本剤投与まで の日数) | 7日未満 | 553 | 184 (33.3%) | 333 | Wilcoxon 2 標本検定 p = 0.158 |
| | 7日～14日未満 | 356 | 129 (36.2%) | 237 | |
| | 14日～21日未満 | 138 | 39 (28.3%) | 70 | |
| | 21日以上 | 99 | 22 (22.2%) | 45 | |
| | 不明・未記載 | 38 | 6 (15.8%) | 11 | |
| 先行感染症の 有無 | 無 | 229 | 69 (30.1%) | 120 | Fisher 直接確率法 p = 0.473 |
| | 有 | 829 | 272 (32.8%) | 510 | |
| | 不明・未記載 | 126 | 39 (31.0%) | 66 | |
| 基礎疾患・ 合併症の有無 | 無 | 632 | 218 (34.5%) | 419 | Fisher 直接確率法 p = 0.060 |
| | 有 | 543 | 159 (29.3%) | 272 | |
| | 不明・未記載 | 9 | 3 (33.3%) | 5 | |
| 腎機能障害の 有無 | 無 | 1,156 | 375 (32.4%) | 684 | Fisher 直接確率法 p = 0.047 |
| | 有 | 19 | 2 (10.5%) | 7 | |
| | 不明・未記載 | 9 | 3 (33.3%) | 5 | |
| 肝機能障害の 有無 | 無 | 1,072 | 346 (32.3%) | 639 | Fisher 直接確率法 p = 0.740 |
| | 有 | 103 | 31 (30.1%) | 52 | |
| | 不明・未記載 | 9 | 3 (33.3%) | 5 | |
| アレルギー歴の 有無 | 無 | 1,076 | 340 (31.6%) | 631 | Fisher 直接確率法 p = 0.602 |
| | 有 | 72 | 25 (34.7%) | 44 | |
| | 不明・未記載 | 36 | 15 (41.7%) | 21 | |
| 前治療歴の 有無 | 無 | 1,029 | 331 (32.2%) | 625 | Fisher 直接確率法 p = 1.000 |
| | 有 | 150 | 48 (32.0%) | 70 | |
| | 不明・未記載 | 5 | 1 (20.0%) | 1 | |
| 併用薬剤の 有無 | 無 | 289 | 68 (23.5%) | 127 | Fisher 直接確率法 p < 0.001 |
| | 有 | 895 | 312 (34.9%) | 569 | |
| 併用療法の 有無 | 無 | 646 | 187 (28.9%) | 352 | Fisher 直接確率法 p = 0.012 |
| | 有 | 538 | 193 (35.9%) | 344 | |
| 本剤投与 直前のFG | 1度 | 61 | 18 (29.5%) | 44 | Wilcoxon 2 標本検定 p = 0.893 |
| | 2度 | 226 | 82 (36.3%) | 143 | |
| | 3度 | 271 | 72 (26.6%) | 148 | |
| | 4度 | 477 | 163 (34.2%) | 285 | |
| | 5度 | 145 | 45 (31.0%) | 76 | |
| | 不明・未記載 | 4 | 0 (0.0%) | 0 | |
| 総投与期間 | 5日未満 | 51 | 23 (45.1%) | 29 | Fisher 直接確率法 p = 0.047 |
| | 5日以上 | 1,133 | 357 (31.5%) | 667 | |
| 1日平均投与量 (/kg 体重) | 400 mg 未満 | 194 | 60 (30.9%) | 107 | Wilcoxon 2 標本検定 p = 0.811 |
| | 400 mg ～ 800 mg 未満 | 975 | 314 (32.2%) | 579 | |
| | 800 mg 以上 | 2 | 0 (0.0%) | 0 | |
| | 不明・未記載 | 13 | 6 (46.2%) | 10 | |

表10 患者背景別副作用発現状況 (解析対象: 初回投与のみ症例)

| 要 因 | | 対象症例数 | 副作用発現症例数 (率) | 発現件数 | 検定結果 |
|-------------|--------------|-------|--------------|------|---------------------------|
| 全 症 例 | | 1,027 | 318 (31.0%) | 561 | |
| 年 齢 | 15 歳以下 | 48 | 9 (18.8%) | 16 | χ^2 検定 p < 0.001 |
| | 16 歳～ 65 歳未満 | 753 | 259 (34.4%) | 470 | |
| | 65 歳以上 | 224 | 50 (22.3%) | 75 | |
| | 不明・未記載 | 2 | 0 (0.0%) | 0 | |
| 併用薬剤の 有無 | 無 | 266 | 62 (23.3%) | 108 | Fisher 直接確率法 p = 0.002 |
| | 有 | 761 | 256 (33.6%) | 453 | |
| 併用療法の 有無 | 無 | 598 | 169 (28.3%) | 302 | Fisher 直接確率法 p = 0.029 |
| | 有 | 429 | 149 (34.7%) | 259 | |
| 総投与期間 | 5 日未満 | 50 | 23 (46.0%) | 29 | Fisher 直接確率法 p = 0.027 |
| | 5 日以上 | 977 | 295 (30.2%) | 532 | |

有意差が認められた項目のみ掲載

表11 患者背景別副作用発現状況 (解析対象: 初回投与エピソード)

| 要 因 | | 対象 エピソード数 | 副作用発現 エピソード数 (率) | 発現件数 | 検定結果 |
|--------------|--------------|--------------|---------------------|------|---------------------------|
| 全 症 例 | | 1,169 | 356 (30.5%) | 626 | |
| 年 齢 | 15 歳以下 | 54 | 10 (18.5%) | 19 | χ^2 検定 p < 0.001 |
| | 16 歳～ 65 歳未満 | 847 | 287 (33.9%) | 519 | |
| | 65 歳以上 | 266 | 59 (22.2%) | 88 | |
| | 不明・未記載 | 2 | 0 (0.0%) | 0 | |
| 腎機能障害の 有無 | 無 | 1,141 | 352 (30.9%) | 619 | Fisher 直接確率法 p = 0.012 |
| | 有 | 19 | 1 (5.3%) | 2 | |
| | 不明・未記載 | 9 | 3 (33.3%) | 5 | |
| 併用薬剤の 有無 | 無 | 287 | 66 (23.0%) | 118 | Fisher 直接確率法 p = 0.001 |
| | 有 | 882 | 290 (32.9%) | 508 | |
| 併用療法の 有無 | 無 | 647 | 180 (27.8%) | 329 | Fisher 直接確率法 p = 0.030 |
| | 有 | 522 | 176 (33.7%) | 297 | |
| 総投与期間 | 5 日未満 | 53 | 23 (43.4%) | 29 | Fisher 直接確率法 p = 0.046 |
| | 5 日以上 | 1,116 | 333 (29.8%) | 597 | |

有意差が認められた項目のみ掲載

分率増加1件 (0.1%), 単球百分率増加1件 (0.1%)であった。これらのうち重篤と判定されたものは11例であり, その転帰は, 不明の1例を除き回復または軽快であった (表8)。

これらの副作用を白血球数減少関連の副作用としてまとめた理由は, 白血球の約60%が顆粒球であり, その90%以上が好中球であることから, 白血球数減少を評価する場合は, 好中球数減少, 顆粒球数減少, 白血球百分率数異常, 好中球数減少に伴うリンパ球, 単球の比率増加も一連の現象として捉える方が適切と判断したためである。実際に本調査に

においても, 本剤投与後に白血球数, 好中球数, 顆粒球数が減少し, 好酸球, 好塩基球, リンパ球, 単球の比率が増加する傾向が認められた。

なお, 顆粒球数減少は, 骨髄の異常や顆粒球の破壊によるものではなく, 顆粒球が循環プール (血液) から辺縁プールに移行したことによる分布異常であることが動物実験結果¹⁹⁾²⁰⁾から示唆されている。好中球数の減少は感染症を引き起こす原因となるが, 本剤投与後の減少は循環プールから辺縁プールへの移行によるものであり, 末梢組織内には好中球が十分存在していることから臨床上の問題はない

表12 患者背景別副作用発現状況 (解析対象:再投与エピソード)

| 要 因 | | 対象 エピソード数 | 副作用発現 エピソード数 (率) | 発現件数 | 検定結果 |
|-----------------|-----------|--------------|---------------------|------|------------------------------|
| 全 症 例 | | 166 | 41 (24.7%) | 70 | |
| 年 齢 | 15歳以下 | 7 | 1 (14.3%) | 2 | χ^2 検定 p = 0.036 |
| | 16歳～65歳未満 | 115 | 35 (30.4%) | 57 | |
| | 65歳以上 | 44 | 5 (11.4%) | 11 | |
| 基礎疾患・ 合併症の有無 | 無 | 78 | 26 (33.3%) | 40 | Fisher 直接確率法 p = 0.019 |
| | 有 | 88 | 15 (17.0%) | 30 | |
| 本剤投与 直前のFG | 1度 | 6 | 3 (50.0%) | 7 | Wilcoxon 2 標本検定 p = 0.013 |
| | 2度 | 16 | 6 (37.5%) | 10 | |
| | 3度 | 24 | 7 (29.2%) | 11 | |
| | 4度 | 70 | 18 (25.7%) | 29 | |
| | 5度 | 50 | 7 (14.0%) | 13 | |

有意差が認められた項目のみ掲載

表13 併用薬剤の種類別副作用発現症例率

| 薬剤 コード | 併用薬剤の種類 | 対象 症例数 | 副作用発現症例数 (率) | オッズ比 (95%信頼区間) | 該当薬剤の有無 による検定結果 |
|-----------|---------------------------------|-----------|-----------------|-----------------------|--------------------|
| 3136 | ビタミンB12剤 | 385 | 133 (34.5%) | 1.047 (0.788 - 1.391) | p = 0.752 |
| 2325 | H2遮断剤 | 209 | 75 (35.9%) | 1.032 (0.733 - 1.453) | p = 0.857 |
| 2329 | その他の消化性潰瘍用剤 | 200 | 78 (39.0%) | 1.221 (0.861 - 1.731) | p = 0.262 |
| 2456 | プレドニゾロン系製剤 | 194 | 59 (30.4%) | 0.839 (0.592 - 1.187) | p = 0.321 |
| 2190 | その他の循環器官用薬 | 142 | 58 (40.8%) | 1.359 (0.911 - 2.025) | p = 0.132 |
| 3179 | その他の混合ビタミン剤 (ビタミンA・D混合製剤を除く) | 116 | 57 (49.1%) | 2.084 (1.385 - 3.137) | p < 0.001 |
| 1149 | その他の解熱鎮痛消炎剤 | 105 | 48 (45.7%) | 1.767 (1.145 - 2.728) | p = 0.010 |
| 2171 | 冠血管拡張剤 | 100 | 25 (25.0%) | 0.640 (0.394 - 1.040) | p = 0.072 |
| 2344 | 無機塩製剤 | 96 | 35 (36.5%) | 1.108 (0.701 - 1.751) | p = 0.659 |
| 1124 | ベンゾジアゼピン系製剤 | 89 | 32 (36.0%) | 1.044 (0.649 - 1.680) | p = 0.860 |

と推測された。

3. 安全性に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例1,184例を対象に、安全性に影響を及ぼす可能性のある要因(患者背景, 本剤の投与状況)について検討した。

集計・解析は, 全症例1,184例(表9), 初回投与のみ症例1,027例(表10), 再投与あり症例142例, 再投与のみ症例15例を対象に実施した。また, エピソード別に初回投与1,169エピソード(表11), 再投与166エピソード(表12)についても集計・解析した。

その結果, 全症例では, 年齢, 腎機能障害の有無, 併用薬剤の有無, 併用療法の有無, 総投与期間

において, 副作用発現症例率に有意差が認められた。初回投与のみ症例では, 年齢, 併用薬剤の有無, 併用療法の有無, 総投与期間において, 副作用発現症例率に有意差が認められた。再投与あり症例, 再投与のみ症例では, 全ての背景要因において副作用発現症例率に有意差は認められなかった。

初回投与エピソードの解析においては, 年齢, 腎機能障害の有無, 併用薬剤の有無, 併用療法の有無, 総投与期間で, 再投与エピソードの解析においては, 年齢, 基礎疾患・合併症の有無, 本剤投与直前のFGで有意差が認められた。

4. 相互作用

併用薬剤有群の副作用発現症例率は, 無群より高

表 14 副作用発現までの日数

| 発現までの日数 (日) ¹⁾ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5-7 | 8-35 | 不明 |
|---------------------------|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 発現件数 (構成比) | 17 (2.4%) | 41 (5.9%) | 62 (8.9%) | 66 (9.5%) | 83 (11.9%) | 143 (20.5%) | 281 (40.4%) | 3 (0.4%) |
| 累積発現件数 (累積構成比) | 17 (2.4%) | 58 (8.3%) | 120 (17.2%) | 186 (26.7%) | 269 (38.6%) | 412 (59.2%) | 693 (99.6%) | 696 (100.0%) |

¹⁾ 発現までの日数は、投与開始日を0日として計算した

表 15 副作用の転帰

| 副作用 転帰 | 全副作用 | 重篤な副作用 | 非重篤な副作用 |
|-----------|-------------|------------|-------------|
| | 件数 (構成比) | 件数 (構成比) | 件数 (構成比) |
| 回復 | 407 (58.5%) | 27 (56.3%) | 380 (58.6%) |
| 軽快 | 179 (25.7%) | 14 (29.2%) | 165 (25.5%) |
| 未回復 | 45 (6.5%) | 0 (0.0%) | 45 (6.9%) |
| 後遺症 | 1 (0.1%) | 1 (2.1%) | 0 (0.0%) |
| 死亡 | 4 (0.6%) | 4 (8.3%) | 0 (0.0%) |
| 不明・未記載 | 60 (8.6%) | 2 (4.2%) | 58 (9.0%) |

かったことから、併用頻度の高かった上位10薬剤(薬効分類4桁)について、多変量解析による副作用発現率について解析した(表13)。その結果、薬剤コード3179「その他の混合ビタミン剤(ビタミンA・D混合製剤を除く)」および、1149「その他の解熱鎮痛消炎剤」を併用した場合に副作用発現症例率が高い傾向が認められた。

5. 副作用の発現時期

本剤投与開始から副作用発現までの日数を表14に示す。副作用696件のうち17件(2.4%)が本剤投与開始日に、120件(17.2%)が2日以内に、412件(59.2%)が7日以内に、残り281件(40.4%)が本剤投与後8日以降に発現した。

6. 副作用の転帰

全副作用696件のうち回復は407件(58.5%)、軽快は179件(25.7%)であった。重篤な副作用48件のうち回復は27件(56.3%)、軽快は14件(29.2%)であり、死亡は2例4件(8.3%)、後遺症は1例1件(2.1%)あった(表15)。

なお、未回復および不明・未記載の多くは、退院、転院等でその後の経過を確認できなかったケースであった。

II. 有効性

有効性解析は、全てエピソード単位で実施した。

なお、調査票の前治療歴にIVIg(本剤または他剤)の記載があるものは、再投与エピソードとして取り扱った。

1. FG 群別 FG 1 段階以上改善率

初回投与エピソードと再投与エピソードのそれぞれについて、本剤投与前の各エピソードのFGをFG1以上(全エピソード)、FG2以上、FG3以上の3群に層別し、FG1段階以上改善率について集計・解析した(表16)。

初回投与エピソードのFG1以上における改善率は69.4%、FG3以上での改善率は70.5%であり、各群の改善率に有意差は認められなかった。また、再投与エピソードにおけるFG1以上での改善率は53.8%、FG3以上での改善率は55.1%であり、初回投与エピソードと同様に各群の改善率において有意差は認められなかった。

再投与エピソードの改善率は、初回投与エピソードに比べて低い結果となっているが、改善率は53.8%~55.1%であり、再投与の臨床的意義はあると考える。

2. FG 区分毎の FG 1 段階以上、FG 2 段階以上 および FG 3 段階以上改善率

本剤投与前の各症例のFG区分毎に初回投与エピソード、再投与エピソード別にFG1段階以上改善率、FG2段階以上改善率、FG3段階以上改善率

表 16 FG 群別の FG 1 段階以上改善率

| エピソード区分 | 本剤投与前 FG 群 | 対象エピソード数 ¹⁾ | 改善エピソード数 (率) | 改善率の 95%信頼区間 | 検定結果 |
|-----------|------------|------------------------|--------------|---------------|--------------------------|
| 初回投与エピソード | FG1 以上 | 1,097 | 761 (69.4%) | 0.665 - 0.721 | χ^2 検定 p = 0.854 |
| | FG2 以上 | 1,044 | 732 (70.1%) | 0.672 - 0.729 | |
| | FG3 以上 | 831 | 586 (70.5%) | 0.673 - 0.736 | |
| 再投与エピソード | FG1 以上 | 156 | 84 (53.8%) | 0.457 - 0.618 | χ^2 検定 p = 0.970 |
| | FG2 以上 | 151 | 83 (55.0%) | 0.467 - 0.631 | |
| | FG3 以上 | 136 | 75 (55.1%) | 0.464 - 0.637 | |

¹⁾ 症例構成図における初回投与の有効性評価対象エピソード数は 1,142 であるが、45 エピソードは本剤投与後、4 週 ± 1 週以内または退院時の FG 判定がないことから、1 段階以上改善率の評価から除外した。また、同様に再投与の 5 エピソードを除外した。

表 17 FG 区分毎の FG 1 段階以上、FG 2 段階以上および FG 3 段階以上改善率

初回投与エピソード

| | 本剤投与前 FG 区分 | | | | |
|------------------|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | FG1 | FG2 | FG3 | FG4 | FG5 |
| 解析対象エピソード数 (構成比) | 53 (4.8%) | 213 (19.4%) | 253 (23.1%) | 443 (40.4%) | 135 (12.3%) |
| FG 1 段階以上改善数 (率) | 29 (54.7%) | 146 (68.5%) | 211 (83.4%) | 303 (68.4%) | 72 (53.3%) |
| 改善率の 95%信頼区間 | 0.405 - 0.684 | 0.618 - 0.747 | 0.782 - 0.878 | 0.638 - 0.727 | 0.446 - 0.620 |
| 検定結果 | χ^2 検定 p < 0.001 | | | | |
| FG 2 段階以上改善数 (率) | | 26 (12.2%) | 85 (33.6%) | 226 (51.0%) | 39 (28.9%) |
| 改善率の 95%信頼区間 | | 0.081 - 0.174 | 0.278 - 0.398 | 0.463 - 0.558 | 0.214 - 0.373 |
| 検定結果 | χ^2 検定 p < 0.001 | | | | |
| FG 3 段階以上改善数 (率) | | | 13 (5.1%) | 76 (17.2%) | 29 (21.5%) |
| 改善率の 95%信頼区間 | | | 0.028 - 0.086 | 0.138 - 0.210 | 0.149 - 0.294 |
| 検定結果 | χ^2 検定 p < 0.001 | | | | |

再投与エピソード

| | 本剤投与前 FG 区分 | | | | |
|------------------|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | FG1 | FG2 | FG3 | FG4 | FG5 |
| 解析対象エピソード数 (構成比) | 5 (3.2%) | 15 (9.6%) | 24 (15.4%) | 67 (42.9%) | 45 (28.8%) |
| FG 1 段階以上改善数 (率) | 1 (20.0%) | 8 (53.3%) | 19 (79.2%) | 34 (50.7%) | 22 (48.9%) |
| 改善率の 95%信頼区間 | 0.005 - 0.716 | 0.266 - 0.787 | 0.578 - 0.929 | 0.382 - 0.632 | 0.337 - 0.642 |
| 検定結果 | χ^2 検定 p = 0.056 | | | | |
| FG 2 段階以上改善数 (率) | | 0 (0.0%) | 3 (12.5%) | 14 (20.9%) | 6 (13.3%) |
| 改善率の 95%信頼区間 | | 0.000 - 0.181 | 0.027 - 0.324 | 0.119 - 0.326 | 0.051 - 0.268 |
| 検定結果 | χ^2 検定 p = 0.227 | | | | |
| FG 3 段階以上改善数 (率) | | | 0 (0.0%) | 4 (6.0%) | 4 (8.9%) |
| 改善率の 95%信頼区間 | | | 0.000 - 0.117 | 0.017 - 0.146 | 0.025 - 0.212 |
| 検定結果 | χ^2 検定 p = 0.436 | | | | |

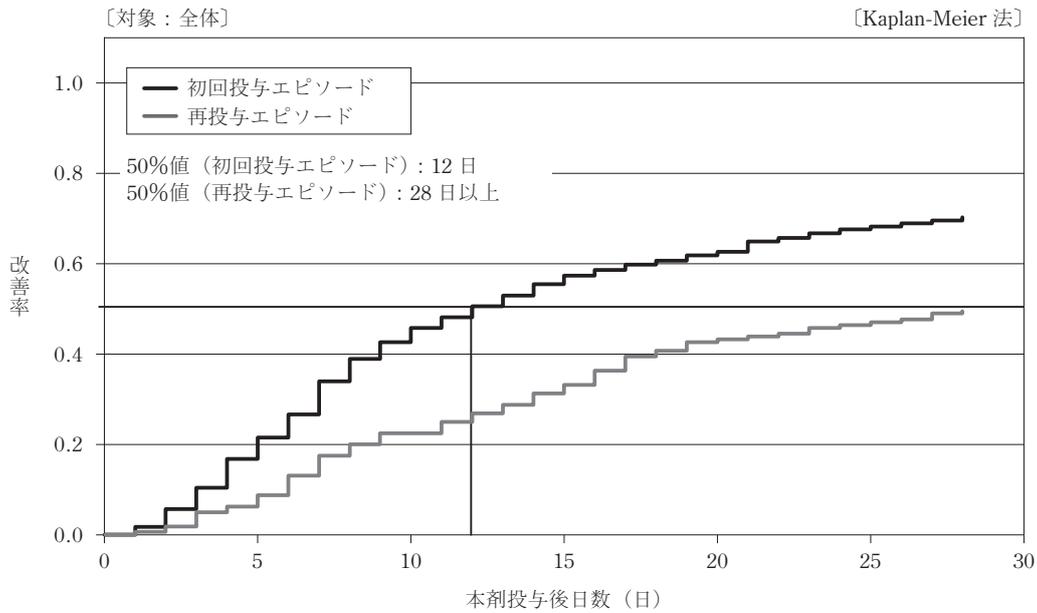


図2 FG1段階改善までの日数〔投与区分別〕

表18 投与区分別FG1段階改善日数

| 本剤投与前 FG区分 | 対象 エピソード数 | 初回投与エピソード | | 再投与エピソード | |
|---------------|--------------|-----------|--------|----------|--------|
| | | 改善日数 | エピソード数 | 改善日数 | エピソード数 |
| FG1以上 | 1,298 | 12日 | 1,138 | 28日以上 | 160 |
| FG2以上 | 1,238 | 12日 | 1,083 | 28日 | 155 |
| FG3以上 | 1,003 | 12日 | 864 | 27日 | 139 |

ついて集計・解析した（表17）。

その結果、初回投与エピソードにおいて、FG1～FG5の区分での1段階以上改善率は53.3～83.4%であり、その中でもFG2、FG3、FG4は68.4～83.4%であり、他のFGに比べて高い傾向にあった。また、FG3～FG5の区分での2段階以上改善率は30%前後、FG4、FG5の区分での3段階以上改善率は、20%前後であった。

再投与エピソードにおいて、FG1～FG5の区分での1段階以上改善率は20.0～79.2%であり、各FG間において有意差は認められなかった。2段階以上改善率および3段階以上改善率においても、同様に各FG間での有意差は認められなかった。

初回投与エピソードと再投与エピソードの改善率の比較では、FG区分に拘わらず、1段階以上改善率、2段階以上改善率および3段階以上改善率ともに、初回投与エピソードが高かった。

3. FG1段階改善日数

本剤投与前の各エピソードのFGをFG1以上（全

エピソード）、FG2以上、FG3以上の3群に層別し、初回投与エピソードと再投与エピソードの投与別にFG1段階改善に要した日数とエピソード数からKaplan-Meier法に基づきKaplan-Meier曲線を求め、この曲線からFG1段階改善に要した日数の50%推定値（改善日数）を求めた（図2、表18）。また、同様に全エピソードを対象に小児（15歳以下）、成人（16歳以上65歳未満）および高齢者（65歳以上）の年齢別に改善日数を求めた（図3、表19）。

その結果、本剤投与前のFG群がFG1以上では、初回投与エピソードの改善日数が12日、再投与エピソードの改善日数が28日以上であり、初回投与エピソードは、再投与エピソードに比べてFG1段階改善に要する日数が短かった。

本剤投与前のFG群がFG1以上での改善日数は、小児8日、成人12日、高齢者22日であり、低年齢ほどFG1段階改善に要する日数は短かった。また、FG2以上、およびFG3以上のいずれの群でも

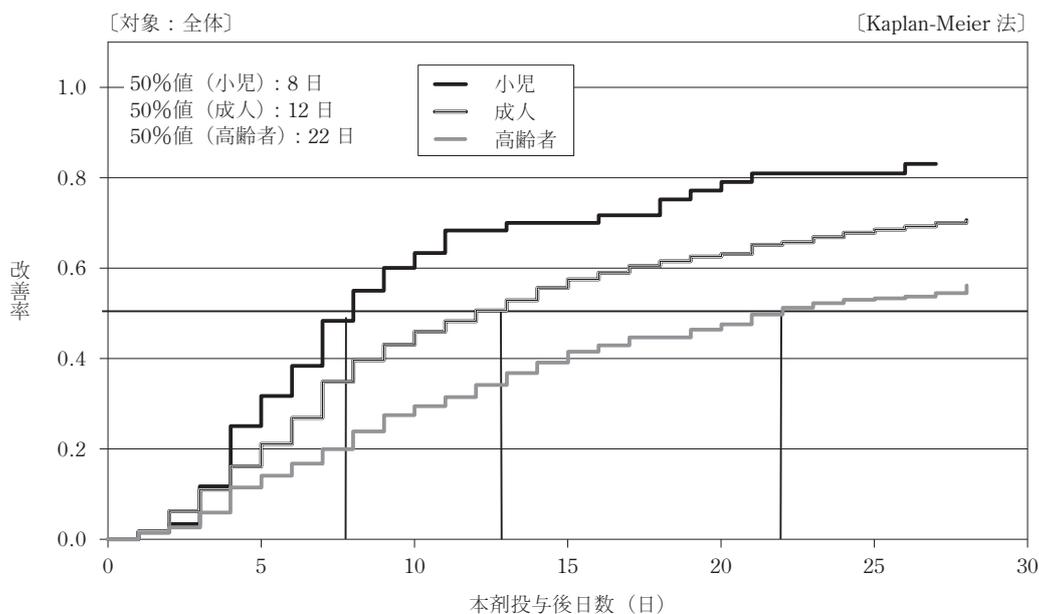


図3 FG 1段階改善までの日数〔年齢別〕

表19 年齢別 FG 1段階改善日数

| 本剤投与前 FG 群 | 対象 エピソード数 | 小児 ¹⁾ | | 成人 ¹⁾ | | 高齢者 ¹⁾ | |
|---------------|--------------|------------------|--------|------------------|--------|-------------------|--------|
| | | 改善日数 | エピソード数 | 改善日数 | エピソード数 | 改善日数 | エピソード数 |
| FG1 以上 | 1,296 | 8 日 | 60 | 12 日 | 930 | 22 日 | 306 |
| FG2 以上 | 1,236 | 8 日 | 60 | 12 日 | 873 | 22 日 | 303 |
| FG3 以上 | 1,001 | 8 日 | 51 | 11 日 | 674 | 22 日 | 276 |

¹⁾ 年齢不明の2エピソードは、年齢区分 (小児, 成人, 高齢者) に含めず

表20 承認前後の有効性の比較

| 試験区分 | 対象 | FG 1段階以上改善率 ¹⁾ | FG 1段階改善日数 |
|-----------|----------------|---------------------------|------------|
| 第Ⅲ相一般臨床試験 | 小児 | 81.8% (9/11) | 10 日 |
| 第Ⅲ相比較臨床試験 | 成人 | 60.9% (14/23) | 14 日 |
| 使用成績調査 | 小児 (15歳以下) | 84.9% (45/53) | 7 日 |
| | 成人 (16歳～65歳未満) | 72.6% (571/786) | 11 日 |
| | 高齢者 (65歳以上) | 55.9% (143/256) | 21 日 |

¹⁾ () 内は、改善エピソード数/対象エピソード数

同様な結果であった。

4. 承認時までの試験との比較

承認前後における有効性を表20に示す。承認時までに小児および成人 (高齢者を除外) を対象にした臨床試験が実施された¹¹⁾¹²⁾。本調査における初回投与エピソードでの年齢別の改善率は、小児84.9% (45/53)、成人72.6% (571/786)であり、改善日数は小児7日、成人11日であった。この結果は、承認時までの臨床試験とほぼ同等の有効性で

あった。

5. 有効性に影響を及ぼす要因

有効性解析対象症例の初回投与1,097エピソードおよび再投与156エピソードを対象に、有効性 (FG 1段階以上改善率) に影響を及ぼす可能性のある要因 (患者背景、本剤の投与状況) について検討した。

その結果、初回投与エピソードについては、性別、年齢、先行感染症の有無、基礎疾患・合併症の

表 21 患者背景別 FG 1 段階以上改善率 (解析対象: 初回投与エピソード)

| 要 因 | 対象エピソード数 | 改善エピソード数 (率) | 検定結果 | |
|------------------------------|--|--------------------------------|---|------------------------------|
| 全 症 例 | 1,097 | 761 (69.4%) | | |
| 性 別 | 男 女 | 664 433 | 443 (66.7%) 318 (73.4%) | Fisher 直接確率法 p = 0.019 |
| 妊娠の有無 | 無 有 不明・未記載 | 425 4 4 | 312 (73.4%) 3 (75.0%) 3 (75.0%) | Fisher 直接確率法 p = 1.000 |
| 診療区分 | 入 院 外 来 入院・外来 不明・未記載 | 1,029 25 36 7 | 710 (69.0%) 17 (68.0%) 29 (80.6%) 5 (71.4%) | χ^2 検定 p = 0.332 |
| 年 齢 | 15歳以下 16歳～65歳未満 65歳以上 不明・未記載 | 53 786 256 2 | 45 (84.9%) 571 (72.6%) 143 (55.9%) 2 (100.0%) | χ^2 検定 p < 0.001 |
| 発症病日 (発症日から本剤投 与までの日数) | 7日未満 7日～14日未満 14日～21日未満 21日以上 不明・未記載 | 520 332 128 84 33 | 364 (70.0%) 230 (69.3%) 90 (70.3%) 57 (67.9%) 20 (60.6%) | Wilcoxon2 標本検定 p = 0.796 |
| 先行感染症の有無 | 無 有 不明・未記載 | 210 773 114 | 128 (61.0%) 564 (73.0%) 69 (60.5%) | Fisher 直接確率法 p < 0.001 |
| 基礎疾患・合併症の 有無 | 無 有 不明・未記載 | 581 509 7 | 431 (74.2%) 326 (64.0%) 4 (57.1%) | Fisher 直接確率法 p < 0.001 |
| 腎機能障害の 有無 | 無 有 不明・未記載 | 1,071 19 7 | 747 (69.7%) 10 (52.6%) 4 (57.1%) | Fisher 直接確率法 p = 0.131 |
| 肝機能障害の 有無 | 無 有 不明・未記載 | 998 92 7 | 696 (69.7%) 61 (66.3%) 4 (57.1%) | Fisher 直接確率法 p = 0.481 |
| アレルギー歴の 有無 | 無 有 不明・未記載 | 996 67 34 | 695 (69.8%) 46 (68.7%) 20 (58.8%) | Fisher 直接確率法 p = 0.891 |
| 前治療歴の 有無 | 無 有 不明・未記載 | 965 127 5 | 672 (69.6%) 84 (66.1%) 5 (100.0%) | Fisher 直接確率法 p = 0.415 |
| 併用薬剤の 有無 | 無 有 | 269 828 | 211 (78.4%) 550 (66.4%) | Fisher 直接確率法 p < 0.001 |
| 併用療法の 有無 | 無 有 | 603 494 | 467 (77.4%) 294 (59.5%) | Fisher 直接確率法 p < 0.001 |
| 本剤投与 直前の FG | 1度 2度 3度 4度 5度 | 53 213 253 443 135 | 29 (54.7%) 146 (68.5%) 211 (83.4%) 303 (68.4%) 72 (53.3%) | Wilcoxon 2 標本検定 p = 0.009 |
| 総投与期間 | 5日未満 5日以上 | 47 1,050 | 35 (74.5%) 726 (69.1%) | Fisher 直接確率法 p = 0.519 |
| 1日平均投与量 (/kg 体重) | 400 mg 未満 400 mg～800 mg 未満 800 mg 以上 不明・未記載 | 180 904 2 11 | 122 (67.8%) 629 (69.6%) 2 (100.0%) 8 (72.7%) | Wilcoxon 2 標本検定 p = 0.560 |

表 22 初回投与エピソードにおける併用薬剤の種類別 FG 1 段階以上改善率

| 薬剤コード | 併用薬剤の種類 | 対象エピソード数 | 改善エピソード数(率) | オッズ比(95%信頼区間) | 該当薬剤の有無による検定結果 |
|-------|-----------------------------------|----------|-------------|-----------------------|----------------|
| 3136 | ビタミン B12 剤 | 360 | 254 (70.6%) | 1.103 (0.813 - 1.496) | p = 0.529 |
| 2325 | H2 遮断剤 | 185 | 98 (53.0%) | 0.506 (0.357 - 0.719) | p < 0.001 |
| 2329 | その他の消化性潰瘍用剤 | 179 | 111 (62.0%) | 0.865 (0.594 - 1.258) | p = 0.447 |
| 2456 | プレドニゾロン系製剤 | 185 | 113 (61.1%) | 0.717 (0.508 - 1.013) | p = 0.059 |
| 2190 | その他の循環器官用薬 | 133 | 96 (72.2%) | 1.171 (0.748 - 1.833) | p = 0.491 |
| 3179 | その他の混合ビタミン剤 (ビタミン A・D 混合製剤を除く) | 104 | 69 (66.3%) | 1.147 (0.721 - 1.824) | p = 0.563 |
| 1149 | その他の解熱鎮痛消炎剤 | 95 | 63 (66.3%) | 1.158 (0.710 - 1.891) | p = 0.556 |
| 2171 | 冠血管拡張剤 | 94 | 60 (63.8%) | 0.979 (0.616 - 1.556) | p = 0.929 |
| 2344 | 無機塩製剤 | 94 | 48 (51.1%) | 0.509 (0.324 - 0.799) | p = 0.003 |
| 1124 | ベンゾジアゼピン系製剤 | 79 | 39 (49.4%) | 0.502 (0.309 - 0.818) | p = 0.006 |

表 23 初回投与エピソードにおける併用薬剤の種類別患者背景因子

| 患者背景因子 | | 初回投与エピソード | | H2 遮断剤 | 無機塩製剤 | ベンゾジアゼピン系製剤 |
|-------------|--------|-------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 改善率 ¹⁾ | (構成比) | エピソード数 (構成比) | エピソード数 (構成比) | エピソード数 (構成比) |
| | | 69.4% | (100.0%) | | | |
| 性別 | 男 | 66.7% | (60.5%) | 109 (58.9%) | 55 (58.5%) | 45 (57.0%) |
| | 女 | 73.4% | (39.5%) | 76 (41.1%) | 39 (41.5%) | 34 (43.0%) |
| 年齢 | 65 歳未満 | 73.4% | (76.6%) | 126 (68.1%) | 66 (70.2%) | 50 (63.3%) |
| | 65 歳以上 | 55.9% | (23.4%) | 59 (31.9%) | 28 (29.8%) | 29 (36.7%) |
| 先行感染症の有無 | 無 | 61.0% | (21.4%) | 37 (21.8%) | 22 (26.2%) | 16 (23.5%) |
| | 有 | 73.0% | (78.6%) | 133 (78.2%) | 62 (73.8%) | 52 (76.5%) |
| 基礎疾患・合併症の有無 | 無 | 74.2% | (53.3%) | 61 (33.0%) | 32 (34.0%) | 22 (27.8%) |
| | 有 | 64.0% | (46.7%) | 124 (67.0%) | 62 (66.0%) | 57 (72.2%) |
| 本剤投与直前の FG | 1 度 | 54.7% | (4.8%) | 4 (2.2%) | 4 (4.3%) | 3 (3.8%) |
| | 2 度 | 68.5% | (19.4%) | 20 (10.8%) | 10 (10.6%) | 11 (13.9%) |
| | 3 度 | 83.4% | (23.1%) | 21 (11.4%) | 18 (19.1%) | 13 (16.5%) |
| | 4 度 | 68.4% | (40.4%) | 103 (55.7%) | 57 (60.6%) | 35 (44.3%) |
| | 5 度 | 53.3% | (12.3%) | 37 (20.0%) | 5 (5.3%) | 17 (21.5%) |

¹⁾ FG 1 段階以上改善率

有無，併用薬剤の有無，併用療法の有無，本剤投与直前の FG の 7 項目において改善率の有意差が認められた (表 21)。下記(1)~(6)に要約を示す。

- (1) 性別では，女性の改善率が男性より高かった。
- (2) 年齢別では，15 歳以下の小児の改善率が最も高く，15 歳以下の小児や 16 歳～65 歳未満の成人に比べ，65 歳以上の高齢者の改善率が低かった。
- (3) 先行感染症の有無別では，有群の改善率が無群より高かった。

(4) 基礎疾患・合併症の有無別では，有群の改善率が無群より低かった。

(5) 併用薬剤の有無別，併用療法の有無別では，有群の改善率が無群より低かった。

(6) 本剤投与開始時の FG では，投与開始時の FG3 の群で改善率が高かった。

再投与エピソードについても初回投与エピソードと同様に解析したが，症例数が少ないこともあり，患者背景や本剤の投与状況において，改善率に有意差は認められなかった。

表 24 初回投与エピソードにおける併用療法種類別の FG 1 段階以上改善率

| 要因 | | 対象エピソード数 | 改善エピソード数 (率) | 検定結果 |
|------------------|---|----------|--------------|---------------------------|
| 初回投与エピソード | | 1,097 | 761 (69.4%) | |
| 併用療法の有無 | 無 | 603 | 467 (77.4%) | Fisher 直接確率法 p < 0.001 |
| | 有 | 494 | 294 (59.5%) | |
| 併用療法： リハビリ療法 | 無 | 627 | 475 (75.8%) | Fisher 直接確率法 p < 0.001 |
| | 有 | 470 | 286 (60.9%) | |
| 併用療法： 人工呼吸器管理 | 無 | 999 | 728 (72.9%) | Fisher 直接確率法 p < 0.001 |
| | 有 | 98 | 33 (33.7%) | |
| 併用療法： 血液交換療法 | 無 | 1,077 | 756 (70.2%) | Fisher 直接確率法 p < 0.001 |
| | 有 | 20 | 5 (25.0%) | |

表 25 初回投与エピソードにおける併用療法種類別の患者背景因子

| 患者背景因子 | | 初回投与エピソード | | リハビリ療法 | 人工呼吸器管理 | 血漿交換療法 |
|-----------------|--------|-------------------|----------|-------------|------------|------------|
| | | 改善率 ¹⁾ | (構成比) | エピソード数 | エピソード数 | エピソード数 |
| | | 69.4% | (100.0%) | (構成比) | (構成比) | (構成比) |
| 性 別 | 男 | 66.7% | (60.5%) | 289 (61.5%) | 62 (63.3%) | 10 (50.0%) |
| | 女 | 73.4% | (39.5%) | 181 (38.5%) | 36 (36.7%) | 10 (50.0%) |
| 年 齢 | 65 歳未満 | 73.4% | (76.6%) | 363 (77.2%) | 56 (57.1%) | 15 (75.0%) |
| | 65 歳以上 | 55.9% | (23.4%) | 107 (22.8%) | 42 (42.9%) | 5 (25.0%) |
| 先行感染症の 有無 | 無 | 61.0% | (21.4%) | 90 (21.4%) | 16 (19.8%) | 5 (27.8%) |
| | 有 | 73.0% | (78.6%) | 331 (78.6%) | 65 (80.2%) | 13 (72.2%) |
| 基礎疾患・ 合併症の有無 | 無 | 74.2% | (53.3%) | 225 (48.1%) | 30 (30.6%) | 12 (60.0%) |
| | 有 | 64.0% | (46.7%) | 243 (51.9%) | 68 (69.4%) | 8 (40.0%) |
| 本剤投与 直前の FG | 1 度 | 54.7% | (4.8%) | 10 (2.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | 2 度 | 68.5% | (19.4%) | 71 (15.1%) | 4 (4.1%) | 3 (15.0%) |
| | 3 度 | 83.4% | (23.1%) | 88 (18.7%) | 6 (6.1%) | 3 (15.0%) |
| | 4 度 | 68.4% | (40.4%) | 227 (48.3%) | 28 (28.6%) | 7 (35.0%) |
| | 5 度 | 53.3% | (12.3%) | 74 (15.7%) | 60 (61.2%) | 7 (35.0%) |

¹⁾ FG 1 段階以上改善率

6. 相互作用

(1) 併用薬剤

初回投与エピソードでの併用薬剤有群の改善率が無群より低かったことから、併用頻度の高い上位 10 薬剤 (薬効分類 4 桁) について、多変量解析による有効性解析を行った。その結果、薬剤コード 2325 「H2 遮断剤」、2344 「無機塩製剤」および 1124 「ベンゾジアゼピン系製剤」を併用した場合に改善率が低かった (表 22)。

このためこれら 3 つの併用薬剤有群について、有効性に影響を及ぼす患者背景因子に偏りがどうか検討した (表 23)。初回投与エピソード全体と比較した時、これらの併用薬剤は、改善率低下につながる

背景因子である 65 歳以上の年齢群、基礎疾患・合併症の有群、本剤投与直前の FG が重度な患者群で多く使用されていることが確認された。このことから、改善率が低くなった理由は、これらの薬剤を併用したことによるものではなく、その患者背景因子の偏りにあると考えられた。

(2) 併用療法

初回投与エピソードにおいて、併用療法有群の改善率が無群より低かったことから、併用療法の種類別に解析した (表 24)。その結果、検討した「リハビリ療法」、「人工呼吸器管理」および「血漿交換療法」のいずれの療法においても改善率が有意に低かった。

表 26 再投与の理由および判定基準

| 再投与の理由 | 再投与エピソードでの臨床症状による判定基準 |
|--------|--|
| 再燃 | 本剤初回投与から本剤再投与までの期間において、本剤初回投与時のFGよりも1段階以上の改善を示したが、本剤再投与直前では本剤初回投与時と同じFG、または本剤初回投与時よりもFG 1段階以上悪化し、再投与が行われたエピソード |
| 効果不十分 | 本剤再投与直前の評価ポイントにおいて、初回投与直前のFGよりも1段階以上の改善を示したが、再投与が行われたエピソード |
| 不変・悪化 | 本剤再投与前の評価ポイントにおいて、初回投与直前のFGよりも1段階以上悪化した、または初回投与直前のFGと比べてFGの改善を認めず、再投与が行われたエピソード。ただし、再燃を除く。 |

表 27 再投与の理由区分による FG 1 段階以上改善率¹⁾ (解析対象：再投与エピソード)

| 再投与理由 | 本剤投与前 FG 区分 | | | | | 合計 | 検定結果 |
|-------|-------------|--------------|-------------|---------------|---------------|----------------|--------------------------------|
| | FG1 | FG2 | FG3 | FG4 | FG5 | | |
| 再燃 | 0/1 (0.0%) | — | 2/3 (66.7%) | 6/6 (100.0%) | 2/2 (100.0%) | 10/12 (83.3%) | χ ² 検定 p = 0.030 |
| 効果不十分 | 0/1 (0.0%) | 7/11 (63.6%) | 8/9 (88.9%) | 2/5 (40.0%) | — | 17/26 (65.4%) | |
| 不変・悪化 | 1/3 (33.3%) | 1/4 (25.0%) | 7/8 (87.5%) | 23/51 (45.1%) | 19/40 (47.5%) | 51/106 (48.1%) | |
| 不明 | — | — | 2/4 (50.0%) | 3/5 (60.0%) | 1/3 (33.3%) | 6/12 (50.0%) | |

¹⁾ 表中の数字は、改善エピソード数 / 対象エピソード数 (改善率：%)

このため、これらの3つの併用療法有群において、有効性に影響を及ぼす患者背景因子に偏りがなにか検討した (表 25)。これらの併用療法は、初回投与エピソード全体と比較した時、改善率低下につながる背景因子である基礎疾患・合併症の有群、本剤投与前のFGが重度な患者群で多く実施されていることが確認された。このことから、改善率が低くなった理由は、これらの併用療法を実施したことによるものではなく、その患者背景因子の偏りにあると考えられた。

7. 再投与症例における有効性

「ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013」(以下、診療ガイドライン 2013)²¹⁾ では、「IVIg 療法にもかかわらず症状が進行する場合、明らかな神経症状の改善が認められない症例では、早期から再度のIVIg 療法を考慮する」と記載されている。

そこで、再投与エピソードを初回投与後のFGの推移によって再燃例、効果不十分例、不変・悪化例に分けて、本剤投与前FG区分ごとに解析した (表 26, 表 27)。

本調査では、156 例の再投与エピソード (再々投

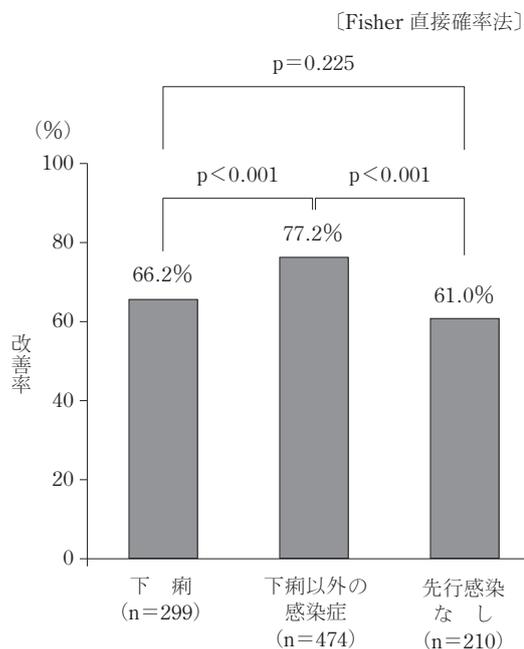


図 4 先行感染の有無別、種類別 FG 1 段階以上改善率

与エピソードを含む) が集積され、その各エピソードを上記判定基準に基づき区分した結果、再燃例 12 例、効果不十分例 26 例、不変・悪化例 106 例、不明 12 例であった (表 27)。再投与エピソードの

表 28 PE療法併用症例におけるFG1段階以上改善率 (解析対象: 初回投与エピソード)

| 要 因 ¹⁾ | | 対象エピソード数 | 改善エピソード数 (率) | 検定結果 | |
|-------------------|-----------|----------|--------------|---------------------------|---------------------------|
| PE療法有 | | 15 | 4 (26.7%) | Fisher 直接確率法 p = 0.154 | Fisher 直接確率法 p < 0.001 |
| 内訳 ²⁾ | ①IVIg療法前群 | 3 | 2 (66.7%) | | |
| | ②IVIg療法後群 | 12 | 2 (16.7%) | | |
| PE療法無 | | 944 | 672 (71.2%) | | |

¹⁾ SP (ステロイドパルス) 療法を実施した症例はその影響を排除するため除外

²⁾ ①IVIg療法前群: 本剤投与前にPE療法を実施, ②IVIg療法後群: 本剤初回投与から再投与までにPE療法を実施

多くは、本剤初回投与後に症状が改善しないあるいは悪化している症例 (不変・悪化症例) であり、再投与理由が効果不十分の症例ではFG2～FG4の症例が、再燃および不変・悪化症例ではFG3～FG5の症例が多かった。

初回投与後の再燃例、効果不十分例、不変・悪化例に対して再投与された結果、FG1段階以上改善率は、それぞれ83.3% (10/12)、65.4% (17/26)、48.1% (51/106) であり、初回投与後の不変・悪化症例でも、再投与により約半数の患者でFGの改善が確認された。Farcasらは少数例ではあるが、初回投与後に症状の改善を認めない、あるいは効果不十分な重症なGBSの症例に対し2回目のIVIg療法を行い、有効であったと報告している²²⁾。本調査においても、初回投与後に症状の改善を認めない、あるいは効果不十分な症例に対する再投与は有効であることが確認された。

8. 先行感染が改善率に及ぼす影響

GBSでは、発症前4週間以内に先行感染を有する症例が存在することが知られており、McGroganらはシステマティックレビューにおいて、GBS患者のうち成人では40～70%で先行感染を認め、小児では67～85%と、その頻度が高かったことを報告している²³⁾。また、本邦での全国調査³⁾においても、上気道感染が70%、消化器感染が20.6%の割合で先行感染が認められたと報告されており、GBSの発症機序や病態に深く関係することが推測されている。そこで、本調査でも先行感染について検討するために、初回投与エピソードを①先行感染なし、②下痢症状あり、③その他感染症症状ありの3群に層別化し、改善率を解析した。

その結果、初回投与エピソード1,097例のうち773例 (70.5%) に先行感染を認め、このうち下痢症状を認めた症例が299例 (27.3%)、下痢以外の

感染症例が474例 (43.2%) であった。改善率は、下痢症状を認めた症例66.2%、下痢以外の感染症例77.2%、先行感染なし例61.0%であり、下痢以外の感染症例が有意に高い改善率を示した (図4)。Campyrobacter jejuni感染や下痢の先行感染は、予後不良因子であるとの報告^{24)～28)} が散見されるが、本調査では、下痢の先行感染症例の改善率と先行感染なし例の改善率との間に有意差はなく、下痢の先行感染がIVIg療法の効果不良因子とは言えなかった。

9. 血漿交換療法との併用が行われた症例の改善率

GBSに対するIVIg療法およびPE療法の治療効果は、ほぼ同等であるとの報告²⁹⁾ があるが、この2つの治療法を併用した場合の有効性に関する報告はほとんどない。しかし、実際の臨床現場では、一方の治療効果が乏しい場合に併用されることがある。本調査においても本剤投与とPE療法の併用療法が実施されており、その効果について調べるため、①本剤投与前にPE療法を実施した群 (以下、IVIg療法前群) と②本剤初回投与から再投与日までにPE療法を実施した群 (以下、IVIg療法後群) の2群で解析した。なお、初回投与エピソードを解析対象とし、ステロイドパルス併用症例は除外した。

表28に示すとおり、上記基準を満たすPE療法は15例に実施され、このうちIVIg療法前群が3エピソード、IVIg療法後群が12エピソードであった。PE療法有群の改善率は26.7%であり、PE療法無群の71.2%に比べて有意に低い改善率であった。本剤再投与エピソードは、初回投与エピソードに比べて改善率が低いが、その理由の一つとして、効果不十分または不変・悪化症例 (以下、難治療群) が、本剤投与対象となっていることが考えられた。同様に、PE療法有群の改善率が無群に比べて

表 29 治療開始時期別の FG 1 段階以上改善率

| 発症から投与 日までの期間 | 合 計 | 初回投与エピソード | 再投与エピソード | 再々投与エピソード |
|------------------|-------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | 解析対象数 | 解析対象数 (改善率) | 解析対象数 (改善率) | 解析対象数 (改善率) |
| 全エピソード | 1,241 | 1,097 (69.4%) | 135 (54.8%) | 9 (44.4%) |
| ～1週 | 582 | 582 (68.7%) | 0 — | 0 — |
| ～2週 | 313 | 301 (71.1%) | 12 (83.3%) | 0 — |
| ～3週 | 117 | 100 (73.0%) | 17 (64.7%) | 0 — |
| ～4週 | 69 | 35 (54.3%) | 33 (60.6%) | 1 (0.0%) |
| ～5週 | 37 | 12 (91.7%) | 24 (70.8%) | 1 (0.0%) |
| ～6週 | 25 | 9 (100.0%) | 16 (31.3%) | 0 — |
| ～7週 | 21 | 8 (75.0%) | 13 (15.4%) | 0 — |
| ～8週 | 13 | 7 (71.4%) | 6 (50.0%) | 0 — |
| ～9週 | 9 | 3 (66.7%) | 5 (60.0%) | 1 (100.0%) |
| 9週以降 | 17 | 7 (28.6%) | 4 (25.0%) | 6 (50.0%) |
| 不 明 | 38 | 33 (60.6%) | 5 (40.0%) | 0 — |
| 検定結果 | | Wilcoxon 2 標本検定 p = 0.857 | Wilcoxon 2 標本検定 p < 0.001 | Wilcoxon 2 標本検定 p = 0.561 |

表 30 治療開始時期および投与前 FG 別改善率¹⁾ (解析対象：初回投与エピソード)

| 治療開始時期 | 本剤投与前 FG 区分 | | | 合計 |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | FG2 以下 | FG3 | FG4 以上 | |
| GBS 発症早期 | 144/216 (66.7%) | 162/192 (84.4%) | 308/475 (64.8%) | 614/883 (69.5%) |
| GBS 活動期 | 19/30 (63.3%) | 28/34 (82.4%) | 45/71 (63.4%) | 92/135 (68.1%) |
| GBS 回復期 | 7/11 (63.6%) | 16/18 (88.9%) | 12/17 (70.6%) | 35/46 (76.1%) |

¹⁾ 表中の数字は、FG 1 段階以上改善エピソード数/対象エピソード数 (改善率: %) である。

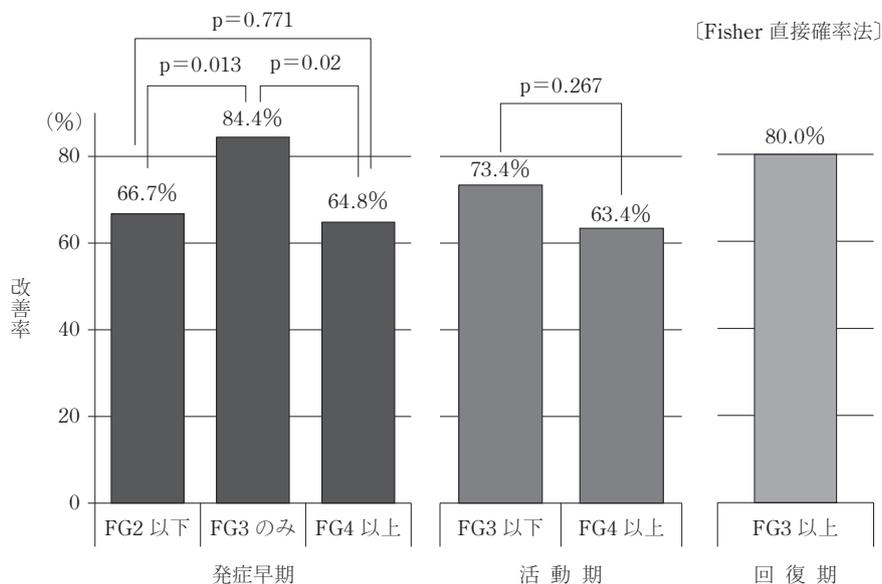


図 5 治療開始時期および投与前 FG 別の FG 1 段階以上改善率

低かった理由も、難治療群が対象となっているためであると考えられた。IVIg療法前群はIVIg療法後群に比べて改善率が高い傾向を認めたが、有意差は認められなかった（各66.7%, 16.7% $p=0.154$ ）。

PE療法後のIVIg療法の併用を検討した報告においては、併用による効果を認めないとする報告³⁰⁾³¹⁾と、認めたとする報告³²⁾があり、併用により予後が改善する根拠は乏しい。一方、IVIg療法後のPE療法は退院時のFGがより低く、むしろ効果が低いことが報告されている³³⁾。治療開始時の重症度は不明であるが、本調査においてもPE療法と本剤の併用は、非併用群よりも改善率が高いとは言えなかった。

10. 治療開始時期および投与前FG別の改善率

再投与症例を含むGBS発症から本剤投与までの治療開始時期別の改善率を表29に示す。本剤の初回投与は、ほとんどの症例において発症4週以内に行われ、発症3週以内の投与が92.4%を占めていた（不明を除く）。少数であるが、発症から9週以降にも初回投与例があった。

また、再投与は発症2～6週以内に投与されており、本剤が5日間の投与であることを考えると、初回投与終了後に効果がみられない場合や効果不十分な場合は、その1～2週以内に再投与されていることが推測された。

診療ガイドライン2013では、GBSの臨床における治療開始時期は、発症早期（発症1～2週以内）、活動期（発症2～4週以内）、回復期（発症4週以降）に分けられ、それぞれの時期および重症度により免疫調整療法の適用が検討されている²⁾。そこで、本調査において集積された初回投与1,064エピソード（投与時期不明の33エピソードを除く）を用いて、治療開始時期および本剤投与前のFG別に改善率を解析した（表30, 図5）。

その結果を治療開始時期毎に分けて、以下にまとめた。

① GBS発症早期（発症1～2週以内）

本調査では、GBS発症早期における本剤投与が最も多く、883エピソードが発症から2週以内に投与されていた。FG2以下の軽症群（216エピソード）、FG3群（192エピソード）、FG4以上の重症群（475エピソード）の改善率はそれぞれ、66.7%, 84.4%, 64.8%であった。

FG4以上の重症例では、IVIg療法の効果が大規模ランダム化比較試験により確認されている²⁹⁾。また、診療ガイドライン2013ではFG4以上の重症例には積極的に免疫調整療法を施行するように記載され、FG2以下の軽症例においては、免疫調整療法の施行を考慮するように記載されている。本調査では、FG2以下の症例においてもFG4以上の症例と同程度の改善率が認められ、軽症であっても進行性の症例では本剤投与の臨床的意義があると考えられた。

② GBS活動期（発症2～4週以内）

GBS活動期に本剤を投与された症例は135エピソードであった。FG3以下群（64エピソード）とFG4以上群（71エピソード）の改善率はそれぞれ73.4%, 63.4%であったが、群間での有意差は認められなかった。Raphaelらは、PE療法のシステマティックレビューにおいて、PE療法を神経症状の出現から30日までに施行すれば有効であったと報告³⁴⁾しており、PE療法とIVIg療法の違いはあるものの、本調査の2～4週の活動期において本剤が有効であることが示唆された。

③ GBS回復期（発症4週以降）

GBS回復期に本剤を投与された症例は、46エピソードであった。FG3以上の35エピソードは80.0%と高い改善率を認めた。診療ガイドライン2013では、発症4週以降のGBSにおける免疫調整療法のエビデンスはないとされているが、本調査では一定の効果が認められた。

初回投与エピソードでは、発症から本剤投与までの期間別の改善率に有意差が認められなかった（表21, 表29）。同様に再投与エピソード（再々投与エピソードを含む）でも有意差は認められなかった。しかし、表29の再投与エピソード（再々投与エピソードを含まず）の解析では有意差が認められたこと、また、再投与は、初回投与で効果が認められなかった場合や効果が不十分な場合に投与されることから、初回投与後の経過日数と改善率について再投与理由毎に解析した（再々投与エピソードを含まず）。

その結果、再投与エピソードでは、初回投与終了日から再投与までの期間が短いエピソードほど、改善率が有意に高くなることが認められた（図6）。

再投与理由別の改善率は、再燃例81.8%（9/11）、

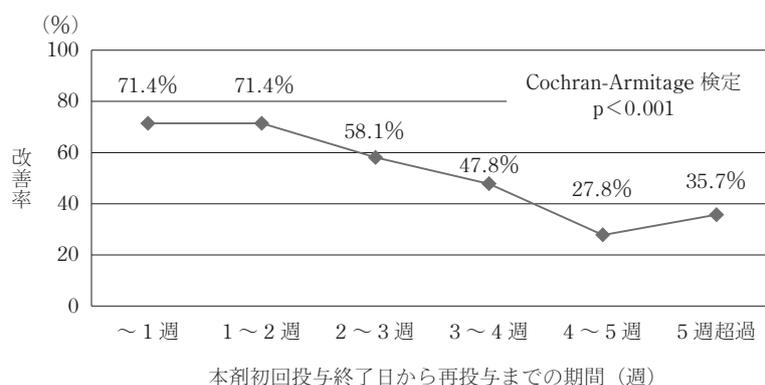


図6 再投与エピソードにおける初回投与終了後から再投与までの期間別改善率

表31 再投与理由別および初回投与終了後から再投与までの期間別の改善率 (解析対象: 再投与エピソード¹⁾)

| 初回投与終了から 再投与までの期間 | FG 1 段階以上改善率 (対象エピソード数) | | | | | | | 検定結果 Cochran- Armitage 検定 |
|----------------------|-------------------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-------------|---------------------------------|
| | ～1週 | 1～2週 | 2～3週 | 3～4週 | 4～5週 | 5週以降 | 合計 | |
| 再燃例 | — | 100.0% (2) | 100.0% (3) | 100.0% (1) | 0.0% (1) | 75.0% (4) | 81.8% (11) | p = 0.194 |
| 効果不十分例 | 100.0% (2) | 100.0% (3) | 100.0% (3) | 80.0% (10) | 25.0% (4) | 0.0% (2) | 70.8% (24) | p = 0.002 |
| 不変・悪化例 | 66.7% (12) | 66.7% (30) | 48.0% (25) | 16.7% (12) | 30.8% (13) | 25.0% (8) | 48.0% (100) | p = 0.001 |

¹⁾ 再々投与エピソードを含まず

効果不十分例 70.8% (17/24), 不変・悪化例 48.0% (48/100) であり, 再々投与エピソードを加えた表 27 の結果と類似した改善率であった。また, 効果不十分例, 不変・悪化例では, 初回投与終了日から再投与までの期間が短いエピソードほど改善率が有意に高くなることが確認された (表 31)。

11. ステロイドパルス療法併用による改善率

GBS 治療においてステロイド単独での使用は効果がないと報告されている⁶⁾が, 重症例の場合はステロイドパルス (以下, SP) 療法がIVIg 療法と併用されることがある。van Koningsveld らは, ランダム化比較試験において SP 療法併用群 (113 例) は, プラセボ群 (112 例) と比較してIVIg 療法 4 週後の FG 1 段階改善率において有意差を認めなかったが, 自立歩行可能な FG2 までに回復する時間が短い傾向にあり, 年齢および FG で補正した場合, またはサイトメガロウイルス感染有無等で補正した場合には, SP 療法併用による 4 週後の FG 1 段階改善率は有意に高かったと報告している³⁵⁾。

本調査での本剤初回投与期間中の SP 療法併用群 92 エピソードについて, 先行感染の種類別に SP 療法非併用群と改善率を比較した。なお, 先行感染の

有無は下痢症状があった症例とその他の感染症状を認めた症例に分けて解析を行った。

その結果, SP 療法併用群全体の改善率は 69.6% であり, SP 療法非併用群の改善率 71.2% との有意差は認められなかった (Fisher 直接確率法 $p = 0.720$)。先行感染の種類別に比較した結果, 下痢症状あり症例における SP 療法併用群の改善率は 68.6% であり, SP 療法非併用群の改善率 68.2% との間に有意差は認められなかった (Fisher 直接確率法 $p = 1.000$)。また, その他の感染症状あり症例における SP 療法併用群の改善率は 68.8% であり, SP 療法非併用群の改善率 79.2% との間に有意差は認められなかった (Fisher 直接確率法 $p = 0.181$)。本剤初回投与前の FG 別および年齢別の改善率も検討したが, SP 療法併用群と SP 療法非併用群との間に有意差は認められなかった。

以上のことから本調査では, IVIg 療法と SP 療法の併用効果は認められなかった。

ま と め

GBS 患者を対象とした本剤の使用成績調査において, 初回投与時および再投与時の副作用発現状況

(副作用の種類, 重篤性, 背景因子別の発現状況)を集計・解析した後に評価した。その結果, 安全性において重大な問題点は認められなかった。また, 有効性についても初回投与エピソードおよび再投与エピソード別に集計・解析した後に評価した。その結果, 有効性において特別に懸念されるような問題はなかった。

以上のことから, GBS患者における本剤の投与に関して, 安全性および有効性は確認されたものと考えられる。

謝 辞

本剤のGBSに関する使用成績調査にご協力いただきました医療機関および先生方へ深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Feasby TE, et al: An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1986; **109**(Pt6): 1115-1126.
- 2) McKhann GM, et al: Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet* 1991; **338** (7): 593-597.
- 3) 斎藤豊和, 他: Guillain-Barré 症候群全国疫学調査: 一次アンケート調査の結果報告. 厚生省免疫性神経疾患調査研究班平成10年度報告書 1999; 59-60.
- 4) 結城伸泰: *Campylobacter jejuni* 感染と Guillain-Barré 症候群, Fisher 症候群—交叉抗原説の証明. *内科* 1995; **75** (3): 389-393.
- 5) Yuki N, et al: Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome. *PNAS* 2004; **101**(31): 11404-11409.
- 6) Hughes RA, et al: Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8) : CD001446.
- 7) Brett RP, et al: Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. *Lancet* 1978; **18**: 1100.
- 8) The Guillain-Barré syndrome Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; **35** (8) : 1096-1104.
- 9) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; **22**(6): 753-761.
- 10) van der Meché FG, et al: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome, Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992; **326** (17) : 1123-1129.
- 11) 野村恭一, 他: Guillain-Barré 症候群に対する免疫グロブリン療法と血漿交換療法とのランダム割付け比較試験. *神経治療学* 2001; **18** (1) : 69-81.
- 12) グロブリンS 第Ⅲ相試験 (小児) 治験総括報告書. 2000.4.20.
- 13) ギラン・バレー症候群. *In*: 神経免疫疾患治療ガイドライン委員会 編: 神経免疫疾患治療ガイドライン. pp. 84-88, 協和企画, 東京, 2004.
- 14) 濱口勝彦, 他 (監修): ギラン・バレー症候群における献血ベニコロン-Iの使用成績調査—中間報告—. *診療と新薬* 2006; **43** (11) : 1175-1190.
- 15) Hughes RA: Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978; **2**(8093): 750-753.
- 16) Oomes PG, et al; Dutch Guillain-Barré Study Group: Liver function disturbances with Guillain-Barré syndrome: a prospective longitudinal study in 100 patients. *Neurology* 1996; **46** (1) : 96-100.
- 17) Raphael JC, et al: Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **71** (2) : 235-238.
- 18) 財団法人化学及血清療法研究所医薬安全管理部, 帝人ファーマ株式会社医薬医療情報部: 乾燥スルホ化人免疫グロブリン (献血ベニコロン®-I) の使用成績調査—川崎病の急性期に対する 2 g/kg 体重単回大量投与の成績を中心とした解析—. *Progress in Medicine* 2007; **27** (9) : 2190-2211.
- 19) 木村 淳 (監修): CIDP, MMN に対する献血グロベニン®-Iの使用成績調査結果. *診療と新薬* 2010; **47** (8) : 764-797.
- 20) 亀井慎太郎, 他: 乾燥スルホ化免疫グロブリン (グロブリンS) のビーグル犬を用いた顆粒球減少確認試験. (財)化学及血清療法研究所 社内報.
- 21) 「ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン」作成委員会 編: ギラン・バレー症候群フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013. 南江堂, 東京, 2013.
- 22) Farcas P, et al: Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; **350**(9093): 1747.
- 23) McGrogan A, et al: The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2009; **32** (2) : 150-163.
- 24) van Koningsveld R, et al: A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2007; **6** (7) : 589-594.
- 25) Hadden RD et al: Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001; **56** (6) : 758-765.
- 26) Visser LH, et al; Dutch Guillain Barré Study Group: Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange.

- Neurology 1999; **53** (3) : 598-604.
- 27) The Italian Guillain-Barré Study Group: The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome. A multicenter prospective study of 297 patients. *Brain* 1996; **119** (pt 6): 2053-2061.
- 28) Rees JH, et al: Anti-ganglioside GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome and their relationship to *Campylobacter jejuni* infection. *Ann Neurol* 1995; **38**(5): 809-816.
- 29) Hughes RA, et al: Intravenous immunoglobulin Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (7): CD002063.
- 30) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group: Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; **349**(9047): 225-230.
- 31) Galldiks N, et al: Selective immune adsorption treatment of severe Guillain-Barré syndrome in the intensive care unit. *Neurocrit Care* 2009; **11** (3) : 317-321.
- 32) Haupt WF, et al: Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *J Neurol Sci* 1996; **137** (2) : 145-149.
- 33) Oczko-Walker M, et al: Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *J Clin Neuromusc Dis* 2010; **12** (2) : 55-61.
- 34) Raphaël JC, et al: Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (7) : CD001798.
- 35) van Koningsveld R, et al: Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004; **363**(9404): 192-196.
-